

Bölüm 1

DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDE EŞİK ALTI MİKROPULSE LAZERİN YERİ

Aylin KARALEZLİ¹

Fatma YAMAN²

Sema KADERLİ³

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR) günümüzde gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları için yaşa bağlı makula dejeneransından sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus için ise birinci körlük nedenidir (1). Diyabetik makula ödemi (DMÖ) diyabet tanısı almış hastaların %4'ünde saptanan ve DR evrelerinin herhangi birinde tabloya eşlik edebilen bir tablo olup diyabetik hastalardaki görme azlığının en önde gelen nedenini oluşturur (2). 2020 dünya nüfusunda DMÖ 18.8 milyon kişide saptanmış olup 2045 yılında bunun yarı yarıya artması beklenmektedir (3).

Günümüzde DMÖ' de görme keskinliğini arttırmada birinci basamak tedavi intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonlarıdır (4). Ancak intravitreal tedavi uygun ortamda sık sık tekrarlayan enjeksiyonlar gerektirmekte, bu da hastaya ve sağlık sistemine önemli bir yük getirmektedir. İnvaziv işlem olması nedeniyle ciddi sonuçlar doğurabilecek bazı riskler barındırmaktadır. Ayrıca, DMÖ hastalarının bir kısmı tek başına intravitreal anti-VEGF tedavisine kısıtlı ve kısmi yanıt gösterir, bu da daha özel tedavi stratejilerine olan ihtiyacı ortaya koyar. Kronik, inflamatuvar belirteçlerin ön planda olduğu DMÖ tedavisinde ise intravitreal steroidler tedaviye eklenmektedir (5). Geçmişte retinal lazer fotokoagülasyon, DMÖ için birinci basamak tedavi olarak uzun süre kullanılmıştır, ancak günümüzde koryoretinal skar ve ilerleyici retina atrofisi gibi lazerin lokal yan etkileri olmadan daha fazla görsel iyileştirme ve sıvı rezorpsiyonu sağlaması nedeniyle intravitreal tedavi, lazer fotokoagü-

¹ Prof Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, akaralezli@yahoo.com

² Asistan Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Göz Hastalıkları AD, fatmayaman1996@gmail.com

³ Op. Dr., Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, sematamerkaderli@hotmail.com

lasyonun yerini almıştır. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR. Net) Protocol I çalışma sonuçlarına göre DMÖ'de lazer tedavisi intravitreal anti-VEGF tedaviye göre inferior bulunmuştur. Yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda panretinal fotokoagülasyon ile intravitreal ranibizumabı karşılaştıran Protokol S çalışmasında ikinci yılda her iki grupta da benzer görme keskinliği olduğu sonucuna varmıştır (6).

Klinik olarak anlamlı DMÖ için önceki standart tedavi, geleneksel argon retinal lazer fotokoagülasyon tedavisiydi. Fokal tedavi, fokal ödem ve sızıntı alanlarını tedavi ederken, diffüz maküla ödemleri için grid patern tedavi uygulanmaktaydı (7). Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışmasına (ETDRS) göre, 3 yıllık takipten sonra görünür bir yanık ile birlikte fokal argon fotokoagülasyon, klinik olarak anlamlı DMÖ'lerde orta derecede görme kaybını yarı yarıya azaltmıştır (8). Ancak lazer tedavisi fotoreseptörlerin tahribatı, koroidal neovaskülarizasyon ve retinal glial hücrelerin sekonder proliferasyonuna neden olarak epiretinal membran oluşumu, santral skotom gelişimi, renk ve gece görüşünde bozulma, kontrast duyarlılığında azalma, kaza sonucu foveal yanık ve lazer skarında büyüme gibi kısa ve uzun vadeli yan etkileri nedeniyle, günümüzde artık altın standart tedavi değildir (7-9). Konvansiyonel lazer tedavisi için mevcut göreceli endikasyonlar, dirençli ve foveayı içermeyen fokal DMÖ mevcudiyetir.

Eşik altı lazer, toplam lazer enerjisini azaltmamızı sağlayan hücre fotostimülasyonuna dayalı nispeten yeni bir teknolojidir (10). Klasik retinal fotokoagülasyonun aksine, mikropulse lazer tedavisi (MPLT), koryoretinal skar miktarını en aza indiren, seçici olarak retina pigment epiteli (RPE)'ni hedefleyen, güvenli, zarar vermeyen bir terapötik lazer tedavisidir. Etkisi tedaviden sonraki üçüncü ayda retina üzerinde daha uzun bir etki ile daha yavaş başlar (11). Kısa tekrarlayan lazer darbeleri dizisi, termal yanıkları önlemek için dokunun sıcaklığının düşürülmesini sağlar. Bir görev döngüsü, lazer çalışmasının etkili süresi olarak tanımlanır ve genellikle %5-%15 arasında ayarlanır; bu, tek bir darbenin 100-300 µs'lik bir süreye sahip olduğu ve 1700-1900 arasında araya girdiği anlamına gelir (12). MPLT için belirlenmiş bir parametre yoktur ve nokta çapı, darbe süresi, güç ve iletilen noktaların sayısı için çeşitli ayarlar önerilmiştir. Lazerin güç seviyesi sabitlenebilir ya da periferik retinanın ödemsiz bölgesi üzerindeki titrasyona göre ayarlanabilir (13). MPLT'nin uygulanmasındaki en büyük zorluk, lazer noktalarının görünmez olmasıdır, bu nedenle prosedürün uygun şekilde gerçekleştirildiğini doğrulamak zordur. Uygun sonuçlar elde etmek için makula için birleşik ve kapsamlı bir tedavi şarttır. Çok noktali sistemler, tedavi için

gerekli süreyi azaltan, uygulamayı kolaylaştıran ve daha güvenilir hale getiren, örneğin 7×7'lik bir matris gibi noktaların düzenli bir şekilde iletilmesine izin verir (14). Ayrıca göz doktorları için öğrenmesi kolay, hastalar için ise güvenli, rahat ve ağrısızdır. Prosedür tekrar edilebilir; retina sağlam kalır ve görünür bir skar oluşmamaktadır.

MİKROPULSE LAZER ÇALIŞMA MEKANİZMASI

MPLT, herhangi bir görünür intraretinal değişiklik veya hasar oluşturmayan, kimyasal-fiziksel etki mekanizması hala tam olarak bilinmeyen bir tedavi yöntemidir. Eşik altı mikropulse lazer, sabit bir açma ve kapama aralıkları dizisi ile toplam maruz kalma süresinin önceden tanımlanmış bir kısmı içinde enerji iletmek üzere tasarlanmıştır. Açık süre ile maruz kalma süresi (Açık ve kapalı) arasındaki oran, lazerin etkili dağıtım süresini temsil eden bir görev döngüsü olarak tanımlanır.

Atış yapılan noktalar yalnızca oftalmoskopiyle değil, aynı zamanda şu anda mevcut olan herhangi bir multimodal görüntüleme veya retina tanı tekniği (örn., spektral domain-optik koherens tomografi (SD-OCT), OCT anjiyografi, fundus otofloresans ve retromod görüntüleme) kullanılarak gösterilemez (15). Birkaç fonksiyonel test (örn., patern elektoretinografi, otomatik mikroperimetri, santral görme analizi), MPLT'nin retinal fonksiyonu korumakla kalmadığı aynı zamanda geliştirdiğini kanıtlamıştır.

Mikropulse tedavisi 532nm (yeşil), 577nm (sarı), 810nm (kızılötesi) veya yeni 670nm (kırmızı) dalga boyuna sahip lazerlerle gerçekleştirilebilir. Mikro darbenin ilk klinik uygulaması, dalga boyunun retinaya derinlemesine nüfuz ettiği ve bu nedenle maküler karotenoidler tarafından absorbe edilmediği 810 nm lazer modalitesi ile gerçekleştirildi. 577 nm dalga boyu, oksihemoglobin ve melanini hedefler ve nörosensöryel retinadaki ksantofil tarafından emilmez. Ticari olarak temin edilebilen cihazlar, 577nm'de konvansiyonel ve mikro atımlı atışlar sağlayabilir; bu, aynı anda ızgara mikro atımlı lazerin kombinasyon tedavisini ve mikroanevrizmaların doğrudan fotokoagülasyonunu etkinleştirir (16). 670nm lazer daha az saçılır ve hemoglobin ve ksantofil tarafından absorbe edilmez, bu nedenle nörosensöryel retina için güvenli görünmektedir (17). Hangi dalga boyunun DMÖ tedavisi için en uygun olduğu konusunda fikir birliği yoktur, bu nedenle yukarıda açıklanan tüm cihazlar yüksek güvenlik profiline sahiptir ve mikro darbe kullanımı için önerilir.

MPLT'nin etkinliği başlangıçta retina pigment epitelinde (RPE) indüklenen değişikliklere bağlanmaktadır (18). Aslında bir mikropulse lazer (görev döngüsü <%20) uygulaması, lazer etkilerinin komşu nörosensoryel retina ve koroide yayılmasını sınırlıyor gibi görünüyordu (19). Doku hasarına neden olmak için yetersiz olan toplam enerji miktarını iletmek için sürekli dalga lazer yerine tek bir noktada tekrarlayan çok kısa enerji iletim periyotları kullanılarak salınan lazer enerjisi, yapısal yan etkiler olmaksızın hücreleri uyarılmasını sağlamaktadır. Bu uyarım glial hücreler tarafından düzenlenen kan-retina bariyerini restore ederek inflamasyon gibi retinal biyolojik süreçlerin pozitif modülasyonuna sebep olur.

İn vitro ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, retinal glial hücre kaynaklı sitokinleri ve hücre dışı matris aracılı tepkileri ortaya koyar (20). Tavşanlar ve fareler üzerinde yapılan deneyler, eşik altı lazer ışımından sonra oluşan ısı şoku proteini (HSP) ekspresyonunun oluşturduğu etkinin diğer daha fazla hasar veren enerji ayarlarından önemli ölçüde farklı olmadığını kanıtlamıştır (21). HSP'ler, karmaşık bir hücre savunma mekanizmasının bileşenleridir ve çeşitli stresli uyaranlarla indüklenirler. Bu nedenle, eşik altı uyaranla indüklenmeleri biyolojik bir yanıt elde etmek ve olası bir anti-enflamatuvar aracı olarak HSP'nin salınımını en üst düzeye çıkarmak için yıkıcı ışınlamanın gerekli olmadığını kanıtlar (20-22). Ayrıca bu durum bize terapötik hücresel kaskadın lazerle öldürülen hücreler tarafından değil, lazere maruz kalıp hala canlı olan hücrelerce etkinleştirildiğini göstermektedir.

Son yıllarda, vitreus ve aköz hümör (AH) gibi oküler sıvılarla ilgili proteomik çalışmalar, çeşitli oküler bozuklukların patofizyolojisi ve tedavi yanıtlarıyla ilgili çalışmalarda daha fazla önem kazanmıştır (23). Vitreustan çok daha erişilebilir olan AH örnekleme, AH ve vitreus protein konsantrasyonları güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, sadece ön segment bozuklukları için değil, aynı zamanda arka segment hastalıkları için de proteomik araştırmada oldukça umut verici sonuçlar göstermiştir (24). Bu nedenle de AH proteomik analizi güvenilir bir prosedür haline gelmiştir. 577nm sarı lazer MPLT (%5 görev döngüsü) ile tedavi edilen DMÖ gözlerinde gerçekleştirilen AH proteomik örnekleme, araştırmacıların MPLT tedavisinden önce ve sonra retina ve RPE ile ilişkili biyobelirteçlerin konsantrasyonunu ölçmelerini sağladı. Bazı RPE belirteçlerinin AH konsantrasyonu başarılı tedavinin ardından değişmeden kalmıştır (23). RPE tarafından nöroretinaya doğru salgılanan bir anti-anjiyogenik ve nöroprotektif faktör olan pigment epitelinden türetilmiş faktör (PEDF) ve eritropoie-

tin (EPO), RPE aktivitesinin iki spesifik biyobelirtecidir (24,26). Bu faktörlerin AH seviyeleri dahil olmak üzere göz içi konsantrasyonunun DMÖ'lü gözlerde önemli ölçüde değiştiği geçmiş çalışmalarda bildirilmiştir (PEDF azalması ve EPO artışı) (25,27). Bununla birlikte, bu moleküllerin her ikisinin AH konsantrasyonu, bir yıllık takipte MPLT tedavisinden sonra anlamlı olmayan varyasyonlar göstermiştir (23). Başlangıca kıyasla konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik hiçbir zaman saptanmadığı için, biyolojileri, en azından AH'de saptanabildiği kadar, MPLT 'den önemli ölçüde etkilenmemiş gibi görünmektedir. Bunun aksine bir başka çalışmada MPLT uygulanması sonrası 3 ve 12. aylarda yapılan ölçümlerde aköz hümeör VEGF konsantrasyonlarında azalma tespit edilmiştir (28).

Araştırmalar diyabetik retinopati belirtileri olmadan veya erken evrelerinde bile retinal glial hücre aktivasyonunun bir işareti olarak diyabetik insan gözlerinin aköz hümeöründe GFAP, aquaporin (AQP) 4 ve spesifik sitokinlerde bir artış olduğunu göstermiştir (29). Glial hücre ailesi, Müller hücreleri ve astrositleri (makroglia) ve mikroglial hücreleri içerir. Yapısal bir rolleri vardır, ancak aynı zamanda retina ortamının homeostazını da aktif olarak sürdürürler. Mikroglial hücreler, merkezi sinir sistemi mikroglial hücrelerine benzer şekilde retinanın immünolojik hücreleri olarak kabul edilir. Kronik hiperglisemi gibi stres koşulları altında aktive edilerek morfolojilerini ve fonksiyonlarını değiştirebilirler (30). Sağlıklı retinada, mikroglial hücreler ağırlıklı olarak dallanmış bir dinlenme durumunda iç retinal katmanlarda bulunur. Örneğin diyabet gibi durumlarda aktive edildiğinde mikroglial hücreler ameboid bir forma dönüşür, motilite kazanır, iç retinadan dış retinaya göç eder ve lokal inflamatuvar cevaba katkıda bulunan VEGF gibi proinflamatuvar ve vazoaktif maddeleri salar (31). Mikroglia hücrelerinin, SD-OCT kullanılarak retinada hiperreflektif odaklar olarak görüntülenebileceği öne sürülmüştür (32). Uzun dönem takiplerde (1 yıla kadar) MPLT'nin retinada kistik boşlukları azaltmasının yanında hiperreflektif noktaları da azalttığı gösterilmiştir (33). GFAP (ara flaman proteini), Kir 4.1 (potasyum taşıyıcı transmembran proteini) gibi glial hücre dolayısıyla inflamatuvar yanıtın artışı gösteren belirteçlerin de MPLT uygulaması sonrası 1,3 ve 12. aylarda ilerleyici azalma gösterdiği tespit edildi (28). Bahsedilen proteinlerin dışında da MPLT azalmanın sonrası azalmanın tespit edildiği belirteçler mevcuttur. Daha önce bahsedildiği gibi nöroinflamasyon son zamanlarda DMÖ'nün patogenezindeki en önemli itici güçlerden biri olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, bu sonuçlar MPLT'nin retinal glial hücreleri devre dışı

bıraktığını ve VEGF dahil olmak üzere sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini azalttığını ve ayrıca retinal yapısal ve vasküler morfolojinin bütünlüğünü geri kazandırdığını kuvvetle destekler.

MPLT TEKNİĞİ

MPLT kullanan çalışmalarda çok çeşitli tedavi parametreleri ve rejimleri bildirilmiştir. Bununla birlikte, optimize edilmiş ve standardize edilmiş parametreler ve tedavi kılavuzları, doku yaralanmasının en aza indirilmesi ve görme restorasyonu için gereklidir. Eşik altı lazer tedavisinin ana ilkeleri, Uluslararası Retinal Lazer Derneği (LIGHT) tarafından tanımlanmıştır. Sabit lazer parametreleriyle yüksek yoğunluklu tedaviler, terapötik klinik etkileri en üst düzeye çıkarır, değişkenliği en aza indirir ve aynı anda uygulandığında bile uygulayıcının becerilerine daha az bağımlı olur (34). Terapötik aralığı genişletmek ve güvenliği artırmak için daha uzun dalga boyları, daha uzun atım süreleri ve düşük frekanslı atım dizileri önerilir. Aslında, düşük bir görev döngüsü, mikro atımlar arasında yeterli bir moleküler gevşeme süresi sağlayarak, herhangi bir ölümcül retina yaralanması riskini azaltır. LIGHT yönergeleri, nokta sayısının nokta boyutuna bağlı olduğunu bildirmiştir; ancak, küçük bir nokta boyutu hedeflenmiş ve kesin bir tedavi sağlar (35).

Güvenlik standartları, Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü tarafından, genellikle %50 hasara neden olma olasılığı olan gücün veya enerji yoğunluğunun %10'u olarak alınan maksimum izin verilebilir maruz kalma kavramı kullanılarak tanımlanmıştır. Bu konseptte göre, 810-nm lazer için 750 ile 950 mW ve 577-nm lazer için 200-300 mW arasındaki güç seviyelerinin güvenli ve etkili olduğu çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (36-38).

MPLT ETKİNLİK

Kullanılmaya başlandığı günden bu yana farklı prospektif randomize çalışmalar DMÖ'de MPLT ile görme keskinliği ve retina kalınlığında, geleneksel lazer fotokoagülasyona eşit bir iyileşme bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada MPLT ile tedavi edilen gözlerin %85'inde görme keskinliğinin korunduğunu ve hastaların %79'unda maküla ödeminin gerilediği rapor edilmiştir (37). Ayrıca MPLT'ni takiben OCT'de retinal kalınlıktaki azalmanın takip sırasında korunduğu gösterilmiştir (39). MPLT etkinlik gösterirken görme alanı kaybı olmamakta ve retina kontrast duyarlılığı kaybı gelişmemektedir (39-40). Maküler ödem te-

davisinde konvansiyonel fotokoagülasyonun etki mekanizmasına ilişkin başlıca teorilerden biri oksijen teorisi. Fotokoagülasyonun tedavi edilen dokunun metabolik talebini azalttığını ve kalan dokuya oksijen beslemesini arttırdığını öne sürer. Bununla birlikte düşük güçlü lazer ışınlamasının ana fizyolojik etkileri enflamatuar hücresel yanıtın azalması ve düzenlenmesidir. Bu etkiyi sağlayan ana faktörün MPLT'nin inflammatuar sitokinler üzerindeki etkisi olduğu düşünülmektedir (41-42).

MPLT'den sonra, ilk yapısal ve fonksiyonel sonuçlar yaklaşık üç ayda ortaya çıkar. Tedaviden sonraki ilk 2 ayda makula kalınlığı önemli ölçüde değişmez azalma üçüncü aydan sonra başlar. Buna korele olarak görsel fonksiyonlarda artış da 3. aydan sonra gelişir. Pozitif progresyon ve iyileşme süreci takiplerde de devam etmektedir (43). Mansuri ve ark. yaptığı çalışmada santral retina kalınlığı (SRK)<400µm ve anti-VEGF uygulanmayan hastalarda santral maküler kalınlığın MPLT sonrası 12. ayda 55µm azaldığını görme keskinliğinin 0.2 logMAR arttığını bildirmişlerdir. SRK>400 µm olan ve anti-VEGF enjeksiyon tedavisi de uygulanan hastalarda ise MPLT uygulaması sonrası 6 ve 12. aylardaki takiplerde belirgin değişiklik görülmemiştir (44). Şiddetli ödemde MPLT'nin sınırlı etkinliği mikrogial fonksiyonları eski haline getirme olasılığının azalmasına bağlanabilir.

Histolojik olarak retina katmanları göz önüne alınıp değerlendirildiğinde MPLT sonrası kalınlığın azalması en çok iç nükleer tabakadır olmaktadır (38). İç nükleer tabakadaki müller hücre yoğunluğu ve MPLT'nin müller hücresi boyutu ve regülasyonu üzerindeki etkisi bu durumu açıklar. Müller hücresi inflamasyon durumunda hücresel hipertofi, proliferasyon, migrasyonu uyarır aynı zamanda kan-retina bariyerinin düzenlenmesinden sorumludur. Dolayısıyla MPLT ile metabolik regülasyonu hem inflamasyonu yönetmeyi hem de maküla ödemi azaltmayı sağlar.

EŞİK ALTI MİKROPULSE VE KONVANSİYONEL LAZER TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çoğu raporda yazarlar, mikropulse eşik altı lazer tedavisinin geleneksel maküler fotokoagülasyona eşdeğer olduğunu bulmuşlardır. Vujosevic ve ark. MPLT'nin maküla ödemi azaltmada klasik lazerler kadar etkili olmasının yanı sıra mikropoperimetride artan retina duyarlılığının saptanması ile daha az agresif bir tedavi olduğuna dikkat çekmektedir (45). Lois ve diğerleri tarafından yakın zaman-

da yayınlanan çok merkezli bir klinik çalışma hafif DMÖ'leri ($<400 \mu\text{m}$) olan çok sayıda katılımcıyı (266 göz) içermiştir (46). Çalışma, geleneksel bir lazer tedavisine kıyasla MPLT'nin klinik etkinliğini, güvenliğini ve maliyet etkinliğini doğrulamıştır. Bir başka çalışmada ise MPLT'nin önceden tedavi edilmemiş, hafif DMÖ'sü olan gözlerde görme keskinliği ve santral retinal kalınlık parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur (47). Tüm bu çalışmalara rağmen şiddetli proliferatif olmayan diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopatinin tedavisinde alternatif eşik altı mikropuls lazer ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır ve kanıta dayalı tıbbiye göre daha yüksek kalitede çalışmalar olmadan deneysel olarak kabul edilmelidir.

EŞİK ALTI MİKROPULSE LAZER TEDAVİSİ VE İNTRAVİTREAL TEDAVİ

Çok sayıda çalışma, MPLT'yi intravitreal tedavi ile karşılaştırmış veya kombinasyon tedavisini araştırmıştır. Anti-VEGF monoterapisi için tedavi protokolü, bir pro re nata (PRN) şemasının takip ettiği aylık aralıklarla üç yükleme enjeksiyonu şeklinde olup, hastalar üç başlangıç yükleme anti-VEGF dozunu aldıktan sonra ve CRT'si $400 \mu\text{m}$ 'nin altında ise mikropulse tedavisi uygulanmıştır. Ek lazer tedavisinin, benzer fonksiyonel ve anatomik sonuçlarla enjeksiyon sıklığının yükünü azaltabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte Akkaya ve ark. yaptığı bir çalışmada hafif maküla ödemi (CRT maks. $350 \mu\text{m}$) ve iyi görme keskinliği ($\text{BCVA} \leq 0.15 \log\text{MAR}$) olan hastalarda, daha az kontrol muayenesi olması, daha düşük maliyet ve güvenlik profili daha yüksek olması nedeniyle MPLT'nin anti-VEGF enjeksiyonlarından üstün olduğunu öne sürmüştür (48). Bu açıdan MPLT erken müdahale olarak düşünülebilir ve gerekirse anti-VEGF enjeksiyonları ile devam edilebilir. Lai ve ark. ise, aflibercept monoterapisinin, aflibercept tedavisi ile MPLT'den elde edilene kıyasla kısa dönemde daha yüksek fonksiyonel ve anatomik iyileşme sağladığını bildirmiş, ancak uzun dönem sonuçlar herhangi anlamlı farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (49). Elhamid ve ark. daha önce anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen DMÖ'li gözleri deksametazon implantı ve MPLT kombinasyonu ile tedavi etmiş ve steroid implanta erken geçişin intravitreal enjeksiyon sayısını azalttığını öne sürmüşlerdir (50). Bu çalışmada nüks sıklığının deksametazon implantı ile yapılan diğer çalışmalara göre nispeten daha düşük olmasının sebebi tedavide MPLT'nin sinerjik etkisi ile açıklanabilir. Fakat elde edilen sonuçların kontrol grubu ile daha büyük çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir şeklinde sonuçlarını yorumlamışlardır.

SONUÇ

Mevcut sonuçların analizi, az sayıda büyük, randomize klinik çalışma nedeniyle sınırlıdır. Gözden geçirilen çalışmalar, dahil etme kriterleri, protokoller ve tedavi prosedürleri ve kullanılan lazer türleri açısından çeşitlilik göstermektedir. MPLT için ayrıntılı uygunluk kriterleri tanımlanmamıştır, ancak sunulan literatür bilgilerine göre bazı terapötik prensipler vardır. MPLT için standardize edilmiş protokoller olmamakla birlikte sabit bir rejimle fovea dahil olmak üzere MPLT uygun maliyetli, invazif olmayan ve güvenli bir tedavi gibi görünmektedir. Analiz edilen makalelerdeki veriler, 200µm retinal nokta, 200ms darbe süresi, 400mW güç ve %5 DC kullanan 577 nm lazer uygulamalarının, merkezi retinada önemli morfolojik ve fonksiyonel iyileşme sağladığını ve herhangi bir yan etki ile ilişkili olmadığını doğrulamaktadır. Fakat uygun eşik altı değerini belirlemek zordur ve tıbbi hatalar aşırı tedaviye ve retinanın istemsiz hasarına yol açabilmektedir.

Mikropulse lazerin etkinliği, hedef dokudaki diffüz dağılım nedeniyle 400µm'den küçük bir merkezi retinal kalınlığa sahip hafif DMÖ'lerde kanıtlanmıştır. Genel olarak, tedavi görme keskinliğini stabilize etmeye veya iyileştirmeye ve makula ödemi azaltmaya yardımcı olur. Noktalar arasında boşluk bırakmadan maküler bölgeyi kapsayan yüksek yoğunluklu bir protokolda daha iyi sonuçlar gözlenir. Otomatik desen sistemleri, görünmeyen lazer noktalarının uygulanmasına yardımcı olur. Tedaviden önemli bir yanıt ve retina kalınlığında azalma elde etmek için minimum aralık yaklaşık 3 aydır. Bu nedenle, tedaviye üç yükleme dozu anti-VEGF ile başlanması, ardından anti-VEGF'ye hızlı bir yanıt elde etmek için MPLT'nin uzun süreli yeniden modelleme etkisi ile desteklenen PRN enjeksiyonları ile kombine MPLT ile başlanması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Grey RH, Burns-Cox CJ, Hughes A. Blind and partial sight registration in Avon. Br J Ophthalmol; 73: 88-94 (1989).
2. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. Ophthalmology; 91:1-9 (1984).
3. Teo, Z.L.; Tham, Y.C.; Yu, M.; Chee, M.L.; Rim, T.H.; Cheung, N.; Bikbov, M.M.; Wang, Y.X.; Tang, Y.; Lu, Y.; et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmology 2021, 128, 1580–1591.

4. Schmidt-Erfurth, U.; Garcia-Arumi, J.; Bandello, F.; Berg, K.; Chakravarthy, U.; Gerendas, B.S.; Jonas, J.; Larsen, M.; Tadayoni, R.; Loewenstein, A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017, 237, 185–222.
5. Grzybowski, A.; Markeviciute, A.; Zemaitiene, R. Treatment of Macular Edema in Vascular Retinal Diseases: A 2021 Update. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5300.
6. Sun, J.K.; Jampol, L.M. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR. Net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy Keywords Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Proliferative Diabetic Retinopathy Panretinal Photocoagulation Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res.* 2019, 62, 225–230.
7. Everett L.A., Paulus Y.M. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr. Diab Rep.* 2021;21:1–12. doi: 10.1007/s11892-021-01403-6.
8. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. [(accessed on 22 October 2022)]
9. Sivaprasad S., Elagouz M., McHugh D., Shona O., Dorin G. Micropulsed Diode Laser Therapy: Evolution and Clinical Applications. *Surv. Ophthalmol.* 2010;55:516–530. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.02.005
10. Luttrull J.K., Dorin G. Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation (SDM) as Invisible Retinal Phototherapy for Diabetic Macular Edema: A Review. *Curr. Diabetes Rev.* 2012;8:274–284. doi: 10.2174/157339912800840523. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Luttrull J.K., Sinclair S.H. Safety of Transfoveal Subthreshold Diode Micropulse Laser for Fovea-Involving Diabetic Macular Edema in Eyes with Good Visual Acuity. *Retina.* 2014;34:2010–2020. doi: 10.1097/IAE.0000000000000177.
12. Gawęcki M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases. *J. Clin. Med.* 2019;8:242. doi: 10.3390/jcm8020242.
13. Donati M.C., Murro V., Mucciolo D.P., Giorgio D., Cinotti G., Virgili G., Rizzo S. Subthreshold Yellow Micropulse Laser for Treatment of Diabetic Macular Edema: Comparison between Fixed and Variable Treatment Regimen. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;31:1254–1260. doi: 10.1177/1120672120915169.
14. Zas M., Cotic M., Wu M., Wu A., Wu L. Macular Laser Photocoagulation in the Management of Diabetic Macular Edema: Still Relevant in 2020? *Taiwan J. Ophthalmol.* 2020;10:87–94. doi: 10.4103/tjo.tjo_16_20.
15. Mansouri A., Sampat K.M., Malik K.J., Steiner J.N., Glaser B.M. Medscape. Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye.* 2014;28:1418–1424. doi: 10.1038/eye.2014.264.
16. Inagaki K., Ohkoshi K., Ohde S., Deshpande G.A., Ebihara N., Murakami A. Comparative Efficacy of Pure Yellow (577-Nm) and 810-Nm Subthreshold Micropulse Laser Photocoagulation Combined with Yellow (561–577-Nm) Direct Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2015;59:21–28. doi: 10.1007/s10384-014-0361-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Kikushima W., Shijo T., Furuhashi Y., Sakurada Y., Kashiwagi K. Comparison of the 1-Year Visual and Anatomical Outcomes between Subthreshold Red (670 Nm) and Yellow (577 Nm) Micro-Pulse Laser Treatment for Diabetic Macular Edema. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1100. doi: 10.3390/ph14111100.
18. Friberg T.R., Karatzas E.C. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*. 1997;104:2030–2038. doi: 10.1016/S0161-6420(97)30061-X.
19. Stanga P.E., Reck A.C., Hamilton A.M. Micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*. 1999;14:210–213. doi: 10.3109/08820539909069539.
20. Moore S.M., Chao D.L. Application of subthreshold laser therapy in retinal diseases: A review. *Expert Rev. Ophthalmol*. 2018;13:311–320. doi: 10.1080/17469899.2018.1555035.
21. Sramek C., Mackanos M., Spitler R., Leung L.S., Nomoto H., Contag C.H., Palanker D. Non-damaging retinal phototherapy: Dynamic range of heat shock protein expression. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52:1780–1787. doi: 10.1167/iops.10-5917.
22. Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: Minimum intensity photocoagulation (MIP). Can the laser heal the retina without harming it? *Semin. Ophthalmol*. 2004;19:62–68. doi: 10.1080/08820530490884173.
23. Midena E., Bini S., Frizziero L., Pilotto E., Esposito G., Micera A. Aqueous humour concentrations of PEDF and Erythropoietin are not influenced by subthreshold micropulse laser treatment of diabetic macular edema. *Biosci. Rep*. 2019;39:BSR20190328. doi: 10.1042/BSR20190328.
24. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Nakamura S., Sakata K., Hori S. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2005;243:3–8. doi: 10.1007/s00417-004-0950-7.
25. Ponnalagu M., Subramani M., Jayadev C., Shetty R., Das D. Retinal pigment epithelium-secretome: A diabetic retinopathy perspective. *Cytokine*. 2017;95:126–135. doi: 10.1016/j.cyto.2017.02.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Garcia-Ramírez M., Hernández C., Ruiz-Meana M., Villarroya M., Corraliza L., García-Dorado D., Simó R. Erythropoietin protects retinal pigment epithelial cells against the increase of permeability induced by diabetic conditions: Essential role of JAK2/ PI3K signaling. *Cell. Signal*. 2011;23:1596–1602. doi: 10.1016/j.cellsig.2011.05.011.
27. Jonas J.B., Neumaier M. Erythropoietin levels in aqueous humor in eyes with exudative age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2007;35:186–187. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01437.x.
28. Midena E., Bini S., Martini F., Enrica C., Pilotto E., Micera A., Esposito G., Vujosevic S. Changes of Aqueous Humor Müller Cells' Biomarkers In Human Patients Affected By Diabetic Macular Edema After Subthreshold Micropulse Laser Treatment. *Retina*. 2020;40:126–134. doi: 10.1097/IAE.0000000000002356.
29. Vujosevic S., Micera A., Bini S., Berton M., Esposito G., Midena E. Aqueous Humor Biomarkers of Müller Cell Activation in Diabetic Eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015;56:3913–3918. doi: 10.1167/iops.15-16554.

30. Tackenberg M.A., Tucker B.A., Swift J.S., Jiang C., Redenti S., Greenberg K.P., Flannery J.G., Reichenbach A., Young M.J. Müller cell activation, proliferation and migration following laser injury. *Mol. Vis.* 2009;15:1886–1896.
31. Karlstetter M., Scholz R., Rutar M., Wong W.T., Provis J.M., Langmann T. Retinal microglia: Just bystander or target for therapy? *Prog. Retin. Eye Res.* 2014;45:30–57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.004.
32. Midena E., Torresin T., Velotta E., Pilotto E., Parrozzani R., Frizziero L. OCT Hyperreflective Retinal Foci in Diabetic Retinopathy: A Semi-Automatic Detection Comparative Study. *Front. Immunol.* 2021;12:613051. doi: 10.3389/fimmu.2021.613051.
33. Vujosevic S., Toma C., Villani E., Brambilla M., Torti E., Leporati F., Muraca A., Nucci P., De Cilla S. Subthreshold Micropulse Laser in Diabetic Macular Edema: 1-Year Improvement in OCT/OCT-Angiography Biomarkers. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2020;9:31. doi: 10.1167/tvst.9.10.31.
34. Keunen J.E.E., Battaglia-Parodi M., Vujosevic S., Luttrull J.K. International Retinal Laser Society Guidelines for Subthreshold Laser Treatment. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2020;9:15. doi: 10.1167/tvst.9.9.15.
35. Donati M.C., Murro V., Mucciolo D.P., Giorgio D., Cinotti G., Virgili G., Rizzo S. Subthreshold yellow micropulse laser for treatment of diabetic macular edema: Comparison between fixed and variable treatment regimen. *Eur. J. Ophthalmol.* 2020;14:1120672120915169. doi: 10.1177/1120672120915169.
36. Gawęcki M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases. *J. Clin. Med.* 2019;8:242. doi: 10.3390/jcm8020242
37. Luttrull J.K., Musch D.C., Mainster M.A. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89:74–80. doi: 10.1136/bjo.2004.051540.
38. Vujosevic S., Martini F., Longhin E., Convento E., Cavarzeran F., Midena E. Subthreshold micropulse yellow laser versus subthreshold micropulse infrared laser in center-involving diabetic macular edema: Morphologic and Functional Safety. *Retina.* 2015;35:1594–1603. doi: 10.1097/IAE.0000000000000521.
39. Lavinsky D., Cardillo J.A., Melo L.A., Jr., Dare A., Farah M.E., Belfort R., Jr. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:4314–4323. doi: 10.1167/iovs.10-6828.
40. Figueira J., Khan J., Nunes S., Sivaprasad S., Rosa A., de Abreu J.F., Cunha-Vaz J.G., Chong N.V. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2009;93:1341–1344. doi: 10.1136/bjo.2008.146712.
41. Gao X., Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J. Biomed. Sci.* 2009;16:4. doi: 10.1186/1423-0127-16-4.
42. Blindbaek S.L., Peto T., Grauslund J. How do we evaluate the role of focal/grid photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema? *Acta Ophthalmol.* 2019;97:339–346. doi: 10.1111/aos.13997.

43. Luttrull J.K., Spink C.J. Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*. 2006;37:370–377. doi: 10.3928/15428877-20060901-03.
44. Citirik M. The impact of central foveal thickness on the efficacy of subthreshold micropulse yellow laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Lasers Med. Sci*. 2019;34:907–912. doi: 10.1007/s10103-018-2672-9.
45. Vujosevic S., Bottega E., Casciano M., Pilotto E., Convento E., Midena E. Microperimetry and Fundus Autofluorescence in Diabetic Macular Edema: Subthreshold Micropulse Diode Laser Versus Modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Laser Photocoagulation. *Retina*. 2010;30:908–916. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c96986.
46. Lois N., Campbell C., Waugh N., Azuara-Blanco A., Maredza M., Mistry H., McAuley D., Acharya N., Aslam T.M., Bailey C., et al. DIAbetic Macular Oedema aNd Diode Subthreshold Micropulse Laser (DIAMONDS): A Randomized Double-Masked Non-Inferiority Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2022;20:122. doi: 10.1016/j.opthta.2022.08.012.
47. Fazel F., Bagheri M., Golabchi K., Jahanbani Ardakani H. Comparison of Subthreshold Diode Laser Micropulse Therapy versus Conventional Photocoagulation Laser Therapy as Primary Treatment of Diabetic Macular Edema. *J. Curr. Ophthalmol*. 2016;28:206–211. doi: 10.1016/j.joco.2016.08.007.
48. Akhlaghi M., Dehghani A., Pourmohammadi R., Asadpour L., Pourazizi M. Effects of Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation on Treating Patients with Refractory Diabetic Macular Edema. *J. Curr. Ophthalmol*. 2019;31:157–160. doi: 10.1016/j.joco.2018.11.006.
49. Akkaya S., Açıkalin B., Dogan Y.E., Çoban F. Subthreshold Micropulse Laser versus Intravitreal Anti- VEGF for Diabetic Macular Edema Patients with Relatively Better Visual Acuity. *Int. J. Ophthalmol*. 2020;13:1606–1611. doi: 10.18240/ijo.2020.10.15.
50. Lai F.H.P., Chan R.P.S., Lai A.C.H., Tsang S., Woo T.T.Y., Lam R.F., Yuen C.Y.F. Comparison of Two-Year Treatment Outcomes between Subthreshold Micropulse (577 Nm) Laser and Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2021;65:680–688. doi: 10.1007/s10384-021-00846-4.
51. Elhamid A.H.A. Combined Intravitreal Dexamethasone Implant And Micropulse Yellow Laser For Treatment Of Anti-VEGF Resistant Diabetic Macular Edema. *Open Ophthalmol. J*. 2017;11:164–172. doi: 10.2174/1874364101711010164.

