

Açık Açılı Glokomda Selektif Lazer Trabeküloplastinin Etkinliği♦

Ümit Aykan (*), Andrew G Iwach (**)

ÖZET

Amaç: Selektif LASER trabeküloplastinin (SLT) açık açılı glokomda etkinliğini araştırılmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada SLT yapılan 166 hastanın 208 gözü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Göziçi basıncında %20 düşüş sağlanması hali başarı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Son muayenede (ortalama 10.7 ay) ortalama GİB düşüklüğü -4,97 mmHg olarak saptanmıştır. Hastaların %66.28'inde %20'den fazla, %56.49 hastada ise %30'dan fazla GİB düşüklüğü saptanmıştır.

Tartışma: SLT'nin açık açılı glokom tedavisinde etkin olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: LASER trabeküloplasti, selektif LASER trabeküloplasti, açık açılı glokom

SUMMARY

The Effectiveness of Selective Laser Trabeculoplasty in Open Angle Glaucoma

Purpose: To assess efficacy of selective LASER trabeculoplasty (SLT) in open angle glaucoma (OAG).

Methods: Retrospectively, we reviewed 208 eyes (166 patients) that underwent SLT. Success was defined as a drop in IOP of at least 20%.

Results: At the last follow visit (mean of 10.7 months), the mean IOP reduction was 5.1 mmHg. A greater than 20% IOP drop was observed in 66.28% of patients. A greater than 30% reduction was seen in 56.49% of patients.

Conclusions: SLT appears to be an effective glaucoma treatment.

Key Words: LASER trabeculoplasty, selective LASER trabeculoplasty, open angle glaucoma

(*) Uzm. Dr., Gümüşsuyu Ask. Hst. Göz Servisi Taksim-İstanbul

(**) Assoc. Prof Dr., University of California San Francisco Glaucoma Research and Education Group, San Francisco CA

♦ Bu çalışma AAO Annual Meeting, Chicago October 15-18 2005 toplantısında poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Ümit Aykan, Gümüşsuyu Askeri Hastanesi Göz servisi Taksim-İstanbul
E-posta: umitaykan@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 20.11.2006

Kabul Tarihi: 23.12.2006

GİRİŞ

Farklı dalgaboylarında LASER'lerin trabeküloplasti açısından etkinliği uzun süredir araştırılmaktadır. Bunlar arasında günümüzde en çok argon LASER kabul görmüştür. Esasen günümüze dek incelenmiş tüm LASER'ler GİB düşürme sonuçları açısından ALT'ye eşdeğerdirler. Hepsi koagülasyon tarzında hasar oluşturarak, trabeküler ağda distorsiyona neden olmaktadır. İşte neden oldukları bu doku hasarı nedeniyle uygulanan tedavi sayısı ve tekrarlanan tedavilerde başarı oranı sınırlanmaktadır (1).

SLT glokomda klinik uygulamaya yeni sunulmuş bir teknolojidir (2-4). 532 nanometre dalgaboyundaki, çiftleştirilmiş frekanslı Nd: YAG LASER sadece pigment hücreleri hedef alırken, çevre yapıları ve pigment içermeyen hücrelere etki etmeyen optimal uygunlukta bir dalgaboyu olarak tespit edilmiştir (5). Bu LASER tipine özgü düşük güç ve kısa uygulama süresi seçici olarak pigmente trabeküler hücreleri hedef almaktadır. Elektron mikroskopisi ile, SLT uygulanmış hayvan modellerinde ve insan gözünde yapılan çalışmalar trabeküler ağ histolojisinde düşük derecede değişimler olduğunu göstermiştir (6).

SLT'de çiftleştirilmiş frekansta Nd: YAG sistemi, geniş 400 mikrometre ışın çapına ek olarak 3 nano-saniyelik atım süresi ile birleştirilmek suretiyle modifiye edilmiştir. Bu sistemde oluşan ısı miktarı son derece az olmaktadır. Oluşan bu ısının sadece ışınlanan hücrelere etki etmesi nedeniyle "selektif termolizis" adı verilmektedir (7). Komşu dokulara hasarın önlenmesinde ana mekanizma ise dokunun ısı salınım süresinden çok daha kısa süren atım süresine sahip olmasıdır. Böylece enerji kollateral hasara neden olmadan, pigmente hücrelerce emilmektedir (5).

İnsan gözünde açı bölgesine uygulanan LASER tedavileri sonrası GİB düşüklüğü oluşturan 3 mekanizma mevcuttur. Bunlar, mekanik, hücresel ve biyokimyasal mekanizmalardır. Mekanik teoriye göre, LASER'in yarattığı termal yanık dokuda kontraksiyona neden olmakta böylece yanık oluşmayan komşu bölgelerde trabeküler ağ kanalları daha genişçe açılmakta ve aköz dışaakımı artmaktadır. SLT termal hasar yapmadığı için bu mekanizma sadece ALT için öne sürülebilir. Hücresel teoride ise LASER uygulanan normalde bölünmeyen trabeküler endotel hücrelerde replikasyon uyarımı görevini yaptığı öne sürülmektedir. Ekstrasellüler matriksde değişiklik yapan ve Schlemm kanal geçirgenliğinde artışa neden olan sitokinlerin salınımı (İnterlökin-1 α ve β , TNF- α) da biyokimyasal bir mekanizma olarak öne sürülmektedir. Ülkemizde yapılan deneysel bir çalışmada SLT uygulananı sonrası tavşan aközünde ser-

best oksijen radikallerinin arttığı bildirilmiştir (8). Yine yapılan bir çalışmada LASER uygulananı sonrasında makrofajların migrasyonunda artış ve trabeküler ağdaki debrisin fagositozu da öne sürülen mekanizmalara eklenebilir (9).

Bu makalede SLT'nin açık açılı glokomda etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

2001- 2005 yılları arasında ABD'de Glaucoma Research and Education Group tarafından SLT tedavisi uygulanmış 166 hastanın 208 gözü çalışmaya alınmıştır. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri olarak; maksimal tolere edilebilen tedaviye yada daha önceden 180/360 derece ALT'ye (≥ 6 ay önce) rağmen kontrol edilemeyen açık açılı glokom (pigmenter ve psödoekfoliasyon glokomu dahil) varlığı, 18 yaşından büyük olmaları, her iki gözde görmenin olması ve çalışmaya gönüllü katılmaları olarak belirlenmiştir. Hastalara daha önce ALT yada periferik LASER iridotomi dışında herhangi bir glokom operasyonu veya başka bir intraoküler cerrahi uygulanmış ise, SLT dışı faktör etkinliğini ortadan kaldırmak amacıyla bu hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Hastalara LASER tedavisi uygulanım öncesinde Snellen görme keskinliği, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü, biyomikroskopik muayene ve gonioskopi, funduskopi ile birlikte optik sinir başı değerlendirilmesi içeren tam bir oftalmolojik muayene uygulanmıştır. LASER tedavisinden 6 hafta öncesine dek en azından iki kez GİB ölçümleri yapılmıştır. Ortalama değer preoperatif ortalama GİB değeri olarak kaydedilmiştir. Hasta onayları alındıktan sonra SLT işlemi Selecta 7000 (Q switched, frequency doubled, 532 nm Nd: YAG LASER- Lumenis®) cihazı kullanılarak, ortalama 69.34 (± 23.22) adet, 400 μ m spot büyüklüğünde ve trabeküler ağ merkezine hedeflenmiş, 3 nanosaniye süreli atımlar uygulanmıştır. Başlangıçta 0.8 mJ enerji düzeyi ile başlanmış ve enerji hava kabarcığı gözlenmesi esas alınarak azaltılmış ya da artırılmış, hava kabarcığı gözlendiği andan itibaren 0.1 mJ azaltılarak bu düzeyde tedavi sonuna dek sabitlenmiştir. Tedavide kullanılan güç 0.50 mJ ile 1.5 mJ arasında saptanmıştır.

Tedaviden bir saat sonra hastalar yeniden görülmüş ve GİB ölçüldükten sonra ön kamara reaksiyonlarının şiddeti gözlenmiştir. Çalışma süresince hastaların antiglukom ilaçlarının SLT tedavisi öncesindeki gibi sabit tutulmasına özen gösterilmiştir. Prosedür sonrası hiçbir hastaya topikal steroid yada nonsteroid antiinflamatuvar ilaç başlanmamıştır. Hastaların 1. hafta sonunda, takiben 1, 3 ve 6. aylarda kontrol muayeneleri yapılmıştır. Bu

Tablo 1. Olgulara ve gözlerle ait demografik ve tanısal özellikler

	n	%
Kadın	100	60.24
Erkek	66	39.76
50 yaş üstü	154	92.77
50 yaş altı	12	7.23
PAAG	172	82.69
Exfoliyatif glokom	19	9.13
Pigmenter glokom	11	5.29
NTG	6	2.88

muayenelerde görme keskinlikleri, ön kamara reaksiyon varlığı, GİB ve C/D oranları kaydedilmiştir. Başarı oranları Kriter A ve Kriter B olarak kaydedilmiştir. A Kriterine göre başarı; herhangi bir ilaç, LASER yada cerrahi girişime gerek olmaksızın, GİB'da %20 ya da daha fazla düşüş, B kriterinde ise aynı koşullarda GİB'da %30 yada daha fazla düşüş olarak tanımlanmıştır. Kriter A ve B 90 günden daha uzun izlem periyoduna sahip SLT uygulanmış 154 olguda araştırılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik veri analizleri SAS programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi, bu analizde $\alpha=0.05$ olarak kabul edilmiştir. Son muayenede preoperatif ortalama GİB değerinden farklılıkları değerlendirmede t testleri, gruplararası farklılıkları değerlendirmede ise ANOVA testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 166 hastanın ortalama yaşı 67.24 ± 12.16 yıl olup demografik ve tanısal özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

SLT öncesi ortalama GİB: 19.78 ± 5.16 mmHg, kullanılan anti-glokomatöz ilaç sayısı ise 2.17 ± 1.16 idi. SLT öncesi ortalama GİB: 19.78 ± 5.16 mmHg, kullanılan anti-glokomatöz ilaç sayısı ise 2.17 ± 1.16 idi. 67 hastada (%32.22) ALT hikayesi pozitif olup, bunlardan 36 hastada (%17.31) 180 derece, 31 hastada (%14.91) ise 360 derece ALT uygulanımı saptanmıştır. SLT tedavisi uygulanan trabeküler ağ bölgeleri olarak temporal 180° (66 göz, %31.73), nazal 180° (60 göz, %28.85), inferior 180° (16 göz, %7.69), superior 180° (4 göz, %1.92) oranlarında saptanmıştır. 61 gözde (%29.33) tedavi 360° , sadece 1 gözde ise (%0.48) 270° uygulanmıştır. Kullanılan en düşük LASER gücü ortalama 0.87 ± 0.58

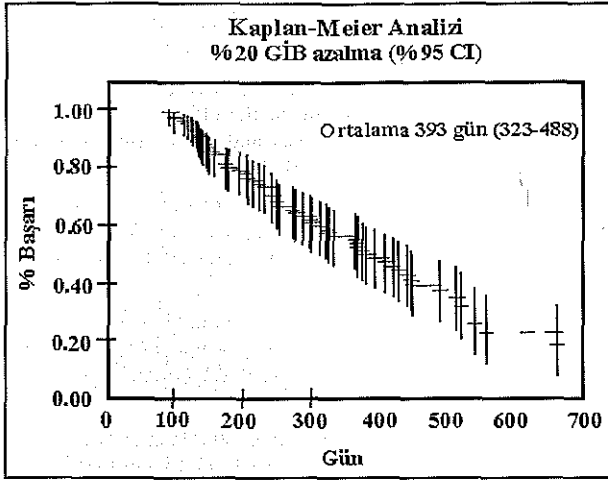
Tablo 2. SLT tedavisi sonrası 90 günden fazla süre ile izlenmiş hastalarda saptanan bulgular

	n	ortalama	Std.sapma	Std.hata	En az	En çok	p-değeri
GİB	154	15.08	4.25	0.34	8.00	40.00	
Δ GİB	154	-5.10	4.29	0.35	-17.00	4.00	$p < 0.0001$
İlaç sayısı	154	1.97	1.33	0.11	0.00	5.00	
Δ ilaç sayısı	154	-0.05	0.69	0.06	-3.00	2.00	$p: 0.0917$
%GİB düşüş	154	-0.38	0.32	0.03	-1.40	0.22	

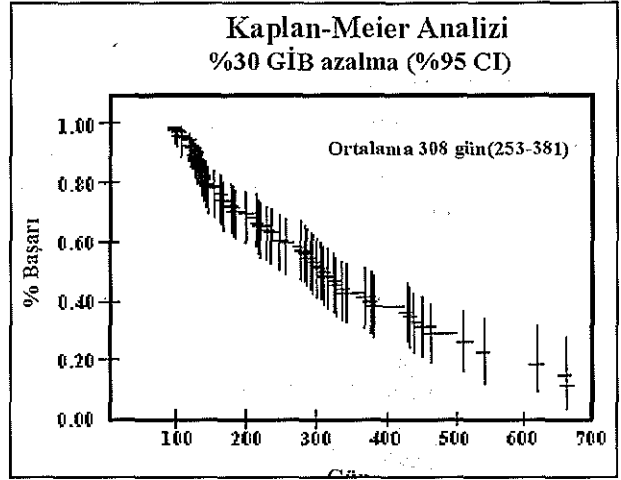
Tablo 3. GİB'da %20 (Kriter A) ve %30 (Kriter B) azalma frekansları

	frekans	%	Kümülatif frekans	% kümülatif frekans
GİB %20 düşüş				
Hayır	52	33.77	52	33.77
Evet	102	66.28	154	100.00
GİB %30 düşüş				
Hayır	67	43.51	67	43.51
Evet	87	56.49	154	100.00

Şekil 1. Kaplan-Meier analizi (Kriter-A)



Şekil 2. Kaplan Meier Analizi (Kriter B)



mJ, en yüksek ise 1.05 ± 0.19 mJ idi. SLT sonrası ortalama izlem süresi 309.49 ± 265.88 gün idi.

Son muayene döneminde, ortalama GİB 14.93 ± 4.42 mmHg olarak saptanmıştır.

90 gün üzerinde izlem sürecine sahip gözlerde, ortalama GİB azalması -5.10 ± 4.18 mmHg ($p < 0.0001$), ortalama kullanılan ilaç sayısında değişim ise -0.05 ± 0.69 ($p: 0.0917$) olarak saptanmıştır. Bu durumda hastaların %66.28'inde %20'den, %56.49 hastada ise %30'dan fazla GİB düşüşü hesaplanmıştır.

Tablo 2 ve Tablo 3'de frekanslar ile A ve B kriteri olarak tanımlanmış başarı oranları 90 günden fazla izlem periyoduna sahip gözlerde ($n: 154$) tanımlanmıştır. A ve B kriterlerine göre Kaplan-Meier sağkalım analizleri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada açık açılı glokomda SLT etkinliği araştırılmıştır. SLT sonrası GİB düşme zamanı oldukça değişkenlik göstermektedir. Ancak birinci günden sonra belirgin bir cevap genellikle saptanmaktadır. Yine de tedavinin yararlı olup olmadığına karar vermek için en azından 4-6 hafta beklemek uygun olacaktır. Bu çalışmada 90 günü aşkın süre ile izlenmiş hastalardan elde edilen sonuçlar incelenmiştir. Bu grup hastalarda ortalama GİB düşüşü -5.10 mmHg olarak saptanmıştır. Bu durumda %20'den fazla GİB düşüşü gerçekleşmiş hasta sayısı %66.28, %30'dan fazla düşüş gerçekleşmiş hasta sayısı ise %56.49 olarak hesaplanmaktadır. Bu bulgular ışığında, SLT'nin yaklaşık 5mmHg yada GİB'da %30 düşüş sağlayan etkin bir prosedür olduğunu ve çoğu hastada etkin bir terapötik girişim olarak kabul edilebilece-

ğini söyleyebiliriz. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur (3-10).

Şekil 1 ve Şekil 2'deki Kaplan-Meier sağkalım analizlerinde A ve B kriterlerine 90. güne dek erişilmiş olup, 90. günden itibaren A kriterine göre median 393. günde, B kriterine göre ise median 308. günde etkinlik ortadan kalkmaktadır.

ALT yıllar boyunca açık açılı glokomda standard bir LASER girişimi olarak kabul görmüştür (11). ALT'de 100ms atım süreli, sürekli dalgalı argon kullanılarak, trabeküler ağda fokal bir nokta üzerine ısı transferini sağlar. Böylece koagülatif bir yanık sonucu skar dokusu oluşur. Bu skar dokusu çevresindeki dokuda büzülme sonucu sıvı dışaakımında artış gerçekleşir. Buna karşın, ALT trabeküler ağda hasar oluşturur ve tekrarlayan tedavilerde skar miktarı giderek artar, GİB artışı gelişir ve açık açılı glokom meydana gelebilir. Yine pahalı oluşu, yüksek enerji gereksinimi, büyük boyutlu bir cihaz olması ve zamanla plazma tüp degradasyonu önemli dezavantajlarıdır (12).

SLT ise koagülasyon hasarı ve buna bağlı irreversible skarlaşma yapmaksızın ALT ile saptanan terapötik etkiyi oluşturur. SLT selektif olarak melaninden zengin trabeküler hücreleri hedefler, komşu melanin içermeyen hücrelerde termal hasar ve skar gelişmez. Ayrıca Nd:YAG LASER'ler daha ekonomik, küçük boyutta, daha uzun süreli olma gibi avantajlara da sahiptir. Yine hasta uyuncu, ucuzluk ve medikasyon gereksinimi olmayışı da ek avantajlarıdır.

Trabeküler ağ bozukluğu, açık açılı glokomda genellikle primer patolojidir. Antiglokomatöz ilaçların çoğunluğu trabeküler ağda etkin değilken, ALT ve SLT'nin etki mekanizması bu bölgeye yöneliktir. SLT

temel olarak mekanizması henüz tam olarak belirlenmemekle beraber, dışaakımı artıran bir tedavi etkinliğine sahiptir.

Birçok glokom ilacı kullanan hastalar açısından SLT'nin oluşturacağı bir diğer avantaj ise ilaç gereksinimi yada kullanılan ilaç sayısını azaltması ve böylece ekonomik ve yan etki azaltıcı bir rol oynamasıdır. İlaç bağımlılığının ortadan kalkması ile hastanın yaşam kalitesinde artış gerçekleşmektedir.

Yine SLT, ilaç uyuncu ya da tolerans problemi yaşayan hastalarda önerilebilecek bir girişimdir. Glokom hastalarının ilaçlarını ne derecede önemsedikleri ve kullandıklarını takip etmenin, ülkemiz şartları düşünüldüğünde hayli zor olduğu aşikardır. Bu nedenle LASER tedavileri primer açık açılı glokomun birinci basamak tedavisinde giderek önem kazanmaktadır. SLT birden fazla ilaç kullanan glokomlu hastalarda önerileceği gibi, tolerans problemi olan monoterapi hastalarında da bir seçenektir.

Bu çalışmada SLT uygulanan hastalarda brimonidini ile ön tedaviden ya da steroid veya nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımından kaçınılmıştır. Böylece gözde bir miktar enflamasyon oluşturulmuş ancak bu enflamasyonun baskılanmasından kaçınılmıştır. Makrofajları tedavi alanına çekecek hafif enflamasyonun SLT'nin GİB'ni düşürme etkisi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışma sonucunda PAAG tedavisinde ALT yerine SLT'ye geçilmesi, eşdeğer yada daha fazla etkinlik, daha az yan etki, ve daha iyi tekrarlanabilirlik gibi üstünlükleri nedeniyle mantıklı görünmektedir. Yine SLT açık açılı glokomda primer tedavi olarak, aktif enflamasyonu olan hastalar hariç tercih edilebilir. Monoterapide kullanılan ilaç gereksiniminide ortadan kaldırılabılır.

KAYNAKLAR

1. Reiss GR, Wilensky JT, Higginbotham EJ: Laser trabeculoplasty. *Surv Ophthalmol* 1991;35:407-428
2. Mermound A, Herbort CP, Schnyder CC, Noecker RJ, Marcellino G: Comparison of the effects of trabeculoplasty using the Nd:YAG laser and argon laser. *Klin Monatsbl Augenheilk.* 1992;200:404-406
3. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, et al: Q-switched 532-nm Nd: YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology* 1998;105:2082-2090
4. Damji KF, Shah KC, Rock WJ, Bains HS, Hodge WG: Selective laser trabeculoplasty vs. Argon laser trabeculoplasty: a prospective randomized clinical trial. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:718-722
5. Latina MA, Park C: Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and cw laser interactions. *Exp Eye Research* 1995;60:359-372
6. Kramer TR, Noecker RJ: Comparison of the morphological changes after selective laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology* 2001;108:773-779
7. Anderson RR, Parrish JA: Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983;220(4596):524-527
8. Güzey M, Vural H, Satıcı A, Karadede S, Doğan Z: Increase of free oxygen radicals in aqueous humour induced by selective Nd:YAG laser trabeculoplasty in the rabbit. *Eur J Ophthalmol.* 2001 Jan-Mar, 11(1)47-52
9. Alvarado JA, Murphy CG: Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1992 Dec; 110(12)1769-78
10. Kim YC, Moon CS, One year follow-up of laser trabeculoplasty using Q-switched Nd: YAG laser of 532 nm wavelength. *Ophthalmic Surg and Lasers* 2000 Sept-Oct;31(5):394-96
11. The Glaucoma Laser Trial Research Group. The glaucoma Laser Trial (GLT), II: Results of argon laser trabeculoplasty vs topical medicines. *Ophthalmology* 1990;97:1403-13
12. Bandello F, Brancato R, Lattanzio R, et al: Double frequency Nd:YAG laser vs. argon green laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: randomized study with long term follow-up. *Lasers Surg Med* 1996; 19: 173-6