

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**MEME TÜMÖRLERİNİ GÖRÜNTÜLEMEK İÇİN OPTİK
BİR SİSTEM GELİŞTİRİLMESİ VE IN-VITRO OLARAK
TEST EDİLMESİ**

Tunca NÜZKET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2019-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**MEME TÜMÖRLERİNİ GÖRÜNTÜLEMEK İÇİN OPTİK
BİR SİSTEM GELİŞTİRİLMESİ VE IN-VITRO OLARAK
TEST EDİLMESİ**

Tunca NÜZKET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat CANPOLAT

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2019-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Biyofizik Anabilim Dalı, Biyofizik Programında Y¼ksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 11/04/2019

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Murat CANPOLAT
Akdeniz niversitesi

ye : Prof. Dr. Semir ÖZDEMİR
Akdeniz niversitesi

ye : Prof. Dr. Murat PEHLİVAN
Ege Üniversitesi

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstit¼ M¼d¼r¼

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Tunca NÜZKET

İmza

Tez Danışmanı

Murat CANPOLAT

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitirim ve tez çalışmam boyunca emek veren, yol gösteren ve her zaman destek olan danışman hocam Prof. Dr. Murat CANPOLAT'a,

Yüksek lisans tez çalışmamda deney düzeneği ve görüntü oluşturulmasında yardımları ile katkıda bulunan Tanju MERCAN'a, Yiđit Ali ÜNCÜ'ye,

Tez çalışmasında yapılan cihazın mekanik tasarımlarını gerçekleştiren Öğr. Gör. Yaşar BALBAŐI'ya,

Lisans hayatımdan itibaren sürekli yanımda olan, gerek sosyal gerek akademik hayatta her türlü zorlukta hiçbir desteğini sakınmayan kardeşim Serkan USLU'ya,

Beni her zaman destekleyen çok sevdiğim annem ve ablama teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Tez çalışması kapsamında adjuvan ve neo-adjuvan tedavisi uygulanan hastaların meme tümörlerinin yapısal değişikliklerini belirleyebilecek bir optik sistem tasarımı gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Optik sistemin tasarlanması için optik geometrinin belirlenmesinin ardından elektronik kart tasarımları ve mikro denetleyici yazılımları hazırlandı. Doku benzeri fantomlar ve tümörü temsil eden inklüzyonlar oluşturularak tasarlanan optik sistem ile in-vitro ölçümler alındı. Ölçümlerin tamamlanmasının ardından elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak geri çatım teknikleri uygulandı. Geri çatım teknikleri sonucu elde edilen temel görüntülere görüntü işleme yöntemleri kullanılarak son hali verildi.

Bulgular: Tasarlanan optik sistem ile doku fantomlarında inklüzyonu farklı konumlarda tespit edebilen bir optik görüntüleme sistemi tasarlandı. Tasarlanan sistemin başarısı farklı konumlardaki inklüzyonu bulabilmesi ve büyüklüğünü değerlendirebilmesi ile test edildi.

Sonuç: Geliştirilen optik sistem ile doku fantomları üzerinde alınan ölçümlerde ve oluşturulan görüntülerde 15 mm, 20 mm ve 25 mm derinliklerinde farklı konumlarda olan inklüzyonların konumları bulundu ve elde edilen görüntülerde inklüzyon boyutlarının gerçek boyutlar ile korele olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: meme tümörü, difüz optik görüntüleme, adjuvan terapi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to design an optical system that can determine the structural changes of breast tumors in patients during adjuvant and neo-adjuvant therapy.

Method: After the determination of the optical geometry for the design of the optical system, electronic card designs and microcontroller software were prepared. Tissue-like phantoms and inclusion that representing the tumor were performed and in-vitro measurements were taken with the optical system. After the measurements, the data were transferred to the computer and reconstruction techniques were performed. The basic images obtained as a result of reconstruction techniques and finalized by using image processing methods.

Results: Developed optical imaging system was used to detect inclusion in different locations in the tissue phantoms. The success of the developed system was tested with the ability to find the inclusion in different positions with its dimensions in the tissue phantoms.

Conclusion: The developed optical system was used to acquire data from the breast phantoms with the inclusions at different depths of 15 mm, 20 mm, 25 mm and locations. After the reconstruction, locations, and size of the inclusions defined correctly as the actual location and sizes.

Key words: breast cancer, diffuse optical imaging, adjuvant therapy

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| TABLolar DİZİNİ | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | viii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Meme Kanseri | 2 |
| 2.2. Meme Kanserinde Tanı | 4 |
| 2.2.1. Mamografi | 5 |
| 2.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme | 5 |
| 2.3. Meme Kanserinde Tedavi | 6 |
| 2.3.1. Adjuvan Terapi | 7 |
| 2.4. Doku Optiği | 9 |
| 2.4.1. Işık Doku Etkileşimi | 9 |
| 2.4.2. Farklı Doku Tiplerinin Optik Özellikleri | 12 |
| 2.5. Meme Kanserinde Kullanılan Optik Görüntüleme Sistemleri | 15 |
| 2.5.1. Optik Geometri | 15 |
| 2.5.2. Işığın Modülasyonu | 16 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 20 |
| 3.1. Optik Sistemin Tasarlanması | 20 |
| 3.1.1. Işık Kaynağı Seçimi | 20 |
| 3.1.2. Optik Geometri | 21 |
| 3.1.3. Elektronik Tasarım | 22 |
| 3.2. In-vitro DeneYler | 26 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.1. Monte Carlo Simülasyonu | 30 |
| 3.2.2. Geri Çatım Yöntemleri Kullanarak Görüntünün Oluşturulması | 33 |
| 4. BULGULAR | 39 |
| 4.1. İn-vitro Ölçüm Sonuçları | 39 |
| 4.2. Geri Çatım Algoritmaları Sonucu Oluşturulan Görüntüler | 43 |
| 5. TARTIŞMA | 48 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 51 |
| KAYNAKLAR | 52 |
| ÖZGEÇMİŞ | 58 |

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2.1. Oncotype-DX'e göre sınıflandırma ve prediktif tedavi | 7 |
| Tablo 2.2. HER-2/neu – meme kanserinde adjuvan tedavi | 8 |
| Tablo 2.3. HER-2 ve hormon reseptör durumuna göre tedavi | 9 |
| Tablo 2.4. Farklı doku tiplerinin optik özellikleri | 13 |



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|--------------------|---|----|
| Şekil 2.1. | Türkiye ve dünyada meme kanseri insidans ve mortalite oranları | 3 |
| Şekil 2.2. | Dünyadaki kanser türleri oranları dağılımı | 3 |
| Şekil 2.3. | Türkiye'deki kanser türleri dağılımları | 4 |
| Şekil 2.4. | Işığın farklı ortamlarda saçılması | 10 |
| Şekil 2.5. | Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin absorpsiyon spektrumları | 11 |
| Şekil 2.6. | Işık şiddetinde meydana gelen değişim (Sevim, 2016) | 11 |
| Şekil 2.7. | Geçirgenlik ve geri yansıma geometrilerinde ölçüm | 16 |
| Şekil 2.8. | Zaman tabanlı optik görüntüleme sistemi çalışma prensibi | 17 |
| Şekil 2.9. | Frekans tabanlı optik görüntüleme sistemleri temel çalışma prensibi | 18 |
| Şekil 2.10. | Sürekli mod optik görüntüleme sistemleri | 19 |
| Şekil 3.1. | LED'in spectral çıktısı | 21 |
| Şekil 3.2. | LED ve foto dedektörlerin yerleşimi | 21 |
| Şekil 3.3. | Geliştirilen optik sistemin ölçüm alınan LED ve fotodiyotlarda oluşan alt yüzü solda, görüntünün oluşturulduğu üst yüzeyi ekran olup sağda şematik olarak gösterilmektedir. | 22 |
| Şekil 3.4. | Optik prob için tasarlanan elektronik kartlar | 23 |
| Şekil 3.5. | Kullanılan dokunmatik TFT ekran ve kontrol ünitesi | 23 |

| | | |
|--------------------|---|----|
| Şekil 3.6. | Tasarlanan optik prob sisteminin solda ekran görüntüsü sağda ise ölçüm alınan yüzey görüntüsü. | 24 |
| Şekil 3.7. | Hazırlanan yazılımın akış diyagramı | 25 |
| Şekil 3.8. | Veri aktarımı için hazırlanan arayüzün görüntüsü | 26 |
| Şekil 3.9. | In-vitro deney düzeneği | 28 |
| Şekil 3.10. | Deney düzeneği | 29 |
| Şekil 3.11. | Ölçüm sistemi | 29 |
| Şekil 3.12. | Bir kaynak-dedektör için ağırlık matrisi | 31 |
| Şekil 3.13. | Tüm kaynak-dedektör eşleşmeleri için ağırlık matrisleri | 32 |
| Şekil 3.14. | Üç boyutlu MC simülasyonu | 33 |
| Şekil 3.15. | Piksellerin dağılımı | 35 |
| Şekil 3.16. | Görüntü İşleme Yöntemleri Akış Diyagramı | 37 |
| Şekil 4.1. | 760nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun tam orta noktasında iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri | 40 |
| Şekil 4.2. | 850nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun tam orta noktasında iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri | 40 |
| Şekil 4.3. | 760nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun sağında iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri | 41 |
| Şekil 4.4. | 850nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun sağında iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri | 41 |

| | | |
|--------------------|---|----|
| Şekil 4.5. | 760nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun solunda iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri | 42 |
| Şekil 4.6. | 850nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun solunda iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri | 42 |
| Şekil 4.7. | İnklüzyon optik probun ortasında iken oluşturulan görüntü | 44 |
| Şekil 4.8. | İnklüzyon optik probun sağında iken oluşturulan görüntü | 44 |
| Şekil 4.9. | İnklüzyon optik probun solunda iken oluşturulan görüntü | 45 |
| Şekil 4.10. | İnklüzyon optik probun ortasında iken oluşturulan görüntü | 46 |
| Şekil 4.11. | İnklüzyon optik probun sağında iken oluşturulan görüntü | 46 |
| Şekil 4.12. | İnklüzyon optik probun solunda iken oluşturulan görüntü | 47 |

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|------------------|---|
| ALN | : Aksiyel Lenf Nodu |
| ART | : Algebraic Reconstruction Technique |
| CW | : Continuous Wave |
| DOG | : Difüz Optik Görüntüleme |
| DOT | : Difüz Optik Tomografi |
| ER | : Östrojen Reseptörü |
| HER-2/neu | : İnsan Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü -2 |
| ICG | : İndosiyanın Yeşili |
| MC | : Monte Carlo |
| MRG | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| PR | : Progesteron Reseptörü |
| PWM | : Pulse With Modulation |
| RF | : Frequency Resolved |
| RS | : Rekürrens Skoru |
| SIRT | : Simultaneous Iterative Reconstruction Technique |
| TR | : Time Resolved |
| US | : Ultrasonografi |

1. GİRİŞ

Meme kanseri ülkemizde ve dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Yapılan prevalans ve insidans çalışmaları göstermektedir ki meme kanserli birey sayısı her geçen gün artmaktadır. Ancak burada önemli bir durum meme kanserli birey sayısı artmasına rağmen mortalite oranları azalmaktadır. Bu da gelişen medikal tedavi ve birçok çalışmada bahsedildiği üzere erken evre tanısının konulması ile ilişkilidir (Ozmen, 2012).

Mortalite oranının daha da azaltılması için erken evrede meme tümörlerinin belirlenmesini sağlayacak yeni görüntüleme teknikleri araştırılmaktadır. Difüz optik görüntüleme (DOG) sistemleri noninvazif olması, herhangi bir radyasyon ya da radyoaktif madde kullanımını gerektirmemesi, kolay kullanımı gibi avantajları sayesinde kullanımı giderek artan görüntüleme sistemleri haline gelmiştir (Boas ve ark., 2016). Bu sebep ile tez çalışması kapsamında özellikle adjuvan ve neo-adjuvan tedavi sırasında tedavinin etkinliğini izleme açısında meme tümörlerinin yapısında meydana gelen değişimleri belirleyebilecek bir optik görüntüleme sistemi tasarlandı.

Tasarlanan sistem sekiz kaynak-sekiz dedektörden oluşmakta ve her bir ışık kaynağında iki farklı dalga boyunda ışık yer almaktadır. Her bir kaynaktan ışık gönderildiğinde sekiz dedektörden okuma yapılmaktadır. Bu sayede ilgili ölçüm bölgesi 64'lük bir veri matrisi ile taranabilmektedir. Geliştirilen optik sistem in-vitro koşullarda meme dokusu benzeri fantomlar oluşturularak ve bu fantomlara tümörü temsil eden inklüzyonlar eklenerek denendi.

In-vitro koşulların tamamlanmasının ardından elde edilen verilere geri çatım algoritmaları uygulanarak temel görüntüler elde edildi. Bunun ardından görüntü işleme yöntemleri kullanılarak tümörlü dokuyu temsil eden inklüzyon görüntülerine son hali verildi.

İnküzyonu farklı konumlara koyarak optik sistemin inklüzyonların konumlarını belirleyip belirleyemediği ve boyutunun gerçeğe ne kadar yakın olduğu incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

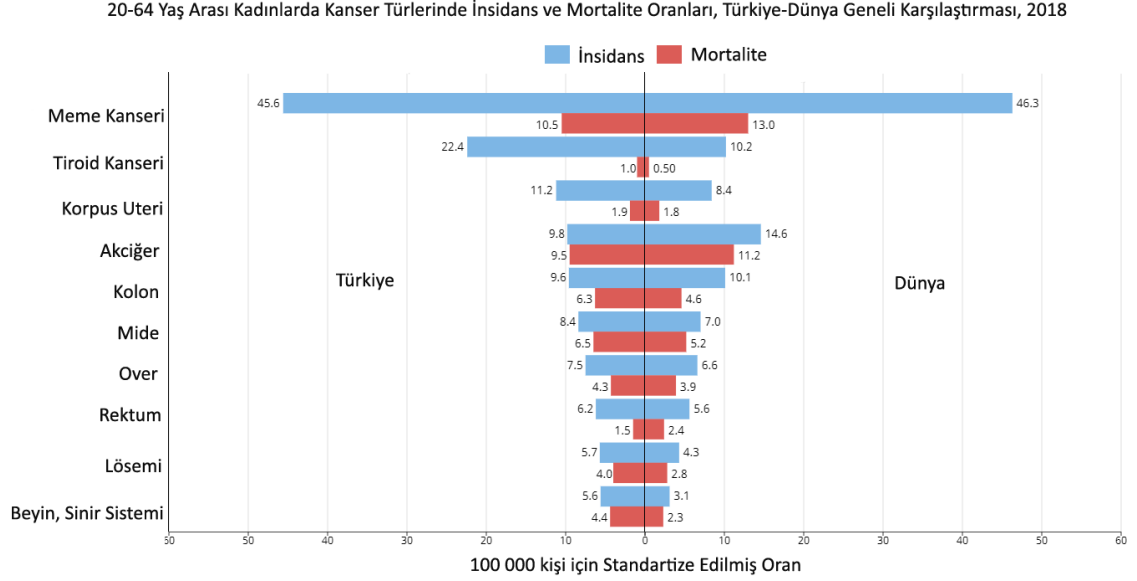
2.1. Meme Kanseri

İnsanlarda meme dokusu meme bezi (glandula mammaria), meme bezi üzerinde bulunan deri ve bağ dokusundan oluşur. Meme bezi yaklaşık 15-20 meme lobundan oluşur ve subkutan olarak torasik duvarın anterior ve lateralinde bulunmaktadır. Meme dokusunda işlevini yitiren hücrelerin apoptozisten kaçınarak bölünmeye ve çoğalmaya devam etmesi sonucu tümör yapıları oluşmaktadır (Ozmen, 2012).

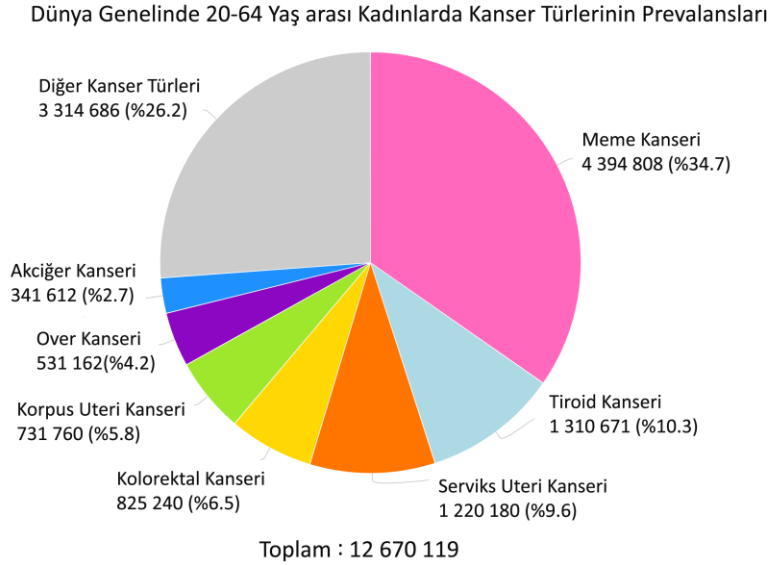
Tümörlü yapıların hepsi kanser özelliği taşımamaktadır. Tümörler, iyi huylu tümörler (benign) ya da kötü huylu (malign) tümörler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Benign tümörler kanser değildir. Yavaş büyüme ve sınırlı yayılım özelliklerine sahiptirler. Metastaz oluşturmazlar. Zaman içerisinde küçülüp kaybolabileceği gibi büyümeleri de durabilir. Ancak bazı malign yapıların ön basamağı da olabilirler. Malign tümörler ise benign yapıların aksine daha agresif büyüme ve metastaz yapma özelliklerine sahiptir. Meme kanserleri genellikle meme kanallarındaki hücrelerden dolayı oluşur ve duktal kanser olarak isimlendirilir (Ozmen, 2012).

Dünya genelinde kanser tanısı ile ilgili istatistiksel çalışmalar incelendiğinde kadınlarda tanısı konulan tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık %24,2'sinin meme kanseri olduğu görülmektedir. Bu oran kanser teşhisi konulan her dört kadından birinde meme kanseri görüldüğünü vurgulamaktadır. Uluslararası Kanser Gözlemevi (Global Cancer Observatory, GLOBOCAN) tarafından yapılan çalışmalara göre araştırmaya dahil olan 185 ülkenin 154'ünde meme kanseri kadınlar arasında en yaygın olanıdır. 2018 yılında yaklaşık 2,1 milyon kadına meme kanseri teşhisinin konulduğu öngörülmektedir. Bu sayı tüm kanser insidansının yaklaşık %11,6'sını oluşturmaktadır. Ülkeler bazında yaşa göre standardize edilmiş tüm yaş grupları içinde insidans oranları incelendiğinde ise Belçika'nın en yüksek değerde olduğu görülmektedir (ülke kanser insidans değeri: 113,2). Ülkemizde bu değer daha düşük olduğu görülmektedir (ülke kanser insidans değeri: 46,6). 30-60 yaş arasındaki kadın popülasyonu için insidans incelendiğinde ise bu değer 93,4'e çıktığı görülmektedir (<http://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim Tarihi: 11 Mart 2019).

Şekil 2.1’de dünya genelinde ve ülkemizde meme kanserinin tüm kanserler oranı, Şekil 2.2’de meme kanserinin dünya genelinde diğer kanser türleri ile karşılaştırılması, Şekil 2.3’de ise ülkemizde meme kanserinin diğer kanser türleri ile karşılaştırılması verilmiştir. Mavi barlar görülme sıklığını, kırmızı barlar ise mortalite oranlarını göstermektedir.

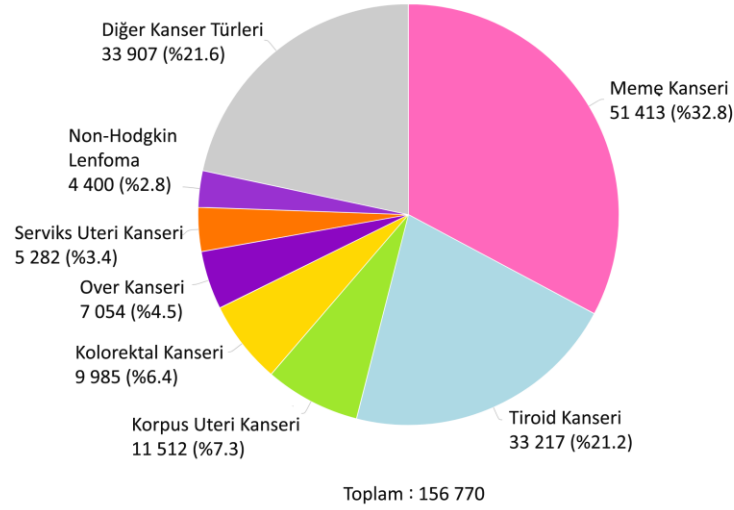


Şekil 2.1. Türkiye ve dünyada meme kanseri insidans ve mortalite oranları



Şekil 2.2. Dünyadaki kanser türleri oranları dağılımı

Türkiye’de 20-64 Yaş Arası Kadınlarda Kansere Türlerinin Prevalansları



Şekil 2.3. Türkiye’deki kanser türleri dağılımları

2.2. Meme Kanseri Tanı

Meme kanserinde kesin tanının konulması için birçok görüntüleme tekniğinden yararlanılmaktadır. Radyolojik görüntüleme ya da klinikte kullanılan adıyla radyodiyagnostik yöntemler insan vücudunun belirli bir kısmının ya da tümünün medikal amaçlı görüntülerinin çıkarılmasıdır (Mettler, 2018). Bu görüntüler radyolojik, elektriksel veya ses gibi farklı yöntemlerle kullanılarak üretilir. Radyolojik görüntüleme vücudun kesitsel görüntüsünün çıkarılması amacıyla x-ışınları, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya ultrasonografi (US) kullanılır (Sprawis, 1987). Bu cihazlar aracılığıyla yapılan görüntülemeye radyolojik görüntüleme; elde edilen görüntüleri incelemeyi araştıran bilim dalına ise radyoloji adı verilir.

Meme tümörlerinin değerlendirilmesinde bu yöntemlerin en sık kullanılan ve bilineni mamografi yöntemidir (Smith, 2003). Hem tarama hem de tanıya yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi, cerrahi biyopsi gibi yöntemlerden de yararlanılmaktadır. En sık kullanılan yöntemler olan mamografi, MRG alt başlıklar altında detaylı olarak ele alınmıştır.

2.2.1. Mamografi

Görüntüleme cihazlarında kullanılan x-ışınlarının hassas dokulara zarar verebilmesi sebebiyle meme dokusu için ayrı bir teknik geliştirilmiştir. Bu teknik mamografi olarak adlandırılmaktadır ve halen en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Mamografi cihazları konvansiyonel ve dijital olarak ikiye ayrılmaktadır. Konvansiyonel cihazlarda görüntüleme tekniği film/ekran sistemi ile yapılırken, dijital cihazlarda dedektör sistemi kullanılarak yapılmaktadır. Bu farklılıklarının dışında her iki sistem de temel olarak x-ışını tüpü ve jeneratörü, kompresyon tablası ve konsel alt birimlerinden oluşmaktadır (Whitman ve Haygood, 2012).

Düşük enerjili x-ışınının dokuya gönderilmesi sonucu x-ışını dokuda azalır ve dokuya zarar vermez. Tumor dokusundaki kalsifikasyonlar (kalsiyum tuzları) x-ışınlarını daha fazla absorplamaktadır (Lamel, 1981). Bu nedenle kalsifikasyonlar mamografik görüntüde parlak noktalar olarak belirmektedir. Meme dokusunda kalsifikasyonların görülmesi tümör varlığını göstermektedir. Yağlı dokunun bez dokuya göre x-ışınlarını zayıflatma oranı daha düşüktür. Bu sayede daha rahat ölçüm alınabilmektedir. Bu nedenle yaşlılarda mamografi daha yüksek bir doğruluk ile çalışmakta iken daha düşük yaşta kadınlarda mamografinin özgünlüğü ve duyarlılığı azalmaktadır (Tukel, 2002). Kırk yaşının altındaki kadınlarda mamografi özgünlüğü ve duyarlılığı çok düşük olduğundan, tavsiye edilmemektedir. Dedektörler aracılığıyla algılanan x-ışını elektriksel sinyale dönüştürülür. Gerekli analizlerin yapılabilmesi için sinyal amplifiye edilir ve Fourier dönüşümü gibi gerekli sinyal analiz yöntemleri uygulanır (Fries, 2000).

2.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG cihazları manyetik alan etkisindeki tek atom numaralı atomların manyetik alan yönüne yönelmesi ve ilgili frekansta salınım yapmaları prensibine dayanarak çalışır. Bu atomlara salınım frekansında ve manyetik alana dik olarak radyo dalgaları uygulanır. Bunun sonucunda atomlar rezonansa gelerek radyo dalgaları yönüne yönelirler. Daha sonra radyo dalgası kesildiğinde atomlar eski konumlarına yönelirken oluşturdukları

manyetik alan şiddeti voksel bazında ölçülerek görüntü oluşturulmaktadır (Bronzino ve Peterson, 2015).

MRG cihazları protonların manyetik alan etkisindeki yönelimlerinden faydalanırlar. Dolayısıyla insan vücudunda önemli bir orana sahip olan H₂O sayesinde protonların etkisi incelenerek birçok farklı anatomik bölgelerde görüntüleme rahatlıkla oluşturulabilmektedir. MRG cihazları bu sayede diğer görüntüleme tekniklere oranla özellikle yumuşak dokuda görüntülemenin yapılması gerektiği alanlarda üstünlüklere sahiptir (Fries, 2000). Cihazın diğer görüntüleme yöntemlerine oranla doku kontrastı özelliği çok yüksektir. Bu sayede yüksek sensitiviteye sahiptir ve birçok patolojik doku ve lezyonun görüntülenmesi yapılabilmektedir. Ancak bazı patolojik dokuların özelliklerinin benzer olması sebebiyle MRG cihazlarının spesifitesi düşüktür. Bu anlamda operatör bağımlı olarak adlandırılmaktadır (Aston, 1990; Carr ve Brown, 1993).

Bir diğer önemli durum ise Ca⁺² açısından zengin kemikli yapılarda görüntü elde edilemez. Bu durum Ca⁺²' un atom dizilişinde tek elektron çiftinin olmaması sebebiyle manyetik alan etkisinde yönelim göstermemesinden kaynaklanmaktadır.

2.3. Meme Kanseri Tedavi

St Gallen Konsensus konferansında alınan kararlara göre tümörün özellikleri doğrultusunda hastalar üç sınıfa ayrılmıştır; düşük, orta ve yüksek risk grupları. Bu sayede adjuvan tedavi kararını belirlemede bir çizelge oluşturulmuştur. Ancak bu çizelgeden yararlanılsa da adjuvan tedavinin yönetimi de önemli bir konudur. Bu sebeple risk skorlarının belirlenip adjuvan tedavi kararının yönetilmesi amacıyla birçok gen çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda gen profilinden yararlanılmaktadır. Gen profiline, yani gen ekspresyonuna göre aksilla tutulumu olmayan hastalarda klinik izlem ve tedavi süreci belirlenebilmektedir (Van't Veer ve ark., 2002; Buyse ve ark., 2006; Cardoso ve ark., 2008; Goldhirsch ve ark., 2009).

Oncotype-DX sistemi 21 gen ile yapılmıştır ve gen profili tayini parafin bloklardan yapılmaktadır. Bu sayede tedavi planlanmasında zorlanılan hastalarda hekimlere yardımcı olabilmektedir. Bu gen analizinden elde edilen profile göre hastalar yine aynı üç gruba

daha kantitatif veriler ile ayrılabilir. NSABP B20 çalışmasından elde edilen sonuçlara göre Oncotype-DX ile belirlenen rekürrens skorunun (RS), adjuvan kemoterapide elde edilecek yararı belirlemede önemli bir veri sunduğu ispatlanmıştır (Sparano ve Paik, 2008; Mamounas ve ark., 2010).

Çalışmanın verilerine göre RS skorlaması 18'den küçük olan katılımcılar kemoterapiden minimal ya da hiç yarar görmemiştir. RS skorlaması 31'den büyük olan katılımcılarda ise kemoterapiden görülen yarar oldukça fazladır (Mamounas ve ark., 2010). Bu durum Oncotype-DX gen profil tayini ile planlanan tedavinin yalnızca prognostik değil aynı zamanda prediktif değere sahip olduğunu da göstermektedir. Tablo 2-1' de Oncotype-DX'e göre sınıflandırma ve ön görülen tedavi yöntemleri sunulmuştur (Ozmen, 2012). Bu tabloda östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan endotelial büyüme faktörü reseptörü-2' de (HER-2/neu) dikkate alınmaktadır.

Tablo 2.1. Oncotype-DX'e göre sınıflandırma ve prediktif tedavi

| Oncotype DX | | |
|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| ER+/PR+, HER-2/neu | | |
| Düşük Risk (RS<18) | Orta Risk 18-30 | Yüksek Risk >31 |
| Yalnız Endokrin Tedavi | Endokrin Tedavi +/- Kemoterapi | Kemoterapi + Endokrin Tedavi |

2.3.1. Adjuvan Terapi

Meme kanserinde ana tedavi cerrahi süreçtir. Ana tedaviye yardımcı olmak için kullanılan tedavi ise adjuvan sistematik tedavi olarak adlandırılmaktadır. Adjuvan terapide temel amaç meme kanserinin rekürrens risklerini azaltmak ve var olduğu bilinen mikrometastazları yok etmektir. Adjuvan terapide üç farklı yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler kemoterapi, hormonoterapi (tamoksifen, aromataz inhibitörleri ve over supresyonu veya ablasyonu) ve anti-HER2 tedavi yöntemleridir (Ozmen, 2012).

1976 yılında adjuvan polikemoterapinin erken evredeki meme kanserlerinde hayatta kalma süresini uzattığının yayınlanmasının ardından adjuvan tedavi ile ilgili araştırma

süreçleri hızlanmış ve önemli sonuçlar alınmıştır (Bonadonna ve ark., 1976). 1995 yılında 102 kanserli hastanın katılımıyla yapılan meta analiz çalışmasında da adjuvan tedavi olarak tek ilaç kullanılmasının mı yoksa polikemoterapi kullanılmasının mı daha etkili olduğu araştırılmış ve polikemoterapinin daha etkili olduğu bulunmuştur (Jahkola ve ark., 1998). 2005 yılında aynı çalışma grubu tarafından yapılan yeni meta analiz çalışması ile adjuvan kemoterapinin aksiyel lenf nodu (ALN) tutulumu olan ve özellikle Hormon Reseptörü (HR) - olan meme kanserlerinde daha etkili olduğu bulunmuştur (Early-Breast-Cancer-Trialists'-Collaborative-Group, 2005). Bu çalışmaların devamında tedaviye antiasiklinler ve daha sonra da taksanların eklenmesi ile sağkalım süresinin uzadığı görülmüştür.

Meme kanserinde adjuvan tedavinin seyri ile ilgili prediktif biomarkerlar olan HER-2/neu ve HR durumuna göre şekillenmektedir. Tablo 2-2’de HER-2/neu, Tablo 2-3’de HER-2 ve HR durumuna göre tedavi seçimleri belirtilmiştir (Ozmen, 2012).

Tablo 2.2. HER-2/neu – meme kanserinde adjuvan tedavi

| Meme Kanseri (HER-2/neu -) | | |
|--|---------------|-------------|
| ALN negatif | | ALN pozitif |
| ER/PR pozitif | ER/PR negatif | Kemoterapi |
| Riske göre kemoterapi ve endokrin tedavi | Kemoterapi | |

Tablo 2.3. HER-2 ve hormon reseptör durumuna göre tedavi

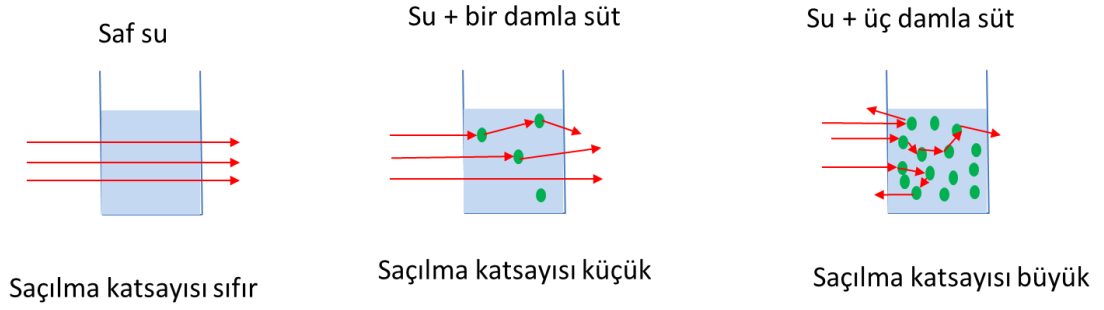
| | Hormon Reseptörleri Pozitif | Hormon Reseptörleri Negatif |
|---------------|--|--------------------------------|
| HER-2 negatif | Endokrin tedavi ve riske göre ± Kemoterapi | Kemoterapi |
| HER-2 pozitif | Kemoterapi ± Endokrin tedavi + Anti HER-2 tedavi | Kemoterapi ± Anti HER-2 tedavi |

Belirtilen tablolardaki tedavi protokolleri temel sınıflandırmaya göre genel kapsamlı uygulanacak tedavileri yansıtmaktadır. Meme kanserinde kullanılmakta olan farklı tedavi yöntemleri ve detaylı doz kullanımları konusunda oluşturulan protokoller farklı kılavuzlarda yer almaktadır ve konsorsiyumlar tarafından belirli aralıklar ile güncellenmektedir (Ozmen, 2012).

2.4. Doku Optiği

2.4.1. Işık Doku Etkileşimi

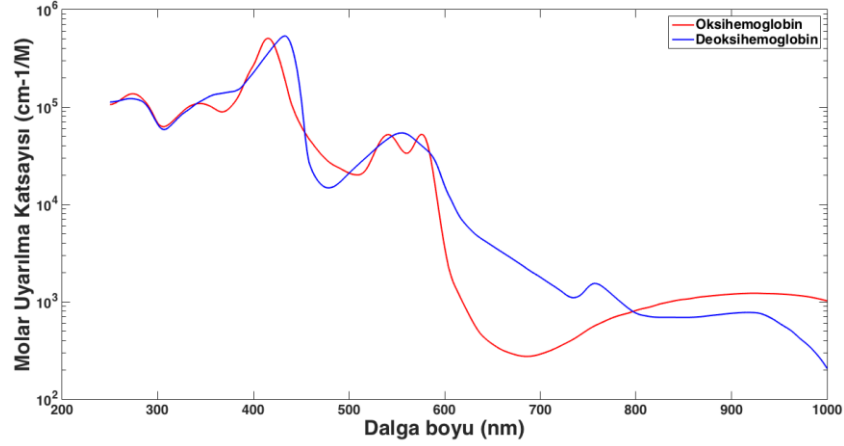
Işık doku içerisine girdiğinde saçılarak ve absorplanarak ilerler. Dokunun heterojen yapısından dolayı ışığı kırma indisi değişmektedir. Işığı kırma indisi farklı olan iki yüzey arasında ışık yön değiştirir, buna saçılma denilmektedir. Hücreler arası sıvının (su) ışığı kırma indisi 1,32 ve hücre zarını oluşturan lipidlerin ışığı kırma indisi 1,43 tür. Dokuda saçılma hücreler arasındaki sıvıda ilerleyen bir fotonon hücre yüzeyi ile karşılaşması sonucu oluşmaktadır. Şekil 2.4 de su içinde hiç saçıcının olmadığı, az saçıcının olduğu ve çok fazla saçıcının olduğu üç durum gösterilmektedir. Birinci durumda ışığın saçılma katsayısı sıfır, ikinci durumda ise üçe göre daha küçüktür.



Şekil 2.4. Işığın farklı ortamlarda saçılması

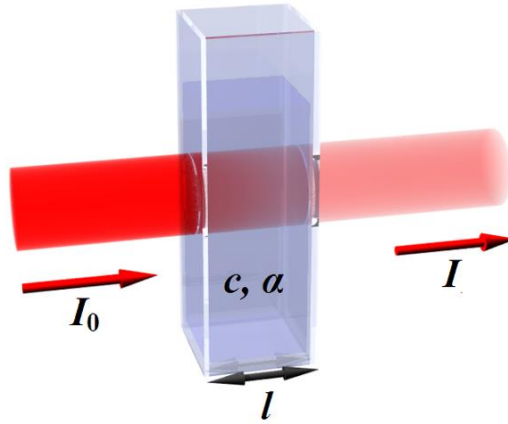
Absorplanma ise kromofor olarak adlandırılan moleküllerin dokuda elektromanyetik dalgayı soğurarak gönderilen ışığın şiddetinin değişmesidir. Her kromoforun biyokimyasal yapısına bağlı olarak farklı absorpsiyon spektrumları vardır. Doku optiğinde sıklıkla kullanılan oksihemoglobin, deoksihemoglobin kromoforlarının absorpsiyon spektrumları Şekil 2.5’de sunulduğu gibidir.

700 – 900 nm dalga boyları arasındaki ışık “body window” olarak adlandırılmaktadır. Bu dalga boyları arasında su, melanin, oksid – deoksi hemoglobin gibi kromoforların absorpsiyon katsayıları göreceli olarak daha düşüktür. Bu da görünür dalga boyuna göre ışığın daha derine penetre olabildiğini sağlar. Bu sayede belirtilen dalga boyu aralığı ışığı biyolojik canlılarda görüntüleme ve teşhis amaçlı kullanmamıza imkan verir (Boas ve ark., 2016).



Şekil 2.5. Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin absorpsiyon spektrumları

Lambert-Beer yasasından faydalanarak ışığın absorpsiyonu matematiksel olarak açıklanmaktadır. Bu yasa ışığın bir ortamdan diğerine geçerken ışık şiddetinde meydana gelen değişimin optik yol ile nasıl değiştiğini belirtir. Şekil 2.6'da temsili gösterimi belirtilmiştir. En genel ifadesiyle Lambert yasası Eş. 2.1' de gösterildiği gibidir.



Şekil 2.6. Işık şiddetinde meydana gelen değişim (Sevim, 2016)

$$\partial I(\lambda) = -\alpha(\lambda) \cdot c \cdot I(\lambda) \cdot \partial x \quad 2.1$$

Eşitlik-1'in integrali alınarak Eş. 2.2 elde edilir. Bu eşitlik geçen ışığın şiddetindeki değişimi göstermektedir.

$$I(\lambda) = I_0(\lambda).e^{-\alpha(\lambda).c.l} \quad 2.2$$

Bu denklemdeki “ α ” molar absorpsiyon katsayısını, c ilgili çözeltinin molar derişimini, “ l ” ışığın çözelti içinde kat ettiği yolu, “ I_0 ” giren ışığın şiddetini, “ I ” ortamı terk eden ışık şiddetini ifade eder.

Beer yasası ile absorpsiyon katsayısı Eş. 2.3’ de belirtilen şekilde ifade edilir.

$$\mu_a(\lambda) = \varepsilon(\lambda)c \quad 2.3$$

Bu eşitlikte de “ $\varepsilon(\lambda)$ ” absorblayan kromoforun molar uyarılma katsayısıdır ve dalga boyuna bağımlı olarak tanımlanmıştır. “ c ” ise çözeltinin molar derişimidir.

Bu iki yasanın birleştirilmesi Beer-Lambert yasası olarak adlandırılır ve Eşitlik-4’te belirtildiği gibidir.

$$I(\lambda) = I_0(\lambda).e^{-\mu_a(\lambda).l} \quad 2.4$$

Eşitlik 2-4’ün çözümü absorpsiyon katsayısı değerini verir. Absorpsiyon değeri aynı zamanda ışığın bir ortamdan geçerken şiddetinin değişim oranıdır ve Denklem-5’de gösterilmiştir. “ A ” absorpsiyon değişimini ifade eder.

$$A = -\log \frac{I}{I_0} \quad 2.5$$

2.4.2. Farklı Doku Tiplerinin Optik Özellikleri

Dokuların biyokimyasal özelliklerine göre ışık ile etkileşimlerini sağlayan kromofor yapıları ve bu kromoforların konsantrasyonları farklılık göstermektedir. Buna bağılı olarak hangi dalga boyundaki ışığın dokuda daha iyi absorblandığı da değişmektedir. Tablo 2.1’ de farklı doku tiplerinin farklı dalga boylarındaki ışık için absorpsiyon ve saçılma katsayıları belirtilmiştir. Doku optiğinde kullanılacak sistemlerin özelliklerine bu absorpsiyon ve saçılma karakteristiklerine göre karar verilmektedir.

Tablo 2.4. Farklı doku tiplerinin optik özellikleri

| Doku | λ , nm | μ_a , cm ⁻¹ | μ_s' , cm ⁻¹ | Referans |
|--|----------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Cilt (Kafkas) (n = 21) | 700 | 0.48(0.11) | 16.7(2.3) | (A. Bashkatov ve ark., 2005) |
| | 800 | 0.43(0.11) | 14.0(1.9) | |
| İnsan Epidermis (n = 10) | 700 | 0.89 | 22.97 | (Marchesini ve ark., 1992) |
| | 800 | 0.35 | 21.27 | |
| İnsan Dermis (n=8) | 700 | 1.53(0.25) | 26.4(2.5) | (Salomatina ve ark., 2006) |
| | 800 | 1.22(0.21) | 22.5(2.3) | |
| İnsan Subkutan yağ dokusu (n=6) | 700 | 1.11(0.05) | 12.2(4.4) | (A. Bashkatov ve ark., 2005) |
| | 800 | 1.07(0.11) | 11.6(4.6) | |
| | 1000 | 1.06(0.06) | 9.39(3.3) | |
| Human sklera (n = 10) | 700 | 0.59(0.21) | 36.68(4.92) | (A. Bashkatov ve ark., 2010) |
| | 800 | 0.48(0.21) | 31.47(4.51) | |
| İnsan Trabeküler ağ dokusu (n = 10) | 700 | 0.70 | Eki.34 | (Farrar ve ark., 1999) |
| | 750 | 0.32 | Eyl.89 | |
| | 800 | 0.16 | Eyl.56 | |
| İnsan beyaz cehver (n = 19) | 700 | Oca.42 | 47.70 | (Gebhart ve ark., 2006) |
| | 800 | Oca.35 | 41.64 | |
| İnsan gri cehver (n = 25) | 700 | Oca.41 | Eyl.18 | |
| | 800 | 1.Tem | 8.00 | |
| Tümör (glioma) (n = 39) | 700 | Oca.42 | 18.34 | |
| | 800 | Oca.35 | 15.58 | |
| İnsan kraniyel kemik (n = 10) | 800 | 0.11(0.02) | 19.48(1.52) | (A. N. Bashkatov ve ark., 2006) |
| | 900 | 0.15(0.02) | 18.03(1.19) | |

Tablo 2.5. (Devamı) Farklı doku tiplerinin optik özellikleri

| Doku | λ , nm | μ_a , cm ⁻¹ | μ_s' , cm ⁻¹ | Referans |
|--|----------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| İnsan serebellum (n = 7) | 700 | 0.58 | 0.890 | (Tuchin, 2002) |
| | 800 | 0.58 | 0.896 | |
| İnsan ponz (n = 7) | 700 | 0.48 | 0.917 | |
| | 800 | 0.67 | 0.919 | |
| Beyin tümörü (Meningioma) (n = 6) | 700 | 0.30 | 0.956 | |
| | 800 | 0.23 | 0.959 | |
| İnsan dura mater (n = 10) | 650 | 0.70 | 15.51 | (Genina ve ark., 2005) |
| | 700 | 0.74 | 13.99 | |
| İnsan meme dokusu (normal glandüler doku) (n = 3) | 700 | 0.48 | 0.965 | (Peters ve ark., 1990) |
| | 800 | 0.55 | 0.965 | |
| | 900 | 0.67 | 0.965 | |
| İnsan meme dokusu (normal yağ doku) (n = 7) | 700 | 0.81 | 0.9749 | |
| | 800 | 0.82 | 0.976 | |
| | 900 | 0.84 | 0.976 | |
| İnsan meme dokusu (fibrosistik doku) (n = 8) | 700 | 0.24 | 0.978 | |
| | 800 | 0.28 | 0.981 | |
| | 900 | 0.39 | 0.981 | |
| İnsan meme dokusu (fibroadenoma) (n = 6) | 700 | 0.53 | 0.982 | |
| | 800 | 0.34 | 0.983 | |
| | 900 | 0.79 | 0.983 | |
| İnsan meme dokusu (ductal karsinoma) (n = 9) | 700 | 0.44 | 0.961 | |
| | 800 | 0.34 | 0.962 | |
| | 900 | 0.45 | 0.957 | |

2.5.Meme Kanserinde Kullanılan Optik Görüntüleme Sistemleri

Meme kanserinde kullanılan optik görüntüleme sistemlerini ışık doku etkileşimindeki kontrast farkından yararlanarak tümörün varlığını ve şeklini belirleyebilmektedirler. Tümör olan dokuda neoanjiogenezis nedeniyle kanlanma artmaktadır. Kontrast farkının

oluşmasının nedeni de kullanılan ışığın kandaki hemoglobin tarafından daha fazla absorplanmasıdır.

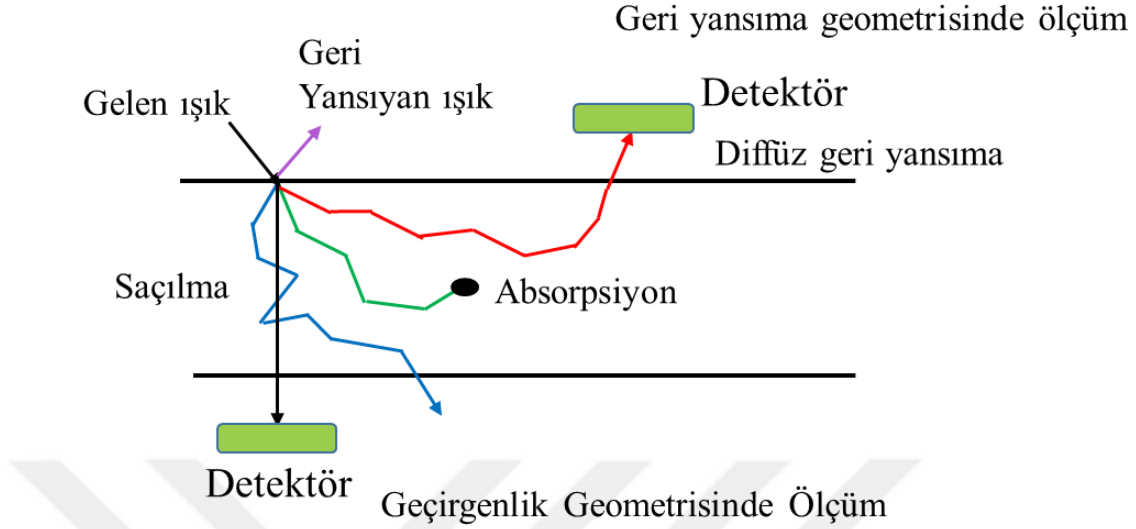
Optik görüntüleme sistemlerini tanımlarken iki temel özellik mevcuttur: kullanılan optik geometri ve ışık kaynağının modülasyonu. Optik geometri ve ışık modülasyonu bu iki alt başlık altında incelenecektir.

2.5.1. Optik Geometri

Lazer mamografi sistemleri optik geometri açısından iki farklı şekilde tasarlanmaktadır. Bunlardan birincisinde, lazer ışını meme dokusuna gönderilmekte ve meme dokusundan geçen ışık şiddeti birçok detektör tarafından ölçülerek geri çatum algoritmaları ile tomografik görüntüler oluşturulmaktadır. Bu yöntem ile yapılan çalışmalarda memenin şekli simetrik olmadığından artefaktlar oluşmakta ve bu da sistemin duyarlılığını ve özgüllüğünü azaltmaktadır (Marchesini ve ark., 1989; Flock ve ark., 1992; Marchesini ve ark., 1992; Matcher ve ark., 1994).

Lazer mamografisi çalışmalarında kullanılan ikinci yöntem ise geri yansıma geometrisidir. Geri yansıma geometrisinde ise lazer memeye gönderilmekte ve difüzyona uğradıktan sonra aynı yüzeyden geri çıkan ışığın şiddeti ölçülmektedir (Boas ve ark., 2001; Tian ve ark., 2010).

Geri yansıma geometrisinde alınan veriler geri çatum algoritmalarında kullanılarak probun altında kalan meme dokusunun 3D görüntüsü oluşturulmaktadır (Gaudette ve ark., 2000; Yuan, 2000; Kavuri ve ark., 2012; Bhowmik ve ark., 2016). Geri yansıma geometrisi kullanılarak oluşturulan tomografik görüntülerde prob yüzeyi memeye hafifçe temas etmektedir. Bu sayede memenin düz bir yüzey haline gelmesini sağlamaktadır. Bundan dolayı optik ölçümlerde meme yarı sonsuz bir ortam olarak görülmektedir. Sonuç olarak şekle bağlı artefaktlar oluşmamaktadır. Şekil 2-7’de her iki geometri için ışık-doku etkileşiminin temsili görüntülemesi yer almaktadır (Mercan, 2015; Sevim, 2016).

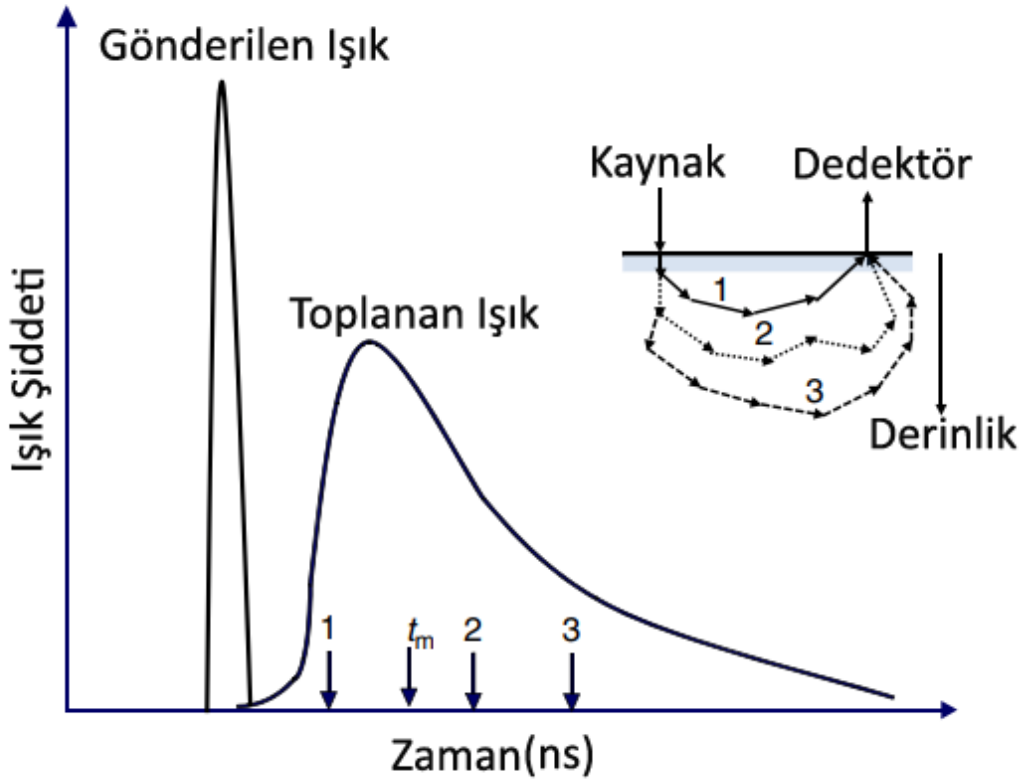


Şekil 2.7. Geçirgenlik ve geri yansıtma geometrilerinde ölçüm

2.5.2. Işığın Modülasyonu

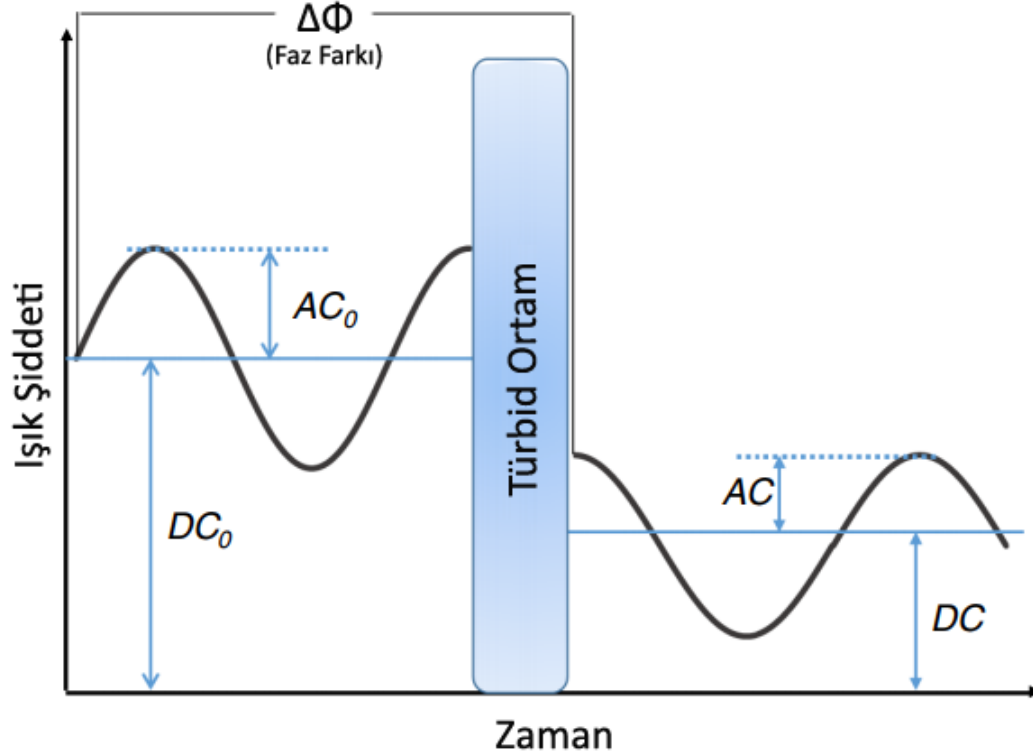
Difüz Optik Tomografi sistemi ışığın modülasyonu yaklaşımı açısından üç farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflar: Zaman tabanlı (TR), Frekans tabanlı (RF) ve Sürekli dalga (CW)'dir. Her üç sistem de ışık-doku etkileşimi temel prensibinde çalışmakta olup birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları mevcuttur (Sevim, 2016).

TR optik görüntüleme sistemleri, doku ile etkileşen fotonların zamansal dağılımını inceleyerek dokunun optik özellikleri hakkında bilgi verirler (Benaron ve Stevenson, 1993; Grosenick ve ark., 1997). Çalışma prensibi en temel anlamda şu şekilde açıklanabilir: Dokuya gönderilen ışık demeti ışık-doku etkileşiminden kaynaklı olarak gecikme paterni gösterir. Farklı zaman dilimlerinde ölçülen ışık şiddetinin doku içinde aldığı yol belirlenir. İki parametre -ışık şiddeti ve zamana bağımlılığı- difüzyon denkleminin zamana bağlı çözümünde kullanılarak, dokunun absorpsiyon ve saçılma katsayıları belirlenir. Bu sistemler dokunun biyokimyasal yapısı hakkında mutlak değerli ölçümler yapabilmesinden dolayı oldukça önemli sonuçlar sunmaktadırlar. Ancak çok yüksek maliyetinden dolayı klinikte kullanımı diğer sistemlere göre daha zordur. Şekil 2.8'de zaman tabanlı optik görüntüleme sistemlerinin şematik gösterimi verilmiştir.



Şekil 2.8. Zaman tabanlı optik görüntüleme sistemi çalışma prensibi

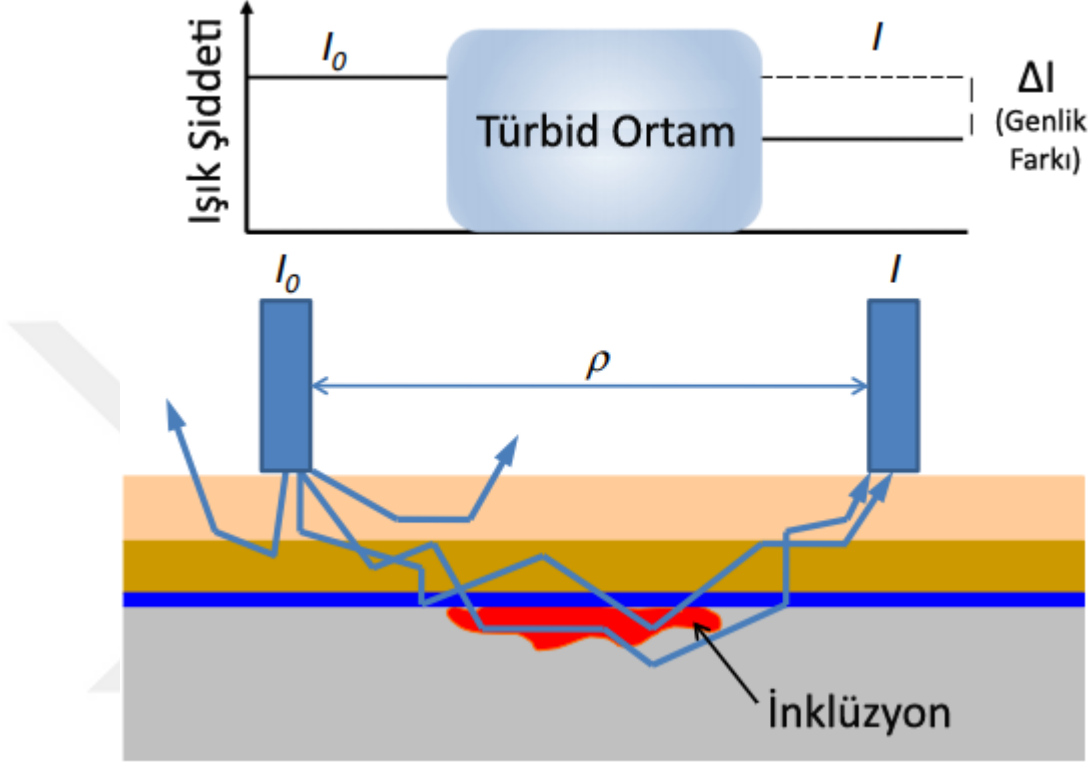
Frekans tabanlı optik görüntüleme sistemlerinde ışık zaman tabanlı sistemlerde olduğu gibi tek bir anlık değil sürekli modda gönderilmektedir. Ancak kaynaktan çıkan ışık farklı frekanslarda modüle edilerek gönderilmektedir. Genellikle 100-300 MHz arasında ışığın modülasyonu sağlanmaktadır. Doku ile etkileşen ışık ve referanstan gelen ışık arasındaki genlik ve faz farklılıklarının incelenmesi ile dokunun biyokimyasal yapısı hakkında bilgi edinilmektedir. Şekil 2.9'da frekans tabanlı optik görüntüleme sistemlerinin temel çalışma prensibi gösterilmiştir (Pogue ve Patterson, 1994; Gratton ve ark., 1997; Chance ve ark., 1998).



Şekil 2.9. Frekans tabanlı optik görüntüleme sistemleri temel çalışma prensibi

Üçüncü sistem ise sürekli mod optik görüntüleme sistemleridir. Işık dokuya sürekli olarak gönderilmektedir (Culver ve ark., 2003). Işık dokuya girdikten sonra saçılmaya uğramakta ve difüzyon ile yayılmaktadır. Yayılan ışığın bir kısmı absorblanmakta, bir kısmı dokuyu geçerek karşı taraftan, bir kısmı ise aynı yüzeyden geri çıkmaktadır. Foto dedektör aracılığıyla toplanan ışık doku ile etkileşimin ardından yüzeyden geri çıkan ışıktır. Bu ışığın şiddetindeki azalma dokuda ışığın saçılma ve absorblanması ile ilişkili olduğundan dokunun biyokimyasal yapısı hakkında bilgi edinilir. Meme dokusunun çoğunun lipidden oluşması sebebiyle tümörlü yapı ile meme dokusu arasında ışığın absorblanması ve saçılması farklılaşmaktadır. Bu durum da foto dedektör aracılığıyla toplanan ışık şiddetindeki değişime sebep olmaktadır. Elde edilen bu sinyaller geri çätım yöntemleri uygulanarak görüntü oluşturulur (Maki ve ark., 1996; Nioka ve ark., 1997; Siegel ve ark., 1999; Boas ve ark., 2001). Geri çätım algoritmaları cebirsel ve uzaysal farklı matematiksel yaklaşımları kullanarak büyük sistemlerin çözülmesini sağlamaktadırlar. Geri çätım algoritmaları tez çalışmasında yapılanlar doğrultusunda

yöntem kısmında daha detaylı açıklandı. Şekil 2.10'da sürekli modda çalışan optik görüntüleme sistemlerinin çalışma prensibi gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Sürekli mod optik görüntüleme sistemleri

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışması kapsamında meme tümörlerinin takibi için iki boyutlu görüntüleme yapabilecek bir sistem tasarlandı. Elektronik ve mekanik tasarımların tamamlanmasının ardından in-vitro koşullarda meme ve tümör fantomları oluşturuldu. Tasarlanan sistemin denemesi bu fantomlar üzerinde yapıldı. Deneylerin tamamlanmasının ardından elde edilen sinyallere geri çalım teknikleri uygulanarak iki boyutlu görüntüler oluşturuldu. Bu sebeple tez kapsamında yapılan çalışmalar üç ana başlık altında incelenebilir.

3.1. Optik Sistemin Tasarlanması

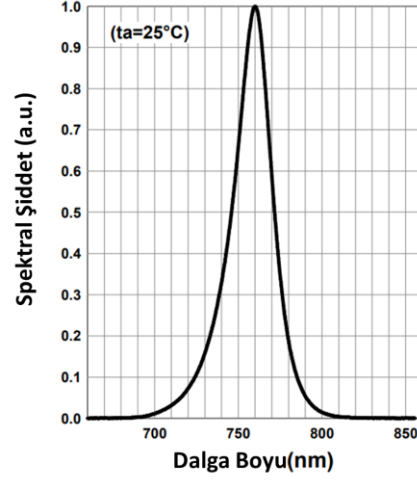
Tasarlanan optik sistem üç ana üniteden oluşmaktadır. Bunlar, ışık kaynağı seçimi, optik geometri ve elektronik tasarımıdır. Bu sebep ile optik sistemin tasarımı üç alt başlık altında açıklandı.

3.1.1. Işık Kaynağı Seçimi

Difüz optik tomografi sistemlerinde tümörün görüntülenmesi için ışık kaynağı genellikle 660-940 nm arasında dalga boyunda seçilmektedir. Bu dalga boyunda ışığın kullanılmasının temel sebebi oksihemoglobin ve deoksihemoglobin absorpsiyon değerleri ve ışığın yakın kızılötesi bölgede dokuda daha derine gidebilmesidir.

Tez kapsamında tasarlanan optik sistemde 760 nm ve 850 nm dalga boylarındaki ışık kaynakları tercih edildi. Bu dalga boyunda saçılmanın göreceli olarak daha az olduğu ve Oksihemoglobin ile deoksihemoglobin absorpsiyon katsayıları arasındaki farkın daha fazla olduğu bilinmektedir.

Işık kaynaklarının spektral çıktısı Şekil 3.1’de gösterildiği gibidir. Şekilden de görüldüğü üzere LED’in tepe değeri 760 nm’dir. Yarı bant genişliği ise 26 nm’dir.

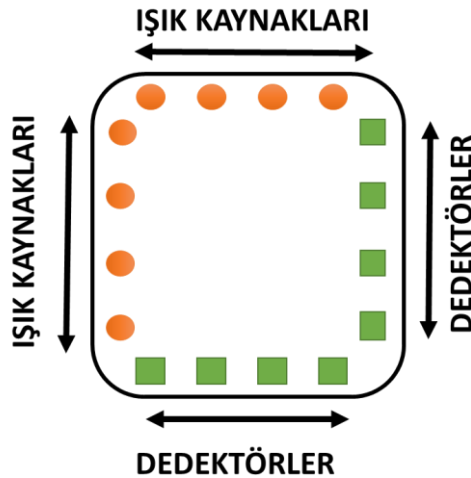


Şekil 3.1. LED'in spectral çıktısı

3.1.2. Optik Geometri

Tasarlanan sistemde topografik görüntüleme yapılması amaçlandı. Bu sebeple LED'ler ve foto dedektörler "L" şeklinde ve aralarında eşit mesafe olacak şekilde yerleştirildi. Optik sistemin tasarlanması için 8 adet LED ve 8 adet foto diyot kullanıldı.

Sekiz ışık kaynağının dördü y ekseninde aynı noktada, dördü x ekseninde aynı noktada olacak şekilde yerleştirildi. Foto dedektörler de aynı simetri yapısında yerleştirildi. Optik geometrinin şematik gösterimi Şekil 3.2'de belirtildiği gibidir.



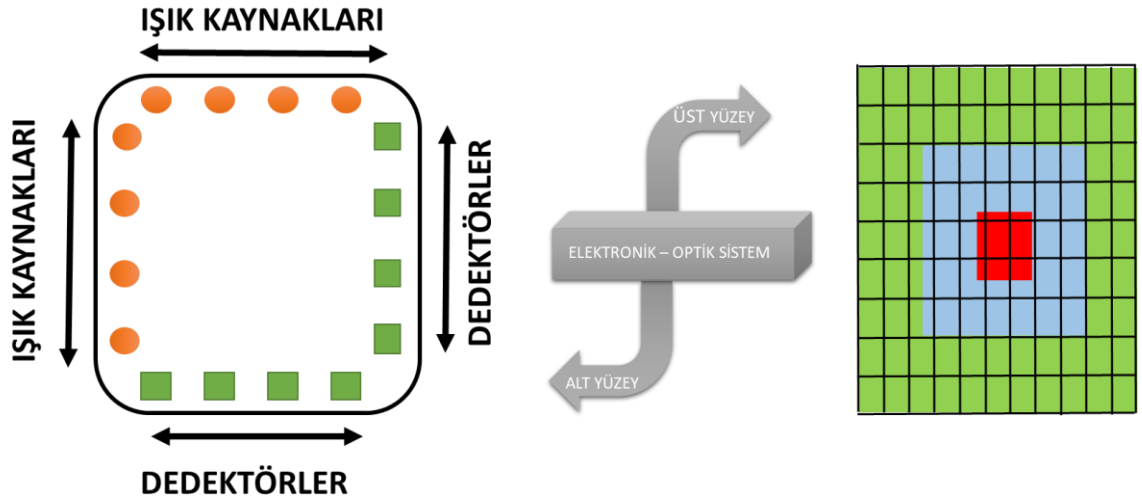
Şekil 3.2. LED ve foto dedektörlerin yerleşimi

3.1.3. Elektronik Tasarım

Meme fantomunda difüzyon yolu ile geri yansıyan ışığın şiddeti foto diyotlar ile algılandı ve foto diyotların çıkışından akım – voltaj çevirici amplifikatör yapıları ile sinyaller alındı. Elde edilen bu sinyal mikro denetleyici tarafından uygun örnekleme frekansı ve kuantalama ile sayısal değerlere çevrildi. Kuantalama için 2^{12} bitlik çevrim yapılması sonucu 0,8 mV hassasiyetinde ölçüm yapıldı. Örnekleme frekansı ise 1 kHz seçilerek örnekleme alındı.

LED'lerin ışık şiddetleri ve açık-kapalı kalma sürelerinin kontrolü için ise mikro denetleyiciden yazılımsal olarak ayarlanabilen Darbe Genişlik Modülasyonu (Pulse Width Modulation, PWM) kullanıldı. PWM'de gerekli olan çevrim (duyt cycle), ışık kaynaklarının teknik dökümantasyon bilgilerinden yararlanılarak belirlendi.

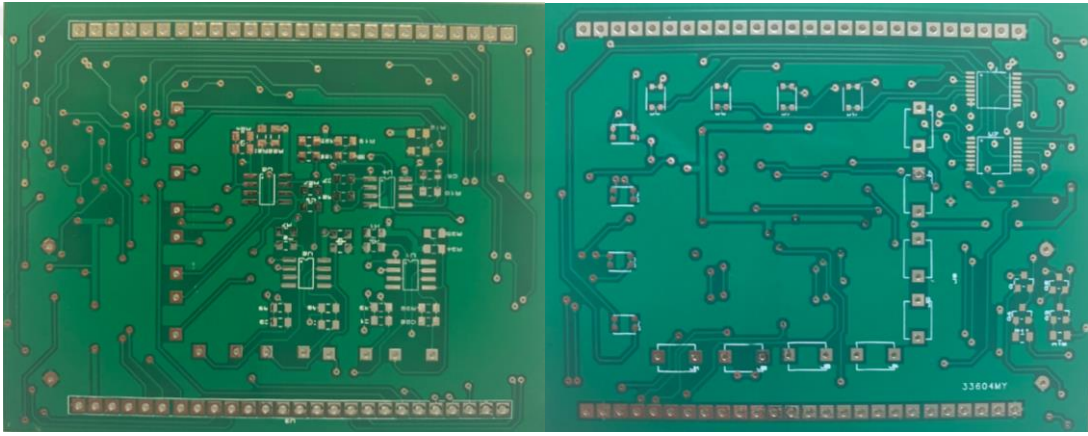
Her bir ışık kaynağının aktif olduğu süre boyunca tüm foto diyotlardan ölçüm alındı. Bu sayede 8 foto diyot ve 8 LED eşleşmesinden kaynaklı 64 farklı okuma değeri elde edildi. Sistem tasarımının şematik görüntüsü Şekil 3.3' de gösterilmiştir.



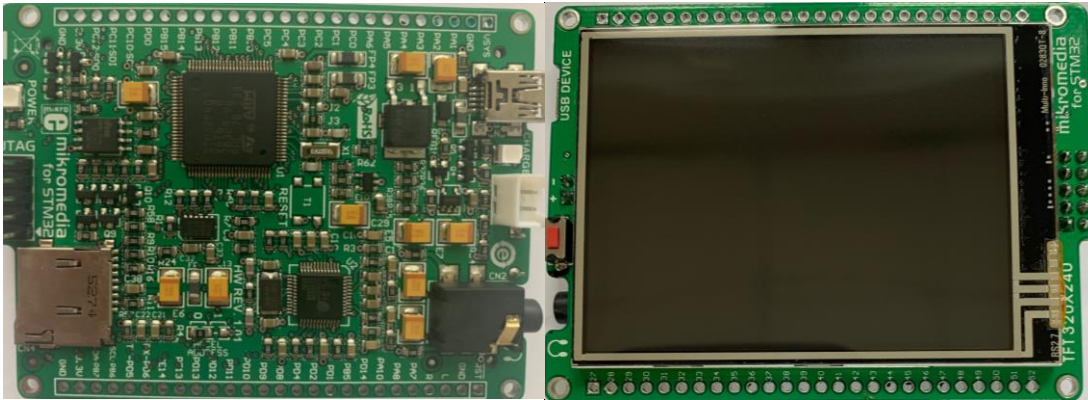
Şekil 3.3. Geliştirilen optik sistemin ölçüm alınan LED ve fotodiyotlarda oluşan alt yüzü solda, görüntünün oluşturulduğu üst yüzeyi ekran olup sağda şematik olarak gösterilmektedir.

Baskı devre düzeneği iki elektronik kart yapısından oluşmaktadır. İlk elektronik kartın ön yüzeyinde optik probu oluşturan LED'ler ve foto dedektörler yer almaktadır. Arka

yüzeyinde ise foto dedektörlerden gelen sinyalin mikro denetleyiciye aktarılmadan önce voltaja dönüştürülmesini sağlayan transempedans yükselteç üniteleri yer almaktadır. İkinci kart ise mikro denetleyici ve kontrol arayüzü için kullanılan dokunmatik ekran panelinden oluşmaktadır. Dokunmatik ekran panelinde TFT rezistif ekran kullanıldı. Ekran ve diğer elektronik üniteler (transempedans yükselteç, LED sürücü devresi, veri iletişimi) mikro denetleyici ile kontrol edildi. Mikro denetleyici olarak ARM mimarisine sahip STM32 işlemcisi kullanıldı. Şekil 3.4 ve 3.5’de tasarlanan elektronik kartların görüntüleri yer almaktadır. Şekil 3.6’de optik probun son hali görülmektedir.



Şekil 3.4. Optik prob için tasarlanan elektronik kartlar



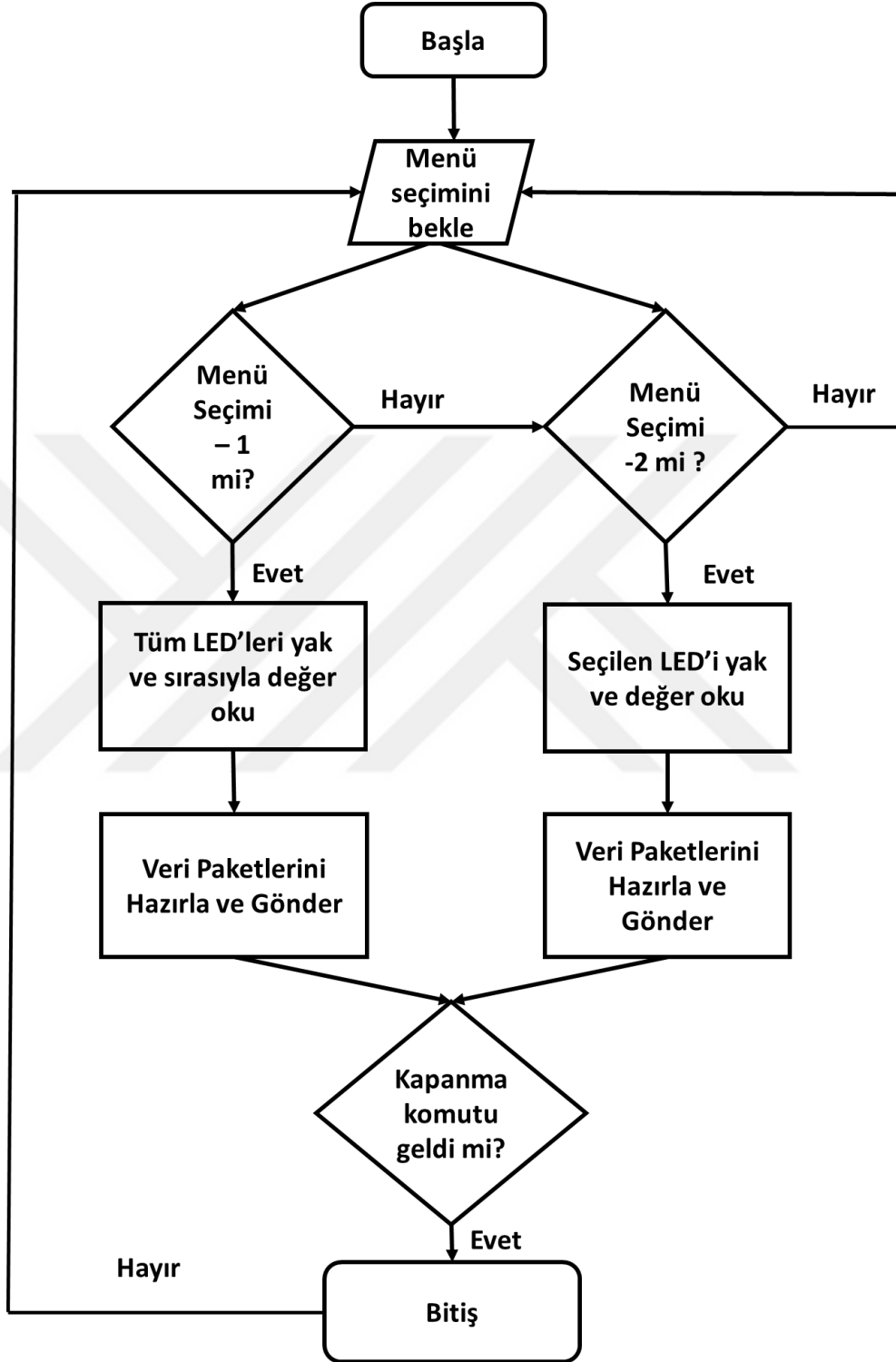
Şekil 3.5. Kullanılan dokunmatik TFT ekran ve kontrol ünitesi



Şekil 3.6. Tasarlanan optik prob sisteminin solda ekran görüntüsü sağda ise ölçüm alınan yüzey görüntüsü.

Mikro denetleyici yazılımı C dilinde hazırlandı. Yazılımda iki farklı ölçüm protokolü hazırlandı. İlk protokolde tüm LED'ler sırası ile otomatik olarak yanmaktadır. Her bir LED'in açık olduğu süre boyunca tüm foto dedektörlerden ölçümler alınmakta ve tamamlanmasının ardından USB iletişim protokolü kullanılarak bilgisayar ortamına aktarılmaktadır. İkinci ölçüm protokolünde ise her bir LED'in yanması manuel olarak sağlanmaktadır.

Dokunmatik ekranda bulunan ilgili LED butonuna tıklanması ile sadece o LED aktif olmakta yine tüm foto dedektörlerden ölçüm alınmaktadır. İkinci protokol daha çok LED'lerin yanma şiddetlerinin değerlendirilmesinde ve kalibrasyon amaçlı kullanıldı. Veri aktarımı yine USB iletişim protokolü ile sağlandı. Şekil 3.7'de mikro denetleyici için hazırlanan yazılımın akış diyagramı gösterildi.



Şekil 3.7. Hazırlanan yazılımın akış diyagramı

Verilerin bilgisayar ortamında aktarıldığında değerlendirilmesi için C# programında bir arayüz oluşturuldu. Hazırlanan arayüz USB ile gelen verileri ekrana bir tablo şeklinde yazdırmakta ve eş zamanlı olarak txt formatında kaydetmektedir. Şekil 3.8’de hazırlanan arayüzün bir görüntüsü yer almaktadır.

The screenshot shows a software window titled 'KT USB Olcum'. It contains a table with 15 columns representing different frequency bands (FD1-750 to FD7-850) and 8 rows representing different LED sources (Led1 to Led8). Below the table, there are input fields for 'VendorID' (1284) and 'ProductID' (0001), a 'Bağlan' button, a 'Bağlantıyı Kes' button, a status indicator 'Cihaz Bağlandı!', and a 'Kayıt Adı' field with the value 'İnklüzyon_10mm_Orta'.

| | FD1 - 750 | FD2 - 750 | FD3 - 750 | FD4 - 750 | FD5 - 750 | FD6 - 750 | FD7 - 750 | FD8 - 750 | FD1 - 850 | FD2 - 850 | FD3 - 850 | FD4 - 850 | FD5 - 850 | FD6 - 850 | FD7 - 850 |
|------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Led1 | 3,258 | 3,288 | 1,113 | 0,384 | 0,240 | 0,342 | 0,953 | 2,385 | 3,288 | 3,288 | 1,701 | 0,619 | 0,367 | 0,357 | 0,439 |
| Led2 | 3,288 | 2,341 | 1,294 | 0,552 | 0,347 | 0,351 | 0,417 | 0,376 | 3,288 | 2,994 | 1,189 | 0,540 | 0,359 | 0,380 | 0,459 |
| Led3 | 2,764 | 0,910 | 0,820 | 0,412 | 0,304 | 0,351 | 0,452 | 0,430 | 1,541 | 1,211 | 0,655 | 0,364 | 0,290 | 0,355 | 0,476 |
| Led4 | 0,740 | 0,209 | 0,417 | 0,262 | 0,228 | 0,301 | 0,440 | 0,466 | 0,318 | 0,375 | 0,329 | 0,243 | 0,226 | 0,321 | 0,507 |
| Led5 | 0,213 | 0,203 | 0,303 | 0,237 | 0,239 | 0,363 | 0,600 | 0,663 | 0,204 | 0,315 | 0,334 | 0,268 | 0,284 | 0,441 | 0,741 |
| Led6 | 0,173 | 0,255 | 0,338 | 0,290 | 0,329 | 0,639 | 1,264 | 1,545 | 0,176 | 0,416 | 0,411 | 0,366 | 0,430 | 0,923 | 1,905 |
| Led7 | 0,165 | 0,316 | 0,489 | 0,484 | 0,627 | 1,524 | 3,160 | 3,277 | 0,168 | 0,421 | 0,576 | 0,600 | 0,807 | 2,034 | 3,288 |
| Led8 | 0,167 | 0,412 | 0,657 | 0,751 | 1,101 | 3,135 | 3,288 | 3,288 | 0,189 | 0,557 | 0,792 | 0,953 | 1,443 | 3,288 | 3,288 |

Şekil 3.8. Veri aktarımı için hazırlanan arayüzün görüntüsü

3.2. In-vitro Deneyler

Sistem ile görüntü verisi toplayıp, geri çatum tekniklerini deneyebilmek için meme dokusunun optik özelliğine sahip fantom oluşturularak in-vitro deneyler yapıldı (Flock ve ark., 1992).

Fantom ve İnküzyon

Fantomu uygun optik özelliklerde oluşturabilmek için Oregon Medical Laser Center (OMLC) web sitesinden yararlanıldı (<http://omlc.ogi.edu/spectra/>, Erişim Tarihi: 11 Mart 2019).

Meme dokusunun optik özellikleri incelendiğinde absorbsiyon katsayısının yaklaşık $\mu_a=0,04 \text{ cm}^{-1}$ olduğu bilinmektedir. Bu sebeple in-vitro koşullar uygun olması amacıyla

fantomun meme dokusunun optik özelliğini sağlayabilmesi için Indocyanine Green (ICG)'den yararlanıldı. İlgili konsantrasyonların belirlenmesinin ardından öncelikle ICG ve saf su karışımı hazırlandı. Bunun ardından doku fantomu oluşturuldu.

10 µM ICG çözeltisinin 760 nm dalga boyundaki bir ışık için absorpsiyon katsayısının 3,419 cm⁻¹, 850 nm dalga boyundaki bir ışık için absorpsiyon katsayısının 0,103 cm⁻¹ olduğu bilinmektedir. Moleküler ağırlığı M_a 775 g'dır. Bu bilgilere göre Eş. 3.1 -3.3'de belirtilen molarite formülünden faydalanılarak ICG kütlesi hesaplandı.

$$M(\text{molarite}) = \frac{n(\text{mol})}{V(\text{hacim})} \quad 3.1$$

$$n(\text{mol}) = \frac{m(\text{kütle})}{M_a(\text{moleküler ağırlık})} \quad 3.2$$

$$m = MVM_a \quad 3.3$$

Çözelti için 1 mg ICG için Eş. 3.4'deki formülden yararlanarak eklenmesi gereken saf su miktarı tespit edildi.

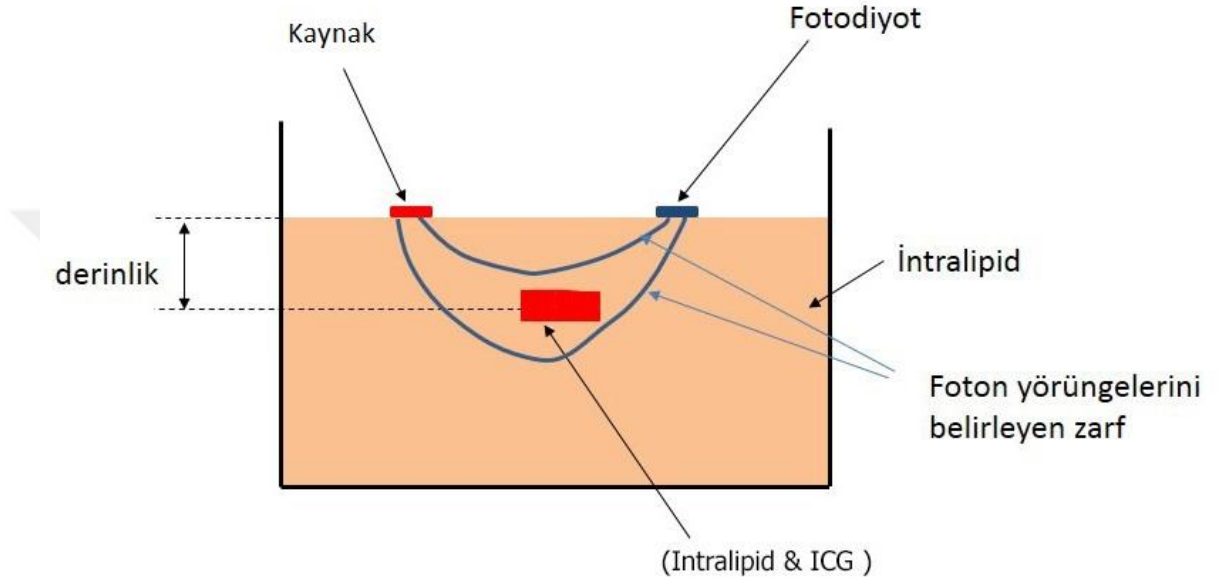
$$0.001g = 10 \times 10^{-6} M \times V \times 775g \quad 3.4$$

$$V = 129ml$$

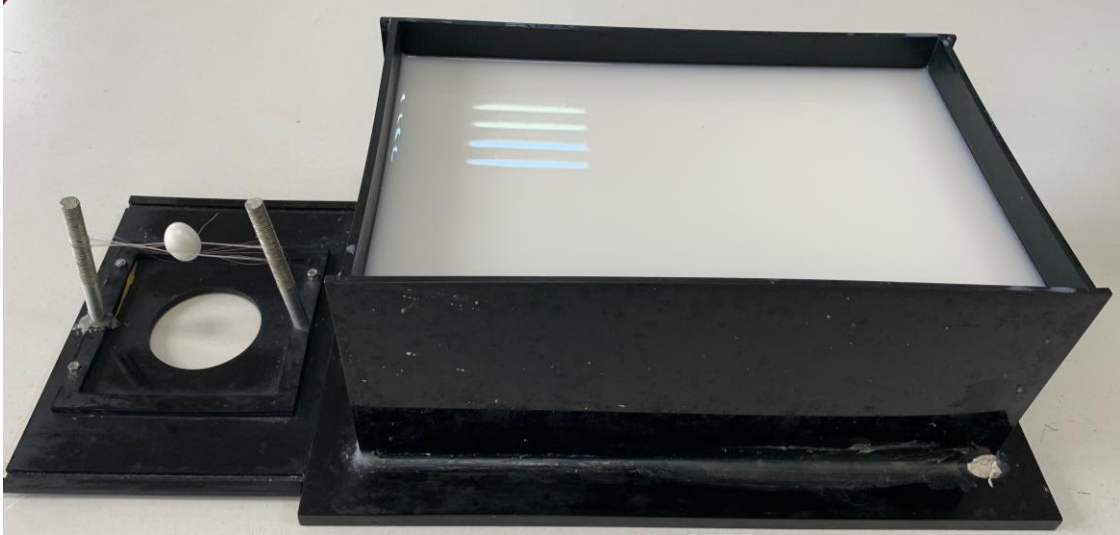
Bu sayede 1 mg ICG ve 129 ml su ile 10 µM'lık çözelti elde edildi. Bunun ardından meme dokusunun optik özelliğine benzer fantom yapabilmek amacıyla intralipid tankının içerisine 5000 ml hacme sahip olacak şekilde intralipid, ICG-su karışımı eklendi. Bu çözeltinin absorpsiyon katsayısının 0,04 cm⁻¹ olması gerekmektedir. Bu yüzden öncelikle molarite hesapları tamamlandı. Bunun ardından molariteye göre hesaplanan oranda ICG-su karışımı konuldu.

Meme dokusuna benzer fantom hazırlandıktan sonra inklüzyonun oluşturuldu. Normal doku ile karşılaştırıldığında tümörlü hücrelerin çevresinde kanlanmanın daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu yüzden tümörlü dokuların normal dokuya göre absorpsiyon katsayılarının daha yüksek olmalarına sebep olur. Bu bilgi eşliğinde oluşturulacak

inklüzyonun absorpsiyon katsayısı $\mu_a = 0,16 \text{ cm}^{-1}$ olarak seçildi. Fantom oluşturmak için uygulanan protokolün aynısı inklüzyonu oluşturma sırasında da izlendi. Oluşturulan çözeltinin temsili görüntüsü Şekil 3.9'da, deney ortamında alınan görüntüsü Şekil 3.10'da görülmektedir.

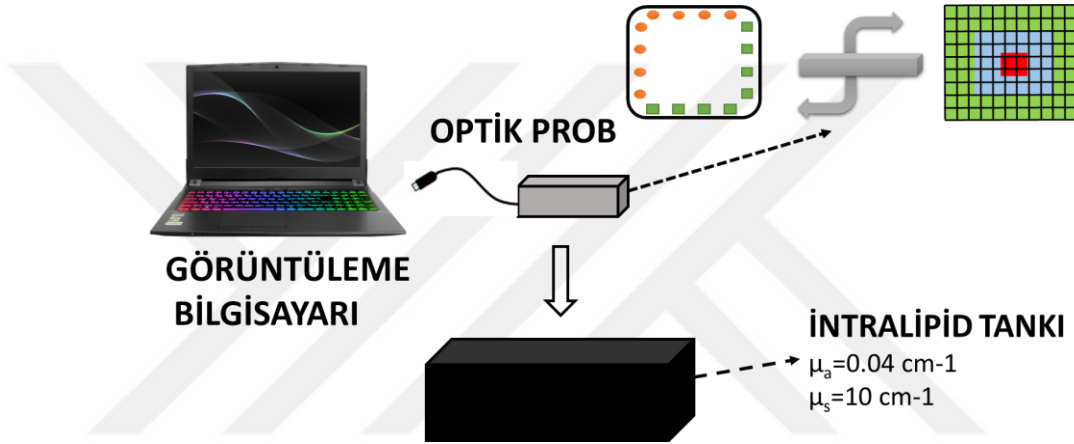


Şekil 3.9. İn-vitro deney düzeneği



Şekil 3.10. Deney düzeneği

İnklüzyon konumuna ve derinliğe bağlı olarak ölçülen emisyon şiddetleri farklılaşır. Bundan dolayı tekrarlanabilir bir görüntü oluşturabilmek için probun tam ortasında görüntü oluşacak şekilde probu ölçüm alanında hareket ettirilmelidir. Yapılacak in-vitro deneylerde Intralipid ve ICG karışımında yapılan yapay tümörler farklı derinliklere ve konumlara bir kişi tarafında konularak ve nereye konulduğunu görmeyen birisi ise prob ile ölçümler yaparak inklüzyon konumunu belirlendi. Ölçüm düzeneğinin görüntüsü Şekil 3.11’de belirtildiği gibidir.



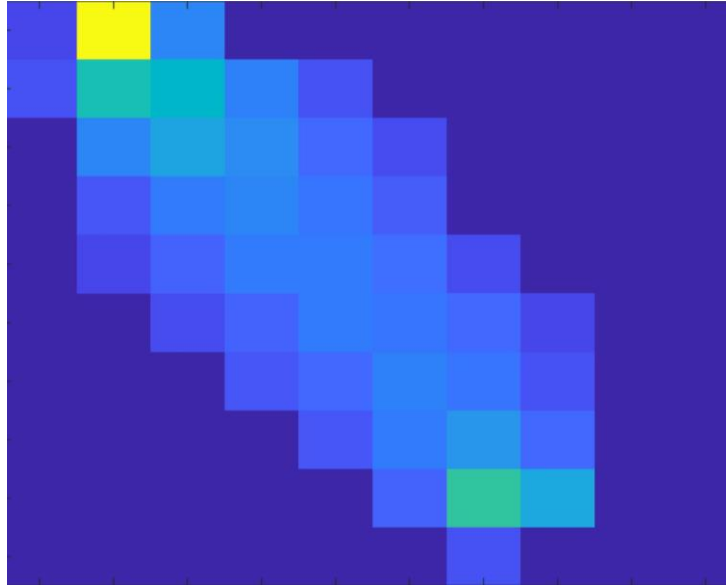
Şekil 3.11. Ölçüm sistemi

3.2.1. Monte Carlo Simülasyonu

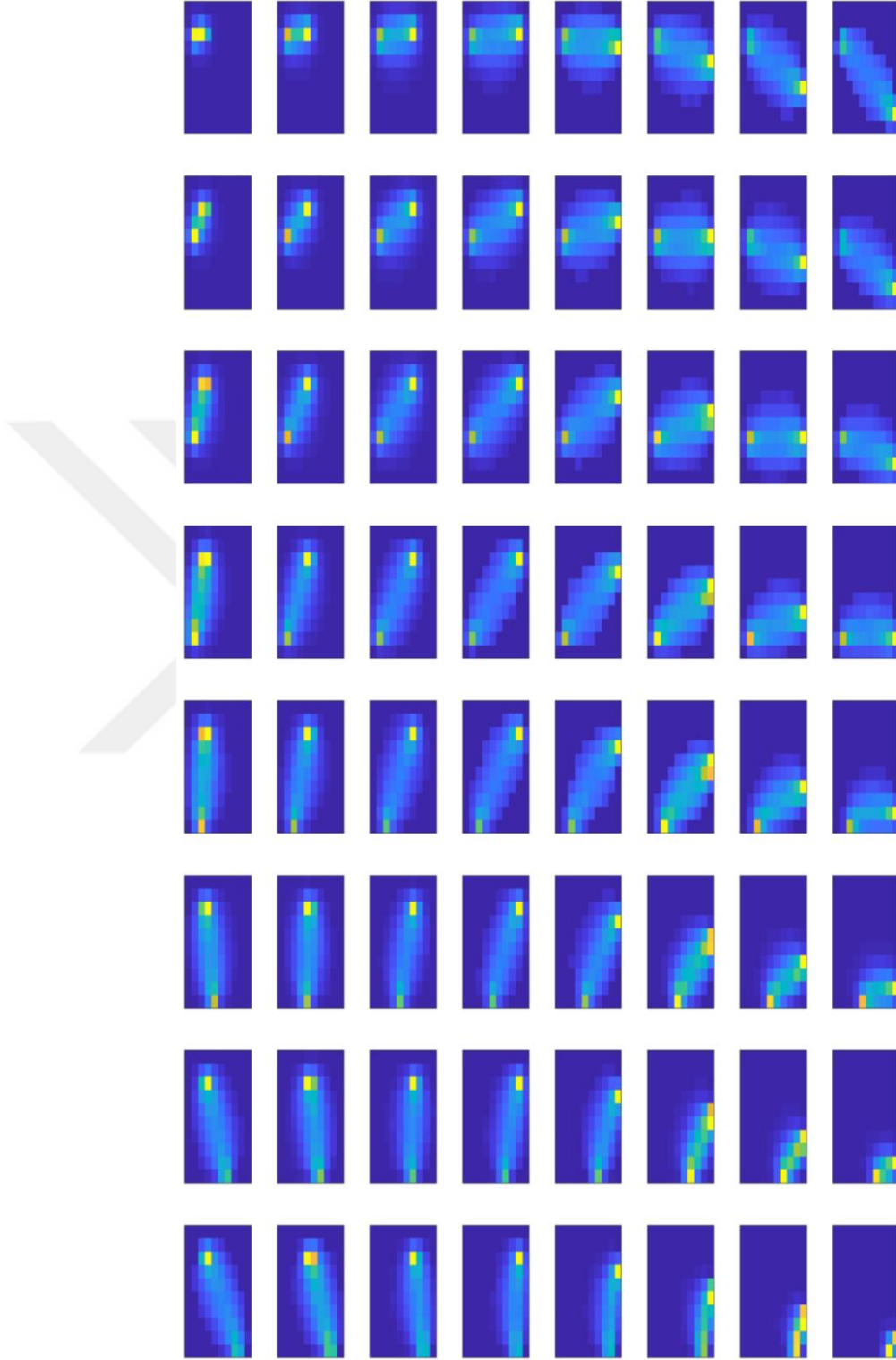
Difüz optik görüntüleme sistemlerinde ölçümlerin alınmasının ardından görüntünün oluşturulabilmesi için her bir pikselin (eğer sistemde üç boyutlu görüntü oluşturulacaksa voksel) katsayıların belirlenmesi gerekmektedir. Bu katsayılar matrisi “Ağırlık matrisi” olarak adlandırılmaktadır. Ağırlık matrisi, ışığın kaynaktan çıkıp detektöre ulaşana kadar izlediği yol sırasında ilgili pikselden geçen foton yoğunluğunu temsil etmektedir. Türbid medya içerisinde ışık doğru bir yol izlemez. Daha önceki bölümlerde açıklandığı üzere ışığın kaynaktan çıkıp detektöre ulaşana kadar izlediği yol muz şekline benzediği için “banana function” olarak adlandırılır. Yörüngeleri temsil eden bu muz fonksiyonunun elde edilmesi amacıyla simülasyon programlarından yararlanır (Wang ve Jacques, 1992; Boas ve ark., 2002).

Tez çalışması kapsamında ilgili kaynak- dedektör arasındaki ışık yörüngelerinin belirlenmesi ve buna bağlı olarak ağırlık matrisinin oluşturulması için Monte Carlo simülasyonundan yararlanıldı. Meme dokusunun optik özellikleri, kaynak ve dedektörlerin yerleşimi gibi temel gerekli bilgilerin programa girdi olarak verilmesinin ardından her bir kaynak dedektör eşleşmesi için yörüngeler elde edildi.

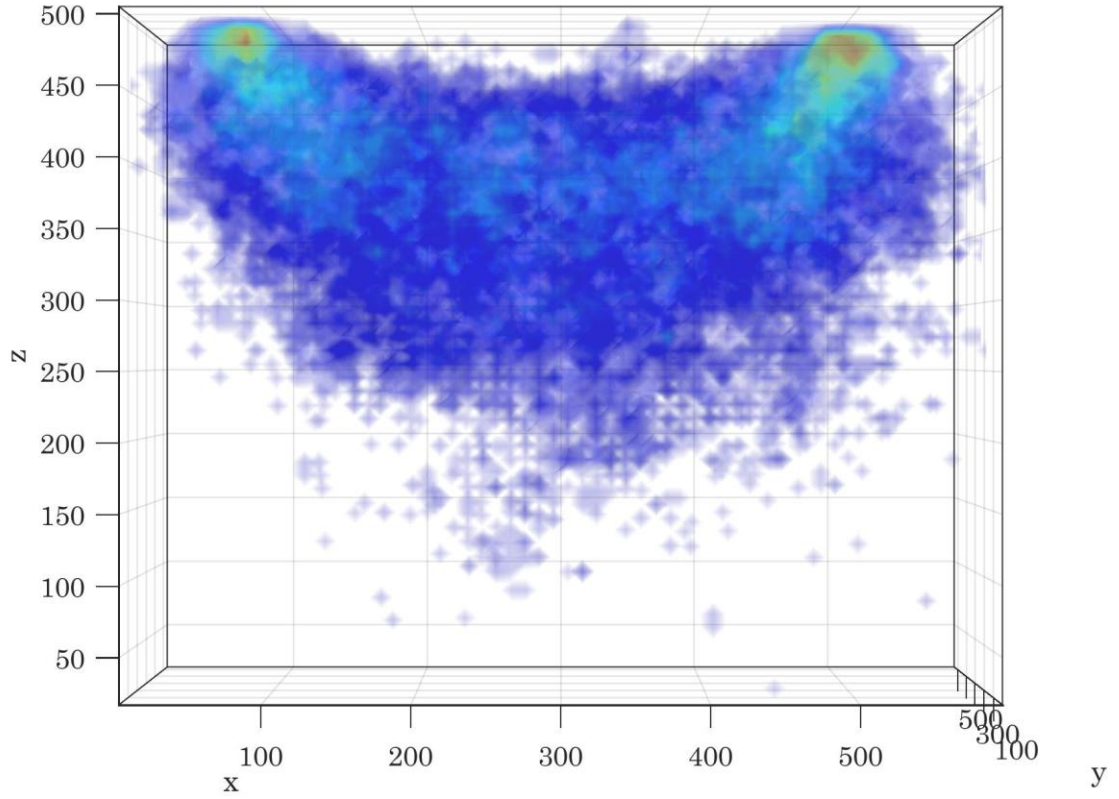
Bunun ardından her bir vokselde geçen foton sayısının gönderilen foton sayısına bölünmesi ile normalizasyon sağlandı ve ağırlık matrisi oluşturuldu. Optik sistemin ölçülerinin 60x60mm olması ve z ekseninde 40 mm derinlik belirlenmesi sebebiyle x ve y eksenleri 20 vokseli, z eksenine ise 10 vokseli ile temsil edecek şekilde bir vokselin büyüklüğü belirlendi. Bir vokselin x ve y eksenindeki boyutu 3 mm, z eksenindeki boyutu 4mm'dir. Topografik görüntü oluşturulması hedeflendiği için üç boyutlu vokseller iki boyutlu piksellere indirildi. Monte Carlo simülasyonu sonucu elde edilen bazı yörüngeler Şekil 3.12'de tek bir kaynak-dedektör eşleşmesi (Kaynak-1, Dedektör-8), Şekil 3.13'de ise tüm kaynak-dedektör eşleşmeleri için gösterilmiştir. Şekil 3.12 ve 3.13'deki görseller MC simülasyonu sonucu elde edilen iki boyutlu ağırlık fonksiyonlarıdır. Şekil 3.14'de üç boyutlu ağırlık fonksiyonu bir kaynak-dedektör eşleşmesi için (Kaynak-1, Dedektör-8) gösterilmiştir.



Şekil 3.12 Bir kaynak-dedektör için ağırlık matrisi



Şekil 3.13. Tüm kaynak-dedektör eşleşmeleri için ağırlık matrisleri



Şekil 3.14. Üç boyutlu MC simülasyonu

3.2.2. Geri Çatım Yöntemleri Kullanarak Görüntünün Oluşturulması

DOT sistemlerinde görüntü oluşturabilmek için yapılması gereken işlemler üç aşamadan oluşur. Bu aşamalar:

- Ölçümlerden elde edilen verilerin lineer bir denklem sistemi haline getirilmesi ve MC simülasyonu kullanarak elde edilen ağırlık matrisinin normalizasyonu
- Geri çatım algoritmaları kullanarak her bir piksele karşılık gelen absorpsiyon değerlerinin belirlenmesi
- Görüntü işleme yöntemlerini kullanarak elde edilen absorpsiyon değerleriyle görüntünün oluşturulması

Ölçümlerden Elde Edilen Veriler ile Linear Denklem Sisteminin Oluşturulması

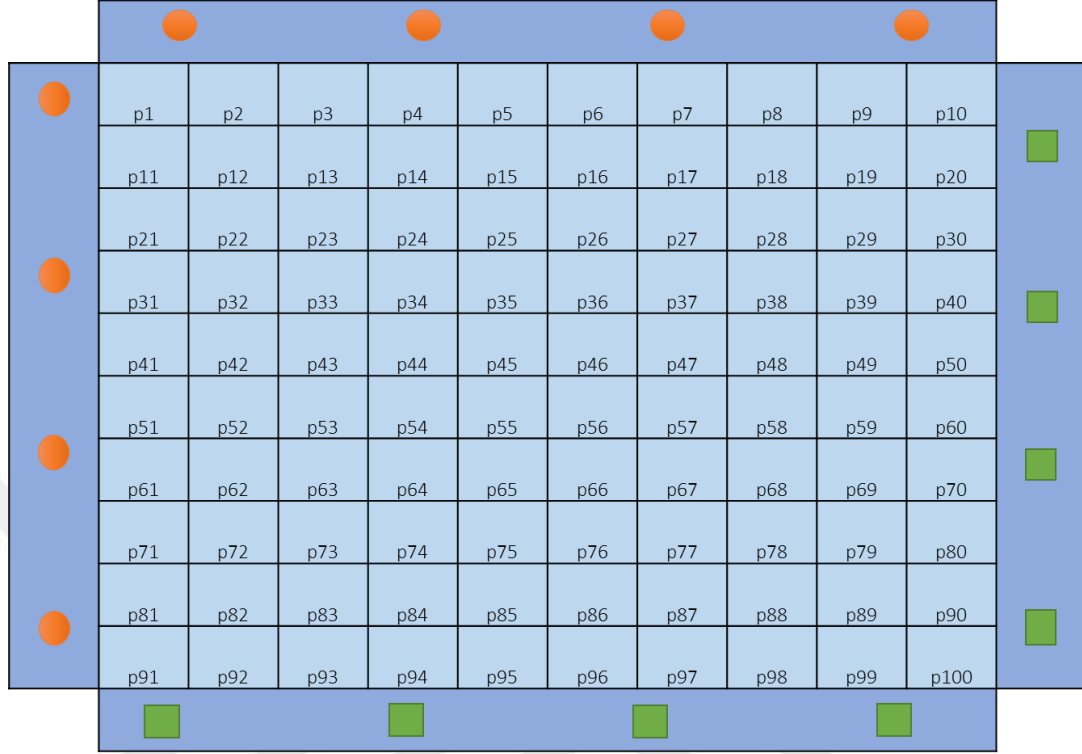
DOT sistemlerinde görüntüyü oluşturabilmek için alınan ölçümlerin lineer bir denklem sistemi haline getirilmesi gerekmektedir. Her bir kaynaktan çıkan ışığın ilgili dedektöre ulaşana kadar izlediği yol sırasındaki ışık şiddetindeki değişim, ölçüm alınan bölgedeki piksellerin ağırlığı ve pikselin absorpsiyon katsayısı ile ilgilidir. İnklüzyon yok iken alınan ölçümden, inklüzyon var iken alınan ölçüm çıkarılarak aralarındaki ışık şiddet farkı ΔI belirlendi. ΔI , tek bir ışık kaynağı ve detektörü için bütün pikseller üzerinde aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$\Delta I_{ij} = w_i * \mu_{aj} \quad 3.5$$

Burada μ_{ai} , i 'ninci pikselin absorpsiyon katsayısı, w_{ij} ise i 'ninci ölçümde j 'ninci pikselin ağırlık fonksiyonudur. Burada $i=1, 2, \dots, M$, ve $j=1, 2, \dots, N$ olup, M kaynak-detektör çiftleri üzerinde alınan toplam ölçüm sayısı, N ise toplam piksel sayısıdır. Bu denklem tüm kaynaklar ve pikseller için yeniden düzenlenirse Eş. 3.6'da belirtilen matris halini alır. Eşitlikte K ve D kaynak ve detektör sayılarını göstermektedir.

$$\begin{bmatrix} \Delta I_{1,1} \\ \Delta I_{1,2} \\ \cdot \\ \cdot \\ \Delta I_{1,M} \\ \Delta I_{2,1} \\ \cdot \\ \cdot \\ \Delta I_{K,D} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} w_{1,1;1} & w_{1,1;2} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot w_{1,1,N} \\ w_{1,2;1} & w_{1,2;2} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot w_{1,2,N} \\ \cdot \\ \cdot \\ w_{1,M;1} & w_{1,M;2} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot w_{1,M,N} \\ w_{2,1;1} & w_{2,1;2} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot w_{2,1,N} \\ \cdot \\ \cdot \\ w_{K,D;1} & w_{K,D;2} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot w_{K,D,N} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \mu_N \end{bmatrix} \quad 3.6$$

Toplam ölçüm alanı 100 piksele ayrılarak bu denklem sistemi çözüldü. Piksellerin temsili gösterimi Şekil 3.15'de gösterildiği gibidir. Turuncu yuvarlak daireler ışık kaynaklarını, yeşil kareler foto dedektörleri temsil etmektedir.



Şekil 3.15. Piksellerin dağılımı

Burada dikkat edilmesi gereken bir diğer durum ise MC simülasyonu sonucu elde edilen ağırlık katsayıları matrisinin normalizasyonudur. Bu normalizasyon kaynaktan gönderilen tüm foton sayısının ilgili pikselden geçen foton sayısına bölünmesi ile sağlanır.

Bunun ardından matristeki ΔI ve w değerlerini yazılıma girdi olarak verildi. Daha sonra geri çatım algoritmaları kullanarak μ_α değerleri elde edildi.

Geri Çatım Algoritmaları Kullanarak Her Bir Piksele Karşılık Gelen Absorbsiyon Değerlerinin Belirlenmesi

Geri çatım algoritmalarının temel amacı büyük sistemleri çözüme ulaştırabilmektir. Bu sebeple literatürde birçok farklı geri çatım algoritması geliştirilmiştir. Temel anlamda cebirsel geri çatım algoritmaları ve alt uzay geri çatım algoritmaları başlıkları altında ele alınabilirler. Algebraic Reconstruction Technique (ART) ve Simultaneous Iterative Reconstruction Technique (SIRT) geri çatım algoritmaları, cebirsel geri çatım algoritmalarındandır (Gordon, 1974; Trampert ve Leveque, 1990).

ART algoritmasında iterasyona bağlı olarak görüntü oluşturulur ve satır tabanlı çalışır. İstenilen görüntünün oluşturulması için denklemler arasında iz düşüm uygulanır ve kendini her bir iterasyonda güncelleyerek denklemi çözümler. Başlangıç koşulunda her bir piksele yoğunluk değerleri atanması gerekmektedir ve genellikle sıfırdır. ART algoritmasının matematiksel ifadesi Eş. 3.7 ve 3.8’de gösterildiği gibidir.

$$\vec{f}^{(k)} = \vec{f}^{(k-1)} + \frac{p_i - \sum_{j=1}^N w_{ij} f_j^{(k)}}{\sum_{j=1}^N w_{ij}^2} w_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, M \quad 3.7$$

$$\Delta f_j^{(k)} = \vec{f}^{(k)} - \vec{f}^{(k-1)} = \frac{p_i - \sum_{j=1}^N w_{ij} f_j^{(k)}}{\sum_{j=1}^N w_{ij}^2} w_{ij} \quad 3.8$$

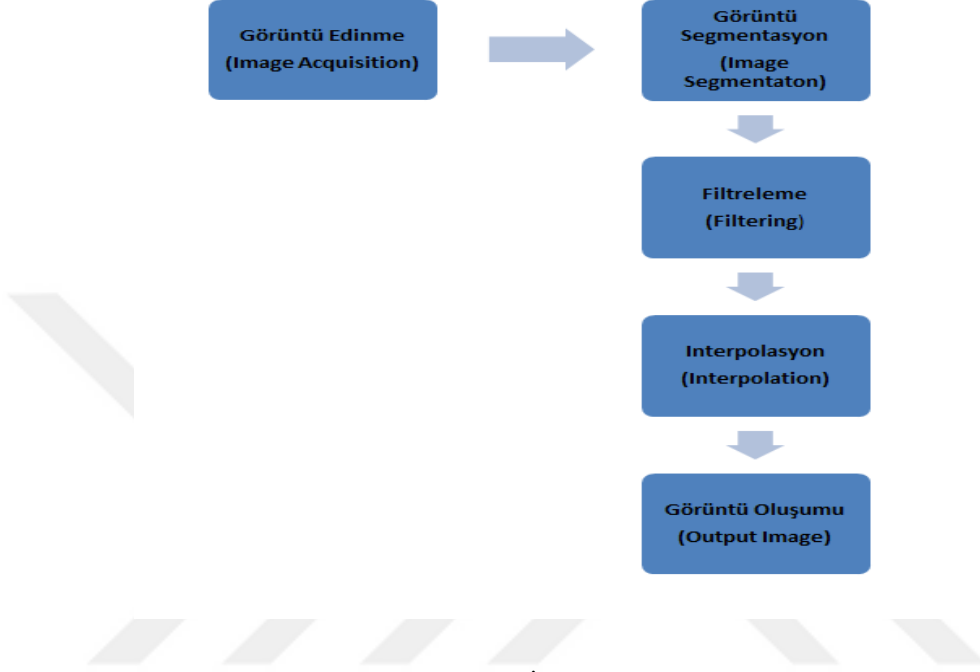
Denklemden k iterasyon sayısını temsil eder. $\vec{f}^{(0)}$ değeri başlangıç koşulunun belirlenmesi için önceden belirlenmiş tahmini sonuçlardır. $\vec{f}^{(k-1)}$ bir sonraki, $\vec{f}^{(k)}$ düzlem için izdüşümüdür. Denklemden tahmin edilen önceki yoğunluk değeri hata parametresi olan $\Delta f^{(k)}$ eklenerek güncellenir ve güncelleme işlemi bütün iz düşümler ve yinelemeler bitene kadar tekrar eder.

SIRT algoritması da ART’ye çok benzerdir. Temel farklılık verilerin güncellenmesinde görülmektedir. ART’de güncelleme her iz düşümünde bir kez yapılırken SIRT’de güncelleme çözümü sağlayan tüm denklemlere yapılır ve bu izdüşümlerin ortalaması alınarak iterasyon değerindeki veri güncellenir.

Tez kapsamında bu iki geri çatım algoritması kullanılarak denklemler çözüldü ve absorpsiyon katsayı değerleri elde edildi. Bunun ardından elde edilen temel matris görüntülerine görüntü işleme teknikleri uygulanarak görüntünün son hali oluşturuldu.

Oluşturulan görüntülerde veri alma işlemleri sırasında, gerek sistem elektroniğinden kaynaklı, gerek deneysel hatalardan kaynaklı sistemin topladığı gürültüler bulunabilir. Bu gürültüler görüntülerde bozukluklara yol açacağından dolayı cebirsel geri çatım tekniklerinin uygulanmasından sonra görüntü işleme yöntemleriyle görüntüler iyileştirilir. Sistemimiz de cebirsel geri çatım teknikleriyle elde edilen verilere görüntü işleme yöntemleri uygulandı. Tasarlanan görüntü işleme yöntemlerinin akış diyagramı Şekil

3.16’da gösterildiği gibidir (Kapur ve ark., 1985; De Albuquerque ve ark., 2004; Gonzalez ve Woods, 2007) .



Şekil 3.16. Görüntü İşleme Yöntemleri Akış Diyagramı

İlk olarak oluşturulan topografik görüntülerde gürültüden dolayı gerçekçi olmayan küçük bölgelerin oluşması ve arka plan ile nesnelerin ayırt edilme ihtiyacından dolayı segmentasyon yöntemi uygulandı. Bu segmentasyon işlemiyle görüntüdeki parlaklık eşiği otomatik olarak belirlendi. Geri çatım teknikleri sonucu oluşan görüntüden eşikleme yöntemiyle sadece pozitif değerler alınarak gerçekçi olmayan küçük bölgeler uzaklaştırıldı.

Sistemimizde gürültüyü azaltma ve görüntülerin daha işlenebilir hale getirilme ihtiyacından dolayı iki boyutlu olarak tasarlanan Gaussian filtresi segmentasyon işleminden sonra kullanıldı (Zhang ve ark., 2009). Bu filtre Denklem 3.9’da belirtildiği gibi $G(x,y)$, x,y koordinatlarını, σ standart sapmayı ve 5×5 boyutunda pencere genişliğinde (windowing) iki boyutlu olarak tasarlandı. Bu tasarlanan filtre sayesinde her görüntü için aynı doğrulukta sonuç veren ve daha az gürültülü yumuşatılmış bir görüntü elde edildi.

$$G(x,y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}\right) \quad 3.9$$

Sistemimiz de fantom üzerinden aldığımız iki boyutlu görüntülere yukarıda anlatılan işlemlerden sonra, iki boyutlu interpolasyon yöntemi uygulanarak görüntüler gerçek boyutlara yakın bir şekilde oluşturuldu. Sistemimizde medikal görüntüleme uygulamalarında sık olarak kullanılan kübik interpolasyon yöntemi kullanıldı. Kübik interpolasyonun ağırlık fonksiyonu Denklem 3.10'da verildiği gibidir. P(x) fonksiyonunda x değerleri sıfır değerinden büyükse x olarak, x değerleri sıfır değerinden küçükse P(x) sıfır değerini alır (Gonzalez ve Woods, 2007).

$$P(x) = \frac{1}{6} \{P(x+2)^3 - 4P(x+1)^3 + 6P(x)^3 - 4P(x-1)^3\} \quad 3.10$$

Yukarıda bahsedilen görüntü işleme algoritmaları sayesinde inklüzyon görüntülerinin ince detaylar daha iyi belirlendi.

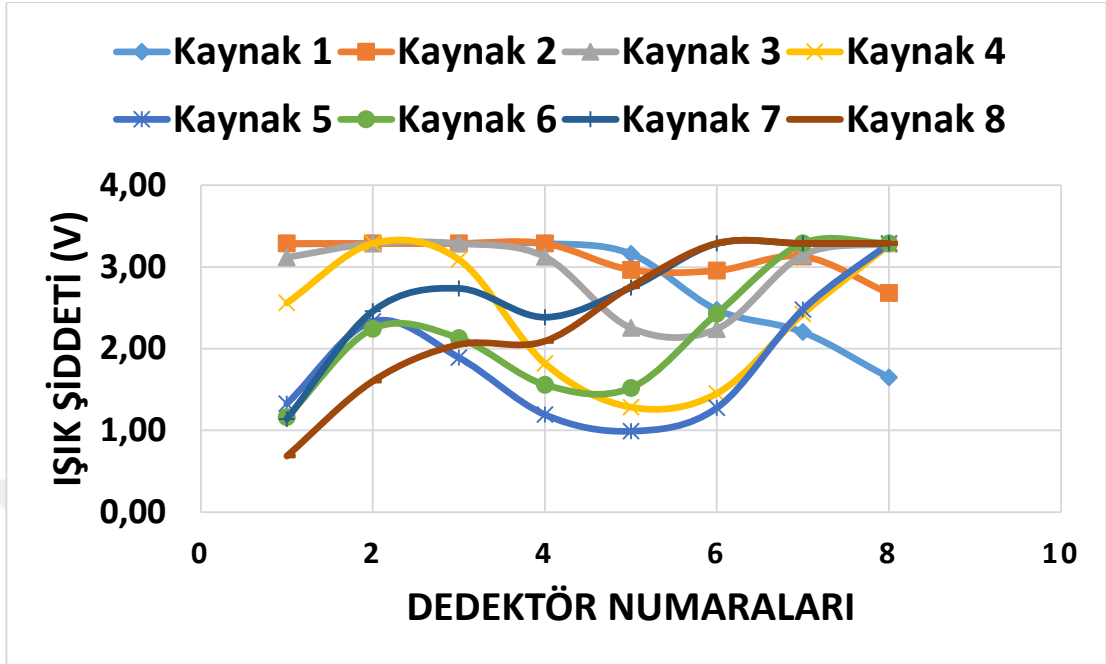
4. BULGULAR

Tez çalışması kapsamında meme tümörlerinin iki boyutlu görüntülenmesi için bir optik sistem tasarımı gerçekleştirildi. Tasarlanan sistem doku benzeri fantomlar oluşturularak in-vitro koşullarda denendi. Ölçümler sonucunda elde edilen veriler MC simülasyonu ve geri çatım algoritmaları kullanılarak görüntü haline getirildi. Bunun ardından görüntü işleme tekniklerinden yararlanarak görüntülerin son hali verildi. Elde edilen bulgular in-vitro çalışma ölçümleri ve geri çatım algoritma sonucu oluşturulan görüntüler başlıkları altında incelendi.

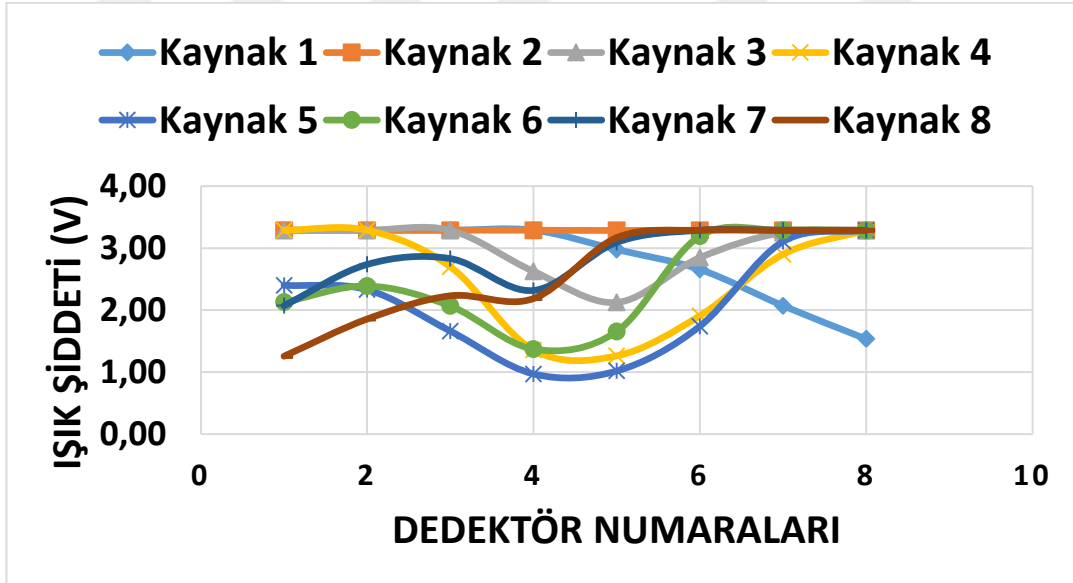
4.1. İn-vitro Ölçüm Sonuçları

Yöntem kısmında belirtildiği üzere meme fantomları uygun absorpsiyon ve saçılma katsayılarına göre oluşturuldu. Bunun ardından tasarlanan optik sistem ile fantom yüzeyinden ölçümler alındı. Optik sistem üzerinde bulunan sekiz LED sırasıyla açılarak bu esnada tüm foto detektörlerden ölçümler alındı. İlk ölçüm meme fantomu homojen iken (içinde inklüzyon yok) alındı, daha sonra meme fantomunun içine inklüzyon konuldu ve ölçümler alındı. İkinci alınan ölçüm ilk alınan ölçümden çıkarılarak veriler değerlendirildi.

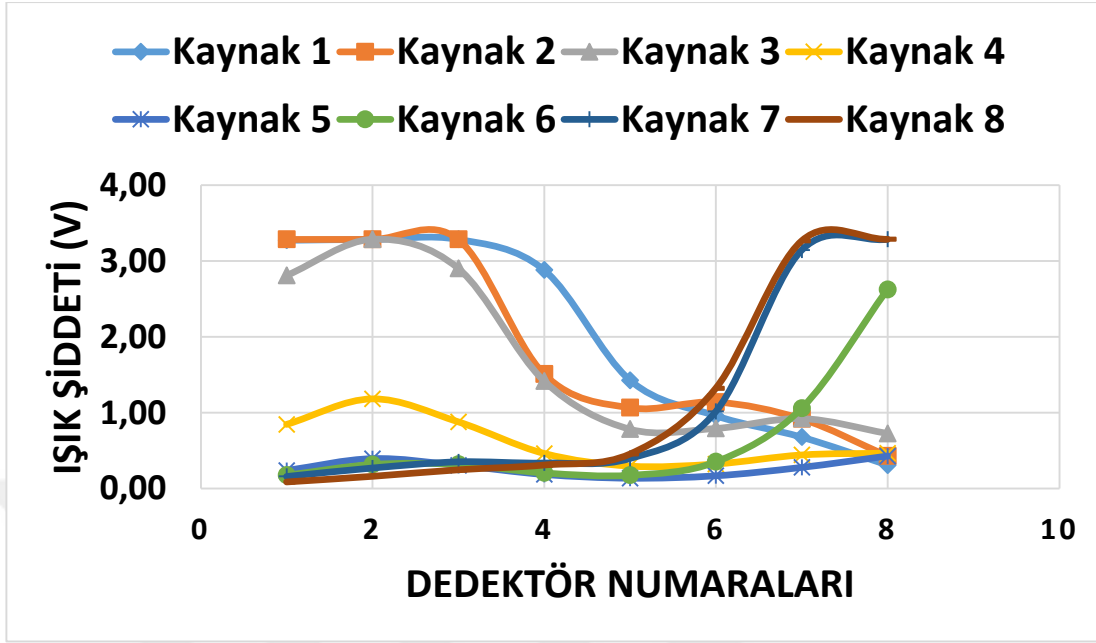
Şekil 4.1 ve 4.2’de inklüzyonun optik probun tam orta noktasına denk gelecek şekilde yerleşimi sırasında her bir dalga boyu için alınan ölçümler gösterilmektedir (sırasıyla 760 nm Şekil 4.1, 850 nm Şekil 4.2’de gösterilmiştir). Şekil 4.3 ve 4.4’de optik probun merkezinden sağ tarafa doğru, Şekil 4.5 ve 4.6’da’de ise sol tarafa doğru yerleştirildiği sıradaki ışık şiddetleri gösterilmektedir. Tüm grafiklerde y eksenini ışık şiddetlerini, x eksenini dedektör numaralarını göstermektedir. Her bir kaynak farklı bir simge ve renk ile çizilmiş olup tüm grafiklerde bu yapı aynı şekildedir ve dalga boyları aynı sıralama ile verilmiştir.



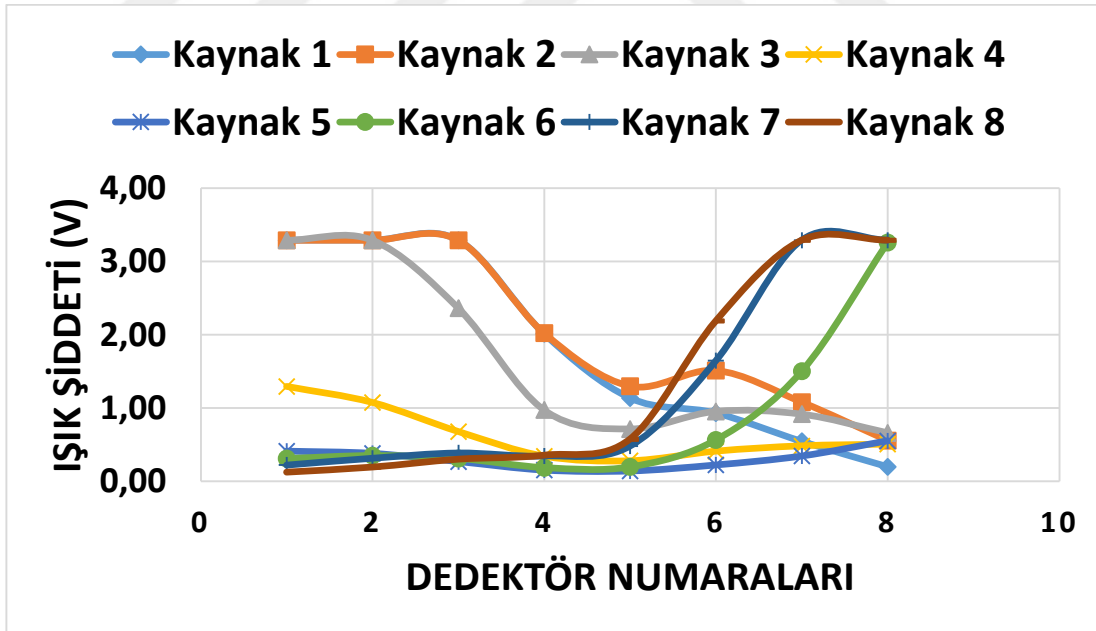
Şekil 4.1. 760nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun tam orta noktasında iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri



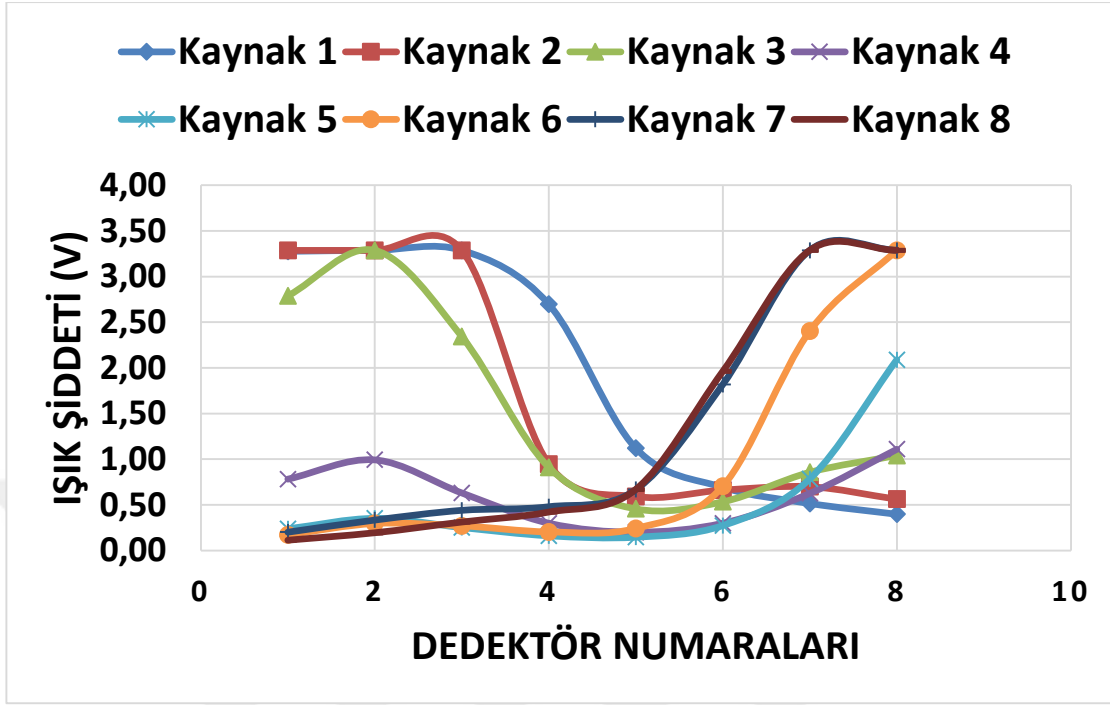
Şekil 4.2. 850nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun tam orta noktasında iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri



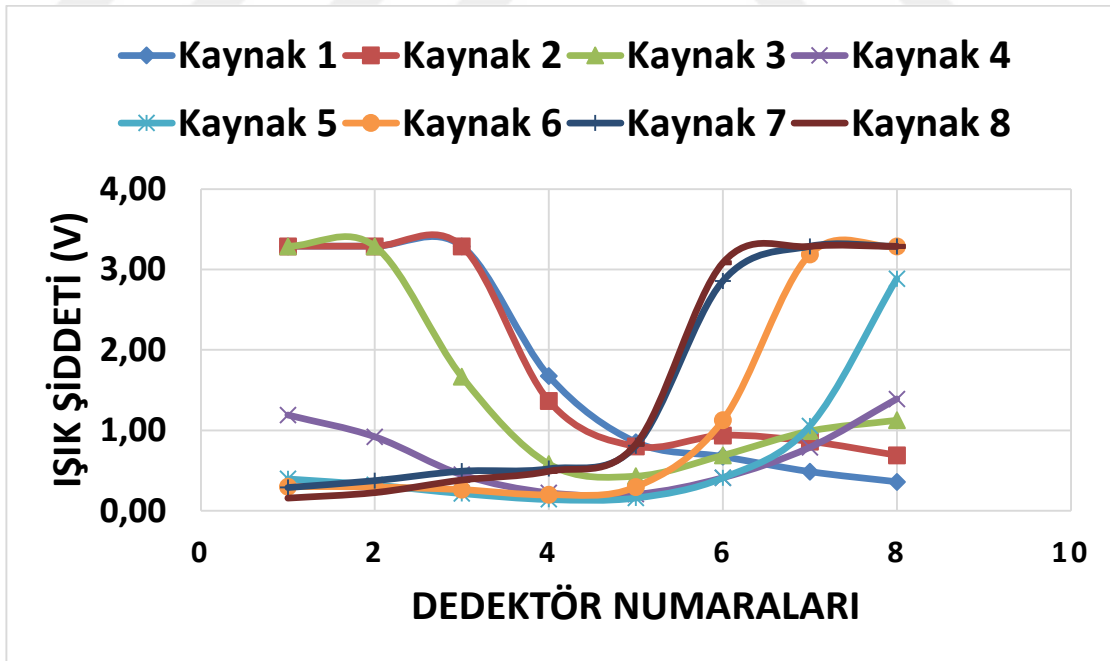
Şekil 4.3. 760nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun sağında iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri



Şekil 4.4. 850nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun sağında iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri



Şekil 4.5. 760nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun solunda iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri



Şekil 4.6. 850nm dalga boyunda ve inklüzyon optik probun solunda iken dedektörlerden ölçülen ışık şiddetleri

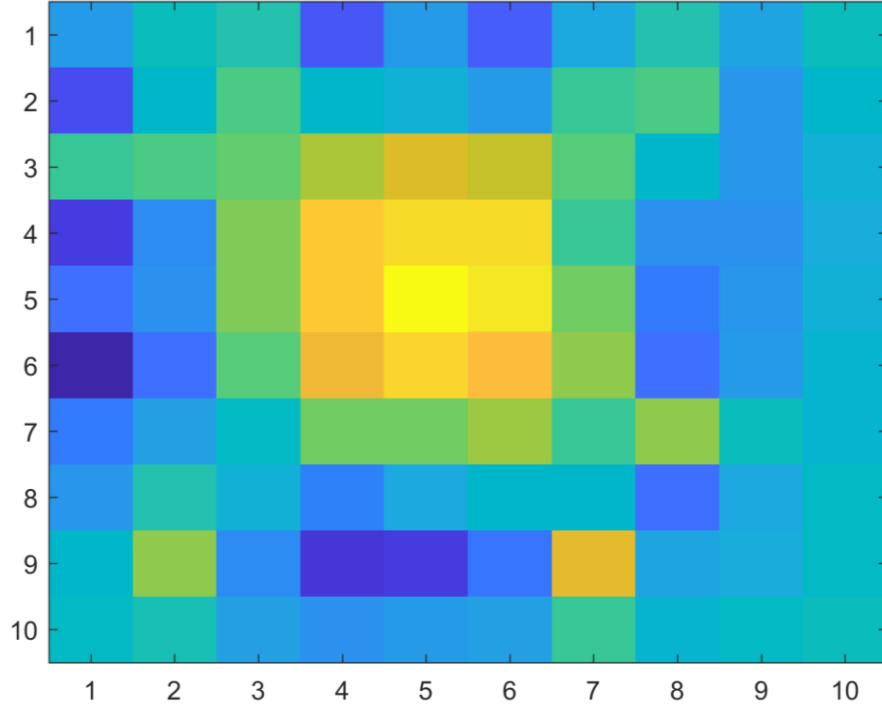
4.2. Geri Çatım Algoritmaları Sonucu Oluşturulan Görüntüler

İnklüzyon konulan intralipid içerisinde tasarlanan optik prob ile ölçümlerin alınmasının ardından elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Daha sonra MC simülasyonundan elde edilen ağırlık matrisi ve ölçümlerden elde edilen veriler uygun formatta hazırlanarak MATLAB programında denklem çözümlenmeleri yapıldı. Geri çatım algoritmalarından SIRT ve ART algoritmaları kullanıldı. Bu algoritmaların seçilmesindeki temel sebep topografik görüntü oluşturmada cebirsel algoritmaların alt uzaysal algoritmalara göre daha iyi sonuç vermesinden dolayıdır (Mercan, 2015; Sevim, 2016).

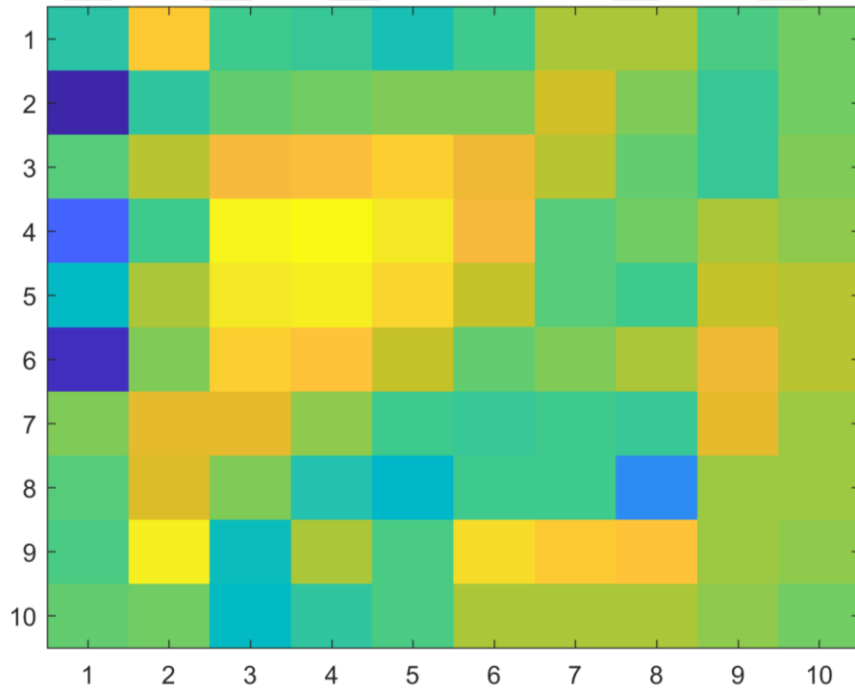
Oluşturulan inklüzyon üç farklı konuma yerleştirilmişti (orta, sağ ve sol). Geri çatım algoritmaları sonucu görüntü oluşturuldu. Görüntü oluşturulması sırasında piksellere renk dağılımı verildi. Işık şiddeti en çok olan piksel mavi ile görülmektedir. Bu piksellere inklüzyon denk gelmediği için kaynaktan çıkan ışık daha yüksek genlikte detektöre ulaşmaktadır. İnküzyonun olduğu kısımlarda ise ışığın absorplanmasına bağlı olarak genlik düşmekte ve bunun sonucunda kontrast farkından yararlanılarak bu bölgeler bulunmaktadır.

Şekil 4.7’de inklüzyon orta noktada iken, 4.8’de optik probun sağında, 4.9’ da optik probun solunda iken elde edilen veriler görülmektedir. Bu şekillerde yer alan görsellere henüz görüntü işleme yöntemleri uygulanmamıştır. Şekillerdeki x ve y ekseninde görülen 1’den 10’a kadar olan rakamlar piksel sayısını göstermektedirler.

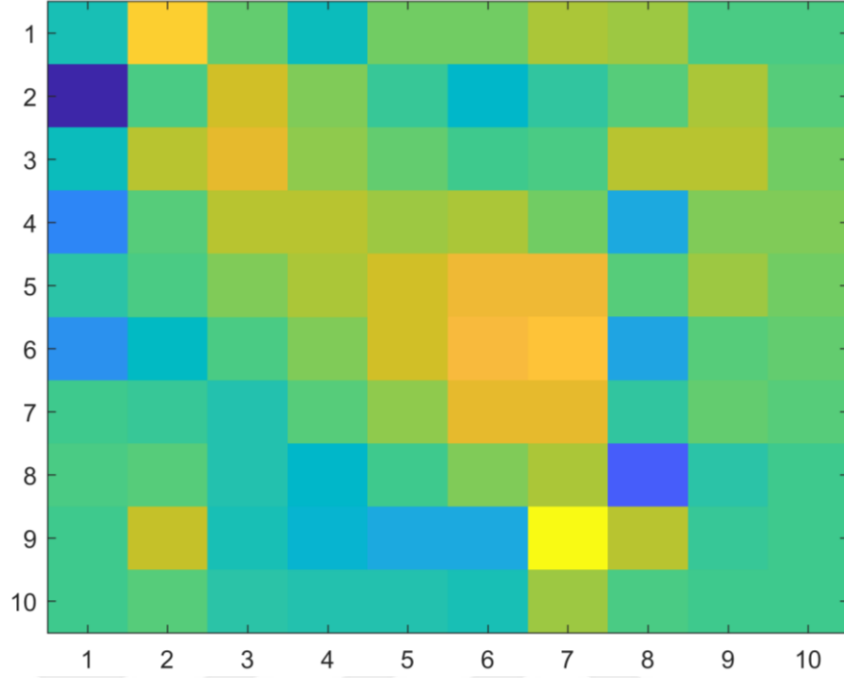
Geri çatım algoritmasına verilmeden önce ölçüm alınan bölge x ve y eksenlerinde 10’ar tane olmak üzere toplam 100 piksel ile oluşturuldu. Sekiz kaynak sekiz dedektör eşleşmesinden kaynaklı 64 ölçüm bulunmaktadır. Bu sebeple geri çatım algoritmadaki iterasyon işlemleri göz önünde bulundurularak 100 piksel oluşturulmasına karar verildi.



Şekil 4.7. İnküzyon optik probun ortasında iken oluşturulan görüntü

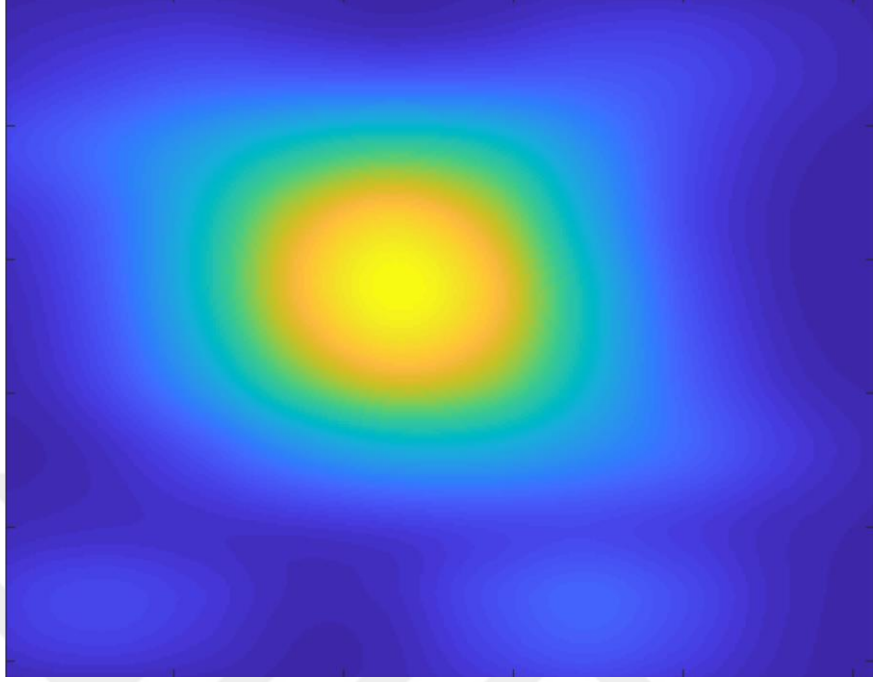


Şekil 4.8. İnküzyon optik probun sağında iken oluşturulan görüntü

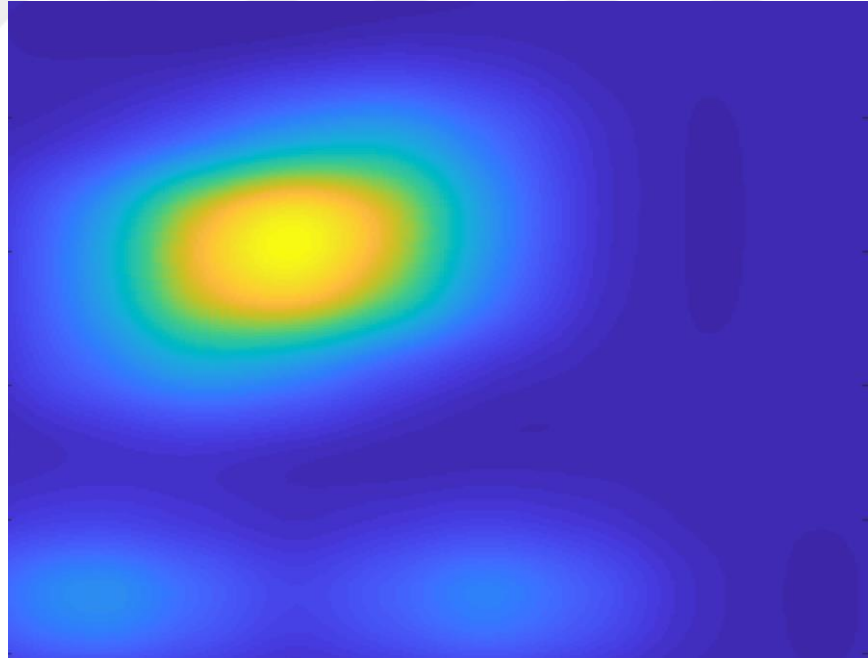


Şekil 4.9. İnküzyon optik probun solunda iken oluşturulan görüntü

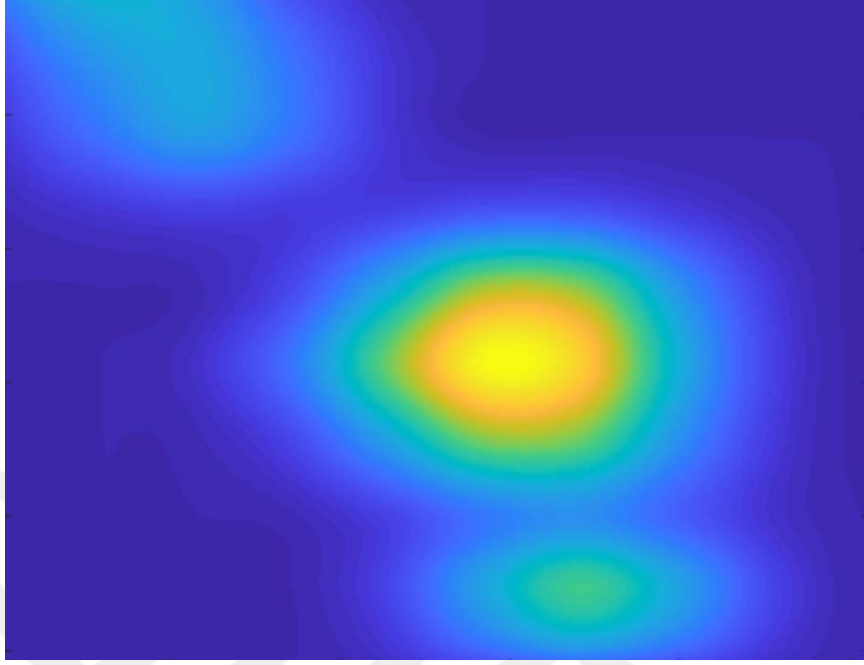
Geri çatım algoritmaları ile görüntülerin oluşturulmasının ardından görüntü işleme yöntemlerinden yararlanılarak görüntülere son hali verilmiştir. Şekil 4.10'da inklüzyon orta noktada iken, Şekil 4.11'de optik probun sağında, 4.12'de optik probun solunda iken elde edilen veriler görülmektedir.



Şekil 4.10. İnküzyon optik probun ortasında iken oluşturulan görüntü



Şekil 4.11. İnküzyon optik probun sağında iken oluşturulan görüntü



Şekil 4.12. İnküzyon optik probun solunda iken oluşturulan görüntü

Şekillerden de görüldüğü üzere görüntü işleme yöntemleri uygulandıktan sonra inklüzyon görüntüleri gerçeğe daha uygun görünmektedir ve gürültülü pikseller elimine edilmiştir. Sonuç olarak tasarlanan optik sistem in-vitro koşullarda doku benzeri fantomlar oluşturularak denendi ve elde edilen veriler ile farklı konumlardaki inklüzyonları tespit edip edemediği gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan prevalans, insidans ve mortalite çalışmaları göstermektedir ki meme kanseri kadınlarda hem dünya genelinde hem de ülkemizde en sık görülen kanser türüdür (WHO, 2019). Meme kanserin görülme sıklığının giderek arttığı görülmektedir. Ancak yapılan yeni istatistiksel çalışmalarda meme kanserinin görülme sıklığının artmasına rağmen mortalite oranlarının birçok ülkede azaldığı görülmektedir. Bu durum gelişen medikasyon uygulamaları kadar erken evre tanılama ile ilişkili olduğu yine yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Ozmen, 2012). Özellikle erken tanı evrelemesinin ardından uygulanacak klinik protokolün düzenlenmesi ile sağkalım süresinin yüksek oranda arttığı görülmektedir. Bu durum erken evre tanılamayı daha da önemli hale getirmektedir.

Mevcut durumda meme kanserinin erken evre tanılanması için kişinin düzenli olarak mamografi ya da farklı bir görüntüleme tekniği ile kontrol edilmesi gerekmektedir. Ancak bu süreçte yeterli sayıda görüntüleme cihazının olmaması, düşük doz da olsa mamografinin radyasyona maruz bırakması sebebiyle belirli aralıklar ile çektirilmesi gerekmesi gibi etkenlerden dolayı sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu sebep ile yeni görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Boas ve ark., 2001; Boas ve ark., 2016).

Difuz optik görüntüleme sistemleri diğer görüntüleme sistemlerine göre daha yeni olsa da uzun süredir meme kanserinin görüntülenmesi amaçlı olup akademik çalışmalarda kullanılmaktadır. Özellikle mamografi gibi radyasyona maruz bırakmaması, kolay kullanımı gibi avantajları sayesinde meme tümörlerinin görüntülenmesinde kullanımı giderek artmaktadır. Bu görüntüleme sistemlerinde tümör yapısının üç boyutlu görüntüsü oluşturulabilmektedir (Boas ve ark., 2002).

Tez çalışması kapsamında tasarladığımız optik sistem difüz optik görüntüleme sistemleri prensibinde çalışmaktadır. Ancak tomografik değil topografik görüntüleme yapması amaçlanmıştır. Topografik görüntü oluşturulmak istenmesindeki temel amaç tasarlanan

sistemin yeni tanı koymada değil tanısı konulmuş meme tümörlerinde neo-adjuvan tedavinin etkisiyle tümör yapısının nasıl değiştiğinin belirlenmesinin istenmesidir. Bu sayede daha kompakt ve kullanımı kolay hale gelen optik sistemde konumu bilinen tümörün üstünden görüntüleme yapılabilecek ve neo-adjuvan tedavinin etkinliği belirlenebilecek ve tedavi etkin değil ise değiştirilebilecektir.

Tasarlanan sistem in-vitro koşullarda meme dokusu benzeri fantomlar hazırlanarak ve bu fantomlara tümörü temsil eden inklüzyonların eklenmesi ile denenmiştir. Bu sayede sistemin inklüzyonun konumunu bulabilmesi ve inklüzyonun büyüklüğünü doğru belirleyip belirleyemediği test edildi. Elde edilen sonuçlar optik sistemin in-vitro koşullarda inklüzyon konumunu ve boyutlarını doğru belirleyebildiği gösterdi.

Optik probta 760nm ve 850nm olmak üzere iki farklı dalga boyunda ışık verebilen LED'ler kullanıldı. Her iki dalgaboyunda ayrı ayrı ölçümler alındı. 760 nm'de alınan ölçümler ile oluşturulan görüntülerin 850 nm dalga boyundaki ışıkla alınan ölçümlere oranla daha iyi sonuç verdiği görüldü. Bu durum ICG'nin absorpsiyon katsayısının 850 nm'de 760 nm'ye göre çok daha düşük olmasından kaynaklı olabilir (Prahl, 2019). Absorpsiyon katsayısının azalması ışık kaynağı tarafından gönderilen ışığın inklüzyon tarafından daha az absorplanmasına sebep olmaktadır. Bu da intalipid ve inklüzyon arasındaki kontrastı azalttığından görüntülerin daha az belirgin çıkmasına sebep olmaktadır.

İn-vitro koşullarda ölçümlerin tamamlanmasının ardından geri çatım algoritmaları kullanılarak görüntüler oluşturuldu. Oluşturulan görüntülerde inklüzyon sağ ve sol konumda iken x ve y eksenine göre simetrisinde inklüzyon benzeri yansımaların olduğu gözlemlendi. Bu durum geri çatım algoritmalarının çözüme ulaşırken kullandığı yaklaşımlardan kaynaklı olabilir. Tez çalışması kapsamında SIRT ve ART geri çatım algoritmaları kullanıldı. Bu algoritmaların tercih edilmesindeki temel sebep sekiz kaynak sekiz dedektör olmasından dolayı 64'lük veri matrisi ile çözülmeye gidilmeye çalışıldı. Kaynak-dedektör sayısından kaynaklı veri matrisinin düşük olması alt uzay yaklaşımı kullanan geri çatım algoritmalarının kullanılmasına sınırlılık getirmektedir. Cebirsel geri

çatım algoritmalarında ise yansımalar oluşabilmektedir (Boas ve ark., 2001; Bhowmik ve ark., 2016).

Literatürdeki mevcut çalışmalar incelendiğinde meme tümörlerinin topografik görüntülenmesi için benzer bir optik sistem olmadığı görülmektedir. Mevcut sistemler daha sıklıkla tomografik görüntüleme amaçlı kullanılmaktadır (Tromberg ve ark., 2008). Tez kapsamında geliştirilen sistem ise özellikle neo-adjuvan tedavi sırasında var olan tümördeki değişimleri değerlendirmeye yönelik olduğundan topografik görüntülemenin de yeterli olabileceğini düşünüyoruz. Yeni yapılan akademik araştırmalarda daha sıklıkla dinamik görüntülemenin yer aldığı görülmektedir (Flexman ve ark., 2011; Tromberg ve ark., 2016). Tasarlanan optik sistemdeki ışık kaynaklarında iki farklı dalga boyu olması sayesinde benzer dinamik görüntülemeler elde edilebilir. Ancak tez kapsamı optik sistemin tasarlanması ve in-vitro koşullarda tümör yapısının belirlenmesine yönelik olduğundan dinamik görüntüleme çalışmalarına yer verilmedi. İleriye yönelik çalışmalarda bu özellik sisteme eklenebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında neoadjuvan tedavi sırasında meme tümörünün yapısında meydana gelen morfolojik değişiklikleri belirleyebilecek bir optik sistem tasarımı gerçekleştirildi. Elde edilen in-vitro sonuçlar optik sistemin meme dokusu fantomlarında inklüzyon konumunu ve büyüklüğünü tespit edebildiğini göstermektedir.

Optik sistemin boyutlarının küçük olması, kolay kullanımı, diğer görüntüleme sistemlerine göre çok daha düşük maliyetli olması gibi sebepler ile klinikte kullanım alanı bulabileceğini düşünmekteyiz. Sistemin en büyük dezavantajı kaynak-dedektör sayısı azlığından dolayı çözünürlüğün yeterince yüksek olmamasıdır. Ancak bu durum ileriye yönelik çalışmalarda optik geometride yapılacak değişimler ile çözülebilir.

KAYNAKLAR

- Aston, R. Principles of biomedical instrumentation and measurement; 1990, p: 251:263.
- Benaron, D. A., & Stevenson, D. K. Optical time-of-flight and absorbance imaging of biologic media. Science. 1993; 259 (5100): 1463-1466.
- Bhowmik, T., Liu, H., Ye, Z., & Oraintara, S. Dimensionality reduction based optimization algorithm for sparse 3-d image reconstruction in diffuse optical tomography. Scientific Reports. 2016; 6: 22242.
- Boas, D. A., Brooks, D. H., Miller, E. L., DiMarzio, C. A., Kilmer, M., Gaudette, R. J., & Zhang, Q. Imaging the body with diffuse optical tomography. IEEE Signal Processing Magazine. 2001; 18 (6): 57-75.
- Boas, D. A., Culver, J., Stott, J., & Dunn, A. Three dimensional monte carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. Optics Express. 2002; 10 (3): 159-170.
- Boas, D. A., Pitris, C., & Ramanujam, N. Handbook of biomedical optics: CRC press; 2016, p: 198:214.
- Bonadonna, G., Brusamolino, E., Valagussa, P., Rossi, A., Brugnatelli, L., Brambilla, C., . . . Musumeci, R. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. New England Journal of Medicine. 1976; 294 (8): 405-410.
- Bronzino, J. D., & Peterson, D. R. The biomedical engineering handbook: Four volume set: CRC press; 2015, p: 178:196.
- Buyse, M., Loi, S., Van't Veer, L., Viale, G., Delorenzi, M., Glas, A. M., Saghatchian d'Assignies M., Bergh J., Lideau R., Ellis, P. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2006; 98 (17): 1183-1192.

Cardoso, F., Van't Veer, L., Rutgers, E., Loi, S., Mook, S., & Piccart-Gebhart, M. J. Clinical application of the 70-gene profile: The mindact trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26 (5): 729-735.

Carr, J. J., & Brown, J. M. *Introduction to biomedical equipment technology*: Prentice Hall; 1993, p: 342:369.

Chance, B., Cope, M., Gratton, E., Ramanujam, N., & Tromberg, B. Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue. *Review of Scientific Instruments*. 1998; 69 (10): 3457-3481.

Culver, J., Choe, R., Holboke, M., Zubkov, L., Durduran, T., Slemple, A., Mtzichristos V., Chance B., Yodh, A. G., Three-dimensional diffuse optical tomography in the parallel plane transmission geometry: Evaluation of a hybrid frequency domain/continuous wave clinical system for breast imaging. *Medical Physics*, 2003; 30 (2): 235-247.

De Albuquerque, M. P., Esquef, I. A., & Mello, A. G. Image thresholding using tsallis entropy. *Pattern Recognition Letters*. 2004; 25 (9): 1059-1065.

Early-Breast-Cancer-Trialists'-Collaborative-Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005; 365 (9472): 1687-1717.

Flexman, M. L., Khalil, M. A., Kim, H. K., Fong, C. J., Hielscher, A. H., Al Abdi, R., Barvour R. L., Desperito E., Hershman D. L., Digital optical tomography system for dynamic breast imaging. *Journal of Biomedical Optics*. 2011; 16 (7): 076014.

Flock, S. T., Jacques, S. L., Wilson, B. C., Star, W. M., & van Gemert, M. J. Optical properties of intralipid: A phantom medium for light propagation studies. *Lasers in surgery medicine*. 1992; 12 (5): 510-519.

Fries, R. C. *Handbook of medical device design*: CRC Press; 2000, p: 145:196.

Gaudette, R. J., Brooks, D. H., DiMarzio, C. A., Kilmer, M. E., Miller, E. L., Gaudette, T., & Boas, D. A. A comparison study of linear reconstruction techniques for diffuse optical tomographic imaging of absorption coefficient. *Physics in Medicine Biology*. 2000; 45 (4): 1051.

Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R., Coates, A., Thürlimann, B., Senn, H.-J., & Members, P. Thresholds for therapies: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Annals of oncology*. 2009; 20 (8): 1319-1329.

Gonzalez, R. C., & Woods, R. E. Image processing. *Digital image processing*. 2007; 2: 1.

Gordon, R. A tutorial on art (algebraic reconstruction techniques). 1974; 21 (3): 78-93.

Gratton, E., Fantini, S., Franceschini, M. A., Gratton, G., & Fabiani, M. Measurements of scattering and absorption changes in muscle and brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 1997; 352 (1354): 727-735.

Grosenick, D., Wabnitz, H., & Rinneberg, H. Time-resolved imaging of solid phantoms for optical mammography. *Applied optics*. 1997; 36 (1): 221-231.

Jahkola, T., Toivonen, T., Virtanen, I., von Smitten, K., Nordling, S., von Boguslawski, K., . . . Blomqvist, C. Tenascin-c expression in invasion border of early breast cancer: A predictor of local and distant recurrence. *British journal of cancer*. 1998; 78 (11): 1507.

Kapur, J. N., Sahoo, P. K., & Wong, A. K. A new method for gray-level picture thresholding using the entropy of the histogram. *Computer vision, Graphics, Image Processing*. 1985; 29 (3): 273-285.

Kavuri, V. C., Lin, Z.-J., Tian, F., & Liu, H. Sparsity enhanced spatial resolution and depth localization in diffuse optical tomography. *Biomedical Optics Express*. 2012; 3 (5): 943-957.

Lamel, D. A. The correlated lecture laboratory series in diagnostic radiological physics; 1981, p: 182:203.

Maki, A., Yamashita, Y., Watanabe, E., & Koizumi, H. Visualizing human motor activity by using non-invasive optical topography. *Frontiers of Medical Biological Engineering*. 1996; 7 (4): 285-297.

Mamounas, E. P., Tang, G., Fisher, B., Paik, S., Shak, S., Costantino, J. P., Watson D., Geyer Jr C. E., Wickerham D. L., Wolmark, N. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: Results from nsabp b-14 and nsabp b-20. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 (10): 1677.

Marchesini, R., Bertoni, A., Andreola, S., Melloni, E., & Sichirollo, A. Extinction and absorption coefficients and scattering phase functions of human tissues in vitro. *Applied Optics*. 1989; 28 (12): 2318-2324.

Marchesini, R., Clemente, C., Pignoli, E., & Brambilla, M. Optical properties of in vitro epidermis and their possible relationship with optical properties of in vivo skin. *Journal of Photochemistry Photobiology*. 1992; 16 (2): 127-140.

Matcher, S., Cope, M., & Delpy, D. Use of the water absorption spectrum to quantify tissue chromophore concentration changes in near-infrared spectroscopy. *Physics in Medicine Biology*. 1994; 39 (1): 177.

Mercan, T. Difuz optik tomografide iki farkli geri-catim teknigiyle goruntu olusturma ve elde edilen goruntuleri karsilastirma. Akdeniz Universitesi, (Master Thesis), 2015, Antalya

Mettler, F. A. *Essentials of radiology: Common indications and interpretation*: Elsevier Health Sciences; 2018, p: 453:489.

Nioka, S., Luo, Q., & Chance, B. (1997). Human brain functional imaging with reflectance cws. In *Oxygen transport to tissue xix* (pp. 237-242): Springer.

Ozmen, V. *Meme hastalıkları kitabı*. Istanbul: Gunes Tip Kitap Evi; 2012, p: 27:47.

Pogue, B. W., & Patterson, M. S. Frequency-domain optical absorption spectroscopy of finite tissue volumes using diffusion theory. *Physics in Medicine Biology*. 1994; 39 (7): 1157.

Sevim, G. Difüz optik tomografide kullanılan geri catim tekniginde goruntu kalitesini arttiracak duzenlemeler yaparak goruntu olusturma ve elde edilen goruntuleri karsilastirma. Akdeniz Universitesi, (Master Thesis), 2016, Antalya

Siegel, A., Marota, J., & Boas, D. A. Design and evaluation of a continuous-wave diffuse optical tomography system. *Optics Express*. 1999; 4 (8): 287-298.

Smith, A. Fundamentals of digital mammography: Physics, technology and practical considerations. *Radiology management*. 2003; 25 (5): 18-24, 26-31; quiz 32-14.

Sparano, J. A., & Paik, S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26 (5): 721-728.

Sprawis, P. *Physical principles of medical imaging*: Aspen Publishers; 1987, p: 512:548.

Tian, F., Niu, H., Khadka, S., Lin, Z.-J., & Liu, H. Algorithmic depth compensation improves quantification and noise suppression in functional diffuse optical tomography. *Biomedical Optics Express*. 2010; 1 (2): 441-452.

Trampert, J., & Leveque, J. J. Simultaneous iterative reconstruction technique: Physical interpretation based on the generalized least squares solution. *Journal of Geophysical Research: Solid Earth*. 1990; 95 (B8): 12553-12559.

Tromberg, B. J., Pogue, B. W., Paulsen, K. D., Yodh, A. G., Boas, D. A., & Cerussi, A. E. Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management. *Medical Physics*. 2008; 35 (6Part1): 2443-2451.

Tromberg, B. J., Zhang, Z., Leproux, A., O'Sullivan, T. D., Cerussi, A. E., Carpenter, P. M., Mehta R. S., Roblyer D., Yang W., Paulsen, K. D. Predicting responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Acrin 6691 trial of diffuse optical spectroscopic imaging. *Cancer Research*. 2016; 76 (20): 5933-5944.

Tukel, S. Dijital mamografi; 2002, p: 27:89.

Van't Veer, L. J., Dai, H., Van De Vijver, M. J., He, Y. D., Hart, A. A., Mao, M., Peterse H. L., Van Der Kooy K., Marton M. J., Witteveen, A. T. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415 (6871): 530.

Wang, L., & Jacques, S. L. Monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues in standard c. The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston. 1992: 4-11.

Whitman, G. J., & Haygood, T. M. Digital mammography: A practical approach: Cambridge University Press; 2012, p: 375:386.

Yuan, Y. On the truncated conjugate gradient method. *Mathematical Programming*. 2000; 87 (3): 561-573.

Zhang, X., Ning, R., & Yang, D. Cone beam breast ct noise reduction using 3d adaptive gaussian filtering. *Journal of X-ray Science Technology*. 2009; 17 (4): 319-333.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

| | | | |
|---------------------|---------------|----------------|------------------------------|
| Adı | Tunca | Uyruğu | Türkiye Cumhuriyeti |
| Soyadı | Nüzket | Tel no | |
| Doğum tarihi | 1991 | e-posta | tuncanuzket@gmail.com |

Eğitim Bilgileri

| | Mezun olduğu kurum | Mezuniyet yılı |
|----------------------|--|-----------------------|
| Lisans | Akdeniz Üniversitesi – Mühendislik Fakültesi – Elektrik Elektronik Mühendisliği | 2014 |
| Yüksek Lisans | Akdeniz Üniversitesi – Mühendislik Fakültesi – Elektrik Elektronik Mühendisliği | |
| Doktora | | |

Proje Deneyimi

| Proje Adı | Destekleyen kurum | Süre (Yıl-Yıl) |
|---|--------------------------|-----------------------|
| Spastisite mekanizmalarının kas, eklem ve medulla spinalisin tetikleme gücü ölçebilen sistem içerisinde matematiksel modelleriyle | TUBİTAK - ARDEB | 2015-2017 |

| | | |
|--|------------------------|-------------|
| analizi, Tubitak ARDEB 1001, 214S175 | | |
| Korteks Kanlanmasının Noninvaziv Takibi için Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi Sistemi (fNIRS) Tasarımı, Tubitak ARDEB 1002, 216S296 | TUBİTAK - ARDEB | 2017 |