

Deneysel Tavşan Modelinde Frequency Doubled 532 nm Nd: YAG Laser ile Oluşturulan Retinal Fotokoagülasyonda Doz-Yanıt Etkisi; Histopatolojik Değerlendirme

Mustafa Güzey (*), Ahmet Satıcı (*), İlyas Özardalı (**), Muharrem Bitiren (**), Sezin Karadede (***)

ÖZET

Amaç: Deneysel tavşan modeli üzerinde frequency doubled 532 nm Nd:YAG laser ile uygulama süresi ve güç düzeyi değiştirilerek oluşturulan fotokoagülasyonlar sonrasında retinadaki histopatolojik değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 10 pigmente tavşanın bir gözünde güç 200 mW düzeyinde sabit tutulup uygulama süresi 0.2, 0.5, ve 1.0 saniyeye artırılarak 2-3 mm aralıklarla 4x4 yanıktan oluşan ayrı ızgara paternleri oluşturulmuştur. Diğer gözde ise uygulama süresi 0.2 saniye olarak sabit tutulup güç düzeyi 200, 400, 800 mW ye artırılarak aynı şekilde ızgara paternleri oluşturulmuştur. 7. günde tavşanlar sakrifiye edilerek ışık mikroskopisi ile histopatolojik değerlendirme gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Histopatolojik incelemede klinik olarak da belirgin olan bir doz-yanıt etkisi gözlenmiş, hafif yanıklarda iç retinanın hücresel elemanları etkilenmezken ağır yanıklarda retinanın tüm katlarında hücresel kayıp gözlenmiştir. Ağır lezyonlar ve Bruch membran hasarlanması yüksek güç kullanılan örneklerde gözlenmiştir. Uzun uygulama süresinin seçildiği örneklerde ise ağır yanık bulgularına rastlanmamıştır.

Sonuç: Frequency doubled 532 nm Nd:YAG laser ile daha güçlü fotokoagülasyon etkisi oluşturmak için daha uzun uygulama sürelerinin seçilmesi, daha yüksek güç düzeylerine çıkılmasından daha emniyetli bir yöntem olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Frequency-doubled Nd:YAG laser, retinal fotokoagülasyon, uygulama süresi, güç düzeyi, histopatoloji.

SUMMARY

Dose-Response Effects of the Frequency Doubled 532 nm Nd: YAG Laser Photocoagulation in Rabbit Retina; Histopathologic Evaluation

Purpose: The purpose of this study is to investigate the histopathologic changes in retinal tissue following photocoagulation using frequency-doubled 532 nm Nd:YAG laser by altering the burn duration and power setting in an experimental rabbit model.

Methods: Frequency-doubled Nd:YAG laser photocoagulation was applied to 10 pigmented rabbits retina simulating scatter treatment. Clinically appearing mild, moderate and severe burns were created by altering the burn duration in one eye and by altering the power setting in

(*) Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

(**) Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

(***) Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 08.10.1999

Kabul Tarihi: 23.10.1999

the fellow eye. Treated rabbits were killed 7 days following treatment. Light microscopy was used to examine all sections.

Results: Histopathologic results demonstrated the clinically evident dose-response effect with sparing of inner retinal cellular elements with mild burns and full-thickness retinal cell loss with severe burns. Bruch's membrane ruptures were seen in severe spots placed with high power, but in none of the severe spots placed with long burn duration.

Conclusion: Longer burn duration appeared to be a safer way to produce a severe burn than higher power with frequency-doubled Nd:YAG laser in rabbit retina.

Key Words: Frequency-doubled Nd:YAG laser, retinal photocoagulation, burn duration, power setting, histopathology.

GİRİŞ

Özellikle son on yıl içinde laser fotokoagülasyonu, bir çok retina ve ön segment hastalığının tedavisinde en önemli yöntemlerden biri haline gelmiştir. Yaygın kullanımına karşın argon ve kripton laser tüpleri ile sağlanan fotokoagülasyon, zaman zaman oluşan güç sorunu, laser tüpünde gaz basıncı değişimiyle birlikte oluşan güç dalgalanmaları ve laser tüpünde zamanla ortaya çıkan yıpranma belirtilerinin görülmesi gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Sadece retinal epiteldeki pigment ve hemoglobin tarafından absorbe edilen dalga boylarının kullanıldığı, kolay taşınabilir, düşük maliyetli ve etkili laser cihazları, eski sistemlerin yerini almaktadır. Bu özellikler yeşil YAG laserde de mevcuttur (1).

Frequency-doubled (532 nm) yeşil Nd:YAG laser ilk kez 1971 yılında L' Esperance tarafından argon laser alternatif olarak önerilmiş olup iki laserin morfolojik etkileri benzer bulunmuştur (2). 532 nm Nd:YAG laserin retinal fotokoagülasyondaki etkinliği bir çok klinik ve deneysel çalışma ile ortaya konmuştur.

Işık mikroskopisine dayanan çalışmalarda yüksek hızda tekrarlayan uygulamalarla düşük güç düzeylerinde 532 nm Nd:YAG ve argon laserin benzer lezyonlar oluşturduğu gözlenmiştir (3,4). 532 nm Nd:YAG laser, standart elektrik kaynağını kullanan, soğutma sistemlerine gerek duymayan taşınabilir, ucuz ve biomikroskopa adapte edilebilen kullanışlı bir laser fotokoagülasyonu kaynağı olması ile bir çok avantaja sahiptir.

Bu çalışmanın amacı deneysel tavşan modelinde 532 nm Nd:YAG laser ile farklı uygulama süresi ve güç düzeyleri kullanılarak elde edilen doz-yanıt etkisinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Kullanmış olduğumuz frequency-doubled 532 nm Nd:YAG laser (Oculite GL, Iris Medical Instr.) de bir kripton ark lambası tarafından excite edilen Nd:YAG

kristali 1064 nm dalga boylu ışın oluşturmakta ve ikinci bir kristalle bu ışın 532 nm monokromatik yeşil dalga boyuna dönüştürülmektedir. Laser modülü fiberoptik kablo ile biomikroskopa adapte edilmiş olan optik sisteme bağlanmaktadır.

Çalışmaya ağırlıkları 2.5-3 kg arasında olan 10 adet pigmente tavşan dahil edilmiştir. % 0.5 tropikamid ve % 10 fenilefrin HCl ile pupiller dilatasyon sağlandıktan sonra steril şartlarda 20 mg/kg ketamine HCl ile genel anestezi oluşturulmuştur.

Arka kutupta orta hattın altında ve ona paralel olarak spotlar arasında bir spot genişliğinde alan bırakılan 4x4 spottan oluşan ızgara paternleri oluşturulmuştur. Izgara paternleri arasında 2-3 mm aralıklar bırakılmıştır. Bir gözde güç 200 mW ta sabit tutulurken, uygulama süresi 0.2, 0.5 ve 1.0 saniyeye getirilerek 3 ayrı ızgara oluşturulurken, diğer gözde uygulama süresi 0.2 saniyede sabit tutulup güç 200, 400, 800 mW'a getirilerek yine 3 ayrı ızgara paterni oluşturulmuştur. Tüm uygulamalarda spot büyüklüğü 200 µm olarak sabit tutulmuştur. Hafif, orta ve ağır yanıklar klinik olarak ayrılmıştır. Hafif yanıkta, yanığın ortasında hafif grileşme, orta yanıkta, yanığın ortasındaki beyazlık gri bir alanla çevrilmiş, ağır yanıkta yoğun beyaz bir merkezi yine beyaz bir alan çevrelemiştir.

Uygulamadan 7 gün sonra letal dozda intravenöz pentobarbital sodyum kullanılarak hayvanlar öldürülmüş ve göz küreleri enükle edilerek % 10 formalinde fikse edilmiştir. Standart parafine gömme ve ışık mikroskopisi için kesit alma işlemlerinden sonra hematoksilin-eozin ile boyanan preparatlardan mikrografik fotoğraflar elde edilmiştir.

BULGULAR

Klinik olarak daha yüksek güç düzeylerinde ve daha uzun uygulama süresiyle daha ağır yanıklar olduğu gözlenirken Bruch membran hasarlanması en yüksek güç düzeyinin seçildiği örneklerde gözlenmiş, uzun uy-

gulama süresinin seçildiği örneklerde ise bu tip ağır hasar bulgularına çok daha az rastlanmıştır.

Histopatolojik incelemede artan güçle birlikte ortaya çıkan sıkı bir doz yanıt etkisi dikkati çekmiştir. Hafif yanıklarda dış nükleer katlarda ve kısmen de iç nükleer katlarda koagülasyon nekrozu görülürken ganglion hücre katı hafif yanık örneklerinde etkilenmemiştir. Orta derecede ki yanıklarda hücre sel hasar daha iç retina tabakalarına doğru yayılmıştır. Ağır yanıklarda retinanın tüm katlarında hücre sel hasarlanma ve kayıp olduğu görülmüştür (Resim 1).

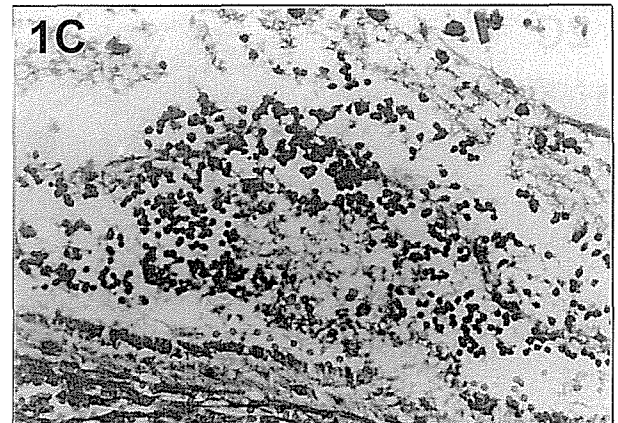
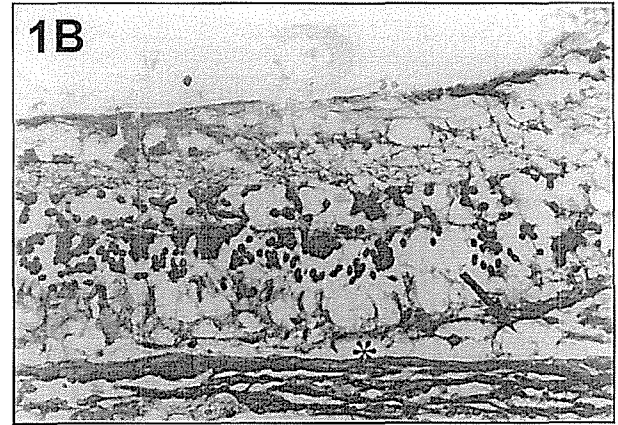
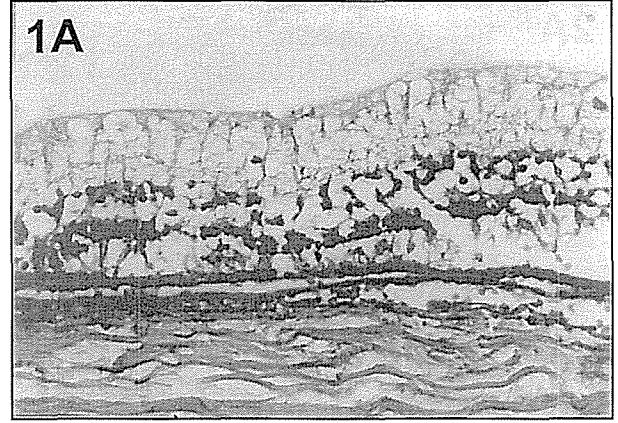
Benzer bir doz-yanıt ilişkisi güç düzeyi sabit tutulup uygulama süresinin progresif olarak artırıldığı örneklerde de gözlenmiştir (Resim 2). Fakat ciddi pigment epiteli ve Bruch membranı hasarları sadece en yüksek güç düzeyinin kullanıldığı örneklerde ortaya çıkmıştır. Yine skleral hasarlanma sadece yüksek güç uygulanan depigmente bölgelerde oluşmuştur. Uygulama süresinin artırıldığı standard yanıklarda skleral hasar gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

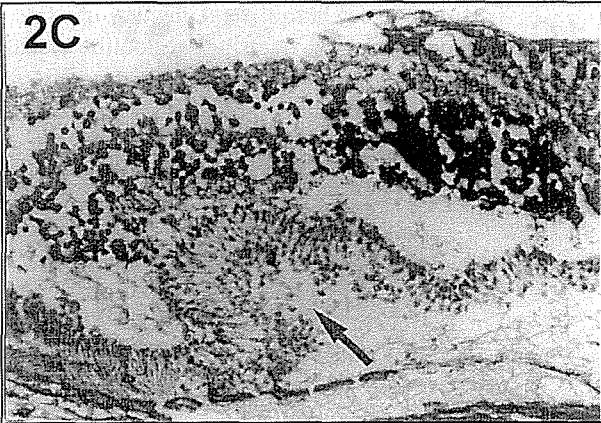
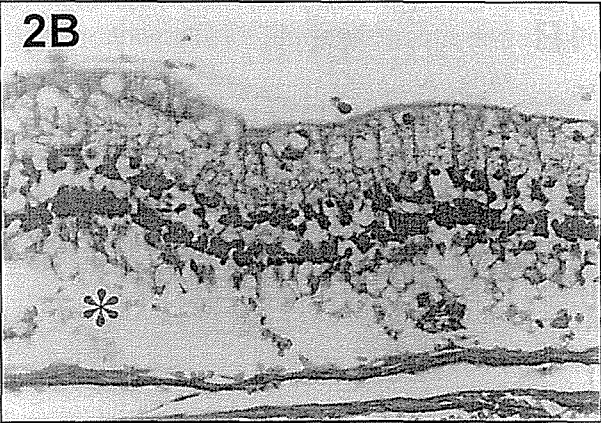
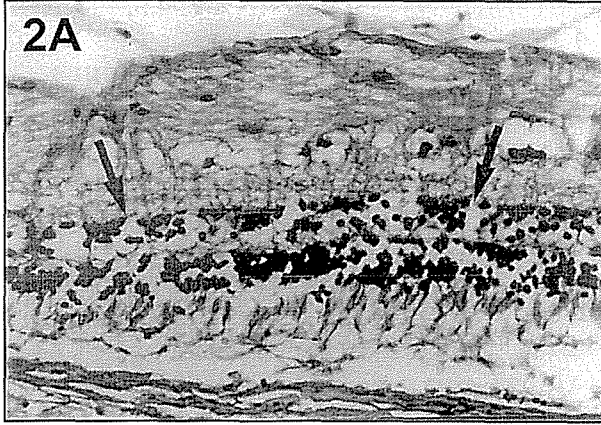
Laser enerjisinin doku tarafından absorbe edilmesi, termal, kimyasal ve mekanik doku etkilerine neden olur. Bu etkiler amaçlanan terapötik etkileri sağlamaları yanında dokuda oluşan istenmeyen yan etkilerden de sorumludurlar. Laser - doku ilişkilerinin araştırılmasındaki en önemli amaç terapötik etkinlik artırılırken yan etkileri en aza indirgeyen optimal laser parametrelerinin ortaya konmasıdır. Foton enerjisinin dokuda ısıya dönüşmesi en çok bilinen laser-doku ilişkisidir. Bu noktada laserin sıklıkla gelişmiş bir ısı kaynağı olarak kullanıldığını, ayarlanabilen parametreler ve çeşitli doku kromoforları için seçilen dalga boyları ve uygulama derinlikleri ile oldukça kesin bir uygulama kontrolü sağladığını söylemek mümkündür (5). Tüm hassas hesaplamalara rağmen fotokoagülasyonun oluşturduğu termal hasarın boyutları öngörülen farklı olarak ortaya çıkabilmektedir. Termal hasarın boyutlarının tahmin edilmesinde bazı önemli faktörler vardır. Bunlar ısının iletimi, yayılımı ve bu esnada dokuda oluşan değişimlerdir. Sonuçta oluşan termal hasarın boyutu laser maruziyetinin süre ve derecesine bağlı olmaktadır. Klinikte ısı iletiminin önemi, daha kısa uygulama sürelerinin seçilmesi ile hedeflenen spot büyüklüğüne daha yakın boyutlarda lezyonlar elde edilmesi ile kendisini göstermektedir.

Laser fotokoagülasyonunda oftalmoloğun kontrolünde olan parametreler süre, güç, spot büyüklüğü ve bazı sistemlerde dalga boyudur. Güç düzeyinin seçimi retinada oluşan termal hasarın sınırlı bir alanda kısıtlı

Resim 1. Tavşan retinasında 532 nm Nd:YAG laserle uygulama süresi 0.2 saniyede sabit tutulurken, 200 mW (1A), 400 mW (1B) ve 800 mW (1C) ile oluşturulan fotokoagülasyonun 7 gün sonrasında ait histopatolojik görünüm; Hafif yanık dış retinal hatlarda hafif nekroza yol açarken iç retinal katları etkilememiştir (1A). Orta derecede yanık dış retinal katlarda daha geniş bir alanı etkilemiş (*), ve retinal pigment epitelinden ayrılmasına (ok) neden olmuş dış nükleer ve dış pleksiform tabakaları etkilemiştir (1B). Ağır yanıkta retinanın tüm katlarında hasarlanma, olduğu pigment epitelinin ve Bruch membranının bütünlüğünü kaybettiği görülmektedir (1C).



Resim 2. Tavşan retinasında 532 nm Nd:YAG laser güç düzeyi 200 mW ta sabit tutulurken, 0.2 saniye (2A), 0.5 saniye (2B) ve 1.0 saniye (2C) ile oluşturulan fotokoagülasyonun 7 gün sonrasına ait histopatolojik görünümüler; Hafif yanık fotoreseptör dış segmentlerinde hasar oluştururken termal hasar zonu içinde (oklar) daha içteki hücre tabakaları fazla etkilenmemiştir (2A). Orta derecede yanık dış retinal katlarda daha geniş bir alanı etkilemiş ve retinal pigment epitelinden ayrılmasına (*) neden olmuştur (2B). Ağır yanıkta tüm retinal katları kapsayan bir likefaksiyon nekrozu dikkati çekmekte olup lezyonun merkezinde fotoreseptör dış segmentlerinin pigment epitelinden ayrıldığı (ok) ve retinada kıvrımlanma göze çarpmaktadır (2C).



kalması için oldukça önemlidir ve lezyon alanı ile güç düzeyi arasında sıkı bir bağıntı olup, bu bağıntı yukarıda tartışılan termal iletimle ilişkilidir.

Uygulama süresi de laser uygulamasının sonuçları üzerinde önemli etkilere sahiptir. Kısa süreli yoğun laser uygulamaları lezyonun orta bölgesinde daha yüksek ısı oluşumuna dolayısıyla ağır doku hasarına neden olur. Daha az yoğun ve daha uzun süreli bir uygulama ise dokuda ısı iletimi etkilerinin artmasına neden olur ve daha geniş, sınırları daha az belirgin bir lezyon oluşumu ile sonuçlanır. Klinik kullanımda retinal fotokoagülasyon oluştururken uygulama süresinin değiştirilmesi sonuçta oluşan retinal lezyonun boyutları üzerinde güç düzeyi değişimlerinden daha az etkilidir. Diğer parametreler değiştirilmeksizin sadece uygulama süresi artırıldığında ortalama lezyon boyutunda orta derecede bir artış olurken, lezyonun boyutları artırılmak istendiğinde güç düzeyi artırımı uygulama süresinin değiştirilmesinden çok daha fazla etkili olur (6,7).

Tavşan retinası, foveadan yoksun oluşu dışında anatomik olarak insan retinasına benzerlik göstermektedir. Genellikle eşik düzeyinde yanık oluşturmak için insan retinasında daha fazla enerjiye ihtiyaç vardır. Ancak doz-yanıt ilişkileri tavşanda çok daha ayrıntılı olarak dökümanite edilebilmektedir (8).

Smiddy ve ark. diod laserle oluşturulan endofotokoagülasyonda daha uzun uygulama sürelerinin şiddetli retinal yanık oluşturmak açısından güç düzeyinin artırılmasına göre daha emniyetli bir yol olduğunu bildirmiştir (9).

Devamlı dalga yapıları trans-skleral ve intravitreal Nd:YAG laser uygulamalarını konu alan diğer çalışmalarda da benzer histopatolojik sonuçlar bildirilmiştir (10,11).

Çalışmamız yeni bir cihaz olan frequency-doubled 532 nm Nd:YAG laser cihazı ile oluşturulan deneysel retinal fotokoagülasyonda değişen uygulama süreleri ve güç düzeylerinde ortaya çıkan doz-yanıt etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Bu çalışmada daha düşük güç ve daha uzun uygulama süreleri ile yanık oluşumunun daha yavaş olduğu böylece daha kontrollü bir şekilde yanık oluştuğu gözlemlendi. Benzer oftalmoskopik etkiler ortaya çıkmasına rağmen güç yerine süre artırılmasının ciddi retinal hasar riskini belirgin olarak azalttığı görüldü. Güç artırımının oluşan lezyonun boyutları üzerinde çok daha fazla etkili olabildiğine dikkat çekildi.

KAYNAKLAR

1. Jalkh AE, Pflibsen K, Pomerantzeff D, Trempe CL, Schepens CL: A new solid-state, frequency-doubled neodymium-YAG photocoagulation system. *Arch. Ophthalmol* 1988;106:847-9.
2. L' Esperance FA: Clinical photocoagulation with the frequency-doubled neodymium-YAG laser. *Am. J. Ophthalmol* 1971;71:631-8.
3. Mosier MA, Champion J, Liaw LH, Berns MW: Retinal effects of the frequency-doubled (532 nm) YAG laser: Histopathological comparison with argon laser. *Laser Surg Med* 1985;5:377-404.
4. Mosier MA, Champion J, Liaw LH, Berns MW: Delayed retinal effects of the frequency-doubled YAG laser (532 nm). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:1298-305.
5. Lin CP: Laser-Tissue Interactions; Basic Principles. In Stamper RL, Berlin MS Eds. *Lasers In Ophthalmology: An Update*, *Ophthalmology Clinics of North America* 1993;6 (3):381-91.
6. Mainster MA: Wavelength Selection in macular photocoagulation: Tissue optics, thermal effects and laser systems. *Ophthalmology* 1986;93:952-8.
7. Trempe CL, Mainster MA, Pomerantzeff O: Macular photocoagulation: Optimal wavelength selection. *Ophthalmology* 1982;89:721-8.
8. Geerates WJ, Berry ER: Ocular special characteristics as related to hazards from lasers and other light sources. *Am J Ophthalmol* 1968;66:15-20.
9. Smiddy WE, Hernandez E: Histopathologic results of retinal diode laser photocoagulation in rabbit eyes. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 693-8.
10. Peyman GA, Katoh N, Tawakol M, Khoobehi B, Federman J: Trans-scleral and intravitreal contact Nd:YAG laser application. *Retina.* 1987;7:190-7.
11. Puliafito CA, Deutsch TF, Boll J, To K: Semiconductor laser endophotocoagulation of the retina. *Arch Ophthalmol* 1987;105:424-7.