

Diyabetik Retinopatide Tedavi; Lazer Tedavisi

Management of Diabetic Retinopathy; Lazer Treatment



DOÇ. DR. HÜRKAN KERİMOĞLU

Dr. Kerimoğlu, 1998 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olup aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasına başladı. İhtisasın ardından aynı bölümün Retina biriminde bir yıl süre ile uzman olarak çalıştı. 2004 yılında Yardımcı Doçent olarak Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde göreve başladı. ABD'de Wisconsin ve Iowa Üniversitelerinin Vitreoretinal cerrahi kliniklerinde bulundu. 2011 yılında ileri düzey ICO sınavında başarılı olarak FICO ünvanını kullanmaya hak kazandı. Dr. Kerimoğlu, halen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doçent Dr. olarak akademik kariyerine devam etmektedir.

Correspondence: M.D. Associate Professor, Hurkan KERIMOGLU
Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department
of Ophthalmology, Konya /TURKEY
Phone: +90 532 527 47 87
E-mail: hurkanka@yahoo.com

ÖZ

Diabetik gözlerde lazer tedavisinin faydasını nasıl gösterdiğine dair mekanizmalar halen tam anlaşılammıştır. Pek çok mekanizma öne sürülmüştür ve bunların hepsi de faydalanıma katkıda bulunabilirler. Büyüme faktörlerinin salınmasına sebep olan iskemik retina tahrip edilerek anjiyojenik uyarı azaltılmış olur. Diğer bir olasılık ise fotokoagülasyon ile oluşturulan hasara karşılık retinal hücreler büyümeyi inhibe edici faktörler üretebilir veya büyüme faktörlerinin salınımını azaltabilir. Ancak asıl katkıda bulunan faktörün tedavi edilen sahalarda retinanın incelmesine bağlı olarak koroidden iç retinal katlara oksijenizasyonun artması olduğu varsayılmaktadır. Bu mekanizmaların göreceli katkıları bir kenara bırakılacak olursa lazer fotokoagülasyonun diyabetik retinopati tedavisindeki etkinliği çok sayıda randomize klinik çalışma ile ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Panretinal lazer fotokoagülasyon, fokal/grid lazer tedavisi, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödem.

ABSTRACT

The mechanisms by which laser photocoagulation mediates its remarkable benefit on diabetic eyes are not fully understood. Several mechanisms have been proposed and all may contribute toward the beneficial effect. Ischemic retina, which produces growth factors, is destroyed, thus reducing the angiogenic stimulus. Another possibility is that retinal cells may produce growth-inhibiting factors or reduce production of growth-promoting factors in response to photocoagulation injury. It is thought that the primary mediating factor is an increase in oxygenation from the choroid to the inner retina that occurs through the laser scars due to the thinning of the retina in the treated area. Regardless of the relative contributions of these mechanisms, the remarkable efficacy of laser photocoagulation in the treatment of Diabetic Retinopathy has been thoroughly documented in multiple randomized clinical trials.

Key Words: Panretinal laser photocoagulation, focal/grid laser treatment, Proliferative diabetic retinopathy, Diabetic macular edema.

GİRİŞ

Lazer tedavisinin diyabetik retinopati tedavisinde etkili olabileceği fikri aslında dikkatli oftalmologların retinitis pigmentoza, yüksek miyopi ve inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak koryoretinal skar gelişmiş olan hastalarda diyabetik retinopati bulgularının çıkmaması veya çok daha hafif seyretmesi gözlemine dayanmaktadır.

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) tedavisinde lazer ilk kez 1954 yılında Meyer-Schwickerath tarafından kullanılmıştır.¹ Xenon arc fotokoagülatör kullanılarak yapılan bu tedavide yeni damarlar üzerine direkt tedavi uygulanmıştır.

Ancak bu tedavi şeklinin retinada tam kat hasara yol açtığı, ağır yanıklara neden olduğu, sinir lifi demeti defektleri oluşturduğu dahası optik sinir başı üzerindeki veya vitreus içerisine uzanan neovasküler yapılar da etkisiz olduğu izlenmiştir. Ayrıca takipleri sırasında tedavi uygulanan lezyonlarda tekrar oranının yüksek olduğu dikkati çekmiştir.¹

1968 yılında ilk kez Beetham ve Aiello tarafından indirekt tedavi konsepti uygulanmış ve bugünkü panretinal fotokoagülasyonun (PRP) öne açılmıştır.²

Ruby lazer kullanılarak uygulanan tedavi sırasında arka kutuptan midperifere kadar yaygın lazer uygulanmış ve uzun dalga boyu-kısa maruziyet süresi belirlenerek dış retinal hasar hedeflenmiştir.

Hipotez olarak retinal skar oluşumunun vasküler konjesyonu azaltabileceği ve yeni damarların gerilemesini sağlayabileceği öne sürülmüştür. Sonuç olarak neovasküler damarlarda %89 oranında azalma ve %60 oranında tam rezolüsyon elde edilmiştir.²

Lazer tedavisinin yaygınlaşmaya başlaması ile 1980'li yılların başlarında prospektif, randomize çok merkezli bir çalışma olan Diyabetik Retinopati Çalışması (DRS) planlanmıştır.³ Bu çalışma iki soruya yanıt aramıştır;

1. Panretinal fotokoagülasyon veya retinal neovaskülarizasyonların direkt tedavisi ciddi görme kaybını önlemede etkili mi?

2. Argon lazerin etkinliği Xenon lazere göre nasıl?

Çalışmaya bir gözde PDR veya iki gözde ciddi NPDR bulguları olan, görme keskinliği 20/200'den fazla olan 1758 hasta dahil edilmiştir. Çalışma süresince ardı ardına iki vizitte GK<5/200 olması ciddi görme kaybı olarak değerlendirilmiştir.

Gözler (retinal neovaskülarizasyon (NVE), disk üzerinde neovaskülarizasyon (NVD), vitreus hemorajisi/prertinal hemoraji gibi risk faktörleri açısından gruplanarak değerlendirildiğinde bazı grupların ciddi görme kaybı açısından daha yüksek riskli olduğu dikkati çekmiştir.

Bu gruplardaki risk özellikleri yüksek risk özellikleri (HRC) olarak değerlendirilmiştir ki bu özellikler; hafif şiddetli NVD (<1/4 disk alanı) ve eşlik eden vitreus kanaması olması, orta-şiddetli NVD (1/4-1/3 disk alanı) ve eşlik edebilen vitreus kanaması, orta şiddetli NVE (1/2 disk alanı) ve eşlik eden vitreus kanamasıdır.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde panretinal lazer tedavisinin ciddi görme kaybı oranını 2 yılda %50 ve 4 yılda %65 azalttığı belirlenmiştir.³⁻⁶

DRS çalışması ne zaman lazer tedavisi sorusuna yüksek risk özellikleri bulunan PDR varsa derhal yanıtını vermiştir. Ayrıca Xenon yerine Argon lazerin tercih edilmesi gerektiği ve yeni damarlar üzerine direkt tedaviye gerek olmadığı sonucuna varılmıştır. Ağrılı olabilen bu tedavinin tek seans yerine 2 veya 3 seansta yapılması önerilmiştir.³

Daha sonra yapılan Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) daha kapsamlı bir çalışma olup yine prospektif, randomize ve çok merkezli bir çalışmadır.

Çalışmaya diyabetik maküler ödemi (DMÖ) olmayan, orta-şiddetli NPDR veya erken PDR'si bulunan ve görme keskinliği 20/40'dan büyük olan veya diyabetik maküler ödemi olan, hafif-orta şiddetli NPDR veya erken PDR'si bulunan ve görme keskinliği 20/200'ün altında olan 3711 hasta dahil edilmiştir.

Erken tedavinin faydası araştırıldığı için yüksek risk özellikleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.⁷

Çalışma iki soruya yanıt aramıştır;

1. Panretinal lazer fotokoagülasyona başlamak için en uygun evre hangisidir?

2. Lazer fotokoagülasyon DMÖ tedavisinde etkilimidir?^{7,8}

Panretinal lazer tedavisi uygulanacak hastalarda birincil ölçüt olarak ciddi görme kaybının oluşması (<5/200) veya vitrektomi ihtiyacı varlığı belirlenmiş, fokal lazer tedavisi uygulanacak grupta ise birincil ölçüt olarak orta dereceli görme kaybı (ODGK), (ETDRS eşelinde 15 harf kayıp) veya görme açısının ikiye katlanması kriter alınmıştır.⁷

1985 yılında yayınlanan ilk ETDRS raporu lazer fotokoagülasyon DMÖ tedavisinde etkili midir sorunun yanıtını vermiştir. Fokal lazer tedavisi ODGK oranını 3 yıllık takipte tedavisiz gruba kıyasla %50 azaltmıştır (%12/%24).

Hastalar başlangıç görme keskinliklerine göre gruplandırıldıklarında tüm alt gruplarda ODGK'nde azalma olduğu izlenirken başlangıç görme keskinliği düşük olan grupta farkın daha bariz olduğu dikkat çekmiştir.

DMÖ'li olgular ödemin klinik olarak önemli olup olmamasına göre ayrıldığında 3 yıllık takipte merkezi tutulumlu klinik önemli maküler ödemi olan hastalarda lazer tedavisi ODGK'nı %32'den %15'e düşürürken klinik önemli olmayan maküler ödemli gruptaki fark anlamlı çıkmamıştır.⁸

Bu bulgular ışığında fokal lazer tedavisi ODGK riskini %50 azaltmaktadır. Fundus floresein anjiyografide diffüz sızıntısı olan gözlerde seyir daha kötü iken klinik olarak anlamlı maküler ödemi olan hafif-orta şiddetli NPDR'li gözler fokal argon lazer tedavisinden istifade etmektedir.⁸

ETDRS'nin bu ilk raporu ne zaman tedavi sorusuna klinik olarak anlamlı maküler saptanır saptanmaz fokal lazer tedavisi önerilir yanıtını vermektedir. Tedaviden elde edilen fayda başlangıçtaki görme keskinliğinden bağımsızdır. Hali hazırda görme kaybı olan hastalarda tedavi sonrası görme kazanımı ihtimali daha fazladır.

ETDRS'nin 1991 yılında yayınlanan raporu diabetik retinopatinin tedavisiz doğal seyri ile ilgili önemli bilgiler içermektedir. Buna göre başlangıçta çok ciddi NPDR'si olup da tedavi almayan grupta 1 yıl içinde PDR'ye dönüşme oranı %50 civarında iken bu oran 5 yılda %75'e çıkmaktadır. Başlangıçta hafif NPDR'si olanlarda ise 5 yılda PDR'ye ilerleme oranı %15'de kalmaktadır.⁷

5 yıllık takipte lazer tedavisi uygulanmayan gözlerde ciddi görme kaybı veya vitrektomi ihtiyacı oranı %10 iken tedavi almış gözlerde bu oran %6 olarak bulunmuştur. Yapılan bir alt grup analizinde tip 2 DM veya 40 yaş üzeri ciddi NPDR'si olan hastalarda erken tedavi ciddi görme kaybı veya vitrektomi ihtiyacını %13'ten %5'e düşürmüştür. Panretinal fotokoagülasyon görme kaybı ve vitrektomi ihtiyacı oranlarını iyi yönde etkilerken özellikle lazer uygulamasını takibeden 6. hafta ve 4. ay aralığında maküler ödem gelişimine bağlı olarak ODGK'nı artırıcı etki göstermiştir.

Ancak uzun vadede ODGK oranını azalttığı görülmüştür.⁷

Lazer tedavisi yüksek risk özellikleri taşıyan PDR evresine ilerlemeyi %50 oranında azaltmıştır.⁷ Bu sonuç DRS bulguları ile harmanlandığında şu durum ortaya çıkmaktadır. DRS çalışmasında 4 yıllık takipte HRC'ne sahip PDR olup PRP uygulanan olgularda ciddi görme kaybı oranı %20.4 iken bu oran ETDRS çalışmasında lazersiz takip edilip HRC kazanır kazanmaz lazer ile tedavi edilen grupta %6.5, ciddi NPDR erken tedavi grubunda ise %4.1 de kalmıştır.^{6,7} Bu bilgiler ışığında ETDRS bulguları yorumlandığında erken lazer tedavisi retinopati progersyonunu, vitrektomi ihtiyacını ve ciddi görme kaybı riskini azaltmada etkilidir.

Ancak panretinal fotokoagülasyonun etkileri kazanımlarıyla dengelenmelidir. Bu denge çok ciddi NPDR-orta dereceli PDR evresinde kurulmaktadır çünkü bu gözlerin 1 yıl içinde HRC kazanma ihtimali %50'dir. Ne zaman panretinal lazer uygulayalım sorusuna ETDRS şu yanıtlar vermektedir. İyi takip edilmek şartıyla hafif-orta NPDR'ye PRP önerilmez. Daha şiddetli retinopatilerde (ciddi NPDR'den daha ileri) PRP düşünülmemelidir. HRC gelişmişse PRP ertelenmemelidir. Klinik olarak anlamlı maküler ödemi olan tüm gözlerle fokal lazer uygulanmalıdır. Anti-VEGF'lerin yaygın olarak kullanıldığı günümüzde maküler ödem tedavisinde lazerin yeri daha geri plana düşmüş olsa da halen geçerliliğini korumaktadır.

ETDRS'de hastaların çoğunun görmesi iyi olduğu için sonuç daha ziyade görme keskinliğindeki azalma olarak ifade edilmiştir. ETDRS çalışması fokal lazerin DMÖ'de ODGK'nı azalttığını göstermiş olsa da görme keskinliği artışına dair bilgi vermemektedir. Daha sonra yapılan bir alt grup analizinde GK<20/32 olan lazer tedavisi almış 114 göz değerlendirilmiş 2 yıllık takipte ortalama GK 4 harf artış gösterirken gözlerin %29'unda 10 harflik artış elde edilmiştir. Aynı kriterleri sağlayan 235 gözlük takip grubunda ise 2 yıllık takipte ortalama GK 6 harf azalmış ve gözlerin ancak %12'sinde 10 artış olmuştur. Lazer tedavisinin GK artışı üzerine etkisini daha sonra yapılan çalışmalarda da görmek mümkündür. Diabetik maküler ödemli hastalarda görme artışını kıyaslamak için yapılan çalışmalardan bir tanesi DRCC Net grubunun fokal lazer ile intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunu karşılaştırdığı randomize çalışmadır ki bu çalışmada 2 yıllık takipte GK 1 harf artmış, gözlerin %18'inde 15 harf veya üzeri artış saptanmıştır.⁹

3 yıllık takipte ortalama GK artışı 5 harf olarak bulunmuş ve gözlerin %26'sında 15 harf veya üzeri artış tespit edilmiştir.

Aynı grubun lazer, intravitreal ranibizumab ve intravitreal triamsinolon ve bunların lazerle kombinasyonunu dağarlendirdiği çalışmada tek başına lazer tedavisi alan gözlerin 2 yıllık takibinde ortalama GK 3 harf artmış ve gözlerin %18'inde 15 harf ve üzeri artış belirlenmiştir.¹⁰

Ancak diyabetik maküler ödem tedavisinde lazer tek başına GK artırmada etkili olsa da intravitreal tedaviler tek başlarına veya lazerle kombine edildiklerinde daha yüz güldürücü sonuçlar vaat etmektedirler.

ETDRS çalışmasının yapıldığı dönemde maküler kalınlığın ancak klinik gözlemlerle yapılabildiği unutulmamalıdır.

Bu şartlar altında fokal lazer tedavisini takibeden 1 yıl sonunda tedavi uygulanan gruptaki gözlerin %65'inde retinal kalınlıkta azalma izlenirken bu oran lazersiz takip grubunda ancak %27 olarak saptanmıştır. 3 yıllık takip boyunca aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

Optik koherens tomografinin yaygın olarak kullanıma girmesinden sonra diyabetik hastalarda maküla kalınlığı kantitatif olarak değerlendirilebilir olmuştur.

DRCR net grubunun fokal lazer ile intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunu karşılaştırdığı randomize çalışmada fokal lazer merkezi maküla kalınlığını 2 yıllık takipte 139 µm azaltırken, tedavi grubunda merkezi maküla kalınlığı <250 µm olan gözlerin oranı %53 olarak bulunmuştur.⁹ 3 yıllık takipte merkezi kalınlıktaki ortalama azalma 175 µm iken <250 µm olan gözlerin oranı %68 olarak tespit edilmiştir.

Aynı grubun lazer, intravitreal ranibizumab ve intravitreal triamsinolon ve bunların lazerle kombinasyonunu dağarlendirdiği çalışmada tek başına lazer tedavisi alan gözlerin 2 yıllık takibinde merkezi maküla kalınlığı ortalama 138 µm azalma gösterirken merkezi maküla kalınlığı 250 µm altında kalan gözlerin oranı %39 olarak bulunmuştur.¹⁰

Fokal lazerin merkezi maküler kalınlığı azaltıcı etkisi intravitreal ajanların bu etkisi ile kıyaslandığında diğerlerinden daha az etkin görünmemektedir.

Son yıllarda lazer tedavisinde bir takım yenilikler de dikkati çekmektedir. Bunlardan bir tanesi pattern lazer uygulamalarıdır ki bu modern lazer tedavisi çok kısa şüt süresi (10-30 ms) ile ağrısız tedaviyi vaat etmektedir.¹¹

Güvenilirlik ve etkinliği klasik tek spotlu tedavi ile kıyaslanabilir olup bazı yayınlara göre PRP sonrası DMÖ gelişimi daha düşük olarak izlenmektedir.¹² Bu alandaki bir diğer yenilik ise hedeflenmiş (Navigated) lazer tedavisidir. Bu cihaz bir fundus kamera ve 532 nm lazer kombinasyonudur.

Hekim fundus fotoğrafı veya FFA görüntüsü üzerinden lazer uygulanmasını istediği ve lazerlenmesini istemediği alanları seçebilmekte ve göz takip sistemi sayesinde non kontakt olarak kısa sürede tedaviyi tamamlayabilmektedir.

Yapılan ön çalışmalarda planlanan ve uygulanan tedavilerin tutarlılığının yüksek güvenilirlikle sağlandığı gösterilmiştir.¹³

Lazer uygulamalarında yeni bir sayfa açma potansiyeline sahip bir diğer gelişme ise eşik altı (Sub-threshold) uygulamadır. Eşik lazer uygulaması dediğimiz zaman uygulama sırasında hafif gri lezyon oluşumunu ve dış retinal hasarı kastetmekteyiz. Eşik üstü uygulama beyaz lezyon, tam kat retinal hasar ve retinal atrofi gelişimini tariflerken, eşik altı uygulama uygulama sırasında renk değişimine sebep olacak lezyon oluşturmayan, fonksiyonel doku kaybının olmadığı bir tedaviyi hedeflemektedir.

Eşik altı uygulamanın fotokoagülasyon yapmadan ulaştığı etkinlik subletal dozda fototermal stres ile açıklanmaktadır. Bu sayede selektif olarak RPE'nin uyarıldığı, sitokin ekspresyonunun arttığı ve sonuç olarak RPE pompasının aktifleşip kan retina bariyerinin restore olduğu ifade edilmektedir.

Henüz çok yaygın olamayan bu tedavi ile sınırlı sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar umut vaadeden sonuçlar bildirmektedir. Bu çalışmalardan bir tanesinde GK 20/400 ile 20/40 arasında olan ve maküler iskemisi veya sert eksudası olmayan 123 DMÖ'li göz değerlendirilmiş 42 göze modifiye ETRDS tarzı maküler lazer, 39 göze normal yoğunluklu eşik altı lazer ve 42sine yüksek yoğunluklu eşik altı lazer uygulanmıştır.¹⁴

Bir yıllık takipte modifiye ETDRS protokolüne göre lazer uygulananlarda merkezi maküla kalınlığında 126 µm azalma ve GK'nde 4 harflik artış olurken, yüksek yoğunluklu eşik altı lazer uygulananlarda maküla kalınlığında ortalama 154 µm'luk azalma olup GK'nde ortalama 12.5 harflik artış tespit edilmiştir.¹⁵ Bu çalışmanın sonuçları itibariyle eşik altı uygulama diyabetik maküler ödemin tedavisinde ETDRS protokolüne üstün olmakla kalmayıp intravitreal tedavilerle kıyaslanabilir bir başarı sergilemiştir.

Ancak eşik altı uygulamanın yaygın kabul görmesi için bu sonuçların geniş serili ve karşılaştırmalı çalışmaları desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak lazer tedavisi panretinal uygulama başlığı altında değerlendirildiğinde yarım asırı aşkın bir maziye sahiptir. Tedavi zamanlaması ve protokolü randomize klinik çalışmalar ile ortaya konmuştur. Güncel ve etkinliği bilinen bir tedavi seçeneğidir. Fokal lazer tedavisi başlığı altında değerlendirildiğinde DMÖ tedavisinde lazer fotokoagülasyon morbiditeyi azaltsa da çoğu zaman görmenin artırılmasında ve ödemin tamamen çekilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Tekrarlayan tedavilere ihtiyaç sıktır. Tekrarlayan tedaviye rağmen rezidüel DMÖ görülebilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Meyer-Schwickerath G. Light coagulation; a method for treatment and prevention of the retinal detachment. Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol 1954;156:2-34.
2. Beetham WP, Aiello LM, Balodimos MC, et al. Ruby laser photocoagulation of early diabetic neovascular retinopathy. Preliminary report of a long-term controlled study. Arch Ophthalmol 1970;83:261-72.
3. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. Diabetic Retinopathy Study report 8. Ophthalmology 1981;88:583-600.
4. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. Arch Ophthalmol 1979;97:654-5.
5. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. Am J Ophthalmol 1976;81:383-96.
6. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978;85:82-106.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report no. 9. Ophthalmology 1991;98:766-85.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report no. 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 2008;115:1447-9.
10. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118:609-14.
11. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. Retina 2006;26:370-6.
12. Velez-Montoya R, Guerrero-Naranjo JL, Gonzalez-Mijares CC, et al. Pattern scan laser photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases. Br J Ophthalmol 2010;94:720-4.
13. Kernt M, Cheuteu RE, Cserhati S, et al. Pain and accuracy of focal laser treatment for diabetic macular edema using a retinal navigated laser (Navilas). Clin Ophthalmol 2012;6:289-96.
14. 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. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:4314-23.
15. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. Expert Rev Med Devices 2012;9:189-97.