

Retinada Lazer Fotokoagülasyonun Neden Olduğu Termal Hasar: Bilgisayar Ortamında Simülasyon

Tongalp H. TEZEL*, İlhan GÜNALP", Gülgün TEZEL*

ÖZET

Retinada değişik lazerlerle fotokoagülasyon sırasında oluşan lineer termal etkinin dağılımını ve biyolojik etkilerini inceleyebilmek amacıyla kişisel bilgisayarlarda çalışabilen bir simülasyon ortamı oluşturuldu. Bu sistem değişik denek modellerinde hedef odağın çevresindeki herhangi bir koordinatta oluşabilecek termal hasarın oranını saptayabilmektedir. Sisteme hedef dokuya ait pigment dağılımı, oküler ortamın geçirgenliği gibi veriler, uygulanan lazere ait güç, süre, dalga boyu ve spot çapı gibi parametreler ile incelenecek noktanın koordinatları verildiğinde kısa bir süre içinde bu alanda oluşabilecek hasar hesaplanabilmektedir. Bu simülasyon ortamı, klinikte lazer fotokoagülasyonunun planlanması, istenmeyen yan etkilerinin en aza indirilmesi ve değişik lazerlerin etkilerinin karşılaştırılmasında kullanılabileceği gibi, değişik koşullar altında fototoksik hasar limitlerinin belirlenmesinde de işlev görebilir.

Anahtar Kelimeler: Lazer fotokoagülasyon, Termal doku hasarı, Bilgisayar modeli

T Klin Oftalmoloji 1994, 3:166-171

SUMMARY

LASER THERMAL RETINAL INJURY: A COMPUTERISED SIMULATION MODEL

A personal computer based mathematic3al simulation model has been developed which permits one to predict the extent and the linear thermal damage caused by various lasers during the retinal photocoagulation. This model can calculate the spatial and temporal variations of the heat gain and the thermal damage integrals in the retina of human and pigmented chinchilla rabbits. The difference in optical and anatomical features of human and rabbit eyes, and laser exposure parameters, such as exposure time, power, emission wavelength and spot size, are also taken in regard during the calculations. Knowledge of the temperature and the temperature dependent damage integral as a function of position and time will allow the formulation of rules for optimal photocoagulation efficiency, and also will aid in comparing the relative effects of various different lasers with different wavelengths. Furthermore, this model may also allow an experimental media to extrapolate the hazards of intense light irradiation from various sources that have not been investigated experimentally and through which it will also be possible to set up safety standards to different spectral emissions.

Key Words: Laser photocoagulation, Retinal thermal damage, Computerised model

Turk J Ophthalmol 1994, 3:166-171

Giriş

Birçok retina patolojisinin tedavisi amacıyla kullanılan lazerler fundustaki hemoglobun ve melanin pig-

mentinin fotik enerjisi emip, ısı enerjisine çevirmesi esasına göre işlev görmektedir. Bu esnada oluşan ısı, ışının yönlendirildiği dokuyu tahrip etmekle kalmayıp, hedef çevresine de hızla yayılmaktadır. Fotokoagülasyon tedavisinde amaç hedef dokuda istenen etkiye ulaşırken, hedef dışı dokuda en az yan etkiye neden olmak olduğuna göre, uygulanan lazer fotokoagülasyon enerjisinin amaca uygun olarak doze edilmesi gerekmektedir. Öte yandan, lazer-doku etkileşimi mik-

Geliş Tarihi: 7.8.1994

Kabul Tarihi: 2.9.1993

* Dr. Ankara Numune Hast.2. Göz Kliniği Başasistanı,

** Prof.Dr. AÜTF. Göz Hast. ABD. ANKARA

rosaniler düzeyinde gerçekleştiği için, bu kısa zaman aralığında oluşan biyofizik olayları doğrudan incelemek mümkün değildir. Bu yüzden değişik matematik modeller kullanarak lazer doku etkileşimleri simüle edilmeye çalışılmıştır (1-7). Ne var ki, bu modeller teknik yeterlilikten ya da denek hayvanlarının kırıncı ortam ve retina ince yapı farklılıkları göz önüne alınmadığından çoğu kez tutarsız sonuçlar vermiş ve bu kısa zaman aralığındaki olayları açıklamakta yetersiz kalmıştır. Bugün gelişen teknoloji sayesinde birçok değişkenin rol oynadığı bu karmaşık fototermal olay, gerçeğe daha yakın simüle edilebilir.

Biz de bu çalışmada, insan ve ona lazer-doku etkileşim modellerinde en yakın denek olarak belirlenen, şinşilla cinsi tavşanlarda (1,8), lazer fotokoagülasyon sırasında oluşan lineer ısı ve termal doku hasarını incelemek amacıyla, bilgisayar ortamında bir simülasyon modeli oluşturduk. Bu model ile klinik kullanımdaki değişik lazerlerin farklı parametreleri kullanılarak hedef odak ya da çevresindeki herhangi bir noktada oluşacak hücrel kayıp hesaplanabilecektir. Türler arası anatomik farklılıkları göz önüne alarak hazırladığımız bu simülasyon modelinin, sadece lazerlerin oluşturduğu termal etkinin belirlenmesinde değil, aynı zamanda fototoksik olayların fizyopatolojisinin açıklanmasında ve değişik mesleki ortamlarda aydınlatma için gerekli "güvenlik üst sınırlarının" saptanmasında da kullanılabilir.

Gereç ve Yöntem

Fizik Model

Geliştirilen model 355-1378 nm. dalga boyları arasındaki lazer emisyonlarının lineer termal hasarlarını saptamayı amaçlamaktadır. Uygulanan lazere ait güç, atım süresi ve spot çapı gibi parametreleri kullanarak lazerin çıkış gücü yoğunluğu hesaplanabilir. Bu dalga boyu spektrumundaki herhangi bir emisyonun kornea - retina pigment epiteli arasındaki emilim ve saçılım sonucu kaybolan kısmı hesaplanabilir (8-10) ve böylece pigment epiteli önündeki ışının enerji yoğunluğu (Joule/cm²) belirlenebilir.

Monokromatik lazer ışını dokudaki termal etkisini bazı doğal kromatoforlar tarafından emilerek gerçekleştirmektedir. Bu emilim Beer-Lambert eşitliğine uygun olarak gerçekleşmektedir. Bu eşitliğe göre dokudan geçebilen ışın fraksiyonu (f), aşağıdaki formülde de ifade edildiği gibi, doku kalınlığı (y) ve absorpsiyon katsayısı (a) ile ters orantılıdır (11).

$$f = \exp(-ay)$$

Dokuda ışını emen kromatoforlar doku enzimleri, hormonlar, nükleik asitler ve proteinlerin aromatik halkalarından oluşur. Retinal fotokoagülasyonda iki ana tip kromatoforun fotik enerji absorpsiyonunun terapötik etkiyi sağladığı bilinmektedir (12). Bunlar pigment epitelinde ve koroidde bulunan melanin ile koroid ve retinal damarlarda bulunan hemoglobindir. Melanin pigmenti dokuda 0.5 u çapında ve birbirinden 1.2 u mesafe ile

ayrılmış granulier olarak bulunmaktadır. Bu granulier üzerine yüklenen termal enerjinin her bir granülde yaratacağı ısının çevreye yayılarak, tepe değerinin, 1/e'sine (=1/2.71828) düşmesi için gereken süre (=termal gevşeme süresi)

$$t_s = r^2/GK$$

$$(K = 1.5 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 \cdot \text{sn}^{-1} \text{ [termal iletkenlik]})$$

formülüyle hesaplandığında 1 usn olduğu görülecektir. Bunun anlamı melanin pigment granüllerinin 1 usn üzerindeki emisyon zamanlarında aldıkları ısıyı çevreye yayabildikleri ve böylece homojen bir tabaka olarak davrandıklarıdır. Klinikte fotokoagülasyon amacıyla bu derece kısa süreli atımlar kullanılmadığından, model hazırlanırken melanin granüllerinin ısı iletiminde homojen bir tabaka gibi davrandığı kabul edilmiştir. Koroidal damarlardaki hemoglobinin ise ısı oluşumuna katkısı, 150 grm/lt gibi fizyolojik konsantrasyonlarda bile, melanin içeren pigmentli tabakaların %10'unu geçmemektedir (6). Bu nedenle, bu tabakadaki hemoglobinin absorpsiyonuna bağlı minör ısı artışı hesaplamalara katılmamıştır.

Model sayesinde hesaplanabilecek ısı ve hasar değişiklikleri için minimum zaman rezolüsyonu 100 usn olarak belirlenmiştir. Bunun nedeni 10 u boyundaki pigment epitelinde oluşacak ısı dalgasının bu mesafenin yarısına (L) ulaşması için gereken sürenin

$$t_s = L^2/K$$

$$(K = 1 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 \cdot \text{sn}^{-1} \text{ [termal iletkenlik]})$$

ısı relaksasyon formülü ile 100 psn olarak saptanmıştır. Daha kısa süreli incelemelerde pigment epiteli, üzerine yüklenen fototermal enerjiyi çevreye homojen olarak yayamayacak ve incelenen zaman dilimi termodinamik etkileşimi tam olarak ifade edemeyecektir(13).

$$T(r, z, t) = \frac{\alpha E}{2 \rho c} \exp(-\alpha z) \int_0^t dt' \theta(\tau + t' - t) \times \frac{\exp(-\alpha^2 \kappa t' - 2r^2/(w^2 + 8\kappa t'))}{1 + 8\kappa t'/w^2} \times \left\{ \text{erf} \left(\frac{z}{2\sqrt{\kappa t'}} - \alpha \sqrt{\kappa t'} \right) - \text{erf} \left(\frac{z-d}{2\sqrt{\kappa t'}} - \alpha \sqrt{\kappa t'} \right) \right\}$$

FORMÜL: 1

- T- Isı artışı (°C)
 r- incelenen noktanın odağa radial uzaklığı (cm)
 z-İncelenen noktanın odaya aksiyel uzaklığı (cm)
 E- Işının merkezindeki irradyans (J/cm²)
 p- yoğunluk (gm/cm³)
 a- emilim katsayısı (cm⁻¹)
 t- zaman (sn)
 d- ısı emen tabakanın kalınlığı (cm)
 T- emisyon süresi (sn)
 VV-ışın demetinin maksimum yoğunluğunun 1/e'sindeki çapı
 K- termal iletkenlik (cm^{^2}.s⁻¹)
 c-özgül ısı (4.19 J.g⁻¹.s⁻¹)

Fotokoagülasyon sırasında hedef dokuda oluşan ısı çevreye iki şekilde yayılmaktadır. Bunlardan biri kondüksiyon olarak adlandırılan doğrudan komşu hücrelere iletilerek yayılım, diğeri de termal yükün koroiddeki kan akımı yoluyla odaktan uzaklaştırılmasıdır. Konveksiyon olarak da adlandırılan ikinci yolun ısı iletimindeki rolünün, sanılanın aksine, önemli olmadığı ortaya konmuştur (6). Bu yüzden simülasyon modelinde ısı iletiminin esas kondüksiyonla olduğu savı kabul edilmiştir.

Bu modelin hazırlanması sırasında lazer emisyon zamanının alt sınırı olarak 1 milisaniye seçilmiştir. Bunun nedeni daha kısa süreli lazer uygulamalarında plazma oluşumu, kollaps ve yüksek doku basıncı ile karakterize mekanik etkilerin doku hasarının oluşumunda hakim olmalarıdır. Fotokoagülasyon için klinikte kullanılan lazerlerde ise, fototermal reaksiyon doku hasarının oluşumunda esas faktördür (12). Buna ek olarak, modelin tasarımı 315 nm. dalga boyu altındaki ultraviyole emisyonuna bağlı fotokimyasal hasarı incelemeyi de amaçlamamaktadır.

$$\Omega(r, z, t) = -\ln(C_a(t)/C_o) = \int_0^t q(T(t)) dt$$

FORMÜL: 2

- Ω = hasar integrali
 C_a = (t) zamanında ve (r,z) koordinatında sağlam kalan hücre sayısı
 C_o = (r,z) koordinatında fotokoagülasyon öncesi hücre sayısı

Bu simülasyon modeli ile lazer atımı sonucu odağı retina pigment epiteli olan bir Cartesian koordinat sistemi üzerindeki herhangi bir J (z,r) odağında oluşan ısı ve termal hasar hesaplanmaktadır (Şekil: 1,2). Isı artışı 1 msn - 100 sn zaman periodunda °C olarak ifade edilmektedir. Bu tabakalarda oluşan ısının zamana bağ-

lı değişimlerinin hesaplanmasında genel ısı denklemlerinden derive edilen 1 nolu formül kullanılmaktadır (14). Fotik enerjiyi termal enerjiye dönüştüren pigment epiteli ya da koroidde, ışını emen doku segmentlerinin kalınlığı (d), termal iletkenliği (K) ve enerji emilim katsayısı (a) gibi parametreleri farklılıklar gösterdiğinden, herbir absorban katmanın bu denklemlerden yararlanarak belirlenen noktada oluşan ısıya katkısı ayrı ayrı hesaplanmaktadır.

$$\Omega^*(\omega) = \frac{R}{N_a \cdot h} \exp\left(1 + \frac{\Delta S}{R}\right) \times \int_0^t dt' T(t') \exp\left(-\frac{\Delta E}{R T(t')}\right)$$

FORMÜL: 3

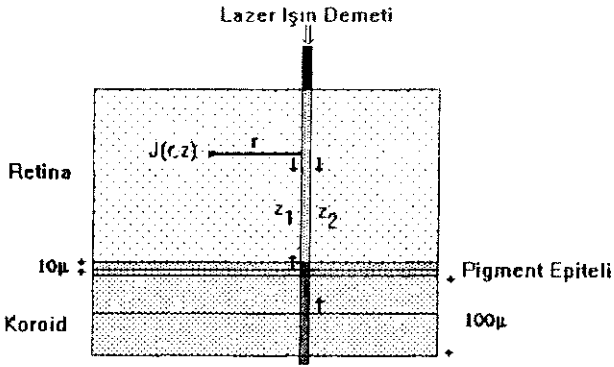
- N_A = Avagadro sayısı (6.02.10²³ mol⁻¹)
 R = evrensel gaz sabiti (8.3 J mol⁻¹ °K)
 ΔS = entropideki değişiklik (595 J mol⁻¹ °K)
 ΔE = Aktivasyon enerjisi ((290 kJ mol⁻¹)

J (r,z) noktasında (t) zamanında oluşan ısı artışı pigment epiteli ve koroiddeki ısı artışının bu noktada neden oldukları ısı artışlarının toplamıdır. Böylece elde edilen total ısı artışı (T) veri olarak kullanılarak bu noktadaki termal hasar hesaplanabilir. Isıya bağlı termal hasar hesaplanırken retinanın bazal ısısının koroid bazal ısısına eşit olduğu savı kabul edilmiştir ve taban değer olarak 36.61 °C (97.89 F- 309.77°K) alınmıştır (15).

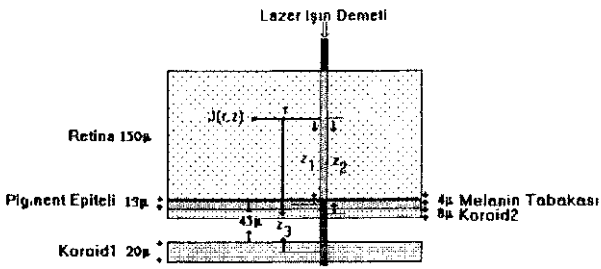
Fotokoagülasyon sırasında dokuda oluşan hasar ortamda sağlam kalan hücrelerin oranıyla ifade edilmektedir. Arrhenius integrali olarak adlandırılan bu oran Formül: 2'de görülmektedir. Hücrede termal hasar ısıya bağlı nükleik asit denatürasyonu ile gerçekleşebilmektedir. Isıya son derece dayanıklı moleküler oran nükleik asitlerin hasarı ancak çok yüksek ısılar da ve uzun sürede geliştiğinden, modelde termal hasarın hesaplanmasında daha gerçekçi bir yaklaşımda bulunarak protein denatürasyonu için gerekli entropi ve aktivasyon enerjisi verileri kullanılmıştır (6).

Elde edilen toplam ısı, Formül: 3 aracılığı ile (t) zamanında ve J (r,z) noktasındaki hasar integralinin hesaplanmasında kullanılmaktadır.

Bu hasar integralleri kullanılarak da, o anda bu koordinatlarda bulunan hücrelerin ne oranda hasara uğradığı belirlenebilmektedir.



Şekil 1. İnsan modelinde lazer enerjisini emen katmanlar



Şekil 2. Tavşan modelinde lazer enerjisini emen katmanlar

Biyolojik Model

Bu simülasyon ortamı insan ve şingilla cinsi tavşanlar olmak üzere iki tür denek sistemine göre planlandı. İnsan dışında model olarak bu cins tavşanların seçilmesinin en önemli nedeni hem gelecekte yapılabilecek karşılaştırmalı deneylerde kolay temin edilebilir bir denek olması, hem de denek hayvan modelleri içinde pigment dağılımı ve absorpsiyon kinetiği açısından insana en yakın olmasıydı (1,8).

İnsanlarda pigment epitelinin kalınlığı 9-16 u, koroidinki ise 30-250 u arasında değişmektedir (2). Bu modelde fotokoagülasyonun en sık uygulandığı bölgeler göz önüne alınarak pigment epitelinin 10 µ, koroidin ise 100 µ kalınlıkta olduğu kabul edilmiştir. Önceki modellerden farklı olarak her iki tabakanın termal iletkenleri (K) arasındaki fark da (3) bu modeldeki hesaplamalarda dikkate alınmıştır. Şekil 1 'de teorik J (r,z) noktası ve fotik enerjiyi absorplayan katların ilişkisi görülmektedir. J (r,z) noktasının pigment epitel katına ve koroidde aksiyel uzaklığının belirlenmesinde, her iki tabakanın orta düzlemi referans düzlemi olarak alınmıştır. Retina yüzeyinde oluşacak termal hasarın saptanması için

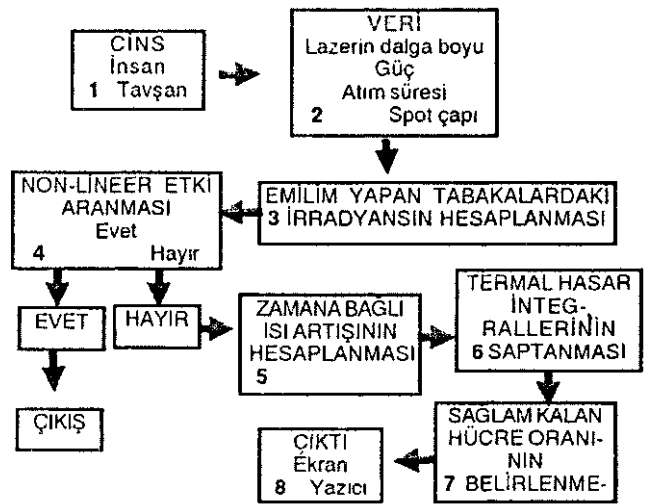
retina kalınlığının bölgelere göre dağılımını gösteren eşellerin kullanılması önerilir (16).

Tavşan modelinde retina pigment epiteli 13 u kalınlıkta olmasına karşın gerçekte emilim yapan pigment granüllerinin oluşturduğu tabakanın kalınlığı 4 µ'dur. Koroid absorpsiyonu ise Şekil 2'de görüldüğü gibi, iki tabakada gerçekleşmektedir. Bunlardan biri pigment epitelinin hemen altında bulunan 8 u kalınlığında olan tabakadır (koroid). Bu tabaka kırmızı spektrumdaki (633 nm) lazer emisyonlarının absorplanmasında ek bir rol üstlenmektedir. Bunun 24 u altında bulunan 20 u kalınlığındaki diğer bir koroid katmanında (Koroid 2) ise tüm dalga boylarındaki ışık enerjisi emilime uğramaktadır (6). Yaratılan tavşan modelinde dalga boyuna bağımlı olarak bu her bir katmanın ısı ve termal hasar oluşumundaki rolü ayrı ayrı hesaplanmaktadır.

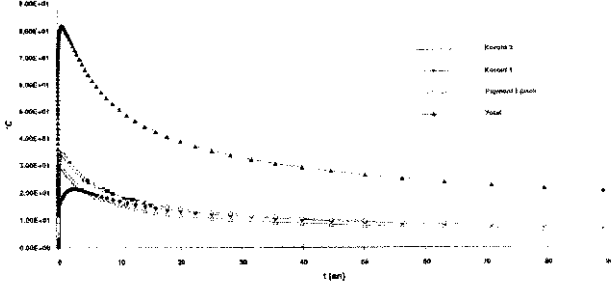
Değişik dalga boylarındaki lazer emisyonlarının oküler tabakalardaki geçirgenlik, emilim ve saçılımı ile ilgili parametreler için daha önceki çalışmalarda saptanmış veriler kullanıldı (8-10, 17).

Bilgisayar Modeli

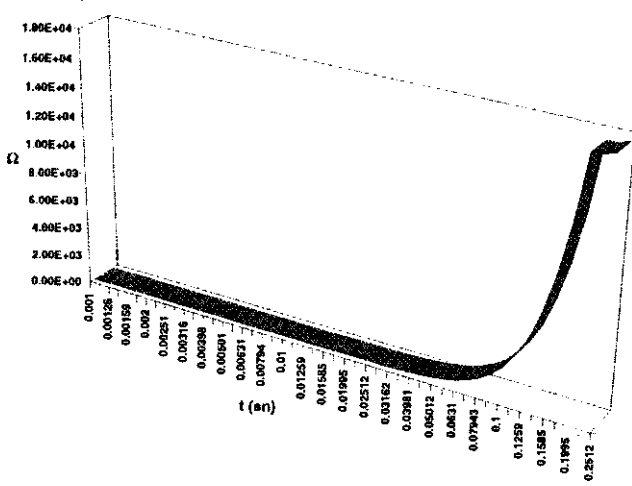
Planlanan simülasyon modeli 386sx tabanlı bir kişisel bilgisayarda (Boldline M Series, Wearnes Automation Pte. Ltd.), Fortran (Microsoft FORTRAN 77 V3.30, March 1985) programlama dili kullanılarak oluşturuldu. Şekil 3'de bilgisayar modelinin çalışma prensibi şematize edilmiştir. Program öncelikle seçilen denek sisteminin parametrelerini kullanarak oluşacak enerji absorpsiyonunun plasma formasyonuna yol açıp açmayacağını saptamaktadır. Eğer, bu şekilde fotokoagülasyon dışı bir etki saptanırsa kullanıcı ekrana gelen bir mesaj ile uyarılmaktadır. Oluşacak enerji emilimi fotokoagülasyon tipinde bir hasar verecekse, bu işe katılacak her bir tabakanın 1 msn - 100 sn arasında, belirlenen noktada oluşacak ısı artışına katkısını ve böylece o noktadaki total ısı artışını hesaplayacaktır. Bunu taki-



Şekil 3.



Grafik 1. Tavşanda dye lazer (630 um.) lotokoagülasyon SODM-sı odakdaki ısı artışının zamana bağlı değişimi



Grafik 2. Tavşanda dye lazer (630 nm.) termal hasar integralinin zamana bağlı değişimi

ben koordinatları verilen bu noktadaki hasar integrali ve sağlam kalan hücre oranı da kısa bir süre içinde hesaplanacaktır. Sonuçta lazerin hedef odağı ya da onu merkez alan Cartesian koordinat düzlemi üzerindeki herhangi bir noktadaki ısı artışı ve termal hasar ekran ya da yazıcı çıktısıyla rapor edilecektir.

Sonuç

Bilgisayar programı kişisel bir bilgisayarda işletildiğinde bile kısa bir sürede sonuç verebilmektedir.

Grafik: 1,2 ve 3'de simülasyon programı kullanılarak elde edilen ısı ve termal hasarın zamana bağlı profilleri örnek olarak verilmiştir. Bu simülasyonda kullanılan parametreler (güç: 180 mW, spot çapı: 100 u, atım süresi: 0.2 sn), dye lazerin 630 nm.'lik ds'ga boyuyla şinşilla cinsi tavşanda Grade 3 derecede yanık elde ettiğimiz önceki bir çalışmamıza aittir (18).

Tartışma

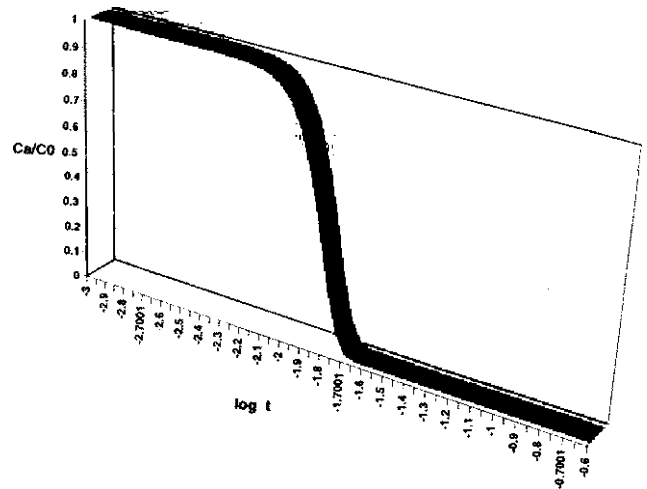
Bu model ile fotokoagülasyon sırasında dokuda oluşan birinci dereceden Arrhenius kinetiği ile uyumlu olan termal yıkım, bilgisayar ortamında simüle edilebilmiştir. Daha önceleri oluşturulan birçok modelin aksine bu modelde türler arası anatomik farklılıklar gözlemlenmiştir.

ve oküler ortamdaki ışığı absorplayan her tabakanın kendine has biyofiziksel özellikleri olduğu göz önüne alınmıştır.

Bu simülasyon ortamı kullanılarak dokuda milisaniyeler içinde gelişen ısı artışı ve termal yıkım incelenebilmektedir. Bu ise özellikle klinikte sıklıkla kullanılan lazerlerin değişik koşullar altında amaca uygun olarak doze edilebilmelerine olanak sağlayacaktır. Bugüne kadar kullanıla gelen ve hedef dokudaki protein denatürasyonunun indirekt göstergesi olarak kabul edilen, spotun beyazlama derecesine göre klinik evrelendirmenin özellikle daha derinde penetre olan kırmızı-ötesi lazerlerle totokoagülasyonda yanıklara neden olabildiği bilinmektedir (18). Bu modelin kullanılması ile böyle bir yanıklı ortadan kalkabileceği gibi, lazer emisyonu hem kantitatif hem de daha objektif olarak saptanabilecektir. Sistem olguların fotokoagülasyonuna ait saptanan verileri bilgisayar ortamında saklayabileceğinden, izleyen tedavi seanslarında verilen kümülatif termal yük ve diğer biyofizik parametrelere kolaylıkla ulaşılabilecektir. Bu da özellikle ard arda yapılan fotokoagülasyon seanslarında fizyolojik direnci değişebilen (19,20) retina üzerine uygulanacak tedavinin kantitatif parametreler göz önünde bulundurularak planlanmasına ve iç retinal katlara hasar verme gibi yan etkilerinin en aza indirilmesine yarayacaktır.

Modelin kullanım alanlarından birinin de değişik ışık ve aydınlatma koşullar altında retinada oluşabilecek ısı artışlarının ve olası hasarın belirlenmesidir. Zaman faktörü, göz kırpmaya refleksi zamanı olan 250 msn. ile sınırlandırıldığında istenen hasar integraline karşılık gelen ışın kaynağının gücü saptanabilir. Bu tür bir yaklaşımla değişik koşullar altındaki aydınlatmalar için "güvenlik sınırları" oluşturulabileceği gibi, güneşe bağlı foveal yanık fizyopatolojisi de bilgisayar ortamında incelenebilir.

Geliştirdiğimiz lazer simülasyon modelinin klinikte kullanılan ve termal koagülasyonu amaçlayan lazerlerin



Grafik 3. Tavşanda dye lazer (630 nm.) fotokoagülasyon sonrası sağlam kalan hücre oranının zamana bağlı değişimi

teröpaük etkilerinin araştırılmasında katkısı olabileceği gibi, değişik patofizyolojik olayların simülasyon ortamları yardımıyla açıklanmasında da öncülük edeceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Zheltov G, Glazkov V, Podol' Tzef. Retinal damage from intense visible light. *Health Physics*, 1939; 56: 625-30.
2. Roulier A. Calculation of temperature increase in the eye produced by intense light. *Bull Math Biophysics*, 1970; 32: 403-27.
3. White TJ, Mainster MA, Tips JH, Wilson PW. Chorioretinal thermal behaviour. *Bull Math Biophysics*. 1970; 32: 315-22.
4. Cain CP, Welch AJ. Measured and predicted laser-induced temperature rises in the rabbit fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1974;13:60-70.
5. Ridgeway D. Three-dimensional steady-state temperature distribution about cylinders and disc. *Bull Math Biophysics*. 1968; 30: 701-13.
6. Birngruber R, Hillenkamp F, Gabel VP. Theoretical investigations of laser thermal retinal injury. *Health Physics*, 1985; 48: 781-96.
7. Mainster MA, White TJ, Tips JH, Wilson PW. Transient thermal behaviour in biological systems. *Bull Math Biophysics*, 1970; 32: 303-14.
8. Geeraets WJ, Berry ER. Ocular spectral characteristics as related to hazards from lasers and other sources. *Am J Ophthalmol*, 1968; 66:15-20.
9. Boettner E, Wolter JR. Transmission of the ocular media. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1962; 1: 776-83.
10. Algvare PV, Torstensson PL, Tengroth BM. Light transmittance of ocular media in living rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993; 34: 349-54.
11. Mainster MA. C phthalmic applications of infrared lasers-thermal considerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1979; 18: 414-20.
12. Hillenkamp F. Laser radiation tissue interaction. *Health Physics*, 1989; 56: 613-G.
13. Zheltov G. Personal communication. 1993.
14. Carstow HS, Jaeger JC. The flow of heat in an infinite circular cylinder. In: *Conduction of heat in solids*. 2nd edition, Clarendon Press, Oxford, 1988; 7:188-213.
15. Ernest JT. Discussion. In Dixon JM, Blackwood. *Thermal variations of the eye*, *Trans Am Ophth Soc*, 1991; 89: 183-93.
16. Shahidi M, Zeimer RC, Mori M. Topography of the retinal thickness in normal subjects. *Ophthalmology*, 1990; 97: 1120-4.
17. White TJ, Mainster MA, Wilson PW, Tips JH. Chorioretinal temperature increases from solar observation. *Bull Math Biophysics*, 1971; 33: 1-17.
18. Tezel T, Günalp i, Tezel G, Şeftalioğlu A, Alabay B. Diode lazer lezyonlarının karşılaştırmalı histopatolojisi: ultrasrücktür ve termal hasar prolilleri. *Oftalmoloji*, (basımda).
19. Wakakura M, Foulds WS. Heat shock response and thermil resistance in cultured human retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res*, 1993, 56:17-24.
20. Barbe MF, Tytell M, Gower DJ. Hyperthermia protects against light damage in the rat retina. *Science*, 1988; 241: 1817-20.