

Sürekli Dalga NIR-IR Dalgaboylarının Karaciğerde Oluşturduğu Isıl Etkilerin in vitro Ortamda Araştırılması

Investigation of Photothermal Effects of CW NIR-IR Lasers on Liver Tissue in vitro

Fikret YILDIZ^{1,2}, Ayşe Sena SARP³, Çağlar GÖK³, Murat GÜLSOY³, İnci ÇİLESİZ¹

¹Elektronik Haberleşme Mühendisliği
İstanbul Teknik Üniversitesi
yildizfi@itu.edu.tr, cilesiz@itu.edu.tr

²Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
Hakkari Üniversitesi
fikreyildiz@hakkari.edu.tr

³Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, Biyofotonik Laboratuvarı
Boğaziçi Üniversitesi
aysesena.sarp@gmail.com, mcagok@gmail.com, murat.gulsoy@gmail.com.

Özet

Bu çalışmada, NIR-IR (1070 nm, 980 nm ve 1940 nm) dalgaboylu üç farklı laser, karaciğer dokusuna 1 cm mesafeden uygulanarak, oluşan ısılsıl zararın (koagülasyon, ısı yanık ve ablasyon) zamansal ve boyutsal (çap ve derinlik) tespiti yapılmıştır. Ölçülen değerler, istatistiksel fark ($p < 0,05$) göz önüne alınarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Dokuda oluşan koagülasyon çap ve derinliği önce makroskopik olarak (kalipiyer ile) daha sonra da histolojik olarak (H&E boyaması ile) ölçülerek karşılaştırılmıştır. Ölçüm sonuçlarına göre, 1940 nm dalgaboyu, doku tarafından soğurulması daha fazla olduğu için en hızlı etkileşime girip doku hasarı oluşturan dalgaboyu olmuştur. Birim zamanda en büyük doku hasarı yine bu dalgaboyunda oluşmuştur. 980 nm dalgaboyu laser demet çapı ve uygulama süresinin daha büyük olması nedeniyle hacimsel hasar bu dalgaboyunda en yüksek değerlerdedir.

Anahtar kelimeler: 1070 nm, 980 nm, 1940 nm, karaciğer dokusu, (H&E) boyaması

Abstract

In this experimental study, three different laser sources in the NIR-IR region, 980 nm, 1070 nm, and 1940 nm were applied from 1 cm distance on liver tissue. Photothermal damage (coagulation, carbonization and ablation) was assessed as a function of exposure time, and damage dimensions (diameter and depth) were measured. Results were statistically ($p < 0.005$) analyzed and histological evaluations were

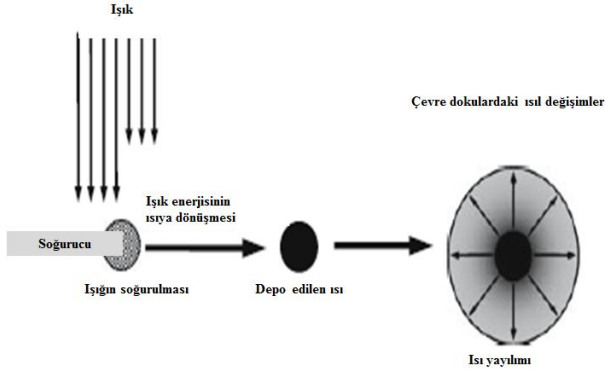
performed using H&E staining. Measurements and histology were compared and contrasted. Our observations showed that 1940 nm interacts with liver tissue quickest due to relatively higher absorption coefficient at this wavelength. Largest tissue damage occurred at 1940 nm. Damage volumes were highest at 980 nm than at 1070 nm.

Keywords: 1070 nm, 980nm, 1940 nm, liver tissue, (H&E) staining

1. Giriş

Laser kaynaklı ısılsıl tedavi, lokal tümör tedavisinde kullanılan ve araştırılmaya devam edilen bir yöntemdir. Araştırmaların yoğunlaştığı alanlardan biri de karaciğer dokusudur. Karaciğer, batılı ülkelerde akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü en önemli ölüm sebebi olan kolorektal kanserlerin toplandığı önemli merkezlerdendir [1]. Karaciğer tümör tedavisinde birinci tedavi önceliği ameliyattır. Ancak hastaların sadece %10-20'si cerrahi operasyona uygundur. Bu nedenle çeşitli alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Bu yöntemlerden biri de laserin dokudaki ısıl etkisinden yararlanmaktır [2].

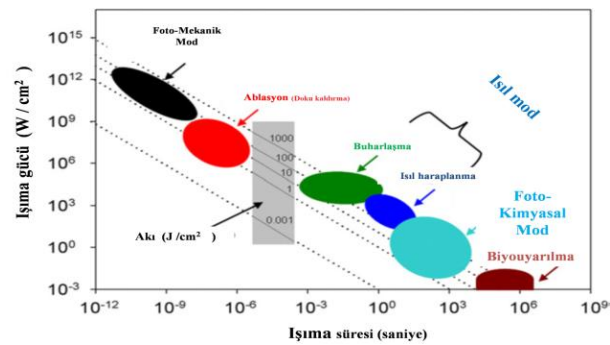
Laser-doku etkileşimi hem doku parametrelerine (soğurma katsayısı, saçılma katsayısı, anizotropi faktörü, ısıl iletkenlik, ısıl kapasite ve mekanik dayanıklılık) hem de laser parametrelerine (dalgaboyu, uygulama süresi, uygulama enerjisi, sürekli yada darbe modunda kullanımı, laserin enerji yoğunluğu, güç yoğunluğu) bağlıdır [3]. Dokuya uygulanan laser enerjisinin doku tarafından soğurulan kısmı ısıya dönüştürülür ve doku hasarı oluşur [4](Şekil 1.1).



Şekil 1.1: Laser enerjisinin ısıya dönüşümü ve doku hasarı oluşumu [4]

Uygulama süresine bağlı olarak dokuda sırasıyla hipertermi, koagülasyon (ısıl haraplanma), ablyasyon (doku kaldırılması), karbonizasyon (yanık) ve doku parçalanması oluşur. Koagülasyon 55 ile 95 °C arasında doku proteinlerinin geridönüşümü olmayan hasara uğraması olarak tanımlanır. 100 °C civarında buharlaşma ve ablyasyon başlarken 150 °C'den sonra karbonizasyon başlar. Laser tedavisinde tedaviye bağlı olarak çeşitli dalgalı boyunda laserler koagülasyon, karbonizasyon ve ablyasyon için kullanılabilir. Yakın kızılaltı (NIR) ve kızılaltı (IR) dalgalı boyulu laserlerle doku kesimi ve ablyasyonu için uygundur ve baskın olan doku soğurganı su molekülüdür. Laserin doku tarafından soğurulma derecesi dokuda oluşan hasarın derecesini belirler. Laserin dokuda daha az soğurulması laser enerjisinin daha derinlere inebileceği anlamına gelir. Dokunun yüksek soğurma katsayısı da dokunun daha kolay ablyasyona uğramasına sebep olur [5-8].

Literatürde, laser-doku etkileşim mekanizmaları sadece laser parametreleri açısından incelendiğinde bu etkileşimler sonucu oluşan mekanizmaların sınıflandırılması enerji yoğunluğu (J/cm^2), güç yoğunluğu ($Watt/cm^2$) ve uygulama süresine (saniye) göre yapılmaktadır (Şekil 1.2).



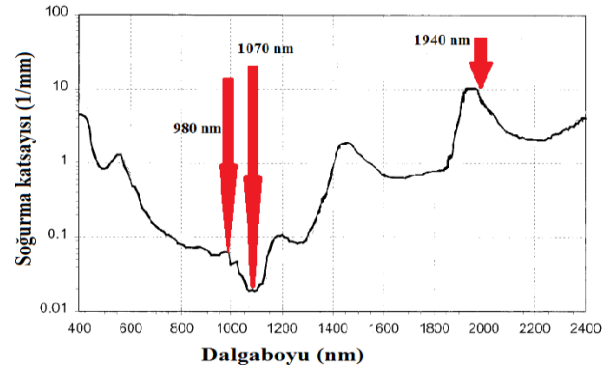
Şekil 1.2: Laser doku etkileşim mekanizmaları [9].

Etkileşim mekanizmalarının oluşması için gerekli enerji yoğunluğu $1-1000 J/cm^2$ arasında değişirken güç yoğunluğu $10^{-3} - 10^{15} W/cm^2$ arasında değişmektedir. Güç yoğunluğu ve uygulama süresi arasındaki ilişkiden yararlanarak bütün etkileşim mekanizmaları için gerekli enerji yoğunluğunun neredeyse aynı aralıkta olduğu sonucu çıkarılabilir. Sonuç olarak laser-doku etkileşim mekanizmalarının oluşması birinci dereceden laser uygulama süresine bağlıdır.

Laserin dalgalı boyu, dokuda oluşan saçılma ve soğurulmayı belirler (Şekil 1.3). Enerji yoğunluğu da oluşan ısıl hasarın boyutunu belirlemede önemli bir parametredir [10].

Laser dokuya düz (bare) ve saçıcı (diffusing) fiber optik kullanılarak uygulanabilir ve istenilen uygulamaya göre bu iki fiberden biri seçilebilir [11]. Çapı 200-600 μm arasında değişen düz fiberin avantajı kolaylıkla dokuya uygulama imkanı vermesi ve küçük çapta ısıl hasar için uygun olmasıdır [12].

Laser-doku etkileşiminde temel amaç, tedaviye ek olarak tedavi sırasında hedef bölgenin çevresindeki sağlıklı dokuların da korunmasıdır. Bunun için çeşitli dalgalı boyulu araştırılmaktadır ve hücre ölümünün başladığı koagülasyon için sıcaklık değerleri ve uygulama sürelerinin eşik değerleri belirlenmesi önemlidir [5,13]. Bununla beraber karbonizasyon ve ablyasyon uygulamaları için de ablyasyon ve karbonizasyon başlama sürelerinin belirlenmesi de sağlıklı dokuların minimum hasarı için önemlidir.



Şekil 1.3: Karaciğer dokusunun soğurma katsayısının üç farklı dalgalı boyuna göre değişimi [14]

Bu çalışmada, *in vitro* ortamda karaciğer dokusunda 1070 nm, 980nm ve 1940 nm dalgalı boyularının koagülasyon, karbonizasyon başlama süreleri ölçülmüştür ve ablyasyon etkinliği gözlenmiştir. Bu uygulama sürelerinde oluşan ısıl hasarın boyutu makroskopik ve histolojik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çevre dokuların uygulama süresi boyunca en az zarar görmesi için önemli bir parametre olan güvenli zaman aralığı (koagülasyon ile karbonizasyon arasındaki süre) tanımlanmıştır.

2. Materyal/Yöntem

Mahalle kasabından taze olarak alınan dana karaciğeri standart olarak $4 mm \pm 1 mm$ kalınlıkta ve $6 cm \pm 0,5 cm$ çapında kesilmiştir. 1070 ve 980 nm dalgalı boyulu 4-10W, 1940 nm dalgalı boyu da 1-3 W güç aralığında karaciğer dokusuna 1 cm mesafeden koagülasyon ve karbonizasyon oluşana kadar 600 μm çaplı düz (bare) fiberle uygulanmıştır. Laserin dokuda oluşturduğu hasar, laserin güç yoğunluğuyla doğru orantılı olduğundan değerlendirmeler güç yoğunluğuna göre yapılmıştır. Güç yoğunluğu (ϕ , $Watt/mm^2$) aşağıdaki formülle hesaplanmıştır. P doku üzerine uygulanan güç değerini, A ise laser demet alanını göstermektedir.

$$E = \frac{P}{A} \quad (1)$$

1070 nm dalgaboylu laser kaynağı için laser demet çapı 1,2 mm, 980 nm diyot laser için 2,4 mm ve 1940 nm Tm – fiber laser için 1,9 mm olarak ölçülmüştür. Doku üzerinde laser demet çapları ölçüldüğü için, optik fiberin sayısal açıklık değeri ayrıca ölçülmemiştir. Buna göre dokuya uygulama 1070 nm’de 3,5-8,8 W/mm², 980 nm’de 0,8-2,2 W/mm² ve 1940 nm dalgaboyunda 0,35-1,05 W/mm² güç yoğunluğu aralığında yapılmıştır.

2.1 Histolojik ve makroskopik değerlendirme

Laser uygulanması kesildikten sonra doku örnekleri laserin uygulama yönüne paralel olarak kesilerek ekstenel ve radyal doku hasarı belirlenmiştir. Bu çalışmada histolojik değerlendirmeler için Hematoksilin-Eosin (H&E) boyaması kullanılmıştır. Doku takibine başlamadan önce, karaciğer doku örnekleri %10’luk nötral formalin çözeltisinde 48 saat süreyle bekletilerek dokunun mevcut durumunu koruması sağlanmıştır. Dokular formalin çözeltisinden çıkarıldıktan sonra, kasetlere yerleştirilmiş ve dehidrasyon işlemine tabi tutulmuştur. Dehidrasyon işlemi, 12 adımdan oluşmaktadır ve Leica TP1020 Vakumlu Doku Takip Cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Doku takibi yapılan doku örneklerinin daha sonraki safhada parafine gömülebilmesi için, doku takibinden alınan kasetler gömme cihazının 60 °C sıcaklıkta olan bölümlerinde bekletilmiştir. Kasetlerdeki dokuları metal kaplara gömmek için ayrı ayrı çıkartılarak gömme işlemine hazırlanmıştır. Parafine gömülmüş dokulardan kesit alma işlemi, 5-10 µm kalınlığında kesit alabilen otomatik mikrotom ile yapılmıştır (Leica RM2255, Germany) ve histolojik görüntüler mikroskop altında incelenmiştir. Makroskopik ölçümler de kalipiyer ile yapılmıştır.

Ölçümler arasındaki varyans değerlerini karşılaştırmak için ANOVA (Analysis of variance) testi uygulanmıştır ve fark seviyesi p<0,05 kabul edilmiştir. Farklı uygulama güçleri arasında karşılaştırma yapmak için 980 nm ve 1070 nm için fark seviyesi p < 0,007, 1940 nm için de fark seviyesi p<0,01 olarak kabul edilmiştir. Varyansları eşit olan gruplar için Tukey testi, varyansları eşit olmayan gruplar için Tamhane’s 2 testi kullanılmıştır.

3. Sonuç

Ölçümlerde koagülasyona başlama süresi (t₁, sn) ve bu sürede dokuda oluşan koagülasyon çapı (φ, mm) ölçülmüştür. Karbonizasyonu gözlemlemek için laser doku yüzeyine karbonizasyon oluşuncaya kadar uygulanmıştır. Bu karbonizasyon süresi (t₂, sn) kaydedilmiştir ve bu sürede oluşan koagülasyon derinliği ölçülmüştür.

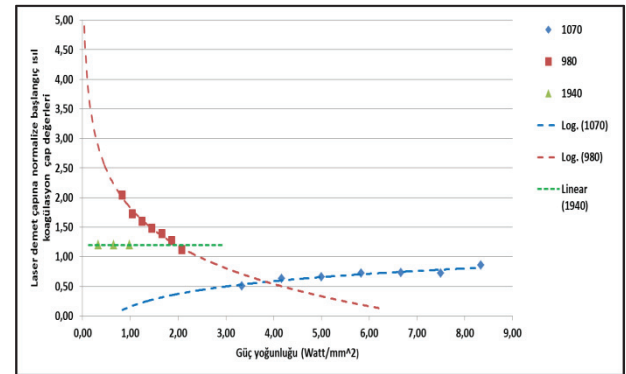
Laserin karaciğer dokusuna önce koagülasyon başlama süresine kadar sonra da karbonizasyon başlayana kadar uygulanmasıyla elde edilen ölçümleri kullanarak üç farklı dalgaboyunun farklı uygulama güçleri için güvenli süre aralığı (t₃ = t₂ - t₁, sn) belirlenmiştir. Histolojik ölçümlerde de koagülasyon ve karbonizasyon başlama süresinde dokuda oluşan ısıl hasarlar gözlenmiştir. Ölçüm sonuçlarının gösterildiği grafiklerde, koagülasyon çap değerleri, oluşan ısıl hasarın (koagülasyon) laser demet çapından bağımsız karşılaştırılmasını yapabilmek için laser demet çapına normalize edilmiştir. Koagülasyon derinliği de laserin dokudaki optik girginliğe normalize edilerek grafikler çizilmiştir. Optik girginlik laserin başlangıç enerji değerinin

%37’ye düştüğü derinlik olarak tanımlanır ve aşağıdaki gibi formülize edilir [15-17].

$$Z_{optik} = \frac{1}{\mu_t} \quad (2)$$

μ_t dokunun toplam zayıflatma katsayısını göstermektedir. Optik girginlik 980 nm için 1,9 mm, 1070 nm için 4,7 mm ve 1940 nm için de 0,0625 mm olarak kabul edilmiştir [14,18]. 980 nm laser dalgaboyunun soğurulması 1940 nm dalgaboyuna göre daha düşük olduğundan ve dokudaki saçılması büyük olduğundan oluşan normalize koagülasyon çapı değerleri de daha büyüktür ve güç yoğunluğunun artışıyla azalmaktadır (p<0,007). 1070 nm dalgaboyunda güç yoğunluğunun artması koagülasyon çapını da arttırmaktadır (Şekil 3.1).

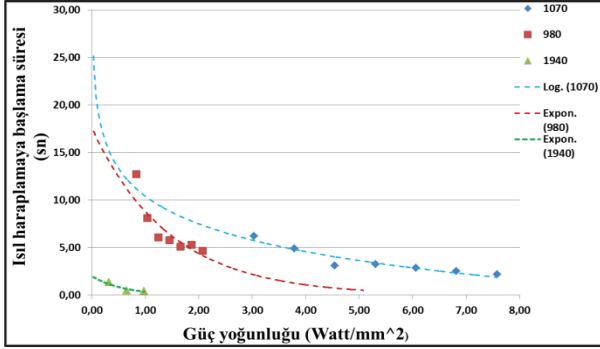
1070 nm dalgaboyunda 3 ve 3,7 W/mm² güç yoğunluklarının, ayrıca yine aynı dalgaboyunda 4,5, 5,3, 6, 6,8 ve 7,5 W/mm² güç yoğunluklarının oluşturduğu koagülasyon çaplarının kendi aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,007). 1940 nm dalgaboyunda, üç farklı laser uygulama değerinin (0,3; 0,6 ve 0,9 W/mm²) oluşturduğu koagülasyon çapı, güç yoğunluğu artışıyla doğrusal olarak değişmesine rağmen, bu değişim istatistiksel olarak bir anlamlı değildir. 1940 nm için oluşan koagülasyon çapı uygulanan güç değişkeninden bağımsızdır (p>0,01). 980 nm dalgaboyunun koagülasyon çapı değeri, güç yoğunluğu artışıyla beraber **azalarak** laser demet çapına yaklaşıncan 1070 nm dalgaboyun da güç yoğunluğundaki artışla beraber koagülasyon çapı da **artıs** eğilimi göstererek laser demet çapına yaklaşmaktadır. Üç dalgaboyunun genel bir güç yoğunluğu-ısıl hasar karakteristiği belirlemek için, ölçüm aldığımız güç yoğunluğu aralığındaki değerleri kullanarak her dalgaboyu için eğri uydurması (kestirimi) yapılmıştır. (Nokta değerler ölçülen değerleri, kesik çizgiler de ölçüm sonuçlarıyla en uygun eğrileri göstermektedir)



Şekil 3.1: Güç yoğunluğuna göre ısıl haraplama (koagülasyon) çapı değişimi

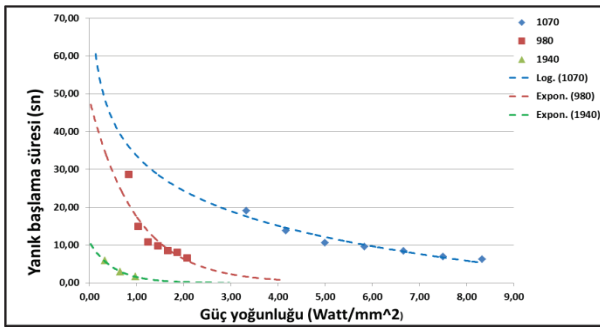
Üç farklı dalgaboyundaki laser kaynaklarının ısıl haraplama başlama sürelerini karşılaştıracak olursak, güç yoğunluğu artışı ile üç dalgaboyu için de ısıl haraplama başlama zamanı azalmaktadır. Koagülasyon(ısıl haraplama) başlama süresi, 980 nm de 1,4 W/mm²’den sonra güç yoğunluğundan bağımsızdır. 1070 nm için 4,5, 5,3 ve 6 W/mm² güç yoğunlukları ve 1940 nm’de 0,6 ve 0,9 W/mm² güç yoğunluklarının koagülasyona başlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Çalışılan güç yoğunluklarında 980 nm’nin ısıl haraplama (koagülasyon) başlama süresi 1070 nm dalgaboyununun daha büyüktür (Şekil 3.2). Bunun sebebi, 980 nm dalgaboyunun güç

yoğunluğunun 1070 nm dalgaboyunun güç yoğunluğundan daha düşük olması ve saçılmasının daha büyük olmasıdır. 980 nm dalgaboyu, koagülasyon eşik değerinin aşılması için daha uzun süre dokuya uygulanmıştır.

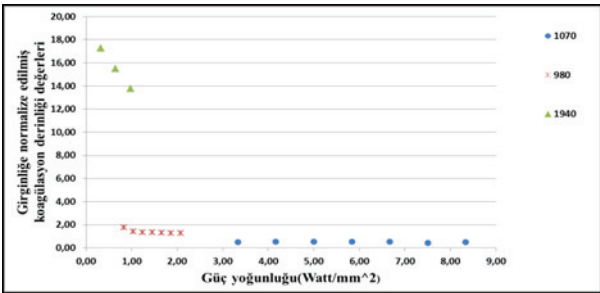


Şekil 3.2: Güç yoğunluğuna göre ısı haraplama başlama süresi

Karbonizasyona (yanık) başlama süresinde de üç dalgaboyu için zamanla azalan bir değişim vardır. Dokuda koagülasyon sonucu oluşan haraplama çapı arttığında iletkenlik azalır ve doku soğurduğu ısıyı dağıtamaz ve yanık oluşur. 980 nm için $0,8-2 \text{ W/mm}^2$, 1070 nm için $6, 6,8$ ve $7,5 \text{ W/mm}^2$ güç yoğunluğu aralığı için karbonizasyona başlama süreleri arasında anlamlı bir istatistiksel fark yoktur ($p>0,007$). 1070 nm dalgaboyunda güç artışıyla karbonizasyon başlatma süresi arasındaki ilişkiyi gösteren eğri daha yavaş bir düşüş gösterirken, 980 nm için bu düşüş daha keskindir. 1940 nm dalgaboyunda $0,6-0,9 \text{ W/mm}^2$ için karbonizasyon oluşturma süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 3.3). Bu sürede (t_2 , sn) oluşan normalize koagülasyon derinliği değerleri Şekil 3.4'tedir.



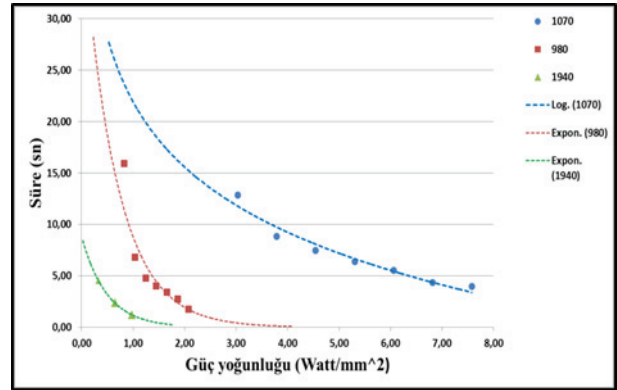
Şekil 3.3: Farklı güç yoğunluklarında üç farklı dalgaboyuna sahip laserlerin dokuda yanık olayını başlatmaları için geçen süre



Şekil 3.4: Optik girginliğe normalize koagülasyon değerleri

Üç dalgaboyu için de güç yoğunluğu artışıyla oluşan normalize koagülasyon derinliği arasında yaklaşık doğrusal bir değişim izlenmişse de bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özellikle 1940 nm ışına dalgaboyunda sınırlı sayıda veri elde edilebildiği için önemli bir değişim görülmemiştir. 980 nm ve 1070 nm dalgaboylarının uygulama süresi ve güç yoğunlukları farklı olmasına rağmen oluşan koagülasyon derinlikleri arasında anlamlı bir fark yoktur.

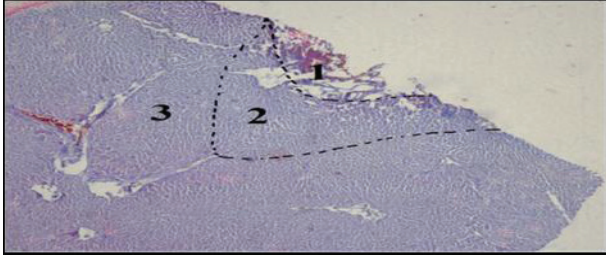
Laser uygulanması sırasında dokunun ölmeye başladığı sınır değerlerinin belirlenmesi çevre dokuların daha az zarar görmesi açısından önemlidir. Bu nedenle güvenli süre aralığı olarak tanımladığımız sürede laser dokuya güvenli bir şekilde uygulanabilir. 980 nm dalgaboyunda $1,4 \text{ W/mm}^2$ 'den sonraki güç yoğunlukları için güvenli süre aralığı arasında anlamlı bir değişim yoktur. 980 nm'de güvenli süre aralığının zamanla değişimi daha hızlıdır. 1070 nm dalgaboyunda da $4,5 \text{ W/mm}^2$ 'den sonra güç yoğunluğu artsa da güvenli süre aralığı için değişim istatistiksel olarak anlamsızdır. 1940 nm'de ise üç farklı güç yoğunluklarında güvenli süre aralığı farklıdır ve zamanla azalmaktadır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Güç yoğunluğu ile güvenli süre arasındaki ilişki

Düşük güç yoğunluğuna rağmen ($0,3, 0,6, 0,9 \text{ W/mm}^2$) 1940 nm dalgaboyu karbonizasyon için en tehlikeli dalgaboyudur. Suyun soğurma katsayısı bu dalgaboyu civarında diğer iki dalgaboyuna göre daha fazla olduğu için soğurulan laser enerjisinin hızlı bir şekilde ısıya dönüştürülüp derinlere ilerleyemeden hasar oluşturduğunu gözlemledik.

Laser dokuda eksenel olarak ilerlediğinden ve makroskopik boyutta, oluşan eksenel hasarı direkt göremediğimiz için histolojide en çok kullanılan H&E boyaması yapılmıştır. Şekil 3.6' da 1940 nm'de $0,3 \text{ W/mm}^2$ güç yoğunluğunda dokuda oluşan ısı hasar gösterilmiştir. Histolojik görüntülerde koagülasyon, karbonizasyon ve ablasyon sınırlarının belirlenmesi doku parçalanması ve renk yoğunluğu kullanılmıştır. Koagülasyon bölgesi referans olarak aldığımız karaciğer dokusuna göre biraz daha açık renklidir ve bu bölgede doku gevşemeleri oluşmuştur. 1940 nm dalgaboyu karaciğer dokusunda hem ablasyonu hem de karbonizasyonu etkili bir şekilde oluşturduğu için en iyi sonuçları bu dalgaboyunda gözlemledik.



Şekil 3.6 : 1.Bölge; Yanık bölgesini, 2.Bölge Isıl haraplanma bölgesini, 3.Karaciğer dokusunu göstermektedir.

4. Tartışma

Karaciğer dokusunda, radyal doku hasarı oluşturmak için 980 nm'de 1 W/mm² (sistemimizde 5 W), 1070 nm'de ise 4,5 W/mm² güç yoğunluğu (sistemimizde 6 W) değerleri en yüksek uygulama değerleri olarak kabul edilebilir. Bu güç yoğunluklarından daha yüksek güç yoğunluğu dokuda anlamlı bir koagülasyon çapı değişimi oluşturmaz ve sadece çevre dokuların daha fazla haraplanmasına sebep olur. 1940 nm dalgaboyunda da 0,3 W/mm² (sistemimizde 1 W) koagülasyon çapı için en uygun değeridir. 1070 nm dalgaboyu doku tarafından daha az soğurulduğu için en güvenli dalgaboyudur. 1070 nm'de güç yoğunluğu artışıyla bu güvenli süre aralığı plato oluşturma eğilimindedir. 980 nm dalgaboyunun laser demet çapından dolayı dokunun birim alanındaki enerji yoğunluğu daha azdır ve 1940 nm dalgaboyuna göre daha güvenlidir. 980 ve 1940 nm dalgaboylarının güvenli süre aralıkları güç yoğunluğuyla üstel bir değişim gösterir. 1940 nm dokuyla hızlı bir etkileşime girmesinden dolayı uygulamalarda el ile kontrol yerine bilgisayar kontrollü yapmak çevre dokuların korunması için uygun olabilir. Ablasyon için en uygun dalgaboyu 1940 nm'dir ve üç farklı güç yoğunluğunda da ablasyon oluşmuştur. 1940 nm'de ablasyonla beraber hemen karbonizasyon oluştuğundan, karbonizasyon derinliği ablasyon derinliği olarak kabul edilebilir. 1070 nm dalgaboyunda 3-7,5 W/mm² güç yoğunluğu aralığında ablasyon oluşmazken 980 nm dalgaboyunda ise sadece 1,6 W/mm² güç yoğunluğunda ablasyon oluşmuştur.

5. Teşekkürler

Bu çalışma İTÜ-BAP 3544 I-Tipi proje desteği ile tamamlanmıştır.

Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Enstitüsü ve Biyofotonik Laboratuvarı'na 1070 nm ve 1940 nm laserlerini kullanma fırsatı ve histolojik analize verdikleri katkıdan dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

6. Kaynaklar

- [1] Vogly, J.T., Eichler, T., Straub, R., Engelmann K., Zangos, S., Woitaschek, D., Böttger, M. and Mack, M.G. "Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general principals, equipment(s), procedure(s) – side effects, complications and results". European Journal of Ultrasound. 13 : 117–127,2001.
- [2] Ortow, K., Russ, D., Duerr, J., Hibt, R., Mattfeldt, T., Steiner, R., Beger, H.G. "Laser Coagulation Zones Induced with the Nd-YAG Laser in the Liver" Lasers in Medical Science, 12:137-143,1997.

- [3] Çilesiz, İ. "Laser–Tissue Interactions." In Encyclopedia of Optical Engineering. DOI: 10.1081/E-EOE 120009714,2004.
- [4] Watanabe, S.. "Basics of laser application to dermatology". Archive of Dermatological Research, volume 300, Supplement 1, 21–30. DOI 10.1007/s00403-007-0801-6,2008.
- [5] Heisterkamp, J., van Hillegersberg, R., and IJzermans, J.N.M. "Critical Temperature and Heating Time for Coagulation Damage: Implications for Interstitial Laser Coagulation (ILC) of Tumors" Lasers in Surgery and Medicine 25:257–262,1999.
- [6] Geldi C., Bozkulak Ö., Tabakoğlu Ö., İşçi Ş., Kurt A., and Gülsoy M. "Development of a Surgical Diode-Laser System: Controlling the Mode of Operation" Photomedicine and Laser Surgery, 24, 723-729,2006
- [7] Javad, M.M., Abdul Qader, S.T., Zaidan, A.A., Naji, A.A ve Abdul Qader, I.T."An overview of laser principle, Laser-Tissue Interaction Mechanisms and Laser Safety Precaution for Medical Laser Users".International Journal of Pharmacology 7(2): 149-160. ISSN 1811 7775/DOI:10.3923/ijp.2011.149.160 ,2011.
- [8] Raulin, C., and Karsai (eds.), S." Laser and IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine" DOI: 10.1007/978-3-642-03438-1,2011.
- [9] Peng, Q., Juzeniene, A., Chen, J., O Svaasand,L., Warloe, T., Giercksky, K.R ve Moan, M. "Lasers in medicine" Rep. Prog. Phys., volume 71, issue 5, doi:10.1088/0034-4885/71/5/056701,2008
- [10] Niemi M. H., "Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications"Third Revised Edition, Springer-Verlag, Berlin, 2004.
- [11] Heisterkamp, J., van Hillegersberg, R., Sinofsky, E., ve IJzermans,J.N.M. "HeatResistant Cylindrical Diffuser for Interstitial Laser Coagulation: Comparison With the Bare Tip Fiber in a Porcine Liver Model" Lasers in Surgery and Medicine 20:304–309 ,1997.
- [12] Knappe,V., Roggan, A., Glotz, M., Müller, M., Ritz, J.P., Germer, C.T., and Müller, G. "New Flexible Applicators for Laser-Induced Thermotherapy"Med. Laser Appl. 16: 73–80,2001.
- [13] Gülsoy, M., Çelikel, T., Kurt, A., Canbeyli, R., Cilesiz, I. "Er:YAG Laser Ablation of Cerebellar and Cerebral Tissue"Lasers Med.Sci, 16:40–43© Springer-Verlag London Limited,2001.
- [14] Ritz, J.P., Roggan, A., Isbert, I., Müller, G., Buhr, H.J., and Germer, C.T."Optical Properties of Native and Coagulated Porcine Liver Tissue Between 400 and 2400 nm". Lasers in Surgery and Medicine 29:205-212 ,2001.
- [15] Bachmann, L., and Zzell, D.M."Laser Physics and Laser Tissue Interaction", Lasers in Dentistry, Practical text book, pp. 1-14,2010.
- [16] Cox, B.T." Introduction to Laser-Tissue Interactions", PHAS 4886, Optics in Medicine, 1-62, March,2007.
- [17] İkurova, L., Habodaszova, D., Gonda, M.,Waczulikova, I.,and Vojtek, P."Penetration of Laser Light through Blood Derivatives" Laser Physics, vol. 13, No. 2, pp. 217–221,2003.
- [18] Knappe, V., Frank, F., Mesecke-von Rheinbaben, I., Roggan, A., and Müller, G. "Investigations to Compare Various Laser Wavelengths for Laser- Induced Interstitial Thermotherapy (LITT)" Laser Physics, volume. 13, No. 1, pp. 41–44,2003.