



Lazer Gücü ve Işın Taramasının Kombinasyonu ile Isısal Doku Terapisinin Bilgisayar Simülasyonları

Computer Simulations of Thermal Tissue Therapy with Combination of Laser Power and Beam Scanning

Serhat Tozburun ^{1,2,3*} 

¹ İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, TÜRKİYE

² Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, İzmir, TÜRKİYE

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

Sorumlu Yazar / Corresponding Author *: serhat.tozburun@ibg.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 04.05.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 30.11.2018

DOI:10.21205/deufmd.2019216129

Araştırma Makalesi/Research Article

Atıf şekli/ How to cite: TOZBURUN, S.(2019). Lazer Gücü ve Işın Taramasının Kombinasyonu ile Isısal Doku Terapisinin Bilgisayar Simülasyonları. DEUFMD, 21(61), 299-309.

Öz

Lazer kaynaklı ısısal doku ablasyon tekniği bir örselemesiz terapi yöntemini temsil eder. Etkili alt yüzey terapi genişliğinin dinamik olarak kontrol edilmesi, bu yöntemin, cilt gibi geniş uygulama alanlarındaki etkinliğini artırabilir. Bu makalede, ilk olarak Monte Carlo tekniği üzerine inşa edilen bir sayısal simülasyon modeli geliştirilmiştir. Sonra, bu model kullanılarak yönlendirilmemiş ve yönlendirilmiş sürekli dalga lazer ışınlarının deri dokusu içerisindeki foton yayılımları ve soğurulma ağırlık dağılımları tartışılmıştır. Son olarak, lazer gücü ve tarama hızı kombinasyonunun doku içindeki terapi derinliği üzerindeki etkisi, sıcaklık profili ve ısısal hasar açısından analiz edilmiştir. Dermatolojide yaygın olarak kullanılan 700 nm lazer dalgaboyu olarak seçilmiştir. Simülasyonlarda, yüzey tarama hızı 0 mm/s, 0,5 mm/s ve 1 mm/s olarak ayarlanmışken, lazer gücü 0,2 W ile 1 W arasında değiştirilmiştir. Sonuçlar, yavaş tarama hızında ve düşük lazer gücünde bile dokuda yeterince büyük bir fotoısısal ablasyon alanının oluşturulabileceğini, ancak terapi süresinin kısmen uzatıldığını göstermiştir. Dahası geliştirilen bilgisayar simülasyonları ile lazer gücü ve tarama hızının doku içi etkili tedavi alanı kontrolünde ideal bir kombinasyon olabileceğini gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: fotoısısal ablasyon modeli, Monte Carlo, terapi alanı kontrolü, ısısal cilt terapisi

Abstract

The laser-induced thermal tissue ablation technique represents a non-invasive therapy method. Dynamically controlling the effective sub-surface therapy width can improve the efficacy of this method in areas of wide application such as skin. In this article, first a numerical simulation model built on the Monte Carlo technique was developed. Using this model, the photon propagation and weight distribution of absorbed photons of the un-collimated and collimated continuous-wave laser beams in the skin were then discussed. Finally, the effect of combination of laser power and scanning speed on the therapy depth has been analyzed in terms of temperature profile and thermal damage. The widely used 700 nm in dermatology was chosen as laser wavelength. In simulations, the surface scanning speed was set to 0 mm/s, 0.5 mm/s, and 1mm/s, while the laser power was changed between 0.2 W and 1 W. The results showed that even in the slow scanning speed and low laser power, a sufficiently large area of photothermal ablation can be formed in the tissue, but the duration of therapy is partially extended. Moreover, computer simulations have showed that laser

power and scanning speed may be an ideal combination in controlling effective therapy depth.

Keywords: photothermal ablation model, Monte Carlo, therapy region control, thermal skin therapy

1. Giriş

Biyomedikal optik alanında hem tanı hem de tedavi amaçlı yeni uygulamalara olanak sağlaması nedeniyle, lazer ve doku etkileşimi araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir. Bu etkileşim biyolojik dokuların optik özellikleri (kırılma indisi, saçılma katsayısı, soğurma katsayısı ve anizotropi faktörü) doğrultusunda lazer radyasyonuna olan *cevabı* olarak açıklanabilir [1]. Fotomekanik, fotoisısal (fototermal), ve fotokimyasal etkiler bu etkileşim sonuçları olarak sıralanabilir [2,3]. Fotoisısal etkiyi oluşturan lazer-doku etkileşimindeki karmaşık olayların dizilimi basitçe şöyle özetlenir: Lazer ışınımı, yani fotonlar, hedef biyolojik doku tarafından geri yansıtılabilir ya da saçılabilir ya da soğurulabilir. Soğurulan fotonlar vasıtasıyla lazer enerjisi ilgili biyolojik dokuya ısı enerjisi şeklinde aktarılır [3]. Özellikle kızılötesi tayf bölgesinde su, yumuşak dokulardaki optik soğurulmanın birincil kaynağıdır ve ışığın su molekülleri ile olan etkileşiminin ısısal işlemini esas alan lazer ablasyonu örnek bir foto tedavi metodu olarak verilebilir [4,5].

Lazer ablasyon (lazer ışını ile indüklenen ısısal doku hasarı) metottunda su molekülleri (veya metal nanoparçacıklar) hedef soğurucu olarak, anormal dokuların yok edilmesinde çeşitli klinik ve araştırma uygulamalarında kullanılmaktadır [6-11]. Ayrıca geliştirilen yeni sonda yaklaşımları, klinik ve araştırma çalışmaları için geniş ve ileri uygulama alanları sunmaktadır [12-14]. İşlevsel lazer parametreleri (örneğin, lazer dalgaboyu, lazer ışını çapı, toplam lazer radyasyon süresi, lazerin sürekli dalga ya da darbeli çalışma biçimi) üzerinde yapılan çalışmalar, lazer kaynaklı fotoisısal ablasyon metodunun uygulanmasında ihtiyaç duyulan iyileştirmelerin önünü açmaktadır.

İşlevsel lazer parametreleri ve hedef dokunun optik özellikleri bir arada çözülmesi gereken geniş bir değişken-matrisi sunar. Bu noktada, fiziksel bir miktarın rastlantısal örneklemesini içeren hesaplama yöntemlerini temel alan Monte Carlo simülasyon tekniği [15], biyolojik dokulardaki ışık yayılımının analiz edilmesinde altın standart haline geldi [16,17]. Bu sayısal modelleme tekniğinin çok katmanlı biyolojik

dokularda da uygulanabileceği gösterildi [18,19]. Dahası ısı transferinin kararlı yapısı, darbeli ve sürekli dalga nokta ışık kaynaklarının kullanımı, statik doku durumları dahil olmak üzere dokudaki fotoisısal dinamiklerle ilgili durumlar daha önceki çalışmalarda Monte Carlo metodu temel alınarak sunuldu [20-23].

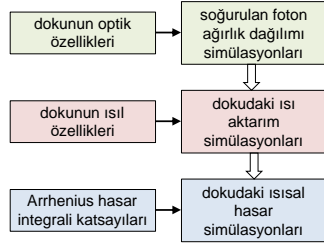
Bu araştırma çalışmasında, Monte Carlo simülasyonu tekniği kullanılarak biyolojik dokunun tek eksini üzerinde hareket ettirilen fiber optik kablo temelli sondanın ilettiği sürekli dalga lazer ışınımının doku içerisindeki dağılımı zamanda incelemiştir. Dahası lazer ışınlaması sırasında ve sonrasında, dokudaki termal difüzyon ve sıcaklık dağılımını hesaplamak için sonlu fark yöntemi kullanılmıştır. Özellikle yönlendirilmemiş ve yönlendirilmiş (kolime edilmiş) lazer ışınlarına, homojen olmayan (çok katmanlı/tabakalı) doku yapısının dinamik soğurma yanıtları rapor edilmiştir. Ayrıca ilginç olarak, hedef doku sabit bir hız ile zamanda kaydırılarak lazer ışınımının doku üzerinde tarandığı durum sırasındaki sıcaklık dağılımı simule edilmiş ve dokuda meydana getirilen fotoisısal hasar hesaplanmıştır. Bu rapor giriş hariç toplam dört bölümden oluşmaktadır. Bölüm 2.'de Monte Carlo tekniğinin çalışma prensibini özetliyoruz. Devamında bu teknik temelinde geliştirilen bilgisayar modelini ve fotoisısal doku hasarı hesaplamalarında kullanılan matematiksel yaklaşımı ayrıntılarıyla inceliyoruz. Bölüm 3.'de optik ve termal karakteristik özellikleri yaygın şekilde tanımlanmış deri dokusu modelinde, geliştirilen bilgisayar simülasyonlarından elde edilmiş bulguları dikkatlere sunuyoruz. Son olarak, bulgular üzerinden simülasyon çalışmalarının performansını tartışıyoruz (Bölüm 4.).

2. Materyal ve Metot

2.1. Geliştirilen modele genel bakış

Geliştirilen simülasyon birbirinden bağımsız üç kısımdan meydana gelir (Şekil 1.). Sırasıyla; (i, yeşil renk kodu) Monte Carlo metodu temelinde çalışan hedef dokudaki soğurulan foton ağırlığı dağılımı simülasyonları. Bu kısımda dokuyu oluşturan katman sayısı ve kalınlıkları gibi fiziksel özellikler tanımlanır. Ayrıca, dokunun dalgaboyuna bağlı optik özellikleri veri olarak girilir. (ii, kırmızı renk kodu) Dokudaki ısı

aktarım simülasyonları. Modellenen lazer ağırlık profili, biyosisi denkleminde ısı kaynağı olarak kullanılarak doku içerisindeki ısı aktarımı hesaplanır. Bu kısımda dokunun ısı (termal) özellikleri tanımlanır. (iii, mavi renk kodu) Genel kabul gören Arrhenius integralini temel alan ısısal hasar simülasyonları. Bu kısımda, frekans faktörü ve aktivasyon enerjisi katsayısı hedef doku tipine göre tanımlanır.



Şekil 1. Geliştirilen simülasyon üç kısımdan oluşmaktadır.

2.1.1. Dokuda ışınım aktarımının Monte Carlo simülasyonları

Şekil 2. geliştirilen bilgisayar modelinin akış blok şemasını göstermektedir. Bu detaylı şema Şekil 1.'de kullanılan benzer renk koduyla sunulmaktadır. Yeşil renkli bloklar, soğurulan foton ağırlığının doku içerisindeki dağılımını hesaplayan Monte Carlo metodu tabanlı algoritmanın akışını işaretlemektedir.

Monte Carlo simülasyonları çok tabakalı doku örneğindeki ışık yayılımını modellemek için istatistiksel bir rastgele yürüyüş adımlarını izleme yaklaşımını kullanır. Bu yaklaşımla saçılma ve soğurma olaylarına maruz kalan ışınımın dokudaki dağılımı modellenir. Adım boyu doku modelinin optik özelliklerine göre rastgele örneklenir. Hedef dokuyu meydana getiren her bir doku tabakası kalınlık (t , mm), ve dalgaboyuna bağlı değişkenler olan kırılma indisi (n), saçılma (μ_s , cm^{-1}) katsayısı, soğurma (μ_a , cm^{-1}) katsayısı ve anizotropi (g) faktörü ile tanımlanır.

Saçılma katsayısı ve soğurma katsayısı, bir adım boyunda meydana gelen saçılma ve soğurma olasılığını açıklamak için kullanılır. Saçılma açılarının ortalama kosinüsü olarak tanımlanan anizotropi faktörü, saçılma açılarının birinci derece olasılık dağılımını belirler. Modelde ışınım, dokuya giren bir fotona atanan başlangıç birim ağırlığıyla nicelendirilir. Doku tabakalarında soğurulan ışınımın dağılımını en doğru şekilde modellemek için gerekli birim ağırlıklı toplam foton sayısı, simülasyonda

istenilen konumsal çözünürlüğe bağlı olarak belirlenir.

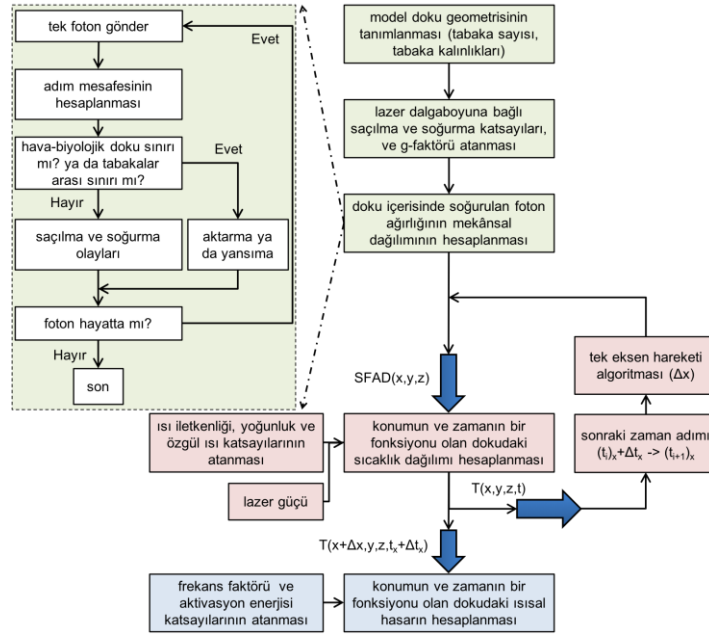
Yöntem, en basit haliyle, lazer-doku etkileşim (saçılma ve soğurma) alanları arasındaki foton hareketinin adım boyunu tanımlayan foton yayılımının (olasılık dağılımı olarak da ifade edilebilir) yerel kurallarını tanımlamaktadır. Her adımın sonunda (diğer bir deyişle saçılma olayı sonunda), foton birim ağırlığı soğurulma olasılığına oranla azaltılır. Bu arada, bir sonraki adım için yeni adım boyu ve saçılma açısı ilgili olasılık dağılımlarına dayanarak rastgele örneklenir. Hareket halindeki foton soğurulma olayı (birim ağırlıktaki kayıp) ile tamamen söndürülene ve doku tabakası dışına çıkmayana kadar saçılma olayı yenilenir. Bu döngü toplam foton sayısından tekrarlanır. Özetle Monte Carlo simülasyonları, biyolojik dokunun içerisinde saçılma ve soğurma olaylarıyla yayılan ışık birim ağırlık yoğunluğu dağılımını konumun bir fonksiyonu olarak hesaplar. Çok daha detaylı bilgi için kaynak [16] incelenebilir.

2.2. Lazer-deri etkileşim simülasyonları

Bu çalışmada biyolojik doku modeli olarak üç katmanlı deri modeli (epidermis, dermis, hipodermis) seçilmiştir. Model oluşturulurken kan damarları ve kıl kökleri göz ardı edilmiştir. Dermatolojinin yüzey altı fotoisital uygulamalarında yaygın olarak kullanılan [24] 700 nm, lazer dalgaboyu olarak belirlenmiştir. Bölüm 3.'de ilk olarak yönlendirilmiş (kolime edilmiş) lazer ışınları ile yönlendirilmemiş lazer ışınları deri dokusundaki soğurulmuş foton ağırlığı açısından karşılaştırılmıştır. Ardından yönlendirilmiş lazer huzmesinin deri modelinde oluşturduğu sıcaklık dağılımı ve meydana getirilen ısısal hasar derinliği farklı lazer güçleri için hesaplanmıştır. Dahası, sürekli dalga lazer kaynağının sabit bir hızla doku üzerindeki tek eksen hareketi üç farklı hız değeri (0 mm/s; 0,5 mm/s; 1 mm/s) için özellikle incelenmiştir.

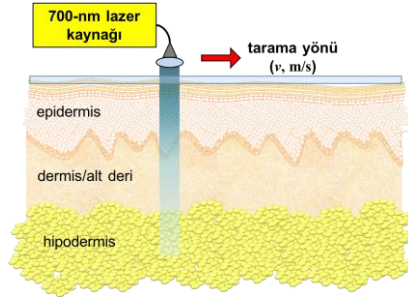
Monte Carlo tabanlı model C programla dili ortamında geliştirilirken, diğer tüm hesaplamalar ve grafik analizlerinde gelişmiş sayısal bilgi işleme ortamı sunan MATLAB programlama platformundan faydalanılmıştır. Modelin en üst kısmında biyoyumlu (polimetil metakrilat, PMMA) lamel kullanılmıştır. 200 μm kalınlığında lamel hem pasif yüzey ısı soğurulmasında hem de pürüzsüz doku yüzeyi oluşturarak düzensiz geri yansımaları azaltmada fayda sağladığı için kullanılmıştır. Optik dağılım katsayısı (μ_s , cm^{-1}) sıfır, optik

soğurma katsayısı (μ_a, cm^{-1}) $0,25 \text{ cm}^{-1}$ ve kırılma indisi 1,488 olarak tahmin edilmiştir.



Şekil 2. Geliştirilen bilgisayar modelinin detaylı akış blok şeması. Yeşil renk bloklar: Dokuda soğurulan foton ağırlık dağılımının Monte Carlo metodu ile hesaplanması. Kırmızı renk bloklar: Biyofizik denklemler temel alınarak dokudaki ısı aktarımının hesaplanması. Mavi renk bloklar: Arrhenius integrali ile ısıl hasarın hesaplanması. SFAD: Soğurulan foton ağırlık dağılımı.

Ayrıca, ısıl iletkenlik ($0,2 \text{ W/m}^{\circ}\text{C}$), yoğunluk (1200 kg/m^3), özgül ısı ($1466 \text{ J/kg}^{\circ}\text{C}$) gibi termal özellikler kaynaklardan taranmıştır [25,26].



Şekil 3. Yönlendirilmiş (kolime edilmiş) sürekli dalga lazer huzmesinin deri dokusu üzerinde tek eksen tarama durumu gösterilmektedir. Deri dokusu epidermis, dermis ve hipodermis olarak üç katmandan oluşturulmuştur. Damar ve kıl kötü yapıları dikkate alınmamıştır. En üstte biyoyoumlu lamel bulunmaktadır.

2.2.1. Lazer ağırlık dağılımı

Lazer ışınlanması ile dokuda oluşturulan lazer soğurulma ağırlık dağılımının hesaplanması,

çekirdek kodu kaynak [19] ile sunulan Monte Carlo tekniği temel alınarak gerçekleştirilmiştir. Epidermis, dermis, hipodermis (yağ) deri modelinde paralel düzlem geometrisi esas alınmıştır. Ayrıca, dokuda soğurulan ışığın yeterli ve gerçekçi bir dağılım göstermesi için toplam foton sayısı bir milyon olarak alınmıştır.

Monte Carlo sonuçları Gauss ışın profili ile evrştirilmiştir (konvolüsyon). Bu işlem esnasında yönlendirilmiş (mesafe boyunca sabit lazer ışını çapı) ve yönlendirilmemiş (lazer ışınının ıraksaması) lazer ışını gibi iki durum da incelenmiştir. Birinci durumda lazer ışınının çapı doku içerisinde değişmediği ($2w(z) = 2w_0$) var sayıldı. İkinci durumda doku içerisindeki lazer ışını çapı aşağıda verilen Denklem 1. üzerinden derinliğin bir fonksiyonu olarak hesaplandı.

$$w(z) = w_0 \sqrt{1 + (z/z_R(w_0))^2}. \quad (1)$$

w_0 ışının dokuya giriş yarıçapı temsil eder. z dokudaki derinliğin temsil eder. z_R Denklem 2.'de tanımlanan Rayleigh uzunluğudur.

$$z_R(w_0) = \pi/\lambda w_0^2, \quad (2)$$

λ lazerin ışına yaptığı optik dalgaboyudur.

Simülasyon çalışmasında kullanılan lazer parametreleri aşağıda özetlendiği gibidir: Lazer dalgaboyu 700 nm olarak tanımlanmıştır. Yönlendirilmiş Gauss lazer ışını yarı çapı 0,5 mm'dir (1/e için 0,368 mm). Tek kipli bir fiber optik kablunun çıplak ucundan hedef dokuya ateşlendiği durum benzetilerek, yönlendirilmemiş Gauss lazer ışını yarı çapı 6,0 μ m olarak tanımlanmıştır. Her iki durumda da toplam foton ağırlığı 1 olarak belirlendi. 700 nm dalgaboyundaki deri dokusu tabakalarının optik özellikleri (kırılma indisi, n ; soğurma katsayısı, μ_a ; saçılma katsayısı, μ_s ; ve anizotropi faktörü, g) ve tabaka kalınlıkları (t) literatürden derlenmiştir (Tablo 1.). Simülasyonlarda kullanılan değerler sıralandığı gibidir. Epidermis: $\mu_s = 23 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_a = 2,5 \text{ cm}^{-1}$; $n = 1,41$; $g = 0,8$; $t = 0,008 \text{ cm}$. Dermis: $\mu_s = 25 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_a = 1,5 \text{ cm}^{-1}$; $n = 1,37$; $g = 0,71$; $t = 0,2 \text{ cm}$. Hipodermis: $\mu_s = 12 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_a = 1,1 \text{ cm}^{-1}$; $n = 1,44$; $g = 0,75$; $t = 0,3 \text{ cm}$.

Yönlendirilmiş ışın simülasyonunda üç boyutlu ($r(x,y),z$) doku yapısı 5 μ m x 5 μ m x 20 μ m tek örgü boyutunda, 400 x 400 x 265 büyüklüğünde bir örgü sistemi ile tanımlandı. Yönlendirilmemiş ışın uygulamasında doku 0,2 μ m x 0,2 μ m x 0,2 μ m boyutu ve 200 x 200 x 26500 örgü büyüklüğü ile modellendi.

2.2.2. Isı aktarımı simülasyonları

Bu kısımda lazer-doku etkileşimi sonucu oluşturulan evriştirilmiş konumsal foton soğurulma dağılımı (birim ağırlığa oranla) verileri kullanılarak, ısı difüzyonunun bilgisayar simülasyonu çalışması gerçekleştirilmiştir. Eşyon (izotropik) özelliğine sahip bir ortamdaki ısı aktarımının hesaplaması için, sabit termik özellikleri ve sabit ısı üretimi olan biyoısı denklemi kullanıldı. Geliştirilen programda bir kontrol hacmi yaklaşımı kullanılarak, zamana bağlı sonlu fark metodu esas alındı. Çözümün sonucunda konuma ve zamana bağlı sıcaklık (T) dağılımı elde edildi. Biyoısı denklemi aşağıdaki gibidir:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T + Q, \quad (3)$$

k , ρ ve C sırasıyla ısı iletkenlik, yoğunluk ve özgül ısıdır. Q lazer ışınlanmasının ısasal (Monte Carlo simülasyonu ile hesaplanan birim ağırlığa oranlı konumsal soğurulma dağılımı) kaynağını temsil eder.

Modellenen dokunun fiziksel boyutları 20 mm (x,y) x 5,28 mm (z) olarak belirlendi. Burada z boyutu doku içerisindeki derinliği belirtmektedir. Doku üç boyutlu (x,y,z) örgü sistemiyle (500 x 500 x 132) tanımlandı. Örgü aralığı x, y, z boyutlarında $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 40 \mu\text{m}$ olarak ayarlandı. Sıcaklık çözümlerinin zamanda ilerletilmesinde zaman adımı (Δt) 2 ms olarak atandı. Sabit bir hızla ışık kaynağının doku üzerinde tek eksen hareketini benzetmek için, sıcaklık çözümü her zaman adımından sonra x -yönünde 2 μ m kadar kaydırılmıştır. Diğer bir değişle, simule edilen hacmin uzaysal koordinatı $x_{\text{yeni}} = x_{\text{referans}} + v_{\text{tarama}} \cdot t_{\text{adım}}$ oldu ve hareketli çerçevede sabit bir yerin sıcaklık zaman izini gösterdi. Böylelikle yüzey tarama hızı 0 mm/s, 0,5 mm/s ve 1 mm/s olacak şekilde üç farklı değer için taklit edildi. Doku tabakaları, Tablo 1.'deki termal özellikler (ısı iletkenlik, yoğunluk ve özgül ısı) kullanılarak örgü içinde temsil edildi. Başlangıçtaki doku sıcaklığı 37 °C olarak ayarlandı.

2.3. Arrhenius integral temelli ısıl hasar simülasyonları

Son olarak ısasal hasar, birinci dereceden oran işlemi temeline dayalı Arrhenius hasar integrali [27] kullanılarak hesaplandı. İntegral, verilen bir hacimde pıhtılaşmış proteinlerin ısasal hasar parametresini, $\Omega(x,z,t)$, literatürde deneysel çalışmalarla türetilmiş olan iki katsayıyı kullanarak üretir. Katsayılardan biri frekans faktörü ve bir diğeri de aktivasyon enerji bariyeridir. Hasar parametresi sıcaklığa üstel ve ısıtma süresine doğrusal olarak bağlıdır. Zaman, yanal konum ve derinlik değişkenlerine bağlı hasar integrali aşağıdaki verildiği gibidir:

$$\Omega(x, z, t) = A \int_0^T e^{-\frac{E_a}{RT(x,z,t)}} dt. \quad (4)$$

Tablo 1. 700 nm lazer dalgaboyunda deri-lazer terapisi bilgisayar simülasyonları için kullanılan, derin katmanlarının optik, ısıl ve ısıl hasar parametreleri.

	Optik özellikleri			
	Epidermis	Dermis	Hipodermis	
Soğurma katsayısı, cm ⁻¹	0,6 [33]	2,7 [34]	0,7 [33]	
	2,5 [36]	1,5 [36]	1,1 [35]	
	0,89; 2,58 [37]	1,53; 6,52 [37]	1,1; 1,27 [37]	
Saçılma katsayısı, cm ⁻¹	23 [33]	20 [34]	8,6 [33]	
	13 [36]	25 [36]	13 [35]	
	22,97; 42,7 [37]	26,4 [37]	12,2; 23 [37]	
Anizotropi faktörü (<i>g</i>)	0,8 [38]	0,715 [37]	0,75 [39]	
		0,71 [38]		
Kırılma indeksi (<i>n</i>)	1,41-1,49 [36]	1,37 [36]	1,44 [37,39]	
Doku kalınlığı, mm	0,03-0,07 [28]	0,7-1,8 [28]	1,1-2,9 [28]	
	0,06-0,18 [29]	1-4 [29]	1,9-7,1 [32]	
	~0,08 [30]	0,95-2,2 [32]		
	0,07-0,1 [31]			
	0,032-0,042 [32]			
	Isıl özellikleri			
	Epidermis	Dermis	Hipodermis	Deri
Isıl iletkenlik, W/m°C	0,23 [40]	0,45 [40]	0,19 [40]	0,342 [41]
Özgül ısı, J/kg°C	3590 [40]	3300 [40]	2675 [40]	3150 [41]
Yoğunluk, kg/m ³	1200 [40]	1200 [40]	1000 [40]	1100 [41]
	Isıl hasar özellikleri			
	Aktivasyon enerjisi, J/mol		Frekans faktörü, s ⁻¹	
Deri	3,27 x 10 ⁵ [42]		1,8 x 10 ⁵¹ [42]	

Denklemden A (s⁻¹) frekans faktörünü temsil ederken, E_a (J/mol) dönüşümün aktivasyon enerjisini temsil etmektedir. R (8,314 J/K·mol) evrensel gaz sabitidir ve τ toplam lazer ışınlama süresidir. Biyotransfer denkleminin (Denklemler 3.) çözümü, terapi ışınına maruz kalma esnasında dokunun sıcaklık geçişini derinliğin ve konumun bir fonksiyonu olarak $T(x,z,t)$ verir. Tablo 1.'de bu çalışmada deri

dokusu için kullanılan aktivasyon enerjisi ve frekans faktörü katsayıları sunulmaktadır.

Isıl hasar, ayrıca, aşağıdaki gibi dokuya verilen hasar indeksi yüzdesi şeklinde de ifade edilebilir:

$$Hasar(\%) = 100(1 - e^{-\Omega(x,z,t)}). \quad (4)$$

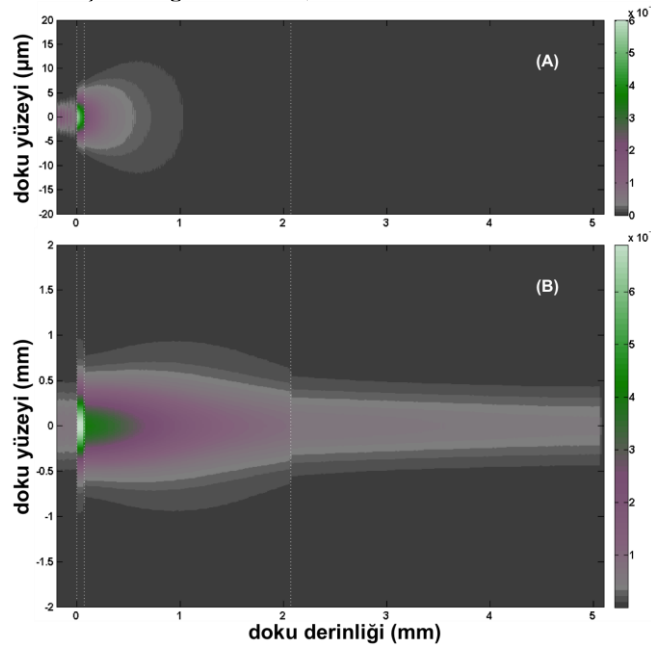
Bu çalışmada hasar parametresi, hasar indeksinin üretilebilmesi için normalleştirildi. İndeks, birim hacimdeki biyolojik yapıların protein bozulma (pıhtılaşma) indeksi ile bağlantılı olarak, 0 hasar parametresi için %0, 1 hasar parametresi için %63, ve 4,6 hasar parametresi için %99 olarak hesaplandı.

3. Bulgular

Monte Carlo metodu ile, yönlendirilmemiş ve yönlendirilmiş sürekli dalga lazer koşulları için soğurulan fotonların hedef doku içerisindeki ağırlık dağılımları ($SFAD(r,z)$) hesaplanmıştır (Şekil 4.). Yönlendirilmiş fotonlar esas olarak dalgaboyuna bağlı optik parametreler temelinde dokuda dağılım gösterirken, ışının çapında doku derinliğine bağlı hızlı bir değişiklik hesaplanmamıştır. Diğer taraftan,

yönlendirilmemiş ışının çapı, derinliğe bağlı olarak Rayleigh uzunluğu adımlaması üzerinden genişlemesi not edilmiştir. Dahası, bu hızlı çap genişlemesi yönlendirilmemiş fotonların dokuda yüzeysel yoğunluklu dağılımına neden olduğu tahmin edilmiştir.

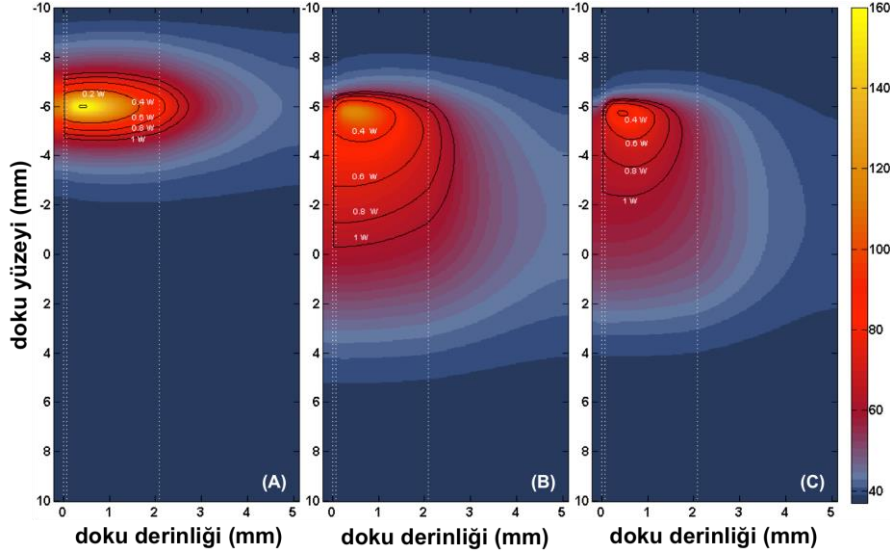
Şekil 4., üç boyutlu silindirik simetri olan veriyi gösterimde kolaylık olması nedeniyle, y-eksenini tam ortadan bölen iki boyutlu bir dilim şeklinde sunmaktadır. Ek olarak, renk haritası bire normalize edilmiş soğurulan toplam foton ağırlık dağılımının sadece gösterilen dilim kesitindeki ağırlık dağılımını temsil etmektedir. Kesik beyaz çizgiler, sıfırdan başlar şekilde deri dokusunun epidermis, derim ve yağ tabaka sınırlarını işaretler. En üst kısımda 200 μm kalınlığında biyoyumlu lamel bulunmaktadır.



Şekil 4. Yönlendirilmemiş (A), ve yönlendirilmiş (B) sürekli dalga lazer huzmesinin üç katmanlı deri dokusu modelindeki soğurulmuş foton ağırlığının dağılımı. Beyaz kesik çizgiler deri dokusunun dermis, epidermis ve hipodermis tabakalarını ayırmaktadır. Modelin en üst kısmında 200 μm kalınlığında biyoyumlu lamel vardır.

Şekil 5.'de sunulduğu gibi, fotoisılal ısı transferi simülasyonları sırasında, 0 mm/s yüzey tarama hızı için 8 saniye, 0,5 mm/s için 16 saniye ve 1 mm/s için 8 saniye toplam lazer ışına süreleri uygulandı. Her iki yüzey tarama durumunda (0,5 mm/s ve 1 mm/s), lazer ışınının x-yönünde hareket ettiği mesafe 8 mm'dir. Dahası,

eşzamanlı lazer ışınlama ve yüzey taraması simülasyonu doku üzerine gönderilen geniş bir lazer gücü aralığı (0,2 W-1,0 W) için tekrarlandı. Bu çalışmalarda en yüksek iç doku sıcaklığı, 0 mm/s yüzey tarama hızında ve 1 W lazer gücü için derinin dermis tabakasında 159 $^{\circ}\text{C}$ olarak hesaplandı (Şekil 6.).

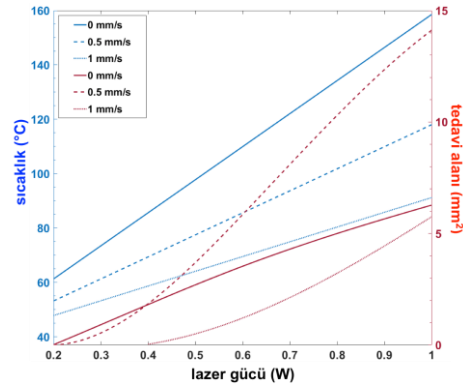


Şekil 5. İki boyutlu sıcaklık dağılımı (genişlik, 20 mm x derinlik, 5,28 mm) 1 W lazer ışınım gücü için gösterilmektedir. Yüzey tarama hızı 0 mm/s ve toplam ışınım süresi 8 s (A), 0,5 mm/s ve toplam ışınım süresi 16 s (B), ve 1 mm/s (C) ve toplam ışınım süresi 8 s. Arrhenius integral çıkışı kullanılarak hasar yüzdesinin >0,99 oranı dikkate alınarak etkili tedavi alanları, siyah kontur çizgileri ile 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ve 1 W lazer güçleri için işaretlenmiştir. Beyaz kesik çizgiler, biyoyumlu lameli ve sırasıyla deri dokusunun dermis, epidermis ve hipodermis tabakalarını ayırmaktadır.

Lazer kaynaklı ısısal deri doku hasarı simülasyonlarında, ısı dağılımı verileri Arrhenius integrali kullanılarak doku hasarının yüzdesine dönüştürülmüştür. Şekil 5.'deki siyah kontur çizgileri, farklı lazer gücü seviyelerinde doku hasar yüzdesi hesaplanarak oluşturulan etkili tedavi (geri dönüşümsüz ısısal hasar) bölgesi alanlarını göstermektedir. Özellikle yüzey tarama hızının 1 mm/s olduğu durumda ve en yüksek 1 W lazer gücü uygulandığında, ısısal hasarın derinin hipodermis tabakasına kadar nüfus edemediği hesaplanmıştır. Buna karşın, 0,5 mm/s yüzey taramasında ve 1 W lazer gücünde 14,1 mm² ile en geniş tedavi bölgesi elde edilmiştir. Dahası, hipodermisin bir kısmı da hasar etki alanı içerisine girmiştir. Ayrıca, 0,6 W lazer gücünde ve 0,5 mm/s hızında en yüksek doku içi sıcaklık sadece 85,6 °C olarak hesaplanırken, 6,08 mm² etkili tedavi alanı sağlanabileceği not edilmiştir (Şekil 6.). Yavaş tarama hızı, düşük lazer gücünde bile geniş tedavi bölgesini oluşturmasıyla birlikte tedavi süresini uzatmakta ve bu, kısmen, faydalar noktasında birbirini telafi edebilir sonucunu ortaya koymaktadır.

Lazer gücünün değiştirilmesi, doku içinde enerji dağılımının doğrusal olarak ölçeklenmesini sağlamaktadır. Sıcaklık profili güçle doğrusal olarak ölçeklenirken, hasar integrali bunu

yapamaz. Bu sonuç deri dokusundaki protein doğallığını bozmak (denatürasyon) için aktivasyon enerjisinin aşıldığı 64 °C'nin üzerindeki sıcaklıklara olan duyarlılığını yansıtır.



Şekil 6. Lazer gücüne bağlı deri içerisinde ulaşılan en yüksek doku sıcaklığının ve etkili tedavi alanının farklı yüzey tarama hızları için sonuçları. Mavi renkli çizgiler sıcaklığa karşı lazer gücünü ve kırmızı renkli çizgiler tedavi alanına karşı lazer gücünü temsil eder.

4. Tartışma ve Sonuç

Taranan bir terapi ışını ile indüklenen ısısal doku hasarı (fotoısısal ablasyon) hesaplanması için, derinin epidermis, dermis, hipodermis katmanlarının optik, ısı, ve ısısal hasar parametrelerini kullanan sayısal bir model geliştirildi. Dermatolojide yüzey altı fotoısısal uygulamalar için yaygın olarak kullanılan yakın kızılötesi tayf bölgesindeki 700 nm, simülasyonlar için lazer dalgaboyu olarak kullanıldı. Simülasyon sonuçlarına dayanarak, terapi sistemlerinde uygulama için iki kavramsal yaklaşım ele alınmıştır. Monte Carlo tekniğinin temel çalışma kavranışını oluşturmak için, ilk olarak lazer ışınlarının doku içerisindeki ağırlık dağılımı analiz edilmiştir. İkinci aşamada, tarama hızı ve lazer gücü ayarları, doku içerisindeki etkili tedavi alanının kontrol edilmesinde bir mekanizma olarak araştırıldı.

Doku içi etkili yaralanma bölgesi alanının kontrol edilmesi, lazer gücü ve yüzey tarama hızını ayarlanabilir bir biçimde birleştirilmesiyle modelin yaklaşımını doğrular nitelikte olmasına rağmen, terapi alanını arttırabilecek başka yollar da mümkündür. Örneğin, daha geniş alanlara erişmek için orta derecede yaralanmayı içerir tekrarlanan tedavi düşünülebilir. Yüzeydeki buharlaşma eşliğine ulaşmadan yaralanma bölgesi alanını arttırmaya yönelik bir başka strateji, doku üst yüzeyini aktif olarak soğutmaya kapsar. Aktif ısıyı (konveksiyon), üst yüzeyin ısısal hasar görmediği noktaya kadar, yaralanma alanını genişletmeye hizmet edebilir. Dikkatle incelendiğinde, bu çalışmada sunulan simülasyon sonuçları, doku yüzeyi üzerine PMMA türü lamel yerleştirerek pasif yüzey soğutmaya destekler öncü niteliktedir. Ek olarak, tüm simülasyon çalışmaları boyunca lazer sürekli dalga biçimindedir. Uygulamalarda doku içi etkili ısısal hasar alanları darbeli lazer biçimi ile de oldukça etkin şekilde kontrol edilebilir. Bu husus, araştırma çalışmasında sunulan simülasyon çalışmasının kısa zamanda geliştirilebilecek eksik kalan noktası olarak ön plana çıkmaktadır.

Bilgisayar simülasyonlarımız için kısaca tartışılması gereken çeşitli varsayımlar ve sınırlamalar vardı. Birincisi, simülasyon çalışmalarımızda soğurma ve saçılma katsayıları değerlerinin sabit olduğu varsayılmıştır. Ancak, lazer ışınlanması sırasında deri dokusunun optik özellikleri dinamik olarak değişir. Bu nedenle daha ileri Monte Carlo

yöntemlerini kullanarak, soğurma ve saçılma katsayılarında sıcaklığa bağlı değişikliklerin termal hasar ve kritik sıcaklık tahminleri üzerindeki etkilerini incelemek önemlidir. Ayrıca, kan damarları ve kıl kökü içeren daha karmaşık cilt dokusu yapısını araştırmak ve bu yapının lazer etkileşmesinden kaynaklanan ısı dağılımını analiz etmek de gerekebilir. Özellikle, ısı transfer simülasyonlarına kan perfüzyonunun doku sıcaklıkları üzerindeki etkisi dahil edilebilir.

İkincisi, Arrhenius integrali, genel olarak saçılma artışı yoluyla protein pıhtılaşmasının doğrudan ölçümleri ile oluşturulan katsayılar doğrultusunda biyolojik dokudaki termal hasarı karakterize etmek için kullanılır. Ancak, bu oransal denklemde, dokunun foton kaynaklı etkilere doğrusal olmayan tepkisinin hesaba katılmadığı dikkatlere sunulmaktadır.

Son olarak, tutarlı ve güvenilir yüzey taramalı fotoısısal ablasyon için en uygun tedavi parametre penceresini belirlemek için, sayısal model ile kombine edilmiş histolojik analiz yapılması gerekmektedir. Diğer taraftan, daha doğru modellerin geliştirilmesi kesinlikle mümkündür. Ancak ilgili optik parametrelerin çoğunun yerel olarak değişebilir olması, muhtemel olan deneysel ortam açısından şüphe oluşturur.

Sonuç olarak, bu çalışmada deri dokusunda fotoısısal olarak indüklenen yaralanma etki alanının kontrol edilmesi için 0 mm/s, 0,5 mm/s ve 1 mm/s gibi yüzey tarama hızlarının 1 W'a kadar olan lazer gücü ile kullanımı tartışılmıştır. Altta yatan fiziksel mekanizmaları anlamak için sayısal bir model geliştirilmiştir. Elimizde bir tasarım aracı olarak bilgisayar simülasyonları ile (optik, termal ve hasar modelleri dahil), doku içerisinde etkili tedavi alanının oluşturulmasında lazer gücü ve tarama hızının ideal bir kombinasyonu olabileceğini gösterilmiştir.

Teşekkür

Serhat Tozburun, Feyzi Akkaya Bilimsel Etkinlikleri Destekleme Fonu tarafından desteklendi (FABED Eser Tümen Üstün Başarı Ödülü). Bu çalışma, TÜBİTAK proje no: 117E985 tarafından desteklenmiştir. Yazar, şekillerin oluşturulmasındaki yardımları için Merve Türker'e teşekkür ediyor.

Kaynakça

- [1] Knappe, V., Frank, F., Rohde, E. 2004. Principles of lasers and biophotonic effects, *Photomedicine Laser Surgery*, Cilt. 22, s. 411–417. DOI: 10.1089/pho.2004.22.411
- [2] Neimz, M.H. 2003. *Laser-tissue interactions: Fundamentals and applications*. 3. baskı. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [3] Jacques, S.L. 1992. Laser - Tissue Interactions: Photochemical, Photothermal, & Photomechanical, *Surgical Clinics of North America*, Cilt. 72, s. 531–558. DOI: 10.1016/S0039-6109(16)45731-2
- [4] Verdaasdonk, R.M., Borst, C., van Gemertt, M.J.C. 1990. Explosive onset of continuous wave laser tissue ablation, *Physics in Medicine & Biology*, Cilt. 35, s. 1129–1144.
- [5] Vogel, A., Venugopalan, V. 2013. Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues, *Chemical Reviews*, Cilt. 103, s. 577–644 DOI: 10.1021/cr010379n
- [6] Ashraf, O., NiPatel, N.V., Hanft, S., Danish, S.F. 2018. Laser-Induced Thermal Therapy in Neuro-Oncology: A Review, *Cilt. 112*, s. 166–177. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.123
- [7] Schena, E., Saccomandi, P., Fong, Y. 2017. Review Laser Ablation for Cancer: Past, Present and Future, *Journal of Functional Biomaterials*, Cilt. 8, Sayı. 2, s. 1–15. DOI: 10.3390/jfb8020019
- [8] Stafford, R.J., Fuentes, D., Elliott, A.A., Weinberg J.S., Ahrar, K. 2010. Laser-Induced Thermal Therapy for Tumor Ablation, *Critical Review in Biomedical Engineering*, Cilt. 38, Sayı. 1, s. 79–100. DOI:10.1615/CritRevBiomedEng.v38.i1.70
- [9] Marmur, E.S., Schmults, C.D., Goldberg, D.J. 2004. A Review of Laser and Photodynamic Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer, *Dermatologic Surgery*, Cilt. 30, s. 264–271 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30083
- [10] Carroll, L., Humphreys, T.R. 2006. Laser-tissue interactions, *Clinics in Dermatology*, Cilt. 24, Sayı. 1, s. 2–7 DOI:10.1016/j.clindermatol.2005.10.019
- [11] von Maltzahn, G., Centrone, A., Park, J.H., Ramanathan, R., Sailor, M.J., Hatton, T.A., Bhatia, S.N. 2009. Sers-coded gold nanorods as a multifunctional platform for densely multi-plexed near-infrared imaging and photothermal heating, *Advanced Materials*, Cilt. 21, s. 3175–3180. DOI: 0.1002/adma.200803464
- [12] Lee, H., Lee, Y., Song, C., Cho, H.R., Ghaffari, R., Choi, T.K., Kim, K.H., Lee, Y.B., Ling, D., Lee, H., Yu, S.J., Choi, S.H., Hyeon, T., Kim, D. 2015. An endoscope with integrated transparent bioelectronics and theranostic nanoparticles for colon cancer treatment, *Nature Communications*, Cilt. 6, s. 1–10. DOI: 10.1038/ncomms10059
- [13] Tuttle, B.W., Seibel, E.J. 2006. Delivery of therapeutic laser light using a single mode silica fiber for a scanning fiber endoscope system, *Proc. of SPIE*, Cilt. 6083, Sayı. 608307, s. 1–12. DOI: 10.1117/12.648228
- [14] Blank, A.B.M., Friedrich, M., Hamilton, J.D., Lee, P., Berg, J., Seibel, E.J. 2011. Laser scanning dental probe for endodontic root canal treatment, *Proc. SPIE*, Cilt. 7884, Sayı. 788403. DOI: 10.1117/12.875274
- [15] Metropolis, N., Ulam, S. 1949. The Monte Carlo method, *Journal of the American Statistical Association*, Cilt. 44, Sayı. 247, s. 335–341.
- [16] Wilson, B.C., Adam, G. 1983. A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue, *Medical Physics*, Cilt. 10, Sayı. 6, s. 824–830. DOI:10.1118/1.595361
- [17] Flock, S.T., Patterson, M.S., Wilson B.C., Wyman, D.R. 1989. Monte-Carlo modeling of light-propagation in highly scattering tissues. I. Model predictions and comparison with diffusion theory, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Cilt. 36, Sayı. 12, s. 1162–1168. DOI:10.1109/TBME.1989.1173624
- [18] Skipetrov, S.E., Chesnokov, S.S. 1998. Analysis, by the Monte Carlo method, of the validity of the diffusion approximation in a study of dynamic multiple scattering of light in randomly inhomogeneous media, *Quantum Electronics*, Cilt. 28, Sayı. 8, s. 733–737. DOI: 10.1070/QE1998v028n08ABEH001313
- [19] Wang, L.H., Jacques, S.L., Zheng, Z. 1995. MCML - Monte - Carlo modeling of light transport in multilayered tissues, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Cilt. 47, Sayı. 2, s. 131–146. DOI: 10.1016/0169-2607(95)01640-F
- [20] Keijzer, M., Jacques, S.T. S. A. Prahl, S.A., Welch, A.J. 1989. Light distributions in artery tissue: Monte Carlo simulations for finite- diameter laser beams, *Lasers in Surgery and Medicine* Cilt. 9, Sayı. 2, s. 148–154.
- [21] Jacques, S.L. 1989. Time resolved propagation of ultrashort laser pulses within turbid tissues, *Applied Optics*, Cilt. 28, Sayı. 12, s. 2223–2229.
- [22] Song, Z., Dong, K., Hu, X.H., Lu, J.Q. 1999. Monte Carlo simulation of converging laser beams propagating in biological materials, *Applied Optics*, Cilt. 38, Sayı. 13, s. 2944–2949.
- [23] Guo, Z., Kumar, S., San K.C. 2000. Multidimensional Monte Carlo Simulation of Short-Pulse Laser Transport in Scattering Media, *Journal of Thermophysics and Heat Transfer*, Cilt. 14, Sayı. 4, s. 504–511.
- [24] Avci, P., Gupta, A., Sadasivam, M., MTech, Vecchio, D., Pam, Z., Pam, N., MHamblin, M.R. 2013. Low-Level Laser (Light) Therapy (LLLT) in Skin: Stimulating, Healing, Restoring, *Semin Cutan Med Surg*. Cilt. 32, Sayı. 1, s. 41–52.
- [25] Pradhan, N.R., Iannacchione, G.S. 2010. Thermal properties and glass transition in PMMA + SWCNT composites, *Journal of Physics D: Applied Physics*, Cilt. 43, s. 1–9. DOI:10.1088/0022-3727/43/30/305403
- [26] Assael, M.J., Botsios, S., Gialou, K., Metaxa, I.N. 2005. Thermal Conductivity of Polymethyl Methacrylate (PMMA) and Borosilicate Crown Glass BK7, *International Journal of Thermophysics*, Cilt. 26, Sayı. 5, s. 1595–1605. DOI: 10.1007/s10765-005-8106-5
- [27] Henriques, F.C., A. R. Moritz, A.R. 1947. Studies of Thermal Injury .1. The Conduction of Heat to and through Skin and the Temperatures Attained Therein - A theoretical and an experimental Investigation, *American Journal of Pathology*, Cilt. 23, Sayı. 4, s. 530–549.

- [28] Hori, H., Moretti, G., Rebora, A., Crovato, F. 1972. The thickness of human scalp: normal and bald, *Journal of Investigative Dermatology*, Cilt. 58, Sayı. 6, s. 396–399.
- [29] Anderson, R.R., Parrish, J.A. 1981. Optical Properties of Human Skin, *Journal of Investigative Dermatology*, Cilt. 77, Sayı. 1, s. 13–19. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12479191
- [30] Therkildsen, P., Haedersdal, M., Lock-Andersen, J., de Fine Olivarius, F., Poulsen, T., Wulf, H.C. 1998. Epidermal thickness measured by light microscopy: a methodological study, *Skin Research and Technology*, Cilt. 4, Sayı. 4, s. 174–179. DOI: 10.1111/j.1600-0846.1998.tb00106.x
- [31] Koehler, M.J., Vogel, T., Elsner, P., König, K., Bückle, R., Kaatz, M. 2010. In vivo measurement of the human epidermal thickness in different localizations by multiphoton laser tomography, *Skin Research and Technology*, Cilt. 16, Sayı. 3, s. 259–264. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2010.00437.x
- [32] Hwang, K., Kim, H., Kim, D.J. 2016. Thickness of skin and subcutaneous tissue of the free flap donor sites: a histologic study, *Microsurgery*, Cilt. 36, Sayı. 1, s. 54–58. DOI: 10.1002/micr.30000
- [33] Marchesini, R., Clemente, C., Pignoli, E., Brambilla, M. 1992. Optical properties of in vitro epidermis and their possible relationships with optical properties of in vivo skin, *The Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Cilt. 16, Sayı. 2, s. 127–140. DOI: 10.1016/1011-1344(92)80004-F
- [34] Graaff, R., Dassel, A.C.M., Koelink, M.H., de Mul, F.F.M., Aarnoudse, J.G., Zijstra, W.G. 1993. Optical properties of human dermis in vitro and in vivo, *Applied Optics*, Cilt. 32, Sayı. 4, s. 435–447. DOI: 10.1364/AO.32.000435
- [35] Bashkatov, A.N., Genina, E.A., Kochubey, V.I., Tuchin, V.V. 2005. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm, *Journal of Physics D: Applied Physics*, Cilt. 38, Sayı. 15, s. 2543–2555. DOI:10.1088/0022-3727/38/15/004
- [36] Lister, T., Wright, P.A., Chappell, P.H. 2012. Optical properties of human skin, *Journal of Biomedical Optics*, Cilt. 17, Sayı. 9, s. 090901. DOI: 10.1117/1.JBO.17.9.090901
- [37] Bashkatov, A.N., Genina, E.A., Tuchin, V.V. 2011. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review, *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, Cilt. 4, Sayı. 1, s. 9–38. DOI: 10.1142/S1793545811001319
- [38] Patwardhan, S.V., Dhawan, A.P., Relue P.A. 2005. Monte Carlo Simulations of Light-Tissue Interaction: Three-Dimensional Simulation for Trans-Illumination-Based Imaging of Skin Lesions, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Cilt. 52, Sayı. 7, s. 1227–1236. DOI: 10.1109/TBME.2005.847546
- [39] Meglinski, I.V., Matcher, S.J. 2002. Quantitative assessment of skin layers absorption and skin reflectance spectra simulation in the visible and near-infrared spectral regions, *Physiological Measurement*, Cilt. 23, Sayı. 4, s.741–753. DOI: 10.1088/0967-3334/23/4/312
- [40] Gowrishankar, T.R., Stewart, D.A., Martin T.G., Weaver J.C. 2004. Transport lattice models of heat transport in skin with spatially heterogeneous, temperature-dependent perfusion, *Biomedical Engineering Online*, Cilt. 3, Sayı. 42, s. 1–17. DOI: 10.1186/1475-925X-3-42
- [41] Collins, C.M., Smith, M.B., Turner, R. 2004. Model of local temperature changes in brain upon functional activation, *Journal of Applied Physiology*, Cilt. 97, Sayı. 6, s. 2051–2055.
- [42] Dai, T., Pikkula, B.M., Wang, L.V., Anvari, B. 2004. Comparison of human skin opto-thermal response to near-infrared and visible laser irradiations: a theoretical investigation, *Physics in Medicine & Biology*, Cilt. 49, Sayı. 21, s. 4861–4877.