

Argon Laser Trabeküloplasti (ALT) Uygulanmış Gözlerde Selektif Laser Trabeküloplasti (SLT) Etkinliği

Ümit Aykan (*), Andrew G Iwach (**)

ÖZET

Amaç: İlk kez SLT tedavisi uygulanmış olgular ile, daha önceden ALT tedavisi görmesine rağmen göziçi basınç (GİB) yüksekliği nedeniyle SLT ile yeniden tedavi edilen olgular karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Çalışma kapsamına 208 göz alınmıştır. Olgular primer olarak SLT yapılanlar (Grup A) önceden 180° ALT uygulananlar (Grup B) ve önceden 360° derece ALT uygulananlar (Grup C) olmak üzere üç grupta karşılaştırılmıştır. Bu 3 ana grup yine SLT yapılan kadran miktarı ve bölgesi göz önünde tutularak, alt gruplara ayrılmıştır. Son muayenede ameliyat öncesi ortalama GİB düzeylerinden farklılığı saptamak için t-testleri, gruplararası karşılaştırma için ANOVA testi uygulanmıştır.

Bulgular: A, B ve C ana gruplar, ortalama izlem süresi ve ameliyat öncesi ortalama GİB değerleri açısından eşdeğer bulunmuştur. Ancak ameliyat sonrası ortalama GİB değişiklik değeri sırasıyla ; -5.5 mmHg, -4.4 mmHg ve -3.5 mmHg olarak farklılık göstermiştir.

Tartışma: Gruplararası farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, SLT'nin ALT uygulanmış trabeküler alanda da GİB düşüklüğü oluşturabilecek etkinliğe sahip olduğunu ancak bu etkinliğin ALT uygulanmış alan arttıkça, azaldığını düşünmekteyiz.

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

SUMMARY

Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) Effectiveness in Eyes Pretreated With Argon Laser Trabeculoplasty (ALT)

Aim: To compare the effectiveness of SLT in patients who had a previous ALT treatment with patients without a history of ALT.

Materials and Methods: 208 eyes of 166 patients were divided into 3 major groups according to having a previous ALT treatment or not. Group A: no previous ALT, Group B: previous 180° ALT, Group C: previous 360° ALT. The major groups, then re-categorized according to the quadrantal relationship of the previous ALT and recent SLT procedures. Statistical evaluations were done by using ANOVA and t-tests.

(*) Uzm. Dr., Gümüşsuyu Askeri Hastanesi, Taksim-İstanbul

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

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

Mecmuaya Geliş Tarihi: 23.11.2006
Kabul Tarihi: 07.02.2007

Results: Within the major groupings, A,B and C are similar in mean follow-up and in baseline IOP. However they differ in the mean change in IOP, that being -5.5, -4.4 and -3.5 mmHg respectively.

Conclusion: Although the differences between treatment groups are not statistically significant, we conclude that SLT is effective in patients who had been treated by ALT, but the effect of SLT is inversely proportional to the range of the area previously treated by ALT.

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

GİRİŞ

Glokom tedavisinde LASER kullanımı uzun yıllardan beri uygulanmaktadır. Tablo 1'de glokom tedavisinde kullanılabilecek potansiyeldeki LASER'ler arası farklılıklar özetlenmiştir.

Bunlar arasında klinisyenlerin tecrübeleri daha çok medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda uygulanan ALT üzerinedir. Glaucoma Laser Trial (GLT) çalışmasında, açık açılı glokomda LASER'lerin primer tedavi amacıyla kullanılabileceği gösterilmiştir (1). Ancak ALT'ye ait yan etkiler primer olarak glokom tedavisinde yaygın kullanımını önlemiştir. ALT sonrası koagülasyon nekrozu ve skar oluşumu sonucu, GİB artışı ve periferik anterior sineşi oluşumu sıklıkla izlenmektedir. Bu nedenle ALT ile tedavi edilen olgularda tekrarlayan girişimler yapılamamaktadır (2). SLT bu dezavantajları gideren ve glokomun primer tedavisinde ALT yerine kullanılma konusunda ümit veren bir teknolojidir (3-5). SLT başlangıçta ALT'ye alternatif olarak geliştirilmiştir. Ancak klinik uygulamalar başladığında ALT'den belirgin farklılıkların varlığı gözlenmiştir. Özetle, SLT yeni bir tip LASER olup, farklı bir mekanizma ile doku ile en az etkileşim içinde olması ve ALT ile elde edilene benzer düzeyde GİB değişikliği gerçekleştirebilmesi nedeniyle ümit verici bir tedavi seçeneğidir.

Tablo 1. Çeşitli LASER'lere ait dalgaboyu ve atım sürelerinin karşılaştırılması

	DALGABOYU (nm)	ATIM SÜRESİ
ALT	514	0.1 saniye
532nm-YEŞİL LASER	532	0.1 saniye
SLT	532	3.0 nanosaniye
DİOD LASER	810	0.1 saniye
Q-SWITCHED Nd:YAG LASER	1064	3.0 nanosaniye

ALT ve SLT arasındaki farklılıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Trabeküler ağ, histolojik açıdan incelendiğinde, trabeküler ağ hücrelerinin fagositik fonksiyonu olduğu ve değişken miktarda melanin içerdiği görülecektir. ALT, koagülatif hasar ve skarlaşma oluşturur ve LASER tedavisi uygulanan alanda dışaakımı azaltır. Trabeküler ağ çalışmalarında ALT ile 50 µm'lik spotun geliştirdiği skarlaşma, giderek oklüzyona neden olmaktadır (6). Oysa SLT'de 400 µm spot ve 0.8 mJ/atım ile koagülatif hasar izlenmemektedir.

SLT de mekanizma "seçici fototermoliz" adını almaktadır. Bu etkinin oluşması için hücre içinde hedef olabilecek bir kromofor varlığı gerekmektedir. Ayrıca hücre içinde bu hedef ile yarışacak başka bir kromofor olmamalıdır. Trabeküler ağda kromofor pigmente hücreler içindeki melanindir. Hedef kromofor LASER enerjisini çevre dokudan daha iyi absorbe etmelidir. SLT'de ısı enerjisi sadece pigmente hücrelerde sınırlı kalmaktadır. Kısa LASER atımı ile ısı üretilebilmektedir. Seçici fototermolizde LASER atım süresinin hedef kromofordaki termal gevşeme süresinden daha kısa olması çevre doku hasarını önleyen bir mekanizmadır (5). SLT'de tüm açı için yaklaşık 100 atım yeterli olmaktadır.

SLT'de etki mekanizması tam olarak anlaşılamaştır. Biyofotoaktivasyona bağlı hücre uyarımı sonucu sitokin cevabı oluşturulur. Sitokinler, makrofajları bölgeye çeker. Makrofajlar hücrel debrisı temizler. SLT'ye biyolojik cevap dışaakım kolaylığını artırır ve sıvı, trabeküler ağ boyunca rahatça drene olur.

ALT ve SLT etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (7).

Bu çalışmada farklı olarak daha önce ALT uygulanan olgularda SLT etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma 2001-2005 yılları arasında, ABD'de Glaucoma Research and Education Group tarafından SLT tedavisi uygulanmış 166 hastanın 208 gözüne ait

Tablo 2. ALT ve SLT arasında farklılıklar

	SLT	ALT	ORAN
SPOT SAYISI	50 adet	50 adet	1
SPOT BÜYÜKLÜĞÜ	400 mikron	50 mikron	8:1
ENERJİ	0.8-1.4 mJ	400-600 mW	1:100
ETKİ	6 mJ/mm ²	40000 mJ/mm ²	1:6000
SÜRE	3 nanosaniye	100000000 nanosaniye	1:333333
HÜCRESEL CEVAP	Seçici termoliz	Seçici olmayan yüksek termal emilim	

bulguların analizi ile gerçekleştirilmiştir. Bu hastalar maksimal tolere edilebilen tedaviye ya da daha önceden 180/360° ALT uygulanmasına (≥6 ay) rağmen kontrol edilemeyen açık açılı glokom (pigmenter ve eksfoliasyon glokomu dahil) olgularından oluşmaktadır. Bu olguların tümü 18 yaşından büyük olup, çalışmaya gönüllü olarak katılmışlardır. Açık açılı glokom dışındaki glokom olguları ile daha önce ALT dışında herhangi bir glokom operasyonu ya da başka bir intraoküler cerrahi uygulanmış tüm olgular çalışma kapsamı dışındadır.

Hastalar 3 ana gruba ayrılmıştır. Gruplara ait özellikler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Hastalara SLT uygulanım öncesinde Snellen görme keskinliği, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü, biyomikroskopik muayene ve gonioskopi, funduskopi ile birlikte optik sinir başı değerlendirmesi içeren tam bir oftalmolojik muayene uygulanmıştır. SLT tedavisinden 6 hafta öncesine dek, en azından iki kez GİB ölçümleri yapılmıştır. Ortalama değer ameliyat öncesi 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 µm spot büyüklüğünde ve trabeküler ağ merkezine hedeflenmiş, 3 nanosaniye süreli atımlar uygulanmıştır. Başlangıçta 0.8 mJ enerji düzeyi ile başlanmış ve bu enerji düzeyi hava kabarcığı gözlenmesi esas alınarak azaltılmış ya da artırılmış, hava kabarcığı gözlenmediği andan itibaren 0.1 mJ azaltularak bu düzeyde tedavi sonuna dek sabitlenmiştir. Tedavide kullanılan güç 0.50 mJ ile 1.5 mJ arasında saptanmıştır.

Tedaviden 1 saat sonra hastalar yeniden görülmüş ve GİB ölçüldükten sonra ön kamara reaksiyonlarının şiddeti gözlenmiştir. Çalışma süresince hastaların antiglokom ilaçlarının SLT tedavisi öncesindeki gibi sabit tutulmasına özen gösterilmiştir. İşlem sonrası hiçbir hasta-

ya topikal steroid yada nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç başlanmamıştır. Hastaların 1. hafta sonunda, takiben 1, 3 ve 6. aylarda kontrol muayeneleri yapılmıştır. Bu 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 girişimine gerek olmaksızın GİB'da %20 ya da daha fazla azalma, B kriterinde ise aynı koşullarda GİB'da %30 ya da daha fazla azalma 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 ameliyat öncesi ortalama GİB değerinden farklılıkları değerlendirmede t testleri, gruplararası farklılıkları değerlendirmede ise ANOVA testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 166 hasta ve onlara ait 208 gözde ortalama yaş 67.24±12.16 yıl olup demografik ve tanısal özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

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. A, B ve C grupları arasında ortalama izlem süreleri (303.14, 323.47 ve 321.27 gün) ile ortalama ameliyat öncesi GİB'leri (19.84, 19.97 ve 19.32 mmHg) arasında farklılık saptanmamıştır. İstatistiksel önemde olmamakla beraber daha önce ALT uygulanmamış hastalarda daha fazla GİB değişimi saptanmıştır. (5.5, 4.4 ve 3.5 mmHg) Gruplararası saptanan değişimin önemliliğini test

Tablo 3. Gruplara ait özellikler

	n	%	
Grup A	141	67.79	Önceden ALT uygulanmamış olgular
A1	77	37.02	180° SLT
A2	13	6.25	180° + 180° SLT
A3	48	23.08	360° SLT
A4	3	1.44	360° + 180° SLT
Grup B	36	17.31	180° ALT uygulanmış olgular
B1	17	8.17	Kontralateral 180° SLT
B2	10	4.81	İpsilateral 180° SLT
B3	9	4.33	360° SLT
Grup C	31	14.91	360° ALT uygulanmış olgular
C1	20	9.62	180° SLT
C2	11	5.29	180° + 180° SLT

Tablo 4. Çalışmaya alınan olguların ve gözlerin demografik ve tanısal özellikleri

	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
Eksfoliyatif glokom	19	9.13
Pigmenter glokom	11	5.29
NTG	6	2.88

eden t-testinde A-B: 0.1437, A-C: 0.4838 ve B-C:0.5703 olarak saptanmış olup bu karşılaştırmalarda istatistiksel önemlilik saptanmamıştır.

A ve B kriterlerine göre Kaplan-Meier sağkalım analizleri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

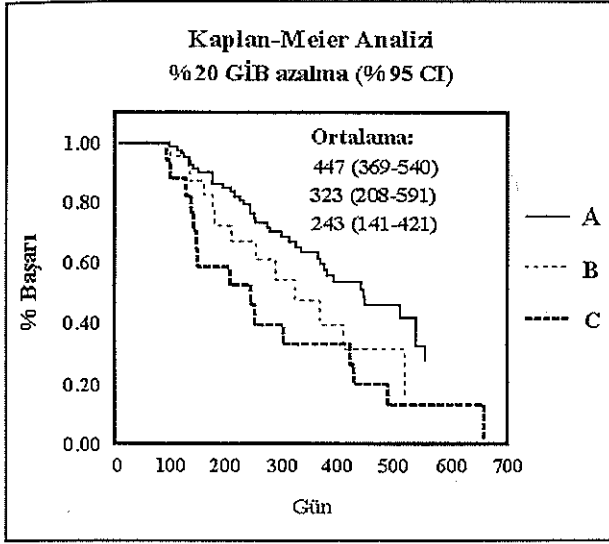
GLT çalışması, açık açılı glokom tedavisinde LASER'lerin primer olarak kullanılabilceğini göstermiştir (1). Daha önce herhangi bir tedavi görmeyen 271 PAAG

hastasını kapsayan bu çalışmada, hastalar rastgele bir şekilde ALT ve tıbbi tedavi gruplarına ayrılmış, 2 yıllık bir izlem periyodunu takiben ALT uygulanan gözlerde GİB azalması daha belirgin olarak saptanmıştır. ALT uygulanmış olguların %25'inde ilaç tedavisi gereksinimi ortadan kalkmıştır. Yedinci yılda, başlangıçtaki 271 hastadan geriye kalan 203 olguda yapılan çalışmalar, ALT grubunda, ilaç kullanan gruba göre daha düşük bir GİB, daha iyi bir görme alanı ve optik disk görünümü tesbit edilmiştir. Bu çalışma açık açılı glokomda LASER'lerin primer tedavi açısından etkin olduklarını göstermektedir.

ALT ve SLT nin doku düzeyinde etkileri insan gözünde histolojik olarak incelenmiştir (6).

ALT trabeküler dokuda koagülatif yanık ve buna bağlı olarak skar dokusu oluşturur. Skar dokusu çevresindeki dokuda büzüşme sıvı dışaakımında bir süre artışa neden olur. Alvarado ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada PAAG ve pigmenter glokomda dışaakım obstruksiyonunu incelemişlerdir. Fagositik materyalin giderek artması sonucu, trabeküler hücrelerin yitirildiğini, trabeküler ağda skleroz geliştiğini ve uveoskleral ve korneoskleral ağda kanalların azaldığını saptamışlardır (8). Bu durumda, ALT etki mekanizması itibarıyla başlangıçta GİB azalması oluştursa bile, ALT ile trabeküler ağ mikroyapısında hasar oluşturmak çok akılcıl bir yaklaşım olarak gözükmemektedir. SLT koagülasyon hasarı ve buna bağlı irreversibl skarlaşma yapmaksızın dışaakım mekanizmasını artırır. Latina ve arkadaşları tarafın-

Şekil 1. A Kriterine göre Kaplan-Meier Analizi



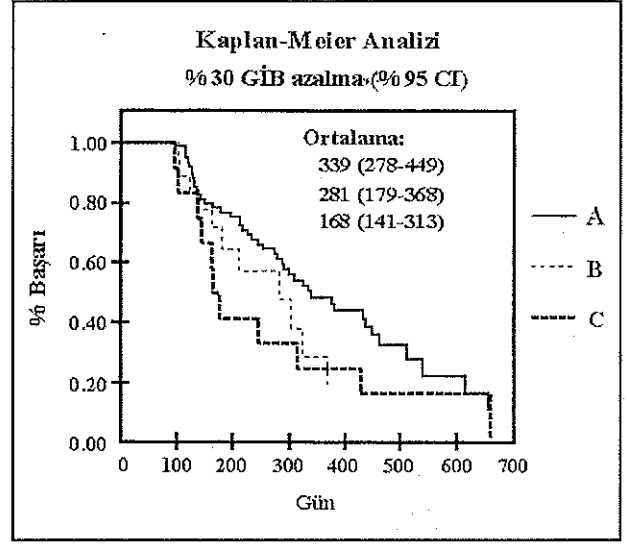
dan yapılan çok merkezli bir çalışmada 26 hafta sonunda ortalama GİB düşüşü 4.4 mmHg olarak saptanmıştır (9).

Bu çalışmada ALT yapılmamış olgular ile daha önce ALT yapılmış ancak bu tedavi etkinliği kaybolmuş hastalarda SLT etkinliği, ALT'nin uygulandığı açı genişliği ve ALT- SLT kadransal ilişkileri de kurulmak suretiyle araştırılmaya çalışılmıştır. Latina tarafından yapılan çalışmada, SLT tedavisi hem ilaçlara yeterli yanıt vermeyen PAAG olgularına (30 hasta), hem de daha önce ALT uygulanmış ancak etkinliği yitirilmiş olgularda (n:23) uygulanmıştır (4). 26 hafta süren izlem periyodu sonunda her iki grupta zaman içerisinde benzer GİB düşüş değerleri saptanmıştır. (5.8 mmHg ve 6.0 mmHg). Aynı yazarın diğer bir çalışmasında 26 hafta sonunda ortalama GİB azalması sadece ilaç ile tedavi edilmiş grupta 5.2 mmHg, ALT tedavisi görmüş hasta grubunda ise 3.8 mmHg olarak saptanmıştır (9). Burada da görüldüğü gibi önceden ALT tedavisi uygulanmış olması ortalama GİB düşüklüğü sağlamada SLT açısından dezavantaj olma özelliği taşımaktadır.

Açıya uygulanacak SLT tedavi miktarı (25x90° ya da 50x180°) nın karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki tedavi şeklinde benzer basınç azalması elde edildiği, ne kadar az atım kullanılırsa o denli tekrarlanabilirlik şansının sürdürülebileceği rapor edilmiştir (10).

Bu çalışma da istatistiksel anlamlılığa erişmemekle beraber gruplarda (Grup A, Grup B ve Grup C) SLT ile elde edilen ortalama basınç ile ameliyat öncesi ortalama basınç arası fark sırasıyla -5.5 mmHg, -4.4 mmHg ve -3.5 mmHg olarak saptanmıştır. Hastalarda daha önce ALT uygulanımı ve ALT uygulanan kadrans genişliğinin

Şekil 2. B Kriterine göre Kaplan-Meier analizi



SLT sonrası alınan yanıt istatistiksel olarak önemli derecede etkilemediğini söyleyebiliriz. Ancak ALT uygulanan kadrans arttıkça GİB değişiminin daha az saptanmış olması ALT'nin olası bir kötü prognostik faktör olarak akılda tutulmasını gerektirmektedir. Hiç ALT uygulanmamış hastalarda GİB azalması en yüksek oranda saptanmıştır.

Her üç grupta ALT uygulanımının, son muayene sırasında saptanan GİB değişimi üzerine etkin olup, olmadığını test etmek için yapılan varyans analizinde, p-değeri 0.05 olarak, sınır değerde saptanmıştır. Gruplar Şekil-1'deki Kaplan-Meier sağkalım tablosunda incelendiklerinde A kriterine göre GİB değişikliğinin ortadan kalktığı median süre A grubunda 447 (369-540), B grubunda 323 (208-519) ve C grubunda 243 (141-421) gün olarak saptanmıştır. Log rank p-değeri 0.0070 olarak hesaplanmıştır. Bunun anlamı ise ALT varlığı ve açındaki miktarının SLT başarı sürecini kısalttığı şeklindedir. Yine GİB'da %30 azalma için aynı analiz kullanıldığında benzer eğilim fark edilecektir. (Şekil-2) Log rank p-değeri burada 0.1890 olarak hesaplanmıştır.

Daha önceden yapılan ALT tedavisinin ve bu tedavinin uygulandığı kadrans genişliğinin SLT başarısı açısından belirgin bir dezavantajı saptanmamıştır. Uzun dönemde SLT başarısı, hem ALT'nin trabeküler ağ üzerindeki yan etkilerinden, hemde ALT'nin GİB azaltma etkinliğinden bağımsızdır. Bu nedenle daha önce ALT uygulanmış, ancak fayda görmemiş hastaların SLT tedavisine çekinik kalmaları gereksiz olacaktır.

Özetle daha önce ALT uygulanımı esas alınarak oluşturulan 3 tedavi grubunda saptanan GİB değişimleri arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. En

az 3 ay izlem süresine sahip olan hastalar arasında başarı olarak öngörülen GİB kriterinin sürdürülebilir median süresi yaklaşık bir yıldır. Daha önce ALT uygulanan hastalarda bu süre daha kısa olmaktadır. Gruplararası farklılık A kriterine göre istatistiksel anlamlılığa yakındır. Ancak B kriterinde anlamlılık saptanmamaktadır. Ancak bu bir çalışma için belirlenen kritere ulaşmada başarısızlık olup, GİB'ını azaltma başarısızlığı ya da ek bir girişim gereksinimi anlamına gelmediği hatırlanmalıdır..

KAYNAKLAR

1. Glaucoma Laser Trial Research Group: The Glaucoma Laser Trial (GLT) and Glaucoma Laser Trial Followup Study: 7. Results Am J Ophthalmology 1995; 120: 718-731.
2. Reiss GR, Wilensky JT, Higginbotham EJ: Laser trabeculoplasty. Surv Ophthalmol 1991;35:407-428.
3. Mermond A, Herborst CP, Schynder CC: Comparison of the effects of trabeculoplasty using the Nd: YAG laser and Argon laser. Klin Monatsb Augenheilk. 1992;200:404-406.
4. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH: Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty) a multicenter, pilot clinical study. Ophthalmology 1998;105:2082-2090.
5. Latina MA, Park C: Selective targeting of trabecular meshwork cells in vitro studies of pulsed and continuous wave laser interactions. Exp Eye Research 1995;60:359-372.
6. Kramer TR, Noecker RJ: Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. Ophthalmology 2001;108:773-779.
7. Damji KF, Shah KC, Rock WJ, et al: Selective laser trabeculoplasty vs. Argon Laser Trabeculoplasty: a prospective randomized clinical trial. Br J Ophthalmol 1999;83:718-722.
8. Alvarado JA, Murphy CG: Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 1992;110(12):1769-78.
9. Latina MA, Tumbocon JA: Selective laser trabeculoplasty: a new treatment option for open angle glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2002;13:94-96.
10. Chen E, Golchin S, Blomdahl S: A Comparison Between 90 degrees and 180 degrees Selective laser Trabeculoplasty. J. Glaucoma 2004;13:62-65.