

DİABETİK MAKULA ÖDEMİ ZAMANI KOMBİNƏ OLUNMUŞ İNTRAVİTREAL TRIAMİNSİNON ASETONİD İNYEKSİYASI VƏ LAZER KOAQLYASIYASI MÜALİCƏSİNİN FUNKSIONAL NƏTİCƏLƏRİ

Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh.

Şəkərli diabetlə xəstə şəxslərdə görmə zəifliyinin əsas səbəbi diabetik makula ödemi olaraq qalmaqdadır. [3,7]. ETDRS tədqiqatlarının nəticələrinə görə, lazer koaqluyası diabetik makula ödemində 50% hallarda görməni sabitləşdirməyə imkan verir [5]. Lakin eyni zamanda lazer müalicəsinin bir sıra hallarda effektivin məhdud olması, xüsusən diffuz makula ödemlərində ədəbiyyatda məlum faktır. [14].

2001-ci ildən başlayaraq diabetik makula ödeminin müalicəsində intravitreal triamsinolon asetonid, 2005 ildən isə bevasizumab (Avastin) və ranibizumab (Lucentis) preparatının inyeksiyasının uğurlu nəticələri haqqında məlumat verilmişdir [1,4,8,13,15]. Lakin terapevtik effektin müvəqqəti olması intravitreal inyeksiyaların əsas çatışmayan cəhətidir. Triamsinolon asetonid inyeksiyasının müalicəvi effektinin davam etmə müddəti müxtəlif məlumatlara görə 3-6 aya bərabərdir [9]. Təkrar intravitreal inyeksiyalar müalicəvi effektin yenidən bərpa olunmasına imkan versə də, təkrar inyeksiyalarla yanaşı intravitreal triamsinolon inyeksiyası ilə bağlı ağırlaşmaların riski də artmış olur. Eyni zamanda, intraokulyar kortikosteroidlərin tor qişanın strukturlarına – fotoreseptor və pigment epitel hüceyrələrinə toksik təsiri ilə bağlı təkrar inyeksiyalardan sonra görmə itiliyi ilk inyeksiyaya nisbətən daha aşağı olması qeydə alınmışdır [16].

Son illərdə bir neçə işdə intravitreal triamsinolon inyeksiyasından sonra lazer koaqluyasının effekti öyrənilmişdir [2,10,12]. Intravitreal triamsinolon asetonid inyeksiyasından 3 həftə sonra makulada lazerkoagulyasiyanın aparılması müəlliflərin fikrincə, maksimum və davamlı effektin alınmasına kömək edir.

İşin məqsədi diabetik makula ödemi zamanı lazer və ya intravitreal triamsinolon inyeksiyası ilə müqayisədə kombinə olunmuş intravitreal triamsinolon inyeksiyası və lazer koaqluyası müalicəsinin görmə itiliyinə təsirinin öyrənilməsidir.

Material və metodlar: İş 2007-2008-ci illərdə Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin bazasında yerinə yetirilmişdir. Müşahidə altında II tip şəkərli diabetli və diffuz makula ödemi ilə müalicə almış 99 şəxs (99 göz) olmuşdur. Tədqiqatın məqsədinə uyğun olaraq xəstələr 3 qrupa bölünmüşlər: I-ci qrupa – birincili intravitreal triamsinolon asetonid (Kenalog) inyeksiyası aparılmış 34 göz (34 xəstə), 2-ci qrupa – kombinə olunmuş müalicə (birincili intravitreal triamsinolon asetonid (Kenalog) inyeksiyası və lazerkoagulyasiya) aparılmış 31 göz (31 xəstə), və 3-cü qrupa – klassik müalicə (birincili lazer müalicəsi) aparılmış 34 göz (34 xəstə) daxil olmuşdur.

Xəstələrin yaş, cins, diabetin davam etmə müddəti və makula ödeminin səviyyəsinə görə qruplar üzrə bölünməsi cədvəl 1-də əks olunmuşdur.

Cədvəl 1.

Müşahidə altında olan xəstələrin qruplar üzrə ümumi xarakteristikası

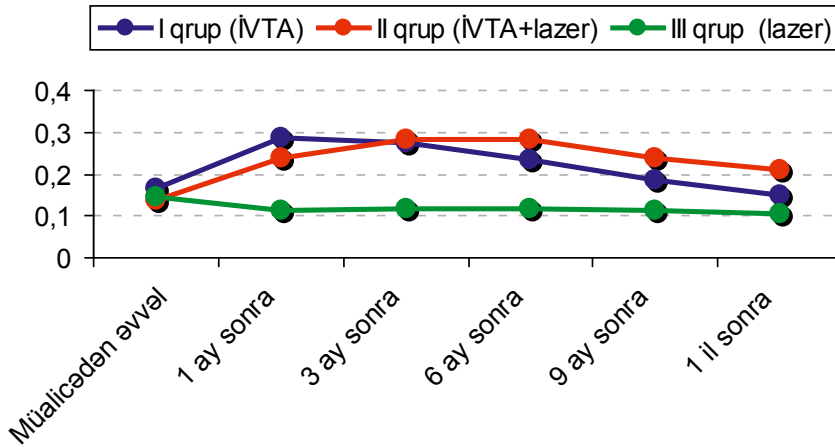
Göstəricilər	I qrup (n=34)	II qrup (n=31)	III qrup (n=34)
Orta yaş: (M±SD)	57,24±8,84	54,55±5,89	57,56±7,01
Cins: qadın / kişi	17 / 17	11 / 20	23 / 11
Diabetin davam etmə müddəti	12,76±5,17	12,55±4,49	13,50±4,20
Makula qalınlığı, µm, müal.əvvəl	568,00±134,2	596,19±105,1	540,74±115,9
Makula qalınlığı, µm, müal. 1 il sonra	532,47±108,5	375,58±125,0	443,76±139,1

Müalicə məqsədi ilə 4 mq triamsinolon asetonid əməliyyat otağında steril şəraitdə (Kenalog, Bristol Squibb-Meyer, Krka) şüşəvari cismə inyeksiya edilmişdir. İnyeksiyadan dərhal sonra işıq hissiyatı yoxlanılmış, ağər tor qişanın mərkəzi arteriyasının keçməməzliyi varsa, parasentez vasitəsi ilə gözdaxili təzyiq aşağı salınmışdır. İnyeksiya olan gözə 1 həftə ərzində flüorxinolon qrupu antibiotik damcıları (Ciloxan və ya Floxal) gündə 4 dəfə olmaqla təyin edilmişdir. Kombinə olunmuş qrupda lazerkoagulyasiya intravitreal triamsinolon inyeksiyasından sonra 3 həftə ərzində aparılmışdır. Diabetik makula ödeminin lazerkoagulyasiyası ETDRS və modifikasiya edilmiş ETDRS tövsiyələrinə əsasən aparılmışdır (Writing comm., 2007). Lazerkoagulyasiya 532 nm dalğa uzunluqlu fasiləsiz Nd:YAG lazer cihazında (EyeLite 532, Alcon, ABŞ) həyata keçirilmişdir.

Xəstələrin görmə itiliyini yoxlamaq üçün standart Snellen cədvəlləri üzrə onluq sistemdən istifadə edilmişdir.

Lakin görmənin orta göstəriciləri statistik dəqiqlik üçün son illərdə elmi ədəbiyyatda tövsiyə olunan şəkildə LogMAR (Minimal seçmə bucağı loqarifmi) göstəricilərinə çevrilmiş və görmə itiliyindəki dəyişikliklərdə etibarlılıq bu göstəriciyə əsasən təyin edilmişdir [6,11,17]. Xəstə müayinələrindən toplanmış məlumatlar kompüterdə SPSS proqramında (SPSS for Windows, version 13.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). məlumat bazası yaratmaqla sistemləşdirilmiş, statistik işlənmələr SPSS statistik analiz proqramlarının köməyi ilə aparılmışdır.

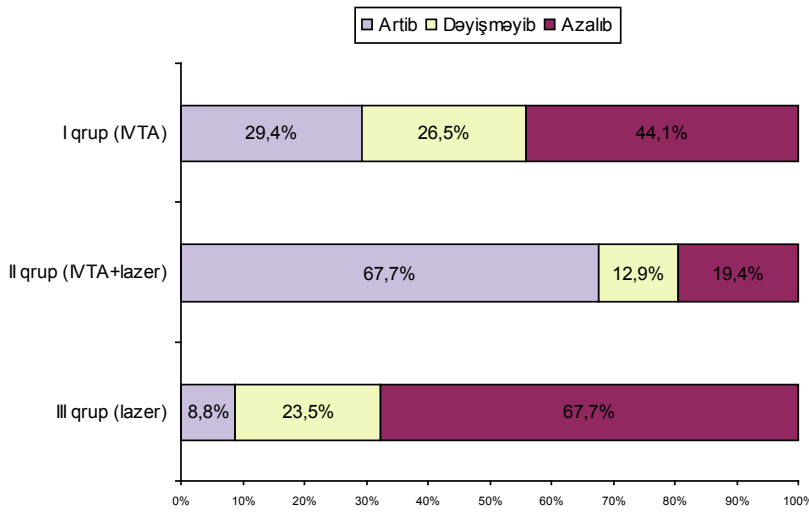
Nəticələr: Kliniki müşahidələr I qrupda (intravitreal triamsinolon asetonid inyeksiyası aparılmış gözlərdə) inyeksiyadan 1,3 və 6 ay sonra görmə itiliyində əhəmiyyətli dərəcədə artmanın olduğunu göstərmişdir (Şəkil 1). Belə ki, inyeksiyadan əvvəl qrup üzrə görmə itiliyinin orta göstəricisi $0,16 \pm 0,03$ -ə bərabər olmuşdur. İnyeksiyadan 1 ay sonra görmə itiliyi yaxşılaşaraq $0,29 \pm 0,04$ -ə çatmış, inyeksiyadan 3 ay sonra görmə itiliyi demək olar ki, dəyişmədən $0,27 \pm 0,04$ səviyyəsində qalmışdır. Müalicədən 6 ay sonra qrup üzrə görmənin orta göstəricisi bir qədər azalaraq $0,24 \pm 0,03$ -ə düşmüşdür. İnyeksiyadan 9 ay sonra isə görmə itiliyi $0,19 \pm 0,03$ -ə düşmüş, 1 il sonra isə $0,15 \pm 0,02$ -yə qədər azalmışdır ki, bu da müalicədən əvvəlki səviyyə ($0,16 \pm 0,03$) ilə təqribən eyni, hətta bir qədər də aşağıdır.



Şəkil 1. Müxtəlif qruplarda müalicədən sonra görmə itiliyinin dinamikası

II qrupda görmə itiliyinin orta göstərici müalicədən sonra artaraq $0,14 \pm 0,02$ -dən $0,24 \pm 0,03$ -ə çatmışdır. Müalicədən 3 ay keçdikdən sonra görmə itiliyi bir qədər də yaxşılaşaraq $0,28 \pm 0,03$ -ə çatmışdır. Müalicədən 6 ay sonra görmə itiliyinin orta göstəricisi eyni səviyyədə saxlanmışdır ($0,28 \pm 0,03$). Müalicədən 9 ay sonra görmə itiliyi bir qədər azalmışdır ($0,24 \pm 0,03$). Görmə itiliyində bir qədər azalma müalicədən 1 il keçdikdən sonra da müşahidə edilmişdir ($0,21 \pm 0,03$), lakin müalicədən əvvəlki səviyyədən yenə də yüksək olmuşdur.

III qrupda, yəni klassik lazer müalicəsi aparılmış qrupda, müalicədən sonra digər qruplardan fərqli olaraq görmə itiliyində bir qədər azalma müşahidə edilmişdir ($0,15 \pm 0,01$ və $0,11 \pm 0,01$, müvafiq olaraq). Müalicədən 3 ay sonra görmə itiliyi sabitləşmiş ($0,12 \pm 0,01$), və 6 ay, 9 ay və 1 il sonrakı müşahidələrdə demək olar ki, dəyişməz qalmışdır ($0,12 \pm 0,01$, $0,11 \pm 0,01$ və $0,11 \pm 0,01$, müvafiq olaraq).



Şəkil 2. Müxtəlif qruplarda müalicədən 1 il sonra görmə itiliyinin dinamikasının nisbi % göstəriciləri

Ayrı-ayrı şəxslərdə görmə itiliyinin müalicədən sonra dəyişməsinə gəldikdə (Şəkil 2) yalnız intravitreal triamsinolon inyeksiyası aparılmış I qrupda müşahidə dövrünün sonunda görmə itiliyinin yaxşılaşması 10 gözdə (29,4%), dəyişməz qalması 9 gözdə (26,5%), azalması isə 15 gözdə (44,1%) müşahidə edilmişdir. Əsas – yəni kombinə olunmuş triamsinolon asetonid inyeksiyası və lazer kooqulyasiya aparılmış II qrupda xəstələrin əksəriyyətində, yəni 21 gözdə (67,7%) görmə itiliyi 1 il sonrakı müşahidə zamanı artmış, 4 xəstədə (12,9%) dəyişməmişdir. Xəstələrin az bir hissəsində - 6 gözdə (19,4%) görmə itiliyinin müalicədən əvvəlki səviyyəyə nisbətən aşağı düşməsi qeyd alınmışdır. Nəhayət, sonuncu III qrupda, yalnız klassik lazerkooqulyasiya aparılmış qrupda daha aşağı göstəricilər qeyd alınmışdır. Belə ki, görmə itiliyi 34 gözdən yalnız 3-də (8,8%) yaxşılaşmış, 8 gözdə (23,5%) dəyişməz qalmışdır. Müşahidə altında olan gözlərin əksəriyyətində - 23 gözdə (67,7%) görmə itiliyinin müalicədən 1 il sonra azalması qeyd alınmışdır.

Statistik hesablamaların etibarlılığını təmin etmək üçün alınmış göstəricilər LogMAR göstəricilərinə çevrilmiş (cədvəl 2.), müqayisəli təhlillər bu göstəricilərlə aparılmışdır.

Cədvəl 2.

Müxtəlif qruplarda görmə itiliyinin dinamikası (LogMAR vahidləri ilə).

Görmə itiliyi (LogMAR)	I qrup (n=34)	II qrup (n=31)	III qrup (n=34)	P (qruplar arasında, One - way ANOVA testi)
müal.əvvəl	0,98±0,071	1,00±0,064	0,94±0,051	0,761
1 ay sonra	0,72±0,069	0,74±0,058	1,01±0,056	0,002
3 ay sonra	0,73±0,069	0,66±0,059	1,03±0,048	0,000
6 ay sonra	0,79±0,071	0,67±0,061	1,03±0,047	0,000
9 ay sonra	0,92±0,076	0,75±0,067	1,03±0,044	0,012
1 il sonra	1,06±0,086	0,83±0,074	1,05±0,043	0,041

Cədvəldən göründüyü kimi, müalicədən əvvəl qruplar arasında görmə itiliyində etibarlı fərq olmamışdır (0,98±0,071, 1,00±0,064, 0,94±0,051, I, II və III qruplar, müvafiq olaraq, P=0,761). Müalicədən 1 ay sonra I və II qrupda görmə əhəmiyyətli dərəcədə artmış (0,72±0,069 və 0,74±0,058, müvafiq olaraq, qeyd etmək lazımdır ki, LogMAR vahidləri ilə daha aşağı göstərici daha yüksək görmə itiliyinə işarədir), III qrupda isə bir qədər azalmışdır (1,01±0,056, qruplar arasında P=0,002).

Daha sonrakı müşahidələr I qrupda görmə itiliyinin tədricən azalmasını və 1 il sonra müalicədən əvvəlki səviyyəyə çataraq, hətta ondan da bir qədər aşağı düşməsinə göstərmişdir (1,06±0,086). II qrupda, yəni kombinə olunmuş qrupda, görmə itiliyi, 3 və 6 ay sonra bir qədər də artmış, 9-cu aydan başlayaraq, tədricən azalmağa başlamışdır. Lakin azalma tempi I qrupa nisbətən daha zəif olmuş və 1 ildən sonra bu qrupda digər qruplara nisbətən daha yüksək görmə itiliyi qeyd alınmışdır (0,83±0,074). III qrupda görmə itiliyinin dinamikası bir qədər fərqli olmuşdur. Müalicədən sonrakı ilk 1 ay ərzində görmə itiliyi azalsa da, daha sonrakı dövrlərdə görmənin sabitləşməsi qeyd olunmuşdur (müalicədən 1 il sonra, 1,05±0,043). Ümumiyyətlə, müalicədən 1 il sonra, qruplar arasında fərq statistik etibarlı olmuşdur (P=0,041).

Müzakirə: Lazerkooqulyasiya uzun illər ərzində diabetik makula ödeminin yeganə qəbul edilmiş müalicə metodu sayılsa da, bəzi hallarda, xüsusən diffuz makula ödemində bu müalicə metodunun az effektiv olduğu da məlumdur. Diffuz makula ödemində lazerkooqulyasiyanın effektivliyinin aşağı olması torlu qişanın xarici qatlarında toplanmış mayenin lazer enerjisinin daha dərinə yerləşən pigment epitelinə çatmasına mane olması ilə izah edilə bilər. İntravitreal steroid inyeksiyası hemoretinal baryeri bərpa etməklə makula ödemini azalmasına səbəb olur. Lakin müalicənin effekti müvəqqətidir və təqribən 3-6 ay davam edir [9]. Təkrar inyeksiyalar daha çox fəsad riski və daha aşağı funksional effektivliyə bağlıdır.

Bunları nəzərə alaraq bəzi müəlliflər hər iki müalicə üsulunun kombinasiya edilməsini təklif edirlər [2,10,12]. Müəlliflərin əksəriyyətinin fikrincə, intravitreal triamsinolon inyeksiyası fonunda aparılmış lazerkooqulyasiya torlu qişa üçün daha az travmatikdir və daha yüksək və davamlı görmə nəticələri almağa imkan verir.

Bizim müşahidələrdə də kombinə olunmuş müalicə qrupunda 1 ildən sonra ən yüksək funksional nəticələr qeyd alınmışdır. Qrup həm görmə itiliyinin orta göstərici (0,21±0,03), həm də görmənin yaxşılaşması qeyd alınan gözlərin sayına (21 göz, 67,7%) görə digər qruplardan üstün olmuşdur. Yalnız intravitreal triamsinolon asetonid inyeksiyası aparılmış qrupda görmənin yaxşılaşması ədəbiyyatda qeyd edildiyi kimi, ilk 6 ay ərzində daha aşkar şəkildə müşahidə edilmiş, müalicədən 1 il sonra isə hətta azalaraq müalicədən əvvəlki səviyyədən də aşağı düşmüşdür. Klassik müalicə - yəni lazerkooqulyasiyanın aparıldığı qrupda görmə itiliyi ilk dövrlərdə digər

qruplara nisbətən daha aşağı nəticələr göstərsə də, müşahidə aparılan 1 ilin son aylarında digər qruplara nisbətən daha sabit nəticə göstərmişdir ki, bu da göstərilən qrupda triamsinolon asetonidin keçici effektivliyinin nəticələrə təsir etməməsi ilə izah oluna bilər.

Aparılan işin daha bir maraqlı cəhəti görmə nəticələrinin LogMAR vahidlərinə çevrilərək statistik analizə aparılmasıdır. Bu zaman nəzərəçarpan bir fərq onluq sistemlə analizdə sanki triamsinolon qrupunun müşahidənin sonunda lazer qrupuna nisbətən daha yüksək nəticələr göstərməsi, amma LogMAR analizində nəticələrin statistik fərqli olmamasıdır. Bunun səbəbi görmə itilinin 2 qrupda qeyri-bərabər paylanması və onluq sistemin əslində qeyri-xətti sistem olduğundan xətalı nəticələr verə bilməsidir. Hər iki sistemlə analiz əsas qrupda, yəni kombine edilmiş qrupda daha yüksək nəticələrin alındığını göstərmişdir.

Yekun: Kombine olunmuş intravitreal triamsinolon inyeksiyası və lazer kooqulyasiyası davamlı funksional nəticələrin alınmasında və makula ödeminin residivinin qarşısının alınmasında ayrıca aparılmış lazerkooqulyasiya və intravitreal triamsinolon inyeksiyasına nisbətən daha effektiv olmuşdur.

ƏDƏBİYYAT

1. Arevalo J.F., Fromow-Guerra J., Quiroz-Mercado H. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007; 114: 743–50.
2. Aydin E., Demir H.D., Yardim H., Erkorkmaz U. Efficacy of intravitreal triamcinolone after or concomitant with laser photocoagulation in nonproliferative diabetic retinopathy with macular edema. *European Journal of Ophthalmology*, 2009; 19: 630-635.
3. Bhagat N., Grigorian R.A., Tutela A., Zarbin M.A. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv. Ophthalmol.* 2009; 54:1–32.
4. Chun D.W., Heier J.S., Topping T.M. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113:1706–1712.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987; 94:761–774.
6. Holladay J.T. Proper method for calculating average visual acuity. *J. Ref. Surg.* 1997; 13: 388-391.
7. Johnson M.W. Etiology and treatment of macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147:11–21.
8. Jonas J.B., Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:425-427.
9. Jonas J.B., Kreissig I., Degenring R.F., Kampfer B.A. Repeated intravitreal injection of triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89:122.
10. Kang S.W., Sa H.-S., Cho H.Y., Kim J.I. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124:653-658.
11. Kniestedt C., Stamper R.L. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol. Clin. N. Am.* 2003; 16: 155– 170.
12. Lam D.S., Chan C.K., Mohamed S., Lai T.Y., Lee V.Y., Liu D.T., Li K.K., Li P.S., Shanmugam M.P. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2162-2167.
13. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):920-7.
14. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1986 Jul;93(7):938-50.
15. Shimura M., Nakazawa T., Yasuda K., Shiono T. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145: 854–61.
16. Yeung C.K., Chan K.P., Chiang S.W., Pang C.P., Lam D.S. The toxic and stress responses of cultured human retinal pigment epithelium (ARPE19) and human glial cells (SVG) in the presence of triamcinolone. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 5293-300.
17. Yu Fei, Afifi A.A. Descriptive statistics in ophthalmic research. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147: 389-391.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИИ ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИДА И ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ НА АНАТОМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МАКУЛЫ

Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, г.Баку

РЕЗЮМЕ

Изучены данные по остроте зрения (в десятичных единицах и единицах LogMAR) у 99 больных (99 глаз) с диабетическим макулярным отеком, получавших лечение в Национальном Офтальмологическом Центре имени академика Зарифы Алиевой с 2007 по 2008 гг. больные были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения: 1 группа – 34 больных (34 глаз), у которых была проведена только интравитреальная инъекция 4 мг триамцинолона ацетонида (Кеналога), 2 группа – 31 больной (31 глаз), у которых через 2-3 недели после интравитреальной инъекции 4 мг Кеналога произведена лазеркоагуляция макулы, 3 группа – 34 больных (34 глаз), у которых была проведена только лазеркоагуляция макулы. Через 1 год после начала лечения острота зрения была выше у больных с комбинированным методом лечения ($1,06 \pm 0,086$, $0,83 \pm 0,074$, $1,05 \pm 0,043$, в единицах LogMAR, в 1, 2 и 3 группах, соответственно, $P=0,041$). Также выше был в этой группе процент больных с улучшением зрения 67,7%), по сравнению с группой больных, получивших только инъекции триамцинолона (29,4%), или только лазерное лечение (8,8%).

Karimov M.I., Ahmadov A.A., Babayeva R.E.

FUNCTIONAL RESULTS AFTER COMBINED INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE INJECTION AND LASER PHOTOCOAGULATION IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA

National Ophthalmology Centre named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku.

SUMMARY

Data of visual acuity measurements (in both decimal and LogMAR units) were analyzed in 99 patients (99 eyes) with diabetic macular edema, who underwent treatment in Zarifa Aliyeva National Ophthalmology Center in 2007-2008. Patients were divided in 3 groups according to treatment strategy. 1 group – 34 patients (34 eyes) who received only intravitreal injection of 4 mg triamcinolone acetonide, 2 group – 31 patients (31 eyes), who received laser treatment in 2-3 weeks after intravitreal triamcinolone acetonide injection, and 3 group – 34 patients (34 eyes), who received laser photocoagulation only. Patients with combined therapy showed better visual acuity results at the end of 1-year observation period ($1,06 \pm 0,086$, $0,83 \pm 0,074$, $1,05 \pm 0,043$ in LogMAR units, in 1, 2 and 3 groups accordingly, $P=0,041$). Percentage of patients with improvement of vision (67,7%) was higher than triamcinolone only group (29,4%) and laser only group (8,8%).