



Santrali Tutmayan Diyabetik Maküla Ödeminde Sarı Dalga Boyu Mikropulse Lazer Uygulamasının Kısa Dönem Etkinliği: Ön Çalışma Sonuçları

Short-term Efficacy of Micropulse Yellow Laser in Non-center-involving Diabetic Macular Edema: Preliminary Results

© Mehmet Fatih Kağan Değirmenci, © Sibel Demirel, © Figen Batıoğlu, © Emin Özmert

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, maküla merkezini tutmayan parafoveal diyabetik maküla ödemli (DMÖ) olgularda sarı dalga boyu mikropulse lazer (MPL) uygulamasının en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve retina kalınlığı üzerine etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2015 ile Aralık 2016 tarihleri arasında kliniğimizin retina polikliniğinde diyabetik retinopati ve DMÖ'sü olan ve MPL uygulanan 8 hastanın 9 gözü retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi ve sonrası 3. ayda; EİDGK (logMAR) kaydedildi. Eş zamanlı alınan spektral domain-optik koherens tomografi görüntülerinden retinal kalınlığın en fazla olduğu yer manuel olarak belirlendi ve kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişim istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 5'i erkek 3'ü kadın olup ortalama yaş 52,3 yıldır. Çalışmaya alınan 9 gözden 2'sine daha önce intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü enjeksiyonu yapılmış idi. Tedavi sonrası ortalama EİDGK tedavi öncesine göre artmış; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tedavi öncesi=0,34 logMAR, tedavi sonrası=0,29 logMAR). Gözlerin 4'ünde EİDGK artmış, diğer 5 gözde ise aynı kalmıştır. Parafoveal en kalın alandan yapılan ölçümde, ortalama retinal kalınlık tedavi öncesi 470,6 µm bulunmuştur, tedavi sonrası 3. ayda 416 µm'ye düşmüştür (p=0,01). Gözlerin tümünde tedavi sonrası retinal kalınlıkta azalma görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda DMÖ'sü bulunan olgularda MPL sonrası parafoveal retina kalınlığında anlamlı olarak azalma olduğu görülmüştür. EİDGK'deki kısıtlı artış hasta sayısının az olmasına ve yalnızca foveal ödemi bulunmayan gözlerin çalışmaya dahil edilmesine bağlı olabilir. Santrali tutmayan fakat tehdit eden DMÖ'de MPL konvansiyonel argon lazerin yerine düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Mikropulse, lazer, diyabetik maküler ödem

Abstract

Objectives: The aim of this study was to evaluate the efficacy of micropulse yellow laser (MPL) on best corrected visual acuity (BCVA) and retinal thickness in patients with non-center-involving diabetic macular edema (DME).

Materials and Methods: We retrospectively reviewed 9 eyes of 8 patients with non-center-involving DME who underwent MPL treatment between January 2015 and December 2016. BCVA (logMAR) and retinal thickness were evaluated before and 3 months after treatment. Maximum retinal thickness was determined manually from simultaneous spectral-domain optical coherence tomography images and recorded. The change in the measurements from before to after treatment was analyzed statistically.

Results: Of the 8 patients, 3 were female and 5 were male. The mean age was 52.8 years. Two of the 9 eyes had received previous intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection(s). Median BCVA was improved 3 months after treatment, although the difference was not statistically significant (0.34 logMAR before and 0.29 logMAR after treatment). BCVA was improved in 4 eyes while it showed no change in the remaining 5 eyes. The mean retinal thickness was 470.6 µm at baseline and 416 µm at 3 months after MPL treatment (p=0.01). Retinal thickness decreased in all eyes after treatment.

Conclusion: In this study, parafoveal retinal thickness showed significant decrease after MPL treatment in patients with DME. The limited increase in BCVA may be due to the inclusion of a low number of patients and only those with non-center-involving macular edema. MPL may be used as an alternative to conventional argon laser in non-center-involving DME.

Keywords: Micropulse, laser, diabetic macular edema

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Demirel, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 62 60 E-posta: drsibeldemirel@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi/Received: 19.01.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.03.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Diabetik maküla ödemi (DMÖ) diabetik retinopati (DRP) hastalarında görme kaybının en sık sebebidir. Klinik olarak anlamlı DMÖ tedavisinde uzun yıllar termal lazer fotokoagülasyon standart tedavi olarak kullanılmıştır.¹ Terapötik etkinliği bulunmasına rağmen görme alanı kaybı, koroidal neovaskülarizasyon, epiretinal fibrozis ve lazer skarlarının genişlemesi gibi istenmeyen komplikasyonlara yol açabilir.^{2,3,4} Mikropulse lazer (MPL) konvansiyonel lazer tedavisi ile oluşan lazere bağlı termal hasarı azaltmak için geliştirilmiş bir yöntemdir.⁵ Mikropulse modunda lazer kısa süreli atımlar şeklinde uygulanır, bu sayede hedef bölgede ortaya çıkan ısı enerjisi azaltılır.⁶ Konvansiyonel lazer uygulaması sonrası ortaya çıkan koagülasyon skarları MPL tedavisi sonrası görülmez.⁷ Günümüzde DMÖ olgularının tedavisinde kabul gören intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEBF) uygulamasının etkinliği birçok çalışmada bildirilmiştir.^{8,9,10} Bununla beraber bazı olgularda anti-VEBF uygulaması ile beklenen fonksiyonel/anatomik başarı sağlanamamaktadır.

Çalışmanın amacı, maküla merkezini tutmayan ancak tehdit eden parafoveal maküla ödemi bulunan olgularda sarı dalga boylu (577 nm) MPL uygulamasının en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve retinal kalınlığa etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için gerekli etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onay numarası (20-1249-19) alındı. Çalışmada Helsinki Bildirgesi kriterlerine uyuldu. Kliniğimiz retina polikliniğinde DRP tanısı ile takipli, foveayı içine almayan ancak tehdit eden maküla ödemi bulunan ve MPL uygulanan 8 hastanın 9 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm gözle sarı dalga boyu (577 nm) MPL (Supra Scan, Quantel Medical, Cedex, Fransa) uygulanmıştı. Maküla temporal damar arkadı dışında ödemli olmayan bir alanda, mikropulse modunda tek spot şeklinde deneme atışı yapıldı. Silik lazer spotu oluşturabilen güce ulaşana kadar lazer gücü tedrici olarak artırıldı. Zorlukla görülebilen lazer spotunu oluşturan gücün yüzde ellisi alınarak mikropulse patern lazerin gücü belirlendi. Kullanılan lazer parametreleri: 200 milisaniye süreli, 160 µm spot çapında, düşük çalışma döngüsünde (%5) ve yüksek yoğunlukta (birleşik lazer spotları) idi. Optik koherens tomografi (OKT) görüntülerinde kalınlık haritalarına bakılarak tüm ödemli alanı tarayabilecek en uygun patern seçildi. Tedavi öncesi ve sonrası 3. aydaki EİDGK (logMAR) kaydedildi. Aynı zamanlarda spektral domain OKT (SD-OKT) ve fundus otofloresans (FOF) görüntüleri alındı. Retinal kalınlığın en yüksek olduğu yer manuel olarak belirlendi ve ölçümler kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası FOF görüntüleri lazere bağlı skar oluşumu açısından karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası 3. aydaki ortalama EİDGK, ortalama retinal kalınlık arasındaki fark istatistiksel olarak karşılaştırıldı (eşleştirilmiş t-testi).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 8 hastanın 5'i erkek 3'ü kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 52,3 yıldır. Dokuz gözüün hepsinde santrali tutmayan parafoveal maküla ödemi SD-OKT görüntüleri ile değerlendirildi. Gözlerden 2'sine daha önce intravitreal anti-VEBF tedavisi uygulanmıştı. Bu 2 gözden birine 4 adet, diğerine ise 5 adet anti-VEBF yapılmıştı. Her 2 göze son enjeksiyondan en az 3 ay sonra MPL uygulandı. DMÖ'sü bulunan diğer 7 göze daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış olup ilk tedavi olarak MPL yapıldı.

Tedavi öncesi ortalama EİDGK 0,34 logMAR iken tedavi sonrası 3. ayda 0,29 logMAR idi. Tedavi sonrası EİDGK 4 gözde artmış, diğer 5 gözde ise değişmemiştir. Ancak EİDGK'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,16). SD-OKT görüntülerinde parafoveal retinal kalınlığın en yüksek olduğu yerden manuel olarak yapılan ölçümde, ortalama retinal kalınlık tedavi öncesi 470,6 µm ve tedavi sonrası 3. ayda 416 µm idi. Tedavi sonrası 3. ayda 9 gözüün hepsinde retinal kalınlık azalmıştır (Resim 1a, b ve 2a, b). Ortalama retinal kalınlıktaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01).

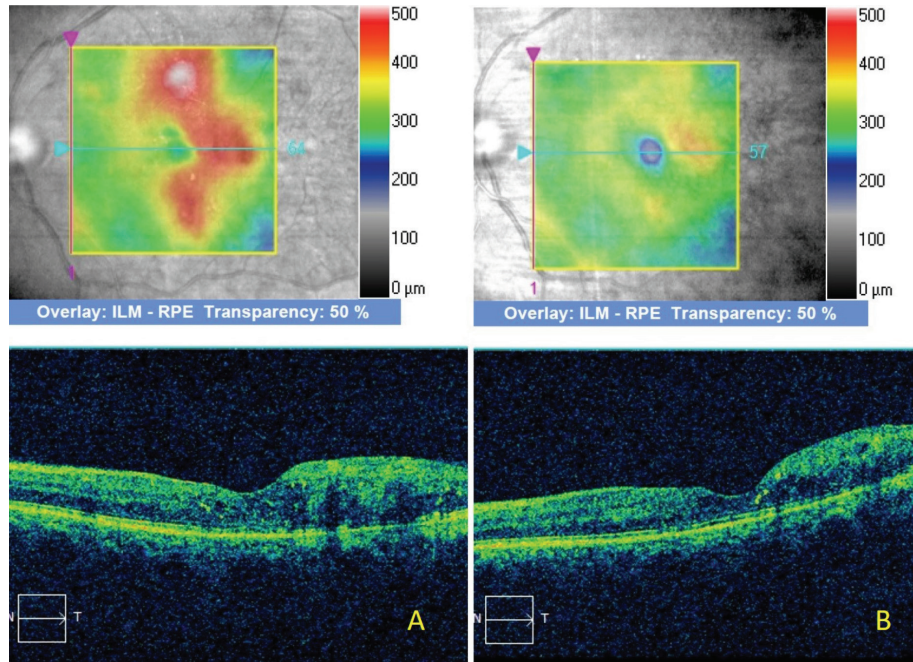
Tartışma

Diabetes mellitus prevalansı tüm dünyada hızla artmaktadır. Bu hasta grubunda görme kaybının temel nedeni de DMÖ'dür.

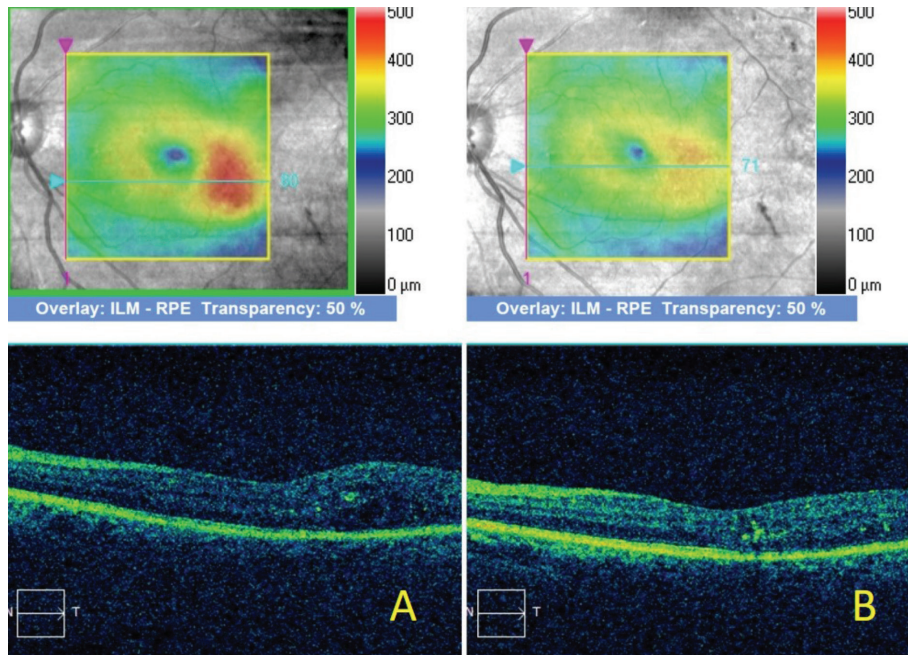
DRP ve DMÖ oluşumunda birçok sistemik ve lokal faktör olduğu bilinmektedir. Bunlardan biri de retina pigment epitelinin (RPE) rolüdür. Diabetik insan ve hayvan çalışmalarında elektron mikroskopu görüntüleri ile RPE'deki selüler ve subselüler düzeyde hasar olduğu gösterilmiştir.^{11,12} Ayrıca diyabet nedenli RPE'nin geçirgenliğinde değişiklik olduğu, buna bağlı olarak sıvı sızıntısındaki artış yine diabetik insanlarda ve hayvan modellerinde bildirilmiştir.^{12,13} RPE bilinen ve bilinmeyen yeni çalışmalarda gösterilen birçok büyüme faktörü, anti/pro-anjiyojenik faktör ve nörotrofik faktörler salgılamaktadır. Hipoksik koşullarda VEBF up-regülasyonu gelişir.^{14,15} Aköz ve vitreus sıvısındaki VEBF seviyesinin DRP şiddeti, retinal neovaskülarizasyon ve ödem oluşumu ile korele olduğu bilinmektedir.¹⁶ VEBF, RPE dışında Müller ve ganglion hücreleri tarafından da üretilmektedir. Hatta DRP'de RPE'ye kıyasla nörosensoryal retina dokusu kaynaklı VEBF üretiminin daha çok rolü olduğu gösterilmiştir.¹⁷

DMÖ tedavisinde uzunca bir süre konvansiyonel lazer fotokoagülasyon -tam anlamıyla mekanizması bilinmese de- kullanılmıştır.¹ Ne yazık ki bu tedavinin erken ve geç dönemde istenmeyen yan etkileri mevcuttur. Günümüzde ise DMÖ olgularında güvenliliği ve etkinliği gösterilmiş standart tedavi yöntemi intravitreal anti-VEBF uygulamasıdır.^{8,9,10} Foveayı içermeyen veya enjeksiyon tedavisine dirençli ödem varlığında halen lazer fotokoagülasyon kullanılmaktadır.

Maküla ödemi tedavisinde pro-anjiyojenik olan VEBF molekülü dışında diğer bir hedef dış kan-retina bariyerini oluşturan, diabetik olgularda hasar gören ve normal fonksiyonlarını yerine getiremeyen RPE hücreleridir. Konvansiyonel lazer uygulamasında lazer ışığı RPE tarafından emilmekte ve



Resim 1. A) Mikropulse lazer öncesi optik koherens tomografide temporal parafoveal alanda retinal kalınlaşma; B) mikropulse lazerden 3 ay sonra



Resim 2. A) Mikropulse lazer öncesi optik koherens tomografide temporal parafoveal alanda retinal kalınlaşma; B) mikropulse lazerden 3 ay sonra

hücreleri hasarlamaktadır. Böylece RPE kaynaklı VEBF üretimi azalmasının yanı sıra retinal oksijen ihtiyacının ve retinal hipoksinin azaldığı düşünülmektedir.¹⁸ Lazer uygulamasının yan etkilerini azaltmak ve tedavi etkinliğini artırmak amacıyla yeni lazer metotları araştırılmaktadır.

Çalışmamızda anti-VEBF tedavisi gerektirmeyen, santrali tutmayan DMÖ bulunan olgularda sarı dalga boyu (577 nm)

MPL uygulaması sonrası kısa dönemde EİDGK'nin korunduğu ve/veya arttığı, retinal kalınlığının ise istatistiksel anlamı olarak azaldığı görülmüştür. Kwon ve ark.¹⁹ foveayı tutan DMÖ'sü bulunan 14 göze sarı dalga boyu MPL uygulaması yapmış, ortalama 7,9 aylık takip süresi sonunda EİDGK ve santral maküla kalınlığında anlamlı iyileşme olduğunu bildirmiştir. Bir diğer çalışmada yine santrali tutan DMÖ'sü bulunan 26

olguya sarı dalga boyu MPL, 2. bir grup 27 hastaya ise kızılötesi dalga boyu MPL uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası gözler SD-OKT, FOE, floresein anjiyografi ve mikropereimetre ile değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası 2 grup arasında morfolojik ve fonksiyonel güvenilirlik ve etkinlik açısından fark görülmediği bildirilmiştir.²⁰ Çalışmamızda da lazer uygulaması öncesi ve sonrası 3. ayda FOF görüntülerinde bir değişiklik olmamıştır. Inagaki ve ark.²¹ DMÖ'sü bulunan 53 gözün bir kısmına sarı dalga boyu, bir kısmına ise 810 nm dalga boyu MPL uygulaması sonrası her 2 grupta maküla ödeminin azaldığını, görme keskinliğinin korunduğunu ve 12 aylık takipte ek tedavi gereksiniminin azaldığını bildirmişlerdir.

MPL konvansiyonel lazer tedavisine göre özellikle yan etkiler açısından çok avantajlı görünmektedir. MPL, fototermal etkisi konvansiyonel lazere göre daha kontrollü olarak RPE'ye uygulanan nispeten yeni bir tekniktir. Konvansiyonel lazerde lazer ışığı devamlı olarak uygulandığından doku ısısı hızlı bir şekilde artar ve nörosensöriyel retinaya kalıcı fototermal hasar verir. MPL'de ise enerji tekrarlayan "on"- "off" döngüleri şeklinde aktarılır. Lazer ışığının kısa süreli verilmesi ısı artışını kısıtlarken aradaki "off" süresinin daha uzun olması sayesinde doku ısısı azalır ve termal hasar oluşmaz.²² MPL uygulama parametreleri ile ilgili henüz kesin bir fikir birliği sağlanamamıştır. Ancak, klinik uygulamalarda çoğunlukla benimsenen 2 türlü güç hesaplama yöntemi bulunmaktadır. Bunlardan ilkinde, mikropulse patern lazerin gücü zorlukla seçilebilen bir lazer spotu oluşturan mikropulse modunda tek atışın yüzde ellisi alınarak yapılırken; diğerinde sürekli modda tek atış şeklinde silik yanık oluşturan gücün 2 katı alınarak lazerin gücü belirlenmektedir. Yayınlarda lazer uygulama parametrelerine bakıldığında çalışma döngüsünün %5-15, uygulama süresinin 100-300 milisaniye, spot çapının 100-200 µm olarak kullanıldığı ve birbirlerine kanatlanmış bir üstünlükleri olmadığı bildirilmiştir.²³

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayımızın az olması, takip süresinin kısa olması ve kontrol grubunun olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. EİDGK'deki kısıtlı artış da hasta sayımızın az olması ve yalnızca foveal ödemi bulunmayan gözlerin çalışmaya dahil edilmesi sebebiyle olabilir.

DMÖ'de MPL uygulamasının etkinliği ve güvenilirliğini göstermek için anti-VEBF tedavi ile karşılaştırıldığı prospektif, büyük hasta grupları içeren ve uzun takip süreli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre santrali tutmayan fakat tehdit eden DMÖ'de MPL, konvansiyonel argon lazerin yerine düşünülebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Karar No: 20-1249-17.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sibel Demirel, Figen Batıoğlu, Emin Özmert, **Konsept:** Mehmet Fatih Kağan Değirmenci, Sibel Demirel, Figen Batıoğlu, Emin Özmert, **Dizayn:** Mehmet Fatih Kağan Değirmenci, Sibel Demirel, Figen Batıoğlu, Emin Özmert, **Veri Toplama veya İşleme:** Mehmet Fatih Kağan Değirmenci, Analiz veya Yorumlama: Mehmet Fatih Kağan Değirmenci, Sibel Demirel, Figen Batıoğlu, Emin Özmert, **Literatür Arama:** Mehmet Fatih Kağan Değirmenci, **Yazan:** Mehmet Fatih Kağan Değirmenci.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. No authors listed. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103:1796-1806.
2. Lewen RM. Subretinal neovascularization complicating laser photocoagulation of diabetic maculopathy. Ophthalmic Surg. 1988;19:734-737.
3. Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 1992;113:652-656.
4. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 1991;109:1549-1551.
5. Friberg TR, Karatza EC. Treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810 nm diode laser. Ophthalmology. 1997;104:2030-2038.
6. 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;32:375-386.
7. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of retinal changes after conventional multicolor laser, subthreshold micropulse diode laser, or pattern scanning laser therapy in Japanese with macular edema. Retina. 2012;32:1592-1600.
8. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A, RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118:615-625.
9. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vittit R, Rückert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS. The DA VINCI study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118:1819-1826.
10. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012;119:789-801.
11. Blair NP, Tso MO, Dodge JT. Pathologic studies of the blood-retinal barrier in the spontaneously diabetic BB rat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25:302-311.
12. Viores SA, Gadegbeku C, Campochiaro PA, Green WR. Immunohistochemical localization of blood-retinal barrier breakdown in human diabetics. Am J Pathol. 1989;134:231-235.
13. Aizu Y, Oyanagi K, Hu J, Nakagawa H. Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats. Neuropathology. 2002;22:161-170.

14. Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, Sekine Y, Honmura S, Matsuo K, Segawa T, Suzuki H, Yamashita K. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia*. 1997;40:726-730.
15. Young TA, Wang H, Munk S, Hammoudi DS, Young DS, Mandelcorn MS, Whiteside CI. Vascular endothelial growth factor expression and secretion by retinal pigment epithelial cells in high glucose and hypoxia is protein kinase C-dependent. *Exp Eye Res*. 2005;80:651-662.
16. Selim KM, Sahan D, Muhittin T, Osman C, Mustafa O. Increased levels of vascular endothelial growth factor in the aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58:375-379.
17. Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M, Le YZ. Muller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*. 2010;59:2297-2305.
18. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:435-440.
19. Kwon YH, Lee DK, Kwon OW. The short-term efficacy of subthreshold micropulse yellow (577-nm) laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol*. 2014;28:379-385.
20. Vujosevic S, Martini F, Longhin E, Convento E, Cavazzeran F, Midena E. Subthreshold micropulse yellow laser versus subthreshold micropulse infrared laser in center-involving diabetic macular edema: morphologic and functional safety. *Retina*. 2015;35:1594-1603.
21. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, Deshpande GA, Ebihara N, Murakami A. Comparative efficacy of pure yellow (577-nm) and 810-nm subthreshold micropulse laser photocoagulation combined with yellow (561-577nm) direct photocoagulation for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*. 2015;59:21-28.
22. Kiire C, Sivaprasad S, Chong V. Subthreshold micropulse laser therapy for retinal disorders. *Retina Today*. 2011;1:67-70.
23. Scholz P, Altay L, Fauser S. A review of subthreshold micropulse laser for treatment of macular disorders. *Adv Ther*. 2017;34:1528-1555.