

Diabetik Maküla Ödeminde Lazer Tedavisinin Yeri

Laser Treatment of Diabetic Macular Edema

Şengül ÖZDEK¹

ÖZ

Bu yazıda diabetik maküla ödemi tedavisinde lazer tedavisi tekniği, etkinliği, intravitreal ilaç tedavileri arasındaki yeri, olumsuz etkileri, eşik altı mikropulse lazer tedavisi ve fokal navigasyonlu lazer tedavisi gibi lazer teknolojisindeki yenilikler ve gelişmeler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lazer tedavisi, diabetik maküla ödemi, yeni gelişmeler, mikropulse lazer.

ABSTRACT

This paper discusses the technique, efficacy and complications of the focal-grid laser for the treatment of diabetic macular edema. The place of laser treatment in the era of intravitreal pharmacotherapy, the new developments in laser technology like subthreshold micropulse laser and focal navigated laser technology were also discussed.

Key Words: Laser treatment, diabetic macular edema, new developments, micropulse laser.

GİRİŞ

Diabetik maküla ödeminde (DMÖ) lazer tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok hipotez ortaya atılmıştır.¹⁻⁴ Günümüzde maküla ödemi oluşum mekanizmaları içinde en çok kabul görüleni iç retina tabakalarındaki hipoksinin VEGF gibi vasküler geçirgenliği arttıran faktörlerin salınımına neden olmasıdır. Budzynski ve ark.,¹ lazer uygulanmış köpek retinasının iç katmanlarındaki ortalama PO₂'nin lazer uygulanmamış gözlere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Lazer ile oluşan fotoreseptör hasarı nedeniyle iç retinal katmanlardaki toplam O₂ tüketiminin azalması, metabolik aktivitenin düşmesine, bu da otoregülasyon mekanizmalarıyla retinal kapiller akımın azalmasına ve kapiller hidrostatik basıncın düşmesine, bunun sonucunda da kapiller endotel tamirine yardımcı oluyor olabilir diye düşünülmektedir. Sonuç olarak bu tabakalarda oksijenizasyon artışı VEGF üretimi için uyarının azalmasına neden olarak DMÖ ile sonuçlanan vasküler geçirgenliği de azaltabilir. Ayrıca lazer direkt olarak bu sitokinleri (VEGF gibi) üreten hücreleri yok ederek veya fokal sızıntı nedeni olan mikroanevrizmaların direkt olarak kapanmasını sağlayarak da etki edebilir.

1- M.D. Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
ÖZDEK S., sozdek@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 10.02.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 20.02.2012
66-70Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Professor, Şengül ÖZDEK
Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Beşevler
Ankara/TURKEY

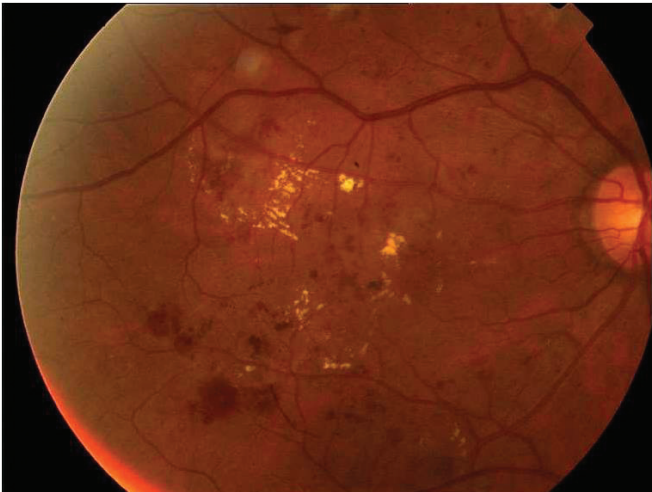
Phone: +90 506 966 21 42
E-Mail: sozdek@gazi.edu.tr

Lazer fotokoagülasyon (LF) extraselüler matrixi bozan MMP'leri azaltırken, onların doku inhibitörleri olan TIMP'leri arttırarak angiogenezi inhibe eder,⁵ LF RPE apoptozisini ve koroid, optik sinir ve retina-daki nöron koruyucu heat shock proteinlerini indükler.⁶ LF aynı zamanda güçlü bir angienez inhibitörü olan PEDF (pigment epitelyum derived factor) düzeylerini de arttırır. Son olarak retina pigment epiteli fonksiyonu üzerindeki etkileri de önemli olabilir. Bin dokuz yüz beş yılında senksen yapılmış bir çalışma olan ETDRS ile DMÖ'ünde 3 yılda 3 sıra ve daha fazla sıra kaybını fokal/grid lazer fotokoagülasyonun %50 azalttığı gösterilmiştir.⁷ Ayrıca ETDRS'de lazerin, makülanın merkezini etkileyip görme kaybına neden olan DMÖ varlığında, görme artışı elde etme şansını arttırdığı da gösterilmiştir. Burada teknik olarak 2 lazer tedavi stratejisi uygulanmıştır: biri maküladaki mikroanevrizmalara direkt fokal lazer yapılması, diğeri ise retinal kalınlaşma olan diğer alanlara 2 spot çapı aralıklı lazer yapılmasıdır. Daha sonra yapılan bir çalışma ile daha az şiddette lazer yanıkları ile yapılan lazerle de benzer sonuçlar alındığı ve tek başına grid lazer uygulaması ile fokal/grid lazer kadar etkin sonuç alınmadığı bildirilmiştir.⁸

Standard Fokal Lazer Tedavi Tekniği

- Fovea dışındaki (merkezden 500-3000 mikron mesafede) sızdıran tüm mikroanevrizmalara uygulanır.
- Spot büyüklüğü: 50 (ETDRS)-100 mikron, Süre: 0.1 sn.
- Önce düşük güçle başlanır (80 mW), gerekiyorsa giderek arttırılır.
- Ma'nın beyazlaşma veya kararması (Eşiküstü, grade 2-3 yanık).
- İlk spotlar maküla dışında denenmelidir.

Resim 1 ve 2' de standard fokal-grid lazer uygulaması öncesi ve sonrası başarılı sonuca ulaşılan fundus fotoğrafları görülmektedir.

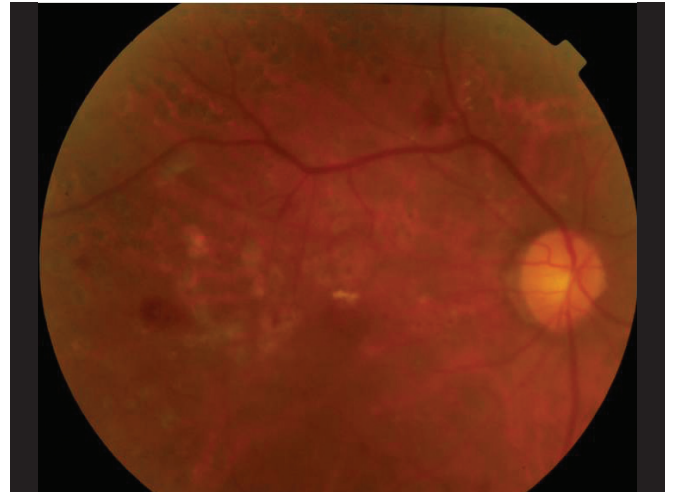


Tüm fokal lazer tedavi öncesi ve sonrasındaki takiplerde optik koherans tomografi (OKT) yanında mutlaka fundus fotoğrafı da alınmalı ve kontrollerdeki değişim karşılaştırmalı olarak takip edilmelidir. Ancak bu şekilde daha önceki sızıntı alanları ve eksudaların yok olup olmadığı veya yeni oluşan sızıntı alanları tespit edilebilir ve buna göre tekrar tedavi gerekip gerekmediğine karar verilebilir.

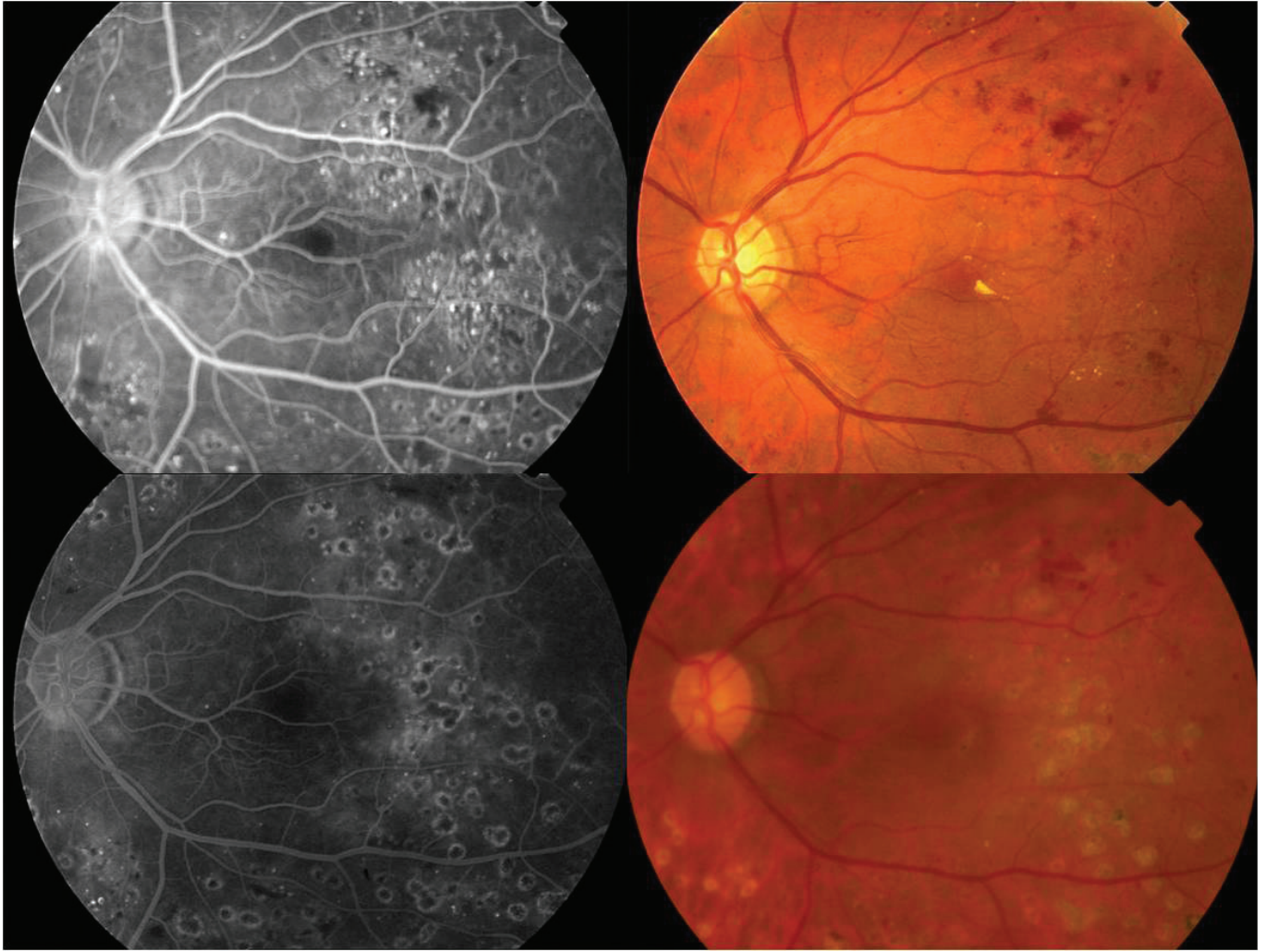
Bazen de başarılı lazer uygulaması sonrası ödem çekilirken geride yeni oluşan sert eksudalar bırakabilmektedir (Resim 3). Bu nedenle tekrar tedaviye karar vermeden önce mutlaka bu yeni eksudalara ödemin eşlik edip etmediği OKT ile değerlendirilmelidir. Mainster, lazerin retinada oluşturduğu hasarı azaltmak için bazı altın kurallar tanımlamıştır: Bunlar; düşük dalga boylu lazer (argon yeşil) kullanımı, küçük spot, kısa süreli ve düşük güçte lazer ile mümkünse eşik altı veya en fazla eşik düzeyde uygulamalardır.⁹ Lazer tedavisinin etkinliği 3-4 ay sonra değerlendirilir. Hasta daha önce kontrole çağrılabilir ama bunun amacı yapılmış olan lazer tedavisinin etkinliğini değerlendirmek değil, yeni sızıntı alanları varsa onları tedavi etmek veya intravitreal ilaç uygulamaları açısından ilave tedavi planı yapmak açısından olabilir.

Maküla'ya Uygulanan Lazerin Olumsuz Etkileri

Fokal/grid lazer ile tedavi edilen DMÖ'lü gözlerin 1/3'ünde görmeye en az 2 sıra artış olurken, 1/5'inde de en az 2 sıra kayıp olmaktadır. Ayrıca lazer tedavisinin bazı olumsuz etkileri ve riskleri de söz konusudur. Lazer tedavisi, görme keskinliği/renkli görme/gece görme/görme alanı ve kontrast duyarlılıkta azalmaya neden olabilmektedir. Foveaya yakın yanıklar akut olarak kanamayla veya zaman içinde genişlemek suretiyle kalıcı ciddi görme kayıplarına neden olabilir.^{10,11} Bazen de lazer skarlarından subretinal veya epiretinal fibrozis veya koroidal neovasküler membranlar gelişerek görme kaybı yapabilir.¹²



Resim 1: Sirsine exudalarla karakterize fokal DMÖ olgusunda solda tedavi öncesi, sağda ise fokal lazer tedavisi sonrası fundus görünümüleri.



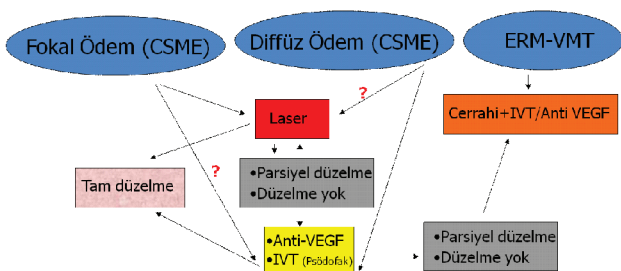
Resim 2: Üstte çok sayıda mikroanevrizmalardan olan sızıntılara bağlı oluşan foveaya ulaşmış sert eksudalarla karakterize fokal DMÖ'lü hastanın tedavi öncesi FA ve renkli fundus fotoğrafı, altta ise fokal lazer tedavisi sonrası FA'de mikroanevrizmaların ve sızıntıların kaybolduğu, renkli fundus fotoğrafında ise eksudaların yok olduğu izlenmektedir.

Lazer tedavisi ile alınan sonuçların, günümüzde DMÖ'nün en etkin ve güncel tedavisi olan intravitreal farmakoterapi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda daha geri planda olduğu görülmektedir.¹³⁻¹⁶

Fakat buna rağmen özellikle fokal ödemdeki yerinin yine de göz ardı edilmeyecek düzeyde olduğunu vurgulamak gerekir. Aşağıda kliniğimizde uygulamakta olduğumuz tedavi algoritması görülmektedir (Şekil 1).

Diabetik Maküla Ödemi Tedavi Algoritması:

Önce HbA1C..... Metabolik kontrol



Şekil: Kliniğimizde uyguladığımız diabetik maküla ödemi tedavi algoritması.

Buradanda anlaşılacağı gibi lazer tedavisi halen ilk basamakta yer almaktadır. Özellikle bitmeyen bir senfoniye benzeyen tekrarlayan enjeksiyonların oluşturabileceği gerek ilaca gerekse enjeksiyona bağlı oluşabilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda halen lazer tedavisinin olumsuzluklarının giderildiği yeni yaklaşım arayışları devam etmektedir.

LAZER TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Fokal/grid lazer uygulamalarının olumsuz yönlerini en aza indirmek amacıyla farklı yeni lazer uygulamaları gündeme gelmiştir.¹⁷⁻²⁴ Bunlar eşikaltı mikropulse lazer tedavisi ve fokal navigasyonlu lazer uygulamalarıdır.

Subthreshold Mikropulse Lazer Tedavisi

Standard lazerin yukarıda bahsedilen olumsuz etkileri nedeniyle yeni tedavi arayışları sürerken RPE'ye daha spesifik olan ve iç retinal tabakalara daha az hasar veren Subthreshold (eşikaltı) micropulse diode lazer (STMDL) gündeme gelmiştir.¹⁷⁻²²

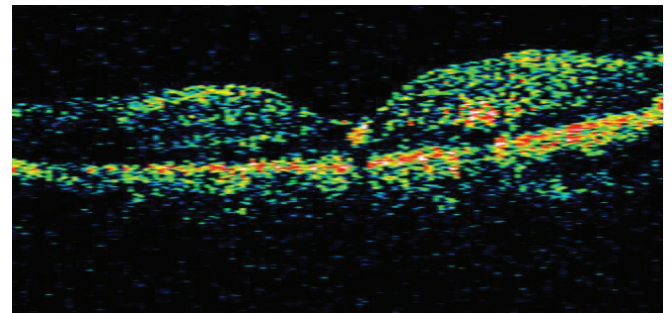
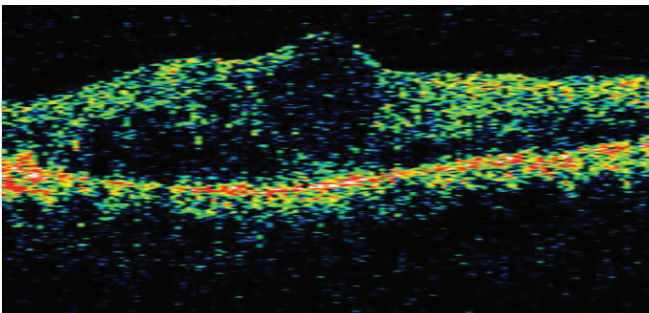
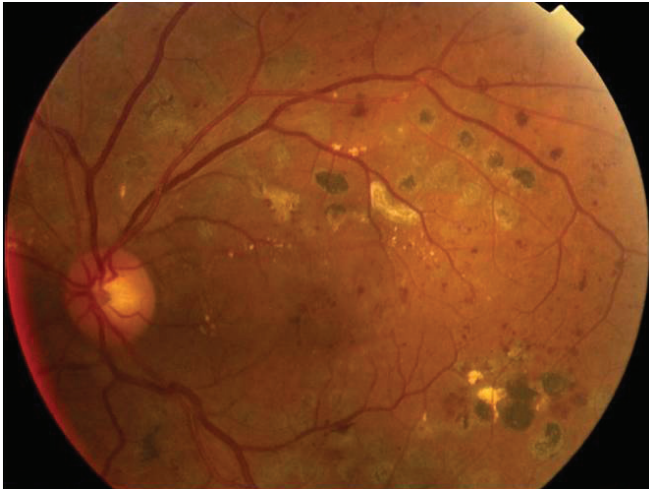
- **Standard lazer:** Sürekli dalga (duty cycle: %100).

- **Micropulse:** Lazer enerjisini aynı sürede ayarlanabilir duty cycle ile bir dizi küçük tekrarlayan parçalara böler (genellikle 100-300 mikrosn on, 1700-1900 mikrosn off: Toplam 200-300 milisn). Görünür eşik lazer gücünün %10-25'i güçte micropulse lazerin RPE de fototermaal etki oluştururken nörosensörial retinaı koruduğu görülmüştür. Nöral retina korunduğundan tüm ödemli alanın konfluen spotlarla daha yoğun tedavisi güvenle yapılabilir ve nöks riski azalır.STMDL ile yapılan ilk çalışmalardan biri olan Frieberg ve ark.,¹⁷ çalışmasında, bu tedavi ile DMÖ hastalarının %70'inde 6 ayda ödemin tamamen çekildiği ve %80'inde görmenin stabil kaldığı veya arttığı bildirilmiştir. Luttrull ve ark.,¹⁸ ise DMÖ'lü gözlerde STMDL tedavisi ile bir yılda %85'inde görmenin stabil kaldığı veya arttığı, %96'sında ise ödemin azaldığını göstermişlerdir. STMDL ile standard lazer ile benzer etkinlik sağlandığını ve uzun vadede daha güvenli olduğunu gösteren pek çok klinik çalışma mevcuttur.¹⁹⁻²³ Lavinsky ve ark.,²¹ STMDL ile daha yoğun uygulama yaparak standard lazerden daha etkin sonuçlar dahi alınabileceğini bildirmişlerdir. STMDL ile yapılan mikroperimetri ve otofloresans çalışmaları da bu tedavinin güvenli olduğunu destekler niteliktedir.²³ Mikroperimetri çalışmaları, micropulse lazer uygulaması sonrası bir ay kadar kısa bir süre içinde, henüz OKT'deki retina kalınlık değişiklikleri ortaya çıkmadan retinal sensitivitede düzelmeler olduğunu

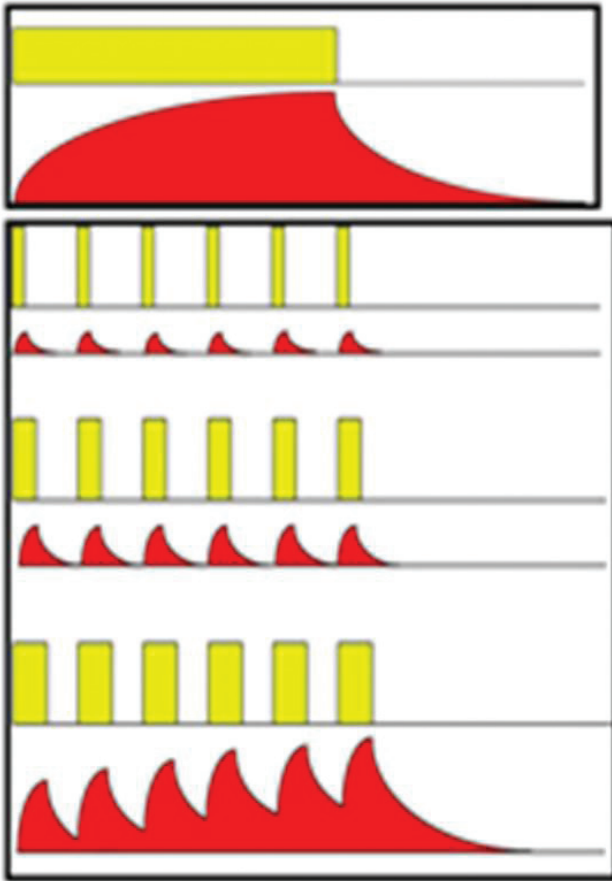
göstermiştir. STMDL de en önemli sorun lazer dozu ayarlanmasıdır. Uygulamalar görünmez olduğundan etkin dozu ayarlamak zor olabilmektedir ve tedaviye cevapsızlığın en önemli nedeni yetersiz tedavidir.

Fokal Navigasyonlu Lazer

Fokal/grid lazer uygulamalarının olumsuz yönlerini en aza indirmek amacıyla gündeme gelmiştir.²⁴ Bu uygulamada amaç, tedaviyi etkileyen doktor tecrübesi ve hasta uyumsuzluğu gibi faktörlerin tedaviye olan etkisini ortadan kaldırmaktır. Yeni piyasaya çıkmış olan Navilas (OD-OS, Berlin, Germany), retina görüntülemesi ile fotokoagülasyon lazerini tek bir cihaza entegre etmiş ve görüntünün rehberliğinde bilgisayar yardımıyla önceden lazer yapılacak yerlerin belirlenmesini yani retina navigasyonunu sağlamaktadır. Cihaz yüksek hızlı geniş açılı flöresein anjiyografi (FA), renkli fundus fotoğrafı ve kızılötesi görüntülemeyi mümkün kılmakta, aynı cihaz ile alınan bu görüntülerden seçilen biri üzerinde lazer yapılması planlanan yerlerin belirlenmesi ve her biri için özel tedavinin yapılması mümkün olmaktadır. Örneğin foveal bölgedeki mikroanevrizmalara eşikaltı (görünmez) ve extrafoveal bölgelere threshold (görülebilir) lazer planlanabilmektedir. Son olarak DMÖ tedavisinde güncel olarak tartışılmaya başlanan bir konu da retinal iskemi olan periferik alanlara lazer fotokoagülasyon yapılması ile, muhtemel VEGF salınımının azaltılması ve bu mekanizma ile maküla ödeminde gerileme sağlanması konusudur.²⁵



Resim 3: Solda DMÖ'lü bir olguda fokal lazer tedavi öncesi renkli fundus fotoğrafı ve OCT'de histoid maküla ödemi görülmektedir. Sağda ise tedavi sonrası yeni oluşan sert eksudalar görülmele birlikte OCT'de ödemin çekildiği görülmektedir. Bu nedenle tekrar tedaviye karar vermeden önce mutlaka bu yeni eksudalara ödemin eşlik edip etmediği OCT ile değerlendirilmelidir.



Resim 4: Üstte standard supratreshold lazer sırasındaki lazer süresi (0.05-0.5 sn: sarı renkle gösterilmiş) ve retinada oluşturduğu sıcaklık artışı (kırmızı ile gösterilmiş). Altta ise subthreshold lazer sırasında ayarlanabilen “on” ve “off” periodlarla daha kısa lazer süreleri ve retinadaki daha düşük ısı artışları izlenmekte.

Bu tedavi yönteminin diğer güncel tedavilerle karşılaştırılması veya ilave katkısı konusunda yapılmış herhangi bir çalışma henüz yoktur.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Budzynski E, Smith JH, Bryar P, et al. Effects of photocoagulation on intraretinal P02 in cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:380-9.
- Arnarsson A, Stefansson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:877-9.
- Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, et al. Macular grid photocoagulation: an experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol* 1988;106:100-5.
- Ogata N, Ando A, Uyama M, et al. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelium cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:87-95.
- Flaxel C, Bradle J, Acott T, et al. Retinal pigment epithelium produces matrix metalloproteinases after laser treatment. *Retina* 2007;27:629-34.
- Barak A, Goldkorn T, Morse LS. Laser induces apoptosis and ceramide production in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2587-91.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:469-80.
- Mainster MA. Decreasing retinal photocoagulation damage: Principles and techniques. *Seminars in Ophthalmol* 1999;14:200-9.
- Schatz H, Madeira D, McDonald HR, et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1549-51.
- Maeshima K, Utsugi-Sutoh N, Otani T, et al. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina* 2004;24:507-11.
- Fong DS, Segal PP, Myers F, et al. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report 23. *Arch Ophthalmol* 1997;115:873-7.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-59.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
- Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078-86.
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
- Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology* 1997;104:2030-8.
- Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:74-80.
- Olk RJ, Akduman L. Minimal intensity diode laser (810 nanometer) photocoagulation (MIP) for diffuse diabetic macular edema (DDME). *Semin Ophthalmol* 2001;16:25-30.
- Takatsuna Y, Yamamoto S, Nakamura Y, et al. Long-term therapeutic efficacy of the subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:365-9.
- Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr, et al. Randomized clinical trial evaluating metdrs versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema IOVS 2011;52:4314-23.
- Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, et al. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina* 2011.
- Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema. Subthreshold micropulse diode laser versus modified Early Treatment Diabetic Retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010;30:908-16.
- Kozak I, Kim JS, Oster SF, et al. Focal navigated laser photocoagulation in retinovascular disease: Clinical results in initial case series. *Retina* 2011.
- Gardner TW, Eller AW, Friberg TR. Reduction of severe macular edema in eyes with poor vision after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:323-8.