

# Laser Tedavisinde Değişen Kavramlar: Retinayı Koruyucu Micropulse Laser Fotostimülasyonu

## *Changing Concepts in Laser Treatment: Retinal Sparing Micropulse Laser Photostimulation*

*Emin ÖZMERT<sup>1</sup>*

1- Prof. Dr., Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Geliş Tarihi - Received: 10.01.2017

Kabul Tarihi - Accepted 17.01.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 31-37

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

E-mail: eozmert@gmail.com

Phone: 0532 354 6094

### ÖZ

CW klasik termal laser tedavisinin, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen maküla ödeminin tedavisinde önemli bir yeri olmakla beraber, ciddi yan etkiler gelişebilmektedir. Bu yan etkileri önlemek veya en aza indirebilmek için, termal laser ile ilgili bazı modifikasyonlar yapılmış ve çeşitli teknik gelişmeler olmuştur. Bunlarla ilgili en son gelişme eşik altı mikropulse laser teknolojisidir. Komşu retinada termal hasar oluşturmaması, fotokoagülasyon yerine fotostimülasyon yapması ile maküla ödemlerinin tedavisinde yerini almaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Mikropulse laser, eşik altı laser, termal retinal hasar, maküla ödemi tedavisi

### ABSTRACT

Continues wave (CW) thermal laser treatment still has important place in the treatment of macular edema secondary to various retinal diseases, but may be associated with some serious adverse events. In order to prevent or decrease the incidence of these adverse effects, important improvements and modifications were done in conventional destructive thermal laser such as subthreshold micropulse laser technology. Micropulse laser does not cause collateral thermal damage, and produces photostimulation rather than photocoagulation

**Key words:** Micropulse laser, subthreshold laser, thermal retinal damage, treatment of macular edema

Diabetik maküla ödemi, retina ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödeminin tedavisinde son yıllarda artan sıklıkta çeşitli intravitreal anti-VEGF ilaçların ve / veya uzun süreli yavaş salımlı intravitreal steroidlerin kullanılmasına rağmen, klasik termal laserin tedavide hala tamamlayıcı bir yeri bulunmaktadır. Diabetik maküla ödeminin tedavisinde üç değişik anti-VEGF ilacın etkinliğini karşılaştıran "Protokol T" çalışmasında, 2. yılda kurtarıcı laser yapılması gerekliliği %41-64 arasında bildirilmiştir. Fakat klasik termal laser ile yapılan grid veya fokal tedavide, her laser spotu ile retinaya

uygulanan enerjinin %10-40'ı, civar dokularda tahribat oluşturarak çeşitli kalıcı komplikasyonlara yol açar. Bunların en önemlisi de, laser skarının zamanla genişleyerek foveayı tutmasıdır.<sup>1, 2, 3</sup>

Klasik termal laserin bu ciddi maküler yan etkilerini azaltmak ve / veya önlemek için çeşitli yöntemler veya yeni teknoloji laser sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar özetle şunlardır:

1. Eğer mümkünse, sarı dalga boylu laser (577 nm) tercih edilmelidir. Sarı dalga boyu, retina pigment epiteli ve koriokapillaris tarafından maksimal olarak emilir; 532 nm dalga boylu termal yeşil lasere göre, maküla pigmenti tarafından da çok az tutulur. Bu nedenlerden dolayı sarı dalga boyu; maküler laser uygulamalarında daha emniyetlidir; daha az güç ile daha homojen spot elde edilir; optik ortam bulanıklıklarından daha iyi geçer ve daha az ağrı oluşturur.<sup>4</sup>
2. Klasik termal laser ile retinada bariz yanık oluşturmak yerine, zorla görülebilir hafif retina yanığı oluşturulabilir (subthreshold). Termal laserin bu şekilde kullanılmaları ile, daha az yan etki ile aynı başarı oranları elde edilebilir.<sup>5</sup>
3. Klinik olarak önemli diabetik maküla ödeminin fokal / grid laser tedavisi için 1987'de tanımlanmış olan ilk ETDRS protokolü modifiye edilebilir. Bu modifiye protokolde 50-100 mikrondan daha geniş laser spot çapı kullanılır; laserin pulse süresi azaltılarak zorla görülebilen bir spot elde edilir.<sup>6</sup>
4. Klasik devamlı dalga boylu (CW) termal laserin, eşik-altı dozda, çok kısa pulse sürelerinde (20msec) ve pattern şeklinde (multispot array) kullanılması ile retinal hasar azaltılabilir. Bu yöntemi kullanan PASCAL (pattern scanning laser) ve çeşitli retinal görüntüleri tedavi planı ile kombine eden Navilas laser sistemleri geliştirilmiştir. Bu laser tiplerinde retinaya verilen toplam enerji miktarları aynı bile olsa, micropulse laser modu ile doku daha az ısınır. Eşik altı micropulse laserin uygulanmasından sonra, takip süresinde retina morfolojisinin değişmediği gösterilmiştir.<sup>7, 8, 9</sup>

## MİKROPULSE LASER TEKNOLOJİSİ VE UYGULANMASI:

Micropulse laser (MPL) yöntemi, fotokoagülasyondan fotostimülasyona geçişi sağlayan bir teknolojidir. Klasik devamlı dalga boylu (CW) termal laserde laser enerjisi, tek bir laser pulsu halinde çıkar ve % 100 bir duty cycle söz konusudur. Micropulse modunda ise, CW laser yayılımı tekrarlayan aralıklı micropulsulara bölünmüştür. Her micropulsun süresi "ON time", micropulsular arasındaki aralık ise "OFF time" olarak isimlendirilir. Bu iki zamanın toplamı period'u oluşturur; "ON time" ın period içindeki yüzdesi ise "Duty Cycle" olarak adlandırılır ve % 5, % 10, % 15 gibi oranlar halinde ifade edilir (Şekil 1).

Bu teknik özelliklerin sonucu olarak:

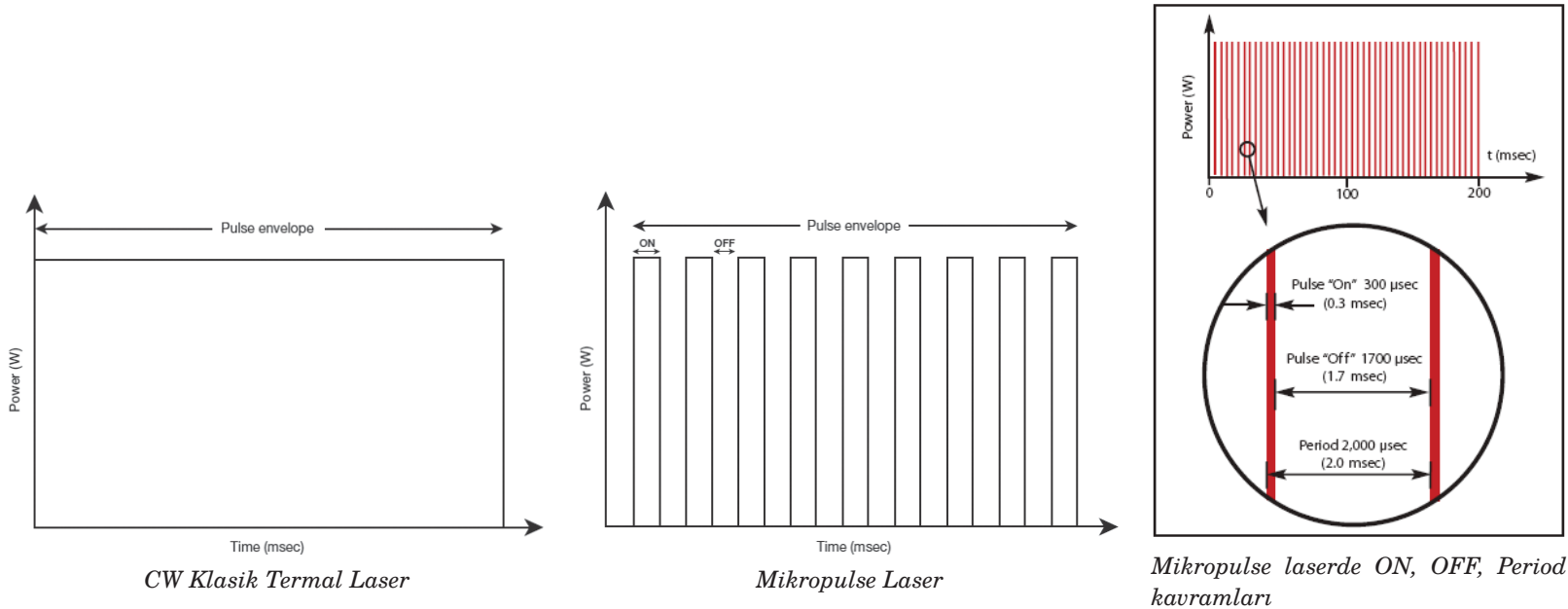
- Komşu retina dokusuna termal hasar olmaz.
- Retinaya minimal enerji gönderilir.
- Micropulsular arasında, dokunun soğuması için zaman vardır.
- Laser skarları oluşmaz: Flöresein fundus anjiyografisi ve fundus otoflöresans muayenelerinde laser izlerinin görülmesi çok nadirdir.
- Foveal avasküler zona yakın emniyetli tedavi mümkündür; skotom oluşmaz; gerekirse korkusuzca tekrarlanabilir.

### Micropulse laserin etki mekanizması:

Micropulse laserin uygulandığı retina bölgesi hasarlanır ama canlı kalır ve retina pigment epiteli uyarılır. Bu bölgede stres cevabı oluşarak çeşitli anti-angiogenik, restoratif ve reparatif doku mediatörleri salınır (PEDF, TSP 1, VEGF, beta actin). Birkaç gün içinde çevre bölgeden RPE hücreleri çoğalarak göç ederler ve tedavi edilmiş bölgeyi örterler; böylece yıkılmış olan kan-retina bariyerleri onarılır ve sağlamlaştırılır.

### Micropulse laserin avantajları:

- Yapılan tedavilerde. en azından geleneksel klasik CW termal laser kadar etkilidir
- Tedaviden yıllar sonra bile, OCT, flöresein anjiyografi veya



**Şekil 1:** CW Klasik termal laser ve Mikropulse laser yayılım özellikleri (Quantel Medical Inc. Eğitim mataryeli)

fundus otoflöresans görüntüleme yöntemlerinde herhangi bir retina hasarlanmasına dair iz görülmez

- Sarı dalga boylu mikropulse laser, maküla tedavisi için ideal olup hiçbir hasar oluşturmaz
- Retinal duyarlılık, diğer laser tiplerine göre daha iyi korunur
- Tedavi, herhangi bir retinal hasarlanma yapmaksızın aynı bölgelerde tekrarlanabilir
- Anti-VEGF enjeksiyon sayısını azaltabilir

### Mikropulse laser uygulama tekniği:<sup>10</sup>

**Maküla tedavisi için kullanılacak parametreler:** spot çapı 160 micron, uygulama süresi 200 msn, duty cycle % 5, göze özel güç ayarlaması

**Uygun mikropulse laser gücünün bulunması:** Yukarıdaki parametreler kullanılarak, makülanın dışında normal görülen bir alana laser atışı yapılır. Zorlukla görülebilen bir retinal reaksiyon elde edilene kadar laser gücü gittikçe arttırılır. Re-

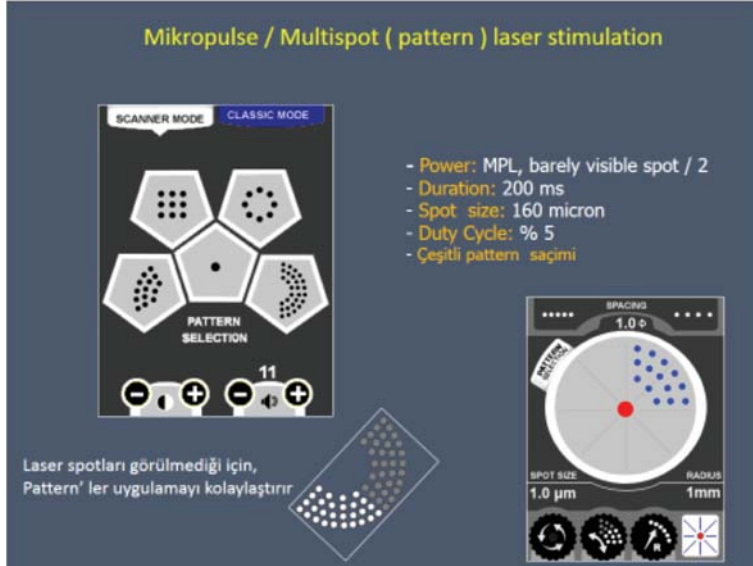
tinada zorlukla görülebilen bir renk değişikliği olduğu zaman, bunu oluşturan gücün yarısı alınır ve bu değer tedavide güç olarak kullanılır.

**Kullanılacak lens:** Üç aynalı kontakt lens yerine, özel önerilen indirekt kontakt lens kullanılmalıdır.

**Tedavinin uygulanması:** OCT ile maküla taraması yapılarak, maküla kalınlık haritası oluşturulur. Buradaki ödemli alanı örtecek şekilde, ekran üzerindeki uygun pattern seçilir. Bu ödemli alana OCT rehberliğinde, %5 Duty Cycle ve bitişik laser spotları kullanarak MPL uygulanır (Şekil 2a, b).

### Diabetik maküla ödeminin tedavisinde mikropulse laser:

OCT'yi temel alan diabetik maküla ödemi tedavisi algoritminde; santral tutulum yoksa veya santral tutulum var ve görme keskinliği 0, 7 ve üstünde ise, ilk tedavi seçeneği olarak ETDRS kriterlerine göre fokal laser tedavisi önerilmektedir. Bu olgularda klasik ETDRS protokolünden ziyade; modifiye



**Şekil 2a:** Mikropulse laserde bulunan çeşitli multispot patternler ve tedavi parametreleri



**Şekil 2b:** % 5 Duty Cycle ile bitişik spot MPL uygulaması

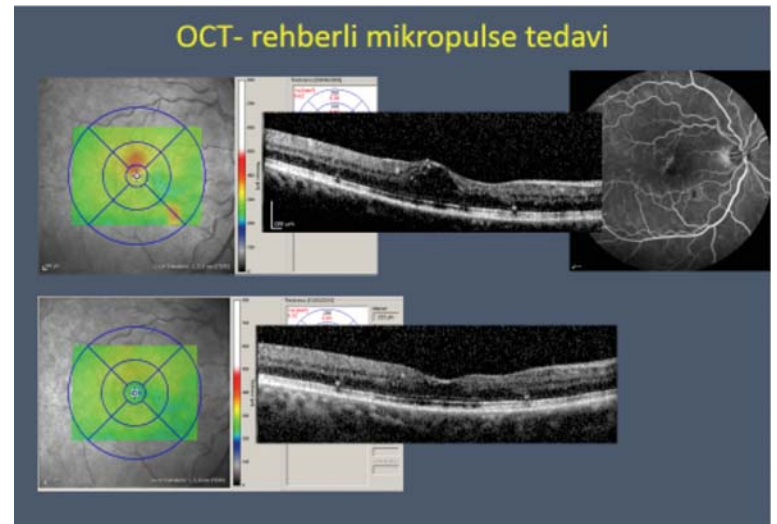
ETDRS protokolü veya imkan varsa, sarı dalga boylu MPL uygulaması tercih edilmelidir. Anti-VEGF enjeksiyonları sırasında residüel maküla ödemi devam ediyorsa, termal laser yerine MPL uygulanmasıyla, yan etkisiz olarak intravitreal enjeksiyon sayısı azaltılabilir (Şekil 3).

Diabetik maküla ödeminde, klasik termal yeşil laserle ETDRS ve modifiye-ETDRS protokollerine göre yapılan tedavi ile edilen sonuçlar, MPL sonuçlarıyla karşılaştırıldığında:<sup>11</sup>

- Bütün laser protokolleri ile yaklaşık aynı faydalı etki elde edildi.
- Median maküler duyarlılık, micropulse laser ile arttı fakat modifiye-ETDRS ile azaldı.
- MPL ile, takip süresi boyunca çeşitli görüntüleme yöntemlerinde spot izlerine rastlanmadı

### **Kronik santral seröz korioretinopatinin tedavisinde mikropulse laser:<sup>12, 13</sup>**

Retina pigment epitel tabakasında yaygın bozukluğun olduğu bu hastalığın tedavisi zor olup, standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bunun için kullanılacak tedavi seçenekleri şunlardır:



**Şekil 3:** Klinik açıdan önemli diabetik maküla ödeminin MPL ile tedavisi



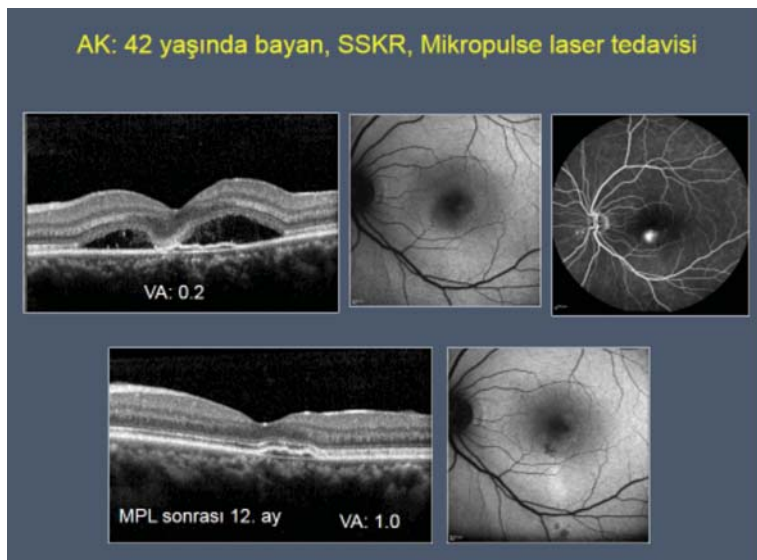
1. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu: Bazı lokal ve sistemik yan etkileri vardır. Uygun etkinin elde edilebilmesi için sık enjeksiyonlar gerekebilir; buna rağmen etkinliği tartışmalıdır.
2. Fotodinamik tedavi (PDT): Geleneksel termal laser fotokoagülasyonuna bir alternatiftir. Subfoveal ve jukstafoveal sızıntı noktaları varlığında da uygulanabilir. Bu yöntem ile % 81-89, 6 oranında subretinal sıvı tamamen kaybolabilir. Ama bu yaklaşım invaziv olup, subretinal kanama (%3), ciddi görme kaybı (%1-4), ciddi submaküler fibrozis (% 8, 6), maküler infarkt ve retinal damar tıkanması gibi ciddi yan etkiler gelişebilir. Ayrıca allerji, gebelik, porfiria, akut hepatit ve karaciğer rahatsızlığı varlığında uygulanamaz. Bu yan etkileri en aza indirebilmek için klinikte low-fluence PDT uygulaması yapılabilir.
3. Sarı dalga boyu ile pattern scan mikropulse laser uygulaması: Sızıntı noktasının bariz olduğu akut olgularda binoküler görme etkilenmiş ise, buraya uyan pattern seçilerek sızıntı bölgesine mikropulse laser uygulanır (Şekil 4). Belirli sızıntı kaynağının görülmediği fakat yaygın RPE

değişikliklerinin olduğu kronik olgularda ise, OCT kalınlık haritasındaki kalınlaşma bölgesini veya indosiyanin yeşili anjiyografideki hiperpermeabilite alanlarını örtecek şekilde seçilen pattern ile MPL uygulanır (Şekil 5).

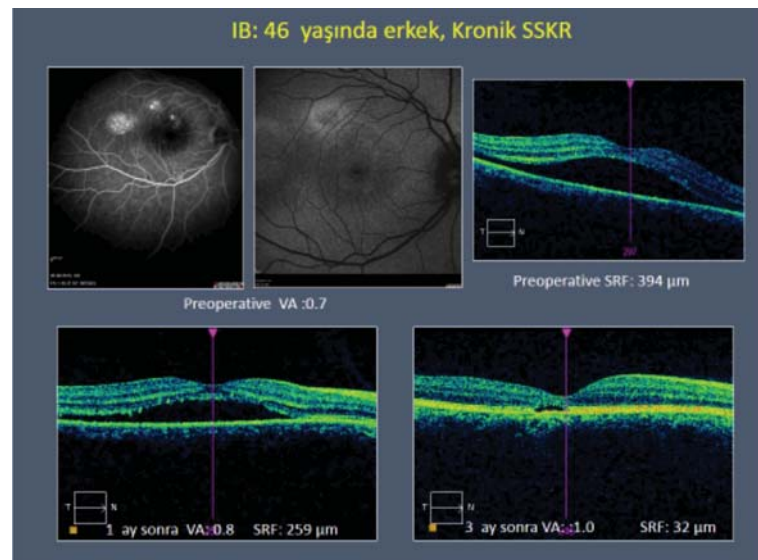
Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, kronik santral seröz korioretinopatinin (SSKR)

tedavisinde 577 nm sarı dalga boyulu MPL ile low-fluence fotodinamik tedavinin etkileri karşılaştırılmıştır (14). Bu klinik prospektif çalışmanın sonuçlarına göre:

- MPL ve low-fluence PDT, subretinal sıvının emilmesi açısından aynı etkilere sahiptir.
- İstatiksel olarak önemli olmamakla birlikte MPL ile; 5 ve üstü ETDRS harf kazanımı daha fazladır, tam subretinal sıvı emilimi olanların oranı daha çoktur, tedaviye cevapsız olgular yoktur.
- MPL non-invaziv bir işlem olup, termal kollateral hasar oluşturmaz; gerekirse 3-6 ay sonra yeniden emniyetli tedavi yapılabilir.



**Şekil 4:** Binoküler görmeyi bozan Akut SSKR'de ızıntı noktasına MPL uygulanması

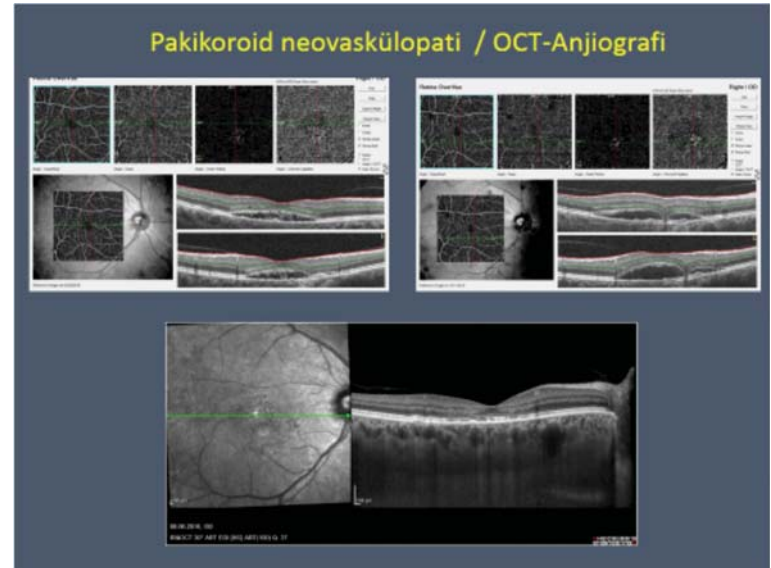


**Şekil 5:** Kr. SSKR olgusunda MPL tedavisi sonrası subretinal sıvının kaybolması

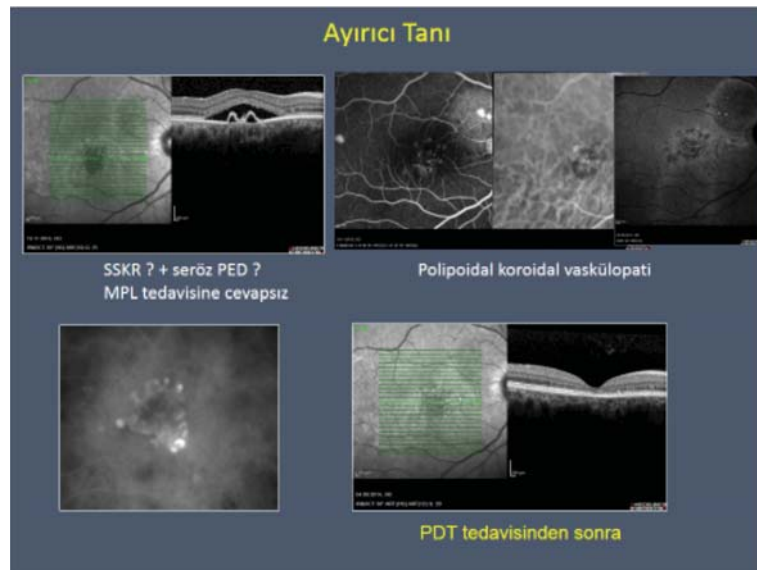
Kronik SSKR'nin ayırıcı tanısında, polipoidal koroidal vaskülopati (PCV) ve flat irregüler pigment epitel dekolmanı (PED) zemininde bulunan koroidal neovasküler membran düşünülmesi; ayırıcı tanı için ICG ve / veya OCT anjiyografi yapılmalıdır. Bu tanıları kesinleşirse, MPL yerine fotodinamik tedavi tercih edilmelidir (Şekil 6, 7).

## SONUÇ:

Acil görsel rehabilitasyonun gerekli olduğu akut ve kronik SSKR olgularında; diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklığı, üveit ve katarakt ameliyatına bağlı maküla ödemlerinde, çevre dokulara zarar vermeyen ve maküla için emniyetli olan MPL'in tedavideki yeri gittikçe güçlenmektedir. Fakat MPL'in tedavi etkisi, diğer yöntemlere göre daha yavaş ortaya çıkabilir. Komşu retina dokusunu koruyucu bu yeni MPL teknolojisinin maküler fonksiyonlara olan olumlu katkısı; mikroperimetri, fundus otoflöresans ve ERG gibi yöntemler ile daha çok araştırılmalıdır.



**Şekil 7:** Subretinal sıvı ile birlikte flat-irregüler PED bulunan SSKR ön tanılı hastada, OCT-anjiyografi ile CNV saptanması; PDT ile tedavi edilmesi



**Şekil 6:** SSKR tanısı ile MPL uygulanıp cevap alınamaması. ICG ile PCV saptanması üzerine, uygulanan PDT ile uygun tedavi cevabının alınması

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bandello F et al: New approaches for the treatment of diabetic macular edema: recommendations by an expert panel. Eye (Lond) 2012; 26:485
2. Lang GE: Diabetic retinopathy. Karger, Basel-Freiburg-Paris, 2007
3. Bloom SM, Brucker AJ: Laser surgery of the posterior segment. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1997
4. Mainster MA: Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems. Ophthalmology. 1986;93:952-958
5. Lavinsky D, Sramek C, Wang J, et al: Subvisible retinal laser therapy, Titration algorithm and tissue response. Retina 34: 87-97, 2014
6. ETDRS Study Report 1 Arch Ophthalmol 1985
7. Hariprasad SM, Ober MD: New approaches to retinal laser therapy. Retinal Physician, September 2009
8. Chalam KV, Murthy RK, Brar V, et al: Evaluation of a novel, non-contact, automated focal laser with integrated (NAVILAS)

- fluorescein angiography for diabetic macular edema. Middle East Afr J Ophthalmol 19(1): 158-162, 2012
9. The Manchester Pascal Study. Single-session vs multiple-session pattern scanning laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 128(5): 525-533, 2010
  10. Sivasprasad S, Elagouz M, McHugh D, et al: Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. Surv Ophthalmol 55:516-530, 2010
  11. Luttrull JK, Dorin G: Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: A review. Current Diabetes Reviews, 8:274-284, 2012
  12. Gupta B, Elagouz M, McHugh D, et al: Micropulse diode laser photocoagulation for central serous chorioretinopathy. Clin Experimental Ophthalmol 37:801-805, 2009
  13. Koss MJ, Koch FH: Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intraretinal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy. Eye, 26:307-314, 2012
  14. Özmert E, Demirel S, Yanık Ö, Batioğlu F: Low-fluence photodynamic therapy versus subthreshold micropulse yellow wavelength laser in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy. Journal of Ophthalmology, Volume 2016, Article ID 3513794, 8 pages.