

ÖZET

DOKU KESİTLERİNİN GÖRÜNTÜLENMESİ İÇİN BİR NİCEL FAZ GÖRÜNTÜLEME SİSTEMİ

- 5 Buluş, numunelerin (N) görüntülenmesi için yeterli çözünürlüğe sahip, maliyeti düşük ve yüksek kontrastlı görüntüler elde etmek üzere;
- Numuneye (N) uyumlu önceden belirlenmiş bir dalga boyuna sahip en az bir ışık kaynağı (1.1), söz konusu ışık kaynağından (1.1) çıkan ışığı ve/veya başka optik bileşenlerden ve/veya numuneden (N) çıkan ışığı toplayan en az bir ışık toplayıcı (1.2), yönlendirilmiş
- 10 ışığı iki kola bölen en az bir ışık ayırıcı (beam splitter) (1.3), en az bir ışık kırıcı (1.4), en az bir ışık yansıtıcı (1.5) ve en az bir sinyal algılayıcı (1.6) içeren en az bir düzenek (1) ve ayrıca görüntüleri elde eden en az bir kontrol birimi (2.1) ve elde edilen görüntüleri görüntülemek için en az bir ekran (2.2) içeren en az bir cihaz (2), rastgele yerleştirilen numunenin (N) çok sayıda kantitatif (nicel) faz görüntülerini farklı görüş alanlarına
- 15 (FOV'lar) sahip söz konusu sinyal algılayıcı (1.6) ile alarak görüntüleri FOV'ların örtüşmelerinden (overlaps) yararlanarak birbirine ekleyen (veya görüntüleri birleştiren) ve elde edilen görüntüler birbirlerine eklenirken çakışan bölgelerdeki arka planların nicel faz değerlerinin denkleştirilmesi (veya eşitlenebilmesi) için birleştirilen görüntülerin arkaplanlarının ayrı ayrı polinom fit edilerek bu fitten numuneye (N) ait görüntünün
- 20 çıkarılmasını sağlayan ve ayrıca elde edilen sonuçlardaki çakışan bölge farkı minimum seviyeye ulaşıncaya kadar bu işlemi döngüsel yapan ve numuneye (N) ait bir 3D görüntüyü bu fitten çıkaran kontrol birimine (2.1) sahip cihaz (2) içeren bir nicel faz görüntüleme sistemi (10) ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Numunelerin (N) görüntülenmesi için yeterli çözünürlüğe sahip, maliyeti düşük ve yüksek kontrastlı görüntüler elde etmek üzere;
- Numuneye (N) uyumlu önceden belirlenmiş bir dalga boyuna sahip en az bir ışık kaynağı (1.1), söz konusu ışık kaynağından (1.1) çıkan ışığı ve/veya başka optik bileşenlerden ve/veya numuneden (N) çıkan ışığı toplayan en az bir ışık toplayıcı (1.2), yönlendirilmiş ışığı iki kola bölen en az bir ışık ayırıcı (beam splitter) (1.3), en az bir ışık kırıcı (1.4), en az bir ışık yansıtıcı (1.5) ve en az bir sinyal algılayıcı (1.6) içeren en az bir düzenek (1) ve ayrıca görüntüleri elde eden en az bir kontrol birimi (2.1) ve elde edilen görüntüleri görüntülemek için en az bir ekran (2.2) içeren en az bir cihaz (2) **içeren**; rastgele yerleştirilen numunenin (N) çok sayıda kantitatif (nicel) faz görüntülerini farklı görüş alanlarına (FOV'lar) sahip söz konusu sinyal algılayıcı (1.6) ile alarak görüntüleri FOV'ların örtüşmelerinden (overlaps) yararlanarak birbirine ekleyen (veya görüntüleri birleştiren) ve elde edilen görüntüler birbirlerine eklenirken çakışan bölgelerdeki arka planların nicel faz değerlerinin denkleştirilmesi (veya eşitlenebilmesi) için birleştirilen görüntülerin arkaplanlarının ayrı ayrı polinom fit edilerek bu fitten numuneye (N) ait görüntünün çıkarılmasını sağlayan ve ayrıca elde edilen sonuçlardaki çakışan bölge farkı minimum seviyeye ulaşıncaya kadar bu işlemi döngüsel yapan ve numuneye (N) ait bir 3D görüntüyü bu fitten çıkaran kontrol birimine (2.1) sahip cihaz (2) içermesi ile **karakterize edilen** bir nicel faz görüntüleme sistemi (10).
2. Bir biyolojik doku kesiti olan numune (N) ile **karakterize edilen** istem 1 'deki gibi bir sistem (10).
3. Monokromatik ışık kaynağı (1.1) ile **karakterize edilen** istem 2 'deki gibi bir sistem (10).
4. Lazer veya LED veya düşük korent başka bir ışık kaynağı ile **karakterize edilen** istem 3 'deki gibi bir sistem (10).
5. 637 nm dalgaboyuna sahip bir lazer olan ışık kaynağı (1.1) ile **karakterize edilen** istem 4 'deki gibi bir sistem (10).
6. Bir ince kenarlı mercek olan ışık toplayıcı (1.2, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24) ile **karakterize edilen** istem 5 'deki gibi bir sistem (10).
7. Polarize olmayan ışık ayırıcı (1.3) ile **karakterize edilen** istem 6 'daki gibi bir sistem (10).
8. Bir prizma olan ışık kırıcı (1.4) ile **karakterize edilen** istem 7 'deki gibi bir sistem (10).

9. Bir ayna olan ışık yansıtıcı (1.5) ile **karakterize edilen** istem 7 ‘deki gibi bir sistem (10).
10. Bir dijital kamera olan sinyal algılayıcı (1.6) ile **karakterize edilen** istem 9 ‘daki gibi bir sistem (10).
11. 4.4 mm x 4.4 mm’lik görüş alanına sahip sinyal algılayıcı (1.6) ile **karakterize edilen** istem 10’daki gibi bir sistem (10).
12. İstem 10’daki görüş alanından daha büyük bir alanın görüntülenmesi gerektiğinde, herhangi bir özel tezgah ve donanıma gerek duyulmadan kullanıcının eliyle sinyal algılayıcının (1.6) görüş alanının dışında gezdirilerek, numuneye (N) ait birden çok görüntü elde edilmesi ile **karakterize edilen** yukarıdaki istemlerden herhangi birindeki gibi bir sistem (10).
13. Bir hizalama merceği (1.2) ve/veya bir teleskop lens (1.20, 1.21) ve/veya bir objektif lens (1.23) ve/veya bir referans mercek (1.22) ve/veya bir tüp lens (1.24) olan ışık toplayıcı (1.2) ile **karakterize edilen** istem 12’daki gibi bir sistem (10).
14. İnterferometrik düzenek (1) ile **karakterize edilen** istem 13 ‘daki gibi bir sistem (10).
15. Dijital holografik görüntüleme sistemi olması ile **karakterize edilen** yukarıdaki istemlerden herhangi birindeki gibi bir sistem (10).

TARİFNAME

DOKU KESİTLERİNİN GÖRÜNTÜLENMESİ İÇİN BİR NİCEL FAZ GÖRÜNTÜLEME SİSTEMİ

5 Teknik Alan

Buluş, hücresel ölçekli çözünürlük ile doku kesitlerinin dağılımını görüntülemek için bir nicel faz görüntüleme sistemi ile ilgilidir.

Önceki Teknik

Doku kesitlerinin görüntülenmesi, kliniklerde ve araştırma laboratuvarlarında rutin bir prosedürdür. Biyolojik numunelerin saydam yapısı, hücre kültürlerinin ve doku kesitlerinin mikroskopik ölçekte görüntülenmesini zorlaştırmaktadır. Geleneksel olarak biyolojik numuneler, görüntülemeyi netleştirmek ve numune kontrastını arttırmak için boyanmaktadır. Öte yandan, klasik olarak, doku kesit taraması için odaklamalı, motorlu ve 3 eksenli kartezyen taraması için mikroskoplar kullanılmaktadır. Söz konusu mikroskop sistemi, tipik olarak üç eksende görüntülemenin yapıldığı birden çok görüş alanı içermektedir. Bu metodoloji pahalı mekanik aşamalar gerektirmekte ve odağı optimize etmek için oldukça uzun zaman harcanmaktadır. Optik mikroskoplar tipik olarak, ilgili görsel alanlarda farklı çözünürlüklerde çeşitli yöntemlerle görüntüleme yapabilen çok yönlü araçlar olarak tasarlanmıştır. Büyük ölçüde çok yönlülük; karmaşıklığın, boyutun ve maliyetin artmasına da neden olmaktadır. Diğer taraftan, doku kesitlerinin nicel faz görüntülemesi için tekniğin bilinen durumunda, ilişkili görüntüleme ve alan büyütme için farklı yöntemlere sahip modifiye mikroskoplar da kullanılmaktadır. Bu mikroskoplar temelde yüksek çözünürlüklü görüntüleme düşünülerek tasarlanmaktadır. Bu nedenle hem geniş alanda düşük çözünürlüklü görüntüleme uzun sürmektedir, hem de barındırdıkları tezgahlar nedeniyle yüksek maliyetli hale gelmektedirler. Dolayısıyla, doku boyama sarf malzemelerinin maliyeti, görüntüleme sistemlerinin maliyeti ve boyama için gereken süre, yüksek maliyetli tezgahlara ihtiyaç duyulması gibi dezavantajlar ilgili tekniklerin yaygın kullanımını sınırlamaktadır.

Numunelerin boyanmasına alternatif olarak, faz kontrast yöntemleri de tekniğin bilinen durumunda kullanılmaktadır. Zernike faz kontrastı ve diferansiyel parazit kontrastı gibi geleneksel faz kontrast yöntemleri, görüntülemede absorpsiyon ve faz bilgilerini karıştırması sebebiyle dezavantajlara sahiptir. Bu sebepten, faz ve genlik sinyallerini ayırabilen ölçülebilir faz kontrast yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bu teknik, nicel faz mikroskobu (QPM) olarak adlandırılmaktadır. QPM sisteminde ölçülen nicel faz, numune üzerinde herhangi bir boyama veya invazif prosedür

olmaksızın numune morfolojisini veya topografyayı oldukça iyi yansıtmaktadır. Kantitatif (nicel) faz ölçümü, şiddet taşınması ve dijital holografi olmak üzere iki yolla elde edilebilmektedir.

Bunlardan biri olan bir girişimölçer temelli nicel faz görüntüleme tekniği olan dijital holografi, son yıllarda hızla gelişmiştir. Dijital holografi, nesnelerin üç boyutlu bilgisini fiziksel malzemeler yerine elektronik algılayıcılar aracılığıyla nümerik olarak kaydetme yöntemidir. Bu teknik, yüzey topografyası veya optik yol değişimi elde etmek için ideal görüntüleme yöntemlerinden biridir. Dijital holografi, şiddetteki optik faz bilgilerinin kodlanması yoluyla, karmaşık dalga alanı bilgilerinin toplanmasını sağlamaktadır. Karmaşık dalga alanı bilgisi, eksen dışı dijital holografik yaklaşımda tek bir şiddet görüntüsüne yerleştirilmiştir. Tipik bir dijital kamera, dijital bir hologram kaydetmek için birkaç yüz mikrosaniye sırasında bir pozlama süresine ihtiyaç duymaktadır. Böylece, söz konusu kameralar ile gerçek zamanlı görüntüleme mümkün hale gelmektedir. Böylesi düşük pozlama süresi, eksen dışı dijital holografıyı mekanik titreşimlere karşı dayanıklı hale getirmektedir. Sonuç olarak, bu teknik için mekanik titreşim izolasyon sistemleri gerekli değildir.

Dijital holografide, bir nesnenin karmaşık dalga alan bilgisi, bilinen bir referans dalga alanıyla girişim yoluyla şiddete gömülür. Tipik bir referans dalga alanı, sabit genlik ve faz taşımaktadır. Bir interferometre (örneğin, Michelson girişimölçeri, Mach-Zehnder girişimölçeri), koharent (faz uyumlu) bir radyasyonu iki kola ayırmaktadır. Bir kol ilgilenilen nesneyle etkileşime girmekte ve diğer kol hiçbir değişiklik yapmadan yayılmaktadır. Söz konusu girişimölçerlerde iki kol, bir girişim modeli oluşturmak için yeniden birleştirilmektedir.

Kameraya kaydedilen ve sonuçta ortaya çıkan girişim deseni **Denklem 1** 'de verildiği gibi analitik olarak ifade edilmektedir. Bu denklemde, girişim deseni (kameradaki hologram şiddeti (intensity)), I_H , nesne dalgasının ve referans dalgasının koharent süperpozisyonu olarak ifade edilmektedir. Nesne dalgasının genliği A_O , ve nesne dalgasının fazı φ_O , birbirinden bağımsız olarak uzaysal (spatially) olarak değişen değerlerdir. İdeal olarak, bir referans dalgası eğimli bir düzlem dalgadır. Bu nedenle, referans dalgasının genliği A_R , uzaysal olarak üniformdur ve referans dalgasının fazı, φ_R , tek bir eksen üzerinde monoton olarak artmaktadır.

$$I_H = |A_R|^2 + |A_O|^2 + 2A_RA_O \cos(\varphi_O - \varphi_R) \quad (\text{Denklem 1})$$

Nesnenin kantitatif faz bilgisi, yansıtıcı numuneler için yüzey topografisinin bir fonksiyonudur. Numunenin optik yoğunluğu (kırılma indisinin aksenal entegrasyonu), şeffaf numuneler için faz

gecikmesini tanımlamaktadır. Şeffaf numunenin kırılma indisi (n_1), kalınlığı (h) ve faz gecikmesi arasındaki ilişki **Denklem 2'**de ifade edilmektedir.

$$\varphi_o(x, y) = \frac{2\pi}{\lambda} \int [n_1(x, y, z) - n_0] dz \approx \frac{2\pi}{\lambda} [\bar{n}_1(x, y) - n_0] h(x, y) \quad (\text{Denklem-2})$$

- 5 **Denklem-2'**de, n_0 , numunenin bulunduğu homojen ortamın kırılma indisini ifade etmektedir. λ , gösterir aydınlatma ışığının dalga boyunu ifade etmektedir. Farklı hücre-altı bölmeler (subcellular compartments) nedeniyle kırılma indisinin yerel varyasyonu, hücre türleri veya protein konsantrasyonu, doğrudan numunenin faz gecikmesi üzerinde yansıtılmaktadır. Dolayısıyla faz, ölçülebilirliği yansıtmakta ve örnek morfolojisi hakkında yüksek kontrastlı bilgiler vermektedir.
- 10 Hücre ve doku örnekleri normalde mikroskop altında şeffaf görünmektedir. Yeterli kontrast bulunmamaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi boyama veya floresan işaretler yoluyla görünürlükleri arttırılmaktadır. Oysa ki, nicel faz görüntüleme, histopatoloji çalışmaları için uygun bir işaretlenmemiş (veya işaretsiz) görüntüleme yöntemi olmuştur.

- Daha önce, dijital holografik mikroskopi (DHM) ve uzaysal ışık girişim mikroskobu (SLIM),
- 15 işaretlenmemiş doku kesit görüntülemesi için kullanılabilir olarak düşünülüyordu. Bir grup çalışma, ticari bir mikroskop üzerinde harici bir DHM modülü kullanmış ve numune, 10x büyütme mikroskop objektifiyle görüntülenmiştir. Ticari mikroskobu kullanarak elde edilen çok modlu mikroskop, kantitatif faz, sıradan parlak alan ve floresan kanalları gibi çalışmalarda uygulanabilir hale gelmiştir. DHM'e benzer şekilde, SLIM görüntüleme de ticari mikroskop
- 20 sistemlerine uygulanmıştır. Böylelikle multimodlu görüntüleme özelliğinden faydalar elde edilmiştir. Ayrıca, bir santimetre ölçeğinde bir kantitatif faz görüntüleme, motorize aşamalar ve görüntü birleştirme kullanılarak gösterildi. Bahsedilen teknikler nispeten düşük çözünürlük gerektiren uygulamalar için efektif olsa da, biyolojik numunelerin doku kesitlerinin görüntülenmesi için mikroskop bileşenlerinin (objectives) ve motorize aşamaların kullanılması
- 25 gerekli değildir.

Tekniğin bilinen durumunda yer alan düzeneklerde aynı nicel faz elde edilmesi için birden çok pozlamayı beraber işlemek gerekmektedir (örneğin phase shifting holography). Dolayısıyla birden çok pozlama gerektiren yöntemlerde ve sistemlerde, pozlamalar arasındaki olası değişimlerle hatalı sonuçlar verebilmektedir. Ayrıca toplam pozlama süresini uzatmaktadır.

- 30 Kısaca gelişmiş çözünürlük performansına ve otomasyona sahip çok modlu bir görüntüleme sistemi, doku kesitlerinin kaba çözünürlüğünün görüntülenmesi için genellikle gereksiz ve

maliyetlidir. Santimetre mertebesinde doku kesitlerin görüntülenmesi için yeterli olan düşük çözünürlüğe sahip ve maliyeti düşük sistemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda herhangi bir özel tezgah ve sisteme gerek duyulmadan operatörün eliyle numuneyi kameranın görüş alanında gezdirerek söz konusu kameranın birden çok görüntü alması yeterli olan sistemler geliştirilmelidir.

Buluşun Kısa Açıklaması:

Buluşun amacı, hücresel ölçekli çözünürlük ile doku kesitlerinin dağılımını görüntülemek için bir nicel faz görüntüleme sistemi ile ilgilidir.

10 Buna göre buluş konusu sistem, işaretlenmemiş doku kesit görüntülenmesi için özel olarak tasarlanmış bir dijital holografik görüntüleme sistemi olup, söz konusu sistem, numunelerin görüntülenmesi için yeterli çözünürlükte yüksek kontrastlı görüntüleme sağlamak ve numunenin farklı görüş alanlarından (FOV'lar) çok sayıda kantitatif faz görüntülerini alarak görüntüleri birbirine eklemektedir.

15 Buluş konusu sistem, tek seferde kantitatif faz kazanımı elde etmek için bir eksen dışı dijital holografik görüntüleme konfigürasyonunu takip etmektedir Ayrıca eksen dışı dijital holografi düzeneği ile tek görüntüden faz hesabı yapılabilmektedir.

20 Buluş, santimetre mertebesinde biyolojik doku kesitlerinin görüntülenmesi için yeterli çözünürlüğe sahip ve maliyeti düşük bir sistemdir. Buluş aynı zamanda, herhangi bir özel tezgah ve sisteme gerek duymadan, numune hazırlama sürecinde boyamaya ihtiyaç duymadan sadece operatörün eliyle numunenin kamera görüş alanında gezdirmesiyle birden çok görüntü alması yeterli olan bir sistemdir.

25 Sistem, görsel alanın boyutu, kullanım kolaylığı ve numune hazırlama aşamaların hariç tutulması nedeniyle göreceli maliyet için geleneksel bir mikroskobun çözünürlüğünden ve büyütmesinden ödün vermektedir. Yazılım düzeyinde bir görüntü ekleme, etkin görüş alanını daha da genişletmektedir.

30 Dolayısıyla sistem, numunelerin görüntülenmesi için yeterli çözünürlüğe sahip, maliyeti düşük ve yüksek kontrastlı görüntüler elde etmek üzere; numuneye uyumlu önceden belirlenmiş bir dalga boyuna sahip en az bir ışık kaynağı, söz konusu ışık kaynağından çıkan ışığı ve/veya başka optik bileşenlerden ve/veya numuneden çıkan ışığı toplayan en az bir ışık toplayıcı, yönlendirilmiş ışığı iki kola bölen en az bir ışık ayırıcı (beam splitter), en az bir ışık kırıcı, en az bir ışık yansıtıcı ve

en az bir sinyal algılayıcı içeren en az bir düzenek ve ayrıca görüntüleri elde eden en az bir kontrol birimi ve elde edilen görüntüleri görüntülemek için en az bir ekran içeren en az bir cihaz, rastgele yerleştirilen numunenin çok sayıda kantitatif (nicel) faz görüntülerini farklı görüş alanlarına (FOV'lar) sahip söz konusu sinyal algılayıcı ile alarak görüntüleri FOV'ların örtüşmelerinden (overlaps) yararlanarak birbirine ekleyen (veya görüntüleri birleştiren) ve elde edilen görüntüler birbirlerine eklenirken çakışan bölgelerdeki arkaplanların nicel faz değerlerinin denkleştirilmesi (veya eşitlenebilmesi) için birleştirilen görüntülerin arkaplanlarının ayrı ayrı polinom fit edilerek bu fitten numuneye (N) ait görüntünün çıkarılmasını sağlayan ve ayrıca elde edilen sonuçlardaki çakışan bölge farkı minimum seviyeye ulaşıncaya kadar bu işlemi döngüsel yapan ve numuneye (N) ait bir 3D görüntüyü bu fitten çıkaran söz konusu kontrol birimine sahip cihaz içermektedir. Döngüsel (loop içinde) polinom fitting ile görüntü arka planlarının ortak bir dengeye getirilmesi buluş ile sağlanmıştır.

Buluş konusu sistemin içerdiği interferometrik düzeneğin yapısı düşük çözünürlük için optimize edilmiştir. Sistemden elde edilen nicel faz görüntüleri, geliştirilen veri işleme yöntemi ile bir kontrol birimi kullanılarak birleştirilmektedir. Bu birleştirmede ise çakışan bölgelerin ortak arka plan fazlarının eşitlenmesi sağlanmaktadır. Arkaplan faz değerlerinin dengelenmediği durumda birleştirilen görüntüler tek uyumlu bir faz görüntüsü yapısında olmamaktadır. Burada ikiz görüntüden kurtulmak için eksen dışı holografi prensibi kullanılmaktadır.

Sekillerin açıklaması

Şekil 1 Sistem ile kaydedilen örnek dijital hologram görüntüsü

Şekil 2 Örnek dijital hologramdan elde edilen genlik (amplitude) görüntüsü

Şekil 3 Örnek dijital hologramdan elde edilen nicel faz görüntüsü

Şekil 4 Şekil 3 ile elde edilen numune nicel faz görüntüsünün etrafında el ile kaydırılarak kaydedilen hologramların nicel faz görüntülerinin birleştirilmesinde elde edilen sonuç görüntü.

Şekil 5 Şekil 4 ile gösterilen birleştirilmiş nicel faz görüntüsünde çerçeveler olmaksızın sonucu göstermektedir.

Şekil 6 Buluşun bir örnek uygulamasında kullanılan fare beyin kesitinin birleştirilen nicel faz görüntüleridir.

Şekil 7 Buluşun bir örnek uygulamasında kullanılan fare beyin kesitinin birleştirilen nicel faz görüntüleridir.

Şekil 8. Buluş konusu sistemin içerdiği düzeneğe ışık kaynağından çıkan ışığın, düzeneğin içerdiği optik bileşenler ve/veya numuneden geçerek izlediği yollar ve düzeneğin üstten temsili görünümüdür.

Şekil 9. Buluş konusu sistemin blok diyagramının temsili görünümüdür.

5 **Şekil 10.** Örnek düzeneğin bilgisayar destekli tasarım ortamında temsili görünümüdür.

Sekillerdeki Referansların Açıklanması

Buluşun daha iyi anlaşılabilmesi için şekillerdeki numaraların karşılığı aşağıda verilmiştir:

10. Sistem

- 10 1. Düzenek
 - 1.1 Işık kaynağı
 - 1.2 , 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24 Işık toplayıcı
 - 1.3 Işık ayırıcı
 - 1.4 Işık kırıcı
 - 15 1.5 Işık yansıtıcı
 - 1.6 Sinyal algılayıcı
- 2. Cihaz
 - 2.1 Kontrol birimi
 - 2.2 Ekran
- 20 N. Numune
 - PA. Delik Açıklığı
 - IY. Işığın izlediği yol

Buluşun Detaylı Açıklaması:

- 25 Buluş, numunelerin (N) görüntülenmesi için yeterli çözünürlüğe sahip ve maliyeti düşük bir sistem (10) ile ilgilidir. Sistem (10), işaretlenmemiş (veya işaretsiz) numune (N) görüntülemesi için özel olarak tasarlanmış bir dijital holografik görüntüleme sistemi olup, söz konusu sistem (10), numunelerin (N) görüntülenmesi için yeterli çözünürlükte yüksek kontrastlı işaretlenmemiş görüntüleme sağlamaktadır.

- 30 Bahsedilen numune (N), tercihen bir biyolojik doku kesitidir, ancak uygulamada bununla sınırlı değildir. Ayrıca numune (N), mikro mercek dizinleri, mercekler, kontak lensler, şeffaf veya şeffaf olmayan doku kesitleri (insan, hayvan, vb.)’de olabilmektedir.

Buluş konusu sistem (10), en az bir düzenek (1) ve en az bir cihaz (2) içermektedir.

Düzenek (1), en az bir ışık kaynağı (1.1), söz konusu ışık kaynağından (1.1) çıkan ışığı ve/veya başka optik bileşenlerden ve/veya numuneden (N) çıkan ışığı toplayan en az bir ışık toplayıcı (1.2),
5 en az bir ışık ayırıcı (beam splitter) (1.3), en az bir ışık kırıcı (1.4), en az bir ışık yansıtıcı (1.5) ve en az bir sinyal algılayıcı (1.6) içermektedir.

Cihaz (2), numunenin (N) farklı görüş alanlarından (FOV'lar) çok sayıda kantitatif faz görüntülerini alarak görüntüleri birbirine ekleyen en az bir kontrol birimi (2.1) ve bahsedilen
10 kontrol birimi (2.1) ile elde edilen görüntüleri görüntülemek için en az bir ekran (2.2) içermektedir.

Söz konusu ışık kaynağı (1.1), tercihen monokromotiktir. Buluşun bir uygulamasında numuneye (N) uyumlu ışık kaynağı (1.1) önceden belirlenmiş bir dalga boyuna sahip bir lazer veya LED veya düşük korent başka bir ışık kaynağı da olabilmektedir,. Buluşun bir uygulamasında kullanılan
15 lazer, 637 nm dalgaboyuna sahip bir lazerdir, ancak uygulamada bununla sınırlı değildir.

Işık toplayıcı (1.2, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24); bir ince kenarlı mercektir, ancak uygulamada bununla sınırlı değildir.

20 Yönlendirilmiş ışık, polarize olmayan bir ışık ayırıcı (1.3) kullanılarak iki kola bölünmektedir. Bu ışık ayırıcıdan (1.3) çıkan yatay ışın, referans kolunu temsil eder ve dikey ışın, nesne kolu olarak işlev görmektedir.

Işık kırıcı (1.4), bir prizma olup, uygulamada bununla sınırlı değildir. Işık yansıtıcı (1.5), yansıtıcı
25 yüzeye sahip olup tercihen bir aynadır, ancak uygulamada bununla sınırlı değildir. Sinyal algılayıcı (1.6), tercihen bir dijital kamera olup, uygulamada bununla sınırlı değildir.

Buluşta kullanılan ışık toplayıcılar (1.2); bir hizalama merceği (1.2) ve/veya bir teleskop lens (1.20, 1.21) ve/veya bir objektif lens (1.23) ve/veya bir referans mercek (1.22) ve/veya bir tüp
30 lensdir (1.24), ancak uygulamada bununla sınırlı değildir. Düzenek (1) içerdiği optik bileşenlerin konumlandırılması Şekil-8'de temsili olarak gösterilmiştir. Ayrıca, düzenekte (1) ışığın izlediği yol (IY), Şekil-8'de temsili olarak gösterilmiştir. Buna göre monokromatik ışık kaynağından (1.1) çıkan ışık, optik bileşenlerden (PA, 1.2, 1.3, 1.4) geçerek ve/veya kırınımına uğrayarak ve/veya yansıyarak yani bir birinci optik yol izleyerek, numune (N) üzerine

düşürülmekte, numuneden (N) geçen ışık (numuneye (N) ait bilgiyi veren sinyal) yine optik bileşenlere tabi tutulup optik bir yol izleyerek sinyal algılayıcı (1.6) üzerine düşürülmektedir. Bu sinyal numune üzerinden geçirildiği için gecikmeli olarak sinyal algılayıcı (1.6) üzerine düşürülmektedir. Benzer şekilde, monokromatik ışık kaynağından (1.1) çıkan ışık, optik bileşenlerden (PA, 1.2, 1.3, 1.5, 1.20, 1.21, 1.22, 1.3, 1.24) geçerek ve/veya kırınımına uğrayarak ve/veya yansıyarak yani ikinci bir optik yol izleyerek, numune (N) üzerine düşürülmeden sinyal algılayıcı (1.6) üzerine düşürülmektedir. Bu şekilde elde edilen sinyallerden bir tanesi numunenin (N) bir t anında anlık görüntüsü için elde edilmektedir. Bir diğer t anında görüntü elde edilmek isteniyorsa yani numuneye (N) ait daha geniş bir alan görüntülenmek isteniyorsa, numune (N) hareket ettirilmeden sinyal algılayıcı (1.6) hareket ettirilerek bir diğer t anındaki görüntü elde edilmektedir. Sonrasında elde edilen görüntüler birbirine eklenmekte ve elde edilen görüntüler birbirlerine eklenirken çakışan bölgelerdeki arka plan nicel faz bilgilerini eşitleyebilmek için her bir görüntü bağımsız olarak polinom fit edilmektedir. Numuneye (N) ait bir 3D görüntü bu fitten çıkarılmaktadır. Elde edilen sonuçlardaki çakışan bölge farkının minimum seviyeye ulaşmasına kadar bu işlem döngüsel olarak yapılmaktadır.

Söz konusu girişimölçerlerde iki ayrı optik yoldan gelen ışınlar için iki kol, bir girişim modeli oluşturmak için yeniden birleştirilmektedir. Bu girişim deseni, eksen dışı holografide referans kolunun hafif bir eğim açısı (a slight tilt angle of the reference arm) ile oluşturulmaktadır. Sağlanan saçak deseni (fringe pattern), tek çekim görüntülemeye ikiz görüntü sorununu ortadan kaldırmaktadır. Burada ikiz görüntüden kurtulmak için eksen dışı holografi prensibi kullanılmaktadır. Aynı zamanda bir dijital kamera, girişim desenini kaydetmektedir. Söz konusu düzenekte, büyütme, küçültme, görüntü aktarma veya çözünürlük optimizasyonu için nesne ve kamera arasında çok sayıda optik eleman mevcut olabilmektedir.

Bahsedilen sistem (10), bir nicel faz görüntüleme sistemidir (10) ve tercihen bir dijital holografik görüntüleme sistemidir (10). Düzenek (1), bir interferometrik düzenektir (1).

Buluş konusu sistem (10), makroskopik ölçekte (17.5 mikron çözünürlükle bu örnekte) nicel faz görüntülemesi yapabilen bir sistemdir. Buluş konusu sistem (10), yüksek çözünürlüklükte görüntüleme ihtiyacı olmayan hücresel boyutta doku kesitlerini görüntülemek için yeterli çözünürlüktedir. Sinyal algılayıcının (1.6) görüş alanı önceden belirlenmiş bir boyutta olup, yaklaşık 4.4mm x 4.4mm'dir. Bu alandan daha büyük bir alanın görüntülenmesi gerektiğinde, herhangi bir özel tezgah ve donanıma gerek duyulmadan kullanıcının eliyle sinyal algılayıcının (1.6) görüş alanının dışında numune (N) üzerinde gezdirilerek numuneye (N) ait birden çok

görüntü elde edilmektedir. Bu görüntülerin bir sinyal birleştirici örneğin bir bilgisayar tarafından birleştirilmesi ile önceden belirlenmiş bir ölçekte görüntüler elde edilmektedir. Bahsedilen ölçek santimetre mertebesinde olup, uygulamada bununla sınırlı değildir.

- 5 Böylece buluş konusu görüntüleme sistemi (10) yüksek çözünürlük gerektirmediğinden, motorlu mikroskoplara göre daha düşük maliyete sahiptir. Önerilen görüntüleme sistemi (10), motorlu bir kantitatif faz mikroskopi sisteminin yeteneklerini ve esnekliğini sunamamaktadır. Ancak, hücre-altı ölçek çözünürlüğünün gerekli olmadığı durumlarda motorlu bir kantitatif faz mikroskopi sistemine çok uygun bir ikame (well-suited substitute) olabilmektedir. Ek olarak, kullanılan görüntü birleştirme tekniği, FOV'ların (görüş alanları) örtüşmelerinden (overlaps)
- 10 yararlanmaktadır. Bu yaklaşımda, numune rastgele yerleştirilebilmektedir. Sonunda, yanal konumlandırma, herhangi bir mekanik aşama olmaksızın el hassasiyeti ile sağlanabilmektedir. Bu durum, mekanik kurulumu basitleştirmekte ve karmaşıklığı bir hesaplama perspektifine taşımaktadır. Rasgele yerleştirilmiş üst üste binen faz görüntülerini birleştirmek için ticari olarak temin edilebilen bir fotografik panorama birleştirme yazılımı kullanılmıştır.
- 15 Buluş konusu sistem (1) ile alınan görüntülerde Şekil 4'te her bir kaydın dış sınırlarını beyaz çerçeveler göstermektedir. Şekil 7'de birleştirilen nicel faz görüntülerinde, sistemin görüntü birleştirmedeki yeniliği olan arka plan dengelemesi uygulanmıştır.

Buluşun Sanayiye Uygulanabilirliği:

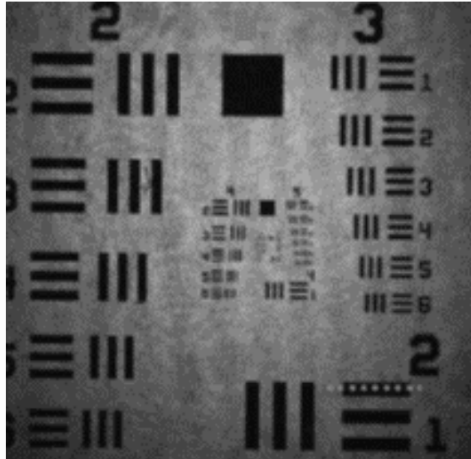
- 20 Buluş konusu sistem (10), özellikle biyolojik numunelerin (N) görüntülenmesinde kullanılmak üzere sanayiye uygulanabilir niteliktedir.

Buluş yukarıdaki örnek uygulamalar ile sınırlı olmayıp, teknikte uzman bir kişi kolaylıkla buluşun farklı diğer uygulamalarını ortaya koyabilir. Bunlar buluşun istemler ile talep edilen koruma kapsamında değerlendirilmelidir.

Şekil 1



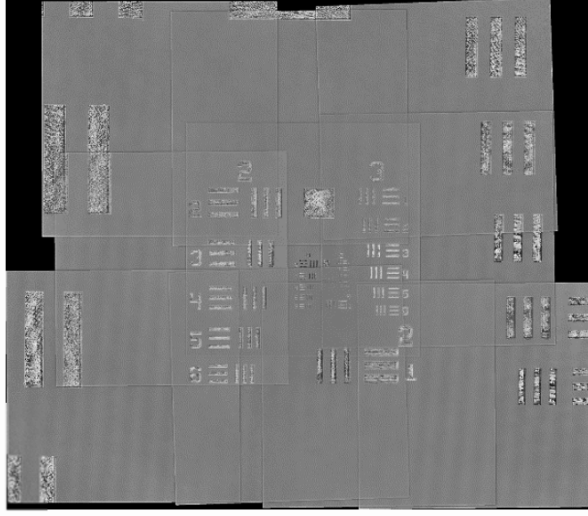
Şekil 2



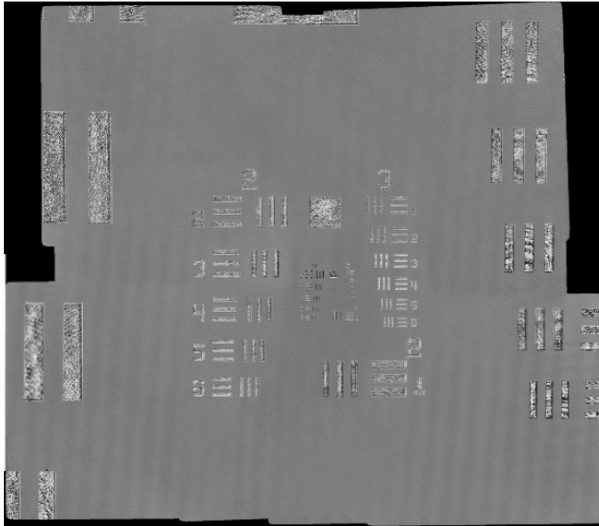
Şekil 3



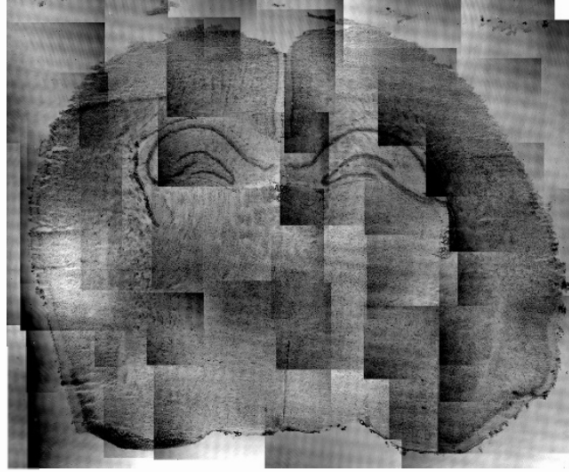
Şekil 4



Şekil 5



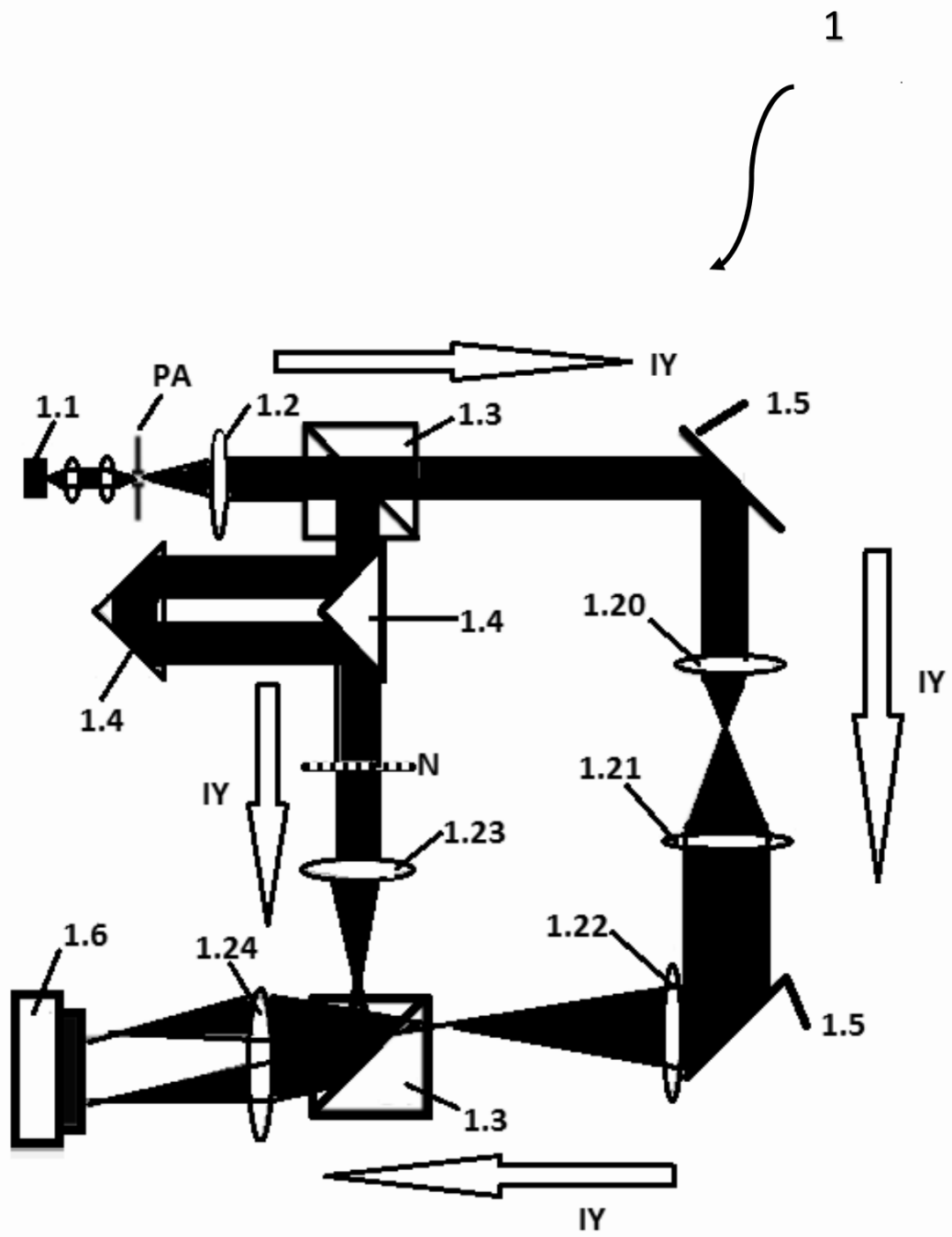
Şekil 6



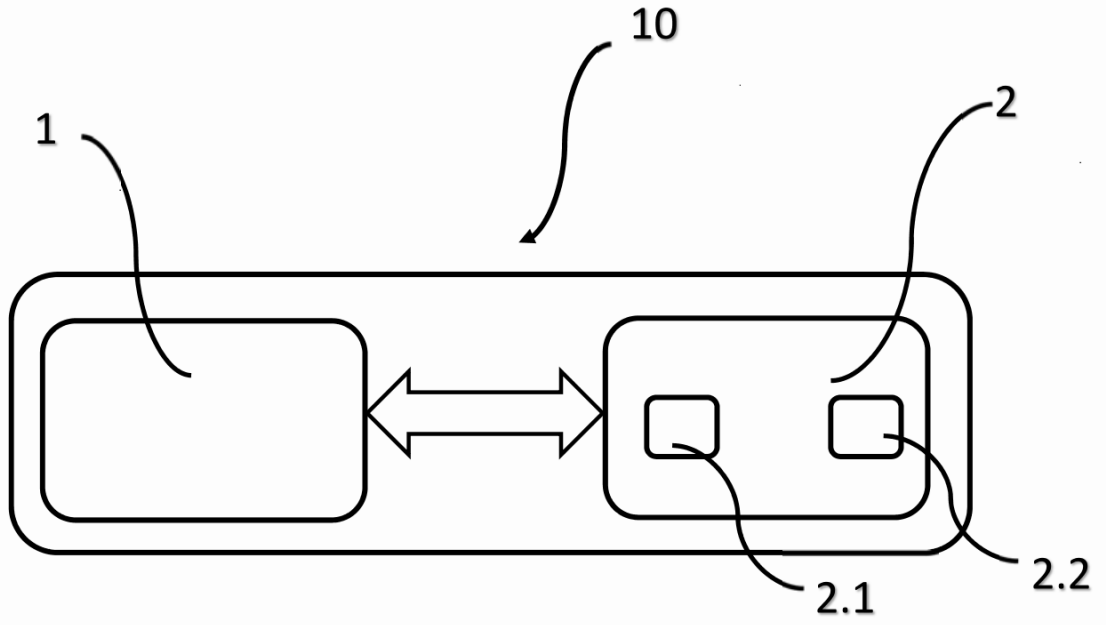
Şekil 7



Şekil 8



Şekil 9



Şekil 10

