

DERLEME REVIEW

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Eşik Altı Lazer ve Subliminal (Mikropulse) Lazer

Subthreshold Laser and Subliminal (Micropulse) Laser in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Mehmet ÇİTİRİK *, Mehmet Yasin TEKE *

* Doçent Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet ÇİTİRİK / Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No:59 06230 Altındağ / Ankara Tel./Phone: +90 312 362 3222 Faks/Fax: +90 312 312 4827 E-posta/E-mail: mcitirik@hotmail.com
ORCID No: 0000-0002-0558-5576

ÖZ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), çalışma yaşındaki erişkinlerde görme keskinliğinde azalmanın ana nedenlerinden biridir ve diyabetik retinopatide görme kaybının en sık görülen nedenidir. Birçok çalışma, konvansiyonel lazerin retinada skar oluşturup görme keskinliğini azaltabilme özelliği nedeniyle görme keskinliğini koruma veya iyileştirme kabiliyetinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Eşik altı lazer ve subliminal (mikropulse) lazer, retinada kollateral hasara neden olmadığı için konvansiyonel lazere kıyasla daha iyi görme keskinliği ile DMÖ'yü azaltma potansiyeline sahiptir. Bu lazerler retinada kalıcı hasara neden olmazlar. Bu yazıda diyabetik retinopati ve DMÖ'de eşik altı lazer ve subliminal (mikropulse) lazerden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, diyabetik retinopati, eşik altı lazer, EpM, NRT, subliminal (mikropulse) lazer.

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is one of the main causes of a significant reduction in visual acuity in a working-age adults and is the most common cause of visual acuity loss from diabetic retinopathy. Most of studies have shown that the ability of conventional laser to maintain or improve visual acuity is limited, possibly because of the development of retinal scars, which decrease the potential for improved visual acuity. Subthreshold laser and subliminal (micropulse) laser has the potential to reduce DME with better visual acuity results compared with conventional laser, as it does not cause collateral damage in the retina. These lasers cannot cause permanent damage to the retina. This article mentions about subthreshold laser, and subliminal (micropulse) laser in diabetic retinopathy and diabetic macular edema..

Keywords: Diabetic macular edema, diabetic retinopathy, EpM, NRT, subthreshold laser, subliminal (micropulse) laser.

GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) çalışma çağındaki erişkinlerde görülen görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir ve diyabetik retinopatiye (DR) bağlı görme kaybının da en yaygın sebebidir.^[1] DMÖ'de standart tedavi yıllarca fokal lazer olarak görülürken günümüzde artık birçok doktor ilk seçenek tedavi olarak farmakolojik ajanların intravitreal enjeksiyonunu seçmektedir.^[1,2] Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF), DR ve DMÖ patogenezindeki etkisinin ortaya çıkması bu tercihin en önemli sebebi olmuştur. Son çalışmalar anti-VEGF ajanlarla yapılan enjeksiyon monoterapisinin DMÖ hastalarında görme kaybını durdurma potansiyeli olduğunu, hatta gidişatı tersine çevirebildiğini göstermiştir. Ancak bu yaklaşım çok sayıda ve sık aralıklarla

enjeksiyon gerektirmekte ve ilacın etkisi ortadan kalkınca sızıntı yeniden oluşup maküla ödemi geri dönebilmektedir. Lazer tedavisi ise retina ve retinal kan damarları üzerinde daha kalıcı bir etki sağlamaktadır. Ancak yine de çalışmalar, lazer monoterapisinin görme keskinliğini koruma ya da iyileştirme üzerine etkisinin kısıtlı olduğunu göstermiştir. Bu kısıtlılığın sebebi olarak, lazerin retinal skarlara yol açması ve bu yolla görme keskinliğinde artış potansiyelinin engellenmesi gösterilmektedir.^[1,2] Konvansiyonel lazer, skar oluşumuna neden olabilmekte ve standart bir lazer yanığı 4 yıla kadar her yıl %16 genişlemektedir.^[3] Yeni lazer teknolojileri bu dezavantajlar için bir alternatif olarak ön plana çıkmaktadır.

Anti-VEGF tedavisinin hastalığın gidişatını tamamen değiştiremediği hastalarda ilave lazer tedavisinin faydalı oldu-

ğu bilinmektedir. Protokol T çalışmasının sonuçları da bunu destekler niteliktedir.^[1,4] Protokol T çalışmasında merkezi maküla tutulumunun olduğu hastalara aylık enjeksiyonlar şeklinde 1,25 mg bevacizumab, 0,3 mg ranibizumab ve 2,0 mg aflibercept tedavilerinden biri uygulanmıştır. Yirmi dört haftanın sonunda ödem çözülmezse veya ardışık iki enjeksiyondan sonra görme keskinliğinde ilerleme ya da kötüleşme olmazsa enjeksiyonlar durdurulmuştur. Eğer görme keskinliğinde veya retinal kalınlıkta kötüleşme olmuşsa lazer tedavisi uygulanmış ve enjeksiyonlara devam edilmiştir. 1 yıllık takip sonunda her üç ilaçla da görme keskinliğinde artış olduğu bulunmuştur. Çalışmaya başlama anındaki görme keskinlikleri 20/32 ile 20/40 arasında olan hastalarda tedaviler arasında fark bulunmamıştır. İlginç bir biçimde 24 hafta sonunda her üç grupta da önemli oranda hastada (%56 Bevacizumab, %46 Ranibizumab, ve %37 Aflibercept) lazer tedavisine ihtiyaç olmuştur. Bu hastalarda anti-VEGF tedavinin faydalı etkisi platoya ulaşmış ve görmeyi tehdit eden ödem devam etmiş olduğundan ilave lazer tedavisi ihtiyacı doğmuştur. Farmakolojik tedavi DMÖ tedavisinde çok iyi sonuçlar sağlasa da hastaların neredeyse yarıya yakını ilave lazer tedavisine ihtiyaç duymuştur. Ayrıca DRCRnet Protokol T ve I değerlendirmesine göre yeni tanı DMÖ olgularının ilk yılında 9 kez enjeksiyon yapılması önerilirken gerçek yaşamda ortalama 2,9 kez enjeksiyon yapıldığı belirtilmektedir.^[5] Son konsensusa göre farmakolojik tedaviye yanıtızsız bir DMÖ hastası ilk olarak lazer tedavisi açısından değerlendirilmelidir.^[1,4]

Eşik altı lazerler, minimal düzeylerde retina hasarı yaptığı ve kollateral hasar yapmadığı için, konvansiyonel lazer ile karşılaştırıldığında daha iyi görme keskinliği sağlamaktadır. Bir diğer teknoloji olan subliminal (mikropulse) lazer uygulaması ise retinada hasara neden olmadan etkili, ağrısız ve hasarsız bir lazer tedavisi olarak karşımıza çıkmaktadır.^[1,2]

Eşik Altı (subthreshold) ve subliminal (mikropulse) lazer konusuna girmeden önce çok atımlı lazer ve farklı dalga boyuna sahip lazerlerden de bahsetmek gerekir.

PATERN TARAMALI (MULTİSPOT-ÇOK ATIMLI) LAZERLER

Patern taramalı (Multispot-Çok atımlı) lazer, lazer teknolojilerine gelen bir yeniliktir ve günlük kullanımda PASCAL (Patern SCAN Laser photocoagulator) lazer olarak da ifade edilebilmektedir. Bu teknolojiye atım süresi kısaltılarak, birden fazla lazer atımları önceden belirlenen desenler şeklinde, çok daha kısa sürede atılır hale gelmektedir. Sonuçları klasik tek atım lazerle benzerdir ve tedavi süresinde kısalma ve tedavi sırasında duyulan ağrıda azalma gibi avantajlar sunmaktadır. Bu teknoloji, günümüzde birçok lazer cihazına entegre edilmiştir.^[6] DMÖ tedavisinde patern lazer ile klasik 100 milisaniye (ms) atım süresi yerine 10-20 ms süre kullanılarak etkin tedavi sonuçları bildirilmektedir. Bu lazerin etkisi optik koherens tomografi (OCT) ve fundus otofloresans (FAF) ile gözlenebilmektedir. Patern lazer sonrası OCT ile dış retinada sınırlı ve lokalize hasar doğrulanabil-

mekte ve FAF ile fundus biyomikroskobisinde görülmeyen yanıklar gösterilebilmektedir.^[7] On milisaniyelik eşik patern yanıkları komşu retina pigment epitel (RPE) hücreleri ve iç retinada anlamlı refleksivite değişiklikleri yapmadan çoğunlukla dış retinada lokalize kalmaktadır. Patern yanıklarının ilk uygulanması sonrası çekilen OCT'de fotoreseptör iç ve dış segment birleşim bölgesinde (Ellipsoid zon-IS/OS) ve apikal RPE'de lokalize defektler görülmüştür. Lazerden 1 saat sonra çekilen OCT de dış pleksiform tabakada artmış refleksivite ile birlikte birçok vertikal bantlar gözlenmiştir.^[7] Bununla beraber, lazer sonrası 12. ayda, OCT de fotoreseptör dış segment uçlarında ve apikal RPE tabakalarında lokalize yanıklar gözlemlenmeye devam ederken ellipsoid zonda refleksivitenin normale döndüğü belirlenmiştir. Ayrıca dış retinada yeni bir iyileşme olduğu ve 10 ms pulse lazer ile oluşan retinal yanık boyutunda 1 yıl sonrasında %50'lik azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Lazer uygulamasının dış fotoreseptör segmentini hedef aldığı düşünülmektedir. Bu sayede lezyon bölgelerinde daha fazla RPE çoğalması ve fotoreseptör birikmesi olduğu kabul edilmekte ve dış retinadaki iyileşme fotoreseptör kaybını azaltıp, terapötik etkiyi sağlayabilmektedir.^[7] Diyabetik retinalarda 20 ms pulse lazer kullanılarak uygulanan patern lazer ile yanık boyutunda azalma ve anlamlı iyileşme yanıtları bulunmuştur. Ayrıca, daha uzun süreli pulse uygulamanın zaman içinde ellipsoid zon ve RPE tabakalarında bozulmalara, perilezyonel fotoreseptör atrofisine ve lezyon boyutunda belirgin değişikliklere yol açtığı belirlenmiştir.^[8] Başka bir çalışmada, zorlukla görülen (barely visible) 10 ms patern lazer yanıklarının minimal aksiyal ve lateral yayılım ile ellipsoid zon ve apikal RPE seviyesinde etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.^[9] Başka bir deyişle 10 ms patern lazer skarlaşmayı azaltıp, DMÖ'yü etkin bir şekilde tedavi edip retinanın etkilenen bölgelerinde retinal ödemde azalma sağlamıştır. Patern lazerin etkinliğini gösteren Peter Pan çalışmasına göre, zorlukla görülen eşik altı lazer hem maküla alanında hem de pan retinal fotokoagülasyon olarak tüm retinada etkin olarak kullanılabilmektedir.^[10]

DALGA BOYLARINA GÖRE LAZERLER

Günümüzdeki oftalmik lazerler çok çeşitli dalga boylarını kullanmaktadır. En çok bilinenler mavi (488 nm), yeşil (532 nm), sarı (577 nm), kırmızı (670 nm), ve kızılötesi (infrared) (810 nm) dalgalarıdır.^[11] Bazı dalga boyları belirli durumlarda avantajlar sunmaktadır.

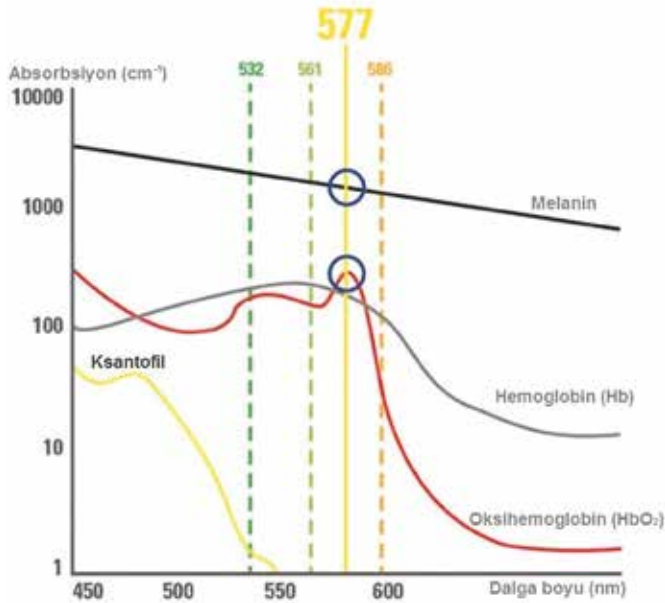
Göz içi ve etrafında bazı önemli kromoforlar mevcuttur. Lazer ışını bu kromoforların bir veya birkaçı tarafından emilebilmektedir. Emilim miktarı lazer dalga boyuna ve doku özelliklerine bağlıdır. Makülada lazer ile etkileşime girerek lazerin etkinliğinin ortaya çıkmasını sağlayan 3 pigment vardır. Bunlar, melanin, hemoglobin ve ksantofildir.

Melanin, esas olarak koroid ve RPE hücrelerinde bulunur. Dalga boyu arttıkça melaninin ışık emilimi azalır.

Hemoglobin (Hb), damarsal yapılarda ve kanda bulunur. HbO (Oksihemoglobin) ve HbR (Deoksihemoglobin),

melaninden sonra en önemli ışık emicilerdir. Absorpsiyon spektrumu HbO'da 542 nm yeşil ve 577 nm sarı iken HbR'de 555 nm yeşildir. Koryokapillarisin yüksek hemoglobin absorpsiyonu, açık renkli veya düzensiz fundus pigmentasyonlu kişilerde bile daha düzgün lazer etkileri oluşmasını sağlamaktadır.

Ksantofil pigmenti sarı renklidir ve özellikle maküla etrafında yoğundur. Termal hasarın istenmediği makülanın iç ve dış pleksiform tabakasında bulunur (Resim 1).^[12]



Resim 1: Retinadaki kromoforlar ve absorpsiyon yaptıkları dalga boyları.

Mavi lazer 488 nm dalga boyunda olup mavi-yeşil ışık yayılımı yapar. %70 mavi ve %30 yeşil ışıktan oluşmuştur. Retinada bulunan her 3 pigment tarafından da absorbe edilir. Mavi lazer (488 nm) ksantofil ile etkileşime girdiğinden maküla tedavilerinde tercih edilmez.

Yeşil lazer (532 nm) ise melanin ve hemoglobin tarafından iyi emilirken ksantofil tarafından minimal absorbe edilmektedir. Bu sayede maküla yakınlarına uygulanacak lazer tedavilerinde tercih edilebilmektedir. Fakat hem oksihemoglobin hem de deoksihemoglobin tarafından emildiği için iç retinal katlar ve normal retinal damarlarda hasar oluşturabilmektedir. Ayrıca kanamalı ve flu gözlerde ışık saçılımı fazla olduğundan uygulanamamaktadır.

Sarı lazer (577 nm) doğrudan oksihemoglobin tarafından emilmektedir ve ksantofil tarafından en az düzeyde absorbe edilmektedir. Bu nedenle iç retinada minimal ışık absorpsiyonu veya bunun sonucunda oluşan minimal sıcaklık yükselmesi söz konusudur. Bu yüzden maküla bölgesine daha az riskle uygulanabilmektedir. Koryokapillarisindeki hemoglobinin de bu lazer ışığını daha eşit almaktadır.^[12] Bunun yanı sıra yeşil lazere göre daha uzun dalga boyuna sahip olduğu için daha az ışık saçılımı oluşmakta ve daha az enerji kullanımı ile daha derin doku penetresyonu söz konusu olmaktadır.

Kırmızı lazer (670 nm); sinir lifi hasarını en az yaparak kanı en iyi geçen dalga boyuna sahip olduğundan, subretinal kanamalarda da kullanılabilir.

Diyot lazerler geniş dalga boyu (780-980 nm) aralığına sahip olabilirken en sık olarak 810 nm dalga boyunda olarak üretilmekte ve kullanılmaktadır. Yine kızıl ötesi (infrared) ışık spektrumuna dahildirler. Özellikle melanin ve hemoglobin tarafından absorpsiyonu yüksektir. Doku penetresyonu yüksek olduğu için trans-skleral olarak kullanılabilir. Fakat diyot lazerle argon lazer benzeri lezyon oluşturmak için daha yüksek güç uygulanmalıdır ve 4,5 kat daha uzun süre lazer maruziyeti gerekmektedir.^[13] Ayrıca melatonin ve oksihemoglobinin emilim hızı 577 nm sarı lazerden daha düşüktür.

Lazer uygulaması sonrası pigmentli dokulardan nörosensöryel retinaya sıcaklık artışı olur. Lazer enerjisinin ısı nörosensöryel retinaya yayılabileceği gibi altta bulunan RPE'de de absorbe edilmektedir. RPE'nin dağıntık melanin granülleri ile 577 nm'lik dalga boyunda yaptığı daha düşük absorpsiyon ve daha yüksek iletim rahatlıkla kompanse edilebilmektedir. Bunun yanı sıra daha homojen olarak dağılmış ve hemoglobin açısından zengin koryokapillarisin 577 nm'lik dalga boyunda yaptığı daha yüksek absorpsiyon daha az kompanse edilmektedir.^[14]

Lazerlerdeki yeni gelişmeler üreticilere, işlemin etkinliğini ve hasta güvenliğini daha da artıran farklı özelliklerin lazer cihazlarına eklenmesini sağlamıştır.

EŞİK ALTI (SUBTHRESHOLD) LAZER

Eşik lazer uygulaması denildiğinde; uygulama sırasında hafif gri lezyon oluşumu ve dış retinal hasar kastedilmektedir.^[15]

Eşik üstü uygulama; beyaz lezyon, tam kat retinal hasar ve retinal atrofi gelişimi için kullanılmaktadır.^[15]

Eşik altı uygulama ise 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.^[15] Bu sitokinlerin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ısı şok proteini (Heat shock protein-HSP), pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) ve matriks metalloproteinaz (MMP) olduğu düşünülmektedir.

Lazer fotokoagülasyon, Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması (ETDRS) nedeniyle retina uzmanlarınca kötü bir üne sahiptir. Bu çalışma, lazer fotokoagülasyonun görmeyi iyileştirmede bir kanıtı olarak sunulmaktadır.^[16] Bu çalışmada, hastaların % 10'undan azı üç sıra ve üstü görme keskinliğinde artış göstermiştir. Bununla birlikte, bu çalışmanın ayrıntılarının incelenmesi gerekir. Bu açıdan bakıldığında, hastaların % 85'i kayıt sırasında iyi görüşe sahip olduğu için matematiksel olarak üç sıra iyileşme zaten beklenememektedir. Başka bir deyişle, kayıtlı hastaların % 85'inde görme keskinliği iyileşmesi için bir "tavan etkisi (ceiling effect)" vardır. Aslında % 40 hastada lazer tedavisyle

3 sıra ve üstü artış hedefine ulaşılabilceği belirtilmektedir. Yine de konvansiyonel lazer fotokoagülasyonun destrüktif etkisi olduğu, bu etkinin zamanla daha da arttığı ve atrofi geliştiği de açık bir durumdur.^[16] Patern lazeri klinik pratikte uygulayabilmek için yeni lazer teknolojileri gerekmektedir. Bu ihtiyacı karşılayabilmek için, 532-nm yeşil lazer yerine güç titrasyonuna izin veren, dağınık yerleşmiş melanin pigmentlerinden, düzgün bir dağılım gösteren oksihemoglobin tabakasında daha homojen bir tutulum sağlayan 577-nm sarı dalga boylu Patern (Multispot-Çok atımlı lazer) teknolojisini kullanan yeni tedavi modaliteleri geliştirilmiştir.^[17]

Konvansiyonel fotokoagülasyona kıyasla retinal hasarı azaltmak için çeşitli lazer teknikleri geliştirilmiştir. Bir teknik, seçici RPE tedavisidir (selective RPE therapy-SRT). Bu tedavide uygulama sırasında RPE hücrelerindeki melanozomların ısınmasını sınırlamak için kısa lazer atımları (1 mikrosaniye) kullanılmaktadır. Benzer bir teknik 2RT olarak adlandırılır ve atım 3 nanosaniye ile sınırlandırılmıştır. Bu şekildeki yeterli lazer enerjisi ve ısı sınırlaması ile bitişik retinaya termal hasar vermeden, RPE hücrelerindeki melanozomlarda mikro kabarcıklar üretilerek RPE buharlaştırılır. Sonrasında hücrenin enkazının uzaklaştırılması, ardından proliferasyon, bitişik alanlardan RPE'nin göçü ile Bruch membranının temizlenmesi ve terapötik etkiyi sağlamak için RPE hücrelerinin yenilenmesinin ortaya çıktığı düşünülmektedir.^[17]

Başka bir teknik; bir dizi halinde çok kısa atışlar yapan, arada enerjinin kapalı olduğu bir süre bulunan ve bu sayede de termal etki gözlenmeyen subliminal (mikropulse) lazerdir. Böylece termal enerji melanozomlarla sınırlanmaz, tüm RPE hücresi üzerine yayılır ve bir kaç tane mikro kabarcık oluşumundan ziyade kümülatif ısınma sağlanır.^[17]

Eşik altı aralığında uygulanan tüm lazerler sonrası RPE hücreleri ısı şok proteini (HSP) ekspresyonuyla strese tepki verirler. Isı şoku proteinlerinin, proteinin yeniden katlanması, apoptozu inhibe etme ve inflamasyonu azaltmaya yönelik koruyucu yapılar olarak davrandığı bilinmektedir. Bu proteinlerin termal stres ile indüklenmesi ve bununla bağlantılı yollarının aktivasyonu sonucu RPE hücrelerinin yenilendiği ve işlevlerini yerine getirmeye başladıkları düşünülmektedir. Retinanın kendisinde, lazer lezyonları ve çevresinde Gliyal fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonu ile gözlemlenen müller hücre aktivasyonunun, termal hasardan sonra yara yeri kontraksiyonu ve fotoreseptör tabakasının restorasyonundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir.^[17] Fotoreseptörün lezyon alanına göçünün tam mekanizması anlaşılamamıştır. Başlangıçta lezyonu dolduran ve daha sonra kontrakte olan Müller hücreleri tarafından bu duruma aracılık edildiği, dolayısıyla komşu fotoreseptörleri çektiği varsayılmaktadır. Burada en önemli olan konu, lazer ayarlarını hasar eşiğinin altına doğru titre etmektir.^[17]

RETİNADA HASAR YAPMAYAN LAZER (NON-DAMAGING RETINAL LASER)

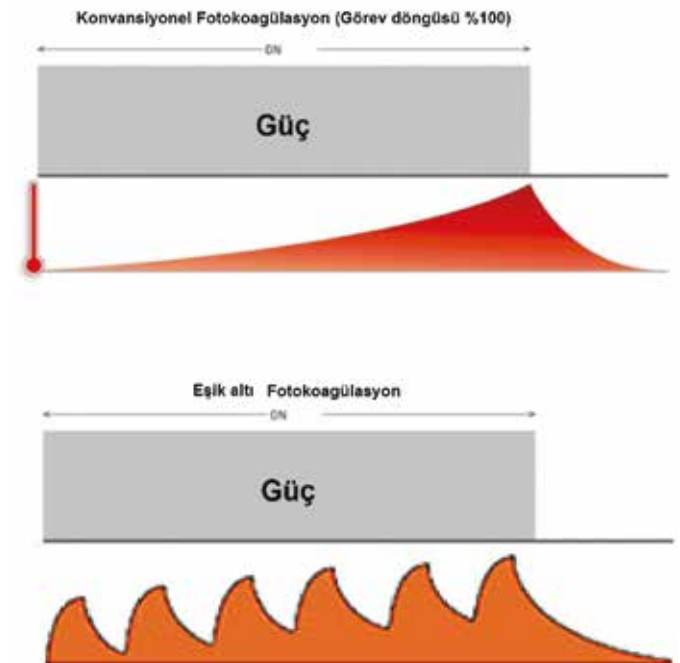
Retinada Hasar Yapmayan Lazer (Non-Damaging Reti-

nal Laser-NRT) son yıllarda tanımlanmaya ve kullanılmaya başlanmıştır. Hasar yapmayan hipertermi, farelerde ısı şoku proteininin (HSP) ekspresyonu ile gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, lazer gücünün ve süresinin ayarlanması için bir titrasyon protokolü geliştirilmiş ve son nokta yönetimi (EndPoint Management-EpM) olarak adlandırılmıştır. EpM adı verilen bu algoritma, Arrhenius işlemi olarak protein denatürasyonunun sıcaklığa bağlı hızının modellenmesine dayanmaktadır. EpM lazer tedavisinde lazer gücü, 10 veya 20 ms atım süresinde zorlukla görülen (barely visible) lezyon üretmek üzere titre edilmiştir. Bununla birlikte 15 milisaniye olan EpM tedavisi NRT olarak adlandırılmıştır.^[17]

Lazer uygulaması sonrası ortaya çıkan ısı artışına karşı güvenli terapötik pencere ve doku yanıtını belirlemek için EpM algoritması kullanılarak hayvan çalışmaları yapılmış ve % 30 enerji ile yapılan uygulamada, 250 deneysel noktadan hiçbirinde hasar gösterilmemiştir. Bu ayarın normal pigment değişikliği için hasar eşiğinin altında olduğu vurgulanmıştır.^[17]

Patern ve NRT (EpM) yazılımı ile geniş alanlar hızla tedavi edilebilir ve hekimlerin tedavi bölgesi görünür işaretler (landmark) ile izlenebilir. Landmark teknolojisi, hekimlerin diğer görünmeyen lazer teknolojilerine göre önceden tedavi edilen alanı görebilme ve takiplerde farklı bir gelişmeyi kaydetmelerine olanak tanıyan referans noktaları sunmaktadır.^[3]

NRT (EpM) ile lazerin tedavi edici etkisi optimize edilirken, güç ve süre kontrol altına alınmaktadır. Bu uygulamada retina hasarına veya görme kaybına neden olma korkusu olmadan foveaya daha yakın bir şekilde tedavi etme şansı söz konusudur. NRT (EpM) de sürekli (continuous) dalgaya sahip lazerin gücü ve süresi en aza düşürülmektedir (Resim 2).



Resim 2: Konvansiyonel lazer ve eşik altı lazerde görev dögüsü.

Bu zaman dilimi 10 ms süreye kadar (exposure) azaltılmıştır. NRT (EpM) lazer uygulaması sonrası ışık mikros-

kobunda hasar görülmez iken elektronmikroskopik incelemede RPE'de kısmen hasara rastlandığı fakat bu hasarın zamanla iyileşme gösterdiği ifade edilmektedir. NRT (EpM) % 30 olarak ayarlanınca lazer hasarı sınırlı ve lokalize olarak kalmaktadır. Böylece, hastanın RPE'si başarılı bir şekilde hedef alınmaktadır. Bu lazer uygulaması için fotodestruksiyon veya fotokoagülasyon kelimeleri yerine RPE fotostimülasyonu ismi kullanılması önerilmektedir. En önemli avantajı ise diğer teknolojilere kıyasla, spot başına 10 ms ile 30 kat daha hızlı lazer uygulama süreleri ile hekim ve hasta konforunu arttırmasıdır.^[3]

Lazer uygulaması şöyle yapılır. Öncelikle hastanın termal sınırını bulmak için, tek bir atış ile en düşük güçte başlayıp kademeli olarak artırma yapılarak görünür bir yanık noktası gözlemek gerekir. Bu atış ödemli alan dışında normal bir retina alanına uygulanır. İstenilen retina alanı ödemli alan dışı olup bir o kadar da yakın olabilmelidir. Yani bu alan normal/sağlıklı doku alanı olmalıdır. Atış yapılan alanda termal eşik belirlenince bu güç EpM tedavide % 30 oranında azaltılmalı ve sonrasında uygulanmalıdır. Landmark tercihinin açık veya kapalı olması hekimin isteğine bağlıdır (Resim 3).



Resim 3: NRT (EpM) lazer ve parametreler

Vujosevic ve arkadaşları^[18], 12 ayda eşik altı lazer ve konvansiyonel lazer tedavisi uyguladıkları olguların sonuçlarını bildirmişlerdir. Mikroperimetri ile belirlenen merkezi retinal duyarlılığın eşik altı lazerde arttığını buna karşın konvansiyonel lazer grubunda azaldığını, ancak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EIDGK) ve merkezi fovea kalınlığı (MFK) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Wang ve arkadaşları^[19] tavşanlarda ve ratlarda NRT (EpM) lazer uygulaması sonrası lazerin etkinliğini ısı şok proteini (Heat shock protein-HSP) ekspresyonunu ölçerek tespit etmişlerdir. Fotoreseptör hasarının görev döngüsüne bakılmaksızın ortalama güç ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Konfokal mikroskopide iki tabakanın HSP'yi eksprese ettiği belirlenmiştir. RPE'ye ek olarak, Bruch membranının altında muhtemelen koryokapillariste HSP ekspresyonunun görülebildiği ve koryokapillaristeki hücrelerin RPE'den daha düşük değerlerde HSP'yi eksprese edebileceği belirtilmiştir. Kısa görev döngüsü olan subliminal (mikropulse) modülasyon lazer ile ısının RPE ve koroidden yayılımının azaldığı fakat bu işlemin hasar yapmayan retinal lazere (NRT-EpM) üstünlüğü olmadığı iddia edilmiştir.^[20]

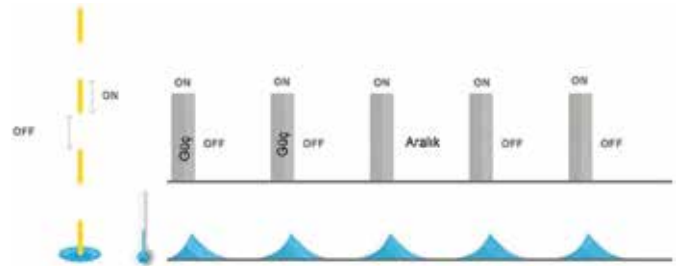
Santral seröz korioretinopati (SSKR) hastalarında NRT (EpM) lazer uygulaması sonrası 3 ay içinde ortalama MFK'da 80 mikron azalma olduğu ve EIDGK'de 9 harf artışı olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak NRT (EpM) lazer uygulamasının 12 aylık takipte etkin ve güvenilir olduğu ancak NRT (EpM) lazer ayarlarının iyi standardize edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.^[21]

DMÖ olgularında NRT (EpM) lazer etkinliğinin merkezi fovea kalınlığı 300 mikron altı olan olgularda ortaya çıktığı görüşü hâkimdir. Bizim de klinik tecrübemiz bu yöndedir.

SUBLİMİNAL (MIKROPULSE) LAZER

Fotokoagülasyonda bir ışın demetinin enerjisi pigmentli yapılar tarafından emilir. Enerjinin bir kısmı da ısıya dönüşür. Lazer atışı gereğinden fazla sürerse bu aşırı ısı artışı doku harabiyetine yol açar. Lazer uygulanan fotoreseptör yerini daha az oksijen tüketen, daha az vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salınımı yapan ve daha az ödem oluşturan gliyal hücrelere bırakmaktadır. Maküla hastalıklarında yapılan lazer tedavisinde skar dokusu istenen bir cevap değildir.^[20]

Subliminal (mikropulse) lazer, dokuların darbeler (pulse) arasında soğumasına ve termal oluşumun azaltılmasına olanak tanıyan kısa, tekrar eden mikrosaniye aralıklara kesilmiş bir dalga lazer ışınına sahiptir. Lazer "on" zamanı puls süresini belirtirken "off" zamanı her atımın ısı azaltılmasına ve ısı izolasyonuna izin veren pulsar arasındaki zamana tekabül eder.^[22] "On" ve "off" zamanı arasındaki oran çalışma döngüsü (duty cycle) olarak bilinir (Resim 4).



Resim 4: Subliminal (mikropulse) lazerde görev döngüsü.

Örneğin; %5 çalışma döngüsü demek, her açık olan 100 mikrosaniye enerjiyi kapalı olduğu 1900 mikrosaniye zaman dilimi takip eder. Bu kapalı olan zaman diliminin uzun olmasının nedeni, retina iç tabakasında oluşabilecek olan termal hasarın elimine edilebilmesi için gereken soğuyabilmeyi sağlayabilmektir. Tek bir lazer atışında bu döngü birçok kez tekrar edilir. Çalışma döngüsü ne kadar düşükse, ısı azalması o kadar çok olur. Çoğu yayında önceleri %15'lik çalışma döngüsü kullanılırken, hayvan çalışmaları ve klinik deneyimler %5 çalışma döngüsünün daha verimli ve güvenli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Subliminal (mikropulse) lazerler, konvansiyonel lazerlere göre ortalama olarak 50 kat daha az lazere maruz kalma süresine sahiptir. Termal doku hasarının maruz kalınan lazer süresi ile orantılı olması nedeniyle, kısa bir çalışma döngüsünün yalnızca retina

pigment epiteli sıcaklığını arttırması beklenir. Subliminal (mikropulse) lazer fotoreseptörlere ve/veya koryopakillari-se zarar vermez. Bu lazerle tedavi edilen gözlerde eşik lazer tedavilerinde görülen lazer sonrası pigment değişiklikleri, skotom, renk görme kaybı ve kontrast duyarlılığında azalma gelişmemektedir. Subliminal (mikropulse) lazer, güvenliği nedeniyle maküla hastalıklarında sınır olmadan tekrarlanabilmektedir.^[21,22] Lazerle RPE hücre stimülasyonunun, ödemi azaltan sitokinlerin salınmasına yol açtığı ve bu sitokinlerin lazerin ortaya çıkardığı faydalı etkilerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.^[23]

Subliminal (mikropulse) lazerler kızılötesi (810 nm), sarı (577 nm) ve yeşil (532 nm) dalga boylarında kullanılmaktadır. Bu teknolojiye ait İridex firmasının cihazı mikropulse lazer olarak adlandırılırken Quantel markasında bu teknoloji subliminal lazer olarak adlandırılmaktadır. Quantel cihazında ilave bazı özellikler vardır. Bunlardan biri sürdürme modudur (Resume). Subliminal lazerde bir atış 200 ms sürmektedir, yani bir grid lazer için 25 atış yapmak ortalama 6 saniye almaktadır. Subliminal lazerlerde sürdürme modu ile seçilmiş paternde lazere ara vermek ve sonrasında yeniden başlamak mümkün olmaktadır. Bu modda lazer atışları ya bir kere ateşleme ile yapılmakta ya da tüm patern eş zamanlı olarak ateşlenmektedir. Eğer beklenmedik aşırı göz hareketleri olursa koruma kalkını devreye girerek lazer durdurulmaktadır. Örneğin patern atış tamamlanmadan hasta hareket ederse lazer kapalı duruma kolayca getirilebilmektedir. Tekrar hastayı doğru grid paterne ayarladığımızda lazer kaldığı yerden devam edebilmektedir.^[21] Ayrıca Quantel cihazında tedavi protokolü geliştirilmiştir. Başarılı bir tedavi için üç nokta ön plana çıkmaktadır. Bunlardan biri yoğun tedavidir (birleşik lazer spotları-aralıksız lazerler). Diğer %5 görev döngüsüdür. Bir diğeri de hedeflenen dokuya terapötik atış göndermeyi sağlayan ideal boyut olan 160 µm atış boyutudur. Ayrıca İridex cihazında 50, 100, 200, 400 mikronu içeren 4 ayar bulunurken Quantel cihazında 50-400 mikron arasında istenen boyutlar panfokal zoom özelliğiyle ayarlanabilmektedir.

Subliminal (mikropulse) lazerin en yaygın iki uygulama şekli vardır.

Birinci yöntemde hastanın termal sınırını bulmak için, tek bir atışı en düşük güçte başlayıp kademeli olarak artırarak görünür bir yanık noktası gözlemlenmelidir. Eşik değer yanığı nadiren gözlemlenmektedir. Bu atış ödemli alan dışında normal bir retina alanına uygulanır. İstenilen retina alanı ödemli alan dışı olup bir o kadar da yakın olabilmelidir. Yani bu alan normal/sağlıklı doku alanı olmalıdır. Çalışmalarda Kafkas ırkında görünür reaksiyon elde edilen aralığın 1000mW ile 1400 mW olduğu bildirilmektedir. Atış yapılan alanda termal eşik belirlenince bu güç micropulse tedavide %50 oranında azaltılmalıdır (Resim 5).^[21]

Önerilen ayar; 160 mikron spot çapı, 200 ms uygulama süresi %5 görev döngüsü ve spotlar arasında hiç boşluk kalmadan bitişik atış yapılmasıdır (spacing 0).

İkinci yöntemde tedaviye her zaman ödem alanının dışında arkadların hemen dışında bir yere lazer yanığı oluş-



Resim 5: Subliminal (mikropulse) lazer ve parametreler

turarak başlanılır. Seksen mW'lık bir güçle başlayarak fokal lazerin klasik gri-beyaz lazer spotu görülene kadar güç artırılır. Daha sonra da testte belirlenen güç 3 katına çıkartılarak subliminal (mikropulse) moda geçilir. Örneğin eğer 100 mW'lık bir güçte istenilen lazer spotu elde edildiyse, tedavi 300 mW güç, 200 ms uygulama süresi ve %5 çalışma döngüsü ile uygulanır.

Özellikle transfoveal tedavi sırasında, fototermik etkiyi minimize etmek için çalışma döngüsünde % 5'ten daha büyük bir değer kullanılmamalıdır. Subliminal (mikropulse) lazer sonrası görsel bir retinal spot oluşmadığından her seferinde her hasta için güvenlik test spotu oluşturulmalıdır.^[24] Direkt olarak fovea çevresine tedavi uygulanabilir. Bu uygulama birçok uygulayıcıyı endişelendirse de, bu tekniğe ikincil gelişen skotomu olan tek bir hasta bile rapor edilmiştir. Uygulanan lazer spotlarının sıklığı arttırılmalıdır. Şu anda lazer spotlarını %5 görev döngüsü ile aralarında boşluk olmayacak şekilde uygulama önerilmektedir. Hatta daha yoğun uygulanan lazer spotları bile klinik, anjiyografik ve tomografik olarak görünür bir lazer yanığı oluşturmamaktadır.^[24]

Subliminal (mikropulse) lazerler öncelikle maküla hastalıklarının tedavisinde kullanılırlar. Subliminal (mikropulse) lazer, diyabetik maküla ödemi (DMÖ), retinal ven tıkanıklığı (RVT), proliferatif diyabetik retinopati, santral seröz koryoretinopati, retinal makroanevrizmalar, radyasyon retinopatisi, juxtafoveal telenjektazi ve kalsifiye üveitik kistoid maküler ödem (KMÖ) gibi çeşitli maküla hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde OCT rehberliğinde bu ödemli alanlar tedavi edilebilir. Santral seröz koryoretinopatili vakalarda indosiyanin yeşil anjiyografi ve floresein anjiyografi rehberliğinde, indosiyanin yeşil anjiyografide mid fazda hiperfloresans ve floresein anjiyografide mid fazda hot spot alanları tedavi edilmektedir.

Friberg ve Karatza,^[18] DMÖ için 810 nm dalga boylu subliminal (mikropulse) lazer ile sürekli (continuous) diyet lazer kullanılarak maküla hastalıklarının tedavisinin sonuçlarını 1997 yılında yayınlamışlardır. Bu çalışmaya 126 hasta alınmış ve subliminal (mikropulse) lazerin etkili olduğu, ancak argon lazerden daha zor kullanıldığı belirtilmiştir. Lazer sonrası 6. ayda, yeni tedavi edilen diyabetik maküla ödemi

olan hastaların % 76'sında ve önceden tedavi edilen hastaların % 67'sinde maküla ödeminde düzelme olduğu ve her iki uygulamanın da başarılı olduğu bildirilmiştir.^[25]

Diyabetik maküla ödemi az olan ve görme keskinliği 20/50'den daha iyi olan az sayıdaki hastada subliminal (mikropulse) lazer ilk tercih tedavi şekli olarak kullanılmaktadır. Ayrıca anti-VEGF tedavisi sonrası belirgin bir iyileşme gözlemlenince ve santral maküla kalınlığı 300-350 mikrondan az olunca subliminal (mikropulse) lazer tedavisinin kullanımı da önerilmektedir. Tedaviden sonra etkinliği değerlendirebilmek için 2-3 aylık takip gerekmektedir. Takip sıklığındaki bu azalmayı hastaların çok sevdiği de akılda tutulmalıdır. Anti-VEGF enjeksiyonlarına olumlu cevap vermeyen hastalarda steroid implantlarından da yararlanıla bilinmektedir. Eğer hasta steroidlere olumlu yanıt verir ve santral maküla kalınlığında azalma olursa yine subliminal (mikropulse) lazer tedavisi denenebilir. Ayrıca hem anti-VEGF hem de steroidlere olumlu cevap vermeyen bazı hastalarda subliminal (mikropulse) lazer tedavisinin etkin olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu hasta grubunda vitrektomiye başvurmada önce bu tedavinin denenmesi önerilmektedir.^[24]

Mansouri ve arkadaşlarının çalışmasında^[26] diyabetik maküla ödemi olan 58 hastanın 63 gözü başlangıçtaki MFK'ya göre iki gruba ayrılmıştır. Grup 1 MFK ≤ 400 mikron, Grup 2 MFK >400 mikron olan olgulardan oluşmuştur. Lazer sonrası Grup 1 de MFK'da ortalama 55 mikron azalma ve EİDGK'da 0,2 log MAR artış sağlanırken Grup 2'de MFK ve EİDGK'da anlamlı bir değişiklik belirlenmemiştir. Ayrıca lazere ait olumsuz bir etki kaydedilmemiştir. Figueria ve arkadaşları^[27] subliminal (mikropulse) lazer sonrasında dördüncü aydan sonra MFK'da daha fazla azalma olmadığını vurgulamışlardır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada kronik SSKR tedavisinde 577-nm subliminal (mikropulse) lazer tedavisi ile erken dönemde olguların büyük kısmında anatomik düzelme elde edildiği belirtilmiştir.^[28] Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada kronik SSKR olgularının bir kısmına fotodinamik tedavi, diğer kısmına subliminal (mikropulse) lazer uygulanmıştır. EİDGK ve MFK açısından iki grup arasında fark olmadığı, subliminal (mikropulse) sarı lazerin herhangi bir yan etki olmaksızın kronik SSKR tedavisinde kullanılabileceği ve görünür retinal skarlaşmaya neden olmaksızın subretinal sıvının emilmesine neden olabileceği belirtilmiştir.^[29]

DMÖ olgularında subliminal (mikropulse) lazer etkinliğinin merkezi fovea kalınlığı 300 mikron altı olan olgularda ortaya çıktığı görüşü hâkimdir. Bizim de klinik tecrübemiz bu yöndedir.

SONUÇ

Diyabetik popülasyon ve proliferatif diyabetik makülopati nedeniyle tedavi edilmesi gereken hasta sayısı dramatik bir hızla artmaktadır. Anti-VEGF ajanlardan ve tek başına uygulanan diğer tedavi yöntemlerinden daha iyi sonuçlar elde edilse de çeşitli tedavi seçeneklerini el altında bulundurmak

önemlidir. Böylece tedavi her hastanın ihtiyacına göre adapte edilebilir. Yeni lazerler, anti-VEGF/steroid tedavisine tamamlayıcı tedavi olarak uygulanabilmekte ve fovea yakınına tedavi ederken yeni lazerler daha güvenle kullanılabilmektedir.

NRT (EpM) algoritmasında, lazer gücü çok kısa darbeler kullanarak görünür lezyona titre edilir. Hayvan deneylerinde, EpM ölçeğinde doku hasarının %30'un altında tespit edilebileceği, ancak HSP ekspresyonunun %20'nin üzerinde başladığı belirlenmiştir.^[17] Bu nedenle NRT'nin klinik uygulamaları için lazer EpM ölçeğinde %30'a ayarlanır.

Subliminal (mikropulse) lazer uygulaması ise retinada hasara neden olmadan etkili bir lazer tedavisi olarak kullanılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ışığında, kabul edilmiş hastalık tip ve evrelerinde subliminal (mikropulse) lazer tedavisi retinada hasar yapmadığı için iyi bir görme keskinliği sağlamaktadır ve aynı bölgeye belirli zaman aralıklarında tekrar tekrar uygulaması da bir fayda olarak ortaya çıkmaktadır.

NRT (EpM) lazer uygulamasının subliminal (mikropulse) tedaviden farkları vardır. Birincisi; subliminal (mikropulse) tedavide herhangi bir iz görülemez iken NRT (EpM) de landmark işaretleme ile önceki tedavi yerleri izlenebilmektedir. İkincisi, subliminal (mikropulse) lazerde, bir dizi halinde çok kısa atışlar yapılmakta ve tek bir sürekli (continuous) atış 100 eşit parçaya bölünmekte ve her bir parçada, arada enerjinin kapalı olduğu bir süre bulunmakta ve termal etki gözlenmemektedir. Bir diğer şekli ile bu atış teknolojisi fotositumilasyon olarak adlandırılmakta ve dokuda hasara neden olacak termal bir etki oluşturmamaktadır. NRT (EpM) ise klasik lazerlerdeki gibi sürekli (continuous) lazer yapısına sahip, fakat gücü ve süresi azaltılmış bir termal lazer olarak görev yapmaktadır. Üçüncüsü, NRT (EpM) de sürekli (continuous) termal lazerin süresi 15 ms gibi çok kısa süreye ayarlandığı için bu tedavi çok hızlı uygulanabilmektedir. Bu açıdan bakılınca subliminal (mikropulse) tedaviden 30 kat daha hızlı yapılabilmektedir. Ancak NRT, bütün bu güç ve hız azaltma algoritmasına rağmen subliminal (mikropulse) lazer teknolojisine göre daha yüksek termal etkiye sahiptir.

Yeni lazer teknolojileri, intravitreal anti-VEGF/steroid enjeksiyonlarının öncesinde ve sonrasında kullanılabileceği gibi kombine olarak da uygulanabilmektedir. Ayrıca eşik altı ve subliminal (mikropulse) lazerin panretinal olarak uygulanabileceği ve etkinliğinin olduğu kısıtlı sayıda çalışma ile bildirilmektedir.^[30]

KAYNAKLAR

- 1- Loewenstein A. Laser Use and the Future of Retina Practice. Retina Today. 2015; July/August: 34-36.
- 2- Çıtırık M, Teke MY. Lazer Kullanımının Güncel Retina Pratiğindeki Yeri. <http://www.retinaclub.com/> Son Güncellenme Tarihi 01/07/2017
- 3- Stanga P. Subthreshold Retinal Treatment with Yellow 577-nm PASCAL Laser. Retina Today. 2013; 2013 January/February: 77-80.
- 4- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 2015; 372(13): 1193-203.

5- Kiss S, Liu Y, Brown J, Holekamp NM, Almony A, Campbell J, Kowalski JW. Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 1611-21.

6- Karaçorlu M. Diyabetik Makula Ödeminin Lazer Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2013;6(1):105-12.

7- Muqit MM, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, Turner GS, et al. Laser tissue interactions. *Ophthalmology*. 2010 ; 117(10): 2039,2039.e1.

8- Muqit MM, Denniss J, Nourrit V, Marcellino GR, Henson DB, Schiessl I, et al. Spatial and spectral imaging of retinal laser photocoagulation burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(2): 994-1002.

9- Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, et al. Barely visible 10-millisecond pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(6): 979-986.e2.

10- Muqit MM, Young LB, McKenzie R, John B, Marcellino GR, Henson DB, et al. Pilot randomised clinical trial of Pascal TargETed Retinal versus variable fluence PANretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97(2): 220-7.

11- Ober MD, Hariprasad SM. Retinal lasers: past, present, and future. *Retina Physician*. 2009;6(1):36-39

12- Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach* (6th ed.), Butterworth-Heinemann, Oxford, United Kingdom (2007), pp. 566-584.

13- Balles MW, Puliafito CA, D'Amico DJ, Jacobson JJ, Birngruber R. Semiconductor diode laser photocoagulation in retinal vascular disease. *Ophthalmology*. 1990; 97(11): 1553-61.

14- Sramek CK, Leung LS, Paulus YM, Palanker DV. Therapeutic window of retinal photocoagulation with green (532-nm) and yellow (577-nm) lasers. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012; 43(4): 341-7.

15- Kerimoğlu H. Diyabetik Retinopatide Tedavi; Lazer Tedavisi. *Ret-Vit Özel Sayı* 2014; 22: 69-73.

16- Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103(2):1796-1806.

17- Lavinsky D, Wang J, Huie P, Dalal R, Lee SJ, Lee DY, Palanker D. Non-damaging Retinal Laser Therapy: Rationale and Applications to the Macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(6): 2488-500.

18- Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midena E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: sub-

threshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina*. 2010; 30(6): 908-16.

19- Wang J, Quan Y, Dalal R, Palanker D. Comparison of Continuous-Wave and Micropulse Modulation in Retinal Laser Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(11): 4722-4732.

20- Fauser S, Chong W. Basic Principles of MicroPulse Lasers. *Retina Today*. 2015; 10 (8): 1-2.

21- Wood EH, Karth PA, Sanislo SR, Moshfeghi DM, Palanker DV. Nondamaging Retinal Laser Therapy for Treatment of Central Serous Chorioretinopathy: What is the Evidence? *Retina*. 2017; 37(6): 1021-1033.

22- Agrawal KK, Gentile RC. Evolution of Retinal Laser Photocoagulation: Pattern, Navigated, and Micropulse. *Retinal Physician*. 2015; 12 (3): 22-27.

23- Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, Spink CJ, Musch DC. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina*. 2012; 32(2): 375-86.

24- Luo CK. Micropulse Laser Therapy: Not The Emperor's New Clothes. *Retina Today*. 2015; 10(7): 85-87

25- Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*. 1997; 104(12): 2030-8.

26- Mansouri A, Sampat KM, Malik KJ, Steiner JN, Glaser BM; Medscape. Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye (Lond)*. 2014; 28(12): 1418-24.

27- Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JE, et al. 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(10): 1341-4.

28- Baz Ö, Yılmaz İ, Alagöz C, Yazıcı AT, Özkaya A, Taşkapılı M. Kronik Santral Seröz Koryoretinopati Tedavisinde Eşik Altı Micropulse Sarı Lazerin (577 nm) Kısa Dönem Etkinliği. *Ret Vit* 2017; 26(2): 133-137.

29- 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. *J Ophthalmol*. 2016;2016:3513794.

30- Luttrull JK, Musch DC, Spink CA. Subthreshold diode micropulse pan-retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2008; 22(5): 607-12.



Doç. Dr. Mehmet ÇİTİRİK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankasında Asistanlık eğitimini tamamlayarak göz hastalıkları uzmanı oldu. Sonrasında SB Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde göreve devam etti. 2012 yılında Doçent oldu ve halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğretim Görevlisi olarak aynı hastanede göreve devam etmektedir. 50 den fazla Uluslararası makalesi ve 70 den fazla Ulusal makalesi bulunmaktadır. Türk Oftalmoloji Derneği Tıbbi Retina, Cerrahi Retina, Oküler Travma ve Temel Eğitim ve Mesleki Planlama birim üyesidir.