

Göz Hastalıklarında Güncel Çalışmalar IV

Editör

Fatih ATMACA



© Copyright 2023

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-399-103-6	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Göz Hastalıklarında Güncel Çalışmalar IV	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Fatih ATMACA	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0002-9416-1432	Bisac Code
Yayın Koordinatörü	MED085100
Yasin DİLMEN	DOI
	10.37609/akya.2538

Kütüphane Kimlik Kartı

Göz Hastalıklarında Güncel Çalışmalar IV / editör : Fatih Atmaca.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2023.

202 sayfa. : resim, şekil, tablo. ; 160x235 mm.

Kaynakça ve İndeks var.

ISBN 9786253991036

1. Göz Hastalıkları.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tam amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 2700’ü aşkın yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan “**Bilimsel Araştırmalar Kitabı**” serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Mart ve Eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Diyabetik Maküler Ödem Tedavisinde Eşik Altı Mikropulse Lazerin Yeri.....	1
	<i>Aylin KARALEZLİ</i>	
	<i>Fatma YAMAN</i>	
	<i>Sema KADERLİ</i>	
Bölüm 2	Endoftalmi ve Güncel Tedavi Yöntemleri	15
	<i>Seren PEHLİVANOĞLU</i>	
Bölüm 3	Glokomun Tıbbi Tedavisinde Yenilikler.....	29
	<i>Hatice TEKCAN</i>	
Bölüm 4	Göz Küresinin Tabakaları.....	49
	<i>Esra BALCIOĞLU</i>	
Bölüm 5	Keratoplasti Sonrası Kontakt Lensler	67
	<i>Ferah ÖZÇELİK</i>	
Bölüm 6	Minimal İnvaziv Glokom Cerrahisi.....	79
	<i>Okşan ALPOĞAN</i>	
Bölüm 7	Miyopi Gelişiminde Risk Faktörleri ve Önleyici Tedaviler	97
	<i>Sinem KESER</i>	
Bölüm 8	Oftalmolojide Yapay Zekanın Yeri	109
	<i>Büşra ENGİN POTOĞLU</i>	
Bölüm 9	Oküler Yüzey Skuamöz Neoplaziler.....	115
	<i>Ceyda BAŞKAN</i>	
Bölüm 10	Sistemik Hastalıklar ve Glokom	127
	<i>Berire Şeyma DURMUŞ ECE</i>	
Bölüm 11	Solar Retinopati.....	141
	<i>Cemal ÇAVDARLI</i>	
	<i>Hülya GÜVENÇ</i>	
Bölüm 12	Tiroid Oftalmopati ve Şaşılık.....	163
	<i>Sabiha GÜNGÖR KOBAT</i>	
	<i>Fatma SAVUR</i>	

Bölüm 13 Uveal Melanom	169
<i>Şendağ YASLIKAYA</i>	
Bölüm 14 Santral Seröz Koryoretinopati.....	183
<i>Sebile ÇOMÇALI</i>	

YAZARLAR

Prof Dr. Aylin KARALEZLİ

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Göz Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0003-1316-4656

Dr. Öğr. Üyesi Esra BALCIOĞLU

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji-Embriyoloji AD
ORCID iD: 0000-0003-1474-0432

**Dr. Öğr. Üyesi Berire Şeyma
DURMUŞ ECE**

Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0003-3770-7520

**Dr. Öğr. Üyesi Sabiha GÜNGÖR
KOBAT**

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-3846-0796

Op. Dr. Cemal ÇAVDARLI

Ankara Şehir Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8379-4384

Op. Dr. Sebile ÇOMÇALI

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-0596-1452

Op. Dr. Hülya GÜVENÇ

Ankara Şehir Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2642-308X

Op. Dr. Sema KADERLİ

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4851-6527

Uzm. Dr. Okşan ALPOĞAN

Haydarpaşa Numune EAH, Göz
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7056-1274

Uzm. Dr. Ceyda BAŞKAN

Ankara Şehir Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8256-9230

Uzm. Dr. Büşra ENGİN POTOĞLU

Kırklareli Lüleburgaz Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3504-7891

Uzm. Dr. Sinem KESER

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Göz
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-9181-6691

Uzm. Dr. Ferah ÖZÇELİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu
Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7153-2950

Uzm.Dr. Seren PEHLİVANOĞLU

SBÜ Beyoğlu Göz EAH,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7198-0649

Uzm. Dr. Fatma SAVUR

Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5769-5876

Uzm. Dr. Hatice TEKCAN

Haydarpaşa Numune EAH,
Göz Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2383-4158

**Arş. Gör. Uzm. Dr. Şendağ
YASLIKAYA**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji BD
ORCID iD: 0000-0001-5264-8405

Asistan Dr. Fatma YAMAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Göz Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0008-2039-9238

Bölüm 1

DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM TEDAVİSİNDE EŞİK ALTI MİKROPULSE LAZERİN YERİ

Aylin KARALEZLİ¹

Fatma YAMAN²

Sema KADERLİ³

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR) günümüzde gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları için yaşa bağlı makula dejeneransından sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus için ise birinci körlük nedenidir (1). Diyabetik makula ödemi (DMÖ) diyabet tanısı almış hastaların %4'ünde saptanan ve DR evrelerinin herhangi birinde tabloya eşlik edebilen bir tablo olup diyabetik hastalardaki görme azlığının en önde gelen nedenini oluşturur (2). 2020 dünya nüfusunda DMÖ 18.8 milyon kişide saptanmış olup 2045 yılında bunun yarı yarıya artması beklenmektedir (3).

Günümüzde DMÖ' de görme keskinliğini arttırmada birinci basamak tedavi intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonlarıdır (4). Ancak intravitreal tedavi uygun ortamda sık sık tekrarlayan enjeksiyonlar gerektirmekte, bu da hastaya ve sağlık sistemine önemli bir yük getirmektedir. İnvaziv işlem olması nedeniyle ciddi sonuçlar doğurabilecek bazı riskler barındırmaktadır. Ayrıca, DMÖ hastalarının bir kısmı tek başına intravitreal anti-VEGF tedavisine kısıtlı ve kısmi yanıt gösterir, bu da daha özel tedavi stratejilerine olan ihtiyacı ortaya koyar. Kronik, inflamatuvar belirteçlerin ön planda olduğu DMÖ tedavisinde ise intravitreal steroidler tedaviye eklenmektedir (5). Geçmişte retinal lazer fotokoagülasyon, DMÖ için birinci basamak tedavi olarak uzun süre kullanılmıştır, ancak günümüzde koryoretinal skar ve ilerleyici retina atrofisi gibi lazerin lokal yan etkileri olmadan daha fazla görsel iyileştirme ve sıvı rezorpsiyonu sağlaması nedeniyle intravitreal tedavi, lazer fotokoagü-

¹ Prof Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, akaralezli@yahoo.com

² Asistan Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Göz Hastalıkları AD, fatmayaman1996@gmail.com

³ Op. Dr., Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, sematamerkaderli@hotmail.com

lasyonun yerini almıştır. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR. Net) Protocol I çalışma sonuçlarına göre DMÖ'de lazer tedavisi intravitreal anti-VEGF tedaviye göre inferior bulunmuştur. Yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda panretinal fotokoagülasyon ile intravitreal ranibizumabı karşılaştıran Protokol S çalışmasında ikinci yılda her iki grupta da benzer görme keskinliği olduğu sonucuna varmıştır (6).

Klinik olarak anlamlı DMÖ için önceki standart tedavi, geleneksel argon retinal lazer fotokoagülasyon tedavisiydi. Fokal tedavi, fokal ödem ve sızıntı alanlarını tedavi ederken, diffüz maküla ödemleri için grid patern tedavi uygulanmaktaydı (7). Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışmasına (ETDRS) göre, 3 yıllık takipten sonra görünür bir yanık ile birlikte fokal argon fotokoagülasyon, klinik olarak anlamlı DMÖ'lerde orta derecede görme kaybını yarı yarıya azaltmıştır (8). Ancak lazer tedavisi fotoreseptörlerin tahribatı, koroidal neovaskülarizasyon ve retinal glial hücrelerin sekonder proliferasyonuna neden olarak epiretinal membran oluşumu, santral skotom gelişimi, renk ve gece görüşünde bozulma, kontrast duyarlılığında azalma, kaza sonucu foveal yanık ve lazer skarında büyüme gibi kısa ve uzun vadeli yan etkileri nedeniyle, günümüzde artık altın standart tedavi değildir (7-9). Konvansiyonel lazer tedavisi için mevcut göreceli endikasyonlar, dirençli ve foveayı içermeyen fokal DMÖ mevcudiyetir.

Eşik altı lazer, toplam lazer enerjisini azaltmamızı sağlayan hücre fotostimülasyonuna dayalı nispeten yeni bir teknolojidir (10). Klasik retinal fotokoagülasyonun aksine, mikropulse lazer tedavisi (MPLT), koryoretinal skar miktarını en aza indiren, seçici olarak retina pigment epiteli (RPE)'ni hedefleyen, güvenli, zarar vermeyen bir terapötik lazer tedavisidir. Etkisi tedaviden sonraki üçüncü ayda retina üzerinde daha uzun bir etki ile daha yavaş başlar (11). Kısa tekrarlayan lazer darbeleri dizisi, termal yanıkları önlemek için dokunun sıcaklığının düşürülmesini sağlar. Bir görev döngüsü, lazer çalışmasının etkili süresi olarak tanımlanır ve genellikle %5-%15 arasında ayarlanır; bu, tek bir darbenin 100-300 µs'lik bir süreye sahip olduğu ve 1700-1900 arasında araya girdiği anlamına gelir (12). MPLT için belirlenmiş bir parametre yoktur ve nokta çapı, darbe süresi, güç ve iletilen noktaların sayısı için çeşitli ayarlar önerilmiştir. Lazerin güç seviyesi sabitlenebilir ya da periferik retinanın ödemsiz bölgesi üzerindeki titrasyona göre ayarlanabilir (13). MPLT'nin uygulanmasındaki en büyük zorluk, lazer noktalarının görünmez olmasıdır, bu nedenle prosedürün uygun şekilde gerçekleştirildiğini doğrulamak zordur. Uygun sonuçlar elde etmek için makula için birleşik ve kapsamlı bir tedavi şarttır. Çok noktali sistemler, tedavi için

gerekli süreyi azaltan, uygulamayı kolaylaştıran ve daha güvenilir hale getiren, örneğin 7×7'lik bir matris gibi noktaların düzenli bir şekilde iletilmesine izin verir (14). Ayrıca göz doktorları için öğrenmesi kolay, hastalar için ise güvenli, rahat ve ağrısızdır. Prosedür tekrar edilebilir; retina sağlam kalır ve görünür bir skar oluşmamaktadır.

MİKROPULSE LAZER ÇALIŞMA MEKANİZMASI

MPLT, herhangi bir görünür intraretinal değişiklik veya hasar oluşturmayan, kimyasal-fiziksel etki mekanizması hala tam olarak bilinmeyen bir tedavi yöntemidir. Eşik altı mikropulse lazer, sabit bir açma ve kapama aralıkları dizisi ile toplam maruz kalma süresinin önceden tanımlanmış bir kısmı içinde enerji iletmek üzere tasarlanmıştır. Açık süre ile maruz kalma süresi (Açık ve kapalı) arasındaki oran, lazerin etkili dağıtım süresini temsil eden bir görev döngüsü olarak tanımlanır.

Atış yapılan noktalar yalnızca oftalmoskopiyle değil, aynı zamanda şu anda mevcut olan herhangi bir multimodal görüntüleme veya retina tanı tekniği (örn., spektral domain-optik koherens tomografi (SD-OCT), OCT anjiyografi, fundus otofloresans ve retromod görüntüleme) kullanılarak gösterilemez (15). Birkaç fonksiyonel test (örn., patern elektoretinografi, otomatik mikroperimetri, santral görme analizi), MPLT'nin retinal fonksiyonu korumakla kalmadığı aynı zamanda geliştirdiğini kanıtlamıştır.

Mikropulse tedavisi 532nm (yeşil), 577nm (sarı), 810nm (kızılötesi) veya yeni 670nm (kırmızı) dalga boyuna sahip lazerlerle gerçekleştirilebilir. Mikro darbenin ilk klinik uygulaması, dalga boyunun retinaya derinlemesine nüfuz ettiği ve bu nedenle maküler karotenoidler tarafından absorbe edilmediği 810 nm lazer modalitesi ile gerçekleştirildi. 577 nm dalga boyu, oksihemoglobin ve melanini hedefler ve nörosensöryel retinadaki ksantofil tarafından emilmez. Ticari olarak temin edilebilen cihazlar, 577nm'de konvansiyonel ve mikro atımlı atışlar sağlayabilir; bu, aynı anda ızgara mikro atımlı lazerin kombinasyon tedavisini ve mikroanevrizmaların doğrudan fotokoagülasyonunu etkinleştirir (16). 670nm lazer daha az saçılır ve hemoglobin ve ksantofil tarafından absorbe edilmez, bu nedenle nörosensöryel retina için güvenli görünmektedir (17). Hangi dalga boyunun DMÖ tedavisi için en uygun olduğu konusunda fikir birliği yoktur, bu nedenle yukarıda açıklanan tüm cihazlar yüksek güvenlik profiline sahiptir ve mikro darbe kullanımı için önerilir.

MPLT'nin etkinliği başlangıçta retina pigment epitelinde (RPE) indüklenen değişikliklere bağlanmaktadır (18). Aslında bir mikropulse lazer (görev döngüsü <%20) uygulaması, lazer etkilerinin komşu nörosensoryel retina ve koroide yayılmasını sınırlıyor gibi görünüyordu (19). Doku hasarına neden olmak için yetersiz olan toplam enerji miktarını iletmek için sürekli dalga lazer yerine tek bir noktada tekrarlayan çok kısa enerji iletim periyotları kullanılarak salınan lazer enerjisi, yapısal yan etkiler olmaksızın hücreleri uyarılmasını sağlamaktadır. Bu uyarım glial hücreler tarafından düzenlenen kan-retina bariyerini restore ederek inflamasyon gibi retinal biyolojik süreçlerin pozitif modülasyonuna sebep olur.

İn vitro ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, retinal glial hücre kaynaklı sitokinleri ve hücre dışı matris aracılı tepkileri ortaya koyar (20). Tavşanlar ve fareler üzerinde yapılan deneyler, eşik altı lazer ışımından sonra oluşan ısı şoku proteini (HSP) ekspresyonunun oluşturduğu etkinin diğer daha fazla hasar veren enerji ayarlarından önemli ölçüde farklı olmadığını kanıtlamıştır (21). HSP'ler, karmaşık bir hücre savunma mekanizmasının bileşenleridir ve çeşitli stresli uyaranlarla indüklenirler. Bu nedenle, eşik altı uyaranla indüklenmeleri biyolojik bir yanıt elde etmek ve olası bir anti-enflamatuvar aracı olarak HSP'nin salınımını en üst düzeye çıkarmak için yıkıcı ışınlamanın gerekli olmadığını kanıtlar (20-22). Ayrıca bu durum bize terapötik hücresel kaskadın lazerle öldürülen hücreler tarafından değil, lazere maruz kalıp hala canlı olan hücrelerce etkinleştirildiğini göstermektedir.

Son yıllarda, vitreus ve aköz hümör (AH) gibi oküler sıvılarla ilgili proteomik çalışmalar, çeşitli oküler bozuklukların patofizyolojisi ve tedavi yanıtlarıyla ilgili çalışmalarda daha fazla önem kazanmıştır (23). Vitreustan çok daha erişilebilir olan AH örnekleme, AH ve vitreus protein konsantrasyonları güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, sadece ön segment bozuklukları için değil, aynı zamanda arka segment hastalıkları için de proteomik araştırmada oldukça umut verici sonuçlar göstermiştir (24). Bu nedenle de AH proteomik analizi güvenilir bir prosedür haline gelmiştir. 577nm sarı lazer MPLT (%5 görev döngüsü) ile tedavi edilen DMÖ gözlerinde gerçekleştirilen AH proteomik örnekleme, araştırmacıların MPLT tedavisinden önce ve sonra retina ve RPE ile ilişkili biyobelirteçlerin konsantrasyonunu ölçmelerini sağladı. Bazı RPE belirteçlerinin AH konsantrasyonu başarılı tedavinin ardından değişmeden kalmıştır (23). RPE tarafından nöroretinaya doğru salgılanan bir anti-anjiyojenik ve nöroprotektif faktör olan pigment epitelinden türetilmiş faktör (PEDF) ve eritropoie-

tin (EPO), RPE aktivitesinin iki spesifik biyobelirtecidir (24,26). Bu faktörlerin AH seviyeleri dahil olmak üzere göz içi konsantrasyonunun DMÖ'lü gözlerde önemli ölçüde değiştiği geçmiş çalışmalarda bildirilmiştir (PEDF azalması ve EPO artışı) (25,27). Bununla birlikte, bu moleküllerin her ikisinin AH konsantrasyonu, bir yıllık takipte MPLT tedavisinden sonra anlamlı olmayan varyasyonlar göstermiştir (23). Başlangıca kıyasla konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik hiçbir zaman saptanmadığı için, biyolojileri, en azından AH'de saptanabildiği kadar, MPLT 'den önemli ölçüde etkilenmemiş gibi görünmektedir. Bunun aksine bir başka çalışmada MPLT uygulanması sonrası 3 ve 12. aylarda yapılan ölçümlerde aköz hümeör VEGF konsantrasyonlarında azalma tespit edilmiştir (28).

Araştırmalar diyabetik retinopati belirtileri olmadan veya erken evrelerinde bile retinal glial hücre aktivasyonunun bir işareti olarak diyabetik insan gözlerinin aköz hümeöründe GFAP, aquaporin (AQP) 4 ve spesifik sitokinlerde bir artış olduğunu göstermiştir (29). Glial hücre ailesi, Müller hücreleri ve astrositleri (makroglia) ve mikroglial hücreleri içerir. Yapısal bir rolleri vardır, ancak aynı zamanda retina ortamının homeostazını da aktif olarak sürdürürler. Mikroglial hücreler, merkezi sinir sistemi mikroglial hücrelerine benzer şekilde retinanın immünolojik hücreleri olarak kabul edilir. Kronik hiperglisemi gibi stres koşulları altında aktive edilerek morfolojilerini ve fonksiyonlarını değiştirebilirler (30). Sağlıklı retinada, mikroglial hücreler ağırlıklı olarak dallanmış bir dinlenme durumunda iç retinal katmanlarda bulunur. Örneğin diyabet gibi durumlarda aktive edildiğinde mikroglial hücreler ameboid bir forma dönüşür, motilite kazanır, iç retinadan dış retinaya göç eder ve lokal inflamatuvar cevaba katkıda bulunan VEGF gibi proinflamatuvar ve vazoaktif maddeleri salar (31). Mikroglia hücrelerinin, SD-OCT kullanılarak retinada hiperreflektif odaklar olarak görüntülenebileceği öne sürülmüştür (32). Uzun dönem takiplerde (1 yıla kadar) MPLT'nin retinada kistik boşlukları azaltmasının yanında hiperreflektif noktaları da azalttığı gösterilmiştir (33). GFAP (ara flaman proteini), Kir 4.1 (potasyum taşıyıcı transmembran proteini) gibi glial hücre dolayısıyla inflamatuvar yanıtın artışı gösteren belirteçlerin de MPLT uygulaması sonrası 1,3 ve 12. aylarda ilerleyici azalma gösterdiği tespit edildi (28). Bahsedilen proteinlerin dışında da MPLT azalmanın sonrası azalmanın tespit edildiği belirteçler mevcuttur. Daha önce bahsedildiği gibi nöroinflamasyon son zamanlarda DMÖ'nün patogeneizindeki en önemli itici güçlerden biri olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, bu sonuçlar MPLT'nin retinal glial hücreleri devre dışı

biraktığını ve VEGF dahil olmak üzere sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini azalttığını ve ayrıca retinal yapısal ve vasküler morfolojinin bütünlüğünü geri kazandırdığını kuvvetle destekler.

MPLT TEKNİĞİ

MPLT kullanan çalışmalarda çok çeşitli tedavi parametreleri ve rejimleri bildirilmiştir. Bununla birlikte, optimize edilmiş ve standardize edilmiş parametreler ve tedavi kılavuzları, doku yaralanmasının en aza indirilmesi ve görme restorasyonu için gereklidir. Eşik altı lazer tedavisinin ana ilkeleri, Uluslararası Retinal Lazer Derneği (LIGHT) tarafından tanımlanmıştır. Sabit lazer parametreleriyle yüksek yoğunluklu tedaviler, terapötik klinik etkileri en üst düzeye çıkarır, değişkenliği en aza indirir ve aynı anda uygulandığında bile uygulayıcının becerilerine daha az bağımlı olur (34). Terapötik aralığı genişletmek ve güvenliği artırmak için daha uzun dalga boyları, daha uzun atım süreleri ve düşük frekanslı atım dizileri önerilir. Aslında, düşük bir görev döngüsü, mikro atımlar arasında yeterli bir moleküler gevşeme süresi sağlayarak, herhangi bir ölümcül retina yaralanması riskini azaltır. LIGHT yönergeleri, nokta sayısının nokta boyutuna bağlı olduğunu bildirmiştir; ancak, küçük bir nokta boyutu hedeflenmiş ve kesin bir tedavi sağlar (35).

Güvenlik standartları, Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü tarafından, genellikle %50 hasara neden olma olasılığı olan gücün veya enerji yoğunluğunun %10'u olarak alınan maksimum izin verilebilir maruz kalma kavramı kullanılarak tanımlanmıştır. Bu konseptte göre, 810-nm lazer için 750 ile 950 mW ve 577-nm lazer için 200-300 mW arasındaki güç seviyelerinin güvenli ve etkili olduğu çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (36-38).

MPLT ETKİNLİK

Kullanılmaya başlandığı günden bu yana farklı prospektif randomize çalışmalar DMÖ'de MPLT ile görme keskinliği ve retina kalınlığında, geleneksel lazer fotokoagülasyona eşit bir iyileşme bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada MPLT ile tedavi edilen gözlerin %85'inde görme keskinliğinin korunduğunu ve hastaların %79'unda maküla ödeminin gerilediği rapor edilmiştir (37). Ayrıca MPLT'ni takiben OCT'de retinal kalınlıktaki azalmanın takip sırasında korunduğu gösterilmiştir (39). MPLT etkinlik gösterirken görme alanı kaybı olmamakta ve retina kontrast duyarlılığı kaybı gelişmemektedir (39-40). Maküler ödem te-

davisinde konvansiyonel fotokoagülasyonun etki mekanizmasına ilişkin başlıca teorilerden biri oksijen teorisidir. Fotokoagülasyonun tedavi edilen dokunun metabolik talebini azalttığını ve kalan dokuya oksijen beslemesini arttırdığını öne sürer. Bununla birlikte düşük güçlü lazer ışınlamasının ana fizyolojik etkileri enflamatuar hücresel yanıtın azalması ve düzenlenmesidir. Bu etkiyi sağlayan ana faktörün MPLT'nin inflammatuar sitokinler üzerindeki etkisi olduğu düşünülmektedir (41-42).

MPLT'den sonra, ilk yapısal ve fonksiyonel sonuçlar yaklaşık üç ayda ortaya çıkar. Tedaviden sonraki ilk 2 ayda makula kalınlığı önemli ölçüde değişmez azalma üçüncü aydan sonra başlar. Buna korele olarak görsel fonksiyonlarda artış da 3. aydan sonra gelişir. Pozitif progresyon ve iyileşme süreci takiplerde de devam etmektedir (43). Mansuri ve ark. yaptığı çalışmada santral retina kalınlığı (SRK)<400µm ve anti-VEGF uygulanmayan hastalarda santral maküler kalınlığın MPLT sonrası 12. ayda 55µm azaldığını görme keskinliğinin 0.2 logMAR arttığını bildirmişlerdir. SRK>400 µm olan ve anti-VEGF enjeksiyon tedavisi de uygulanan hastalarda ise MPLT uygulaması sonrası 6 ve 12. aylardaki takiplerde belirgin değişiklik görülmemiştir (44). Şiddetli ödemde MPLT'nin sınırlı etkinliği mikrogial fonksiyonları eski haline getirme olasılığının azalmasına bağlanabilir.

Histolojik olarak retina katmanları göz önüne alınıp değerlendirildiğinde MPLT sonrası kalınlığın azalması en çok iç nükleer tabakadır olmaktadır (38). İç nükleer tabakadaki müller hücre yoğunluğu ve MPLT'nin müller hücresi boyutu ve regülasyonu üzerindeki etkisi bu durumu açıklar. Müller hücresi inflamasyon durumunda hücresel hipertofi, proliferasyon, migrasyonu uyarır aynı zamanda kan-retina bariyerinin düzenlenmesinden sorumludur. Dolayısıyla MPLT ile metabolik regülasyonu hem inflamasyonu yönetmeyi hem de maküla ödemi azaltmayı sağlar.

EŞİK ALTI MİKROPULSE VE KONVANSİYONEL LAZER TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çoğu raporda yazarlar, mikropulse eşik altı lazer tedavisinin geleneksel maküler fotokoagülasyona eşdeğer olduğunu bulmuşlardır. Vujosevic ve ark. MPLT'nin maküla ödemi azaltmada klasik lazerler kadar etkili olmasının yanı sıra mikropoperimetride artan retina duyarlılığının saptanması ile daha az agresif bir tedavi olduğuna dikkat çekmektedir (45). Lois ve diğerleri tarafından yakın zaman-

da yayınlanan çok merkezli bir klinik çalışma hafif DMÖ'leri ($<400 \mu\text{m}$) olan çok sayıda katılımcıyı (266 göz) içermiştir (46). Çalışma, geleneksel bir lazer tedavisine kıyasla MPLT'nin klinik etkinliğini, güvenliğini ve maliyet etkinliğini doğrulamıştır. Bir başka çalışmada ise MPLT'nin önceden tedavi edilmemiş, hafif DMÖ'sü olan gözlerde görme keskinliği ve santral retinal kalınlık parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur (47). Tüm bu çalışmalara rağmen şiddetli proliferatif olmayan diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopatinin tedavisinde alternatif eşik altı mikropuls lazer ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır ve kanıta dayalı tıbbiye göre daha yüksek kalitede çalışmalar olmadan deneysel olarak kabul edilmelidir.

EŞİK ALTI MİKROPULSE LAZER TEDAVİSİ VE İNTRAVİTREAL TEDAVİ

Çok sayıda çalışma, MPLT'yi intravitreal tedavi ile karşılaştırmış veya kombinasyon tedavisini araştırmıştır. Anti-VEGF monoterapisi için tedavi protokolü, bir pro re nata (PRN) şemasının takip ettiği aylık aralıklarla üç yükleme enjeksiyonu şeklinde olup, hastalar üç başlangıç yükleme anti-VEGF dozunu aldıktan sonra ve CRT'si $400 \mu\text{m}$ 'nin altında ise mikropulse tedavisi uygulanmıştır. Ek lazer tedavisinin, benzer fonksiyonel ve anatomik sonuçlarla enjeksiyon sıklığının yükünü azaltabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte Akkaya ve ark. yaptığı bir çalışmada hafif maküla ödemi (CRT maks. $350 \mu\text{m}$) ve iyi görme keskinliği ($\text{BCVA} \leq 0.15 \log\text{MAR}$) olan hastalarda, daha az kontrol muayenesi olması, daha düşük maliyet ve güvenlik profili daha yüksek olması nedeniyle MPLT'nin anti-VEGF enjeksiyonlarından üstün olduğunu öne sürmüştür (48). Bu açıdan MPLT erken müdahale olarak düşünülebilir ve gerekirse anti-VEGF enjeksiyonları ile devam edilebilir. Lai ve ark. ise, aflibercept monoterapisinin, aflibercept tedavisi ile MPLT'den elde edilene kıyasla kısa dönemde daha yüksek fonksiyonel ve anatomik iyileşme sağladığını bildirmiş, ancak uzun dönem sonuçlar herhangi anlamlı farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (49). Elhamid ve ark. daha önce anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen DMÖ'li gözleri deksametazon implantı ve MPLT kombinasyonu ile tedavi etmiş ve steroid implanta erken geçişin intravitreal enjeksiyon sayısını azalttığını öne sürmüşlerdir (50). Bu çalışmada nüks sıklığının deksametazon implantı ile yapılan diğer çalışmalara göre nispeten daha düşük olmasının sebebi tedavide MPLT'nin sinerjik etkisi ile açıklanabilir. Fakat elde edilen sonuçların kontrol grubu ile daha büyük çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir şeklinde sonuçlarını yorumlamışlardır.

SONUÇ

Mevcut sonuçların analizi, az sayıda büyük, randomize klinik çalışma nedeniyle sınırlıdır. Gözden geçirilen çalışmalar, dahil etme kriterleri, protokoller ve tedavi prosedürleri ve kullanılan lazer türleri açısından çeşitlilik göstermektedir. MPLT için ayrıntılı uygunluk kriterleri tanımlanmamıştır, ancak sunulan literatür bilgilerine göre bazı terapötik prensipler vardır. MPLT için standardize edilmiş protokoller olmamakla birlikte sabit bir rejimle fovea dahil olmak üzere MPLT uygun maliyetli, invazif olmayan ve güvenli bir tedavi gibi görünmektedir. Analiz edilen makalelerdeki veriler, 200µm retinal nokta, 200ms darbe süresi, 400mW güç ve %5 DC kullanan 577 nm lazer uygulamalarının, merkezi retinada önemli morfolojik ve fonksiyonel iyileşme sağladığını ve herhangi bir yan etki ile ilişkili olmadığını doğrulamaktadır. Fakat uygun eşik altı değerini belirlemek zordur ve tıbbi hatalar aşırı tedaviye ve retinanın istemsiz hasarına yol açabilmektedir.

Mikropulse lazerin etkinliği, hedef dokudaki diffüz dağılım nedeniyle 400µm'den küçük bir merkezi retinal kalınlığa sahip hafif DMÖ'lerde kanıtlanmıştır. Genel olarak, tedavi görme keskinliğini stabilize etmeye veya iyileştirmeye ve makula ödemi azaltmaya yardımcı olur. Noktalar arasında boşluk bırakmadan maküler bölgeyi kapsayan yüksek yoğunluklu bir protokolda daha iyi sonuçlar gözlenir. Otomatik desen sistemleri, görünmeyen lazer noktalarının uygulanmasına yardımcı olur. Tedaviden önemli bir yanıt ve retina kalınlığında azalma elde etmek için minimum aralık yaklaşık 3 aydır. Bu nedenle, tedaviye üç yükleme dozu anti-VEGF ile başlanması, ardından anti-VEGF'ye hızlı bir yanıt elde etmek için MPLT'nin uzun süreli yeniden modelleme etkisi ile desteklenen PRN enjeksiyonları ile kombine MPLT ile başlanması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Grey RH, Burns-Cox CJ, Hughes A. Blind and partial sight registration in Avon. Br J Ophthalmol; 73: 88-94 (1989).
2. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. Ophthalmology; 91:1-9 (1984).
3. Teo, Z.L.; Tham, Y.C.; Yu, M.; Chee, M.L.; Rim, T.H.; Cheung, N.; Bikbov, M.M.; Wang, Y.X.; Tang, Y.; Lu, Y.; et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmology 2021, 128, 1580–1591.

4. Schmidt-Erfurth, U.; Garcia-Arumi, J.; Bandello, F.; Berg, K.; Chakravarthy, U.; Gerendas, B.S.; Jonas, J.; Larsen, M.; Tadayoni, R.; Loewenstein, A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017, 237, 185–222.
5. Grzybowski, A.; Markeviciute, A.; Zemaitiene, R. Treatment of Macular Edema in Vascular Retinal Diseases: A 2021 Update. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5300.
6. Sun, J.K.; Jampol, L.M. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR. Net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy Keywords Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Proliferative Diabetic Retinopathy Panretinal Photocoagulation Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res.* 2019, 62, 225–230.
7. Everett L.A., Paulus Y.M. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr. Diab Rep.* 2021;21:1–12. doi: 10.1007/s11892-021-01403-6.
8. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. [(accessed on 22 October 2022)]
9. Sivaprasad S., Elagouz M., McHugh D., Shona O., Dorin G. Micropulsed Diode Laser Therapy: Evolution and Clinical Applications. *Surv. Ophthalmol.* 2010;55:516–530. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.02.005
10. Luttrull J.K., Dorin G. Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation (SDM) as Invisible Retinal Phototherapy for Diabetic Macular Edema: A Review. *Curr. Diabetes Rev.* 2012;8:274–284. doi: 10.2174/157339912800840523. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Luttrull J.K., Sinclair S.H. Safety of Transfoveal Subthreshold Diode Micropulse Laser for Fovea-Involving Diabetic Macular Edema in Eyes with Good Visual Acuity. *Retina.* 2014;34:2010–2020. doi: 10.1097/IAE.000000000000177.
12. Gawęcki M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases. *J. Clin. Med.* 2019;8:242. doi: 10.3390/jcm8020242.
13. Donati M.C., Murro V., Mucciolo D.P., Giorgio D., Cinotti G., Virgili G., Rizzo S. Subthreshold Yellow Micropulse Laser for Treatment of Diabetic Macular Edema: Comparison between Fixed and Variable Treatment Regimen. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;31:1254–1260. doi: 10.1177/1120672120915169.
14. Zas M., Cotic M., Wu M., Wu A., Wu L. Macular Laser Photocoagulation in the Management of Diabetic Macular Edema: Still Relevant in 2020? *Taiwan J. Ophthalmol.* 2020;10:87–94. doi: 10.4103/tjo.tjo_16_20.
15. Mansouri A., Sampat K.M., Malik K.J., Steiner J.N., Glaser B.M. Medscape. Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye.* 2014;28:1418–1424. doi: 10.1038/eye.2014.264.
16. Inagaki K., Ohkoshi K., Ohde S., Deshpande G.A., Ebihara N., Murakami A. Comparative Efficacy of Pure Yellow (577-Nm) and 810-Nm Subthreshold Micropulse Laser Photocoagulation Combined with Yellow (561–577-Nm) Direct Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2015;59:21–28. doi: 10.1007/s10384-014-0361-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Kikushima W., Shijo T., Furuhashi Y., Sakurada Y., Kashiwagi K. Comparison of the 1-Year Visual and Anatomical Outcomes between Subthreshold Red (670 Nm) and Yellow (577 Nm) Micro-Pulse Laser Treatment for Diabetic Macular Edema. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1100. doi: 10.3390/ph14111100.
18. Friberg T.R., Karatzas E.C. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*. 1997;104:2030–2038. doi: 10.1016/S0161-6420(97)30061-X.
19. Stanga P.E., Reck A.C., Hamilton A.M. Micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*. 1999;14:210–213. doi: 10.3109/08820539909069539.
20. Moore S.M., Chao D.L. Application of subthreshold laser therapy in retinal diseases: A review. *Expert Rev. Ophthalmol*. 2018;13:311–320. doi: 10.1080/17469899.2018.1555035.
21. Sramek C., Mackanos M., Spitler R., Leung L.S., Nomoto H., Contag C.H., Palanker D. Non-damaging retinal phototherapy: Dynamic range of heat shock protein expression. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52:1780–1787. doi: 10.1167/iops.10-5917.
22. Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: Minimum intensity photocoagulation (MIP). Can the laser heal the retina without harming it? *Semin. Ophthalmol*. 2004;19:62–68. doi: 10.1080/08820530490884173.
23. Midena E., Bini S., Frizziero L., Pilotto E., Esposito G., Micera A. Aqueous humour concentrations of PEDF and Erythropoietin are not influenced by subthreshold micropulse laser treatment of diabetic macular edema. *Biosci. Rep*. 2019;39:BSR20190328. doi: 10.1042/BSR20190328.
24. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Nakamura S., Sakata K., Hori S. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2005;243:3–8. doi: 10.1007/s00417-004-0950-7.
25. Ponnalagu M., Subramani M., Jayadev C., Shetty R., Das D. Retinal pigment epithelium-secretome: A diabetic retinopathy perspective. *Cytokine*. 2017;95:126–135. doi: 10.1016/j.cyto.2017.02.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Garcia-Ramírez M., Hernández C., Ruiz-Meana M., Villarroya M., Corraliza L., García-Dorado D., Simó R. Erythropoietin protects retinal pigment epithelial cells against the increase of permeability induced by diabetic conditions: Essential role of JAK2/ PI3K signaling. *Cell. Signal*. 2011;23:1596–1602. doi: 10.1016/j.cellsig.2011.05.011.
27. Jonas J.B., Neumaier M. Erythropoietin levels in aqueous humor in eyes with exudative age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2007;35:186–187. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01437.x.
28. Midena E., Bini S., Martini F., Enrica C., Pilotto E., Micera A., Esposito G., Vujosevic S. Changes of Aqueous Humor Müller Cells' Biomarkers In Human Patients Affected By Diabetic Macular Edema After Subthreshold Micropulse Laser Treatment. *Retina*. 2020;40:126–134. doi: 10.1097/IAE.0000000000002356.
29. Vujosevic S., Micera A., Bini S., Berton M., Esposito G., Midena E. Aqueous Humor Biomarkers of Müller Cell Activation in Diabetic Eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015;56:3913–3918. doi: 10.1167/iops.15-16554.

30. Tackenberg M.A., Tucker B.A., Swift J.S., Jiang C., Redenti S., Greenberg K.P., Flannery J.G., Reichenbach A., Young M.J. Müller cell activation, proliferation and migration following laser injury. *Mol. Vis.* 2009;15:1886–1896.
31. Karlstetter M., Scholz R., Rutar M., Wong W.T., Provis J.M., Langmann T. Retinal microglia: Just bystander or target for therapy? *Prog. Retin. Eye Res.* 2014;45:30–57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.004.
32. Midena E., Torresin T., Velotta E., Pilotto E., Parrozzani R., Frizziero L. OCT Hyperreflective Retinal Foci in Diabetic Retinopathy: A Semi-Automatic Detection Comparative Study. *Front. Immunol.* 2021;12:613051. doi: 10.3389/fimmu.2021.613051.
33. Vujosevic S., Toma C., Villani E., Brambilla M., Torti E., Leporati F., Muraca A., Nucci P., De Cilla S. Subthreshold Micropulse Laser in Diabetic Macular Edema: 1-Year Improvement in OCT/OCT-Angiography Biomarkers. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2020;9:31. doi: 10.1167/tvst.9.10.31.
34. Keunen J.E.E., Battaglia-Parodi M., Vujosevic S., Luttrull J.K. International Retinal Laser Society Guidelines for Subthreshold Laser Treatment. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2020;9:15. doi: 10.1167/tvst.9.9.15.
35. Donati M.C., Murro V., Mucciolo D.P., Giorgio D., Cinotti G., Virgili G., Rizzo S. Subthreshold yellow micropulse laser for treatment of diabetic macular edema: Comparison between fixed and variable treatment regimen. *Eur. J. Ophthalmol.* 2020;14:1120672120915169. doi: 10.1177/1120672120915169.
36. Gawęcki M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases. *J. Clin. Med.* 2019;8:242. doi: 10.3390/jcm8020242
37. Luttrull J.K., Musch D.C., Mainster M.A. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89:74–80. doi: 10.1136/bjo.2004.051540.
38. Vujosevic S., Martini F., Longhin E., Convento E., Cavarzeran 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. doi: 10.1097/IAE.0000000000000521.
39. Lavinsky D., Cardillo J.A., Melo L.A., Jr., Dare A., Farah M.E., Belfort R., Jr. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:4314–4323. doi: 10.1167/iovs.10-6828.
40. Figueira J., Khan J., Nunes S., Sivaprasad S., Rosa A., de Abreu J.F., Cunha-Vaz J.G., Chong N.V. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2009;93:1341–1344. doi: 10.1136/bjo.2008.146712.
41. Gao X., Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J. Biomed. Sci.* 2009;16:4. doi: 10.1186/1423-0127-16-4.
42. Blindbaek S.L., Peto T., Grauslund J. How do we evaluate the role of focal/grid photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema? *Acta Ophthalmol.* 2019;97:339–346. doi: 10.1111/aos.13997.

43. Luttrull J.K., Spink C.J. Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*. 2006;37:370–377. doi: 10.3928/15428877-20060901-03.
44. Citirik M. The impact of central foveal thickness on the efficacy of subthreshold micropulse yellow laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Lasers Med. Sci*. 2019;34:907–912. doi: 10.1007/s10103-018-2672-9.
45. Vujosevic S., Bottega E., Casciano M., Pilotto E., Convento E., Midena E. Microperimetry and Fundus Autofluorescence in Diabetic Macular Edema: Subthreshold Micropulse Diode Laser Versus Modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Laser Photocoagulation. *Retina*. 2010;30:908–916. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c96986.
46. Lois N., Campbell C., Waugh N., Azuara-Blanco A., Maredza M., Mistry H., McAuley D., Acharya N., Aslam T.M., Bailey C., et al. DIAbetic Macular Oedema aNd Diode Subthreshold Micropulse Laser (DIAMONDS): A Randomized Double-Masked Non-Inferiority Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2022;20:122. doi: 10.1016/j.opthta.2022.08.012.
47. Fazel F., Bagheri M., Golabchi K., Jahanbani Ardakani H. Comparison of Subthreshold Diode Laser Micropulse Therapy versus Conventional Photocoagulation Laser Therapy as Primary Treatment of Diabetic Macular Edema. *J. Curr. Ophthalmol*. 2016;28:206–211. doi: 10.1016/j.joco.2016.08.007.
48. Akhlaghi M., Dehghani A., Pourmohammadi R., Asadpour L., Pourazizi M. Effects of Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation on Treating Patients with Refractory Diabetic Macular Edema. *J. Curr. Ophthalmol*. 2019;31:157–160. doi: 10.1016/j.joco.2018.11.006.
49. Akkaya S., Açıkalin B., Dogan Y.E., Çoban F. Subthreshold Micropulse Laser versus Intravitreal Anti- VEGF for Diabetic Macular Edema Patients with Relatively Better Visual Acuity. *Int. J. Ophthalmol*. 2020;13:1606–1611. doi: 10.18240/ijo.2020.10.15.
50. Lai F.H.P., Chan R.P.S., Lai A.C.H., Tsang S., Woo T.T.Y., Lam R.F., Yuen C.Y.F. Comparison of Two-Year Treatment Outcomes between Subthreshold Micropulse (577 Nm) Laser and Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2021;65:680–688. doi: 10.1007/s10384-021-00846-4.
51. Elhamid A.H.A. Combined Intravitreal Dexamethasone Implant And Micropulse Yellow Laser For Treatment Of Anti-VEGF Resistant Diabetic Macular Edema. *Open Ophthalmol. J*. 2017;11:164–172. doi: 10.2174/1874364101711010164.

Bölüm 2

ENDOFTALMİ VE GÜNCEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Seren PEHLİVANOĞLU¹

TANIM

Endoftalmi,oküler boşlukları (vitreus kavitesi ve/veya ön kamara) ve bunların komşu yapılarını içeren genellikle enfeksiyöz bir intraoküler inflamasyondur. Eğer enfeksiyöz kaynaklı inflamasyon göz küresi dışına orbital yapılara yayılırsa panoftalmi olarak adlandırılır.(1)

SINIFLANDIRMA

Endoftalmi temelde altta yatan enfeksiyon olup olmamasına göre non- enfeksiyöz (steril) ve enfeksiyöz olarak iki ana gruba ayrılır.

Steril Endoftalmi

Enfeksiyöz olmayan veya steril endoftalmi genellikle intravitreal triamnisolon (TA) veya Anti- vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonundan kısa bir süre sonra (tipik olarak enjeksiyondan 24 saat ila 7 gün sonra ortaya çıkar) oluşan akut inflamatuvar reaksiyon olarak tanımlanmıştır. En yaygın başvuru semptomları bulanık görme ve uçuşan cisimlerdir. Görme keskinliği hastaların büyük bir kısmında başvuru anında önemli ölçüde azalmıştır, ancak hastalar nadiren ağrı veya rahatsızlıktan şikayet ederler.(2,3) Steril endoftalminin etiolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Kültür alındığında sonuç negatiftir, üreme izlenmez. İlişkili gibi görünen risk faktörleri üveit öyküsü, psödofaki ve geçirilmiş vitrektomi öyküsüdür; ancak kesin bir ilişki kanıtlanamamıştır.(4) Hastalar genellikle topikal tedavi ile hızla iyileşir ve görsel prognoz iyidir.(5) Literatürde steril endoftalmi oranları, %0.87-%7.3 arasında bildirilmiştir.(6,7)

¹ Uzm.Dr., SBÜ Beyoğlu Göz EAH, Göz Hastalıkları Kliniği, srmert@hotmail.com

Enfeksiyöz endoftalmiler ise ajan patojen göze giriş yoluna göre endojen ve ekzojen olarak 2 alt gruba ayrılır. Endojen endoftalmi, vücuttaki herhangi bir enfeksiyon kaynağından gelen enfeksiyöz ajanların hematojen olarak göze yayılmasıyla oluşur.

Endojen Endoftalmi

Endojen endoftalmi ekzojen endoftalmiden daha az yaygındır, tüm endoftalmilerin %2-15'ini oluşturur ancak endojen endoftalmi oranı coğrafi, genetik veya beslenme faktörlerine bağlı olarak farklı çalışmalarda %2 ile %41 arasında geniş bir aralıkta bildirilmektedir.(8)

Etken patojenler arasında gram-pozitif bakteriler, gram negatif bakteriler ve mantarlar sıklıkla bildirilenler arasındadır. Genel olarak, gram-negatif organizmalar, özellikle Klebsiella pnömoni Doğu Asya'daki çoğu endojen endoftalmi vakasından sorumluyken, gram pozitif organizmalar ve mantarlar Kuzey Amerika ve Avrupalarda daha sık neden olan ajanlardır.(9,10)

Tayvan'da yapılan geniş kapsamlı 10 yıllık bir çalışmada; K. pneumoniae ile enfekte hastalarda diyabetes mellitusun daha yaygın olduğunu tespit etmişler. Yine aynı çalışmada enfektif ajandan bağımsız olarak, hastalarda birinci sırada karaciğer apsesi, ikinci sırada ise idrar yolu enfeksiyonunun önde gelen enfeksiyon kaynağı olarak saptanmıştır. (11)

Endojen endoftalmi her yaşta görülebilir ve kadın -erkek farkı yoktur. Hematojen yayılımdan kaynaklansa da, endojen endoftalmi tek taraflı gelişme eğilimindedir ve muhtemelen kalpten sağ karotid artere giden daha proksimal ve direkt arter yolu nedeniyle sağ göz daha sık etkilenir.(8) Bilateralite oranı %18 olarak bildirilmiştir.(12)

Ekzojen endoftalmi ise enfekte organizmaların göz içi cerrahi, penetran travma veya bitişik dokudan bitişik yayılma gibi doğrudan inokülasyon yoluyla göze girmesiyle oluşur. Ekzojen endoftalmi; cerrahi sonrası, bleb ile ilişkili ve post travmatik olarak 3 ana grupta toplanır.

Cerrahi sonrası endoftalmi oluşum zamanına bağlı olarak akut; semptomların cerrahi sonrası 6 haftadan önce ortaya çıkan ve kronik; 6 haftadan daha geç başlayan olmak üzere ikiye ayrılır.

Akut Postoperatif Endoftalmi

Akut postoperatif endoftalmi endoftalminin en yaygın şeklidir. Özellikle en sık uygulanan göz içi cerrahi katarakt cerrahisi olduğu için, postoperatif endof-

talminin %90'ı bu prosedürden sonra ortaya çıkar. Genellikle cerrahi sonrası birkaç gün içinde (2-7 gün) başlar. Çoğu hasta 1-2 hafta içinde hızla ilerleyen ağrı, görme azalması ve kırmızı göz ile başvurur. Başvuru esnasında endoftalmi bulgularının (bkz.bulgular) tümü yada birkaçı mevcuttur.

Etken sıklıkla bakterilerdir ve ameliyat sırasında hastaların kendi perioküler florasından gelen bakterileri temsil ettiğini göstermektedir.

Endoftalmi vitrektomi çalışma (EVÇ) grubunun verilerine göre kültürle doğrulanan vakaların %94.2'si Gram pozitif bakterilerdir. Bunların yüzde yetmiş Gram pozitif koagülaz negatif stafilokok (*S.epidermitis*), %9.9'u *Staphylococcus aureus*, %9'u *Streptococcus türleri* ve %2.2'si *Enterococcus türleri*di. Çeşitli Gram negatif bakteriler ise (örn:*psödomonas auregonosa*,*proteus*) %5.9'unu oluşturmuştur.(13)

Günümüzde sıklığı giderek artan intravitreal Anti-VEGF enjeksiyonlar sonrasında da akut endoftalmiler tanımlanmıştır. 5 yıllık çalışma aralığında 10208 intravitreal enjeksiyonda endoftalminin genel insidansı, enjeksiyon başına %0.029 (10208 enjeksiyondan 3'ü) olarak verilmiştir.(14) Etken olan patojen genellikle koagülaz negatif stafilokoklar olarak tanımlanmıştır, bunlar içinde en yaygın olanı, normal insan gözünün konjonktival florasında oldukça bol bulunan *Staphylococcus epidermidis*'tir. İkinci organizma grubu olan *Streptokokus Viridans* da insan oral florasında bulunur. Katarakt sonrası endoftalmiye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir oranı *Streptokoklar*la ilişkili (%30'a karşı %9) endoftalmi intravitreal Anti-VEGF sonrası endoftalmilerde izlenir. *Streptokokal* endoftalmi daha kötü görsel sonuçlarla ilişkili olduğundan bu tür vakaları en aza indirmek önemlidir. Bunun dışında vaka bildirileri şeklinde çeşitli suşlara da rastlanır. (15,16)

Kronik Postoperatif Endoftalmi

Cerrahiden haftalar, aylar hatta yıllar sonra bile olabilir. Etken olan bakteriler sıklıkla; *P.Acnes* (granülatöz üveit, ök'da fibrin reaksiyonu, vitritis ve kapsül içinde beyaz agregatlar), *Staf.Epidermitis* (hipopiyon ve vitritis) ve *Corynebacterium türleri*dir. Fungal ajanlar genellikle *Candida* ve *Aspergillus*dur ve vitreusta beyaz infiltratlar ve inci dizileri benzeri oluşumlar yaparlar.(1,8)

Blebe Bağlı Endoftalmi

Trabekülektomi olmuş hastalar hayat boyu endoftalmi riski taşırlar. Endoftalminin başlangıç aşamasında blebit olarak (kırmızı zeminde beyaz yama şeklinde

pürülan bleb görünümü), bu aşamada yakalanıp tedavi edildiğinde klinik tablo endoftalmiye dönüşmeyebilir. Temelde bleb morfolojisi önemli; kistik ve ince duvarlı blep, blebin inferiorda olması (4-8 Kat) ve 5-Fluorosil ve Mitomisin-C kullanımı endoftalmi riskini artırıyor. Fornix tabanlı periotomi, limbus tabanlı periotomiye göre daha güvenilir (%1.2-%5.7) olduğu bulunmuş.(17) Genç yaşta hasta grubunda blep kaynaklı endoftalmilerde risk taşımaktadır.(18)

Bleb kaynaklı endoftalmilerde erken başlangıçlı (<1ay) olanlarda etken genellikle koagülaz negatif Stafilokoklar iken geç başlangıçlı(>1ay) olanlarda Streptokoklar sorumlu çıkmıştır.(19)

Posttravmatik Endoftalmi

Oransal olarak postoperatif endoftalmiden 100 kat daha fazladır. Açık glob yaralanmasını takiben travma sonrası endoftalmi insidansını %16.5'a kadar değerlendiren oranlarda bulunmuştur. Risk faktörleri arasında tutulan göz içi yabancı cisim, lens yırtılması ve gecikmiş onarım yer alır. Etken ajanlar daha virulan; en sık gram pozitif (S. epidermis, Streptococcus ve Bacillus cereus),2.sıklıkta gram negatif ve mantarlardır. Tanı daha geç konur ve prognozu cerrahi sonrası endoftalmilere göre daha kötüdür. En temel profilaksi açık glob yaralanmalarında 24 saat içinde primer perforasyon tamiridir.(20)

RİSK FAKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Sistemik risk faktörleri; (10,11)

- Diyabetes Mellitus,
- İleri yaş
- Alkol bağımlılığı
- İmmüsupresyon
- Uzun süre İV tedavi
- Uyuşturucu bağımlılığı ve
- Karaciğer ve böbrek apsesi

Özellikle diyabet varlığı gerek immün cevabın yavaşlaması gerek de cerrahi patolojileri daha sık olması nedeniyle 3 kat daha sık endoftalmi demektir. Kontrolsüz diyabet özellikle bakteriyel kaynaklı endojen endoftalmide de temel risk faktörüdür. (12)

Endojen endoftalmi için de yukarıda sayılan risk faktörlerine ek olarak endokardit, pnömoni diyaliz yapılan hastalar ve çeşitli cerrahi girişimler dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. (21)

Oküler Risk faktörleri;(22)

- Blefarit, konjonktivit, keratokonjonktivitis sicca, atopik dermatit
- Kanalikülit ve dakriosistit
- Kontakt lens kullanımı
- Diğer gözde protez
- Fakoemülsifikasyon sırasında arka kapsül rüptürü
- Sütürsüz kesi (post-op hipotoni)
- Şeffaf korneal kesi ve operasyon süresinin uzaması.

Bunun dışında Avrupa katarakt ve refraktif cerrahi çalışması da (ESCRS) endoftalmi risk faktörlerini;(23)

- İntra-kamaral sefuroksim yapılmazsa (4.96 kat risk)
- Skleral tünel kesisine göre şeffaf korneal kesi (5.88 kat risk)
- Akrilik yerine silikon İOL (3.13 kat risk)
- Komplikasyon olması (4.95 kat risk)
- Deneyimli cerrahlar, deneyimsiz cerrahlara göre daha yüksek riskli olarak rapor etmişlerdir.

Endoftalmi sıklığı; katarakt cerrahisi sonrası %0.02 ile %0.4 oranında saptanmıştır. Vitrektomi sonrası %0.051 ile %0.01, glokom cerrahisi sonrası %0.2 ile %9.6, keratoplasti sonrası %0.1-%2.47, şaşılık cerrahisi sonrası %0.03, travma sonrası %3.3 ile %17 ve Anti- VEGF enjeksiyonu sonrası %0.02 ile %0.15 olarak bulunmuştur.(19,24)

SEMPTOMLAR

Endoftalmi vitrektomi çalışması hastaların %94.3'ünde bulanık görme, %82.1 kırmızı göz, %74'ünde ağrı ve %34.5'ünde kapak şişliği bildirmiştir.(25)

Hastalarda görme azlığı ön kamara ve vitrede hücre artışı, korneal ödem ve retinal toksisiteden kaynaklanır. Hastalarda diğer sık görülen semptom olan ağrı ise künt karakterdedir. Yoğun enflamasyonun neden olduğu bradikininin ve

prostoglandin salınımı, asidik pH ve sfinkter kasının kasılması ağrıya yol açar. Ancak hastaların %15'i kadarında ağrı olmayabilir.

Steril endoftalmilerde de hastalarda hafif ila orta derecede oküler ağrı ve başlangıçtaki görme keskinliğinde hafif azalmanın yanı sıra floaters da başvuru semptomları arasında yer almaktadır.(3,6)

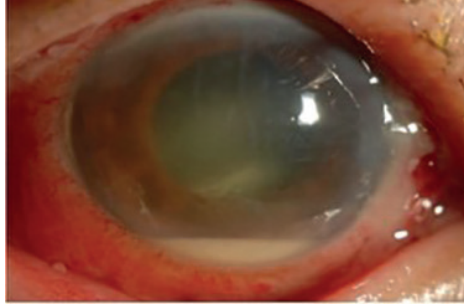
BULGULAR

Başvuru sırasındaki muayenede, %85'inde hipopiyon %79'unda retina damarlarını seçilmesini engelleyen kornea ödemi, ön kamara enflamasyonu ve/veya vitritis kaynaklı ortam bulanıklığı mevcuttur.(21) Yine kırmızı refleks kaybı da ortamdaki yoğun inflamasyonun bir göstergesi olarak ilk muayenede tespit edilebilir. Ön kamaradaki inflamatuvar ve toksik nedenler korneal endotelial pompa mekanizmasını yavaşlatması ve göz içi basıncının yüksek seyrettiği olgularda kornea ödemli izlenir. Kronik endoftalmilerde pigmente keratik presipitatlar ortaya çıkar da ortaya çıkabilir.

Bunun yanında konjonktival hiperemi, kemozis ve kapak ödemi de özellikle ekzojen endoftalmilerde rastlanabilir. Arka segment bulgularından retinal periflebit erken evre bulgusudur, ayrıca dağılık retinal hemorajiler izlenebilir. Beyaz yuvarlak odakların bulunması kolonizasyon belirtisidir.

Hipopiyon cerrahi kaynaklı endoftalmilerde 5. günde %85-94 oranında görülür ve hipopiyondaki değişimler tedaviye yanıtı açısından önemli bir kriterdir. (Şekil 1) Hipopiyon boyutu ve mikrobiyolojik ajanın virulansı ile anlamlı bağlantı kurulmuştur.(25) Genel olarak kültür negatif endoftalmilerde hipopiyon ortalama 1 mm, Gr+ koagülaz negatif mikroorganizmalarda ortalama 1.2mm, Gr- ve Gr+ koagülaz+ ortalama 1.7 ve 1.9 mm olarak bulunmuştur. (26) Hipopiyonun rengi de neden olan organizmalarla ilişkilendirilebilir. Örneğin, Staphylococcus aureus, Serratia marcescens ve Klebsiella endoftalmisi, pembe veya kanlı hipopiyon ile ilişkilendirilebilirken, Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus bovis ve Listeria monocytogenes endoftalmisinde, kahverengi veya pigmentli hipopiyon ile ortaya çıkabilir.(27)

Endoftalmi ile ilişkili belirli lezyonlar tedaviyi etkileyebilir ve tanınmalıdır. Bunlar arasında yara sızıntısı veya yara yerinin ayrılması, sütür apsesi, kesi yeri-ne vitreus prolapsusu ve skleral fiksasyon sütürlerinin açıkta kalması da cerrahi sonrası endoftalmilerde muayene bulgularına eşlik eder.(21)

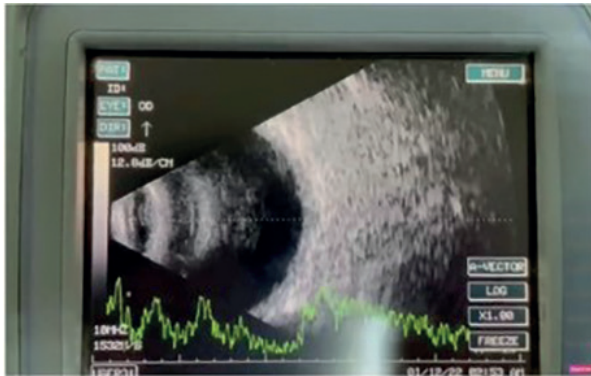


Şekil 1. Ön kamarada hipopiyon görünümü.

TANI

Hasta anamnezi ve muayene bulgularına (ağrı, hipopyon, yoğun inflamasyon bulguları) ek olarak B mod ultrasonografi (B-USG) ile vitritisin gösterilmesidir. Özellikle yoğun medya opasifikasyonu fundusun yeterli bir şekilde görülmesini engelliyorsa, gözün ultrason değerlendirmesi yapılmalıdır. B-USG'de yaygın ince noktasal tutulum ve düzensiz parlaklıkta yaygın opasiteler ile ileri olgularda fibrin membranlar ve korioretinal kalınlaşmayı izlenir (Şekil 2). Bunun dışında klinik tabloya eşlik edebilecek retinal veya koroid dekolmanı, disloke lens materyali veya göz içi yabancı cisimleri ultrasonografik inceleme ile ekarte edilmelidir.(28)

Konjonktiva, kapak kenarı, blebden sürüntü, göz içi sıvılardan örnekleme (vitreus ve aköz) yapılır. Alınan örnekler, Gram boyama, kültür için (aerobik, anaerobik ve mantar) ve antibiyotik sensivitesi için kullanılır.



Şekil 2. B-mod Ultrasonografide yoğun vitreus kondansasyonu ve fibröz septa

A-Ön Kamara Örneklemesi:

Direkt ön kamaradan tüberkülin veya insülin enjektörü (30 gauge iğne) ile limbustan ön kamaraya girilerek aköz örnek ön kamarayı ileri derecede sığlaştırmadan aspire edilir;0.1-0.2 ml sıvı alınması yeterli olur.

B-Vitreus Örneklemesi:

Vitreustan alınan örneklemin 0.2 - 0.3 ml genellikle yeterli olur.

3 şekilde alınabilir.

1. İntravitreal antibiyotik uygulanmadan önce insülin enjektörü ile vitre aspirasyonu
2. Vitrektomi probu ile tek sklerotomili vitre biyopsisi
3. 3 portlu vitrektomi ile infüzyon açmadan, manuel yolla vitre örnekleme ve sonra kor vitrektomi sırasında alınan örneklem.

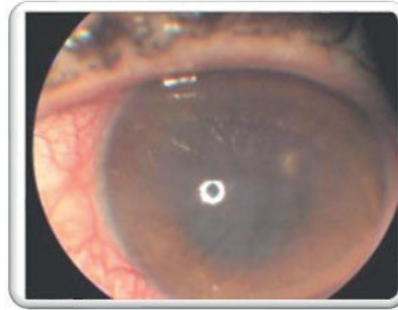
Çalışmalarda bu üç yöntemin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır.(29)

AYIRICI TANI

En önemli karışabileceği tablo toksik anterior segment sendromudur (TASS). Toksik anterior segment sendromu, cerrahi sırasında ön segmente giren toksik maddelerin oluşturduğu postoperatif steril inflamatuvar reaksiyondur. (Şekil 3)

Nedenleri arasında yanlış konsantrasyon ve pH'daki ilaçlar, irrigasyon solüsyonları,viskoelastikler,eldiven pudraları ve cerrahi aletlerde kalan deterjan-metal partikülleri sayılabilir.Tablo 1'de endoftalmi ile ayırıcı özellikler gösterilmiştir.

TASS'ın görmeyi tehdit eden 3 komplikasyonu vardır;kalıcı kornea dekompanyonu, inatçı glokom ve kistoid makula ödemidir.



Şekil 3. Toksik Anterior Segment sendromundaki diffüz ödemli kornea.

Tablo 1. Toksik Anterior Segment Sendromu(TASS) / Endoftalmi;

	TASS	Endoftalmi
Patogenez	Cerrahi sırasında kullanılan malzemelere karşı kimyasal reaksiyon	Göz içine yerleşen ajanların oluşturduğu inflamtuar süreç
Ortaya Çıkış Süresi	İlk 24 saat (12-48 saat)	Genellikle 3-7 gün
Ağrı	Nadir	Belirgin
Pupilla	Fiks dilate ve reaksiyonsuz	Miyotik ve anterior sineşi
Görme Keskinliği	Orta-Ciddi	Görme azalması belirgindir.
Kornea Ödemi	Limbustan limbusa	Fokal veya farklı genişlikte
Fibrin Reaksiyonu	Oldukça belirgin	Değişen derecelerde
Hipopiyon	Çok az yada yok	Başlangıçtan itibaren mevcut
Ön Kamarada Hücre	Genellikle Orta (Değişen derecelerde)	Yoğun
Göz İçi Basıncı	Normal veya yüksek	Genellikle normal
Arka segment Tutulumu	Nadir	Daima
Kapaklar	Daha sakin	Ödemli
Tedavi	Steroid	İntravitreal AB±PPV

TASS dışında endoftalmi ile karışabilecek diğer durumlar şunlardır;

Cerrahi travma: Çocuk ve diyabetiklerde post-op inflamasyon yoğun olabilir. Özellikle iris travmatize edilen olgularda cerrahi sonrası ilk günden itibaren yoğun bir fibrin ve ön kamarada reaksiyonu oluşur ancak vitre endoftalmi olgularından farklı olarak açıktır.

Fakoanflaktik Endoftalmi: Lens materyaline karşı immün-kompleks aracılı reaksiyon sonucu granüloamatöz üveitik reaksiyon olur.Korneada mutton fat (koyun yağı) keratik presipitatlar ve yaygın posterior şineşi olabilir. Endoftalmiden farklı arka segment tutulumunun olmamasıdır.

Fakolitik İnflamasyon: Normalde hipermatür kataraktlarda gördüğümüz bu inflamasyon, katarakt cerrahisi sonrası korteks materyali yeterince temizlenemezse de görülebilir.Psödohipopyon görünümü yapabilir. Keratit presipitatlar ve posterior sineşi izlenmez. Ön kamarada içinde lens cisimlerin varlığı ve göz içi basınç yükseklği görülebilir.

TEDAVİ

Tüm enfeksiyöz endoftalmi vakaları erken tanı ve tedavi iyi görme kazanımı açısından kritik öneme sahiptir. Tedavi; göz içine ve sistemik yolla antibiyotik uygulamalarını içeren medikal ve enfeksiyon yükünü ortadan kaldırmak için uygulanan cerrahi (pars plana vitrektomi -PPV) tedavi olarak 2'ye ayrılır.

420 katarakt cerrahisi sonrası akut endoftalmi hastasının dahil olduğu randomize klinik çalışma olan EVÇ'nin sonuçlarına göre; sistemik antibiyotik kullanımı final görme keskinliğine ya da medya bulanıklığını düzeltmede etkisi olmadığı, başlangıç görme keskinliği el hareketi ve daha iyiye intravitreal antibiyotik tedavisinin uygulanması, PPV'nin ise sadece görmesi ışık +/- olan hastalar için önerilmektedir. Ancak günümüzde görme keskinliğinin ışık seviyesine inmeden erken dönemde yapılan PPV'nin daha iyi ve hızlı görme rehabilitasyonu sağladığı bildirilmektedir.(25)

Medikal

a-Intravitreal Antibiyotik

Ana tedavi yöntemi olan intravitreal antibiyotik uygulamalarında ampirik tedavi için güncel öneriler şunlardır: Vankomisin 1mg/0.1 ml ve seftazidim 2.25 mg/0.1 mL. Amikasin 400 µg/0.1 ml β-laktam duyarlılığı olan hastalarda seftazidimin yerine kullanılırdı. Günümüze intravitreal amikasinden maküler toksisitesi riski nedeniyle artık kaçınılmaktadır. Dördüncü kuşak florokinolonların geniş spektrumlu ve özellikle Gram-negatif bakterilere karşı etkin olmaları endoftalmi tedavisinde alternatif olabilir. Gatifloksasin veya moksifloksasin 400 µg/0.1ml dozunda uygulanabilir.

Intravitreal antimikrobiyal tedaviye ilişkin potansiyel komplikasyonlar arasında şiddetli görme kaybına neden olan retina toksisitesi özellikle aminoglikozidler ile rapor edilmiştir. Gentamisin ile daha düşük dozlarda (0.1mg) maküler enfarktüs vakaları bildirilmiştir. Amikasin ve tobramisin de daha az olarak retina toksisitesi ilişkilidir.

Fungal endoftalmi şüphesi olan durumlarda intravitreal antifungal ajanlar uygulanmalıdır. Bunlar arasında vorikanozol (100µg/0.1 ml) etkinlik açısından daha çok tercih edilmektedir

b-Topikal Antibiyotik

Topikal uygulamalar damla ve/veya subkonktival olarak intravitreal antibiyotik tedavisinin yanında ön segmentte var olan enfeksiyonun kontrolü için kullanılır.

Subkonjontival yolla önerilen doz vankomisin için 50mg seftazidim için 125mg'dir ve bir saat içinde aközde terapötik düzeylere ulaşır.

Topikal 4.kuşak fluorokinolonlar damlalar saat başı uygulanarak kullanılabilir. Yine mantar endoftalmisi düşünülen olgularda güçlendirilmiş olarak hazırlanan Amphoteresin B (0.5mg/ml) kullanılabilir.

c-Sistemik Antibiyotik:

EVÇ bulguları postoperatif endoftalmide intravenöz antibiyotik tedavisini desteklememiştir.(25) Ancak özellikle 4.kuşak fluorokinolonlar oral kullanımı mevcut tedaviye destek niteliğinde kullanılabilir. Endojen endoftalmi tedavisi hem oküler hem de sistemik tedaviyi içermelidir. Sistemik intravenöz antibiyotikler veya antifungal tedavi hem oküler hastalığı hem de sistemik kaynağı tedavi etmek için gereklidir.(10)

d-Streoid

Kortikosteroid tedavisinin amacı inflamatuvar yanıtını azaltıp, enfeksiyon cevabından kaynaklanan oküler hasarı en aza indirmektir. Topikal ve subkonjontival kortikosteroid uygulaması, endoftalmiden kaynaklanan inflamasyonu azaltmak için kabul edilen modalitelerdir.Ancak sistemik ve intravitreal streoid kullanımı halen tartışmalıdır.(21) Yapılan bir prospektif, randomize çalışmada postoperatif veya travma sonrası endoftalmisi olan 63 hastanın, enjeksiyon sonrası 1 ve 4. haftada inflamasyonun adjuvan intravitreal deksametazon alan hastalarda almayanlara göre daha iyi olduğu ancak, görme keskinliği 12. haftada gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur.(30)

Chen ve ark.larının Klebsiella Pnömoni endojen endoftalmisinde intravitreal antibiyotikler ile beraber intravitreal deksametazon (0.4 mg/0.1 mL) uyguladıkları hastaların görme kazanımlarının uygulanmayanlardan daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.(31)

e-Cerrahi

Pars plana vitrektomi enfekte edici organizmaların, toksinlerin, inflamatuvar materyallerin ve opasitelerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar. Ayrıca kültür için yeterli miktarda örneklerin toplanmasına ve intravitreal antibiyotik dağılımının potansiyel olarak iyileştirilmesine olanak tanır.(21) Özellikle 23G, 25G gibi mikroişizyon vitrektomisi, konjonktiva manipülasyonunu en aza indirir ve standart 20 gauge vitrektomiye kıyasla inflame bir gözde daha az intraope-

ratif kanamaya ve iatrojenik yırtık gibi komplikasyona neden olur. Günümüzde hem ekzojen hem endojen endoftalminin tedavisi de benzer şekilde, erken cerrahi yapılma eğilimindedir (8)

PROFİLAKSİ

İntravitreal enjeksiyonlarda; arasında, hastalar ve doktorlar tarafından konuşmama politikasının uygulanması, enjeksiyon bölgesi ve iğne ile göz kapağı temasından kaçınılması ve povidon-iyodin uygulanması yer alır.(16)

Cerrahi sırasında; kapak ve cilt povidon iyodin ile iki kez silindikten sonra kurumaya bırakılmalı ve steril drape yüz ve oküler adneksleri kapatacak şekilde yerleştirilmeli. Kirpikler kesilmemelidir.%5 lik povidon iyodin en az 3 dakika gözde bekletilmelidir.(17)

Yapılan bir çalışmada korneal (clear korneal) kesilerin sklerakorneal giriş yerine göre daha az endoftalmi riski taşıdığı bulunmuştur.(32)

Katarakt cerrahisinde, cerrahi bitiminde intra-kamaral sefuroksim (10mg/ml) uygulaması endoftalmi riskini oldukça azalttığı Avrupa katarakt ve refraktif cerrahi çalışması da (ESCRS) bildirmişlerdir.(23)

Bunun dışında endoftalmi şüphesi olan hastalar hospitalize edilip 4-6 saatte bir oftalmolojik muayene ve günlük B-USG ile yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Durand ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Mar;19(3):227-34. doi: 10.1111/1469-0691.12118.
2. Stepien KE, Eaton AM, Jaffe GJ, et al. Increased incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetate in spring 2006. *Retina.* 2009 Feb;29(2):207-13. doi: 10.1097/IAE.0b013e31818eccb3.
3. Orozco-Hernández A, Ortega-Larrocea X, Sánchez-Bermúdez G, et al. Acute sterile endophthalmitis following intravitreal bevacizumab: case series. *Clin Ophthalmol.* 2014 Sep 9;8:1793-9. doi: 10.2147/OPHTH.S66230.
4. Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 May;246(5):779-81. doi: 10.1007/s00417-007-0754-7.
5. Agrawal S, Joshi M, Christoforidis JB. Vitreous inflammation associated with intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:943409. doi: 10.1155/2013/943409.
6. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, et al. Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:24-29.

7. Maia M, Farah ME, Belfort RN, et al. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1122–1124
8. Sheu SJ. Endophthalmitis. *Korean J Ophthalmol*. 2017 Aug;31(4):283-289. doi: 10.3341/kjo.2017.0036.
9. Lim HW, Shin JW, Cho HY, et al. Endogenous endophthalmitis in the Korean population: a six-year retrospective study. *Retina*. 2014 Mar;34(3):592-602. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182a2e705.
10. Connell PP, O'Neill EC, Fabinyi D, et al. Endogenous endophthalmitis: 10-year experience at a tertiary referral centre. *Eye (Lond)*. 2011 Jan;25(1):66-72. doi: 10.1038/eye.2010.145.
11. Chen SC, Lee YY, Chen YH, et al. Klebsiella pneumoniae Infection Leads to a Poor Visual Outcome in Endogenous Endophthalmitis: A 12-year Experience in Southern Taiwan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Dec;25(6):870-877. doi: 10.1080/09273948.2016.1193616.
12. Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:627–635
13. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jul;122(1):1-17. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71959-2.
14. Englander M, Chen TC, Paschalis EI, et al. Intravitreal injections at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: analysis of treatment indications and postinjection endophthalmitis rates. *Br J Ophthalmol*. 2013 Apr;97(4):460-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302435.
15. Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, et al. FRCR net (FRENCh Retina specialists net). Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jul;160(1):17-25.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.013.
16. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina*. 2011 Apr;31(4):654-61. doi: 10.1097/IAE.0b013e31820a67e4.
17. Rahmani, S., & Elliott, D. Postoperative Endophthalmitis: A Review of Risk Factors, Prophylaxis, Incidence, Microbiology, Treatment, and Outcomes. *Seminars in Ophthalmology*, 33(1), 95-101. doi:10.1080/08820538.2017.1353826
18. Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, et al; Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study Group. The 5-year incidence of bleb-related infection and its risk factors after filtering surgeries with adjunctive mitomycin C: collaborative bleb-related infection incidence and treatment study 2. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1001-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.025.
19. Lee JJ, Jo YJ, Lee JS. Clinical characteristics and risk factors for visual prognosis according to the types of infectious endophthalmitis. *PLoS One*. 2022 Dec 1;17(12):e0278625. doi: 10.1371/journal.pone.0278625.
20. Ahmed Y, Schimel AM, Pathengay A, et al. Endophthalmitis following open-globe injuries. *Eye (Lond)*. 2012 Feb;26(2):212-7. doi: 10.1038/eye.2011.313.
21. Lemley CA, Han DP. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management. *Retina*. 2007 Jul-Aug;27(6):662-80. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180323f96
22. Schwartz SG, Flynn HW Jr, Das T, et al. Ocular Infection: Endophthalmitis. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:176-88. doi: 10.1159/000431195.

23. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jun;33(6):978-88. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.02.032.
24. Das S, Ramappa M, Mohamed A, et al. Acute endophthalmitis after penetrating and endothelial keratoplasty at a tertiary eye care center over a 13-year period. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Nov;68(11):2445-2450. doi: 10.4103/ijo.IJO_71_20.
25. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1479-1496.
26. Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF, et al. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology.* 1997 Feb;104(2):261-72. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30326-1.
27. Chersich MF, Takkinen J, Charlier C, et al. Diagnosis and Treatment of *Listeria monocytogenes* Endophthalmitis: A Systematic Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(4):508-517. doi: 10.1080/09273948.2016.1276788.
28. Kohanim S, Daniels AB, Huynh N, et al. Utility of ocular ultrasonography in diagnosing infectious endophthalmitis in patients with media opacities. *Semin Ophthalmol.* 2012 Sep-Nov;27(5-6):242-5. doi: 10.3109/08820538.2012.711417.
29. Barza M, Pavan PR, Doft BH, et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1142-1150
30. Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:1050-1055.
31. Chen YH, Li YH, Lin YJ, et al. Prognostic Factors and Visual Outcomes of Pyogenic Liver Abscess-Related Endogenous *Klebsiella pneumoniae* Endophthalmitis: A 20-year retrospective review. *Sci Rep.* 2019 Jan 31;9(1):1071. doi: 10.1038/s41598-018-37643-y.
32. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology.* 2007 May;114(5):866-70. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.11.025.

Bölüm 3

GLOKOMUN TIBBİ TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Hatice TEKCAN¹

GİRİŞ

Glokom, retina ganglion hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, görme azlığı ve körlüğe neden olabilen, çok faktörlü ve ilerleyici bir optik nöropatidir (1). Glokom nedeniyle geri dönüşü olmayan görme kaybının insidansı, nüfus yaşlandıkça artmaya devam etmektedir. 40-80 yaş arası popülasyonda, 2013 yılında 64.3 milyon kişiyi, 2020 yılında 76 milyon kişiyi etkilemiştir ve bu sayının 2040 yılında 111.8 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir (2). Dünyada ikinci sıklıkta körlük nedeni olmasından dolayı glokomun tedavisi de özellik arz etmektedir.

Göz içi basıncı (GİB), glokomatöz görme kaybını önlemek için tanımlanan, en önemli ve tek değiştirilebilir risk faktörüdür; dolayısıyla tedavide temel amaç göz içi basıncını düşürmektir (3,4). Tedaviye başlamadan önce hedeflenen GİB belirlenir. Hedef GİB, optik sinir başında meydana gelen ilerleyici glokomatöz hasarı durdurmak için gereken GİB değerinin üst sınırıdır ve her hastaya göre farklılık gösterir. Hedef basıncı belirlerken hastanın yaşam beklentisi, GİB, merkezi korneal kalınlığı ve ayrıca yapısal ve fonksiyonel testlerin sonuçları, diğer gözün durumu ve diğer klinik özellikleri de göz önünde bulundurulur.

Glokom tedavisinde tıbbi tedavi ilk seçenektir. Başlangıç tedavisi prostaglandin (PG) analogları, beta blokerler, alfa-adrenerjik agonist, karbonik anhidraz inhibitörleri ve parasempatomimetiklerin dahil olduğu topikal ajanlardır (5). Monoterapide ilk seçenek ilaçlar uveoskleral dışı akımı artırarak GİB'ini düşüren PG analogları veya hümeör aköz yapımını azaltarak etki eden beta blokerlerdir. Sistemik yan etkilerinin az olması, GİB düşürmedeki etkinlikleri ve günde bir kez uygulanmaları nedeniyle PG analogları tıbbi tedavide ilk tercih edilen ilaç grubudur (6). Monoterapi ile hedef basıncı elde edilemezse mekanizması farklı olan bir ilaca geçilir veya kullanılmakta olan ilaca başka bir ilaç ilave edilir.

¹ Uzm. Dr., Haydarpaşa Numune EAH, Göz Hastalıkları Kliniği, drhatice.doner@gmail.com

İkinci seçenек ilaçlar hem hümör aköz yapımını azaltarak, hem de uveoskleral dışa akımı artırarak etki eden alfa-agonistler ve aköz yapımını azaltan topikal karbonik anhidraz inhibitörleridir. Miyotikler kapalı açılı glokomda tercih edilirler, trabeküler dışa akımı artırarak GİB düşürücü etki gösterirler.

Mevcut tıbbi tedavilere rağmen hedef göz içi basıncına ulaşamaması veya göz içi basıncı düşürülmesine rağmen glokomatöz sinir hasarının ilerleyişinin devam etmesi ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyen olgularda yapılan glokom cerrahisinin olası komplikasyonları, farklı mekanizma ya da uygulama şekilleriyle göz içi basıncını düşürmeye yönelik yeni tedavi modalitelerinin arayışına neden olmuştur.

YENİ GELİŞTİRİLEN İLAÇLAR

Rho-Kinaz İnhibitörleri

1993 yılında Rho kinaz enziminin hücre iskeletinde kasılmayı sağlayan aktin liflerinde fokal adezyon ve sıkı bağlantılarda rol aldığı ve trabeküler çıkışı düzenlemede rolü olduğu keşfedilmiştir (7). İki Rho kinaz izoformu (ROCK 1 ve ROCK 2), Rho ailesinin efektörleridir. Rho kinaz inhibitörleri, Schlemm kanalı endotel hücrelerinin gözeneklerini arttırarak aköz dışa akımı arttırır ve akım direncini azaltır. Başka bir hipotez ise, Rho kinaz inhibitörlerinin trabeküler ağ örgüsünde düz kas liflerinin gevşemesine neden olduğu ve böylece trabeküler dışa akımı arttırdığıdır (8). Deneysel çalışmalarda, juktakanalikuler ağda fokal adezyonlarda azalmaya neden olan Schlemm kanalı hücre iskeletindeki değişiklikler gösterilmiştir (9).

Ripasudil hidroklorür hidrat (%0.4), ROCK 1 ve ROCK 2 reseptörlerine etkili Rho kinaz inhibitörlerinin ticari olarak temin edilebilen iki formülasyonundan biridir. Primer açık açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyonu (OHT) olan hastalarda göz içi basıncını 2.6-3.7 mmHg düşürdüğü gözlenmiştir (10). En sık bildirilen yan etkiler arasında konjonktival hiperemi (% 76), blefarit (% 21), ve allerjik konjonktivit (% 20) yer almaktadır. Ripasudil'in Latanoprost ve Timolol Maleat ile birlikte kullanımı, göz içi basıncını düşürmede additif etki sağlamıştır (11).

Rho kinaz inhibitörlerinin diğer temin edilebilen formülasyonu Netarsudil'dir (AR-13324). Hem rho kinaz inhibisyonu ile aköz dışarı akım direncini azaltır hem de nor-epinefrin taşıyıcı inhibisyonu etkisiyle aköz üretimini ve episkleral venöz basıncı azaltarak, göz içi basıncında düşme sağlar. (12,13). Çift maskeli, randomize kontrollü bir çalışmada, tümü günde bir kez uygula-

nan %0.01 Netarsudil, %0.02 Netarsudil ve %0.005 Latanoprost'un, GİB 24-36 mmHg olan OHT ve PAAG'lu hastalarda göz içi basıncını düşürmedeki etkinliği incelenmiştir. Latanoprost ile karşılaştırıldığında, Netarsudil'in her iki konsantrasyonunda da GİB düşürme etkisi daha düşük bulunmuştur (14). Ancak, göz içi basıncı 26 mmHg ve altında olanlarda analiz yapıldığında, %0.02'lik Netarsudil'in Latanoprost ile benzer etki sağladığı ve bu nedenle Netarsudil'in başlangıç GİB düşük olan hastalarda daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, en sık bildirilen yan etki, Latanoprost ile karşılaştırıldığında Netarsudil ile daha yaygın olan konjonktival hiperemi olmuştur. Randomize kontrollü diğer iki çalışmada, %0.02 Netarsudil ile %0.5 Timolol Maleat'ın başlangıç GİB 27 mmHg altında olan hastalardaki etkinliği karşılaştırılmış ve iki çalışmada da, başlangıç GİB 25 mmHg altında olanlarda, Netarsudil'in Timolol ile benzer GİB düşürücü etkisi olduğu rapor edilmiştir (15). Günde iki kez Netarsudil ile %50-53 ve günde iki kez Timolol ile %8-10 sıklıkta tespit edilen konjonktival hiperemi yine en yaygın advers etki olarak not edilmiştir. Netarsudil kullanan hastaların %13-17'sinde perilimbal konjonktival mikrohemoraji, %9-15'inde kornea vertisillata görülürken, Timolol grubundaki hastaların sadece %1'inde bu yan etkiler bildirilmiş, iki grupta da tüm yan etkiler ilaçların kesilmesinden sonra gerilemiştir.

Günde tek doz uygulanacak şekilde formüllemiş, %0.005 Latanoprost ve %0.02 Netarsudil'in fiks kombinasyonun, %0.02 Netarsudil veya %0.005 Latanoprost monoterapisi ile kıyaslandığında, monoterapiye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (16). Netarsudil ve Latanoprost kombinasyonunun, %0.03 Bimatoprost ve %0.5 Timolol sabit kombinasyonu ile karşılaştırıldığı faz 3 bir klinik çalışma ise halen devam etmektedir (17).

Son olarak Fasudil, son dönem glokomlu birkaç gözde umut verici sonuçlarla çalışılan daha yeni bir Rho kinaz inhibitörlerinden sadece bir tanesidir (18). %0.5 ve %1.2 lik konsantrasyonları ile yapılan çalışmada, her iki konsantrasyonda da anlamlı GİB düşüşü sağlanmıştır. Sadece bir gözde konjonktival hiperemi saptanmıştır. Fasudil'in son dönem PAAG hastalarında topikal uygulamasının GİB'da azalmaya neden olduğu ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir.

Yardımcı bir tedavi olarak Rho kinaz inhibitörlerinin değeri önemlidir, çünkü etki mekanizması şu anda kullanılan ilaçlardan farklıdır. Göz içi basıncını düşürme etkisi yanısıra, hayvan deneylerinde optik sinir başında kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (19). Diğer potansiyel araştırma alanı ise Rho kinaz inhibitörlerinin, fibroblastların TGF- β aracılı aktivasyonunu inhibe ederek filt-

rasyon cerrahisinde skar oluşumunu önleyen bir ajan olarak kullanılabilirliğini içerir (20). Ancak, yüksek konjonktival hiperemi ve subkonjonktival hemoraji insidansına sahip yan etki profili, bu ilaçların uzun süreli kullanımı için caydırıcı olabilir. Bununla birlikte, 18 yaşın altındaki bireylerde, hamile ve emziren kadınlarda güvenilirliği ve etkinliği bilinmemektedir. İlaçların sistemik uygulanmasıyla yapılan hayvan çalışmaları, fetüs üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir.

Latanoprosten Bunod

Latanoprosten Bunod'un iki aktif metaboliti Latanoprost asit ve Nitrik oksit'tir (21). Latanoprost asit, Prostaglandin F_{2α} reseptörüne bağlanır ve siliyer kasın hücre dışı matriksinin matriks metalloproteinaz aracılığı ile yeniden modellenmesiyle uveoskleral çıkışı artırır. Nitrik oksit sentetazları gözde, Schlemm kanalı, trabeküler ağ ve siliyer cisimde bulunur. Nitrik oksit vazodilatasyon ve düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olur, böylece trabeküler dışa akımı artırır.

Timolol ve Latanoprost ile kıyaslandığında daha fazla GİB düşürücü etki gösterdiği bulunmuştur (22,23). En sık bildirilen advers olaylar konjonktival hiperemi (%17), kirpik uzaması (%16), iritasyon (%11), göz ağrısı (%10) ve artmış iris pigmentasyonudur (%10) (24).

Latanoprosten Bunod şu anda yatmadan önce günde bir damla olarak önerilmektedir. İlacın gebelik ve emzirme dönemindeki güvenlik profili henüz belirlenmemiştir. Sistemik uygulama ile hayvan çalışmaları embriyogenez sırasında yan etkiler göstermiştir (25). Glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan mevcut ilaçların göz içi basıncını düşürmedeki etki mekanizmaları Şekil 1'de özetlenmiştir.

Humör aköz yapımını azaltanlar	Trabeküler dışa akımı arttıranlar	Uveoskleral dışa akımı arttıranlar
<ul style="list-style-type: none">•Beta blokerler•α₂ adrenerjik agonistler•Karbonik anhidraz inhibitörleri•Aproklonidin•Rho Kinaz inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none">•α₂ adrenerjik agonistler•Parasempatomimetikler•Rho Kinaz inhibitörleri•Latanoprosten Bunod	<ul style="list-style-type: none">•Prostaglandin analogları•α₂ adrenerjik agonistler•Rho Kinaz inhibitörleri•Latanoprosten Bunod

Şekil 1. Glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan mevcut ilaçların göz içi basıncını düşürmedeki etki mekanizmaları.

YENİ İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi glokomda da ilaç uyumsuzluğu önemli bir sorundur. Önerilen tedavinin doğru dozda ve zamanda uygulanmaması, hedef GİB'ına ulaşılamamasına ve glokomatöz hasarın ilerlemesine neden olmaktadır. Düzenli ilaç salınımı yapan implantlar sayesinde, uygulanan ilacın dozunun doğru ayarlanabilmesi ve etkisinin daha uzun süreli olması amaçlanmaktadır.

Bu implantlardan ilki, 1975 yılında tanıtılan kalıcı pilokarpin implantıydı, ancak zayıf ilaç toleransı nedeniyle ürün kısa süre sonra piyasadan kaldırıldı.

Intrakameral Bimatoprost İmplantı

Biyoozünür özellikli ve sürekli salınabilen yapıdadır. İmplant, 28 gauge, tek kullanımlık, önceden doldurulmuş aplikatör kullanılarak ön kamara açısına uygulanır ve 4-6 ay süreyle ilaç salınımı yaptığı bildirilmiştir. Hidroliz yoluyla biyolojik olarak karbondioksit ve suya parçalanabilen polimerlerden yapılmıştır. GİB düşürücü etki açısından, Bimatoprost'un topikal kullanımıyla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. PAAG ve OHT'lu deneklerde 16 hafta aralıklarla 3 kez uygulamadan sonra, 10 µg grubunda %82.1 ve 15 µg grubunda %87.8'inde 1 yıl boyunca ek GİB düşürücü ilaçlara ihtiyaç duyulmamıştır (26).

GİB düşürücü ilaç salınım sistemleri arasında tek FDA onayı olan implanttır. Bimatoprost implant grubunda konjonktiva hiperemisi, kirpik uzaması, göz kaşığında pigmentasyon, periorbital yağ dokusu atrofisi gibi yan etkilerin topikal uygulanan gruba göre daha nadir olduğu bildirilmiştir. Ancak, korneal endotel hücre konsantrasyonunda, 20 ayda %20'den fazla düşüş, 10 ve 15 µg grubunun sırasıyla %10.2 ve %20.8'inde kaydedilmiştir. Öte yandan implantın, kistoid makula ödemi ve iridosiklit gibi yan etkilerinin ortaya çıkabileceği ve intrakameral bir girişim olması nedeniyle enfeksiyon riski de göz önünde tutulmalıdır.

Bimatoprost Korneal Halka Uygulaması

Diğer bir sürekli salınım uygulaması, 13 mg Bimatoprost içeren, silikon ve polipropilen bir halka olan, 24 ila 29 mm arasında değişen çaplarda üretilmiş, üst ve alt fornikse yerleştirilmek üzere tasarlanmış korneal halkadır. Konsantrasyon farkı ile oluşan pasif difüzyon yolu ile gözyaşına ilaç salınımı yapmaktadır. 6 ay boyunca GİB kontrolünün, %0.03 Bimatoprost topikal damlalarla karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur. En sık bildirilen yan etkiler, hastaların %16'sında punktat keratit, %14.8'inde müsinöz sekresyondur (27). Faz 3 çalışmalar halen devam etmektedir.

Intrakamaral Travoprost İmplantları

Şu anda faz 2 çalışmaları tamamlanmış, faz 3 çalışmaları devam etmekte olan, Travoprost salan iki çeşit intrakamaral implant üzerinde çalışılmaktadır. Biri trabeküler ağa yerleştirilen, 6-12 ay arası etki süresi beklenen, titanyum bir implanttır (28). Cerrahi müdahale ile implante edilir ve tedavi sonunda yine cerrahi olarak çıkartılması gerekir. Faz 2 çalışmalarda, %0.5 timolol ile etkinliğinin karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. Ayrıca klinik olarak anlamlı korneal endotel kaybı ve konjonktival hiperemi gözlenmemiştir (29).

Diğeri, intrakamaral olarak uygulanan, 6-12 ay etki süresi beklenen, biyoçözünür partikül yapıdaki Travoprost`tur (ENV515). İridokorneal açığa implante edilir ve çıkartılmasına gerek yoktur. Henüz Faz 2 klinik çalışma sonuçları yayınlanmamıştır. Preklinik çalışmalarda 8 ayda güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (30).

Travoprost İçeren Punktum Tıkaç Uygulaması

Bilindiği üzere, punktal tıkaçlar genellikle kuru göz tedavisinde kullanılır. Gözyaşının nazolakrimal kanaldan akmasını önleyerek gözyaşı hacminin korunmasına yardımcı olur. Son zamanlarda, punktal tıkaçların belirli bir ilaçla yüklendiğinde gözyaşı sıvısı ile karışarak dokularda etkinliğinin artabileceği ve topikal uygulanan ilaçlardan daha fazla bir biyoyararlanım elde edilebileceği tahmin edilmektedir.

Travoprost punçtum tıkaçı (OTX TP), faz 2 klinik deneylerden geçen, alt veya üst punktuma yerleştirilen, polietilen glikol, emilebilir hidrojel çubuktur. Hidrojel çubuk içinde, Travoprost partikülleri, 90 gün boyunca sürekli bir Travoprost iletimi sağlamak için zamanla hidrolize olan poliaktik asit mikropartikülleri içinde kapsüllenir (31). OTX TP, günde iki kez %0.5 Timolol uygulamasıyla karşılaştırıldığında, her iki grup da OTX TP grubu için 4.5-5.7 mmHg ve Timolol grubu için 6.4-7.6 mmHg olmak üzere anlamlı GİB düşüşü göstermiştir. Timolol grubu, plasebo punktal tıkaçın varlığına bağlı olarak ilacın oküler yüzeyle daha uzun temas süresine atfedilen, beklenenden daha fazla GİB düşüşü göstermiştir. Tıkaçların tutulma oranları sırasıyla 60, 75 ve 90. günlerde %91, %88 ve %48 olarak izlenmiştir. Bildirilen başlıca yan etkiler yabancı cisim hissi (%38.5), kaşıntı (%15.4) ve epiforadır (%3.8). İmplantın tolere edilebilirliği zamanla artmıştır.

Latanoprost İçeren Punktum Tıkaç Uygulaması

'Evolute' olarak bilinen PAAG'da alerjinin giderilmesi ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaç iletimi için geliştirilen bir punktal tıkaç sistemidir. Latanoprost yüklendiğinde, yakın zamanda tamamlanan iki Faz 2 denemesi, topikal Latanoprost ile 5 mmHg'lık GİB düşüşüne kıyasla 12 haftada % 90'ın üzerinde punktumda kalma oranları ve 7 mmHg'lık basınç düşüşü göstermiştir (32).

Diğer İlaç Salınım Sistemleri

Biyolojik olarak emilebilir Travoprost içeren bir intrakameral implant ve açığa implant edilen Latanoprost implantı için Faz 1 klinik deneyleri başlamıştır (28). Bu implantların her biri topikal tedavilerin getirdiği zorluklar olmadan GİB'ını düşürmede PAAG ve OHT hastalarında önemli katkılar sağlayabilir. Bununla birlikte, daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulacaktır.

İmplantlara ek olarak, glokom tedavisinde ilaç salınım sistemlerinde yeni gelişmekte olan birçok teknoloji üzerinde çalışılmaktadır. Bunlardan bir tanesi kontakt lenslerdir. Topikal uygulamada ilaçların göz yaşı filminde kalış süresi yaklaşık 2 dakika iken, kontakt lenslerle bu süre 30 dakikaya kadar uzayabilir, bu zaman farkı ilacın biyoyararlanımını %50'ye kadar arttırabilir (33). Hayvan deneylerinde, Latanoprost polimer filmi eklenmiş hidrojel kontakt lensin ve Timolol eklenmiş silikon kontakt lensin GİB düşürmede topikal ilaçlar ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (34,35). Henüz başlangıç aşamasında olan kontakt lens teknolojileri; misel yüklü kontakt lensler, kitosan bazlı nano kaplamalar, elmas nano-jel lensler, ilaç yüklü mikrotüp içeren lensler ve ısıya duyarlı kontakt lenslerdir (36-41). Ek olarak kontakt lenslere benzer polimerik filmler oküler yüzeye ilaç dağıtımı için geliştirilme aşamasındadır (42). Glokom ilaçlarının verilmesi için kontakt lenslerin kullanımı şu anda hayvan çalışmalarından geçmektedir ve ilk sonuçlar umut verici olsa da, uzun süreli kontakt lens kullanımından doğabilecek risklerin dikkate alınması gerekmektedir.

Nanoteknoloji, hızla gelişen başka bir yeni ilaç dağıtım yoludur. Nanoparçacıkların boyutu 1 ila 100 nm arasında değişir ve çeşitli nanoparçacıklara eklenen ilaçlar, biyolojik engelleri atlayarak ilacı doğrudan hedef bölgeye ulaştırma özelliğine sahiptir (43). Dorzolamid yüklü polimer mikropartiküllerin subkonjonktival enjeksiyonu, brimonidin yüklü mikrokürelerin suprasilier enjeksiyonu ve brimonidin, travoprost ve bimatoprost yüklü nanosponçların intravitreal enjeksiyonu hayvan çalışmalarında başarılı olarak tamamlamıştır (44).

ARAŞTIRMA AŞAMASINDAKİ DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kanabinoidler

Kanabinoidler kenevir bitkisinden elde edilir (fitokanabinoidler) veya yapay olarak üretilir (sentetik kanabinoidler). İnsan vücudundaki endokanabinoidler için doğal reseptörler olan kanabinoid 1 ve 2 reseptörleri ile etkileşime girerler. Bu reseptörler retina, siliyer cisim, iris, Schlemm kanalı, trabeküler ağ ve retina pigment epitelinde bulunurlar (45,46).

Kanabinoidlerin nöroprotektif etkisi glutamat salınımının inhibisyonu yoluyla olur. Optik sinir başı kan akışında önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (47). Birçok hayvan çalışmasında, kanabinoidlerin kullanımı ile ganglion hücrelerinin hayatta kalışının daha uzun olduğu gösterilmiştir. Oral ve inhaler kullanımları ile kısa süreli GİB'da düşme sağladıkları, ancak taşiflaksi, sistemik hipotansiyon, anksiyete gibi etkilerinin sık görüldüğü bulunmuştur (48,49). Topikal uygulamalarda penetrasyon zayıflığı nedeniyle anlamlı GİB düşüşü sağlanamamıştır (50).

Adenozin Reseptör Agonistleri

Adenozin, A1, A2A, A2B ve A3 adenozin reseptörlerine bağlı G proteinini aktive eden bir nükleosittir. Trabeküler ağda matriks metalloproteinaz sentezini indükleyerek hücre yıkımını artırır, böylece hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini ve aközün dışa akım direncinin azalmasını sağlar. A1, A2A ve A3 agonistleri şu anda Faz 1 ve 2 denemelerinden geçmektedir. Trabodenoson (INO-8875) faz 2 çalışması tamamlanmış, selektif A1 agonistidir. Günde 2 kez uygulanmasıyla önemli bir yan etki göstermeksizin GİB'da önemli düşüş sağlamıştır (51,52).

Prostanoid Reseptör Agonistleri

Omidenepag isopropil (OMDI) prostoglandin olmayan selektif bir prostanoid (EP2) agonistidir. Hem trabeküler ağ hücrelerindeki kontraktileteyi ve kollajen birikimini azaltarak trabeküler dışa akımı artırır, hem de Schlemm kanalı endotel hücrelerinin gevşemesini kolaylaştırarak, uveoskleral dışa akımı artırır. Son zamanlarda Japonya'dan yayınlanan Faz 3 denemeleri %0.005 Latanoprost ile karşılaştırıldığında %0.002 OMDI'nin 4 hafta boyunca PAAG ve OHT'da GİB düşüşünde benzer etkisi olduğunu bulmuştur (53). En sık yan etkiler konjonktival hiperemi (%24.5), artmış kornea kalınlığı (%11,7) ve fotofobidir (%4,3).

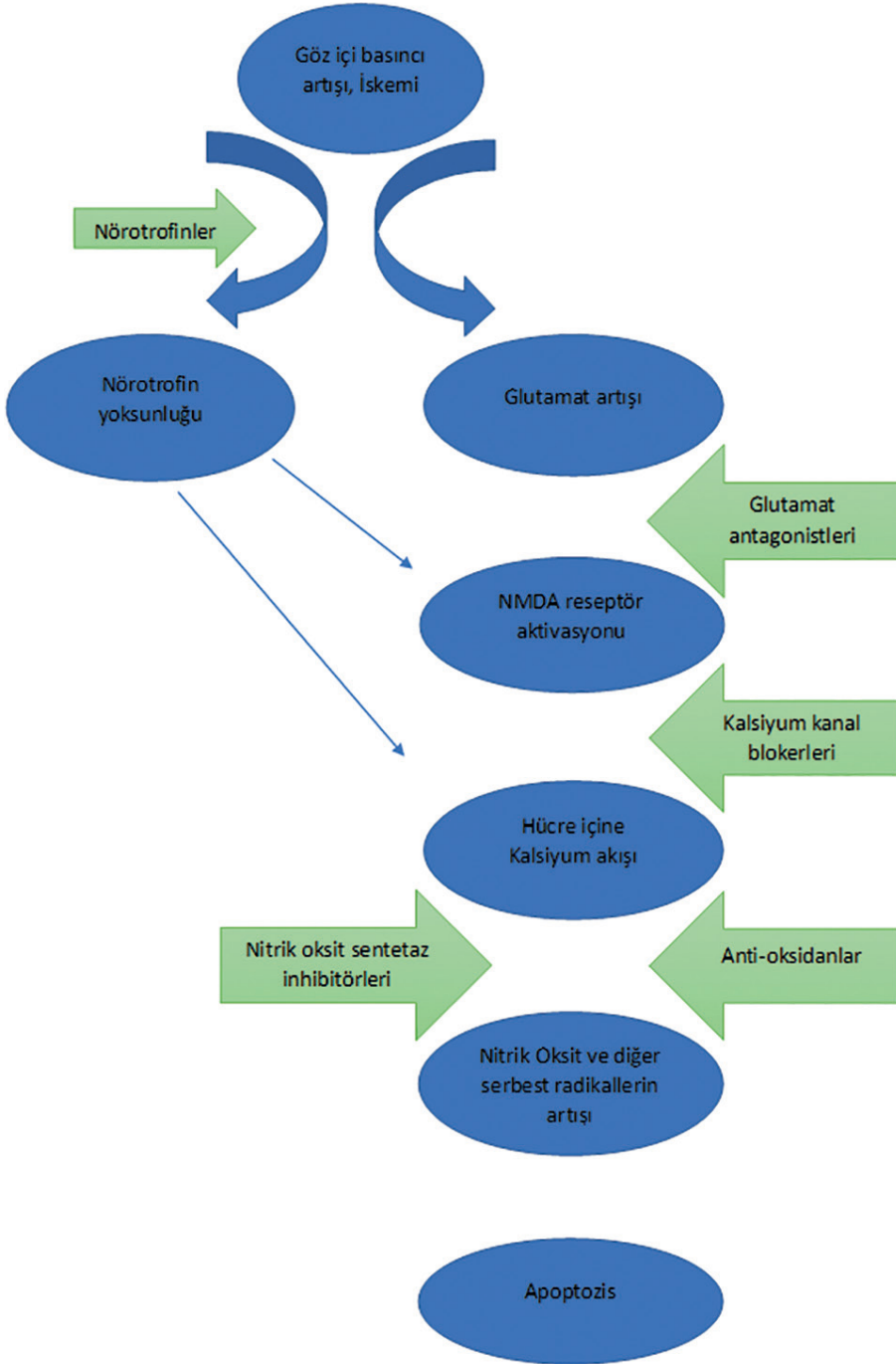
ONO-9054, prostanoid (EP3) agonistidir ve aynı zamanda PGF reseptör üzerinde agonistik etkiye sahip yeni bir ajandır. Primatlarda Latanoprost ve Travoprost'tan daha fazla GİB düşürücü etkisi olduğu ve bu düşüşü daha uzun süre koruyabildiği gözlenmiştir. Tamamlanan bir faz 2 çalışmada Latanoprost'a kıyasla GİB'ını %25-35 daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (54).

Small İnterference RNA (siRNA)

Bamosiran (SYL040012) spesifik gen susturma yöntemiyle β 2-adrenerjik reseptörü inhibisyonu yapan bir siRNA'dır. Bu ajan, spesifik olarak siliyer cisimciğin aköz hümör üretimini hedef alır (55). In vitro ve in vivo çalışmalarda, ilacın sadece oküler dokularda bulunduğu gösterilmiştir. Selektif olmayan topikal β -adrenerjik reseptör antagonistlerinin kullanımının kontrendike olduğu astım, kalp ritm bozukluğu ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın güvenli kullanımını sağlayabilir. Bir Faz 2B çalışmasında, başlangıç GİB'ı 25 mmHg'dan yüksek olan hastalarda %1.125 Bamosiran'ın günde 2 kez kullanımını sonucunda, çok daha az yan etki oranları ile, Timolol'e benzer GİB düşüşü sağlanmıştır (56).

Nöron Koruyucu Tedavi

Glokom bilindiği üzere retinal gangliyon hücre ölümüne neden olan, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır ve şu anda tedavisi göz içi basıncını düşürmekle sınırlıdır. Basıncın düşürülmesi nöropatinin stres faktörünü ortadan kaldırırsa da, glokomda basınçtan bağımsız başka faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir. Gangliyon hücre ölümündeki süreçler, nitrik oksit ve glutamat gibi nörotoksik maddelerin salınımı, trofik faktörlerin yoksunluğu, hücre onarım kaybı ve hücre içi yıkım sürecini içerir (57). Yapılan çalışmalarda glokomdaki ana hücre ölüm mekanizmasının apoptozis olduğu görülmüştür. Herhangi bir nedenle apoptozis sürecinin başlaması ile mitokondrilerde kalsiyum kanalları aktive olup, hücre içine kalsiyum akışı olmakta, bu da kaspazların aktivasyonu ile hücrenin ölümü ile sonuçlanmaktadır Yapılan deneysel çalışmalarda (58) potansiyel nöroprotektif ajanlar ile bu sürecin tersine döndürülebildiğinin gösterilmesi bu konuya olan ilgiyi daha da arttırmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Glukomda nöron koruyucu tedavi.

Memantin

Glutamat düzeyinin yükselmesi, N-metil-D-aspartat (NMDA) resptörlerini aktifleyerek, hücre içi kalsiyum birikimi ve hücre ölümüne neden olur (59). Memantin, bir NMDA reseptör antagonistidir ve kalsiyum akışını azaltarak hücre ölümünü önleyebilir. Ancak, PAAG'lu 2298 hastayla yapılan iki, çift maskeli, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmanın dört yıllık takip sonuçları, standart otomatik perimetri ve optik disk fotoğrafı bulgularına dayalı olarak günlük 10 ve 20 mg dozlarında Memantin'in glokomun ilerlemesini önlemediğini veya azaltmadığını göstermiştir (60).

Brimonidin

Brimonidin'in GİB'ını düşürmesinden bağımsız nöron koruyucu etkisi, anti-apoptotik faktörlerin artışı, gangliyon hücreleri için hayati önem arz eden Beyin Kaynaklı Nörotrofinler'in artışı, glutamatın neden olduğu eksitotoksistenin düzenlenmesi, nitrik osit sentetazın inhibisyonu ve glial aktivitenin inhibisyonunu içerir (61,62). Çalışmalar, Brimonidin ile tedavi edilen OHT hastalarında Timolol ile tedavi edilenlere kıyasla retina sinir lifi tabakası kaybında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (62,63).

Koenzim Q10

Koenzim Q10, optik sinirde hidrojen peroksit tarafından indüklenen astrositlerin aktivasyonunu engelleyen, glutamat salınımını inhibe eden, mitokondiyal hasarı önleyen bir anti-oksidandır. Hem apoptozisi durdurur hem de pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederek anti-inflamatuar etki yapar. Bu etkiler oral ve topikal kullanımında gösterilmiştir (64).

Nörotrofinler

Nörotrofik faktörler, hücrenin hayatta kalmasında önemli bir rol oynar. Beyin Kaynaklı Nörotrofinler, Siliyer Nörotrofik Faktör, glial hücre hattından türetilen nörotrofik faktör ve Sinir Büyüme Faktörü, prelinik çalışmalarının sürdüğü, nöroproteksiyonda potansiyel adaylardır. Topikal sinir büyüme faktörü damlalarının, ilerlemiş glokomlu birkaç hastada görme alanlarında, kontrast duyarlılığında ve elektrofonksiyonel testlerde iyileşme gösterdiği gösterilmiştir (65). Ancak bu moleküllerin farmakokinetiğinin yetersiz anlaşılması ve bu ajanların uzun vadeli etkilerine ilişkin netliğin olmaması, insan denemelerine geçişte zorluklar yaratmaktadır (66).

Gen Tedavisi

Günümüzde glokomdan sorumlu Myosilin, Optinörin, CYP1B1 ve LOXL1 genlerinin keşfedilmesi ile birlikte DNA odaklı tanı ve tedavinin yeni yolları açılmıştır (67-70). Glokomda gen tedavisi ile hümeör aköz dinamiklerini değiştirerek veya retina gangliyon hücre yapısını etkileyerek optik sinirde oluşabilecek hasarın önlenebileceği veya en azından minimize edilebileceği öne sürülmektedir. Glokomda gen tedavisi için uygun hedef doku ve hücreler; trabeküler aę, siliyer epitel, siliyer kas, retina gangliyon hücreleri ve Müller hücreleri'dir (71).

Genetik maddenin hücreye gönderilmesi için çeşitli araçlar (fiziksel, kimyasal yöntemler ve viral vektörler) kullanılmaktadır. İlgili doku ve hücre gruplarına gen transferinde çıplak DNA, lipozomlar ve virüsler (adenovirüsler, adeno-asosiy virüsler, herpes simpleks virüsler, lentivirüsler) kullanılmıştır. Göz viral vektörlerin enjekte edilebileceği, seçilen vektörün tipine göre uzun süreli lokal etki oluşturulabileceği, gen tedavisi için uygun bir organ olarak görülmektedir.

Trabeküler ağı hedef alan gen tedavisine örnek, steroide bağlı glokom olgularında rekombinant matriks metaloproteinaz (MMP1) aracılığı ile yapılan prosedürdür (72). Kullanılan ilk vektör, Adenovirüs'tür. Çok etkili bir transgen taşıyıcısıdır, fakat ömrü 4-5 haftadır. Alternatif vektör olarak geliştirilen Adeno-asosiy virüsün (AAV) tek dozluk ön kamara enjeksiyonu ile maymun trabeküler ağında 2-3 yıl süren transgen ekspresyonu sağlanmışır, hücrenel ve klinik düzeyde inflamatuvar reaksiyon gözlenmemiştir (73).

Akuaporin 1, suyun transmembran taşınmasını kolaylaştırarak aköz üretiminde yer alan siliyer cisimdeki bir proteindir. Akuaporin 1'in gen terapisi ile bozulmasının, hayvan modellerinde GİB'ını düşürdüğü bildirilmiştir (74).

Aközün uveoskleral dışa akımını arttırmaya yönelik kullanılan lentiviral vektörler PG oluşumuna aracılık eden COX-2 enzimini göndermek için kullanılır (75). Ayrıca, düz kas kasılmalarında kalmodulin bağlayan molekül olan Kaldesmon ve Rho (G protein) yolu genlerinin ekspresyonu hücre iskeletini bozarak dışa akımı artırır (76). Bunların dışında anjiyopoetin benzeri ve kolajen-elastin çapraz bağlama enzimleri gibi birçok gen de mikroçip analizi ile tanımlanmıştır (72).

Retina gangliyon hücreleri için yönlendirilen gen tedavilerinin ana amacı apoptozisin engellenmesidir. AAV'lerin intravitreal uygulamaları diğer viral vektörlere göre, retina gangliyon hücrelerine etkin ve uzun süreli transduksiyon

sağlamaktadır (73). Nörotrofik faktörleri içeren viral ekstratların tekrarlanan dozlarda intravitreal enjeksiyonu ile, hayvan glokom modellerinde retina gangliyon hücre ölümünün başarı ile önlendiği gösterilmiştir (77-79).

Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre tedavisi, retinal gangliyon hücrelerinin yenilenmesi, glokom nedeniyle kaybedilen görüşün geri kazanılması için olağanüstü bir ihtimal sağlar. Preklinik çalışmalar, mezenkimal kök hücrelerin, hücre sağkalımını destekleyen ve retinadaki gangliyon hücrelerinin yeniden doldurabilen nörotrofinler salgıladığını doğrulamıştır (80). Aynı zamanda trabeküler ağda hücre fonksiyonunun restorasyonu için de rol oynayabilir. Schwalbe halkasında ve ön trabeküler ağda bir yetişkin kök hücre popülasyonu olduğu gösterilmiştir (81). Bu hücreler doku rejenerasyonu için in vitro olarak genişletilebilir. Trabeküler ağ örgüsü hücrelerinin transplantasyonunu takiben fare modellerinde aköz hümör akışının restorasyonu bildirilmiştir (82). Kök hücrelerin glokom tedavisindeki rolünün daha fazla klinik çalışma ile doğrulanması beklenmektedir.

Takviye Ediciler

Alfa-lipoik asit ile diyet takviyesinin oksidatif stresi azalttığı ve hayvan glokom modellerinde retinal gangliyon hücre sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir (83).

Anti-glokomatöz tedaviye ek verilen Forskolin içeren takviyelerin GİB'ını düşürmede ek katkı sağladığı gösterilmiştir, ancak çalışma grubu küçüktür ve takip süresi kısadır (84).

Gingko biloba gibi flavanoidlerin oküler kan akışı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir, ancak görme alanlarının korunması üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ginko biloba özlerinin, hayvan çalışmalarında retina ganglion hücreleri üzerinde nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkileri olduğu tespit edilmiştir (85).

Sitikolin, membran fosfolipidlerinin sentezinde yer alan endojen bir bileşiktir. Merkezi sinir sisteminde dopamin, serotonin ve noradrenalin düzeylerini arttırdığı bilinmektedir (86). 1 g Sitikolin kas içi enjeksiyonları ve 500 mg Sitikolin oral solüsyonu ile yapılan çalışmalar, glokom hastalarında bilgisayarlı perimetri ile görme alanlarında anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir (87,88). Oral Sitikolin'in 2 hafta ila 60 gün arasında değişen farklı dozlama programlarında kullanımı, elektroretinografi ile ölçülen görsel fonksiyonda bir iyileşme

göstermiştir (89,90). Yakın tarihli bir randomize kontrol çalışması, Sitikolin göz damlasının, topikal hipotansif ilaçlar kullanan, göz içi basıncı 18 mmHg altında olmasına rağmen, görme alanı testinde kötüleşme bulunan hastalarda etkisini araştırmıştır. 3 yıllık takip sonucunda, retina sinir lifi tabakası (RNFL) ölçümlerinde incelenen kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir (91). Bununla birlikte, küçük bir örneklem boyutuna sahip olması ve birçok hastada, takip süresi boyunca tedavi rejiminde değişiklik veya ameliyat gerekmesi çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

Glokom multifaktöriyel bir hastalıktır ve ilerleyici nörodejenerasyonun altında yatan mekanizmalar halen tartışmalıdır. Nöron kaybının en önemli risk faktörü yüksek göz içi basıncı olduğu için, ilk hedef göz içi basıncını düşürmektir. Var olan antiglokomatöz ajanlar dışında farklı mekanizmalarla göz içi basıncını düşürme etkisi gösteren moleküller Rho kinaz inhibitörleri ve Latanoprosten Bunod'dur ve ayrıca siRNA, Adenozin reseptör agonistleri, Prostanoid reseptör agonistleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bunlardan Latanoprosten Bunod, ülkemizde 2023 yılı itibarıyla satışa sunulmuştur.

İlaç kullanımındaki zorlukları azaltmak ve hedef dokulara ilaç ulaşmasını arttırmak için tasarlanan ilaç salınım sistemlerinden tek FDA onayı bulunan implant intrakameral Bimatoprost'tur, diğer alternatiflerle olan faz 2 ve 3 çalışmalar halen devam etmektedir.

Günümüzde anti-oksidanlar, anti-apoptotik ajanlar, nörotrofik faktörler, kök hücre tedavisi ve gen tedavisi nöron korumada umut vaat etmektedir. Literatürde pek çok molekülün nöroprotektif etki gösterdiğine dair deneysel glokom modellerindeki hayvan çalışmaları mevcuttur. Nöron koruma etkisinin hem deneysel hem de klinik çalışmalarda gösterilebildiği moleküller ise sadece topikal formu ile Brimonidin, hem topikal hem de oral kullanımı ile Koenzim Q10 ve Sitikolin'dir.

KAYNAKLAR

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-1911. doi:10.1001/jama.2014.3192
2. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013

3. Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. *J Ophthalmol.* 2016;2016:6509809. doi:10.1155/2016/6509809
4. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology.* 2012;119(5):979-986. doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.003
5. MacIver S, MacDonald D, Prokopich CL. Screening, diagnosis, and management of open angle glaucoma: an evidence-based guideline for Canadian optometrists. *Can J Optometry* 2017;79.
6. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011;14(4):417-428. doi:10.1016/j.jval.2011.04.002
7. Kopczynski CC, Epstein DL. Emerging trabecular outflow drugs. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(2-3):85-87. doi:10.1089/jop.2013.0197
8. Thieme H, Nuskovski M, Nass JU, et al. Mediation of calcium-independent contraction in trabecular meshwork through protein kinase C and rho-A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4240-4246.
9. Rao PV, Deng PF, Kumar J, et al. Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase-specific inhibitor Y-27632 [published correction appears in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 Jul;42(8):1690]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(5):1029-1037.
10. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(1):e26-e34. doi:10.1111/aos.12829
11. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. Additive Intraocular Pressure-Lowering Effects of the Rho Kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined With Timolol or Latanoprost: A Report of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(7):755-761. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0525
12. Wang RF, Williamson JE, Kopczynski C, et al. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma.* 2015;24(1):51-54. doi:10.1097/IJG.0b013e3182952213
13. Kiel JW, Kopczynski CC. Effect of AR-13324 on episcleral venous pressure in Dutch belted rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(3):146-151. doi:10.1089/jop.2014.0146
14. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, et al; AR-13324-CS202 Study Group. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2015;122(2):302-307. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.022
15. Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, et al. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol.* 2018;186:116-127. doi:10.1016/j.ajo.2017.11.019
16. Asrani S, Bacharach J, Holland E, et al. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther.* 2020;37(4):1620-1631. doi:10.1007/s12325-020-01277-2

17. Aerie Pharmaceuticals Inc. Safety and Efficacy Study of PG324 (Netarsudil/Latanoprost 0.02%/0.005%) ophthalmic solution compared to ganfort® ophthalmic solution in open angle glaucoma or ocular hypertension. 15 September 2017 ed. ClinicalTrials.gov: NIH U.S. National Library of Medicine; 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284853>.
18. Pakravan M, Beni AN, Ghahari E, et al. The Ocular Hypotensive Efficacy of Topical Fasudil, a Rho-Associated Protein Kinase Inhibitor, in Patients With End-Stage Glaucoma. *Am J Ther*. 2017;24(6):e676-e680. doi:10.1097/MJT.0000000000000362.
19. Wada Y, Higashide T, Nagata A, et al. Effects of ripasudil, a rho kinase inhibitor, on blood flow in the optic nerve head of normal rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(2):303-311. doi:10.1007/s00417-018-4191-6
20. Honjo M, Tanihara H, Kameda T, et al. Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5549-5557. doi:10.1167/iovs.07-0878
21. Hoy SM. Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024%: A Review in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension [published correction appears in *Drugs*. *Drugs*. 2018;78(7):773-780. doi:10.1007/s40265-018-0914-6
22. Liu JHK, Slight JR, Vittitow JL, et al. Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% Compared With Timolol 0.5% in Lowering Intraocular Pressure Over 24 Hours. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:249-257. doi:10.1016/j.ajo.2016.04.019
23. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, et al. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):738-745. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305908
24. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, et al; JUPITER Study Group. Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. *Adv Ther*. 2016;33(9):1612-1627. doi:10.1007/s12325-016-0385-7
25. Harasymowycz P, Royer C, Cui AX, et al. Short-term efficacy of latanoprostene bunod for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic literature review and a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(5):640-647. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317262
26. Medeiros FA, Walters TR, Kolko M, et al. Phase 3, Randomized, 20-Month Study of Bimatoprost Implant in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension (ARTEMIS 1). *Ophthalmology*. 2020;127(12):1627-1641. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.018
27. Chen MY, Sall KN, Tepedino M, et al. Patient reported outcomes of bimatoprost ocular ring in an open-label extension study in patients with openangle glaucoma or ocular hypertension, *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 2018;59:1231.
28. Wu T, Sheybani A. Review of glaucoma drug delivery systems. *Ophthalmol Manag*. 2020;24:27-28.
29. Glaukos Corporation, Glaukos' iDoseVR TR Demonstrates Sustained IOP Reduction and Favorable Safety Profile Over 24 Months in Phase 2b Study, Press Releases. 2021
30. Navratil T, Garcia A, Verhoeven RS, et al. Advancing ENV515 (travoprost) intracameral implant into clinical development: nonclinical evaluation of ENV515 in support of first-time-in-human phase 2a clinical study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:5706.

31. Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:757-764. doi:10.2147/OPTH.S102181
32. Goldberg DF, Williams R. Phase A. 2 study evaluating safety and efficacy of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in subjects with Ocular Hypertension (OH) or Open-Angle Glaucoma (OAG). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5095.
33. Peng CC, Ben-Shlomo A, Mackay EO, et al. Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs. *Curr Eye Res.* 2012;37(3):204-211. doi:10.3109/02713683.2011.630154
34. Ciolino JB, Ross AE, Tulsan R, et al. Latanoprost-Eluting Contact Lenses in Glaucomatous Monkeys. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2085-2092. doi:10.1016/j.ophtha.2016.06.038
35. Jung HJ, Abou-Jaoude M, Carbia BE, et al. Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses. *J Control Release.* 2013;165(1):82-89. doi:10.1016/j.jconrel.2012.10.010
36. Mehta P, Al-Kinani AA, Arshad MS, et al. Engineering and Development of Chitosan-Based Nanocoatings for Ocular Contact Lenses. *J Pharm Sci.* 2019;108(4):1540-1551. doi:10.1016/j.xphs.2018.11.036
37. Xu J, Ge Y, Bu R, et al. Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma. *J Control Release.* 2019;305:18-28. doi:10.1016/j.jconrel.2019.05.025
38. Kim HJ, Zhang K, Moore L, et al. Diamond nanogel-embedded contact lenses mediate lysozyme-dependent therapeutic release. *ACS Nano.* 2014;8(3):2998-3005. doi:10.1021/nn5002968
39. Mehta P, Al-Kinani AA, Arshad MS, et al. Development and characterisation of electrospun timolol maleate-loaded polymeric contact lens coatings containing various permeation enhancers. *Int J Pharm.* 2017;532(1):408-420. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.029
40. Ding X, Ben-Shlomo G, Que L. Soft Contact Lens with Embedded Microtubes for Sustained and Self-Adaptive Drug Delivery for Glaucoma Treatment. *ACS Appl Mater Interf.* 2020;12(41):45789-45795. doi:10.1021/acsami.0c12667
41. Jung HJ, Chauhan A. Temperature sensitive contact lenses for triggered ophthalmic drug delivery. *Biomaterials.* 2012;33(7):2289-2300. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.10.076
42. Tighsazzadeh M, Mitchell JC, Boateng JS. Development and evaluation of performance characteristics of timolol-loaded composite ocular films as potential delivery platforms for treatment of glaucoma. *Int J Pharm.* 2019;566:111-125. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.05.059.
43. Occhiutto ML, Maranhão RC, Costa VP, et al. Nanotechnology for Medical and Surgical Glaucoma Therapy-A Review. *Adv Ther.* 2020;37(1):155-199. doi:10.1007/s12325-019-01163-6
44. Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(2):169-174. doi:10.1097/ICU.0000000000000334
45. Passani A, Posarelli C, Sframeli AT, et al. Cannabinoids in Glaucoma Patients: The Never-Ending Story. *J Clin Med.* 2020;9(12):3978. doi:10.3390/jcm9123978.
46. Plange N, Arend KO, Kaup M, et al. Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):173-174. doi:10.1016/j.ajo.2006.07.053

47. Hommer N, Kallab M, Szegedi S, et al. The Effect of Orally Administered Dronabinol on Optic Nerve Head Blood Flow in Healthy Subjects-A Randomized Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(1):155-161. doi:10.1002/cpt.1797
48. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, et al. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma.* 2006;15(5):349-353. doi:10.1097/01.ijg.0000212260.04488.60
49. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, et al. Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology.* 1980;87(3):222-228. doi:10.1016/s0161-6420(80)35258-5
50. Jay WM, Green K. Multiple-drop study of topically applied 1% delta 9-tetrahydrocannabinol in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(4):591-593. doi:10.1001/archophth.1983.01040010591012
51. Chen J, Runyan SA, Robinson MR. Novel ocular antihypertensive compounds in clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:667-677. doi:10.2147/OPTH.S15971
52. Myers JS, Sall KN, DuBiner H, et al. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of 2 and 4 Weeks of Twice-Daily Ocular Trabodenoson in Adults with Ocular Hypertension or Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(8):555-562. doi:10.1089/jop.2015.0148
53. Aihara M, Lu F, Kawata H, et al. Omidenepag Isopropyl Versus Latanoprost in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: The Phase 3 AYAME Study. *Am J Ophthalmol.* 2020;220:53-63. doi:10.1016/j.ajo.2020.06.003
54. Miller Ellis E, Berlin MS, Ward CL, et al. Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan: results of a 28-day, double-masked, randomised study. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(6):796-800. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309023
55. Martínez T, González MV, Roehl I, et al. In vitro and in vivo efficacy of SYL040012, a novel siRNA compound for treatment of glaucoma. *Mol Ther.* 2014;22(1):81-91. doi:10.1038/mt.2013.216
56. Gupta A, Kafetzis KN, Tagalakis AD, et al. RNA therapeutics in ophthalmology - translation to clinical trials. *Exp Eye Res.* 2021;205:108482. doi:10.1016/j.exer.2021.108482
57. Schwartz M, Yoles E. Neuroprotection: a new treatment modality for glaucoma?. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11(2):107-111. doi:10.1097/00055735-200004000-00007
58. Vasudevan SK, Gupta V, Crowston JG. Neuroprotection in glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59 Suppl(Suppl1):S102-S113. doi:10.4103/0301-4738.73700
59. Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res.* 1997;37(24):3483-3493. doi:10.1016/S0042-6989(97)00047-3
60. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, et al. Oral Memantine for the Treatment of Glaucoma: Design and Results of 2 Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1874-1885. doi:10.1016/j.ophtha.2018.06.017
61. Chrysostomou V, Rezanian F, Trounce IA, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):12-15. doi:10.1016/j.coph.2012.09.008
62. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al; Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(4):671-681. doi:10.1016/j.ajo.2010.09.026

63. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD006539. doi:10.1002/14651858.CD006539.pub4
64. Zhai J, Bo Y, Lu Y, et al. Effects of Coenzyme Q10 on Markers of Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170172. doi:10.1371/journal.pone.0170172
65. Rocco ML, Soligo M, Manni L, et al. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(10):1455-1465. doi:10.2174/1570159X16666180412092859
66. Kimura A, Namekata K, Guo X, et al. Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1584. doi:10.3390/ijms17091584
67. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 1997;275(5300):668-670. doi:10.1126/science.275.5300.668
68. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science.* 2002;295(5557):1077-1079. doi:10.1126/science.1066901
69. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet.* 1997;6(4):641-647. doi:10.1093/hmg/6.4.641
70. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 2007;317(5843):1397-1400. doi:10.1126/science.1146554
71. Demetriades AM. Gene therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22(2):73-77. doi:10.1097/ICU.0b013e32834371d2
72. Gerometta R, Spiga MG, Borrás T, et al. Treatment of sheep steroid-induced ocular hypertension with a glucocorticoid-inducible MMP1 gene therapy virus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(6):3042-3048. doi:10.1167/iovs.09-4920
73. Harvey AR, Kamphuis W, Eggers R, et al. Intravitreal injection of adeno-associated viral vectors results in the transduction of different types of retinal neurons in neonatal and adult rats: a comparison with lentiviral vectors. *Mol Cell Neurosci.* 2002;21(1):141-157. doi:10.1006/mcne.2002.1168
74. Wu J, Bell OH, Copland DA, et al. Gene Therapy for Glaucoma by Ciliary Body Aquaporin 1 Disruption Using CRISPR-Cas9. *Mol Ther.* 2020;28(3):820-829. doi:10.1016/j.ymthe.2019.12.012
75. Barraza RA, McLaren JW, Poeschla EM. Prostaglandin pathway gene therapy for sustained reduction of intraocular pressure. *Mol Ther.* 2010;18(3):491-501. doi:10.1038/mt.2009.278
76. Comes N, Borrás T. Individual molecular response to elevated intraocular pressure in perfused postmortem human eyes. *Physiol Genomics.* 2009;38(2):205-225. doi:10.1152/physiolgenomics.90261.2008
77. Isenmann S, Klöcker N, Gravel C, et al. Short communication: protection of axotomized retinal ganglion cells by adenovirally delivered BDNF in vivo. *Eur J Neurosci.* 1998;10(8):2751-2756. doi:10.1046/j.1460-9568.1998.00325.x

78. Pease ME, Zack DJ, Berlinicke C, et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2194-2200. doi:10.1167/iops.08-3013
79. Munemasa Y, Ahn JH, Kwong JM, et al. Redox proteins thioredoxin 1 and thioredoxin 2 support retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Gene Ther.* 2009;16(1):17-25. doi:10.1038/gt.2008.126
80. Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic A, et al. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome in the Treatment of Glaucoma. *Stem Cells Int.* 2019;2019:7869130. doi:10.1155/2019/7869130
81. Sun H, Zhu Q, Guo P, et al. Trabecular meshwork cells are a valuable resource for cellular therapy of glaucoma. *J Cell Mol Med.* 2019;23(3):1678-1686. doi:10.1111/jcmm.14158
82. Zhu W, Jain A, Gramlich OW, et al. Restoration of Aqueous Humor Outflow Following Transplantation of iPSC-Derived Trabecular Meshwork Cells in a Transgenic Mouse Model of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2054-2062. doi:10.1167/iops.16-20672
83. Inman DM, Lambert WS, Calkins DJ, et al. α -Lipoic acid antioxidant treatment limits glaucoma-related retinal ganglion cell death and dysfunction. *PLoS One.* 2013;8(6):e65389. doi:10.1371/journal.pone.0065389
84. Mutolo MG, Albanese G, Rusciano D, et al. Oral Administration of Forskolin, Homotaurine, Carnosine, and Folic Acid in Patients with Primary Open Angle Glaucoma: Changes in Intraocular Pressure, Pattern Electroretinogram Amplitude, and Foveal Sensitivity. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(3):178-183. doi:10.1089/jop.2015.0121
85. Labkovich M, Jacobs EB, Bhargava S, et al. Ginkgo Biloba Extract in Ophthalmic and Systemic Disease, With a Focus on Normal-Tension Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9(3):215-225. doi:10.1097/APO.0000000000000279
86. Roberti G, Tanga L, Michelessi M, et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28401-28417. doi:10.3390/ijms161226099
87. Virno M, Pecori-Giraldi J, Liguori A, et al. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000;(232):56-57. doi:10.1111/j.1600-0420.2000.tb01107.x
88. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, et al. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression?. *Ophthalmologica.* 2013;229(4):219-226. doi:10.1159/000350496
89. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2005;110(1):91-102. doi:10.1007/s10633-005-7348-7
90. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit.* 2003;9(3):PI24-PI28.
91. Rossetti L, Iester M, Tranchina L, et al. Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Glaucoma.* 2020;29(7):513-520. doi:10.1097/IJG.0000000000001565

Bölüm 4

GÖZ KÜRESİNİN TABAKALARI

Esra BALCIOĞLU¹

GİRİŞ

Kompleks bir yapıya sahip ve orbita içerisine yerleşmiş olan göz küresinin yalnızca ön yüzü dış ortam ile temas halindedir (1). Çapı erişkinde (21-26 mm) (1), doğumda (17,5 mm) ve pubertede (20-21 mm) farklılık göstermektedir (2-5). Göz küresinin ortalama hacmi 7 cc, ortalama ağırlığı ise 7-9 gr'dır (1). Işık, kornea, lens ve göz içindeki çeşitli kırıcı yapıları geçerek retinada odaklanır. Görme uyarısı, sinir hücreleri ve destek hücrelerinden oluşan retina tabakasından geçerek optik sinirlerle beyne ulaşır ve beynin korteks bölgesinde görme işlemi gerçekleşir (6).

Göz küresi üç tabakadan oluşur (7) (Şekil 1,2):

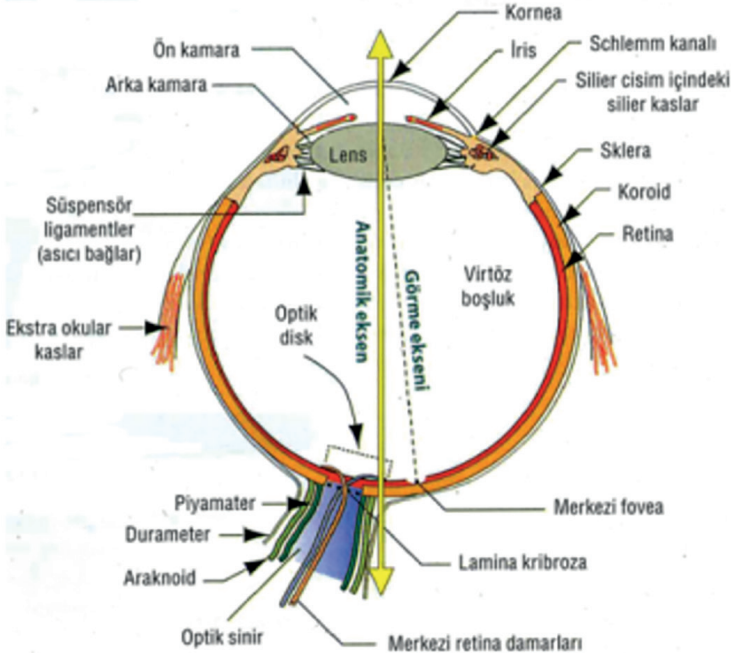
Tunika fibroza: Kornea ve skleranın birlikte oluşturduğu en dış tabakadır.

Tunika vasküloza: Orta tabakadır. Koroid, silyer cisim ve iris olmak üzere üç bölümden oluşur.

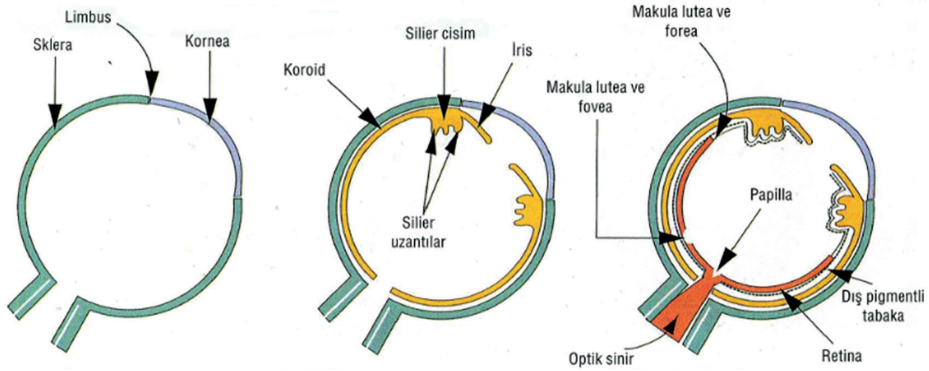
Tunika nevroza: Retinanın bulunduğu iç tabakadır (8-12).

Bu üç tabaka dışında göz küresinin içinde, korus vitreum, lens ve aköz hü-mör yer alır (1). Bu yapılara ilaveten gözde üç adet göz kamarası bulunmaktadır; kornea ve irisin öz yüzü arasındaki boşluk bölgede anterior kamara, irisin arka yüzünden lense kadar içerisinde aköz hü-mör bulunan posterior kamara ve vitröz cismin yer aldığı vitröz kamara (1).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD, esrabalcioglu79@hotmail.com



Şekil 1. Gözün anatomik yapısı (6)



Şekil 2. Gözün üç tabakasının şematik gösterimi (6)

TUNİKA FİBROZA

Göz küresinin en dış kısmını oluşturan sklera ve korneadan meydana gelir (1,2,7). Kornea, ışığın göze girdiği, saydam ve göz küresinin ön 1/6'lık bölümünde yer alır (11,13,14). Kornea, yoğun bağ dokusu içermesi nedeniyle gözün

ışığı kırıcı temel yapısını oluşturur. Göze gelen ışığın ilk ve en çok kırıldığı bölgedir (12,15). Kornea, avaskülerdir ve lenf damarları içermez (14,16,17), ancak sinir yönünden zengindir (1,3). Korneanın beslenmesi, periferik kısımlarda limbusun kan damarlarından difüzyonla, merkezi kısımlarda ise aköz hümör vasıtasıyla sağlanır. Kornea epitelinin oksijen ihtiyacı direkt olarak atmosferden karşılanır (11,18).

Kornea beş tabakadan meydana gelir (18-20):

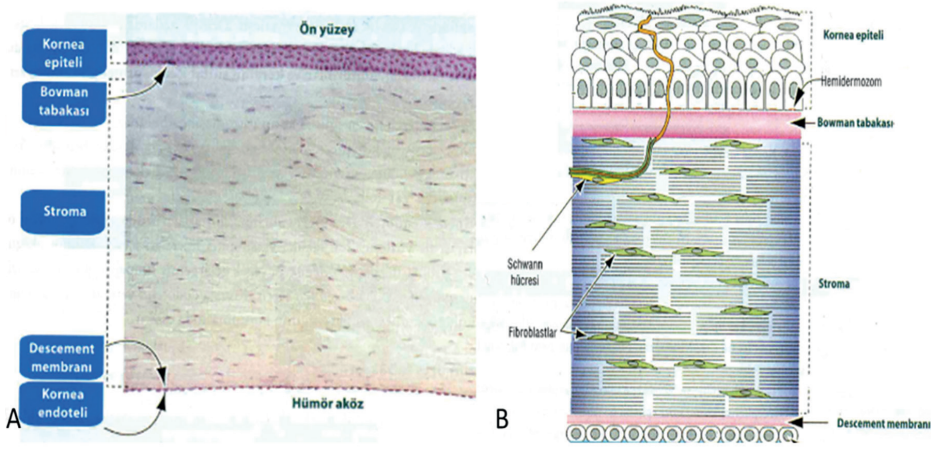
Kornea epiteli: Konjunktivanın devamı olup korneayı önden çevreler (2,3,16). Periferik bölgedeki 8-10 tabakalı alan dışında, 3-6 hücre tabakalı çok katlı yassı keratinsiz epitel hücrelerinden meydana gelmiştir (18,19). Hücreler birbirlerine desmozomlar aracılığı ile bağlıdır (20). Sürekli olarak çoğalan epitel, aşınma ve yırtılmaya karşı rejenere olur. (18,20). Limbus bölgesinde (korneoskleral bileşke) mukus salgılayan goblet hücreli, poligonalden silindiriğe doğru değişen çok katlı epitel hücreleri konjunktiva epiteli ile devam eder (6).

Bowman membranı; Tip I kollojen liflerden oluşmuş, elastik liflerden yoksun (6), 8-15 µm kalınlığında (2,18) şeffaf bir membrandır. Bu tabaka bakteriyel invazyona ve travmaya karşı koruyucudur, fakat rejenerasyon yeteneği yoktur (6). Korneanın çok katlı yassı epitelini alttaki bağ dokusu tabakasına bağlar. Gerçek bir membran olmayıp, alttaki bağ dokusunun dış tabakasıdır (18).

Kornea stroması: Korneanın en kalın tabakası olup (10,17) kornea kalınlığının yaklaşık %90'ını meydana getirir (17,21). Stroma paralel ve düzenli yerleşmiş olan Tip I ve Tip V kollojen liflerden meydana gelmiştir (6,18). Olası deformasyon ve travmalara karşı çok dirençlidir (6). Bu tabaka aynı zamanda korneanın şeffaflığına katkıda bulunur (18).

Descemet membran: Kornea stromasının endotele bakan yüzünü örten homojen ve saydam bir tabakadır (2,3,17). Kornea endoteli tarafından meydana getirilmiş, Tip VIII kollojen içeren (18) vücuttaki en kalın membranlardan biridir (5-10 µm) (6). Endotel tabakasında yer alan tek katlı yassı epitelten daha kalındır ve endotel hücrelerinin bazal membranı olarak kabul edilir (2,3,17).

Kornea endoteli: Korneanın en içte bulunan tabakasıdır (18) ve tek katlı yassı epitel hücrelerinden meydana gelir (6,19). Hücreler arasında bulunan bağlantı kompleksleri aköz hümörün kornea stromasına geçişine izin verir (18). Endotel tabakasında korneanın tüm metabolik değişiklikleri meydana gelir (3). Korneanın şeffaflığının korunmasında esas olan şey endotelin yapısal ve işlevsel bütünlüğüdür (6) (Şekil 3).

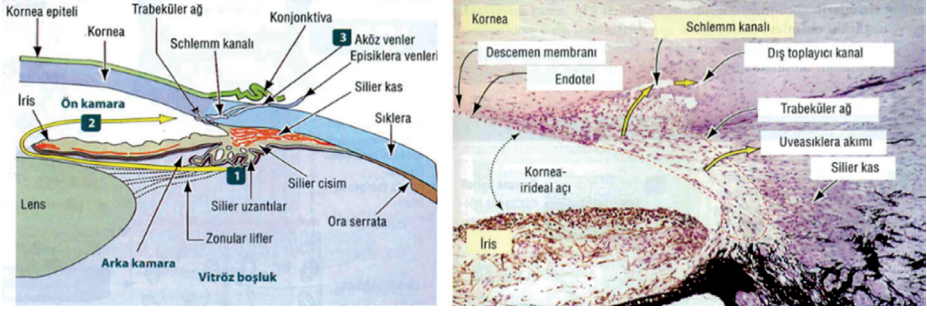


Şekil 3. A) Korneanın ışık mikroskopik yapısı ve tabakaları, B) Korneanın şematik görünümü (6)

Göz küresinin 5/6'lık arka kısmını meydana getiren sklera (14,15), gözünün en dışında yer alan, güçlü ve koruyucu bir tabakadır (13-14). Kalın, beyaz renkte fibröz bir tabaka olan sklera (11,15) kollojen lif bakımından zengindir. Kameralar içindeki hidrostatik basınca karşı gözün şeklinin korunmasını sağlar (15).

Tenon kapsülü ile dıştan sarılmış olan sklera; ön bölümde konjunktiva, arka bölümde orbital dokularla komşuluk yapmaktadır. İç bölgede ise, koroid ve korpus siliare ile komşuluk yapar. Skleranın ön bölgesinde bulunan geniş açıklığa kornea yerleşmiş durumdadır (1). Sklera ve korneanın birleşme noktasında korneoskleral bileşke yer alır ve sulcus sklera olarak adlandırılır. Bu oluk korneanın ince kenarı olan limbus kornea adı verilen geçiş bölgesini içerir (14,17-19). Sulcus skleraenin iç tarafında musculus siliarislerin tutunduğu bağ dokusu yapısındaki tendo centralisin ön dış tarafında ligamentum pectinatum denen trabeküler yapı bulunur. Bu yapı schlemm kanalını ile anterior kamarayı birbirinden ayırır.

Ligamentum pectinatumun arasında bulunan ve schlemm kanalı ile anterior kamarayı birleştiren aralıklara fontana aralıkları adı verilir (18). Fontana aralıkları, aköz hümörü anterior kamaradan schlemm kanalına doğru drene eder (18). Schlemm kanalına gelen aköz hümör venöz dolaşım sistemine geçer (22,23). Schlemm kanalında meydana gelen bir tıkanıklık, intraoküler basıncın anormal artmasına bağlı olarak göz tansiyonuna (glokom) yol açabilir (18) (Şekil 4).



Şekil 4. Hümör aközün izlediği yolun ışık mikroskobik ve çizim şeklinde gösterilmesi. Silyer çıkıntıları çevreleyen epitel hücreleri tarafından üretilen hümör aköz pupilden geçerek arka kamaradan ön kamaraya gelir. Endotel ile dōşeli olan Schlemm kanalı trabeküler ağın boşlukları ile doğrudan ilişkili değildir. Bunun yerine ince bir endotel tabaka ve gevşek bağ dokudan süzülerek geçer. Aköz venler Schlemm kanalını episkleral venlere drene eden toplayıcı kanallardır (6)

Sklera üç tabakadan meydana gelir:

Episklara tabakası: Bol miktarda kan damarı, elastik ve kollagen lif içeren episklara tabakası, tenon kapsülüne ince kollagen liflerle gevşek olarak bağlanmıştır (24).

Tenon kapsülü: İnce kollojen liflerden meydana gelen sıkı bağ dokusudur ve skleraya arasında spatium episklara denen bir aralık yer alır (4,17). Bu aralık sayesinde göz küresi her yönde hareket edebilmektedir (16,17).

Suprakoroidal lamina: Elastik ve kollojen liflerden meydana gelmiştir ve bunlar arasında melanin içeren kromatofor hücreler bulunması nedeniyle skleranın iç tarafı kahverengi renktedir (16,22).

TUNİCA VASKÜLOZA

Retina ve sklera arasında bulunan kalın ve damar içeren tabakadır (7,10,11). Önden arkaya doğru iris, silyer cisim ve koroid olmak üzere kesintisiz 3 parçadan meydana gelir (10-12,17,23).

Koroid, göz küresinin arka kısmını (11), skleranın iç yüzeyini ve retinanın pars optica retinae denilen parçasını dıştan çevreler (13). Yoğun kapiller pleksuslardan oluşmuş kan damarı içeren koroid, pigmentli bir tabakadır (2,11,13). Koroid arkada nervus opticus ile sonlandığı yerde skleraya (17,24) tutunurken, önde de silyer cisim ile devam eder (11) (Şekil 5).

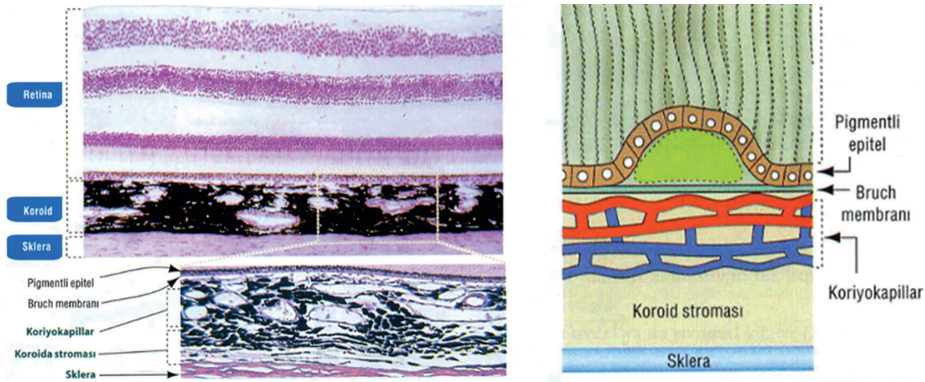
Koroid dıştan içe doğru 3 tabakadan meydana gelir:

Koroid stroması: Damar ve sinirlerden zengin, pigment içeren (17,24), kolagen ve elastik fibrillerden meydana gelmiş gevşek bağ dokusu (18) özelliğinde olup koroidin en kalın tabakasıdır (17).

Koriyokapillaris: Arterlerin terminal dalları tarafından oluşturulan bir tabakadır (3,24).

Bruch membran: Koroid ve retinanın pigment tabakası arasında yer alır (1-4 μm) (3,14,16,19). Kollojen ve elastik liflerden zengin en iç tabakadır. Retinanın pigmentli epitelinden ve alttaki pencere kapillerin endotelinden farklılaşan bazal lamina içerir (6,18). Bruch membran 5 farklı tabakadan meydana gelmiştir (Şekil 5):

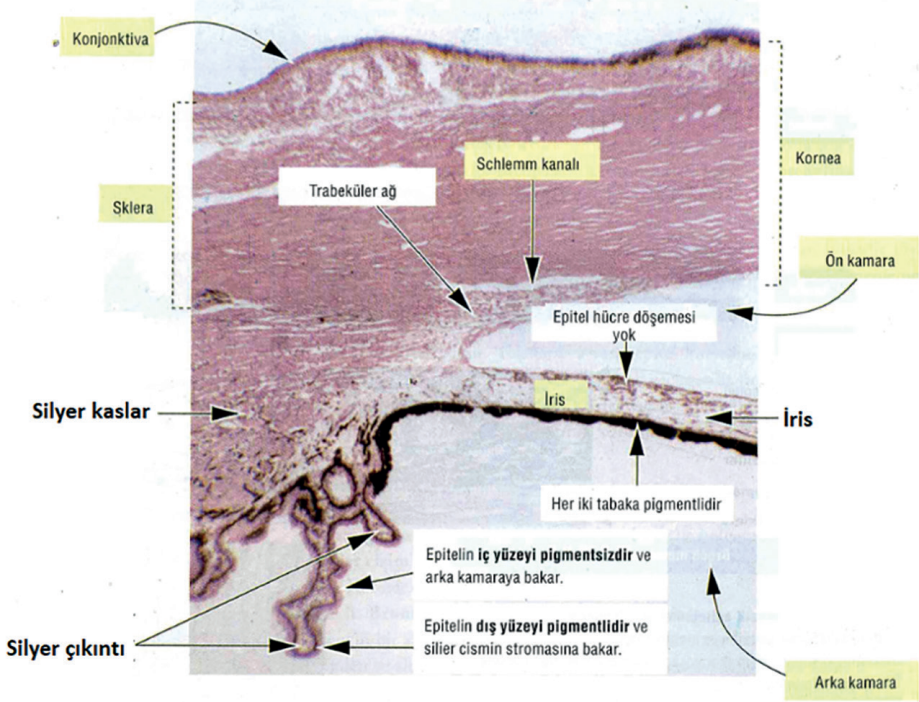
- a- koryokapiller tabakanın endotel hücrelerinin bazal laminası,
- b- kollojen lif tabakası (0,5 μm),
- c- elastik lif tabakası (2 μm),
- d- ikinci kollojen lif tabakası ve
- e- retinanın pigment epitelinin bazal laminası (19).



Şekil 5. Koroid tabakasının ışık mikroskopik yapısı ve şematik görünümü (6)

Koroid ve iris arasında yer alan silyer cismin (11,16) ön yüzü anterior kamara, arka yüzü lense bakar (4). Silyer cisim önde irise doğru uzanırken, arka tarafta ise koroid ile devam eder (12,15). Silyer cismin başlıca görevi aköz hümeür üretimi ve akomodasyonu sağlamaktır (18). Esas yapısını bağ dokusu ve düz kas liflerinden meydana gelen musculus siliaris oluşturur (4, 22). Halka şeklinde

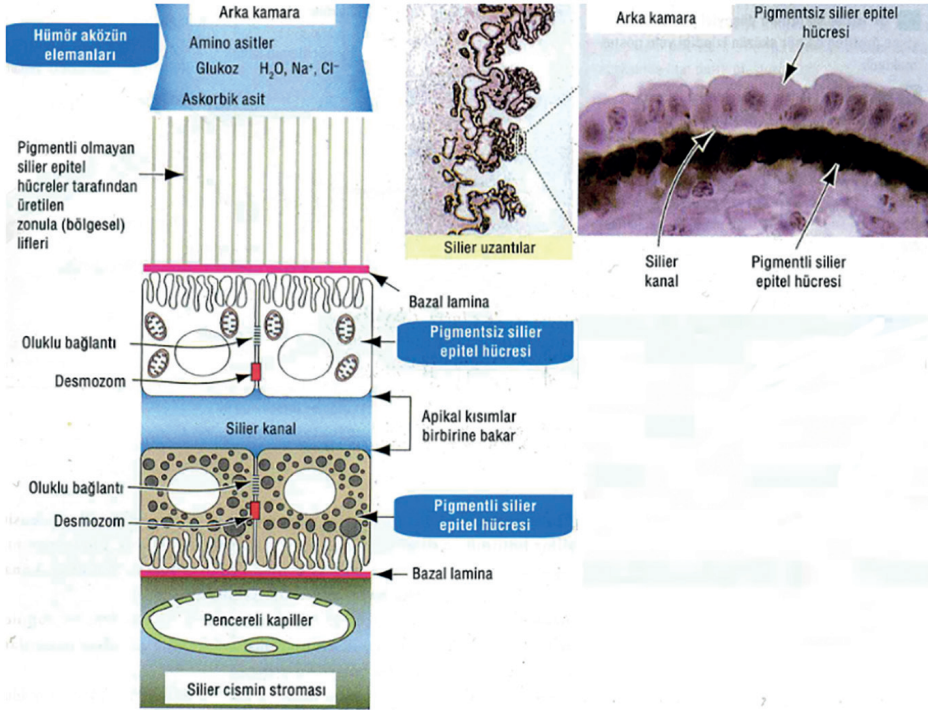
olan musculus siliaris 3 farklı kas lifinden oluşur. Longitudinal uzanan liflerin başlıca görevi koroidi germek ve bu sayede aköz hümörün drenajını sağlamaktır. Sirküler lifler lensin gerginliğini azaltarak gözün yakın cisimlere odaklanmasını ve akomodasyonu sağlar. Oblik lifler ise lensin gerginliğini artırır ve uzaktaki nesnelere odaklanmayı sağlar (2,3,15,18,19). Silyer cismin epitelı aköz hümörü posterior kamaraya salgılar (15), kan-hümör aköz bariyerini meydana getirir ve fibrae zonularesin sentezlenip salgılanmasından sorumludur (18,19) (Şekil 6).



Şekil 6. Silyer cismin ışık mikroskopik görünümü (6)

Silyer cisimde yer alan pigmentli ve pigmentsiz epitel hücre tabakalarının özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

1. Pigmentli ve pigmentsiz hücrelerin apikal yüzeyleri birbirine bakar.
2. İki epitelin de arka kenarları düzdür, ön kenarlarında siliyer uzantılar meydana getirmek için katlantılar yer alır.
3. Pencere kapillerler tarafından beslenen siliyer uzantıların epitel hücreleri aköz hümörü salgılar (6) (Şekil 7).



Şekil 7. Silyer epitelinin yapısının çizim ve ışık mikroskopik olarak görünümü (6)

İris, gözün renkli olarak dıştan seçilen bölümünü oluşturur (7,13,17). Göze giren ışığın miktarını kontrol eden pupilin çevresinde, kalınlığı 0,4-0,6 mm ve çapı 11-14 mm (22) olan ayarlanabilir bir diyaframdır (2,5). Lensin ve silyer cismin önünde bulunan iris, korneanın arkasında yer alır (10,11,16). Silyer cismin ön kısmından başlayarak kornea ile lens arasındaki boşluğu anterior ve posterior kamara biçiminde ikiye ayırır (14,15,17). Her iki boşluk pupilla aracılığıyla birleşir (17,24,25).

İrisin merkezinde bulunan ve retinaya gelen ışık miktarına göre küçülüp büyüeyebilen 1-8 mm çapındaki (2,22) açıklığa pupilla denir (11-13,17). Refleks kontrol mekanizmasıyla göze giren ışık miktarını düzenleyen (10) iris dokusu, sinir ve damar yönünden zengindir (8,16) (Şekil 7).

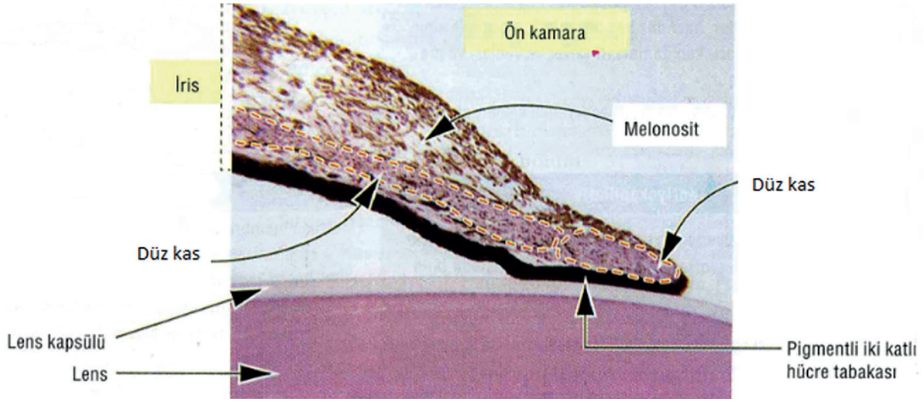
İris 4 tabakadan oluşmuştur (1):

Ön kenar tabakası, pigment hücrelerinden oluşan stromanın yoğunlaşmasıyla meydana gelen tabakadır ve kalınlığı irisin rengini belirler. Örneğin mavi gözlü bireylerde bu tabaka ince, kahverengi gözlü bireylerde ise kalındır.

Stroma iridis, çok sayıda kan damarı, fibroblast ve melanosit içeren gevşek bağ dokusudur. Melanositlerdeki pigment miktarı irisin renginde rol oynar (22).

Pigment epitel tabakası, irisin arka yüzünde bulunur ve silyer cisim epitelinin devamıdır. Pigment hücrelerinden meydana gelen bu kısım iki tabakadan oluşur. Ön tabaka, üst üste gelmiş myoepitelyal hücrelerden meydana gelirken, arka kısım ise ince ve ışınal olarak uzanan pigment epitel tabakasıdır (17). Pigment epitelinin arka yüzü yoğun, 2 tabakalı, silindirik pigment hücrelerinden oluşur ve retinanın devamı olup pars iridica retinae adını alır (22).

Membrana limitans interna, irisin arka yüzünde lamina basalis yapısında bir zardır (17,22) (Şekil 8).



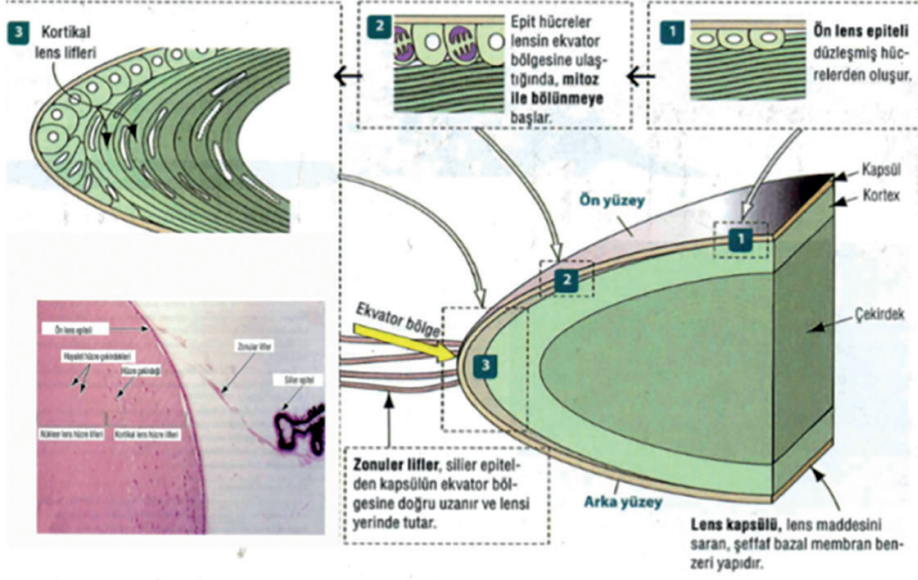
Şekil 8. İrisin ışık mikroskopik görünümü (6)

İris ve vitröz cisim arasında bulunan **lens**, 10 mm çapında, 3,5 mm genişliğinde, bikonveks ve saydam disk şeklinde bir yapıdır. Silyer cisimden gelen zonula lifleri ve vitröz cisimle sabit şekilde tutulur. Üç kısımdan meydana gelir:

Lens kapsülü: Tip IV kollojen ve glikoprotein içeren, 10-20 µm kalınlığında, homojen ve ışığı kıran bir bazal laminadır (3,6,8,19).

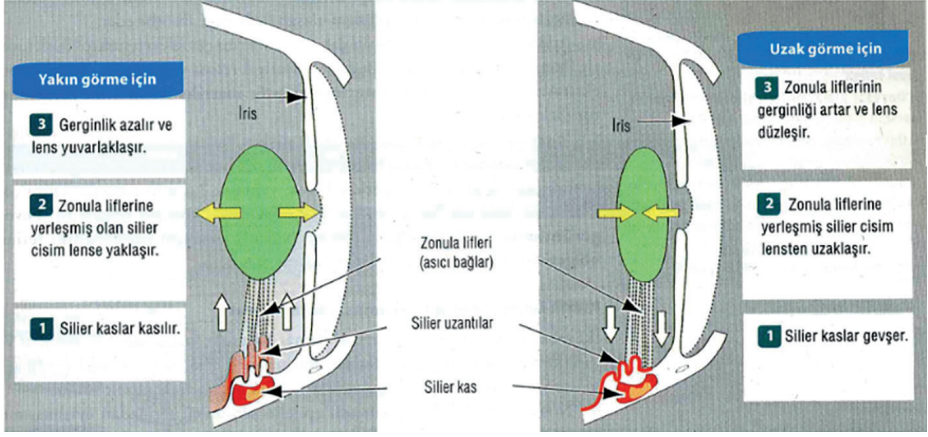
Kapsülaltı epitel: Lens kapsülünün hemen altında, lensin ön yüzünde yer alan, tek katlı kübik epitel hücrelerinden meydana gelmiştir. Epitel hücrelerinin apikal yüzleri lens lifleri ile temas halindedir (3,6,8).

Lens lifleri: Kapsülaltı epitelin alt kısmında yaklaşık olarak 2000 kadar yassı, birbirine paralel, sıkı paketlenmiş lens liflerinden meydana gelir. Uzun hegzagonal hücreler lens liflerinin kırma indisini artıran lens proteinleri içerir (3,6) (Şekil 9).



Şekil 9. Lensin ışık mikroskopik ve çizim şeklinde gösterilmesi (6)

Lens ışınal olarak dizilim gösteren zonula lifleri sayesinde yerinde durur. Zonula lifleri bir taraftan lens kapsülüne, diğer taraftan silyer cisme tutunur ve bu sistem akomodasyon olayında önemli görev üstlenir. Akomodasyonda lensin eğriliği değiştirilerek uzak ve yakın nesnelere odaklanma sağlanır (8). Yakında yer alan cisimlerin görüntüsünün retina üzerine düşmesi için lensin yuvarlaklaşması, uzaktaki cisimlerin görüntüsünün retina üzerine düşmesi için düzleşmesi gerekir. Akomodasyon olayında üç yapı ektilidir; silyer kaslar, silyer cisim ve lens kapsülünün ekvator bölgesinde yer alan ligamanlar (6) (Şekil 10).



Şekil 10. Akomodasyon olayının şematik gösterimi (20)

TUNİKA NEVROZA (RETİNA)

Retina, göz küresinin en içteki nöral, duyuşal ve ışığa en hassas tabakasıdır (11,22). İç tarafında silyer cismin hyaloid membranı, dış tarafında koroid bulunur (2,12). Retina, stratum nervosum ve pigmentosum olmak üzere 2 tabakaya ayrılır (26,27). Dış tabaka olan stratum pigmentosum, silyer cisim ve irisin posterior yüzünde devam eden tunica vasculosanın iç yüzünü de örter (28). Stratum pigmentosum tabakasında, melanin pigmenti içeren ve görme için önemli fonksiyonu olan epitel hücreleri mevcuttur. Stratum pigmentosumda yer alan epitel hücreleri, fotoreseptörlerin yakalayamadığı ışığı absorbe ederek fotoreseptörlere geri yansımalarını engeller. Böylece görüntünün netliğinin bozulmasını önlemiş olur. Aynı zamanda bu hücrelerin fagositoz yapma, kan-retina bariyeri oluşturma gibi özellikleri de vardır (27). Retinanın iç yüzünde yer alan silyer cismin arka kenarını çevreleyen girintili çıkıntılı çizgiye **ora serrata** adı verilir (12,22) ve sinirsel dokuların sonlandığı bölgedir (12).

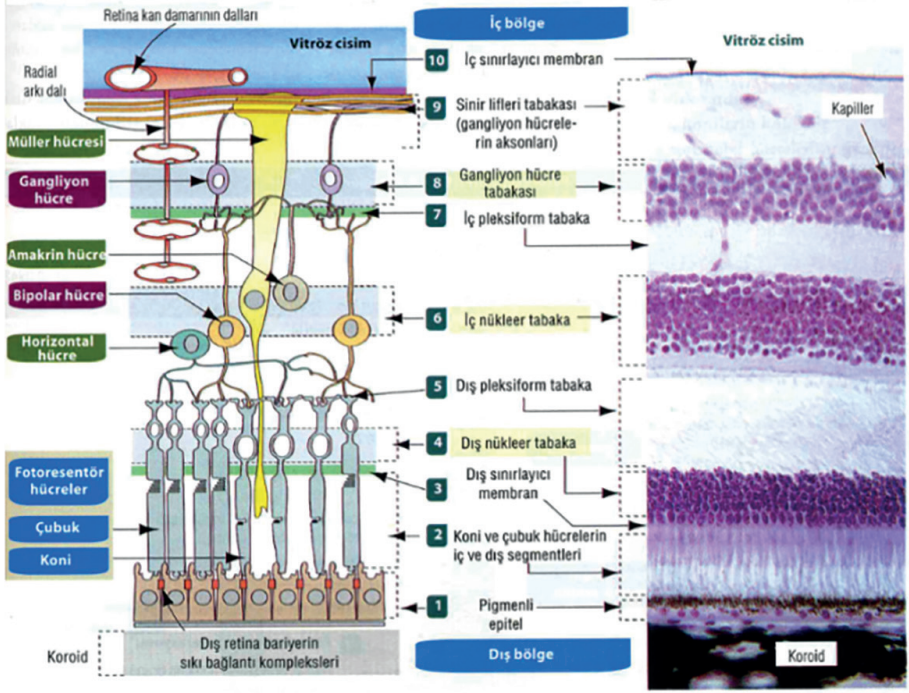
Stratum nervosum, iç bölgede yer alan ve duyuşal retina olarak adlandırılan kısımdır. Bu bölge stratum pigmentosumun iç yüzünde discus nervi opticidan ora serrataya kadar uzanır (1). Retinanın ışık duyuşunu alan bu bölüme pars optica retinae denir. Işığı algılayan tabakada koni ve çubuk hücreleri bulunur (22,24).

Optik papillanın lateralinde, retinanın iç yüzeyinde, etrafı sarı renkli **makula lutea** (14,17,29) ile çevrelenmiş 2,5 mm çapındaki ince bölgeye fovea centralis denir (24,29). Bu bölgede yalnızca koni hücreleri (yaklaşık 30 bin) bulunur (17,22) ve görme keskinliğinin en fazla olduğu bölgedir (15). Fovea centralisin ortasındaki küçük alana foveola denir ve bu bölgenin en ince ayrıntıları ayırt edebilme yeteneği bulunmaktadır. Retinadan lamina cribrosaya uzanarak nervus opticusu oluşturan lifler bir araya gelerek kör noktayı meydana getirir. Söz konusu bu alan fotoreseptörlerden fakir ve ışığa duyarsızdır. Kanlanması zayıf olduğu için pembe renkte gözlenir (14,22,26,30).

Retinanın stratum nervosum kısmı histolojik olarak enine kesitte 10 tabakadan oluşur:

1. Pigment epiteli tabakası
2. Fotoreseptör tabaka
3. Dış sınırlayıcı membran
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Ganglion hücre tabakası
9. Optik sinir uzantıları tabakası
10. İç sınırlayıcı membran (9-11,13,31-33) (Şekil 11).

Pigment epiteli tabakası, düzenli bir şekilde sıralanmış tek sıra hücrelerden meydana gelen (2) retinanın en dış tabakasıdır. Pigment epiteli tabakası hem bruch membranı ile hem de çubuk ve koni hücrelerinin uzantılarıyla bağlantılıdır (22). Discus nervi opticiden ora serrataya kadar uzanıp (2) silyer cismin epiteli ile devamlılık gösterir (3,22). Hücrelerin apikal yüzeyinde çubuk ve koni hücrelerinin arasına doğru mikrovillus benzeri uzantılar (5-7µm) yer almaktadır. Pigment epitelinin fonksiyonu net olarak anlaşılmasa da, fagositik beslenmeyle ilgili fonksiyona ve az miktarda da fotoreseptörlerin yerleşimi üzerinde sabitleyici etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler ayrıca ışığı emerek geri yansımaya da önlemede rol oynamaktadır (2,3,22).



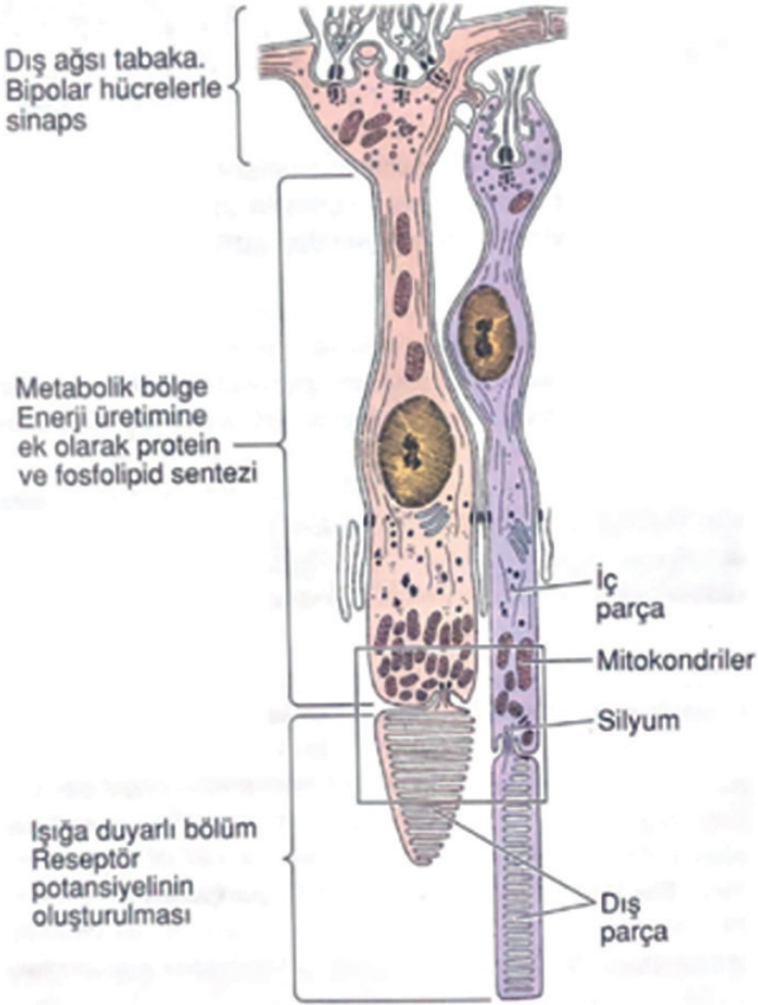
Şekil 11. Retina tabakalarının ışık mikroskopik ve çizim şeklinde gösterilmesi (6)

Fotoreseptör tabaka, koni ve çubuk hücrelerinin dış kısımları veya periferik uzantılarından meydana gelen tabakadır (6,9,17,34). Koni hücreleri aydınlıkta, çubuk hücreleri ise alaca karanlıkta görmeyi sağlar (35,36). İnsan retinasında yaklaşık olarak 6-7 milyon kadar koni ve 100-120 milyon kadar da çubuk hücresi bulunur (3,4,9,17) (Şekil 11) ve bu hücreler kapiller ağdan beslenirler (30).

Gerçek bir membran özelliği taşımayan **dış sınırlayıcı membran** (38), Müller hücrelerinin dış uzantıları ile koni ve çubuk hücrelerinin iç segmentleri arasındaki zonula adherenslerin meydana getirdiği bir tabakadır (3,10,17,22,26,37).

Dış nükleer tabaka, çubuk ve koni hücrelerinin çekirdekleri ile hücre gövdelerini içerir (3,9,10,17,22,38). Çubuk hücrelerinin çekirdekleri daha koyu renk boyanırken, koni hücrelerinin çekirdekleri daha açık renkli boyanır (17,37). Çubuk hücreleri, 50x3 µm boyutundadır (3,9) ve alaca karanlık ışık ile uyarılır (3), parlak ışık ve renge duyarlı değildir. Dış ve iç segment, nükleer kısım ve sinaptik kısım olmak üzere 4 bölümden oluşurlar (3). Dış segment rodopsin içeren (3,5,17,29) fotosensitif bölümdür. Metabolik olarak aktif bölge olan

iç segmentte protein, fosfolipit sentezi ve enerji üretiminin yapılır (17). Koni hücreleri uzun ve $60 \times 1.5 \mu\text{m}$ boyutlarında hücrelerdir. Görmeye daha fazla duyarlıdır ve parlak ışıkta uyarılırlar. Genel yapısı küçük farklar dışında çubuk hücrelerine benzer. Apikal kısımları koni şeklindedir. Her biri farklı çeşit fotopigment olan iyodopsin içeren üç tip koni hücresi mevcuttur (kırmızı, yeşil, mavi) (3, 6) (Şekil 12).



Şekil 12. Çomak ve koni hücrelerinin ince yapısına ait şematik görünüm (7)

Dış pleksiform tabaka, çubuk ve koni hücrelerinin aksonları ile bipolar hücrelerinin dendritleri arasında sinapsların gözlendiği tabakadır. Aynı zamanda amakrin ve horizontal hücrelerin uzantılarını da barındırır (3,7-10,17,22,30).

İç nükleer tabaka, amakrin, bipolar, horizontal ve Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu tabakadır. Bu tabakanın dış kısmında horizontal hücreler, orta bölümünde bipolar hücreler, en iç kısımda ise amakrin hücreler yer alır (7,17,24,30). Müller hücrelerine ait çekirdekler ise bu tabakanın merkezine yerleşmiştir (38). Müller hücreleri retinanın destek hücreleridir ve retinanın bütün kalınlığınca yerleşim gösterirler (3).

İç pleksiform tabaka, ganglion hücrelerinin dendritleri, bipolar hücrelerin aksonları ve amakrin hücrelerinin uzantılarını içeren sinaptik bir tabakadır (3,7,10,22).

Ganglion hücre tabakası, büyük multipolar ganglion hücrelerinin çekirdeklerinden oluşur (3,7,9,17,26,30). Ganglion hücreleri dendritlerine göre; monosinaptik ganglionlar ve polisinyaptik ganglionlar olarak ikiye ayrılır. Tek bir bipolar hücre ile sinaps yapanlar monosinaptik ganglion hücresi, birkaç bipolar hücre ile sinaps yapanlar ise polisinyaptik ganglion hücresi olarak adlandırılır (3,9,22,26).

Optik sinir uzantıları tabakası, ganglion hücrelerinin myelinsiz aksonlarından meydana gelir (7-10,22). Ganglion hücresinin aksonları retinanın iç yüzeyinde optik siniri oluşturmak üzere birleşerek optik papilla adını alır. Bu bölgede fotoreseptörler bulunmaz ve retinanın kör noktası olarak adlandırılır (3,9,22,26).

İç sınırlayıcı membran, retina ile vitröz kamara arasında gözlenen bir bazal membrandır (37). Bu tabaka retinadan koroide doğru sıvı alışverişinde rol oynar (2). Müller hücrelerinin uzantılarından meydana gelen bu tabaka, retina ile korpus vitreumu birbirinden ayırır (3,9,17,22,26).

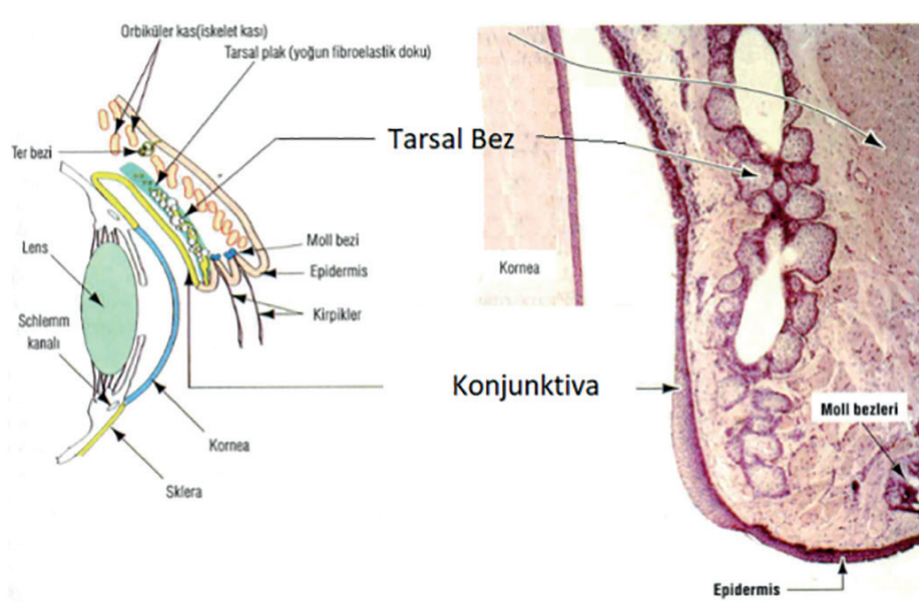
Göz Kapakları, Konjunktiva ve Lakrimal Bez

Göz küresinin ön bölümü göz kapakları, konjunktiva ve gözyaşı bezinden üretilen sıvı ile korunmaktadır. **Göz kapağı**, gözün ön yüzünü örten ve gözü koruyan hareketli çok katlı yassı keratinli deri kıvrımlarıdır. Dıştan ince bir deri ile örtülmüştür. Alt kısmında gevşek bağ dokusu yer alır. Bağ doku içerisinde yağ bezleri ve kıl kökleri gözlenir. Aynı zamanda bağ dokusuna transvers düzende yerleşim gösteren iskelet kasları vardır. Göz kapağında yer alan sıkı bağ dokusu

içerisinde Meibon bezleri (modifiye yağ bezi) yer alır. Gözyaşı üzerinde ince lipid tabakası oluşturarak gözyaşının çabuk buharlaşmasını engelleyen uzun yağ bezleridir. Bu bezlerin kıl folikülleri ile ilişkisi yoktur. Zeiss bezleri de göz kapağı içerisinde yer alan, kirpik folikülleri ile bağlantılı küçük modifiye yağ bezleridir. Moll bezleri (apokrin), sıradan bir ter bezi gibi glomerül yapısında olmayan, spiral şekilli, dallanmamış kıvrımlı tübüler bezlerdir. Bu bezler sekresyonlarını kirpik foliküllerine boşaltırlar (3,6,19) (Şekil 13).

Konjunktiva göz kapağının iç yüzünü ve kornea lateralinde gözün ön kısmının sklerasını örten ince müköz membrandır. Çok sayıda Goblet hücreleri içeren çok katlı prizmatik epitelden meydana gelir (3,19). Bazal lamina ve gevşek bağ dokusu özelliğindeki lamina propria, çok katlı prizmatik epitel altında yer alır. Kornea ve sklera sınırında, korneanın başladığı yerde, konjunktiva korneanın çok katlı yassı epiteli ile devam eder, ancak goblet hücresi bulunmaz (3,19) (Şekil 13).

Kirpikler, göz kapağının ön kenarında, Meibon bezlerinin açıldığı yerde, 2 sıra halinde, farklı uzunlukta yenilenebilen yapılardır (3). Kirpiklerle ilişkili küçük yağ bezleri bulunmaktadır (19).



Şekil 13. Göz kapağının ışık mikroskopik ve şematik gösterimi (6)

Lakrimal Sistem 4 kısımdan oluşur.

1. **Lakrimal Bezler (Gözyaşı bezleri)**, konjonktivanın altında yerleşmiş, birkaç ayrı lobülde oluşan gözyaşı sekresyonunu yapan bezdir. Bezler tubuloalveoler seröz bezlerdir. Salgı yapıcı asiner hücreler ile bazal lamina arasında myoepitelyal hücreler yerleşmiştir. Gözyaşı konjoktivayı ve kornea epitelini nemli tutar, yabancı materyallere karşı gözün korunmasını sağlar.
2. **Lakrimal kanalikül**, 1 mm çapında, 8 mm uzunluğunda lakrimal keseye açılan, çok katlı yassı epitel ile döşelidir.
3. **Lakrimal kese**, lakrimal sistemin genişlemiş ve yalancı çok katlı silli prizmatik epitelle çevrelenmiş kısımdır.
4. **Nazolakrimal kanal**, lakrimal kesenin aşağı doğru devam eden bölümüdür. Yalancı çok katlı silli prizmatik epitelle çevrelenmiş kanallar sistemidir (3,6,8,19).

KAYNAKLAR

1. Toprak M, Akın SM. *Anatomi Ders Kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 1998.
2. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. (37th ed.). New York: Churchill Livingstone; 1989.
3. Tekelioğlu M. *Özel Histoloji: İnce Yapı ve Gelişme*. Ankara: Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları; 2002.
4. Sancak B, Cumhur M. *Fonksiyonel Anatomi: Baş-Boyun ve İç Organlar*. Ankara: Metu Press; 1999.
5. Keeton WT, Gould JL, Grant Gould C. *Biological Science*. (5th ed.). New York: W.W.Norton&Company; 1993.
6. Kierszeenbaum AL. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş*. (Demir R, Çev. Ed.). İstanbul: Palme Yayıncılık; 2006.
7. Di Fiore MSH. *Atlas of Human Histology*. (4th ed.). Philadelphia: Lea&Febiger; 2001.
8. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology*. (8th ed.). Stamford: Appleton and Lange; 1995.
9. Douglas EK, Richard LW, Allen CE. *Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy*. (8th ed.). Baltimore: Williams&Wilkins; 1984.
10. Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.
11. Murphy CJ, Pollock RVS. *The Eye. In: Anatomy of the dog*. (3th ed.). Philadelphia: WB Sanders Co; 1993.
12. Snell RS. *Clinical Anatomy for Medical Students*. (3th ed.). Boston: Little Brown and Company; 1986.

13. Ganong WF. *Rewiev of Medical Physiology*. (7th ed.). USA: A Simon&Schuster Company; 1995.
14. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. (2th ed.). Hong Kong: Churcill Livingstone Medical Division of Longman Group Ltd; 1987.
15. April WE. *Clinical Anatomy*. (2th ed.). Egypt: Williams&Wilkins A Waverly Company. 1997
16. Krstic RV. *Human Microscopic Anatomy*. Newyork; An Atlas for Students of Medicine and Biology. Springer. 1991.
17. Paker Ş. *Histoloji*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi.1993.
18. Fawcett DW. *Bloom and Fawcett Textbook of Histology*. (12th ed.). New York: Chapman & Hall; 1994.
19. Ross MH, Pawlina W. *Histology A Text and Atlas. With correlated cell and molecular biology*. (5th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
20. Dere F. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. (5. Baskı.). Adana: Nobel Tıp Kitabevi; 1999.
21. Özkan Ş, Pazarlı H, Oğuz V, Akar S. *Göz Hastalıkları Ders Kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi; 2007.
22. Gökmen FG. *Sistemik Anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi; 2003.
23. Ramzy I. *Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy: Fundamental Principles and Practice*. (2th ed.). New York: Second Edn. McGraw-Hill; 2001.
24. Tanyolaç A. *Özel Histoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi;1999.
25. Dursun N. *Veteriner Anatomi III*. Ankara: Medisan Yayınevi; 2000.
26. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. (3.Baskı.). Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.
27. Taner D. *Fonksiyonel Nöroanatomi*. (2. Baskı). Ankara: Metu Press; 1999.
28. Stenkamp DL, Cameron DA. Cellular pattern formation in the retina. Retinal regeneration as a model system. *Molecular Vision*. 2002; (8):280-293.
29. Cormack DH. *Introduction to Histology*. Philadelphia: J. B.Lippincott Company; 1984.
30. Margalit E, Sadda SR. Retinal and Optic Nerve Diseases. *Artificial Organs* 2003; (27): 963-974.
31. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. (10th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company;2000.
32. Schaeffer JP. *Morris Human Anatomy*.(11th ed.). New York: McGraw-Hill Book Company; 1953.
33. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. (2th ed.). Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001.
34. Ollivier FJ, Samuelson DA, Brooks DE. et. al. Comparative morphology of the tapetum lucidum (among selected species). *Veterinary Ophthalmology*. 2004; 1: 11-22.
35. Li W, Keung JW, Massey SC. Direct synaptic connections between rods and off cone bipolar Cells in the rabbit retina. *The Journal of Comparative Neurology*. 2004; 474: 1-12.
36. Peichl L, Moutairou. K. Absence of shortwavelength sensitive cones in the retina of seals (Carnivora) and African giant rats (Rodentia). *European Journal of Neuroscience*. 1998; 10; 2586-94.
37. Stevens A. Lowe JS. *Human Histology*. (3th ed.). Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
38. Federman JL, Schubert H, Greven CM. et. al *Retina and Vitreous*. Europe London: Mosby-Year Book; 1994.

Bölüm 5

KERATOPLASTİ SONRASI KONTAKT LENSLEER

Ferah ÖZÇELİK¹

TANIM

Keratoplasti (KP) korneanın cerrahi bir işlemle çıkarılması ve kornea grefti ile değiştirilmesi işlemidir. Problemlü, düzensiz kornealarda en iyi görme keskinliği elde etmek için seçilecek yöntemlerin başında gelmektedir.

Keratoplasti aşağıdaki sebeplerden dolayı yapılır:

- Optik: Keratokonus, travma sonrası, enfeksiyon, korneal distrofiler vb. gibi hasarlı veya düzensiz kornealarda görmeyi artırmak için. En yaygın endikasyondur (1)
- Terapotik: Korneal bir hastalığı tedavi etmek. Örneğin, korneal epitelyal defekt, keratit vb.
- Tektonik: Glob bütünlüğünü sağlamak, eski haline getirmek, restore etmek
- Kozmetik: Dış görünümü iyileştirmek, örneğin görmeyen bir gözde istenmeyen skarı kapatmak için (2)

ENDİKASYONLARI

- Fonksiyonel görmeyi etkileyecek kadar şiddetli kornea ödemi, ağırlı bül-löz keratopati, Fuchs endotelial distrofi veya afakik, pseudofakik endotel yetmezliği
- Keratokonus, pellusid marginal dejenerasyon ve Terrien marjinal de-nerasyon gibi korneal ektaziler. Bu hastalıklarda KP uygulama kriteri, kontakt lens (KL) ile düzeltmeyle görme keskinliği 6/12 veya daha kötü olduğunda veya kontakt lensin tolere edilemediği durumlardır.
- Travma ve/veya enfeksiyon (örn: herpetik keratit), sonrası oluşan intersi-tiyel keratite bağlı korneal skarlarda.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, ferahozcelik@yahoo.com

- Granüler, maküler, lattis ve Reis –Bücklers distofileri gibi görmeyi bozan distrofilerde.
- Korneal opasiteler, konjenital glokoma bağlı buftalmuslarda veya Peter's anomalisinde.
- Greft yetmezliğinde veya greft reddinde.

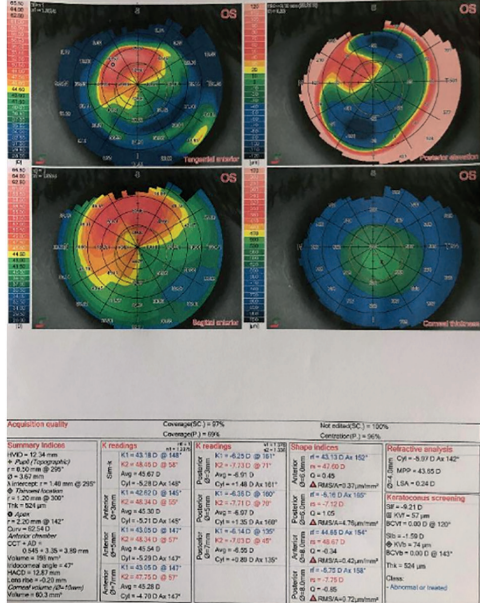
KORNEAL GREFT TİPLERİ

Keratoplastiler:

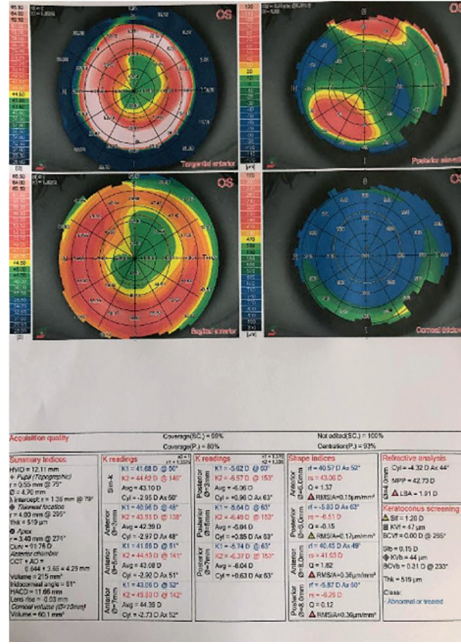
- Lameller: İnce bir posterior stroma tabakasının, Descemet membranı ve endotelin korunduğu kısmi kalınlıkta yapılabilir. Örneğin, DALK, DMEK, DSEK vb.
- Penetran; Endotel dahil olmak üzere korneanın tüm kalınlığının değiştirildiği tam kalınlıkta yapılabilir.

Keratoplastilerin çoğunluğu penetran yapılmakla birlikte, lameller keratoplasti, kontakt lens uyumu ve greft reddi riskini önemli ölçüde azaltması açısından avantaj sağlar.

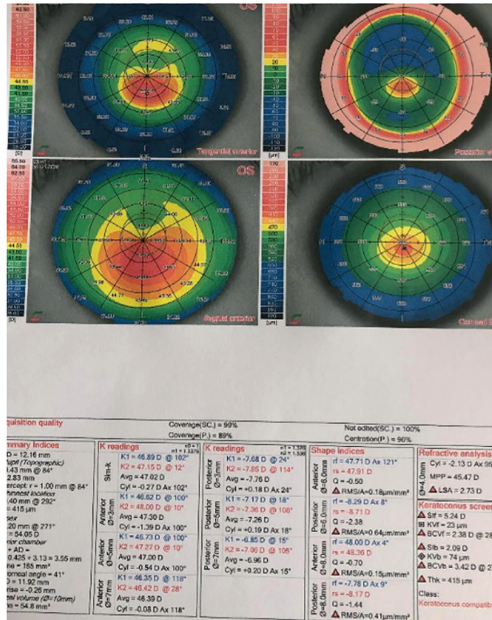
KP sonrası Korneal Topografi Değişiklikleri



Şekil 1. Penetran keratoplasti geçirmiş hastanın kornea topografisi



Şekil 2. Penetran keratoplasti geçirmiş hastanın kornea topografisi



Şekil 3. DALK cerrahisi geçirmiş bir hastanın kornea topografisi

Korneal transplantasyon sonrası ideal bir lens tasarımı, donör kornea ile alıcı kornea yatağının oluşturduğu sınır yüzeyine uyum sağlayan, santralinde bir boşluk bırakan lenslerdir. Bu sebepten göz yüzeyine en az miktarda mekanik stres uygulayabilecek bir lensin seçilebilmesi için greft şeklinin dikkatli bir topografik analizi yapılmalıdır. Tipik olarak klasik beş postoperatif kornea analizi tanımlanır:

Oblate, prolate, asimetrik mikst ve dikten düze (3)

Oblate greftin, dik bir çevre ile daha düz bir merkezi vardır. Prolate tip bir greft ise periferde doğru gittikçe düzleşen, daha dik bir merkezi bölge ile düzenli astigmatizma yaratırlar. Mikst bir greftte bütün yüzey topografik alan boyunca düzenli astigmatizm de görülebilir. Düzensiz astigmatizm, hem asimetrik hem de dik-düz greft tipinin dominant bir özelliğidir. Asimetrik bir papyona benzer şekilde, asimetrik bir korneal greft, topografi haritasında birbirinden iki dik yarım meridyene sahiptir. En son olarak dikten düze greft şekli, dik bir yarım kürenin düz bir yarım küreye bitişik olduğu bir topografik görünümdür. Greftler hangi şekle uyarırsa uysun, her türlü kontakt lens uygulamasında çeşitli zorluklar ortaya çıkarabilir (3-4)

Ayrıca Waring (5) ve ark. KP sonrası kornea topografisine göre prolate (%30), oblate (%30), mikst (%20), asimetrik (%10), flat dik (%10) şeklinde; Philips ve ark (6) ise farklı bir terminoloji kullanarak, nipple - like graft, Proud graft, sunken graft, tilted eksantrik graft olarak sınıflandırdılar.

Keratoplasti sonrası kontakt lens kullanımında endikasyon ve kontraendikasyonlar:

KP sonrası en sık karşılaşılan problemler:

Post-op yüksek ve düzensiz astigmatizma;

Günümüzde astigmatizma, keratoplasti sonrası görme keskinliğindeki azalmanın en sık nedenidir ve bu durum genellikle dikişler alındıktan sonra bile devam etmektedir. Keratoplastili pek çok hasta, arzu edilen görsel iyileşmeye kavuşmak için gözlük veya kontakt lensleri tercih etmektedir. KP cerrahisi genellikle ön kornea yüzeyinde düzensizliğe neden olur ve gözlüklerle düzeltmeye rağmen postoperatif görme keskinliğinin zayıf olmasına yol açar.

Anizometri

Kornea transplantasyonlarından sonra ortaya çıkan ikinci en önemli optik problemdir. Postoperatif rezidüel ametropinin düzeltilmesi için, daha dik eksenlerde, sütürlerin gevşetilmesi, elektif sütür alımı ve daha düz eksenlerde kompresif sütürlerin konması, *excimer* lazer, kornea içi halka segmenti (ICRS) implantasyonu ve göz içi lensler vb. gibi cerrahi yaklaşımlar kullanılabilir. Cerrahi olmayan çözümler ise gözlükler ve kontakt lenslerdir. Ancak gözlükler yüksek veya düzensiz astigmatizmanın yanı sıra anizometri için yetersiz düzeltme sağlama eğiliminde olduğundan, kontakt lensler görsel iyileştirme elde etmek için daha iyi bir seçenektir.

KL Kontrendikasyonları ise:

- Gözlükle elde edilen iyi bir vizyon
- KL bakımını iyi yapamayacak hijyen problemlili kişi varlığında KL önerilmez.

Medikal açıdan ise:

- Postop ilk 5 yıl içerisinde beklenen azalmış korneal hassasiyet (7-8)
- KP sonrası ilk 3-12 ay esnasında kısalmış BUT ve kuru göz
- Blefarit
- Dakriyosistit
- Akne rozacea ve romatizmal artrit vb. gibi kollajen sistemik hastalıkların varlığında kuru göze yol açabilirler. Neovaskularizasyon artan korneal ülser ve melting riski nedeniyle dikkatli olarak kontrol edilmelidir. Diabet ve immün yetmezliği olan hastalarda bu risk daha fazladır.

GENEL BİLGİLER

Kontakt lensin verilmesinde süre önemlidir. Eski yazarlar ameliyattan bir yıl geçtikten ve tüm sütürler alındıktan sonra önermekteydi. Şimdilerde bu görüş çok geçerli değildir, çünkü artık bazı sütürler sorun çıkarmadıkça veya kopmadıkça alınmayabiliyor, bu nedenle mevcut yaklaşım greftin kontakt lens sürütünmesini tolere edecek kadar iyileştiğinde, verilebilir görüşü daha yaygındır (9). En erken postop 3-4 ayda bir veya daha fazla sütür kalsa bile verilebilir. Bu dönemlerde hem topografi, hem de biyomikroskopik muayene ile doktor tarafından izlenmeli, uzun dönemde kullanılan ilaçların (steroid vs. gibi) yan etkileri ve KL komplikasyonları saptanmalıdır.

PKP Sonrası Kullanılan KL Çeşitleri

Donör korneanın profil özelliklerinden dolayı, en iyi kontakt lens seçenekleri arasında

- 1-Soft KL
- 2-RGP Kl
- 3-Hibrid Kl
- 4-Skleral KL
- 5-Ters geometri KL, büyük çaplı ters geometri KL

LENS UYGULAMA TEKNİKLERİ

Keratoplasti sonrası kontakt lens takarken dikkate alınması gereken birkaç konu vardır;

KP sonrası donör ile alıcı kornea arasındaki yara izi veya uygulanan sütürlerin gerginliği sonucu genellikle merkezi düz , periferi dik olan bir kornea profili mevcuttur. Bu düzensiz kornea nedeniyle keratoplastiden sonra kontakt lens takılması zor olabilir. Korneayı mümkün olduğu kadar sferik hale getirmek için gerekirse bazı sütürler alınabilir.

Lens uygulamasında; ilk deneme lensi temel eğri (BC) seçimi, topografinin dikkatli analizinden sonra belirlenir. Amaç, mümkün olan en iyi santralizasyonu elde etmektir. Seçilen lens çapı, santralizasyon ve greft kapsamına bağlıdır. Bazı durumlarda lensin daha iyi merkezileşmesi için daha büyük çaplı lensler gerekebilir.

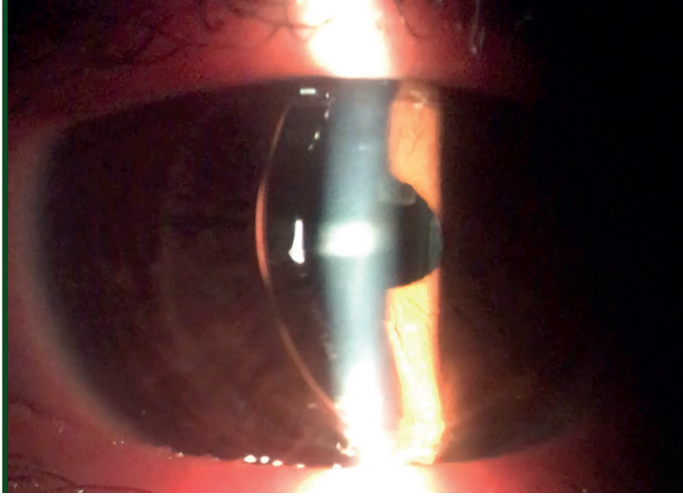
SERT GAZ GEÇİRGEN KONTAKT LENSLEER

Keratoplasti geçirmiş, özellikle düzensiz korneaları olan hastalarda, en iyi görme keskinliğine ulaşmada ilk tercihte sert gaz geçirgen (RGP) lenslerin olması, günümüzde hala geçerlidir.

Geerards AJ ve ark, bir çalışmalarında KP'yi takiben oluşan yüksek düzenli veya düzensiz astigmatizmalı hastaların, yaklaşık %47'sinin görme keskinliğini iyileştirmek için, sert gaz geçirgen kontakt lens kullanması gerekmekte olduğunu göstermiştir (16).

Sert gaz geçirgen kontakt lenslerin bu denli tercih edilmesinin başında yüksek oksijen geçirgenliğine sahip olmaları gelmektedir. Yüksek Dk'lı RGP materyalleri, mükemmel kornea oksijenasyonu, etkili bir gözyaşı pompası meka-

nizması, mükemmel optik düzeltme sağlayabildikleri ve düşük enfeksiyon riski nedeniyle çok kullanışlıdır.



Şekil 4. Sert gaz geçirgen kontakt lens

Bir RGP lens takıldığında, mekanik greft travmasına, enflamasyona, enfeksiyona veya dikiş sorunlarına yol açabileceğinden, lensin greft üzerinde taşınmasından kaçınılmalıdır.

RGP lensler KP sonrası oluşan düzenli veya düzensiz astigmatizmayı, kornea ile lens altında bir gözyaşı lensi oluşturarak en iyi şekilde maskeler. RGP lensler korneaya dayanma prensibi ile uygulandıkları için, KL çapları 7.5- 8.0 mm olanlar donör kornea sınırları içinde kalacaktır. 9.0- 11 mm olanlar daha iyi santralizasyon ve stabilite sağlayacaklardır. Özellikle donör ve alıcı greft boyutları, eğimleri eşit olan aşırı düz kornealarda bu lensleri uygulamak zordur. Lagnado et al. (10), Ozbek ve Cohen (11) 27 postop. düzensiz kornealı hastalarda çok geniş çaplı (11.2 mm) RGP lerle başarı elde etmişlerdir.

Özellikle tilte ve eksantrik greftlerde torik ve bitorik lensler seçilebilir.

RGP lenslerin kenar dizaynı (edge lift) KP greftinde önemlidir. Bazı kornealar yüzeysel standart edge gerekirken, birçok anormal kornealarda flat-step-standart gibi kenar dizaynları gerekebilir.

Kullanılan başlıca lensler; Zeiss CFAir®, Menicon Rose-K®, Swiss Orbiflex®, AirKone® vb.,

Başlangıç deneysel lens seçiminde topografi, otorefraktometrik ya da video-keratografik olarak ölçülen en flat K değeri kullanılır. RGP-KL uygulanan göz, biomikroskopun kobalt mavisi ışığında lens altındaki gözyaşı sıvılarının dağılımının gözlemlenmesi için sodyum floresein ile boyanır. Flöresein paterni ile de uygunluk değerlendirilir. Boyama ile merkezi korneada 0,1 ila 0,2 mm gözyaşı sıvısı birikimi ve 0,6 ila 1,0 mm periferik eğri saptanır. Push-up testi ile hareketi kontrol edilir.

Bununla birlikte, desantralizasyon, epitel defektleri, keratit ve konforsuzluk nedeniyle hasta adaptasyonu her zaman mümkün olmayabilir ve yapılan çalışmalarda keratoplasti sonrası bazı hastaların RGP lenslerini tolere edemediği görülmüştür.

Greg ve arkadaşları RGP (12) kontakt lenslerin, kombine yüksek dereceli aberasyonları ortalama %65 (%30-77), kombine komayı %71 (%39-%93), sferik aberasyonu %82 oranında, keratoplasti sonrası hastalarda RGP-KL'ler ile astigmatizma ve küresel aberasyonun önemli ölçüde azaldığı görüşünü savunmuşlardır.

Zhang ve arkadaşları (13), RGP-KL'lerin aberasyon kontrolünün, keratoplasti sonrası hastalarda görme performansının, özellikle düşük kontrastlı görme keskinliğinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynadığını tespit etmişlerdir.

SOFT KL;

- Silikon hidrojel lensler (SIH)
- Hidrojel lensler
- Custom özel üretim soft lensler

Yüksek Dk silikon hidrojel (SIH) lensler, gelişmiş oksijen iletimi göz önüne alındığında, keratoplasti sonrası uygulama için düşünülebilir. Ne yazık ki, mevcut taban eğrileri, özellikle keratoplastiden sonra görülebilen olağandışı kornea eğrilikleri için hala biraz sınırlıdır.

Penetran keratoplasti sonrası oluşan, düzensiz veya yüksek derecedeki astigmatizmayı düzeltmede yetersiz kaldıkları için hidrojel lenslerin kullanımı sınırlıdır. Ayrıca hidrojel lensler yüksek oksijen geçirgenliğine ihtiyacı olan greftli kornealarda, kornea iskemisi ve daha yüksek greft reddi riski ile sonuçlanan oksijen iletimini azaltabilir. Düzensiz ve yüksek astigmatizmayı düzeltmek için lens kalınlığı artmıştır. Bu nedenle hibrid ve hidrojel lenslerin kullanımı sınırlıdır.

Standart veya custom parametreye sahip SIH KL şu durumlarda endikedir:

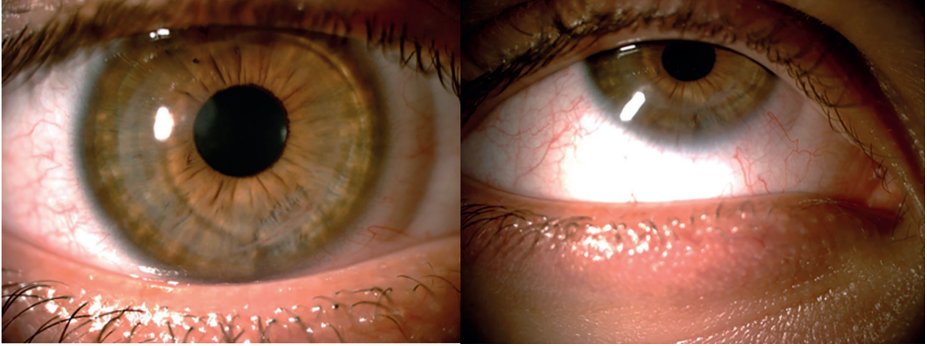
- Düşük dereceli astigmatizmaya sahip, yüksek refraktif kusurlarda
- RGP KL intoleransında
- Daha az görmesi olanlar

Hibrid KL

Kornea greftleri oküler oksijen talebini artırır, bu nedenle düzensiz veya yüksek astigmatizmi nötralize etmek için gereken artan lens kalınlığı nedeniyle hibrid lenslerin kullanımını sınırlamaktadır.

Piggyback KL

SIH soft KL üzerine RGP KL takılması işlemidir. İki lensin bir arada kullanılmasının zorlukları vardır. Bu sebepten çok tercih edilmez.



Şekil 5. Piggyback kontakt lens

Skleral lensler (SKL)

SKL'ler keratoplastiden sonra ilk olarak 1960'ların başında kullanılmaya başlandı, fakat o sıralarda lens malzemesi olarak (PMMA) kullanımı, yüksek oranlarda korneal hipoksiye neden oldu ve bu nedenle terk edildi. Daha sonra ilk olarak Ezekiel tarafından tanımlanan gaz geçirgen malzemelerin gelişimi ile korneal hipokside azalmalara yol açmıştır (14).

SKL PKP'li hastalarda, görme keskinlikleri gözlükle yeterince düzeltilemediği veya diğer RGP vb. kontakt lens modellerini tolere edemedikleri için tercih edilir.

SKL çaplarına göre değişir ve aşağıdaki gibi farklı kategoriler de değerlendirilir:

- Lensin tamamının tüm kornea üzerinde bulunduğu 8,0-12,5 mm çapında
- Hem kornea, hem de sklera üzerinde bulunan 12,5-15,0 mm çapında korneo-skleral lensler
- Mini skleral lensler 15,0-18,0 mm çapta
- Geniş skleral lensler 18,0-25,0 mm çapta

Andrade ve arkadaşlarının çalışmasında 26 göz (%96,3) $\geq 0,30$ logMAR görme keskinliği elde ettiğini ve 21 göz (%77) en iyi SCVA'ya göre ≥ 2 görme keskinliği artışı sağladığını belirtmiştir.

Segal ve arkadaşları keratoplasti uygulanan gözlerin %81,8'inde 20/40 veya daha iyi bir KL görme keskinliği (CLCVA) bildirmiştir ve Tan ve ark. takılan 118 gözün %72'sinde 20/40 veya daha iyi bir iyileşme bildirdi (16). Alipur ve ark (17) ayrıca keratoplasti sonrası hastaların 56 gözünde mini-SCL tanımladı ve 1,05 logMAR'dan (UCVA) 0,17 logMAR'a (CLCVA) görsel bir iyileşme gözlemledi.

Skleral lens kullanımı sonrası, korneal ödem, mikrobiyal enfeksiyon, greft reddi vb. gibi komplikasyonlar görülebilir (14).

Korneada bir neovaskularizasyonunun varlığı, greft doku reddi riskini artırabileceğinden skleral lensi planlarken, tüm bu neovaskularizasyonların yerlerini ve derecelerini önceden belirlemelidir. Böylece lens sonrası olası komplikasyonlardan önceden haber olunabilir. Hastaların öncelikle, sagittal yükseklik pratik olarak yan bakışla kornea dikliği değerlendirmesi veya Sirius cihazından keratometrik değerleri ve horizontal görülebilir iris çapı saptanır. KL çapı limbusu $\geq 2,0$ mm aşmalıdır, ideal sagittal yükseklik yaklaşık 100 μm olmalıdır ve periferik kenar kaldırması (edge lift) aşırı yükseltilmemeli ve daha da önemlisi lens konjonktivaya basmamalıdır. İdeal bir skleral lens ile gözyaşı kalıntılarının birikmesini azaltan minimum sagittal yüksekliğin korunduğu, güvenli bir oksijen geçirgenlik indeksi ve iyi bir görme keskinliği sağlanır.

Her yanı eşit, düzgün bir bir sagittal yükseklik elde etmek penetran keratoplasti sonrası zordur. Çoğu durumda, göz kapakları lenslerin kornea üzerinde sıkı oturmasını ve kornea temasını artırabilir. En iyi deneme lensi seçildikten sonra, 40 dk. beklenir. Uygunluğu görüldükten sonra refraktif değer otorefraktometre ile belirlenir, en iyi görme keskinliğine bakılır, vertex değerleri göz önünde bulundurularak lens numarası belirlenir.

Ters geometri KL

Bu lensler, KP'yi takiben merkezi düz, periferi dik, kornea konturu olan vakalarda iyi tolere edilebilen görsel düzeltme sağlayabilir. Ters geometri tasarımları, özellikle keratoplasti sonrası periferik korneanın merkezi korneadan daha dik olduğu durumlarda yardımcı olabilir (15).

KL Bakımı ve Komplikasyonları

KP hastalarının sık takip edilmesi gereklidir. Bu sadece KL kullandıkları için değil, kornea ödemlenmesi, GİB yükselmesine bağlı olarak veya endotel yetmezliği vs. gibi sebeplerden dolayı greft yetmezliği (reddi) gelişebilir.

Komplikasyonlar (16-20):

Mikrobiyal enfeksiyon: Çoğunlukla uzun süreli (extended wear) lens kullanımına bağlı korneal eksposure, uzun süreli steroid kullanımı veya gevşek açılmış sütür varlığı.

Korneal neovaskularizasyon; Sütürlere, blefarit gibi önceki göz hastalıklarına, geniş greftlere, düşük oksijen geçirgen KL'lere, sıkı uygulanmış KL'lere, uzun süreli gözde kalma ile hipoksiye ve mekanik travmaya bağlı.

Gevşek veya kopmuş sütür: Lokalize abse veya neovaskularizasyon, lensin takip çıkarılması esnasında oluşan travma nedeniyle,

Sütürlerde açılma: Başarılı KP'lerden yıllar sonra bile gelişebilir, spontan veya sütür alınımında kaza ile

Epitelial boyanma, defektler, abrazyonlar: Sürekli KL kullanımına bağlı

Papiller konjonktivit: En sık görülen KL komplikasyonudur. Aynı zamanda korneal sütürlere ve skarlara bağlı da olabilir.

Retina dekolmanı: Aiello et al (18) 40.000 KP li gözde %2 dekolman riskinden bahsetmiştir.

Kontrolsüz glokom: Steroidlerin operasyon esnasında ve postop dönemde uzun süre kullanımına bağlı.

KAYNAKLAR

1. Williams KA, Muehlberg SM, Bartlett CM, Esterman A, Coster DJ. The Australian Corneal Graft Registry: 1999 Report. Adelaide, 2000. McNeill J. 2001 Eye Banking
2. Binder PS. The effect of total suture removal on postkeratoplasty astigmatism. Am J Ophthalmol 1988;105:637-645.

3. Szczołka LB, Lindsay RG. Wearing contact lenses after corneal graft surgery. *Clinical exp. optom.* 2003 Jul;86:244-249
4. War GO. Classification of Corneal Topography by Videokeratoscopy. In: Schanzlin DJ, Robin JP, editors. *Corneal topography – Measurement and replacement of the cornea.* New York: Springer-Verlag; 1992:70-72.
5. Waring ,G;Hannush,S.Bogan ,S.et al (1992)Classification ofcorneal topography with videokeratography.In corneal topography measuring and Modifying the cornea p,p 70-71,New york:springer
6. Philips A.J.(1997) Postkeratoplasty contact lens fitting .In contact lenses for pre and post-surgery (M.J.Harris ed,pp.97-132,St.Louis M.O.Mosby.
7. Ruben,M. And Colbrook,E.(1979) Keratoconus ,keratoplasty curvatures and lens wear. *Br.J.Ophthalmol*,63,268-273
8. Darwish T, Brahma A,Efron, N. et all.(2007) Subbasal nerve regeneration after penetrating keratoplasty.*Cornea* 26, 935- 940
9. Wilson S.E.Friedman R.S. Kylce S.D.(1992) Contact lens manipulation of corneal topography after penetrating keratoplasty . A preliminary study *Contact lens ass.opht.*18-177- 182
10. Lagnado,R. Rubinstein ,M.P.Maharajan ,S. Et al (2004) Management options for the flat corneal graft . *Contact Lens and Anterior eye* 27,27-31
11. Ozbek , Z. and Cohen, E.J.(2006)Use of intralimbal rigid gas permeable lenses for pellicoid marginal degeneration,keratoconus, and after keratoplasty.*Eye and contact lens* 32,33-36
12. Gemoules G, Morris KM. Rigid gas-permeable contact lenses and severe higher-order aberrations in postsurgical corneas. *Eye Contact Lens.* 2007 Nov;33(6 Pt 1):304-7. doi: 10.1097/ICL.0b013e318033edde. PMID: 17993826
13. Zhang J, Lin X, Wang X, Cheng Z, Li X, He J, Shi W, Gao H. Investigation of contrast visual acuity with rigid gas permeable contact lenses after penetrating Keratoplasty. *BMC Ophthalmol.* 2023 Jan 9;23(1):12. doi: 10.1186/s12886-023-02769-9. PMID: 36624403; PMCID: PMC9830785.
14. Rocha GA, Miziara PO, Castro AC, Rocha AA. Visual rehabilitation using mini-scleral contact lenses after penetrating keratoplasty. *Arq Bras Oftalmol.* 2017 Jan- Feb;80(1):17-20. doi: 10.5935/0004-2749.20170006. PMID: 28380096.
15. Comparative Study *Eye Contact Lens.* 2003 Jan;29(1):44-7. doi: 10.1097/00140068-200301000-00011.RK4 (reverse-geometry) contact lens fitting after penetrating keratoplastyJen-Chieh Lin1, Elisabeth J Cohen, Christopher J Rapuano, Peter R Laibson Affiliations expandPMID: 12769156 DOI: 10.1097/00140068-200301000-00011
16. Geerards AJ, Vreugdenhil W, Khazen A. Incidence of rigid gas-permeable contact lens wear after keratoplasty for keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2006 Jul;32:207-210.
17. Tan DT, Pullum KW, Buckley RJ. Medical applications of scleral contact lenses: 1. A retrospective analysis of 343 cases. *Cornea.* 1995 Mar;14(2):121-9. PMID: 7743792.-
18. Fateme Alipour & Parya Abdolalizadeh (2021) Re: 'Are eye-care practitioners fitting scleral contact lenses?', *Clinical and Experimental Optometry*, 104:4, 552-552, DOI:10.1080/08164622.2021.1880869
19. Aiello LP, Javitt JC, Canner JK. National Outcomes of Penetrating Keratoplasty: Risks of Endophthalmitis and Retinal Detachment. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(4):509–513. doi:10.1001/archopht.1993.01090040101041
20. Weissman BA. Post-keratoplasty. In Nathan Efron :*Contact Lens Practice.* Elsevier LTD. 2010

Bölüm 6

MİNİMAL İNVAZİV GLOKOM CERRAHİSİ

Okşan ALPOĞAN¹

GİRİŞ

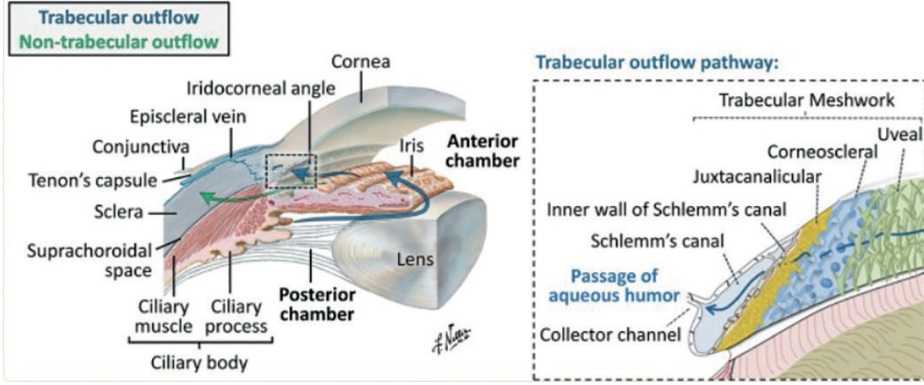
Glokom, optik sinir hasarı ve görme alanı değişiklikleri ile karakterize kronik ilerleyici bir optik nöropatidir. Dünyada körlüğün önde gelen nedenidir. Geri dönüşümsüz körlüğe neden olur (1).

Glokom için değiştirilebilir tek risk faktörü, göz içi basıncıdır (GİB). GİB, aköz hümörün üretimi ve drenajı arasındaki dengeye bağlı olarak oluşur. Gözün arka kamarasında siliyer cisim epiteli tarafından 2.5 µl/dakika sabit hızla üretilen aköz hümör, ön kamaraya geçer ve iridokorneal açıda trabeküler ve trabeküler olmayan yollardan drene olur. Trabeküler yol, ana çıkış yolu olarak kabul edilir ve trabeküler ağ (uveal, korneoskleral ve jukstakanaliküler ağ), Schlemm kanalı, toplayıcı kanallar ve episkleral damarlardan oluşur. Drenajın yaklaşık %85' ini oluşturur. Trabeküler olmayan yol, siliyer kas içinden geçen aköz hümörün suprakoroidal boşluğa (uveaskleral yol) akış yoludur. Uveaskleral akış yolu, siliyer cisim intersisyumu, suprakoroidal aralık ve sklera ve koroid damarlarını içerir (2) (Şekil 1).

GİB yüksekliği, sürekli basınç altında kalan retina gangliyon hücrelerinin ölümüyle sonuçlanır. Bu nedenle glokomda tedavinin ana basamağı GİB' i düşürmektir. GİB' i düşürmek için hafif ve orta dereceli glokomlu olgularda topikal glokomatöz ilaçlar ve lazer prosedürleri tedavide ilk seçenek olarak kullanılır. İleri glokomlu veya GİB, diğer tedaviler ile düşürülemeyen olgularda cerrahi tedavi olarak trabekülektomi veya geleneksel glokom drenaj cihazları (Ahmed glokom valv implantı, Molteno glokom drenaj cihazı, Baerveldt glokom implant) tercih edilir. Her iki cerrahi prosedür, aköz hümörün doğal çıkış yolunu atlayarak, aközün ön kamaradan tenon altına drene olmasını hedefler. Ancak bu cerrahiler pek çok komplikasyonlara açıktır, iyileşme süreleri uzundur ve uzun

¹ Uzm. Dr., Haydarpaşa Numune EAH, Göz Hastalıkları Kliniği, oksanalpogan68@gmail.com

sürekli takipleri gereklidir (3,4). Bu nedenle oftalmik araştırmacılar, GİB' in hızlı ve etkili bir şekilde düşürülmesi, minimum doku travması, daha hızlı iyileşme ve güvenli cerrahi tedavi yöntemlerini hedeflemişler ve araştırmışlardır.



Şekil 1. Aköz hümanın trabeküler ve trabeküler olmayan yollarla drenajını gösteren şematik resim (3).

2014 yılında Amerikan glokom topluluğu ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), mikrovaziv veya minimal invaziv glokom cerrahisi (MIGS) cihazını, ab interno veya ab eksterno yaklaşımla, skleral diseksiyon olmadan veya minimum skleral diseksiyonla GİB'i düşürmeyi amaçlayan bir cerrahi cihaz olarak tanımladı (5). Tanımlanan yeni cerrahi yöntemler ve drenaj cihazları glokom cerrahisinde son yıllarda giderek artan bir ilgi görmektedir. Çünkü MIGS, minimal doku travması, ameliyat sonrası hızlı iyileşme, katarakt cerrahisi ile kombine edilebilmesi ve artan hasta memnuniyeti ile glokom uzmanları için umut verici sonuçlar sunmaktadır.

MIGS' de uygulanan yöntemler aközün drenajının hedeflendiği bölgeye göre 4 ana başlıkta incelenebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Aköz hümör drenajının hedeflendiği bölgeye göre MIGS prosedürleri

Schlemm kanalını hedefleyen MIGS prosedürleri	Suprakoroidal alanı hedefleyen MIGS prosedürleri	Subkonjonktival alanı hedefleyen MIGS prosedürleri	Silier cisim ablyasyonunu içeren MIGS prosedürleri
iStent	CyPass Mikro-stent	XEN Jel implant	Endoskopik siklofotokogülasyon
iStent inject	iStent SUPRA	PRESERFLO Mikro-Şant	
iStent inject W	SOLX Gold Şant		
Hydrus Mikro-stent	STARflo Glokom İmplantı		
Kahook çift bıçaklı gonyotomi	MINIject		
Ab interno trabekülektomi			
Gonyoskopi yardımcı translüminal trabekülotomi (GATT)			
Ekzimer lazer trabekülostomi (ELT)			
TRAB360			
VISCO360 sistemi			
OMNI cerrahi sistemi			
Ab interno kanaloplasti			

SCHLEMM KANALINI HEDEFLEYEN MIGS PROSEDÜRLERİ

Glokomdaki yüksek GİB, aközün hümör üretimindeki artıştan daha çok aköz hümörün drenaj yolundaki çıkış direncinin artışından kaynaklanır. Hümör aköz, ön kamara ile Schlemm kanalı arasındaki basınç farkı nedeniyle ön kamardan dışarı akarak Schlemm kanalını doldurur. Akışın olabilmesi için Schlemm kanalındaki basıncın ön kamardan daha düşük, ancak episkleral venlerden geri akışın önlenmesi için, episkleral venlerden daha yüksek olmasını gerektirir. Sağlıklı bir insan gözünde dışarı akış özelliği 10 mmHg basınçta 0,40 μ L x min/mm Hg'dır. Trabeküler ağ ve özellikle Schlemm kanalının iç duvarı hümör aközün çıkışında ana direnç bölgesidir. Kalan direnç dış duvar ve Sch-

lemm kanalını çevreleyen juktakanaliküler boşluktan kaynaklanır. (6,7). Bu nedenle bu gruptaki MIGS yaklaşımları trabeküler ağ atlayarak hümör aközü, Schlemm kanalına yönlendirmeyi amaçlar. Bu gruptaki MIGS yaklaşımları; iStent, iStent inject, iStent inject W, Hydrus mikro-stent, Kahook çift bıçaklı gonyotomi, ab interno trabekülektomi, gonyoskopi yardımlı translüminal trabekülotomi, TRAB360, ekzimer lazer trabekülostomi, VISCO360 sistemi, OMNI sistemi, ab interno kanaloplastidir. Tüm bu girişim ve implantlar gonyoskopi altında uygulanır ve ab interno yaklaşımla yerleştirilir (3, 7).

iStent

iStent (Glaukos Corporation, California, USA) heparin ile kaplı ve “L” şeklinde titanyumdan yapılmış, iç çapı 120 µm, dış çapı 180 µm olan bir cihazdır (Şekil 2. a). Önceden yüklenmiş bir yerleştirici sayesinde trabeküler ağ örgüsünden Schlemm kanalının içine yerleştirilir. Schlemm kanalı içinde kalan parçası kanalın iç duvarına yaslanır ve kavisli, dış bükey görünümlü yarım bir borudur. Bu kısma dik ve ön kamaraya bakan boruda ise bir şnorkel vardır. Bu yapı ön kamaradaki aközün trabeküler ağ örgüsünü ve Schlemm kanalının iç duvarını atlayarak dışarı akışını arttırır. Cerrahi aşama öncesi gonyoskopik muayene ile açı elemanlarının değerlendirilmesi önemlidir. Periferik anterior sineşiler implantasyonu zorlaştıracaktır. Cerrahi aşamada hastanın başı 30- 40 derece çevrilir ve mikroskop cerraha doğru yatırılır. Gonyoskopi altında açının görüntülenmesi sağlanır. Ön kamaraya verilen viskoelastik materyal sonrası cihazın ucu trabeküler ağdan geçirilerek mikro-stent Schlemm kanalının içine enjekte edilir. GİB düşüşü, %16.3 ile %31 arasında değişim gösterebilir. Tek stentin yeterli GİB düşüşü sağlayamadığı durumda aynı göze birden fazla iStent yerleştirilebilir. En sık karşılaşılan komplikasyon geçici hifemadır. Stentin kötü yerleşimi veya tıkanması durumunda çıkarılması, değiştirilmesi veya lazer ile tıkanıklığın açılması mümkündür. Kalıcı hipotoni, endoftalmi, koroidal efüzyon gibi ciddi komplikasyonlar henüz bildirilmemiştir (3,8,9).

iStent Inject

iStent inject (Glaukos Corporation, California, USA), aynı göze birden fazla yerleştirilen iStent' in GİB' i düşürmedeki additif etkisinin görülmesi üzerine geliştirilen ikinci nesil iStent türüdür (Şekil 2. b). Heparin kaplı titanyumdan yapılmıştır, iStent' den daha küçüktür. Koni şeklindeki uç trabeküler ağda gerilim oluşturur ve girintili alan sayesinde stabilizasyon sağlar. Ortadaki kanal

sıvı giriş ve çıkışına izin verir ve bu sıvı çıkışı ayrıca kanala 90 derece dik arka kısımdaki dört çıkış noktası ile desteklenmiştir. Cerrahi aşamalar iStent mikro-stent ile benzer aşamaları içerir. Schlemm kanalına tek bir enjektör ile iki cihaz verilebilir. Böylece cerrahi süresini ve yan etkiyi azaltır. Hafif ve orta dereceli glokom olgularında ilaç yükünü azaltmak için gösterdiği iyi güvenlik profili nedeniyle alternatif tedavi olarak önerilmektedir (7,8,10).

iStent Inject W

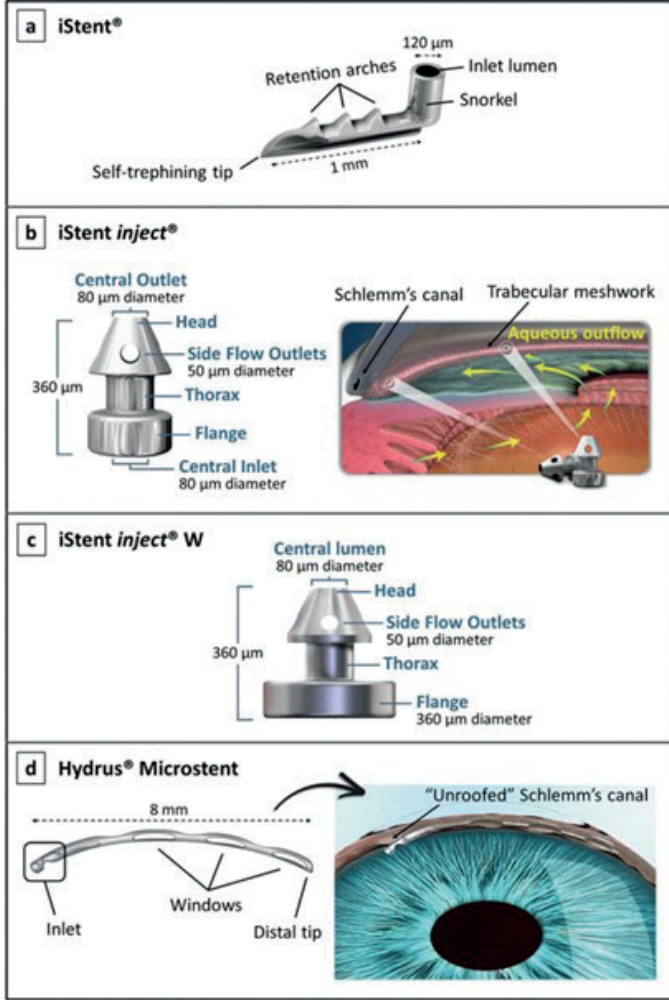
iStent inject W (Glaukos Corporation, California, USA), ikinci nesil iStent' in yeni bir versiyonu olarak geliştirildi (Şekil 2. c). Stentin görselleştirilmesi ve yerleşiminin optimize edilmesi için tabanına geniş bir halka eklendi. Halkanın çapı 230 mikrondan 360 mikrona çıkarıldı. Bu cihaz 2020 yılında FDA onayı aldı (3,11).

Hydrus Mikro-Stent

Hydrus mikro-stent (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA), esnek, biyouyumlu, nikel-titanyum alaşımı olan nitiolden oluşan bir implanttır (Şekil 2. d). Yay şeklindeki yapısı Schlemm kanalının eğimine uygun olarak tasarlanmıştır. Ön yüzeyinde üç açık pencere vardır. Lümensiz bir yapıya sahiptir. Stent iskelet görevi görerek Schlemm kanalını doğal boyutundan 4-5 katına kadar ve uzunluğunun dörtte biri boyunca genişletilebilir. Böylece Hydrus, açık açılı glokom patogenezinde yer alan iç duvar direncinin artması ve Schlemm kanalının kolapsını düzeltmeyi amaçlar. İmplant, 2 mm'lik korneal kesiden özel bir kanülle kanal iç duvarı kesilerek yerleştirilmektedir. Ancak yerleştirilmesi diğer cihazlara göre daha zordur. Genel olarak implantın güvenli olduğu bildirildi. En sık bildirilen komplikasyon geçici hifema ve GİB yükselmesidir (11-13).

Kahook Çift Bıçaklı Gonyotomi

Kahook çift bıçaklı gonyotomi (New World Medical Inc, Rancho Cucamongo, CA, USA), trabeküler ağ dokusundan bir şerit çıkararak trabeküler çıkışı kolaylaştırmayı hedefler. Göze kalıcı bir implant konulmadan doğrudan akışı artırır. Cerrahi sonrası en sık geçici hifema ve GİB artışı izlenir. Hifema, Schlemm kanalının çatısının kaldırılması nedeniyle oluşur ve prosedürün başarısının bir işareti olarak değerlendirilir. Cerrahi sonrası GİB artışı ve hifema konservatif olarak tedavi edilebilir (11,14).



Şekil 2. Schlemm kanalını hedefleyen MIGS cihazları (a) iStent; (b) iStent inject; (c) iStent inject W; (d) Hydrus Mikro-stent (3).

Ab interno Trabekülektomi

Trabektom (Neomedix, Tustin, CA) ile ab interno trabekülektomi ile elektrokoter kullanılarak trabeküler ağın oradan kaldırılması ve Schlemm kanalının çatısının 30-60° üzerinde açılması hedeflenir. İlk olarak 2004 yılında FDA tarafından onaylandı. Shaffer skalasına göre 20° üzeri veya açık açılı glokom olgularında önerilir. Açık disgenezisi, neovasküler glokom, üveitik glokom ve episkleral venöz basınç yüksekliği olguları için bu cerrahi kontrendikedir. Cerrahi, geniş tilt kapasiteli ve Xenon ışıklı mikroskop altında viskoelastik materyal olmadan

gerçekleştirilir. Limbusun 2 mm önünde ve iç kısımda genişleyen korneal insizyon elciğin rahat hareketinin yanı sıra iris prolapsusunu önler. Gonyoskopik görüntü altında trabektom ucu trabeküler ağa hedeflenir. Yaklaşık 180 derecelik yay şeklinde bir ablasyon yapılır. GİB' de ortalama %30-40 düşüş sağlar. En sık komplikasyon göz içi kanamadır. Schlemm kanalının çatısı alındığı için episkleral ven basıncı GİB' i aştığında hifema veya mikrohifema beklenen bir komplikasyondur. Ancak ablasyonun hemen sonrasında ön kamaraya viskoelastik materyal enjeksiyonu ve cerrahi sırasında yüksek irrigasyon altında çalışmak hifemayı önleyebilir. Periferik anterior sineşi, korneal, iris ve lens hasarı, geçici GİB yükselmesi, siklodiyaliz yarığı, geçici hipotoni, malign glokom ve koroid hemorojisi bildirilen diğer komplikasyonlardır. Hızlı bir cerrahi olup fakoemülsifikasyon ile kombine edilebilir (8,15,16).

Ekzimer Lazer Trabekülostomi

Ekzimer Lazer Trabekülostomi (ELT) (Glautek AG, Nurnberg, Germany), ilk kez 1997' de Vogel ve Lauritzen tarafından kullanıldı. ELT trabeküler ağı fotoablaze eder ve juktakanaliküler trabeküler ağ ve Schlemm kanalının iç duvarındaki akım direncini düşürerek etki gösterir. ELT termal olmayan kısa atımlı (80ns) 308 nm ksenon klorür ekzimer lazer kullanılır, dokuyu buharlaştırır ve doku nekrozu yapmadan organik yapıları denatüre eder. Filtrasyon blebi veya fistülü oluşturmaz. Cerrahi aşama parasentez sonrası viskoelastik materyalin ön kamaraya verilmesi ile devam eder. Daha sonra fiber-optik prob ön kamaradan trabeküler ağ ile temas edecek şekilde ilerletilir. Probun pozisyonu gonyolens veya bir endoskop ile kontrol edilir. Schlemm kanalı içine 4-10 kanal oluşturulur. Prob çıkarılır ve viscoelastik materyal ön kamaradan temizlenir. Oluşturulan iyatrojenik hipotoni sonrası Schlemm kanalındaki kan reflüsü kanalların sayısının görülmesini kolaylaştırır (8,17).

Gonyoskopi Yardımlı Translüminal Trabekülotomi

Gonyoskopi yardımcı translüminal trabekülotomi (GATT) tekniği ilk olarak 2014 yılında Grover tarafından tanımlandı. Bu teknik, bir mikrokater (Ellex Inc., Minneapolis, MN, USA) veya bir sütür kullanılarak dairesel olarak Schlemm kanalının çatısının kaldırılmasını içermektedir. En sık görülen komplikasyon hifemadır. Ancak aköz hümör önündeki direncin azalması nedeniyle hifema oluşur ve oluşan bu hifema cerrahinin başarısı olarak görülür. Konservatif olarak tedavi edilebilir. Nadir komplikasyonlar, korneal ödem, fibrinöz üveit, iridodiyaliz ve hipotoni olarak bildirildi (11,18,19).

TRAB360

TRAB360 cihazı (Sight Sciences Inc, Menlo Park, CA, USA), trabekülotomlu bir el aletinden, trabekülotomu ilerletmek ve geri çekmek için bir kontrol tekerleğinden ve bir kilitleme mekanizmasından oluşur. Kanül, ab interno olarak korneal insizyondan iridokorneal açığa ilerletilir. Trabeküler ağ delinerek Schlemm kanalının çevresinde 180 dereceye kadar ilerletilir, daha sonra kanalın dış duvarını yırtmak için geri çekilir. İşlem diğer yönde tekrarlanır ve 360 dereceyi kapsayan trabekülotomi uygulanır. Cerrahi sonrası yüksek oranda hifema izlenmektedir. Kornea ödemi, iris travması, ağrı, GİB artışı bildirilen diğer komplikasyonlardır (11,20,21).

VISCO360 Sistemi

VISCO360 sistemi (Sight Sciences Inc, Menlo Park, CA, USA), Schlemm kanalını 360°'ye kadar genişletmek için viskoelastik materyel sağlayan ve implante edilemeyen bir cihazdır. Cerrahi sonrası en sık hifema, geçici GİB yükselmesi, ön kamara inflamasyonu bildirildi (11,22).

OMNI Cerrahi Sistemi

OMNI cerrahi sistemi (Sight Sciences, Inc), Schlemm kanalına yerleştirilen bir mikrokater ve kanal ve kollektör kanallarını daha da genişletmek için önceden belirlenmiş bir hacimde viskoelastik sıvı enjekte edilmesini birleştirir. Cihaz 2017 yılında FDA onayı aldı. Çok merkezli GEMINI çalışması fakoemülsifikasyon ve OMNI sistemi kullanılarak 360 derece kanaloplasti ve 180 derece trabekülotomi uyguladı. Bu çalışmada gözlerin %84.2' sinin başlangıca göre %20'den daha fazla GİB düşüşü sağladığını ve 12 aylık takipte gözlerin %80'inin ilaçsız kaldığını bildirdi. GEMINI çalışması ile aynı cerrahi prosedürü uygulayan 48 gözün sonuçlarını retrospektif olarak değerlendiren ROMEO çalışması, gözlerin %79' unda GİB' de %20 azalma oldu, ancak bir yılın sonunda sadece %33' ü ilaçsızdı (11,23,24).

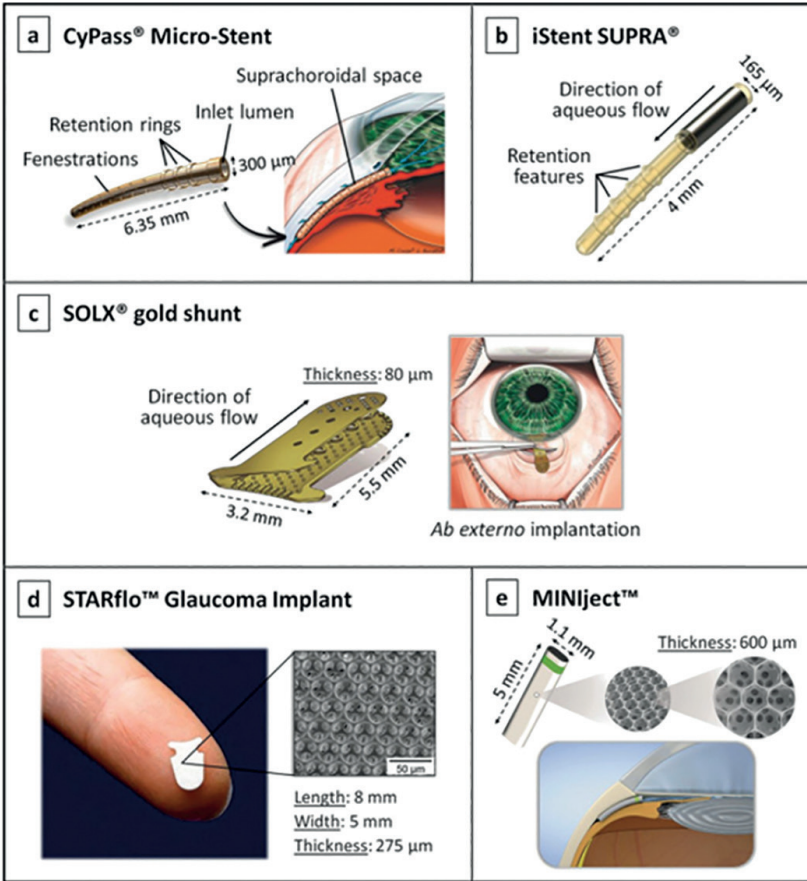
Ab interno Kanaloplasti

Ab interno kanaloplasti (ABiC) (Ellex Inc., Minneapolis, MN, USA), Schlemm kanalının uzunluğu boyunca sokulan bir mikro-kateter yardımıyla fitiklaşmış trabeküler dokuyu çekmek ve adezyonları açmayı amaçlar. Aydınlatılmış fiber optik uç travmayı minimuma indirmek üzere ampül biçimde tasarlanmıştır. Mikro-kateter çıkarıldığında salınan viskoelastik materyel kanalın dilatasyonunu sağlar. Hafif-orta ve ileri glökom olgularında başarılı sonuçlar bildirildi.

Cerrahi sonrası GİB yükselmesi ve hifema görülebilir. Descement dekolmanı ve iris travması bildirilen diğer komplikasyonlardır (11,25,26).

SUPRAKOROİDAL ALANI HEDEFLEYEN MIGS PROSEDÜRLERİ

Suprakoroidal MIGS cihazları GİB' i azaltmak için uveaskleral drenaj yolundan yararlanır. Uveaskleral drenaj yolu, siliyer cisim intersisyumu, suprakoroidal boşluk ve sklera ve koroid vasküler sistemden oluşur. Aköz hümör suprakoroidal boşluğa skleral kanallar ve koriyokapillaris aracılığı ile ulaşır. Ön kamara ile suprakoroidal aralık arasındaki basınç farkı, uveaskleral dışa akımın itici gücüdür (15). Suprakoroidal aralığı kullanan MIGS cihazları, CyPass Mikro-stent, iStent SUPRA, SOLX gold şant, STARflo glokom implant ve MINject' dir.



Şekil 3. Suprakoroidal MIGS cihazları. (a) Cypass Mikro-stent; (b) iStent SUPRA; (c) SOLX gold şant; (d) Starflo Glokom implant; (e) MINject (3).

CyPass mikro-stent

CyPass mikro-stent (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA), suprakoroidal ilk mikro-stenttir (Şekil 3. a). Biyouyumlu poliimidden yapılan, 6.35 mm ve uzunluğu boyunca pencereci bir yapıya sahip bir cihazdır. Stent bir klavuz tel ve aplikatör sayesinde ab interno yaklaşımla suprakoroidal boşluğa yerleştirilir. Cerrahi aşamada, korneal 1.5 mm'lik parasentez ve ön kamaraya viskoelastik materyal verilmesinden sonra klavuz tel ön kamaraya alınır ve tel ucu skleral spur altında siliyer cisme künt bir diseksiyon uygular. Böylece suprasiliyer alanda bir geçiş oluşturulur ve mikro-stent implante edilir. Daha sonra klavuz tel geri çekilir. Kalıplanmış tutunma halkaları stentin sabitlenmesini sağlar. İmplantasyon gonyoskopi altında veya gonyoskopisiz gerçekleştirilebilir. İlk klinik çalışmalar GİB düşüşü ve ilaç kullanımında azalma konusunda başarılı sonuçlar bildirdi. Ancak sonraki çalışmalar yanlış yerleşime bağlı kornea endotel sayısında azalma bildirdi. Bunun nedenle 2018 yılında üretici firma stenti güvenlik amacıyla piyasadan geri çekti (3,7,8,27).

iStent SUPRA

iStent SUPRA (Glaukos Corporation, San Clemente, CA, USA), polietersulfon ve titanyumdan oluşan, heparin kaplı bir cihazdır (Şekil 3. b). 4 mm uzunluğundadır. Lümen çapı 165 µm, cihazın dış çapı 300-400 µm arasındadır. Hafifçe kavisli yapısı skleranın eğimi nedeniyle ve tutulumunu kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Cerrahi esnasında gonyoskopi kullanılmayabilir. Ancak iris veya korneal endotel hasarının önlenmesi için gonyoskopik görüntüleme önerilir. Korneal kesi ve ön kamaraya viskoelastik materyal verilmesi sonrası skleral spur üzerindeki uveal bölgede stent implante edilir. Stent kontrollü bir şekilde siklodiyaliz yarığı oluşturur. Cihaz henüz FDA tarafından onaylanmamıştır. İlk klinik çalışmalar, başarısız bir iStent Supra yerleştirmesi dışında intraoperatif komplikasyon bildirmedir. Klinik çalışmaların pek çoğu henüz tamamlanmadı (3,7,28).

SOLX Gold Şant

SOLX gold şant (SOLX, Inc., Massachusetts, USA), saf altından yapılmış dikdörtgen şekilli iki altın plakadan oluşur (Şekil 3. c). Plakalar birbirine kaynaklanmış ve on kapalı ve dokuz açık olmak üzere 19 mikrokanal içermektedir. Cihazın her iki ucundaki delikler sayesinde aköz hümmör, ön kamaradan suprakoroidal boşluğa akar. Titanyum-safir lazer gerekirse ameliyat sonrası kanal aç-

mak için kullanılabilir. Cerrahi aşamada konjonktivanın açılmasının ardından %90 kalınlıkta, 4 mm genişlik ve 3.5 mm uzunluğunda skleral flep oluşturulur, sonra suprakoroidal alana 3 mm genişliğinde tam kat insizyon yapılır. Oluşturulan siklodiyaliz aralığı ve ön kamaraya yapılan parasentez ile implant yerleştirilir. Genişletilmiş distal uç fiksasyonun kalıcı olmasını sağlar. En sık görülen komplikasyon, hifema ve hipotonidir. Ancak, bu cihaz, önemli fibrotik doku oluşumu ve buna bağlı başarısızlık nedeniyle FDA onayı almadı. Ayrıca, implantasyondan sonra retina dekolmanı, endoftalmi ve suprakoroidal kanama gibi ciddi komplikasyonlar bildirildi (3,7,15,28).

STARflo Glokom İmplant

STARflo glokom implant (iStar Medical, Wavre, Belgium), bir silikon elastomerden türetilen ve “STAR” adı verilen bir malzemeden yapılmış bir MIGS cihazıdır (Şekil 3. d). Çok gözenekli geometrisi, çevre dokulardan malzemeye biyoentegrasyon sağlar ve böylece uzun vadede drenaj etkinliğini koruyabilir. Cihaz hiçbir bağlantı yeri ve eklemi olmayan tek bir levha halindedir. STARflo’yu oluşturan STAR materyalinin yapısı ve gözenek boyutları, trabeküler ağ ve Schlemm kanalını taklit etmektedir. Bu biyomateryalin antifibrinolitik ve anjiyogenik özellikleri sayesinde implant, aköz akımı için iyi bir drenaj sağlar. Cihaz, ab eksterno yaklaşımla suprasilier boşluğa konur. Cerrahi aşamada, oluşturulan 1/2 kalınlıktaki skleral flep altında ikinci bir skleral flep oluşturularak koroid dokusu ortaya çıkarılır. Trabeküler ağdan ön kamaraya ulaşmak için insizyon yapılır ve STARflo’ nun baş kısmı ön kamaraya yerleştirilir. İmplantın baş kısmı ön kamaradan dışarı çıkmayı önlemek için tasarlanmıştır. Künt bir diseksiyonla subskleral cep oluşturulur ve implant suprakoroidal alana yönlendirilir. İn vivo olarak cihaz ön kamara ve suprakoroidal boşluk arasındaki basınç farkı ile sıvının drenajına izin verir. Yeni bir implant olması nedeniyle klinik çalışma az sayıdadır. Yakın tarihli bir çalışma geleneksel glokom cerrahilerine göre bir alternatif olamayacağını bildirdi. Ayrıca operasyon sonrası hipotoni, koroidal kanama, tanımlanmamış makula değişiklikleri ve kornea dekompanyasyonu gibi komplikasyonlar da bildirildi (7,15,28).

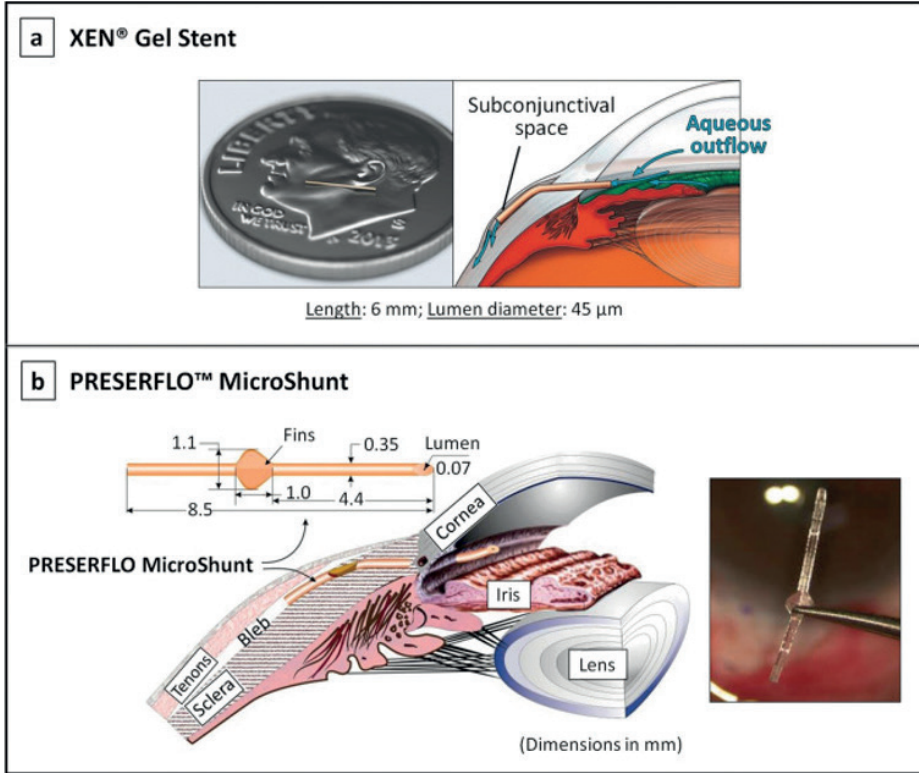
MINIject

MINIject (iSTAR Medical, Wavre, Belgium), STARflo cihazı ile aynı STAR materyalinden ve gözenekli yapıdan oluşan diğer bir suprakoroidal MIGS cihazıdır (Şekil 3. e). Yüzeyinde implantasyonu doğrulamak için yeşil bir halka vardır. İlk

insan çalışmaları hiçbir ciddi yan etki bildirmedi ve hafif ila orta derecede glomkumlu hastalarda GİB' i azaltma ve stabilizasyonu için etkili olduğunu bildirdi. Ancak uzun vadeli çalışmalar henüz yapılmadı (3,28,29).

SUBKONJONKTİVAL ALANI HEDEFLEYEN MIGS PROSEDÜRLERİ

Aköz hümörü subkonjonktival alana yönlendiren implantlardır. Subkonjonktival alandan aköz hümör, sklera ve konjonktival venöz alana diffüzyon ve lenfatik yollar ile drenaj yolları vardır. Subkonjonktival alandaki fistülizasyon subkonjonktival fibrozis riskini arttırmaktadır. Bu nedenle ameliyat sırasında veya sonrasında antifibronotik ajanlarla kullanılmaları önerilir (3,11). İki subkonjonktival MIGS cihazı vardır; XEN Jel Stent ve PRESERFLO mikro-şant.



Şekil 4. Subkonjonktival MIGS cihazları (3)

XEN Jel Stent

XEN Jel Stent (Allergan Inc, Irvine, CA, USA), çapraz bağlanmış glutaraldehit ve domuz jelatininden yapılmış hidrofilik bir tüptür (Şekil 4. a). İmplant ab interno veya ab eksterno olarak yerleştirilebilir. Farklı hedef GİB gereksinimine göre 45, 63 ve 140 mikrometrelik versiyonları mevcuttur. Ab interno cerrahi, üst nazal bölge işaretlemesi ile başlar. Ardından korneal ana ve yan girişler oluşturulur. Özel bir enjektör ön kamaradan geçilerek, açılı alanında skleral spurun herhangi bir alanından sklerayı penetre ederek ilerletilir ve enjektörün ucunun konjonktiva altından çıktığı izlenir. Bu aşamada enjektör içindeki stent yavaşça enjekte edilerek konjonktiva altına yerleşmesi sağlanır. 6 mm uzunluğundaki implantın yaklaşık 2 mm'lik kısmı konjonktiva altında, 3 mm'si sklerada ve 1mm'si ön kamarada olacak şekilde yerleştirilmesi önerilir. İşlem tamamlandıktan sonra boş kılıf göz içinden çıkarılır. İmplantasyon sırasında XEN jel implant, hidrate olarak şişer, doku ile uyumlu, yumuşak bir drenaj kanalı haline gelir. XEN jel stent, ön kamara ve subkonjonktival alan arasında yeni bir drenaj yolu oluştururken iridektomi ihtiyacını ortadan kaldırır. Daha az travma daha az inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanır. Ancak, ab eksterno yaklaşım, cerrahi travma nedeniyle konjonktivada skar ile sonuçlanabilir. Ab interno yaklaşım, fistülizan cerrahilerin fibrozis riskine sahiptir. Bu nedenle antifibrinolitik ajanlar kullanılması önerilir. Çalışmalar, iyi bir güvenlik profilinin yanı sıra cerrahi sonrası GİB' de ve glokom ilaç sayısının azalmaya neden olduğu bildirmektedir. Ancak yüksek konjonktival blep iğneleme oranı, antifibrinolitik kullanım ihtiyacı ve blebe ait diğer komplikasyonlar bildirilmiştir. Postoperatif hifema, hipotoni, koroid dekolmanı ve endoftalmi diğer bildirilen komplikasyonlardır (3,11,15,30).

PRESERFLO Mikro-Şant

PRESERFLO mikro-şant (Santen, Osaka, Japan), bioinert bir materyalden (poly (styrene-block-isobutylene-block-styrene) (SIBS) yapılmış ve yüksek doku uyumluluğu bulunan fleksibl bir tüptür (Şekil 4. b). Daha önce "InnFocus MicroShunt" olarak bilinmektedir. Ab externo olarak implante edilen şant, 350 µm dış çapa ve 70 µm lümenine sahip, 8,5 mm uzunluğundadır. Cerrahi aşama forniks tabanlı konjonktiva ve tenon açılmasından sonra antifibrotik uygulamasını içerir. Ardından limbustan 3 mm uzaklıkta işaretleme yapılarak 1 mm derinliğinde skleral cep oluşturulur ve bu cebin içine mikroşanttaki 1.1 mm'lik kanat açıklığı şeklindeki kısım oturur ve böylece cihazın ön kamaraya geçişi önlenir. Ön uç, 25 gauge iğne ile oluşturulan perforasyon ile irise paralel olarak

ön kamarada, distal uç ise limbusun 6 mm ilerisinde, tenon altındadır. Ön kamaradaki sıvı, şant içinden geçerek posteriorda blep oluşturur. Hafif ve şiddetli glokom olgularında GİB' i önemli derecede düşürdüğü ve uzun vadede etkili olduğu bildirildi. İmplantın yapıldığı SIBS materyali minimum inflamasyon ve skar oluşumuna neden olur. Blep iğneleme oranı %5-19.3 olarak bildirildi. Trabekülektomi ile PreserFlo' yu karşılaştıran prospektif bir çalışma ise PreserFlo' nun daha az postoperatif müdahaleye ihtiyaç duyduğunu bildirdi. Erken hipotoni, sığ ön kamara, koroidal efüzyon, hifema gibi komplikasyonlar bildirilse de bu komplikasyonlar geçicidir (15,31,32). Bu mikro-şantın 3. Faz araştırmaları devam etmekte olup henüz FDA tarafından onay almamıştır.

SİLİER CİSİM ABLASYONUNU İÇEREN PROSEDÜRLER

GİB, aközün yapımı ile drenajı arasındaki dengeye bağlıdır. Bu nedenle siliyer cisim aköz sekresyonunu azaltmak için hedef bölgedir. Siklokriyoterapi, diya-termi, ultrasonik enerji ve termal lazer kullanılarak siliyer cismin ablasyonu ile siliyer cismin sekretuar etkisini azaltabilir. Önceki yıllarda siliyer cisime yapılan prosedürler son dönem glokomlarda ve son çare için kullanılmaktaydı. Ancak son yıllarda erken tedavi seçenekleri arasına girmeye başlamıştır. Bu grupta; transskleral siklofotokoagülasyon (Nd:YAG Transskleral Siklofotokoagülasyon, Diod Lazer Transskleral Siklofotokoagülasyon), endoskopik siklofotokoagülasyon, mikropulse transskleral diod lazer siklofotokoagülasyon ve ultrason aracılı siklomodifikasyon prosedürleri sayılabilir. Bu tedavilerden endoskopik siklofotokoagülasyon MIGS prosedürleri içinde kabul edilmektedir (11,15).

Endoskopik Siklofotokoagülasyon

Endoskopik siklofotokoagülasyon (ECP), siliyer proseslerin endoskopik olarak görüntülenerek doğrudan fotokoagülasyonuna izin veren bir tekniktir. E2 Microprobe Lazer ve Endoskopi Sistemleri (Endo Optics, Little Silver, NJ, USA), 175-W xenon ışık kaynağı, helium-neon lazer hedef ışını ayrıca bir video kamera ve 810 nm'de darbeleri sürekli enerji dalgası yayan bir diod lazer içermektedir. Korneal veya pars plana yaklaşımla yapılabilir. Korneal girişimde ön kamarayı genişletmek ve probun siliyer proseslere ulaşması için viscoelastik materyel kullanılır. Başlangıç olarak 0.25-0.3 W olan güç 1.2 W'a kadar çıkarılabilir. Siliyer proseslerin beyazlaşması ve küçülmesi etkili tedaviyi gösterir. Tek bir kesi ile 270°'ye dek tedavi mümkündür. En sık fakoemülsifikasyon ile kombine edilecek kullanılmaktadır. Plato iris, refrakter glokom, filtran cerrahi ve drenaj imp-

lantları uygulanamayan olgularda da tercih edilebilir. Ayrıca kornea opasitesi olan olgularda endoskopik görüntü sayesinde başarılı sonuçlar alınabilir. En sık komplikasyon fibrinöz eksüda, hifema ve kistoid makula ödemidir (15,33,34).

SONUÇ

Geleneksel cerrahi yöntemlere göre daha az invaziv, daha hızlı iyileşme ve sunduğu iyi güvenlik profili ile MIGS, glokom tedavisindeki yerini artan bir oran ile almaktadır. Bu alanda çok çeşitli cihaz ve yöntem tanımlandı ve birçok çalışma henüz tamamlanmadı. Ayrıca uzun vadeli sonuçlar henüz bildirilmedi. Buna rağmen MIGS, glokom hastalarında ilaç tedavisinin yerini bile alabileceğine dair umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med.* 2009;360(11): 1113-24. doi: 10.1056/NEJMra0804630.
2. Swaminathan SS, Oh DJ, Kang MH, et al. Aqueous outflow: segmental and distal flow. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(8): 1263-72. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.06.020.
3. Pereira ICF, van de Wijdeven R, Wyss HM, et al. Conventional glaucoma implants and the new MIGS devices: a comprehensive review of current options and future directions. *Eye (Lond).* 2021;35(12): 3202-3221. doi: 10.1038/s41433-021-01595-x.
4. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(5): 789-803.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.10.026.
5. US Food and Drug Administration. *Premarket studies of implantable minimally invasive glaucoma surgical (MIGS) devices: draft guidance for industry and food and drug administration staff.* 2015. (04.02.2023 tarihinde <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/premarket-studies-implantable-minimally-invasive-glaucoma-surgical-migs-devices> adresinden ulaşılmıştır).
6. Johnson M. 'What controls aqueous humour outflow resistance?'. *Exp Eye Res.* 2006;82(4): 545-57. doi: 10.1016/j.exer.2005.10.011.
7. Lee RMH, Bouremel Y, Eames I, et al. Translating Minimally Invasive Glaucoma Surgery Devices. *Clin Transl Sci.* 2020;13(1): 14-25. doi: 10.1111/cts.12660.
8. Brandão LM, Grieshaber MC. Update on Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) and New Implants. *J Ophthalmol.* 2013;2013: 705915. doi: 10.1155/2013/705915.
9. Chen DZ, Sng CCA. Safety and Efficacy of Microinvasive Glaucoma Surgery. *J Ophthalmol.* 2017;2017: 3182935. doi: 10.1155/2017/3182935.
10. Fea AM, Belda JI, Reşkas M, et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject (®) versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2014;8: 875-82. doi: 10.2147/OPHTH.S59932.

11. Rowson AC, Hogarty DT, Maher D, et al. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Safety of Individual Devices. *J Clin Med.* 2022;11(22): 6833. doi: 10.3390/jcm11226833.
12. Samet S, Ong JA, Ahmed IIK. Hydrus microstent implantation for surgical management of glaucoma: a review of design, efficacy and safety. *Eye Vis (Lond).* 2019;6: 32. doi: 10.1186/s40662-019-0157-y.
13. Gandolfi SA, Ungaro N, Ghirardini S, et al. Comparison of Surgical Outcomes between Canaloplasty and Schlemm's Canal Scaffold at 24 Months' Follow-Up. *J Ophthalmol.* 2016;2016: 3410469. doi: 10.1155/2016/3410469.
14. Lee D, King J, Thomsen S, et al. Comparison Of Surgical Outcomes Between Excisional Goniotomy Using The Kahook Dual Blade And iStent Trabecular Micro-Bypass Stent In Combination With Phacoemulsification. *Clin Ophthalmol.* 2019;13: 2097-2102. doi: 10.2147/OPTH.S224109.
15. Samples JR, Ahmed IIK, Ed. *Glokomda cerrahi yenilikler, Minimal İnvaziv Glokom Cerrahisi: Ab interno Trabekülektomi.* (Aktaş Z, Sarıcaoğlu MS), Çev. Ed. Ankara: HiperTip; 2018.
16. Kaplowitz K, Schuman JS, Loewen NA. Techniques and outcomes of minimally invasive trabecular ablation and bypass surgery. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(5): 579-85. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304256.
17. Kaplowitz K, Schuman JS, Loewen NA. Techniques and outcomes of minimally invasive trabecular ablation and bypass surgery. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(5): 579-85. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304256.
18. Hamze H, Mohite AA, Pandey P, et al. Comparison of 1-year surgical outcomes of combined cataract surgery and gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy (GATT) versus cataract surgery and iStent Inject. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(10): 3035-3044. doi: 10.1007/s00417-021-05133-z.
19. Baykara M, Poroy C, Erseven C. Surgical outcomes of combined gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy and cataract surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(4): 505-508. doi: 10.4103/ijo.IJO_1007_18.
20. Sarkisian S.R., Mathews B., Ding K., et al. 360° ab-interno trabeculotomy in refractory primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2019;13: 161-168. doi: 10.2147/OPTH.S189260.
21. Tracer N, Dickerson JE Jr, Radcliffe NM. Circumferential Viscodilation Ab Interno Combined with Phacoemulsification for Treatment of Open-Angle Glaucoma: 12-Month Outcomes. *Clin Ophthalmol.* 2020;14: 1357-1364. doi: 10.2147/OPTH.S252965.
22. Ondrejka S, Körber N. 360° ab-interno Schlemm's canal viscodilation in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2019;13: 1235-1246. doi: 10.2147/OPTH.S203917.
23. Gallardo MJ, Pyfer MF, Vold SD, et al. Canaloplasty and Trabeculotomy Combined with Phacoemulsification for Glaucoma: 12-Month Results of the GEMINI Study. *Clin Ophthalmol.* 2022;16: 1225-1234. doi: 10.2147/OPTH.S362932.
24. Vold SD, Williamson BK, Hirsch L, et al. Canaloplasty and Trabeculotomy with the OMNI System in Pseudophakic Patients with Open-Angle Glaucoma: The ROMEO Study. *Ophthalmol Glaucoma.* 2021;4(2): 173-181. doi: 10.1016/j.ogla.2020.10.001.

25. Gallardo MJ. 24-Month Efficacy of Viscodilation of Schlemm's Canal and the Distal Outflow System with iTrack Ab-Interno Canaloplasty for the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2021;15: 1591-1599. doi: 10.2147/OPTH.S272506.
26. Davids AM, Pahlitzsch M, Boeker A, et al. Ab interno canaloplasty (ABiC)-12-month results of a new minimally invasive glaucoma surgery (MIGS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(9): 1947-1953. doi: 10.1007/s00417-019-04366-3.
27. Reiss G, Clifford B, Vold S, et al. Safety and Effectiveness of CyPass Supraciliary Micro-Stent in Primary Open-Angle Glaucoma: 5-Year Results from the COMPASS XT Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;208: 219-225. doi: 10.1016/j.ajo.2019.07.015.
28. Gigon A, Shaarawy T. The Suprachoroidal Route in Glaucoma Surgery. *J Curr Glaucoma Pract*. 2016;10(1):13-20. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1197.
29. Denis P, Hirneiß C, Reddy KP, et al. A First-in-Human Study of the Efficacy and Safety of MINIject in Patients with Medically Uncontrolled Open-Angle Glaucoma (STAR-I). *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2(5): 290-297. doi: 10.1016/j.ogla.2019.06.001.
30. Kalina AG, Kalina PH, Brown MM. XEN® Gel Stent in Medically Refractory Open-Angle Glaucoma: Results and Observations After One Year of Use in the United States. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(3): 435-446. doi: 10.1007/s40123-019-0192-8.
31. Pinchuk L, Riss I, Batlle JF, et al. The use of poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) as a microshunt to treat glaucoma. *Regen Biomater*. 2016;3(2): 137-42. doi: 10.1093/rb/rbw005.
32. Sadruddin O, Pinchuk L, Angeles R, et al. Ab externo implantation of the MicroShunt, a poly (styrene-block-isobutylene-block-styrene) surgical device for the treatment of primary open-angle glaucoma: a review. *Eye Vis (Lond)*. 2019;6: 36. doi: 10.1186/s40662-019-0162-1.
33. Kaplowitz K, Kuei A, Klenofsky B, et al. The use of endoscopic cyclophotocoagulation for moderate to advanced glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5): 395-401. doi: 10.1111/aos.12529.
34. Chen J, Cohn RA, Lin SC, et al. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6): 787-96. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71696-4.

Bölüm 7

MİYOPİ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNLEYİCİ TEDAVİLER

Sinem KESER¹

GİRİŞ

Miyopi, dünyada en sık görülen görme bozukluğunun nedenidir. (1,2) Erken çocukluk döneminde miyopi daha nadir görülmesine rağmen ilerleyen yaşla birlikte prevalansı giderek artmakta ve genç yetişkinlerde % 25-80 oranına ulaşmaktadır. (3,4) Miyopinin oluşmasında genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. (5) Genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin de dünyada miyopinin prevalansının giderek artmasında etken olduğu düşünülmektedir. (6,7) Miyopi oluşmasında etkili olabilecek çevresel faktörler ise gün içinde yapılan okuma, tv izleme, bilgisayar kullanma ve açık havada geçirilen süre gibi aktivitelerden oluşmaktadır. (8,9)

Miyopi, refraktif ve aksiyel olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Refraktif miyopi, fokuslanmadaki anormal artışla birlikte görüntünün retina-nın önüne düşmesi sonucunda oluşurken; aksiyel miyopi, gözün ön arka uzunluğundaki artış ile oluşur ve aynı zamanda en yaygın görülen miyopi nedenidir. Aksiyel miyopide kornea ve lens ışığı normal olarak odaklar ancak retina odaklanan görüntüden daha geridedir. Büyüme ve gelişme sırasında net bir görüntüyü sürdürmek için gözün aksiyel uzunluk ve optik gücü yönetmede dinamik olduğu yapılan hayvan deneyleri çalışmalarında tespit edilmiştir. Eğer bu oto-regülasyon sürecinde kötü bir şekilde kontrol meydana gelirse, göz orantısız bir şekilde uzayarak aksiyel miyopiye neden olabilmektedir. (10-12)

Miyopinin gelişme süreci ve ilerlemesi, genç yaşta normal görme ile tipik bir model izlerken, okul çağı döneminde hızlı bir artış gösterir ve bu durum ergenlik yıllarının sonlarına kadar ilerleyerek devam etmektedir. (13,14)

¹ Uzm. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, kesersinem@hotmail.com

Yüksek miyopi, önemli oküler morbidite ve görme bozukluğu ile ilişkilidir. Yüksek miyopide retinada meydana gelen patolojik dejenerasyonlara bağlı olarak retina dekolmanı, koroidal neovaskülarizasyon, makulada dejenerasyon ve maküler hole görülme olasılığı artmaktadır. Ayrıca erken yaşta başlayan katarakt ve açık açılı glokom gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonların da gelişme riski yüksektir. (15-17)

PREVELANS VE İNSİDANS

Günümüzde miyopinin dünyadaki prevalansı yaklaşık olarak 2 milyar kişi iken (küresel nüfusun %28,3'ü) yüksek miyopinin prevalansı 277 milyon kişi (küresel nüfusun %4'ü)'dir. 2050 yılında bu oranların artacağı ve miyopinin 4,76 milyar kişide görüleceği (küresel nüfusun %49,8'i), yüksek miyopinin ise yaklaşık 1 milyar kişide (küresel nüfusun %9,8'i) görüleceği tahmin edilmektedir. Miyop ve yüksek miyopinin prevalansı Doğu ve Güneydoğu Asya'daki bazı yerlerde yüksek oranlardadır (%47,0) ve bu oranlar Orta Avrupa (%27,1), Orta Asya (%17,0) ve Orta Afrika (%7,0)'dan daha yüksektir. (18)

Miyopi dünya çapında son derece yaygın bir göz rahatsızlığı olmakla birlikte Asya popülasyonlarında yaygınlık oranı yaklaşık %37-60'dır. (19,20) Kentlerde yaşayan Asya topluluklarında yıllık insidans %14'ün üzerinde tespit edilmiştir. (21,22) Avustralya'da yapılan bir araştırmada 12 ve 17 yaş üzeri çocuklarda sırasıyla prevalans oranları %14,4 ve %29,6 iken; yine bu çalışmada yıllık aynı yaş grupları için insidans oranları sırasıyla %2,2 ve %4,1 olarak tespit edilmiştir. (23) Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupada ise yetişkinlerin yaklaşık %25-33'ünün miyopiden etkilendiği tahmin edilmektedir. (24,25)

RİSK FAKTÖRLERİ

Etnik Köken

Asya popülasyonlarında görülen prevalans ve yıllık insidans oranlarındaki artış nedeniyle miyopide etnik kökenin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Uluslararası incelemelerde Singapur için yıllık miyop ilerleme oranı yılda -0,80 diyoptri iken Avrupa Kafkas etnik kökenlerinde miyopi ilerleme oranları -0,50 diyoptriye yakın olarak tespit edilmiştir. (22,23,26,27) Hyman ve ark. (28) Afrikalı-Amerikalıların Asyalılar, Hispanikler, Kafkasyalılar ve karışık etnik kökenlerden daha az miyopi ilerleme oranlarına sahip olduğunu açıklamışlardır.

Yakın Çalışma

Okuma, yazma ve bilgisayar gibi yakın iş etkinliklerin artmasıyla miyopi prevalansındaki artışın bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. (29,30) Yapılan çalışmalarda okul çağındaki çocuklarda, yakın çalışma faaliyetleri ile aksiyel uzunluk arasında önemli bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. (31,32) Yakın çalışma faaliyetlerinin artması yüksek miyopi olasılığı ile ilişkilendirilmiş, bununla birlikte haftada 1 saat fazla yapılan yakın çalışma faaliyetinin 1 diyoptri miyopi olasılığını %2 oranında arttırdığı tespit edilmiştir. (33) Bu sebeple, yakın çalışma faaliyetlerinin miyopi gelişimi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörü olduğu, yakın faaliyet süresinin yoğunluğu ve mesafenin de bu riski arttırdığı düşünülmektedir. (34)

Yaş

Miyopi oluşması için en önemli risk faktörü genç yaşta daha az hipermetropik refraksiyona sahip olmaktır. Ayrıca miyopinin ilerlemesi için en bağımsız risk faktörü ise özellikle 6-7 yaş civarında, yani miyopi geçiş noktasında en az -1,25 diyoptrilik bir miyopik kırma kusurunun bulunmasıdır. (31) Miyopinin bitme noktası bu grupta daha fazla olmasına rağmen bu yaş grubunda miyopinin ilerleme ve aksiyel uzunluk artış hızı da daha fazladır. (28)

Ailesel Miyopi

Yapılan çalışmalar bizlere; ebeveynlerden birinde bile miyopi bulunmasının çocukluk çağı miyopi riskini arttırdığını, ayrıca her iki ebeveynde miyopi bulunmasının çocukluk çağı miyopi riskini altı kattan fazla arttırdığını göstermiştir. (21) Avustralya'da altı yaşındaki çocuklarda yapılan çalışmada, ebeveynlerinde miyopi bulunmayanlarda miyopi görülme oranı %7,8 iken, ebeveynlerden birinde veya her ikisinde miyopinin bulunması durumunda miyopi görülme oranlarını sırasıyla %21,4 ve %22'ye kadar yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışma, Avrupalı beyaz çocukların ebeveynlerinin miyopi olmasının, miyopi insidansını arttırdığını belirtmektedir. (31)

Dış Mekanda Geçirilen Süre

Birçok çalışmanın sonucunda dış mekanda geçirilen sürenin miyopi gelişimine ve ilerlemesine olumsuz ve koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir. (31, 35, 36) Sherwin ve ark. (35) miyopik 20 yaş altı çocuklarda dışardan geçirilen sürenin miyopi üzerine etkisi ile ilgili bir metaanaliz gerçekleştirmiştir. Çalışmalarının

sonucu dışarda geçirilen sürenin miyopi gelişme riskini azalttığı, ayrıca haftada fazladan 1 saat dışarda zaman geçirmenin de miyopi riskini %2 azalttığını göstermiştir. Açık havada geçirilen süreyi arttırmak diğer birçok sağlık yararıyla birlikte miyopinin önlenmesi için pratik bir müdahale sunmaktadır. Miyopi de dahil olmak üzere kırma kusurlarının genetiği ve kalıtımı konusunda çok çalışma ve araştırma yapılmıştır ancak, öğrenilecek çok şey vardır. Genetik ve çevresel etkileşimin beraber miyopi gelişimine etkisi olduğu ve bu unsurların daha iyi araştırıldıkça miyopi kalıtımının daha iyi anlaşılacağı kabul edilmektedir. (37,38)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, açık havada artan ışık seviyesinin retinal dopamin üretimini ve salınımını arttırması sonucu retinadaki gen ekspresyonunun değiştiği ve bunun sonucunda gözün aksiyel uzamasının azaldığı tespit edilmiştir. (39) Yakın zamanda Rudnicka ve ark. (40) tarafından yapılan çocuklarda küresel miyopi sistemik incelemesinde ağırlıklı olarak kentsel ortamlarda yaşayanlarda miyopi riskinin kırsal ortamlarda yaşayan çocuklara kıyasla 2,6 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kentsel alanda miyopi riskinin yüksek olmasının daha fazla kapalı alanda zaman geçirme, açık havada geçirilen sürelerin azalması, eğitime daha fazla önem verilmesi, bununla beraber yakın çalışma sürelerinin de uzamasıyla geliştiği düşünülmektedir. (40)

PATOFİZYOLOJİ

Emmetropizasyon Başarısızlığı

Normal emetropizasyon sürecinde göz aksiyel ve ekvatoryal olarak genişler, bununla birlikte mercek mekanik olarak gerilir ve incilir. Bunun sonucunda merceğin kırma gücünde azalma meydana gelir. Aksiyel uzama sürecinde kornea ve lens eğriliğinin düzleşmesi arasındaki bir ayrılma sonucunda aksiyel büyüme ve ekvatorial genişleme bozulmakta ve buna bağlı olarak lensin incilmesi durmakta, sonuçta bu da miyopi gelişmesine yol açmaktadır. (41)

Periferik Retinal Hiperopik Defokus

Miyopinin başlaması ve ilerlemesi üzerine retina bulanıklığının ve periferik hipermetropinin rolü araştırılmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda göz büyümesinin düzenlenmesinde odak dışında görülen görüntüyü telafi etmek için görüntü düzleminin konumu tarafından etkilendiği gösterilmiştir. Bu amaçla tavuklar üzerinde yapılan çalışmada gözlerin negatif, yani hipermetropi kaynaklı bir mercek ile kapatılmasının sonucunda retinanın arkasındaki görüntü

düzlemine doğru daha fazla bir aksiyel büyüme meydana gelmiş ve miyopi oluşmuştur. (42) Toksoplazma skarı gibi makülanın merkezinde patolojileri olan hastalarda aksiyel uzama yaygın olarak gözlenmezken, prematüre retinopatisi için orta periferik retinanın lazer ablasyonu tedavisi uygulanan yeni doğanlarda miyopi gözlenmiştir. Bu nedenle orta periferik retinanın duyuşsal emetropizasyon sürecinde biyolojik bir uyarıcının temeli olduğu düşünölmektedir. (43)

MİYOPİ İLERLEMESİNİ ÖNLEYECEK TEDAVİLER

Optik Tedaviler

Bifokaller

Göz, görüntüyü retinaya odaklamak için kırma gücünü veya aksiyel uzunluğunu kendi kendine düzenleyebilmektedir. Bunun için önce kırma gücünü kullanarak görüntüyü retinaya odaklamaya çalışmakta, eğer ayarlayamazsa odağı korumak için aksiyel olarak uzayabilmektedir. (10-12) Bifokal veya progresif lensler, farklı noktalardan net bir görüntüyü teorik olarak sağlayabilme özelliğine sahip olup, gözün aksiyel uzamasını azaltabilmektedirler. 2011'de Leo ve Young bunun için birkaç ölkede yaptıkları randomize klinik incelemede bifokal lenslerin miyopi ilerlemesini azaltmadığını saptamışlardır. (10) Cheng ve ark'ı yakın zamanda üç yıllık randomize bir çalışma yayınlayarak bifokal lenslerin, hızlı ilerleyen miyopiye sahip çocuklarda miyopi ilerleme oranında önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. (44)

Otokeratoloji

Otokeratoloji, korneanın eğriliğini geçici olarak düzleştiren özel olarak yapılmış sert kontakt lenslerin kullanılmasıyla korneanın yeniden şekillendirildiğı ve böylece korneanın optik gücünü azaltıp görüntüyü retinaya odaklayan korneanın refraktif tedavisidir. Bu lensler geceleri takılıp gündüzleri çıkarılmaktadırlar. (45) Yakın zamana kadar otokeratolojinin miyopi progresyonu üzerine etkisi ile alakalı uzun vadeli veriler yokken, yeni yapılan birkaç randomize klinik çalışma, ortokeratolojinin miyopi derecesini ve aksiyel uzunluk ilerlemesini iki yıl sonra %43-63 oranında azaltabileceğini göstermiştir. (46-48) Otokeratoloji tedavisinde en korkulan komplikasyon ise mikrobiyal enfeksiyona neden olan kornea ülserleridir. (49-52) Lenslerin ilk kullanımında yüzeysel keratit yaygın olarak görölmektedir. Bu yüzden yakın takip ve topikal antibiyotikler sıklıkla gerekmektedir. Ayrıca ortokeratoloji lenslerinin hijyenik bakımı ve mikrobiyal temasını azaltmak için saklama kutusu kullanımını önemlidir. (53-56).

Medikal Tedaviler

Atropin

Atropin, selekif olmayan bir antimuskariniktir ve göze çeşitli etkileri vardır. Bu etkilerden en önemlisi akomodasyonu azaltmasının yanında gözbebeğinde genişlemeye (midriyazis) sebep olmasıdır. Atropinin miyopi tedavisinde kullanılmasının tarihi 19. yüzyıla kadar dayanmaktadır. (10,57) Atropinin miyopi ilerlemesine engel olma mekanizması kesin olarak tanımlanmamıştır, ancak etkilerine ilişkin gözlemler çeşitli makaleler ve klinik deneyler yoluyla bildirilmiştir. (58) ATOM çalışmaları (58-61), atropinin miyop ilerlemesi üzerindeki iki yıllık etkisinin yanında atropin tedavisinin yan etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Düşük ila orta derecede miyopiye sahip olan 6 ila 12 yaş arası çocuklar; plasebo, %1, %0,5, %0,1 ve %0,01 oranlarında atropin kullanılmak üzere randomize edilerek klinik gruplara ayrılmışlardır. İki yıllık tedavinin sonucunda atropin kullanan gruplarda miyopi ilerleme oranları konsantrasyonla ilişkili bir şekilde sırasıyla %77, %75, %68 ve %59 oranlarında önemli ölçüde azalmıştır. Konsantrasyonlar arasındaki bu farklılıklar klinik olarak önemsiz kabul edilmiştir. Aksiyel uzunluk artması da karşılaştırılmış ve tüm konsantrasyonlarda önemli olmasa da benzer bulgular tespit edilmiş; bu oranlar ise sırasıyla % 100 azalma, %28 azalma, %26 azalma ve %8 daha fazla şeklinde sıralanmaktadır. (58, 60) İki yılın sonunda atropin tedavisi sonlandırılmış ve bir yıl ilerleme açısından takip edilmişlerdir. Bu son bir yılda miyopi ilerlemesinde bir geri tepme tespit edilmiş olup kullanılan atropin konsantrasyon ile ters orantılı olacak şekilde %0,01 atropinde daha az; %1 atropinde ise daha fazla tespit edilmiştir. İki yıl tedavi artı bir yıl tedavisiz süreçte plaseboya kıyasla tüm atropin gruplarının daha az miyopi progresyonuna sahip olduğu, ancak konsantrasyonlarla ters ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu oranlar ise sırasıyla (%1 ile %0,01) %12.5, %25, %37.5 ve %56.3'dür. Üç yılın sonunda aksiyel uzunluk artışı plaseboya kıyasla sadece %1 atropin grubunda anlamlı bir değişim göstermiş olup, uzamada azalma tespit edilmiştir. (59,61) Midriyazis, azalmış akomodasyon ve siklopleji nedeniyle yakın görmede bulanıklık tespit edilen en önemli yan etkilerdir ve bu etkiler atropin konsantrasyonu ile ters orantılı tespit edilmiştir. Atropin %0.01 akomodasyon ve midriyazis üzerinde minimal bir etkiye sahip olduğu ve yakın görüş üzerinde hiçbir etkisi belirlenmemiştir. Ayrıca tüm oküller yan etkiler, tedavinin tamamlanmasından sonra düzelmiştir. En sık görülen yan etki alerjik konjonktivit veya dermatit olup, yine %0,01 atropin grubunda bu yan etkilerin görüldüğü vaka tespit edilmemiştir. (58-61)

Pirenzepin

Atropinin göze olan yan etkilerinden özellikle midriyazis ve sikloplejiyi azaltmak için pirenzepin %2 jel çalışılmıştır. (62-64) Pirenzepin selektif bir antimuskariniktir ve ayrıca daha az midriyazis ve siklopleji etkiye sahiptir. (65) ABD'de yapılan bir çalışmada, hastalara günde iki kez pirenzepin kullanılmış ve miyopi kırılma oranında ilerlemede önemli ölçüde yavaşlama tespit edilmiştir. Ancak aksiyel uzunluk artışı üzerine önemli bir etkisi tespit edilmemiştir. Bu etkinin oranları tedavinin birinci yılının sonunda %51 iken ikinci yılın sonunda %41 olmuştur. (62,63) Asya Pirenzepin Çalışma grubunda, birinci yılda %44 oranında aynı etkiyi tespit etmiş, bunun yanında farklı olarak aksiyel uzunluk artışında da anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir. (64) İlacın gözdeki yan etkileri akomodasyon, midriyazis, oküler tahriş, reaksiyon gibi rahatsızlıkların yanında görme keskinliğinde azalmadır. (62-64) Pirenzepin potansiyel olarak miyopi ilerlemesini önlemede klinik olarak etki göstermesine rağmen, terapötik kullanımı, finansal nedenler ve düzenleyici engeller sebebiyle daha fazla geliştirilememiş ve günümüzde çalışmalar durmuştur. (10)

Yapılan meta-analiz sonuçları sadece atropin veya ortokeratoloji tedavisinin miyopi ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlatabildiğini göstermiştir. (66) Bifokal yumuşak kontakt lenslerin miyopi progresyonunu yavaşlatabilecek potansiyele sahip olduğu düşünülmekle beraber, halen elde edilen sonuçlar araştırılmaktadır. Bununla birlikte, etkinliği kanıtlanmış iki tedavinin yan etkileri de olabilir olduğince azaltılmalıdır. Atropin tedavisi sırasında gözbebeğinin genişlemesinden kaynaklanan fototoksitesite riskini önlemek için yüksek konsantrasyonlar yerine benzer miyopi kontrol etkilerini sağlayan düşük konsantrasyonlu atropin kullanılabılır. (60,67,68)

KAYNAKLAR

1. Zylbermann R, Landau D, Berson D (1993) The influence of study habits on myopia in Jewish teenagers. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 30:319-322
2. Saw SM, Katz J, Schein OD, Chew SJ, Chan TK (1996) Epidemiology of myopia. Epidemiol Rev 18:175-187
3. Gilmartin B (2004) Myopia: precedents for research in the twenty first century. Clin Exp Ophthalmol 32:305-324
4. Morgan I, Rose K (2005) How genetic is school myopia? Prog Retin Eye Res 24:1-38
5. Teikari JM, O'Donnell J, Kaprio J, Koskenvuo M (1991) Impact of heredity in myopia. Hum Hered 41:151-156

6. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL 3rd (2009) Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. *Arch Ophthalmol* 127:1632–1639
7. Parsinen O (2012) The increased prevalence of myopia in Finland. *Acta Ophthalmol* 90:497–502
8. Lee YY, Lo CT, Sheu SJ, Lin JL (2013) What factors are associated with myopia in young adults? A survey study in Taiwan Military Conscripts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:1026–1033
9. Guggenheim JA, Northstone K, McMahon G, Ness AR, Deere K, Mattocks C, Pourcain BS, Williams C (2012) Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:2856–2865
10. Leo SW, Young TL. An evidence-based update on myopia and interventions to retard its progression. *J AAPOS*. 2011 Apr;15(2):181-9.
11. Hung LF, Crawford ML, Smith EL. Spectacle lenses alter eye growth and the refractive status of young monkeys. *Nat Med*. 1995 Aug;1(8):761-5.
12. Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*. 2004 Aug 19;43(4):447-68.
13. COMET Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec 3;54(13):7871-84.
14. Thorn F, Gwiazda J, Held R. Myopia progression is specified by a double exponential growth function. *Optom Vis Sci*. 2005 Apr;82(4):286-97.
15. Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua WH. Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2005;25(5):381–391.
16. Silva R. Myopic maculopathy: a review. *Ophthalmologica*. 2012;228(4):197–213.
17. Xu L, Wang Y, Wang S, et al. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(2):216–220.
18. Holden, B. A. et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 123, 1036–1042 (2016). This study showed the temporal trend of myopia and high myopia prevalence supporting the notion that there will be a very high prevalence of myopia in 2050
19. Saw SM, Goh PP, Cheng A, Shankar A, Tan DT, Ellwein LB. Ethnicity-specific prevalences of refractive errors vary in Asian children in neighbouring Malaysia and Singapore. *Br J Ophthalmol*. 2006 Oct;90(10):1230-5.
20. Congdon N, Wang Y, Song Y, Choi K, Zhang M, Zhou Z, Xie Z, Li L, Liu X, Sharma A, Wu B, Lam DS. Visual disability, visual function, and myopia among rural chinese secondary school children: the Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES)--report 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):2888-94.
21. Fan DS, Lam DS, Lam RF, Lau JT, Chong KS, Cheung EY, Lai RY, Chew SJ. Prevalence, incidence, and progression of myopia of school children in Hong Kong. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Apr;45(4):1071-5.
22. Saw SM, Tong L, Chua WH, Chia KS, Koh D, Tan DT, Katz J. Incidence and progression of myopia in Singaporean school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jan;46(1):51-7.

23. French AN, Morgan IG, Burlutsky G, Mitchell P, Rose KA. Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in Australian schoolchildren. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1482-91.
24. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, Tielsch JM, Broman AT, Taylor HR, Ikram MK, Congdon NG, O'Colmain BJ, Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr;122(4):495-505.
25. Vitale S, Ellwein L, Cotch MF, Ferris FL 3rd, Sperduto R. Prevalence of refractive error in the United States, 1999-2004. *Arch Ophthalmol*. 2008 Aug;126(8):1111-9
26. Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, Everett D, Norton TT, Kurtz D, Leske MC, Manny R, Marsh-Tootle W, Scheiman M. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Apr;44(4):1492-500.
27. Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, Naduvilath T, Smith EL 3rd, Holden BA. Myopia progression rates in urban children wearing single-vision spectacles. *Optom Vis Sci*. 2012 Jan;89(1):27-32.
28. Hyman L, Gwiazda J, Hussein M, Norton TT, Wang Y, Marsh-Tootle W, Everett D. Relationship of age, sex, and ethnicity with myopia progression and axial elongation in the correction of myopia evaluation trial. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):977-87.
29. Saw SM, Chua WH, Hong CY, et al. Nearwork in early-onset myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:332-339.
30. Ip JM, Huynh SC, Robaei D, et al. Ethnic differences in the impact of parental myopia: findings from a population-based study of 12-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2520-2528.
31. French AN, Morgan IG, Mitchell P, et al. Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren: the Sydney Adolescent Vascular and Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120:2100-2108.
32. Woodman EC, Read SA, Collins MJ, et al. Axial elongation following prolonged near work in myopes and emmetropes. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95:652-656.
33. Huang HM, Chang DS, Wu PC. The association between near work activities and myopia in children—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0140419.
34. Ip JM, Saw SM, Rose KA, et al. Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:2903-2910.
35. Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, Khawaja AP, Mackey DA, Foster PJ. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2141-51
36. Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, Mitchell P. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1279-85.
37. Pacella R, McLellan J, Grice K, Del Bono EA, Wiggs JL, Gwiazda JE. Role of genetic factors in the etiology of juvenile-onset myopia based on a longitudinal study of refractive error. *Optom Vis Sci*. 1999 Jun;76(6):381-6.
38. Stambolian D. Genetic susceptibility and mechanisms for refractive error. *Clin Genet*. 2013 Aug;84(2):102-8.

39. Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res.* 2013;114:106–119.
40. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention [published online ahead of print January 22, 2016].
41. Multi DO. Hereditary and environmental contributions to emmetropization and myopia. *Optom Vis Sci* 2010;87:255-9.
42. Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clin Exp Optom* 2015;98:507-17.
43. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: Refractive error result. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1119-24 el.
44. Cheng D, Woo GC, Drobe B, Schmid KL. Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Mar;132(3):258-64.
45. Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom.* 2006 May;89(3):124-43.
46. Charm J, Cho P. High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci.* 2013 Jun;90(6):530-9 .
47. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Oct 11;53(11):7077-85.
48. Chen C, Cheung SW, Cho P. Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Oct 3;54(10):6510-7.
49. Lee YS, Tan HY, Yeh LK, et al. Pediatric microbial keratitis in Taiwan: clinical and microbiological profiles, 1998–2002 versus 2008–2012. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:1090–1096.
50. Watt K, Swarbrick HA. Microbial keratitis in overnight orthokeratology: review of the first 50 cases. *Eye Contact Lens.* 2005;31:201–208.
51. Young AL, Leung KS, Tsim N, et al. Risk factors, microbiological profile, and treatment outcomes of pediatric microbial keratitis in a tertiary care hospital in Hong Kong. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:1040–1044.e2.
52. Chan TC, Li EY, Wong VW, et al. Orthokeratology-associated infectious keratitis in a tertiary care eye hospital in Hong Kong. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:1130–1135.e2.
53. Lo J, Fang PC, Chien CC, et al. PCR analysis for assessment of bacterial bioburden in orthokeratology lens cases. *Mol Vis.* 2016;22:1–8.
54. Fang PC, Lo J, Chang TC, et al. Bacterial bioburden decrease in orthokeratology lens storage cases after forewarning: assessment by the DNA dot hybridization assay. *Eye Contact Lens.* February 8, 2016.
55. Lo J, Kuo MT, Chien CC, et al. Microbial bioburden of orthokeratology contact lens care system. *Eye Contact Lens.* 2016;42:61–67.
56. Kuo MT, Chien CC, Lo J, et al. A DNA dot hybridization model for assessment of bacterial bioburden in orthokeratology lens storage cases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:445–450

57. Saw SM, Gazzard G, Au Eong KG, Tan DT. Myopia: attempts to arrest progression. *Br J Ophthalmol*. 2002 Nov;86(11):1306-11.
58. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2285-91.
59. Tong L, Huang XL, Koh AL, Zhang X, Tan DT, Chua WH. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):572-9.
60. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 05%, 01%, and 001% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012 Feb;119(2):347-54.
61. Chia A, Chua WH, Wen L, Fong A, Goon YY, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 001%, 01% and 05%. *Am J Ophthalmol*. 2014 Feb;157(2):451-457.e1.
62. Siatkowski RM, Cotter SA, Crockett RS, Miller JM, Novack GD, Zadnik K, U.S. Pirenzepine Study Group. Two-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *J AAPOS*. 2008 Aug;12(4):332-9.
63. Siatkowski RM, Cotter S, Miller JM, Scher CA, Crockett RS, Novack GD, US Pirenzepine Study Group. Safety and efficacy of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia: a 1-year, multicenter, double-masked, placebo-controlled parallel study. *Arch Ophthalmol*. 2004 Nov;122(11):1667-74.
64. Tan DT, Lam DS, Chua WH, Shu-Ping DF, Crockett RS, Asian Pirenzepine Study Group. One-year multicenter, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *Ophthalmology*. 2005 Jan;112(1):84-91.
65. Dörje F, Wess J, Lambrecht G, Tacke R, Mutschler E, Brann MR. Antagonist binding profiles of five cloned human muscarinic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Feb;256(2):727-33.
66. Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD004916.
67. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology*. 2016;123:391–399.
68. Wu PC, Yang YH, Fang PC. The long-term results of using low-concentration atropine eye drops for controlling myopia progression in schoolchildren. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:461–466.

Bölüm 8

OFTALMOLOJİDE YAPAY ZEKANIN YERİ

Büşra ENGİN POTOĞLU¹

GİRİŞ

2020 yılı bilgi ve iletişim teknolojileri açısından bu yeni yüzyılda benzeri görülmemiş bir hızla ilerleyen birkaç önemli dijital yeniliğin eşzamanlı olgunlaşmasını getirdi. Teletıp yöntemlerinin yaygınlaşmaya başlaması, 5G kablosuz ağların geliştirilmesi, makine öğrenimi ve derin öğrenme gibi yapay zeka yaklaşımları endüstriyel alanların yanı sıra sağlık alanında da yeni fırsatlar için olağanüstü bir ekosistem yarattı (1). Bu gelişmeler hastalıkların tanı, tarama ve izlem süreçlerini temelden değiştirmekle birlikte tedavi süreçlerinin daha fazla hassaslaşması ve kişiselleşmesine yol açabilir. Bahsedilen gelişmeler, artan ve yaşlanan nüfusa yönelik adil, evrensel ve sürdürülebilir sağlık hizmetlerinin planlanması ve geliştirilmesi için sağlık hizmet sunucularına ve politika yapıcılara karşılaşılabilecek sorunlara yönelik bir çıkış noktası sunabilir.

YAPAY ZEKA, MAKİNE ÖĞRENİMİ VE DERİN ÖĞRENME

Yapay zeka kavramı ilk olarak 31 Ağustos 1955'te insan davranışını taklit etmeye yarayan teknolojiye atıfta bulunarak kullanılmıştır (2). Yapay zekanın bir alt alanı olarak, sistemlerin programlanmak yerine otomatik olarak deneyimlerden öğrenmesinin önemini vurgulayan makine öğrenimi 1959'da Arthur Samuel tarafından kavramsallaştırıldı (3). Makine öğreniminde temel amaç, bilgisayara girilen belirli miktarda veriye dayalı olarak bir algoritma oluşturmak ve sonrasında bu algoritmaya dayalı olarak tahminleri iyileştirmektir. Makine öğreniminde tahminleri iyileştirmek için denetimli ve denetimsiz öğrenme olmak üzere 2 tür öğrenme süreci vardır. Denetimli öğrenmede, verilere bilgisayara girildikçe etiketler atanırken, denetimsiz öğrenmede cihaz etiketlenmemiş verilerden kendi algoritmasını oluşturur. Makine öğreniminin bir alt alanı olan

¹ Uzm. Dr., Kırklareli Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Göz Hastalıklar Kliniği, busrengin@hotmail.com

derin öğrenme makine öğreniminin aksine çıktı oluşturmak için birden çok katman kullanarak bilgi teknolojilerinde büyük atılımlar başlattı. Derin öğrenme, insan beynine benzer şekilde sinir ağlarını kullanarak çoklu işleme katmanlarından gelen verilerdeki temel özellikleri inceleyebilir ve kendi algoritmasını oluşturmak için her eğitim döngüsünde kendini geliştirebilir. (4). 2010'lardan günümüze derin öğrenme özellikle görüntü ve konuşma tanıma başta olmak üzere birçok alanda büyük ilgi topladı (5). Diğer birçok alanda olduğu gibi derin öğrenme tıp alanında da önemini arttırmaktadır. Tıbbi uygulamalarda derin öğrenme görüntü temelli alanlarda daha etkilidir. Akciğer grafilerinden tübrekülozu ve cilt fotoğraflarından malign melanomu saptayarak kendini kanıtlamıştır (6,7).

OFTALMOLOJİDE YAPAY ZEKA

Tıp alanında her geçen gün daha yaygınlaşan ve gelişen yapay zeka çalışmalarından oftalmoloji de payını almaktadır. Şimdiye kadar oftalmologlar çeşitli oküler hastalıkların klinik özelliklerine, alana özgü birçok cihazda yapılan testlere ve sağlıklı bir göz ile hastalıkların evrelerinde oluşan kayda değer farklara dayanarak teşhis izlem ve tedavi kararı almışlardır. Yapay zeka potansiyel olarak oftalmologları bu rutin görevlerden kurtaracak ve tanı, izlem ve tedavi kararlarında destek olabilecek gelişmekte olan bir disiplindir. Oftalmolojide, optik koherens tomografi (OKT), renkli fundus fotoğrafı ve görme alanı gibi görüntü temelli çok sayıda dijital tekniğin olması ve sağladıkları devasa veri tabanı düşünüldüğünde, oftalmoloji yapay zeka çalışmaları ve kullanımı için oldukça etkili bir disiplin olacaktır. Yapay zekanın günümüz oftalmoloji perspektifinde diyabetik retinopati (DR), yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), glokom, prematüre retinopatisi (ROP), nöro-oftalmoloji ve göz hareket çalışmaları ile ön plana çıktığı ancak gelecek dönemlerde günlük pratiğimizde daha çok yer alabileceği düşünülmektedir.

DR, diyabetli kişilerde retinanın küçük damarlarını etkileyen bir hastalıktır. Küresel olarak 2040 yılına kadar 600 milyon insanın diyabet hastası olacağı ve üçte birinin ise diyabetik retinopatiye sahip olacağı öngörülmektedir (8). Diyabetik retinopati için tarama ile zamanında tedavi oluşturulması körlüğün önlenmesi için evrensel olarak kabul edilen bir stratejidir. Etkilediği ve etkilemesi potansiyel nüfus ile klinik pratikte yaygın karşılaşılması ve tanı yöntemlerinin görsel temelli oluşu nedeni ile DR yapay zeka çalışmalarında önemli bir rol almıştır. Günümüzde yapay zeka ile oluşturulmuş DR taraması ve fundus görün-

tülerinde evreleme tıpta en umut verici yapay zeka araçlarından birisidir. Son yıllarda birçok çalışma bu tür sistemlerin klinisyenlerin performansı ile tutarlı bir şekilde eşleşebileceğini, bazen onlardan iyi performans gösterebileceğini ve mevcut tarama yöntemlerinden daha uygun maliyetli ve geniş kapsamlı olabileceğini belirtmişlerdir (9,10). Yapay zeka yazılımı kullanan ilk FDA onaylı cihaz olan IDx-DR bu alanda geliştirildi. Abramoff ve ark.(11) yaptıkları çalışmada DR hastalarını Amerikan Oftalmoloji Akademisi sınıflamasına göre hafif, ileri DR ve retinopatisi olmayanlar olarak gruplandırdı. Çalışma sonuçlarında cihazın duyarlılığı %96,8 ve özgüllüğü %87 olarak saptandı. Başka bir derin öğrenme sisteminde sevk edilebilir DR'yi tespit etmede duyarlılığın %90,5 özgüllüğün %91,6 olduğu bildirilmiştir (12). Bu iyi verilere rağmen yapay zeka sistemleri gerçek dünyada DR taramasında test edilmemiştir. Farklı etnisite ve farklı kameralar kullanarak çekilen retinal görüntülere genellenebilirliği hala belirsizliğini korumaktadır.

YBMD, küresel olarak yaşlı popülasyonda görme bozukluğunun önemli bir nedeni olmakla birlikte gelişmiş ülkelerde 50 yaş üzeri kişilerde geri dönüşümsüz görme kaybının ana sebebidir. Amerikan Oftalmoloji Akademisi orta dereceli YBMD hastalarının en az 2 yılda 1 görülmesini önermektedir. 2040 yılına kadar 288 milyon bireyin bazı YBMD formlarına sahip olabileceği öngörülmektedir (13). Yaşlanan nüfusla birlikte göz kliniklerinde daha fazla YBMD hastasına erken ulaşabilmek için yapay zeka temelli tarama sistemleri yüksek verim oluşturabilir. DR'den farklı olarak YBMD'de birçok makale girdi olarak fundus görüntüleri yerine OKT görüntülerini kullanmıştır. De Fauw ve ark.(14) çalışması hem metodoloji hem de sonuçlar açısından şimdiye kadar en iyi makalelerden birisidir ve yapay zekanın bir uzman doktorun sonuçlarına benzer sonuçları olduğu bildirilmiştir. Bazı yazarlar YBMD ilerlemesini öngörmeye çalıştılar. Örneğin Bhuiyan ve ark.(15) fundus görüntülerinde ileri YBMD insidansını tahmin etmeye çalıştılar ve %86,36 bir doğruluk elde ettiler. Yim ve ark. (16) ise OCT görüntülerini kullanarak ikinci gözde yaş tip YBMD ilerlemesini tahmin etmeye çalıştılar ve %80 duyarlılık, %55 özgüllük saptadılar.

Glokom gözde aköz hümor biriktikçe göz içi basıncın artması sonucu hasar gören optik sinirin bir hastalığıdır. 2040 yılında glokomlu insan sayısının 111,8 milyona yükseleceği öngörülmektedir (17). Glokomda erken tanı ve tedavinin önemi yapay zeka araştırmacılarının ilgisini çekmiştir. Bu bağlamda yapay zeka uygun ve maliyet etkin taramanın yaygınlaştırılmasına ve erken tedavinin optimize edilmesine yardımcı olabilir. 2018'de sevk edilebilir glokomatöz optik

nöropatiyi tanımlamak amacıyla yapılan bir çalışmada %95 hassasiyet, %92 özgülük saptandığı bildirildi (18).

ROP, dünya çapında yıllık 32.000 ROP ilişkili körlük insidansı ile çocukluk çağının önemli körlük nedenlerinden birisidir (19). Doğrudan oftalmoskopik muayene veya dijital fundus fotoğrafı ile değerlendirme ROP'un erken belirtilerini saptayabilir ve ROP bağımlı körlük engellenebilir (20,21). ROP muayenesinin subjektif olması ve ROP muayenesi yapacak deneyimli oftalmologlarının sayısının azlığı neticesinde ROP tanısının erken evrede konulabilmesi güçleşmektedir ve bu durum yapay zeka temelli çalışmaların bu konuya yoğunlaşmasına yol açmıştır. Brown ve ark. (22) yapay zeka temelli sistem ile yaptıkları çalışmada sekiz ROP uzmanından altısını geride bırakacak sonuçlar aldıklarını bildirdiler.

Nöro-oftalmoloji alanında da yapay zeka çalışmaları artış göstermektedir. Örneğin papilödem tespiti için kullanılan bir yapay zeka sisteminin, %84,7 doğruluk ile 25 yıldan uzun mesleki deneyimi olan 2 nöro-oftalmolog kadar iyi olduğu belirtilmiştir (23) Yapılan başka bir çalışmada optik disk solukluğunu fundus fotoğrafından tespit etmek için dizayn edilmiş yapay zeka temelli sistemin %95,3 hassasiyet ve %96,7 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (24). Yang ve ark. yaptığı bir çalışmada glokomatöz optik nöropati ve glokomatöz olmayan optik nöropati duyarlılıkları yapay zeka temelli sistem ile %92,5 ve %86,4 olarak gösterilmiştir (25).

Tüm bunların yanı sıra yapay zeka ile göz hareket bozukluklarının tanısı üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Almeida ve ark. (26) 40 yetişkin hastanın 5 bakış pozisyonunda klinik fotoğrafları ile şaşılık saptanması üzerine bir yapay zeka sistemi geliştirdiler. Yapılan bu çalışmanın oküler hiza bozukluğunu saptamada doğruluğu ekzotropyada %100, ezotropyada %88, hipertropyada %80, hipotropyada %83 olarak bildirilmiştir. Zheng ve ark.(27) birincil bakış fotoğraflarına dayalı olarak çocuklarda yatay şaşılığın taranması için bir yapay zeka sistemi geliştirdi. Algoritmanın %95 doğruluk oranı ile yerel oftalmologlardan daha iyi bir doğruluk oranı elde ettiği bildirildi.

SONUÇ

Özellikle derin öğrenme başta olmak üzere yapay zeka diğer alanlarda olduğu gibi tıp alanında da bir devrim yaratmaktadır. Oftalmoloji için DR ve ROP başta olmak üzere birçok retinal hastalığın tanısında kabul edilebilir sonuçlar

bildirilmiştir. Gelecekteki araştırmalar, farklı yapay zeka sistemlerinin hem klinik faydasını hem de maliyet etkinliğini ortaya koymalıdır. Yapay zeka sistemlerinin klinik pratikte kabulünü sağlamak için yapay zekanın gizemli doğasını çözmeye yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Yapay zekanın klinik pratiğe girmesinde engeller mevcut olsa da önümüzdeki yıllarda tıp ve oftalmoloji pratiğini etkileyecektir. Yaşlanan dünya nüfusunun sağlık hizmetlerinin sürdürülmesi ve gelişmesinin cevabı yapay zeka teknolojilerinde saklı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ting DSW, Carin L, Dzau V, et al. Digital technology and COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(4):459-461. doi:10.1038/s41591-020-0824-5.
2. McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, et al. A Proposal for the Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence. *AI Magazine*. 2006;27(4):12. doi:10.1609/aimag.v27i4.1904.
3. Samuel AL. Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers. *IBM Journal of Research and Development*. 1959;3(3):210-229. doi:10.1147/rd.33.0210.
4. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. doi:10.1038/nature14539.
5. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: An overview. *Neural Networks*. 2015;61:85-117. doi:10.1016/j.neunet.2014.09.003.
6. Lakhani P, Sundaram B. Deep Learning at Chest Radiography: Automated Classification of Pulmonary Tuberculosis by Using Convolutional Neural Networks. *Radiology*. 2017;284(2):574-582. doi:10.1148/radiol.2017162326.
7. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-118. doi:10.1038/nature21056.
8. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. doi:10.2337/dc11-1909.
9. Arsalan M, Owais M, Mahmood T, et al. Aiding the diagnosis of diabetic and hypertensive retinopathy using artificial intelligence-based semantic segmentation. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9). doi:10.3390/jcm8091446.
10. Gunasekaran D v., Ting DSW, Tan GSW, et al. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening, prediction and management. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2020;31(5):357-365. doi:10.1097/ICU.0000000000000693.
11. Abramoff MD, Lou Y, Erginay A, et al. Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(13):5200. doi:10.1167/iovs.16-19964.
12. Ting DSW, Cheung CY-L, Lim G, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*. 2017;318(22):2211. doi:10.1001/jama.2017.18152.

13. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(2):e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
14. de Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nature Medicine*. 2018;24(9):1342-1350. doi:10.1038/s41591-018-0107-6.
15. Bhuiyan A, Wong TY, Ting DSW, et al. Artificial Intelligence to Stratify Severity of Age-Related Macular Degeneration (AMD) and Predict Risk of Progression to Late AMD. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(2):25. doi:10.1167/tvst.9.2.25.
16. Yim J, Chopra R, Spitz T, et al. Predicting conversion to wet age-related macular degeneration using deep learning. *Nature Medicine*. 2020;26(6):892-899. doi:10.1038/s41591-020-0867-7.
17. Tham Y-C, Li X, Wong TY, et al. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
18. Li Z, He Y, Keel S, et al. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1199-1206. doi:10.1016/j.ophtha.2018.01.023.
19. Blencowe H, Moxon S, Gilbert C. Update on Blindness Due to Retinopathy of Prematurity Globally and in India. *Indian Pediatrics*. 2016;53 Suppl 2:S89-S92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27915313>.
20. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(8):1110. doi:10.1001/archophth.119.8.1110.
21. Good W v., Hardy RJ, Dobson V, et al. Final Visual Acuity Results in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(6):663. doi:10.1001/archophthalmol.2010.72.
22. Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(7):803. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1934.
23. Biousse V, Newman NJ, Najjar RP, et al. Optic Disc Classification by Deep Learning versus Expert Neuro-Ophthalmologists. *Annals of Neurology*. 2020;88(4):785-795. doi:10.1002/ana.25839.
24. Yang HK, Oh JE, Han SB, et al. Automatic computer-aided analysis of optic disc pallor in fundus photographs. *Acta Ophthalmologica*. 2019;97(4):e519-e525. doi:10.1111/aos.13970.
25. Yang HK, Kim YJ, Sung JY, et al. Efficacy for Differentiating Nonglaucomatous Versus Glaucomatous Optic Neuropathy Using Deep Learning Systems. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;216:140-146. doi:10.1016/j.ajo.2020.03.035.
26. Sousa de Almeida JD, Silva AC, Teixeira JAM, et al. Computer-Aided Methodology for Syndromic Strabismus Diagnosis. *Journal of Digital Imaging*. 2015;28(4):462-473. doi:10.1007/s10278-014-9758-0.
27. Zheng C, Yao Q, Lu J, et al. Detection of Referable Horizontal Strabismus in Children's Primary Gaze Photographs Using Deep Learning. *Translational Vision Science & Technology*. 2021;10(1):33. doi:10.1167/tvst.10.1.33.

Bölüm 9

OKÜLER YÜZEY SKUAMÖZ NEOPLAZİLER

Ceyda BAŞKAN¹

GİRİŞ

Kornea ve konjonktivanın skuamöz lezyonları hem oküler hem de sistemik morbidite ve mortaliteye neden olması açısından oldukça önemlidir. Lee ve Hirst ilk defa 1995'de tüm konjonktival skuamöz tümörleri tanımlamak için oküler yüzeysel skuamöz neoplazi (OYSN) terimini kullanmışlardır (1). Konjonktival intraepitelial neoplazi (KİN), skuamöz hücreli karsinoma in situ ve invaziv skuamöz hücreli karsinom bu spektrum içerisinde yer alırlar. OYSN hafif orta şiddetli displaziden tam kalınlıkta epitelial displaziye (karsinom in situ) ve hatta invaziv skuamöz hücreli karsinomaya (SCC) kadar değişen görünümde olabilir. KİN, displastik hücrelerin bazal tabakadan başlayarak tüm konjonktival epiteli aşamalı olarak işgal etmesiyle karakterizedir. Bu displastik hücreler tüm epiteli kapladığında, ancak bazal membran intakt kaldığında lezyon skuamöz hücreli karsinoma in situ olarak adlandırılır. Bazal membran bütünlüğü bozulup konjonktivanın stromal tabakası tutulduğunda tanı artık invaziv skuamöz hücreli karsinomdur. Skuamöz neoplazmalar konjonktivayı veya korneayı ayrı ayrı tutabilir, ancak daha yaygın olarak konjonktivadan başlar ve limbus boyunca uzanır ve komşu korneayı tutar (2).

EPİDEMİYOLOJİ

OYSN, USA' de ve Avustralya'da, yılda 100.000 kişide 0.03'ten 1.9'a kadar değişen derecede insidansı ile oldukça sık görülen bir oküler tümördür. Sahra altı Afrika'da, insidans yılda 100.000 kişide 1.6-3.4'tür. Bu iki popülasyon grubu arasındaki büyük fark, büyük ölçüde Sahra altı Afrika'da, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pandemisine bağlıdır. Afrika'da hastalık prevalansı kadınlarda daha yüksektir ve bu muhtemelen bu grupta insan papilloma virüsü (HPV) ve HIV'in daha yüksek prevalansı ile ilişkilidir. OYSN'nin klinik görünümünde iki patern tanımlanmıştır. Birincisi, HIV ve HPV'nin ilişkili olmadığı ılıman iklim-

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, ceydaydin@hotmail.com

lerdeki yaşlı beyaz erkeklerde görülen patern, ikincisi ise HIV ve HPV'nin daha yaygın olduğu tropik iklimlerde daha genç yaşta hasta popülasyonunun etkilendiği paterndir. HIV ve HPV nin yanında ultraviyole-B (UVB) radyasyonu, da ana risk faktörlerinden biridir (3,4,5).

PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Korneal limbus, konjonktiva ve kornea arasındaki geçiş zonudur. Kök hücreleri limbusda yerleşim gösterir, kornea epitelinin devamlı olarak yenilenmesinden ve korneanın konjonktivalizasyonunun engellemesinden sorumludur. Kök hücreleri nazal limbusda çok yoğundur ve OYSN'nin en sık görüldüğü lokalizasyonu oluşturur. OYSN epitelin bazal tabakasından gelişir, bazal membranı geçip invaziv SCC'ye dönüşmeden tüm epiteli tutar. DNA hasarı, DNA tamir yetersizliği ve immünitinin zayıflaması OYSN gelişiminden sorumludur. DNA hasarı OYSN'den sorumlu ana faktördür ve genetik ve epigenetik hasar olarak ikiye ayrılabilir. Genetik hasar öncelikle onkogenleri ve tümörü baskılayıcı genleri içerir, epigenetik faktörler ise hücre fonksiyonlarını etkiler ve DNA mutasyonlarına neden olabilir. DNA hasarından sorumlu iki ana faktör ultraviyole (UV) radyasyon ve HPV enfeksiyonudur. Hem UVA hem UVB hasara neden olabilir. Ancak sadece UVB, OYSN patogenezinde sorumlu tutulmuştur. UVA, DNA sarmalında kopmalara neden olabilecek reaktif oksijen oluşumuna neden olur. Ancak bu tamir edilebilir ve OYSN'ye neden olmaz. UVB ise tümör baskılayıcı p53 geninde hasara neden olarak tamir mekanizmalarını bozar (3). HPV, çift sarmallı DNA virüsüdür ve küresel prevalansı %1-26 arasında değişir. Mukozal ve kUtanöz tipleri mevcuttur. Mukozal tipi serviks kanseri ile ilişkili yüksek ve düşük risk olarak tekrar gruplandırılabilir. HPV epiteliotropik bir virüsdür ve korneal limbus gibi geçiş mukoazal yüzeylere ilgi gösterir. Enfeksiyona neden olabilmesi için epitel yüzeyinde hasar olması gerekmektedir, sonrasında bazal membranı işgal edip epitel hücreleri enfekte eder ve hücre nükleusuna entegre olur. UVB maruziyeti de bu virüsü aktive eder. HPV asıl onkojenik etkisini retinoblastoma ve p53 genini bloke etmesiyle gösterir. Özellikle p53 geninin mutasyonları, DNA instabilizasyonuna ve hücre sel onarım mekanizmasının başarısızlığına neden olur (7).

İmmün sistem tümör hücrelerinin tanınmasında ve yok edilmesinde önemlidir. Ultraviyole radyasyon hücre sel bağışıklığı baskılar ve HIV enfeksiyonu da bağışıklığın devamlılığını bozar. HIV enfeksiyonu ayrıca HPV gibi diğer onkojenik viruslarla sıklıkla beraberlik gösterir ve kronik enflamasyona neden olarak onkojenik etkisini artırır.

Vitamin A oküler yüzeyin bütünlüğünü sağlamada, bağışıklığın dengede kalmasında ve kök hücre farklılaşmasında önemli rol oynar. Bu nedenle vitamin A eksikliği epitel bütünlüğünün bozulmasına, HPV invazyonunun kolaylaşmasına, hücresel bağışıklığın bozulmasına ve sonunda kök hücre hasarına neden olabilmektedir (8). HIV enfeksiyonu da hem vitamin A eksikliği hem de HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (9).

Sonuç olarak onkojenik süreç, UVB radyasyonunun yaptığı genetik hasar ve latent HPV'nin aktivasyonunu ile başlar. HPV enfeksiyonunun neden olduğu onkoproteinler mutasyona uğramış hücrelerin yok edilmesini engeller ve kontrolsüz çoğalma başlar. HIV enfeksiyonu, UVB, vitamin A eksikliği tümör kontrol mekanizmalarını zayıflatır.

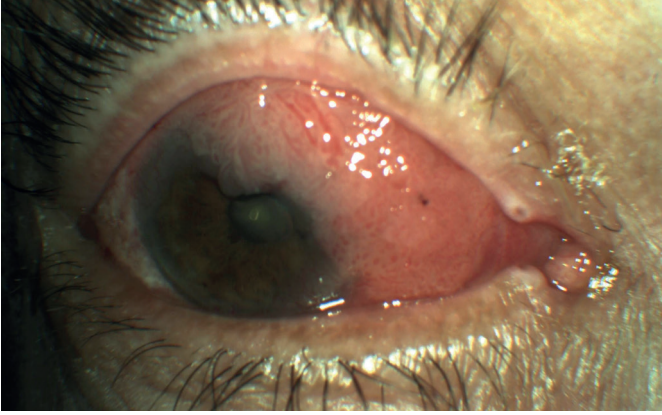
Bunların yanı sıra, benign müköz membran pemfigoid, kronik blefarokonjonktivit, atopik ekzema, pterijyum ve pinguekula gibi Kronik oküler enflamasyon da OYSN için risk faktörüdür. Vernal keratokonjonktivit ve beraberinde kullanılan topikal steroidler limbal hücrelerde mutasyonlara neden olup OYSN'ye sebep olabilecek lokal immünsüpresyon durumu oluşturabilir. Organ nakli sonrası görülen immünsüpresyon HPV-bağlı malignensilerde artış yapabildiği de raporlanmıştır. Lösemi ve lenfoma da OYSN ile beraber görülebilmektedir. Kseroderma pigmentozum, DNA tamir mekanizmalarında bozulma ile karakterizedir ve bu hastalarda UV ışık ile artmış DNA hasarı mevcuttur. Bu nedenle bu hastalarda kutanöz ve konjonktival malignensi riski artmış bulunmaktadır (10).

KLİNİK GÖRÜNÜM

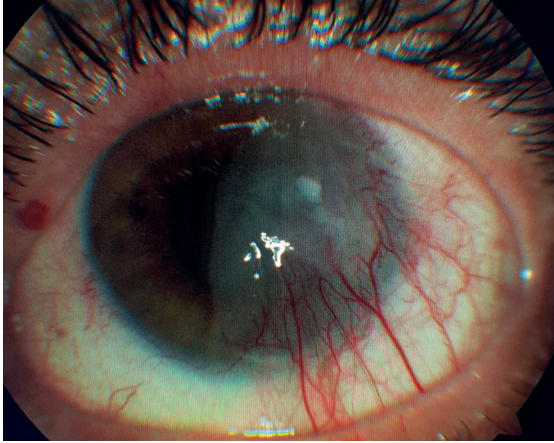
Klinik olarak, konjonktival epitelyal displazi, karsinoma in situ ve invaziv SCC ayırımını yapmak kolay olmayabilir. Genellikle bu lezyonlar interpalbebral aralıkta limbus bölgesinde yerleşim gösterse de konjonktivanın herhangi bir yerinde veya korneada da bulunabilir.

OYSN yabancı cisim hissi, kızarıklık, irritasyon ve değişen derecede görme kaybı ile karakterizedir. Hastaların semptom süresi ortalama 3 aydır ve 6 ay içinde sağlık merkezine başvururlar. Büyüme hasta tarafından fark edilebileceği gibi klinik muayene ile de anlaşılabilir. Lezyonun makroskopik görünümü tipik olarak kabarık, sağlıklı konjonktivadan iyi sınırlı ayrılmış, değişen derecelerde pigmentasyon gösteren ve besleyici damar varlığı ile karakterizedir. Çoğunlukla nazal limbusda komşu kornea ve konjonktivaya uzanım gösterir (1). Morfolojik olarak OYSN üç şekilde karşımıza çıkmaktadır: plakoid, nodüler ve diffüz (5). Plakoid lezyonlar da jelatinöz, lökoplakik ve papilliform olarak tekrar üçe ayrılabilir. Je-

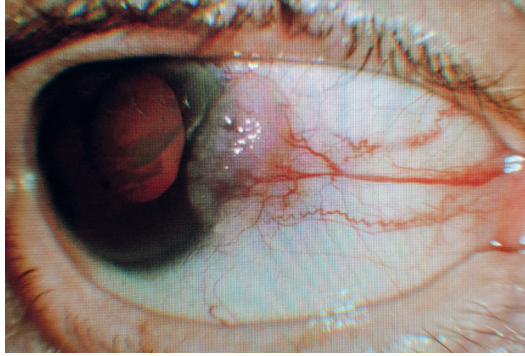
latinöz lezyonlar vasküler yapısıyla en sık görülendir. Lökoplakik formdaki beyaz görünüm üzerindeki yoğun miktardaki keratinden kaynaklanır. Papilliform lezyonlar ise tomurcuklanma şeklindedir. Nodüler lezyonlar daha sınırlı olmakla beraber etrafındaki konjonktivaya uzanacak şekilde hızla büyüyebilirler ve SCC ile ilişkilidirler. Yüksek metastaz ve rekürrens riski olmakla beraber daha az sıklıkta görülürler. Diffüz lezyonlar OYSN'nin en nadir formu olup daha düz ancak kornea ve konjonktivada daha yaygın yer tutarlar ve ilk etapta kronik konjonktivit gibi karşımıza çıkabilirler (Şekil 1). OYSN 'nin korneal uzanımı yüzeyde gri epitelyal opaklık olarak görülür (11) (Şekil 2). İlk tanıda skleral invazyon %30-37, intraoküler invazyon %11, orbital invazyon %11-15 civarında görülür (12).



Şekil 1. Diffüz oküler yüzey neoplazisi



Şekil 2. Oküler yüzey neoplazisi korneal yayılımı



Şekil 3,4,5. Oküler yüzey neoplazisi ön segment görünümü: mavi ok hiperreflektif kalınlaşmış epiteli gösterir, kırmızı ok normal epitelden anormal epitele geçiş alanını gösterir

OYSN, Amerikan Kanser Komitesi tarafından tümör, lenf nod, metastaz (TNM) sınıflandırmasına (Tablo 1) göre evrelendirilir (13). Bu sınıflamada tüm KİN lezyonları tümör in situ (Tis) aşamasına girer, sadece invasiv skumöz hücreli karsinom T1-T4'de evrelendirilir. Bowman tabakasında (ultrason biyomikroskopisinde veya cerrahi sırasında fark edilebilir) hasar yoksa korneaya uzanım invazyon olarak değerlendirilmez.

Tablo 1. Amerika Birleşik Kanser Komitesi oküler yüzey neoplazm evrelemesi

T KATEGORİ	T KRİTERİ
T X	Primer tümör değerlendirilemiyor
T 0	Primer tümör yok
T is	Karsinoma in situ
T1	Tümör (çapı en geniş yerde ≤5mm) konjonktival bazal tabakayı aşmış ancak komşu dokulara yayılmamış
T2	Tümör (çapı en geniş yerde >5mm) konjonktival bazal tabakayı aşmış ancak komşu dokulara yayılmamış
T3	Tümör komşu dokulara yayılmış (orbita hariç)
T4	Tümör orbitaya yayılmış
T4a	Tümör kemik invazyonu olmadan orbital yumuşak dokulara yayılmış
T4b	Tümör kemiğe yayılmış
T4c	Tümör komşu paranasal sinüslere yayılmış
T4d	Tümör beyne yayılmış

Kaynak: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. AJCC cancer staging manual. Cham:Springer; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>

TANI

Klinik Tanı

Konjonktival tümörler birbirleriyle benzerlik gösterir ve intraepitelyal lezyonu invasiv skuamöz neoplaziden hatta bazen pterijyum veya pinguekuladan ayırt etmek zor olabilir. Floresein ve rose bengal boyama lezyon sınırlarını belli etmede yardımcı olabilir. Ön segment optik koherens tomografisi, konfokal biyomikroskopi, ultrason biyomikroskopisi tanıda yardımcı olabilir. Ön segment optik koherens tomografide görüntüler, normal ve etkilenen epitel arasında ani bir

geçiş mevcuttur ve hiperreflektif epitel ciddi şekilde kalınlaşmıştır (14) (Figure 3,4,5). Ancak kesin tanı histolojik inceleme ile mümkündür (3).

Sitolojik Tanı

Eksfoliyatif sitolojide platin spatül, fırça ve pamuk uç kullanılarak konjonktiva yüzeyinden hücre elde edilir ve bu hücreler Papanicolaou ve Giemsa ile boyanıp incelenir (15). Bu sayede lezyonun sitolojik yapısı incelenir ve özellikle kolay uygulanabilir bir yöntem olmasından dolayı tedavi sonrası takip kolaylaşır. Bununla beraber yüzeysel dokudan örnek alındığı için sadece keratinize hücreler alınıp tümör hücreleri alınamamış olabilir. Ayrıca tümör invazyonu hakkında bilgi vermemesi de dezavantajını oluşturur. Konjonktivadan bir başka hücre toplama yöntemi impresyon sitolojisidir ve çeşitli filtre kağıtlarla, selülöz asetat filtre kağıdı gibi, oküler yüzeyden kolayca hücre alınır ve fiksasyon sonrası boyama yapılır.

Histopatolojik Tanı

Sadece histopatolojik inceleme insizyonel veya eksizyonel biyopsi sonrası OYSN spektrumundaki lezyonları kesin olarak ayırt edebilmektedir.

Dİsplastik lezyonlar hafif, orta veya ciddi derecede hücresel atipi gösterir ve epiteli bazal tabakadan başlayarak değişen derecedeki kalınlıkta tutar. Karsinoma in situ SCC' nin tüm özelliklerini gösterir ancak bazal membran henüz aşılmamıştır. İnvaziv SCC'de bazal membran aşılmış, konjonktivanın subepitel stroması tutulmuştur. Konjonktival SCC'lerin çoğu iyi diferansiyedir ve yüzey keratinizasyonu gösterir. Tümör değişen derecelerde sellüler pleomorfizm, boyut değişikliği ve hücre yapısında bozulma gösterir. OYSN'ler melanositlerin çoğalmasına bağlı olarak pigmentasyon da gösterebilir. 3 tip konjonktival SCC'lerin 3 tipi agresif seyir gösterir.

Spindle hücreli SCC, fibroblastlardan ayırımı kolay olmayan iğsi hücreler içerir. Mucoepidermoid SCC'de skuamöz hücrelerin yanında müköz salgılayan hücreler eşlik eder. Adenoid SCC ise oldukça agresif seyir izler. Göz küresi, orbital dokular, lenfatik ve uzak metastaz yapabilir (3).

TEDAVİ

OYSN yönetimi cerrahi ve medikal olarak ikiye ayrılabilir. Cerrahi, tedavinin temelini oluştururken topikal kemoterapötik ajanlar da yaygın olarak kullanılmaktadır.

Cerrahi Yönetim

OYSN'nin cerrahi eksizyonu, limbusun dört saat kadranı veya daha azını kaplayan veya bazal çapı 15 mm veya daha az olan tümörlerin tedavisinde altın standard olmayı sürdürmektedir. Tümör bütünlüğünü bozmadan en az 3-4 mm cerrahi sınır bırakmak önerilmektedir (2).

Metilen mavisi ve rose bengal boyası ile cerrahi sırasında makroskopik tümör sınırları anlaşılabilir. Ön segment OKT de artık OYSN tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda cerrahi sırasında ve öncesinde elde edilen görüntüler tümörün uzanımını gösterebilmekte ve cerrahi sınır güvenliğinde yol gösterici olmaktadır (16).

OYSN, korneaya uzanım gösterdiğinde alkol ile epitelyektomi ardından kresent bıçak yardımıyla Bowman tabakasına zarar vermeden limbusa doğru kornea kazınmalıdır. Bare sklera bırakılarak 3-4 mm cerrahi sınır ile tümör çıkarılmalıdır. Skleral invazyon varlığında 0.2 mm derinlikte lamellar sklerektomi yapılmalıdır. Krioterapi, tümör hücrelerini termal hasara uğratarak rezidü hücreleri ortadan kaldırır. Kriyoterapi sırasında konjonktiva kalıdırılarak dokunun iç kısmına yapılmalıdır, skleradan uzak durulmalıdır. Fazla uygulandığında ön üveit, katarakt, hipotoni, korneal vaskülarizasyon ve hemoraji riski mevcuttur (2). Son olarak oluşan defekt onarılmalıdır. Defekt küçükse primer iyileşmeye bırakılabilir ancak büyükse konjonktival otograft, amniyon membran kullanılabilir. Primer limbal kök hücre nakli yaygın OYSN'lerde limbal kök hücre kaybını önlemek için uygulanmalıdır. Cerrahinin en önemli komplikasyonu rekürrens, enfeksiyon, skar oluşumu ve limbal kök hücre kaybıdır (17). Cerrahi sonrası rekürrens genellikle ilk 2 yıl içerisinde oluşmaktadır ve cerrahi sınır pozitifse rekürrens riski %56'ya kadar çıkabilmektedir. Kriyoterapi rekürrensi engellemektedir. Adjuvan kemoterapi ve adjuvan proton radyoterapi özellikle SSC'li hastalarda rekürrensi azaltmaktadır (18). Enükleasyon tümör globa uzanım gösterdiğinde (mukoepidermoid ve spindle hücreli karsinoma) uygulanması gerekebilir (19). Küçük tümörlerde cerrahi oldukça etkili bir yöntemdir ve medikal tedavi ile benzer rekürrens oranlarına sahiptir.

Medikal Tedavi

ÖS-OKT, konfokal mikroskopi and impresyon sitoloji gibi daha az invasiv tanı yöntemleri sayesinde daha konservatif tedavi modelleri uygulanabilmektedir. İnterferon- α 2b (IFN), 5-fluorouracil (5FU) ve mitomycin C (MMC) OYSN tedavisinde kullanılan topikal kemoterapötik ajanlardır (20). Topikal tedavi cer-

rahi risklerini engellemekle beraber tüm oküler yüzeyin tedavisini de sağlamaktadır. Korneaya uzanan tümörlerde cerrahi sırasında kornea hasarını engeller ve iyi görme sonuçları sağlar. Bu tedavilerin en önemli dezavantajı uzun süreli terapi gerektirmesi ve hasta uyumunun gerektirmesidir (21).

MMC alkilleyici bir ajandır ve oftalmolojide glokom, refraktif ve OSYN cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MMC hızlı çoğalan hücreleri etkiler ve aerobik ve anaerobik yollar üzerinden DNA hasarı oluşturur. MMC'ye bağlı değişiklikler oküler yüzeyde 8 aya kadar kalabilir ve özellikle impresyon sitolojini değerlendirirken dikkate alınmalıdır (21). MMC neoadjuvan, adjuvan veya primer tedavi olarak kullanılabilir. %0.02 veya 0.04 olarak iki ayrı konsantrasyonda ve günde dört kez kullanılır. Toksikite riskinden dolayı 1 hafta verilip 1 hafta ara verilerek ilaç uygulanır. 1 hafta kullanılıp 3 hafta ara verilen veya 14 gün devamlı kullanılan rejimlerde vardır (genellikle %0.02 konsantrasyonlarda) (22). MMC neoadjuvan olarak cerrahi öncesinde tümör boyutlarını küçültmek için de kullanılmaktadır ve bu yaklaşım cerrahi sırasında çevre dokulara ve özellikle limbal kök hücre kaybını engellemede çok etkilidir (23). Adjuvan MMC cerrahi sırasında %0.02 lik MMC bare skleraya 2.5 dakika bekletilerek ya da sonrasında damla formunda uygulanır. Adjuvan MMC ile kriyoterapi uygulanmadığında ve cerrahi sınır pozitif olduğunda bile 5 yıllık izlemlerde rekürens bildirilmemiştir. Bu özellikle kriyoterapinin kullanılmadığı durumlarda rekürensleri engellemede oldukça başarılıdır. MMC tek başına primer tedavide kullanıldığında bile %76-100 oranında tümör rezölasyonu, %0-35 oranında rekürens sağlamaktadır (25). En yaygın yan etkiler arasında limbal kök hücre kaybı, punktal stenoz, oküler yüzey hasarı, kapak toksisitesi, konjonktival enjeksiyon, epifora, tekrarlayan kornea erozyonu ve punktat keratopati yer almaktadır (22, 23, 24,26).

5FU, primidine analogudur, hızlı çoğalan hücreleri etkiler ve MMC ye göre yüzey toksisitesi daha düşüktür. Glokom ve OYSN cerrahisinde kullanılmaktadır. %1 lik dozda 1 hafta kullanılıp 3 hafta ara verilerek, 1 ay kullanılıp 1 ay ara verilerek veya 3gün kullanılıp 4 gün ara verilerek kullanılabilir. Primer tedavide kullanıldığında %82-100 tümör rezölasyonu, %7-43 oranında rekürens bildirilmiştir. 5 FU MMC ye göre daha ucuz ve daha az yan etkilere sahiptir ancak daha uzun süre tedavi gerektirmektedir (27,28). Interferonlar anti viral, antiproliferatif, immunomodulatory and cytotoxic özellikleri olan sitokinlerdir. 3 farklı tipi vardır ve tip1 (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) enfeksiyon ve neoplazmalarda aktivite gösterir. Recombinant IFN- α 2b (IFN) OYSN ve limbal kök hücre kaybında sık-

lıkla kullanılmaktadır. OYSN HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve IFN'nin anti-viral aktivitesinin, OYSN'deki antitümör etkilerinde rol oynadığı düşünülmektedir. En sık kullanılan rejim 1 million IU/ml, günde 4 kez 1-3 ay arasında tümör rezolüsyonu sağlanana kadar kullanımıdır. IFN neoadjuvant olarak cerrahi öncesinde ve adjuvan tedavide cerrahi sonrasında kullanılabilir. Tümör rezolüsyonu %68-100 rekürens %0-9 oranındadır (29,30). MMC hızlı tümör rezolüsyonu sağlasa da yan etkileri IFN göre çok fazladır (23). Topikal IFN konjonktival enjeksiyona, foliküler konjonktivite, korneal erozyona neden olabilese de bu yan etkileri çok nadir görülür ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez (29).

Radyoterapi iki şekilde uygulanmaktadır; eksternal ışın radyoterapisi (EBRT) ve brakiterapi (BT). Proton ve elektron EBRT, OYSN'de, etraf dokulara daha az zarar vermesinden dolayı yaygın tümörlerde ve oküler invazyonu olan olgularda kullanılması önerilmektedir (31).

Fotodinamik tedavi, Anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (Anti-VEGF), Cidofovir, Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri de kullanılmakla beraber etkinlikleri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. EGFR ve checkpoint inhibitörleri geniş cerrahi uygulanması gereken hastalarda neoadjuvan tedavide kullanılabilir. Tümörü cerrahiden önce küçültmek göz küresinin kurtarılmasını sağlayabilir. Orbitanın dışına yayılan hastalarda ekzentasyon ile kür şansı oluşturabilirler ancak pahalı tedavi yöntemleridirler (32).

Sonuç olarak OYSN en sık görülen oküler malignansilerdendir. Tümöre dokunmadan eksizyon hala en önemli tedavi yöntemidir. Ancak cerrahi ile sadece makroskobik olarak görülebilen tümör çıkarılır. Mikroskopik tutulum riskinden dolayı adjuvan tedavilerle desteklemek gerekmektedir. En sık kullanılan adjuvan tedavi yöntemleri kriyoterapi, topikal MMC, IFN ve 5FU'dur. Cerrahi sırasında ve epitel iyileştikten sonra cerrahi sonrasında kullanılabilir. Cerrahi sırasında ve epitel iyileştikten sonra cerrahi sonrasında kullanılabilir.

AS OKT ve impresyon sitolojileri ile beraber topikal ajanların primer tedavide özellikle 4 saat kadranından fazla tutulumlarda, limbal kök hücre kaybı riski bulunan 4mmden fazla cerrahi sınır gerektiren tümörlerde kullanımı artmaktadır. Bu tedavilerle cerrahinin olası komplikasyonlarından korunma sağlanır ve tüm oküler yüzey tedavi edilir. Ancak uzun süreli tedavi gerektirirler. MMC, 5FU ve IFN en çok kullanılan ajanlardır ve tümör rezolüsyonu ve rekürens oranları benzerdir.

OYSN birçok teşhis ve tedavi yöntemi ile değerlendirilebilen hastalık grubudur. OYSN'de standart bir yaklaşım yoktur hastaya göre karar vermek ge-

rekmetedir. Daha küçük tümörler, cerrahi veya medikal tedavi ile yönetilebilirlerken, büyük tümörlerin cerrahi sırasında oluşabilecek komplikasyonları azaltmak için neoadjuvan yaklaşımlarla desteklenmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(6):429–450. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(05\)80054-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(05)80054-2)
2. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:3–24
3. Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea.* 2003;22:687–704.
4. Hollhumer R, Williams S, Michelow P Ocular surface squamous neoplasia: Population demographics, pathogenesis and risk factors. *Afr. Vis. Eye Health.* 2020; 79. Available at: <http://www.avehjournal.org/index.php/AVEH/article/view/553> [Accessed June 23, 2020]
5. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, et al. Conjunctival tumors: Review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes – The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2017;6(2):109–120. <https://doi.org/10.22608/APO.201710>
6. Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, et al. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health.* 2013;18(12):1424–1443. <https://doi.org/10.1111/tmi.12203>
7. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: A pooled analysis. *Lancet.* 2005;366(9490):991–998.
8. Gichuhi S, Ohnuma S, Sagoo MS, et al. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res.* 2014;129:172–182. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.10.015>
9. Baeten JM, McClelland RS, Richardson BA, et al. Vitamin A deficiency and the acute phase response among HIV-1-infected and -uninfected women in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:243–249. <https://doi.org/10.1097/00126334-200210010-00016>
10. Peér J. Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Ophthalmol Clin N Am* 18 (2005) 1 – 13.
11. Honavar S, Manjandavida F. Tumors of the ocular surface: A review. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(3):187. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.156912>
12. McKelvie PA. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: A series of 26 cases. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):168–173. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.2.168>
13. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC cancer staging manual.* Cham: Springer; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
14. Venkateswaran N, Sripawadkul W, Karp CL. The role of imaging technologies for ocular surface tumors. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021 Jul 1;32(4):369–378.
15. Ersoz C, Yagmur M, Ersoz TR, Yalaz M. Preoperative brush and impression cytology in ocular surface squamous neoplasms. *Acta Cytol* 2003;47(1): 13 – 5

16. Karp CL, Mercado C, Venkateswaran N, Ruggeri M, Galor A, Garcia A, et al. Use of high-resolution optical coherence tomography in the surgical management of ocular surface squamous neoplasia: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2019;206:17–31
17. Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, Modorati G. Clinical management of ocular surface squamous neoplasia: a review of the current evidence. *Ophthalmol Ther*. 2018;7:247–62.
18. Santoni A, Thariat J, Maschi C, Herault J, Baillif S, Lassalle S, et al. Management of invasive squamous cell carcinomas of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:1–9.
19. Kaliki S, Jajapuram SD, Maniar A, Taneja S, Mishra DK. Ocular surface squamous neoplasia with intraocular tumour extension: a study of 23 patients. *Eye*. 2020;34:319–26.
20. Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:336–42.
21. Al Bayyat G, Arreaza-Kaufman D, Venkateswaran N, Galor A, Karp CL. Update on pharmacotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Eye Vis*. 2019;6:24.
22. Ballalai PL, Erwenne CM, Martins MC, Lowen MS, Barros JN. Long-term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and recurrent conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009;25:296–9.
23. Kusumesh R, Ambastha A, Kumar S, Sinha BP, Imam N. Retrospective comparative study of topical interferon α 2b versus mitomycin C for primary ocular surface squamous neoplasia. *Comp Study*. 2017;36:5.
24. Russell HC, Chadha V, Lockington D, Kemp EG. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1316–21.
25. Zaki AA, Farid SF. Management of intraepithelial and invasive neoplasia of the cornea and conjunctiva: a long-term follow up. *Cornea*. 2009;28:986–8
26. Rudkin AK, Dempster L, Muecke JS. Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia: efficacy and complications of topical chemotherapy: Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43:20–25.
27. Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I. The clinical applications of fluorouracil in ophthalmic practice. *Drugs*. 2007;67:237–55.
28. Parrozzani R, Frizziero L, Trainiti S, Testi I, Miglionico G, Pilotto E, et al. Topical 1% 5-fluorouracil as a sole treatment of corneconjunctival ocular surface squamous neoplasia: long-term study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1094–9.
29. Rudkin AK, Muecke JS. Adjuvant 5-fluorouracil in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:947–50. 59.
30. Lewczuk N, Zdebek A, Bogusławska J. Interferon Alpha 2a and 2b in Ophthalmology: A Review. *J Interferon Cytokine Res*. 2019;39:259–72.
31. Stannard C, Sauerwein W, Maree G, Lecuona K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye*. 2013;27:119–27.
32. Esmaeli B, Sagiv O. Targeted biological drugs and immune check point inhibitors for locally advanced or metastatic cancers of the conjunctiva, eyelid, and orbit. *Int Ophthalmol Clin*. 2019;59: 13–26.

Bölüm 10

SİSTEMİK HASTALIKLAR VE GLOKOM

Berire Şeyma DURMUŞ ECE¹

GİRİŞ

Sistemik hastalıklar ile ilişkili glokom hastalıklarını tanımak, glokom tanı ve tedavisindeki yaklaşımları düzenleyebilmek açısından önemlidir. Bu yazıda glokom ile ilişkisi olan inflamatuvar, enfeksiyöz, endokrin, vasküler ve konjenital hastalıklar ve ilaç ilişkili glokomlarda, glokom oluşum mekanizmaları ve bazı özel klinik durumlar değerlendirilecektir.

İNFLAMATUAR HASTALIKLARDA GLOKOM

İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, yaygın olarak oküler yapıları etkiler. Bu sebeple glokom değerlendirmelerinde ayrıntılı bir tıbbi öykü önemlidir. İnflamatuvar (üveitik) glokom, yönetilmesi zor olabilen bir sekonder glokomdur. Üveitli gözlerde glokomun genel prevalansı %10 ile %20 arasında değişir, ancak kronik üveitte çok daha yaygındır ve %46'ya kadar çıkabilir (1). İnflamatuvar glokomda hem açık açı hem de kapalı açı mekanizmalarını ile göz içi basınç (GİB) yüksekliği gelişebilir. Açık açılı glokom gelişiminin en yaygın nedeni trabeküler ağ tıkanan inflamatuvar birikintilerdir. İnflamasyon ile kan aköz bariyerinin bozulması, aköz hüme bileşiminin değişmesi, trabeküler ağın inflamatuvar hücreler, plazma proteinleri veya debris tarafından tıkanmasıyla filtrasyonun engellenmesi sonucu GİB yüksekliği gelişir. Diğer bir mekanizma, inflamatuvar ürünlerin toksisitesinin neden olduğu trabekülositlerin işlev bozukluğudur. Artmış GİB, sitokinler ve prostaglandinlerden de kaynaklanabilir. Üveitte salınan Rho kinazlar da GİB artışına neden olabilir (2). Açık açılı glokom kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olarak da gelişebilir. Kortikosteroid ilişkili glokom gelişimi, kişinin duyarlılığına, doza, süreye, ilaç tipine ve ilacın verilme yoluna bağlı olarak değişebilir. Glokom, tedavinin başlamasından sonra herhangi bir zamanda,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, berirebrr@hotmail.com

ancak genellikle 6 hafta içinde gelişebilir. Sekonder açı kapanması glokomu ise aköz hümedeki inflamatuvar hücre ve proteinlerin açıda organizasyonu sonucu periferik anterior sineşi (PAS) gelişimine neden olması, 360° posterior sineşi (lens üzerinde fibrin ve inflamatuvar hücrelerin birikmesine sekonder olarak irisin arka kenarı ile lens arasında) sonucu gelişen pupiller bloğa bağlı olarak veya siliyer cisimde ve koroidal dokularda ödem sonucu lens-iris diyafrazının anteriora rotasyonu ile ortaya çıkabilir (1,3). HLA-B27 ilişkili üveit, juvenil idiyopatik artrit (JİA), sarkoidoz, Behçet hastalığı, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu glokomun eşlik ettiği inflamatuvar hastalıklardan bazılarıdır.

HLA-B27 ile İlişkili Spondiloartropatiler

Glokomla ilişkili en yaygın sistemik inflamatuvar hastalıklar, HLA-B27 ile ilişkili spondiloartropatiler (SpA) ve akut ön üveittir. SpA'lar, ankilozan spondilit, psoriatik artrit, reaktif artrit ve inflamatuvar barsak hastalığını içeren bir hastalık grubudur. Eklem şişlikleri, entezit, sırt ağrısı ve sabah tutukluklarının sorgulanması önemlidir. Üveit ankilozan spondilitte en sık görülen eklem dışı bulgudur (4). Şiddetli veya sıklıkla tekrarlayan akut ve kronik ön üveitlerin her biri artmış GİB ve sekonder glokom ile ilişkilidir.

Jüvenil İdiyopatik Artrit

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA), etyolojisi bilinmeyen, 16 yaşından önce ortaya çıkan ve 6 aydan fazla süren, kronik eklem inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. JİA, pediatrik popülasyonda ön üveit ile en sık ilişkisi olan sistemik hastalıktır ve çocuklarda görülen tüm üveit tiplerinin %47'sini oluşturur (5). Üveit tipik olarak bilateral, granümatöz olmayan, asemptomatik ön üveit şeklindedir ve genellikle öncesinde artrit vardır. JİA ilişkili üveitin sık görülen komplikasyonlarından biri oküler hipertansiyon ve glokomdur. Farklı çalışmalarda JİA glokom sıklığı %15-40 aralığında saptanmıştır (6-8).

Sarkoidoz

Sarkoidoz, 20-40 yaş grubunda görülen multisistemik tutulum gösteren, inflamatuvar bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre, siyahilerde beyazlara göre daha sık görülür. Hastalarda bilateral pulmoner hiler lenfadenopati, periferik lenfadenopati ve kutanöz nonkazeifiye epitelooid granülomlar vardır. Göz tutulumu hastaların yaklaşık %38'inde görülür ve hastalığın ilk bulgusu olabilir (9). Panüveit, koyun yağı keratik presipitat, oküler dokularda granülom gelişimi, fle-

bit görülebilir. GİB yükselmesi, büyük miktarda inflamatuvar hücreler tarafından trabeküler ağ örgüsünün tıkanmasına, trabeküler ağda gelişen nodüllere veya PAS'a sekonder olabilir (10).

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı tekrarlayan üveoretinit atakları, oral ve genital aftöz ülserasyonlar ve deri lezyonları ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Behçet hastalarının %78'inde göz tutulumu görülür. Oküler bulguları çoklu ve polimorfiktir. Tekrarlayan iridosiklit, retinit ve retinal vaskülit hastalığın başlıca oküler bulgularındandır. Behçet hastalığında üveitin başlıca sekelleri komplike katarakt, PAS, posterior sineşi ve sekonder glokomdur (11). İnflamatuvar hücreler tarafından trabeküler tıkanma, trabekülit, anterior veya posterior sineşiye sekonder olarak veya uzun süreli kortikosteroid kullanımı sonucu glokom gelişebilir. Vakaların %10 ila 20'sinde glokom bulunabilir (12). Glokom, Behçet hastalığına eşlik etse de retina komplikasyonlarından daha az görme morbiditesine neden olur. Behçet hastalığında göz içi inflamasyonun iyi ve erken kontrolü sekonder glokomun önlenmesinde büyük fayda sağlar (11).

ENFEKSİYÖZ HASTALIKLARDA GLOKOM

Enfeksiyöz glokomlar, spesifik belirtileri ve etiyolojileri değişken olan bir sekonder glokom grubudur. Hem açılı kapanması hem de açık açılı glokom formlarını içerebilirler. PAS veya posterior sineşi açılı kapanmasının mekanizmasını oluşturabilir. Açık açılı glokom formları ise trabeküler ağ tıkanan inflamatuvar veya enfeksiyöz kalıntılardan veya viral enfeksiyonların bizzat trabekülit oluşturmalarından kaynaklanabilir. Bu ortak son mekanizmalarla pek çok virüs, bakteri, mantar, spiroket ve parazit enfeksiyonu açık açılı glokom ve kapalı açılı glokom ile sonuçlanabilir (13). Çoğu enfeksiyon bir inflamatuvar reaksiyona sebep olabildiği için, üveitik glokom ve enfeksiyöz glokomlarda ortak bir klinik görülebilir. Herpes simpleks virüsü ve varicella zoster virüs enfeksiyonları glokom ile sıklıkla komplike hale gelen viral ajanlardır.

Herpes Simpleks Virüs

Herpes simpleks virüs (HSV) insanlarda hastalık yapan en yaygın viral enfeksiyonlar arasındadır. Herpes ilişkili keratoüveitlerde GİB yüksekliği ve glokom oldukça yaygındır. Bazı çalışmalar herpes ile ilişkili üveitik hastaların yaklaşık %50'sinde yüksek GİB bildirmişlerdir (13). HSV keratoüveitik glokomun

patogenezi tartışmalıdır. Başlangıçta artmış GİB'in inflamasyon ilişkili değil, steroid tedavisinin bir sonucu olarak geliştiği ileri sürülmekle birlikte, absolü glokom ve herpetik keratoüveitli gözlerin enükleasyonu ile yapılan bir patoloji çalışmasında ön segment yapılarında değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (14). Bir başka çalışmada tavşan modelinde HSV ile glokom arasındaki patojenik ilişki araştırılmış ve gözlerin histolojik incelemesinde iris kökü ve trabeküler ağda diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu ve lameller düzende bozulma saptanmıştır. Ayrıca, enfeksiyon ve inflamasyon kontrol altına alınmasına rağmen kalıcı GİB yüksekliği saptanan tüm hayvanlarda PAS ve %50'sinde açıda bir retrokorneal membran saptanmıştır (15). İnflamatuar hücreler, fibrin ve plazma proteinleri, trabeküler ağda fiziksel bir blokaj oluşturabileceği gibi retrokorneal membran da açının tıkanmasına katkıda bulunabilir. Bu bulgular, HSV keratoüveitik glokomda artmış GİB'in trabeküler blokaj veya trabekülit ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca posterior sineşi oluşumu pupil blokajı ve ikincil açı kapanması glokomuna neden olabilir (16).

Varicella Zoster Virüs

Varicella zoster virüs (VZV) su çiçeğinden sorumlu viral ajandır ve nörosensöriyal ganglionlarda latent kalır. Zona (zoster), genellikle yaşlı insanlarda veya hücresel bağışıklığı baskılanmış genç erişkinlerde virüsün bir dermatom boyunca reaktivasyonu ile gelişir. Etkilenen dermatom boyunca döküntü ve neuralji görülür. Herpes zoster oftalmikus (HZO)'da trigeminal duyusal ganglionun oftalmik dalının (V1) etkilenimi mevcuttur ve herpes zoster vakalarının yaklaşık %10 ila %20'sini oluşturur (17,18). HZO sekonder glokom insidansı farklı çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır; Nigam ve ark. (19) HZO vakalarında %36,3'ünde sekonder glokom saptanken, Thean ve ark (20), HZO'lu 34 üveitik hastadan oluşan vaka serilerinin %56'sında glokom geliştiğini bulmuşlardır ve hastaların %15'inde filtrasyon cerrahisi gerekli olduğunu saptamışlardır. V1 siniri birçok oküler ve perioküler yapıyı innerve ettiğinden hastalığın seyrinde farklı klinik antiteler görülebilmektedir. Bu klinik durumlardan olan sekonder glokom gelişimi; trabeküler ağ tıkayan inflamatuvar debris veya hemoraji, posterior sineşiye sekonder pupiller blok, PAS, trabeküler ağın primer enfeksiyonu (trabekülit) veya uzun süreli steroid kullanımı dahil olmak üzere farklı mekanizma ile ortaya çıkabilir (13,17). Ayrıca literatürde tek taraflı, T2 dermatomal bir herpes zoster vakasında bilateral akut açı kapanması glokomu vakası bildirilmiş ve şiddetli ağrının muhtemelen artan sempatik tonus yoluyla, yatkın

bireylerde, açılı kapanması ile sonuçlanan sempatik midriyazis için hazırlayıcı faktör olabileceği öne sürülmüştür (21).

ENDOKRİN HASTALIKLARDA GLOKOM

Glokom, çeşitli endokrin bozukluklarla birlikte ortaya çıkabilir. Cushing sendromu, tiroid hastalığı, hipofiz hastalığı ve diabetes mellitus bunlardan bazılarıdır.

Cushing Sendromu ve Glokom

Cushing sendromu (CS) hiperkortizolizmin neden olduğu belirti ve semptomlarla (hipertansiyon, diyabet, obezite, osteoporoz, yüz yuvarlaklığı, ince deri, mor çizgiler, hirsutizm, duygudurum bozuklukları vb) karakterize bir hastalıktır (22). Endojen hiperkortizolizm nedeniyle glokom gelişimi, eksojen steroid uygulamalarıyla (özellikle topikal) karşılaştırıldığında daha az bildirilen bir açık açılı glokom nedenidir. Endojen hiperkortizolizmin neden olduğu GİB yüksekliği hakkında çok fazla klinik çalışma yapılmamıştır. Jonas ve ark, hipofiz ilişkili CS'li 62 hastayı inceledikleri çalışmalarında 4 gözde GİB yüksekliği bulmuşlar ve yalnızca 1 gözde hipofiz cerrahisi sonrası GİB yüksekliğini devam ettiğini saptamışlardır (23). Ma ve ark ise, CS'li 54 hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaların %20'sine oküler hipertansiyon tanısı koymuş ve endojen hiperkortizoleminin glokom değerlendirmesinin bir parçası olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir (24). Mevcut çalışmalardaki farklı sonuçlar endojen kortizolün GİB üzerindeki etkilerinin ayrıntılı çalışılmamış olması ile ilişkilendirilebilir. Olası bir faktör eksojen steroidlerle ilişkili glokomda olduğu gibi endojen steroidlerle glokom gelişiminde de genetik yatkınlık faktörünün rol oynuyor olması olabilir. Bu nedenle CS'li hastaları değerlendirirken, ailede glokom öyküsü varlığı klinisyenlerin farkında olması gereken bir faktördür (25).

Tiroid Oftalmopati ve Glokom

Graves hastalığı, tiroid bezini etkileyen otoimmün bir hastalıktır ve hipertiroidizm ve tirotoksikozun en yaygın nedenidir. Tiroid (graves) oftalmopatisi, graves hastalığının önde gelen tiroid dışı tutulum bölgesidir. Lokal inflamasyon, sıvı birikimi ve hücre dışı matris üretimi sonucu ekstraoküler kaslarda ve çevre dokularda hücre materyalin birikimi ile orbital dokularda genişleme görülür (26). Hacim genişlemesi ve inflamasyonu takiben gelişen fibrotik süreç propitozis, diplopi, optik nöropati, şaşılık, ekspoziy keratopati ve GİB yüksekliğine yol açabilir. Tiroid oftalmopatisinde GİB'in yükselmesinin başlıca mekanizmaları

episkleral venöz basınç yükselmesi, trabeküler ağ örgüsünde mukopolisakarit birikimi, restriktif miyopati, steroid kaynaklı glokom, oküler yüzey hastalığından kaynaklanan sekonder ön kamara inflamasyonudur (27). Restriktif miyopati, bakış pozisyonunda değişiklik ile GİB yükselmesine yol açabilir. İnferior rektusun en sık fibrotik değişikliğe uğrayan kas olması nedeniyle, yukarı bakışta genişlemiş fibrotik alt rektusun glob üzerine baskı yapmasıyla, yukarı bakışta akut GİB yükselmesi bu hastalarda yaygındır. İleri hastalıkta bu durum primer bakış pozisyonu için de geçerli olabilir (27,28). Tiroid oftalmopatisinde, inflamatuvar, iskemik mekanizmalar ve gerilim sonucu distiroid optik nöropati (DON) gelişebilir. Choi ve ark. DON'da en yaygın görülen görme alanı defektlerinin; parsiyel arkuat, nonpesifik, parsiyel periferik rim, arkuat ve altitudinal defektler olduğunu bildirmiştir (29). DON ilişkili görme alanı defektlerinin glokom ilişkili görme alanı defektleri ile karışabilmesi, tiroid oftalmopatisine bağlı glokomda görme alanı kullanımının zorluklarından biridir.

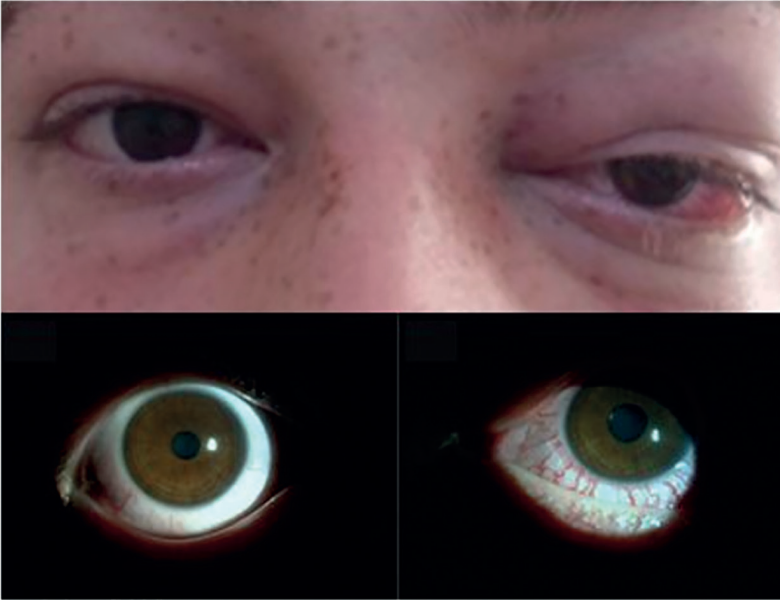
VASKÜLER HASTALIKLARDA GLOKOM

Vasküler hastalıklar, episkleral venöz basınç (EVB) artışıyla veya diyastolik hipotansiyon ve oküler perfüzyon basıncının bozulmasıyla glokom gelişimi ve progresyonuna neden olabilirler. Yüksek EVB bağlı glokom, sekonder açık açılı glokomun nadir ve tedavisi zor bir şeklidir. Orbita, baş veya boyundaki arterio-venöz fistüller veya venöz obstrüksiyon ile EVB'de kronik bir yükselme meydana gelebilir. Ayrıca artmış EVB'nin idiyopatik ve ailesel oluşumları bildirilmiştir (30). Karotis-kavernöz fistüller, Sturge-Weber sendromu, Radius-Maumenee sendromu (idiyopatik EVB artışı), tiroid oftalmopati EVB'de yükselme ile ilişkili olarak glokom gelişen klinik tablolarındandır.

Karotiko-Kavernöz Fistül

Karotis kavernöz fistüller (KKF), karotis arter ile kavernöz sinüs arasındaki vasküler bağlantılardır. KKF'ler etyolojilerine göre spontan ve travmatik, akım hızlarına göre hızlı ve yavaş, anatomik olarak da indirekt ve direk KKF olarak sınıflanabilir (31). KKF nedeniyle kavernöz sinüste artan basınç, superior oftalmik venin dilatasyonu ile sonuçlanır. Aynı zamanda oftalmik arterin rölatif perfüzyon basıncı azalır ve iskemik gelişir (32). Pulsatil propitozis, tinnitus, konjonktival kemozis, episkleral venlerde genişleme ve tortiyosite artışı, GİB artışı, oftalmopleji (özellikle 6. kraniyal sinir), diplopi, oküler ağrı ya da baş ağrısı, retinal vasküler konjesyon ve hemoraji KKF'de tesbit edilebilen bulgulardır (33) (Resim 1).

Direk KKF'ler %70-90 kafa travması ilişkilidir. Çoğunlukla genç erkek hastalarda akut ortaya çıkan ve semptomları hızlı ilerleyen bir şekilde görülür ve spontan regresyonu oldukça nadirdir (34). İndirekt KKF konjenital AV malformasyonlar ya da sistemik hastalık ilişkili olarak gelişebilir. Genelde postmenapozal kadınlarda sistemik hastalıklarla birlikte görülür. Arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz, konnektif doku hastalıkları risk faktörleridir (35). Yavaş-sinsi şekilde ortaya çıkar ve spontan regrese olabilir. Tanıda orbital USG, BT ve MRG'nin yardımcı vardır ancak altın standart dijital subtraction anjiyografidir (34,35). Orbital USG'de oftalmik venede arteriyalize akım BT'de dilate superior oftalmik ven (Resim 2), genişlemiş ekstraokuler kaslar, proptozis, intrakranial hemoraji, MRG'de dilate superior oftalmik ven, genişlemiş ekstraokuler kaslar, orbital konjesyon, proptozis, DSA internal karotis arterden kavernoöz sinüse hızlı şant, kavernoöz sinüsten oftalmik venlere retrograd akım görülebilir. GİB artışı, esas olarak artan EVB'dan kaynaklanır. Ayrıca KKF koroid ve siliyer cisimde konjesyon ve ödem oluşturarak açı kapanmasına neden olabilir. Herhangi bir pupiller blok komponenti varsa periferik iridotomi bu vakalarda yardımcı olabilir (32). Ancak fistülün kapatılmasının etkili olma olasılığı daha yüksektir. Uygun GİB kontrolü için gerekli olan birincil koşul fistülün kapanmasıdır (36,37). KKF glokomun nadir görülen nedenlerinden olsa da ayırıcı tanıda akla getirilmesi önemlidir.



Resim 1. A. Sol gözde proptozis B. Episkleral venlerde dolgunluk ve tosiyosite artışı



Resim 2. Travma sonrası direk karotikokavenöz fistül gelişen hastada BT görüntüsü; Süperior oftalmik vende dilatasyon (Kırmızı oklar)

Diyastolik Hipotansiyon

Diyastolik hipotansiyon, yetersiz oküler perfüzyon ile oküler perfüzyon basıncını (OPB) azaltma etkisine sahiptir. Düşük OPB ile glokom prevalansı, insidansı ve ilerlemesi arasında yüksek bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Diyastolik basıncı 65 mmHg'nin üzerinde olanlarla karşılaştırıldığında, 50 mmHg'nin altındaki düşük diyastolik basıncın 4,5 kat daha fazla glokom prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (38). Düşük kan basıncına sahip glokomlu hastaların tedavisi, oküler hipotansif tedaviye ek olarak, kan basıncını ortalama değerlerin sınırına yükseltmeyi amaçlayan önlemleri (gece uygun hidrasyonla tuz alımı, egzersiz vb) içermelidir. Ayrıca arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda, uygun klinik şartlarda antihipertansif tedavinin daha az agresif hedefe ayarlanması seçeneklerdendir (39).

KONJENİTAL HASTALIKLARDA GLOKOM

Pek çok konjenital sendrom GİB yüksekliği ve glokom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromlarla ilişkili glokom genellikle çocuklukta ortaya çıkar ve yetişkinlerde-

ki glokoma göre tedavisi daha zor olabilir. Sturge-Weber sendromu, nörofibromatoz gibi fakomatozlar, Axenfeld-Rieger sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Weil-Marchesani sendromu gibi çok sayıda ailesel ve konjenital hastalığın glokom ile ilişkisi vardır. Marfan sendromu, homosistinüri ve Weill-Marchesani sendromu olan hastalar, daha çok lens kaynaklı ve pupiller bloklü glokoma neden olma eğilimindedir. Sendromları tanımak için, bu tür sendromlarda deri, eklem ve sistemik bulguları değerlendirmek önemlidir.

Sturge-Weber Sendromu

Sturge-Weber sendromu (SWS) veya ensefalo-trigeminal anjiyomatozis, sporadik olarak ortaya çıkan nadir bir konjenital nörokutanöz hastalıktır. Yüzde Porto şarabı lekesi, leptomeningeal anjiyomatozis ve glokom ile karakterizedir. Oküler komplikasyonlar konjonktiva, episklere ve koroidin vasküler malformasyonlarından kaynaklanır. Glokom, SWS'de hastaların %30-70'inde meydana gelen ve görmeyi tehdit eden başlıca komplikasyondur. SWS'de glokom gelişiminde bimodal yaş dağılımı mevcuttur; erken başlangıçlı glokomda konjenital aç anomaly baskın bir rol oynarken, geç başlangıçlı glokom artmış episkleral venöz basınç rol oynamaktadır (40).

Axenfeld-Rieger Sendromu

Axenfeld-Rieger anomalisi (ARA) izole oküler bulguları olan otozomal dominant bir durumdur. Oküler özellikler bilateral ve konjenitaldir. Anterior oküler yapıların oluşumu sırasında nöral krest hücrelerinin anormal farklılaşması ve migrasyonundan kaynaklanır. Karakteristik oküler bulgular olan posterior embriyotokson, iris atrofisi, korektopi ve polikori izlenir. Axenfeld Rieger anomalisi, sistemik anormalliklerin eşlik etmesiyle Axenfeld-Rieger sendromu (ARS) olarak adlandırılır. Axenfeld-Rieger sendromunda oküler bulgulara ek olarak orta hat anormalliklerini (diş anomalileri, basık burun köprüsü ve orta yüz) mevcuttur (40,41). ARA'lı hastaların yaklaşık %50'sinde ve ARS'li hastaların yaklaşık %70'inde kadarında glokom geliştiği bildirildiğinden glokom açısından ömür boyu izleme gereklidir (42).

Nörofibromatozis Tip 1

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), öncelikle cildi, gözleri ve periferik sinir sistemini etkileyen otozomal dominant bir nörokutanöz hastalıktır. NF1'in klinik belirtileri arasında café-au-lait lekeleri, koltuk altı çilleri, Lisch nodülleri, nöro-

fibromlar, optik sinir gliomları ve kemik displazisi yer alır (40). Glokom gelişim mekanizmaları, trabeküler ağ yapısının gelişimsel malformasyonuna, açının nörofibromlar tarafından infiltrasyonuna veya nörofibromlar tarafından siliyer cisim infiltrasyonu ile gelişen açı kapanmasına bağlı olabilir (43). Konjenital anomaliler, açı malformasyonları, PAS ile açı kapanması gibi potansiyel mekanizmaların bir kombinasyonu ile glokom gelişimi de mümkündür (44). NF1'li tüm hastalar, özellikle ektropiyon üvealı olanlar düzenli olarak glokom açısından taranmalıdır.

İLAÇ YAN ETKİSİ İLİŞKİLİ GLOKOM

Glokom, topikal veya sistemik olarak uygulanan bazı ilaçların bir sonucu olarak da gelişebilir. İlaça bağlı glokomun gelişimine neden olan en yaygın ilaçlar kortikosteroidlerdir (KS). KS'lerin çok sayıda ciddi inflamatuvar hastalığın tedavisinde rolü olmasına rağmen, uzun süreli kullanımları GİB'i artırarak steroid kaynaklı glokom ile sonuçlanabilir. KS'lerin topikal, intraoküler, perioküler, oral, intravenöz, inhaler veya nazal yollarla uygulamasının bir sonucu olarak glokom ortaya çıkabilir (45). Steroid dışı ilaçlara bağlı glokom vakalarının çoğu kapalı açılı glokomdur. Sülfam grubu içeren ilaçlar (trimetoprim/ sülfametoksazol, asetazolamid, hidroklorotiazid, topiramet) trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, adrenerjik agonistler, kolinerjikler, antikolinerjikler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, antikoagülanlar ve histamin H(1) ve H(2) reseptör antagonistleri dahil olmak üzere çeşitli ilaç sınıflarının özellikle dar iridokorneal açısı olan kişilerde akut açı kapanması glokomunu tetiklediği bildirilmiştir (46). Ayrıca noktürnal hipotansiyonunu provoke eden antihipertansif ilaçlar da glokom ile ilişkili gösterirler (47).

SONUÇ

Glokom açısından değerlendirilen hastalıklarda olası sistemik hastalık ilişkisi yönünden hastaların incelenmesi glokomun tanı, tedavisi ve takibinde önemlidir. Bu sebeple glokom ile birliktelik gösteren sistemik hastalıkların klinik bulgularını, karakteristik özelliklerini ve glokom oluşturma mekanizmalarını bilmek tanıyı akla getirmek ve uygun yaklaşımı belirlemek açısından önem taşımaktadır. Glokomun ilişkili olduğu sistemik hastalık ve ilaçları tespit etmek dikkatli öykü ve sistemik inceleme ile mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Bodh SA, Kumar V, Raina UK, et al. Inflammatory glaucoma. *Oman Journal of Ophthalmology* 2011;4:3. <https://doi.org/10.4103/0974-620X.77655>.
2. Pattabiraman PP, Rao PV. Mechanistic basis of Rho GTPase-induced extracellular matrix synthesis in trabecular meshwork cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2010;298:C749. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00317.2009>.
3. Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, et al. Glaucoma and uveitis. *Survey of Ophthalmology* 2013;58:1–10. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2012.04.006>.
4. Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, et al. Ankylosing Spondylitis. *Journal of Ophthalmic and Vision Research* 2021;16:462–9. <https://doi.org/10.18502/JOVR.V16I3.9440>.
5. Paroli MP, Del Giudice E, Giovannetti F, et al. Management Strategies of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Chronic Anterior Uveitis: Current Perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2022;16:1665. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S342717>.
6. Merayo-Llloves J, Power WJ, Rodriguez A, et al. Secondary glaucoma in patients with uveitis. *Ophthalmologica* 1999;213:300–4. <https://doi.org/10.1159/000027443>.
7. Stroh IG, Moradi A, Burkholder BM, et al. Occurrence of and Risk Factors for Ocular Hypertension and Secondary Glaucoma in Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2017;25:503–12. <https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1142573>.
8. Foster CS, Havrlikova K, Baltatzis S, et al. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2000;78:576–9. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0420.2000.078005576.X>.
9. Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, et al. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *American Journal of Ophthalmology* 1978;86:648–55. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(78\)90184-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(78)90184-8).
10. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* 2015;36:669. <https://doi.org/10.1016/J.CCM.2015.08.009>.
11. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in behcet disease. *Journal of Glaucoma* 2004;13:441–4. <https://doi.org/10.1097/00061198-200412000-00002>.
12. Belkhadir K, Boutimzine N, Tachfouti S, et al. Uveitic glaucoma in Behçet's disease: When everything gets complicated. *Journal Français d'Ophthalmologie* 2020;43:635–41. <https://doi.org/10.1016/J.JFO.2019.12.005>.
13. Aldaas K, Challa P, Weber DJ, et al. Infections and glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 2022;67:637–58. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2021.08.009>.
14. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Pathology of Herpes Simplex Kerato-Iritis. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1963;61:75.
15. Townsend WM, Kaufman HE. Pathogenesis of glaucoma and endothelial changes in herpetic kerato-uveitis in rabbits. *American Journal of Ophthalmology* 1971;71:904–10. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(71\)90265-0](https://doi.org/10.1016/0002-9394(71)90265-0).
16. Jones R, Pasquale LR, Pavan-Langston D. Herpes simplex virus: an important etiology for secondary glaucoma. *International Ophthalmology Clinics* 2007;47:99–107. <https://doi.org/10.1097/IIO.0B013E3180377632>.
17. Davis AR, Sheppard J. Herpes Zoster Ophthalmicus Review and Prevention. *Eye Con-*

- tact Lens 2019;45:286–91. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000591>.
18. Journal O, Kalogeropoulos CD, Bassukas ID, et al. Eye and Periocular Skin Involvement in Herpes Zoster Infection. Medical hypothesis discovery and innovation in ophthalmology 2015;4:142. PMID: 27800502; PMCID: PMC5087099.
 19. Nigam P, Kumar A, Kapoor KK, et al. Clinical profile of herpes zoster ophthalmicus. Journal of Indian Medical Association 1991;89:117–9.
 20. Thean JHJ, Hall AJH, Stawell RJ. Uveitis in Herpes zoster ophthalmicus. Clinical & Experimental Ophthalmology 2001;29:406–10. <https://doi.org/10.1046/J.1442-9071.2001.D01-29.X>.
 21. Loewenstein A, Geyer O, Hourvitz D, et al. Bilateral simultaneous spontaneous acute angle closure glaucoma in a herpes zoster patient. British Journal of Ophthalmology 1991;75:510. <https://doi.org/10.1136/BJO.75.8.510>.
 22. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention 2016;23:209–15. <https://doi.org/10.1007/S40292-016-0153-4>.
 23. Jonas JB, Huschle O, Koniszewski G, et al. Intraocular pressure in patients with Cushing's disease. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1990;228:407–9. <https://doi.org/10.1007/BF00927251>.
 24. Ma Y, Chen Z, Ma Z, et al. Increased Risk of Ocular Hypertension in Patients With Cushing's Disease. Journal of Glaucoma 2022;31:941–6. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000002113>.
 25. Tsushima Y, Munshi LB, Taneja C, et al. CUSHING DISEASE MASQUERADING AS GLAUCOMA. AACE Clinical Case Reports 2019;5:e290. <https://doi.org/10.4158/ACCR-2019-0097>.
 26. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. The New England Journal of Medicine 2010;362:726–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA0905750>.
 27. Betzler BK, Young SM, Sundar G. Intraocular Pressure and Glaucoma in Thyroid Eye Disease. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery 2022;38:219–25. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002049>.
 28. Takahashi Y, Nakamura Y, Ichinose A, et al. Intraocular pressure change with eye positions before and after orbital decompression for thyroid eye disease. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery 2014;30:47–50. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000007>.
 29. Choi CJ, Oropesa S, Callahan AB, et al. Patterns of visual field changes in thyroid eye disease. Orbit 2017;36:201–7. <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1314510>.
 30. Bigger JF. Glaucoma with elevated episcleral venous pressure. Southern Medical Journal 1975;68:1444–8. <https://doi.org/10.1097/00007611-197511000-00026>.
 31. Chaudhry IA, Elkhamry SM, Al-Rashed W, et al. Carotid Cavernous Fistula: Ophthalmological Implications. Middle East African Journal of Ophthalmology 2009;16:57. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.53862>.
 32. Razeghinejad R, Lin MM, Lee D, et al. Pathophysiology and management of glaucoma and ocular hypertension related to trauma. Survey of Ophthalmology 2020;65:530–47. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2020.02.003>.
 33. Preechawat P, Narmkerd P, Jiarakongmun P, et al. Dural carotid cavernous sinus fistula:

- ocular characteristics, endovascular management and clinical outcome. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2008;91:852–8.
34. Henderson AD, Miller NR. Carotid-cavernous fistula: current concepts in aetiology, investigation, and management. *Eye* 2018;32:164. <https://doi.org/10.1038/EYE.2017.240>.
 35. Miller NR. Diagnosis and management of dural carotid-cavernous sinus fistulas. *Neurosurgical Focus* 2007;23:E13. <https://doi.org/10.3171/FOC-07/11/E13>.
 36. Calafiore S, Perdicchi A, Scuderi G, et al. Glaucoma Management in Carotid Cavernous Fistula. *Case Reports in Ophthalmology* 2016;7:296. <https://doi.org/10.1159/000446151>.
 37. Ishijima K, Kashiwagi K, Nakano K, et al. Ocular manifestations and prognosis of secondary glaucoma in patients with carotid-cavernous fistula. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2003;47:603–8. <https://doi.org/10.1016/j.jjo.2003.08.002>.
 38. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287–93. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00138-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00138-X).
 39. Dascalu AM, Stana D, Nicolae VA, et al. Association between vascular comorbidity and glaucoma progression: A four-year observational study. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2021;21. <https://doi.org/10.3892/ETM.2021.9714>.
 40. Karaconji T, Zagora S, Grigg JR. Approach to childhood glaucoma: A review. *Clinical Experimental Ophthalmology* 2022;50:232–46. <https://doi.org/10.1111/CEO.14039>.
 41. Alward WLM. Axenfeld-Rieger syndrome in the age of molecular genetics. *American Journal of Ophthalmology* 2000;130:107–15. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00525-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00525-0).
 42. Lewis CJ, Hedberg-Buenz A, DeLuca AP, et al. Primary congenital and developmental glaucomas. *Human Molecular Genetics* 2017;26:R28. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDX205>.
 43. Edward DP, Morales J, Bouhenni RA, et al. Congenital ectropion uvea and mechanisms of glaucoma in neurofibromatosis type 1: new insights. *Ophthalmology* 2012;119:1485–94. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2012.01.027>.
 44. Tzili N, El Orch H, Bencherifa F, et al. Le glaucome congénitale et la neurofibromatose type 1. *The Pan African Medical Journal* 2015;21:138. <https://doi.org/10.11604/PAMJ.2015.21.56.6794>.
 45. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Survey of Ophthalmology* 2020;65:458–72. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2020.01.002>.
 46. Razeghinejad MR, Pro MJ, Katz LJ. Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye* 2011;25:971. <https://doi.org/10.1038/EYE.2011.128>.
 47. Krasieńska B, Karolczak-Kulesza M, Krasieński Z, et al. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Pressure* 2012;21:240–8. <https://doi.org/10.3109/08037051.2012.666423>.

Bölüm 11

SOLAR RETİNOPATİ

Cemal ÇAVDARLI¹

Hülya GÜVENÇ²

GİRİŞ

Tanım ve Kısa Tarihçe

Solar retinopati; göze direkt veya yansıtılarak gelen güneş ışınlarının gözlemlenmesi sonucunda gözün retina tabakasında saptanan, en sık olarak da maküla olarak adlandırılan merkezi ve keskin görmeden sorumlu bölgesinde meydana gelen tahribattır. Literatürde bu klinik antiteyi tanımlamak için kullanılmış diğer benzeş isimler ise; solar retinit, güneş tutulması körlüğü, foto-retinit veya solar/foto makülopatidir (1-4). Güneş ışınlarının göze zararlı etkileri her ne kadar bilimsel ve klinik olarak iki yüzyıldan fazla süredir tanımlanmış olmasına rağmen, antik çağlardan bu yana çok daha uzun süredir güneş ışınlarının göz üzerine olumsuz etkilerinin bilindiğine yönelik kanıtlar da mevcuttur. Plato' nun (Socrates'e atfen) eserlerinde, Amerikan yerlilerinin aktardığı yazılı olmayan efsanelerinde ve klasik Avrupa tarihi boyunca solar retinopatiye ilişkin atıflar bunlardan yalnızca birkaçıdır (5,6). 17.yy. da Galileo, güneşi doğrudan gözlemlenmenin sürekli görsel sapmalara neden olduğunu fark etti (7). Konuya ilişkin ilk modern bilim ve teknik ölçekteki araştırmalar ise Widemark ve Deutschmann tarafından tasarlanmıştır (8,9). 1912'de ise Cords ve Birch-Hirschfield, yeni geliştirilen bir oftalmoskop yardımıyla solar retinopatinin ilk klinik bulgularını tanımladılar (10). Daha sonraları maküler lezyonlar yanık şiddetine göre sınıflandırıldı (11). Aqarwal ve Malik ise güneş ışınlarına maruz kalmış gözlerde ortaya çıkan belirtileri şiddetine göre 4 evreden oluşan bir skorlama kullanarak sınıflandırdılar (12). Yakın geçmişte, görüntüleme tekniklerinin iyileştirilmesi ve çeşitliliğinin artması bu klinik durumun anatomi, histoloji ve fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve daha önceki klinik tanım ve sınıflamalarda da değişiklik ihtiyacını doğurdu.

¹ Op. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, ccavdarli@gmail.com

² Op. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, hulyagvnc@gmail.com

Güneş Işığı, Ultraviyole (UV) Işıma ve Filtrasyon

Güneşten yayılan ve dünyaya ulaşan ışınlar yaklaşık 100 ile 2300 nm dalga boyu aralığındadır (13). Bunlardan görülebilir spektrumun piki sarı-yeşil dalga boylarındadır (480-550 nm) ve spektrumun kızılötesi ve UV tarafında keskin bir düşüş söz konusudur. Dünyayı çevreleyen atmosferce, yaşam açısından da gerekli olduğundan, UV-C (100-280 nm) dalgalarının hemen hepsi ve UV-B (280-315nm) dalgalarının çoğu tutulur. Kızılötesi (infrared, >760 nm) ışınlar, görünür ışık spektrumu (380-760 nm) ile UV-A (315-400nm) ise yeryüzüne erişebilir (14).

UV ışımının ana kaynağı güneştir. Ancak oftalmoloji pratiği ve laboratuvarlar, ticari, endüstri ve askeri amaçlarla kullanılan lazerler ile metal kaynaklama işlemleri de UV kaynaklı ışımaya yoluyla makülopatiyeye neden olabilirler. Yukarıdakilere ilaveten mavi-mor ışık spektrumundaki lazerler (360-480nm) UV ışımaya yaparlar ve taşınabilirlik özellikleri nedeniyle gittikçe yaygınlaşan düzeyde sosyal kullanımdadırlar. Mavi-ışın oynatıcılar, kumandalar ve projektörler buna örnek olarak verilebilir (15,16). Kaynak makineleri ise yapılacak işlemin amacına ve kullanılan çalışma prensibine göre genellikle 3 alt tipte sınıflanır; sadece metal, gaz-metal ve gaz-tungsten. Yalnız metal kaynaklama çoğunlukla kızılötesi (infrared) ışımaya yaparken, gaz-metal ve gaz-tungsten 200-400nm arasındaki UV ışımaya neden olur. Bunun çoğunluğu UV-A ve UV-B ışımadan oluşurken az miktarda da UV-C radyasyon söz konusudur. Buradan hareketle, özellikle gaz esaslı kaynaklama işlemlerinde gerek endüstride kullanılan çoğu lazerlerden gerekse de güneş kaynaklı ışımadan daha küçük dalga boylu UV radyasyon söz konusudur (17).

Kornea dalga boyu görece daha küçük olan yüksek enerjili ışınları (<280nm) filtre eder. Pupilla kontraksiyonu ve aköz hümör kombine bir şekilde 280-360nm aralığındaki ve kızılötesi dalga spektrumundaki ışınların birçoğunu (1200-2300nm) absorbe eder (18,19). Işınlar lens boyunca vitreusa doğru ilerlerken UV radyasyonun birçoğu bu aşamada tutulur. Bununla beraber, yaş arttıkça lensin filtrasyon gücünün de arttığı; gençlerde primer olarak UV-A (315-400nm) ışınları tutulurken, erişkinlerde daha sarımtırak renkteki doğal lensin, buna ilave olarak UV-B (280-315nm) ışınlarının geçişini de absorbe ettiği saptanmıştır (20,21). Buna bağlı olarak çocuk ve genç erişkinlerin UV-B ye bağlı retinal hasarlara daha duyarlı ve hassas olabileceği öne sürülmüştür. Retinada bulunan fotoreseptör 400-700 nm dalga boyu aralığındaki ışığa duyarlıdır ve bu aralıktaki ışınlar 'görülebilir spektrumu' oluşturur. Bunun dışındaki

elektromanyetik ışınma ise ışık karmaşasını ve kirliliğini engellemek için retinal pigmentler tarafından soğurulur (22).

EPİDEMİYOLOJİ

Solar retinopatinin gerçek insidansı konusunda bir veriye ulaşmak her ne kadar güçse de bazı araştırmacıların geçmişe dönük taradığı tıbbi kayıtlardan buna yönelik birtakım verilere ulaşılmıştır. Güney Florida' da ilk basamak bir göz merkezinde 2 yıllık bir sürede 14500 hastanın 20' sinde solar retinopati ilişkili bulguların saptandığı ve insidansın da yaklaşık %0.14 olarak hesaplandığı bildirilmiştir. Olguların %60'ı güneşe bakma veya izleme sonrası gelişen şikayetler nedeniyle başvurmuş, olguların %75'i erkek ve ortalama yaş 43 ± 11 yıl olarak bulunmuştur (23). Genç emetropik kişilerin saydam optik ortam ve yüksek UV-B lens geçirgenlik özelliği nedeniyle risk altında olduğu bildirilmiştir. Bu gruptakileri UV maruziyeti fazlalığı açısından etkileyebilecek diğer risk faktörleri ise bu yaşta lensin retinaya güçlü odaklama gücü, ilgi ve merak kaynaklı güneş tutulmalarının gözlemlenmeye çalışılması, güneş banyoları ile dış mekân aktivite ve sporlardır (22-25). Başka bir çalışmada da askerler arasında (özellikle Irak ve Afganistan' da görev almış kişilerde) UV kaynaklı retinopati insidansı %3 olarak bulunmuş ve refraktif (%6.8) ile renk körlüğü (%4.8) kaynaklı kusurlarından görece çok ta farklı olmadığı vurgulanmıştır. Bununla beraber özellikle majör güneş tutulması dönemlerinde aynı periyoda denk gelen kitlesel vaka serilerinin bildirilmesi, bu durumun UV kaynaklı retinopatideki yerini de öne çıkarmaktadır (26).

UV esaslı retinopatide çevresel kaynaklı faktöre başka bir örnek te Vojnikovic ve ark. larının çalışmasıdır. Adriyatik' te kıyısı bulunan Rab Adası Hırvatistan' da yıl içerisinde en çok güneş alan yerlerden biri olup, bu grubun yaptığı araştırmada bu bölgede çoğunlukla herhangi bir UV koruyucusu kullanmayan 8-15 yaş arası çocukların yaklaşık %15' inde görme alanında da kayıpları izlenen foveal retinopati saptanmıştır. Buna karşın dağlık alandaki ve yıl içinde güneşli gün sayısı bakımından Hırvatistan' ın en az güneşli başka bir yöresinde (Gorski Kotar) benzer özelliklerdeki çocuklarda, görme alanı kaybına ilişkin retinopati insidansının yaklaşık %6 daha az olduğu bildirilmiştir (27-28).

Yannuzzi ve ark. UV retinopatiye ilişkin patern ve risk faktörlerini belirlemek için fotobiyolojik ve jeofizik analiz esaslı bir model üzerine çalışmışlardır. Güneş kaynaklı UV-retinopati gelişiminde yatkınlık oluşturduğu öne sürülen risk faktörleri; maruziyet miktarı, refraksiyon durumu, pupilla çapı, optik mediadaki

UV-B geçirgenlik düzeyidir (29). Daha sonra Sadun ve ark. bunlara güneşin gün içi yüksekliği ile kişisel göz ışık hassasiyeti şiddetini eklemişlerdir (30). Aslında son parametre güneşten gözü korumak için geliştirilmiş bir reflekstir. Bilinç ve ağrı eşiğini değiştiren ilaçlar ile güneş tutulması gibi ışık düzeyinin azaldığı durumlarda görece oküler rahatsızlık eşiği yükselebileceğinden kişilerin maruziyet süresi uzayıp retinada UV kaynaklı hasar gelişme riski artabilmektedir.

Fototoksisite

Solar retinopatide; UV' nin gözdeki doğal bariyerleri geçmesi halinde fotoreseptörler ve retina pigment epiteline (RPE) toksik etkileri söz konusudur. Bu bariyerlerin güneşi gözlemlene, kaynak işlerinde ve yüksek enerjili ışık maruziyetinde belirli maruziyet süresi sonunda aşıldığı düşünülmektedir. Genel olarak ışığın toksik etkilerinin ortaya çıkmasında 3 temel mekanizmanın rol aldığı bildirilmiştir (31). Bunlar sırasıyla; fotokimyasal, fotomekanik ve fototermal yollardır. UV ışınma özelinde dokuda ısı artışına yol açabilecek enerjinin oransal azlığı ve termoelastik mekanik basınç dalgalarının da minimal olması nedeniyle fotokimyasal yolun retinal patolojinin oluşmasında baskın mekanizma olduğu düşünülmektedir (32).

Fotokimyasal Hasar

Solar retinopati kaynaklı doku hasarını açıklayan majör mekanizmadır. Bu hasar tipinde çeşitli yollar tarif edilmiş olsa da serbest radikal ürünleri ve oksijen bağımlı toksisitenin ön plana çıktığı vurgulanmıştır. Fotokimyasal hasara retinanın dış katman hücrelerinin daha duyarlı olduğu ve her ne kadar retinal lezyonlar kişiler arasında çeşitlilik gösterse de ortak bulgunun fotoreseptörlerin dış segment hasarı ile RPE hücre kaybı olduğu belirtilmiştir (33,34).

Gelen radyasyon ışınması elektronları daha yüksek bir duruma uyarır, elektronlar olağan haline döndüğünde bu ekstra enerji reaktif oksijen türleri (süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit, vb.) üretimi ile sonuçlanacak şekilde dağıtılır. Bu serbest radikaller daha sonrasında lipid peroksidasyonu ve doku hasarına yol açarlar (35). RPE' de bulunan lipofuscin oldukça foto reaktiftir ve gelişen ışık toksisitesinde katkısı olduğuna inanılır. İn-vitro bir çalışmada, UV' ye maruz kalındığında (390-550nm), lipofuscin bağımlı hücreler artmış oranda lipid ve protein peroksidasyonu gösterir, lizozomal bütünlük bozulur ve en sonunda hücre ölümü gerçekleşir. Bu etkiler dalga boyu bağımlıdır ve gün ışığı uyararı (550-800nm) ile hiçbir olumsuz sonuç çıkarımı yapılmamıştır (36).

Fototermal ve Fotomekanik Hasar

Termal lezyonlar morfolojik ve histolojik olarak belirgin şekilde UV ilişkili lezyonlarda ayırt edilebilir. Hasar merkezde en yoğunudur ve periferde gidildikçe hasar şiddeti azalır. Buna karşın fotokimyasal mekanizmada hasarlı bölgede ışınım gören tüm alan neredeyse benzeş şekilde etkilenir (37). Fototermal hasarda RPE' de bulunan melanozomlar ve koroid içerisinde yerleşik melanositlerin fazladan gelen ışık enerjisini soğurduğu ve bu esnada soğurulan enerjinin ısı artışına neden olduğu ve doku içerisinde bunun hızla dağıtıldığı öne sürülmüştür (34). Her ne kadar bu etkinin klinik olarak gözlenen doku hasarında etkisinin sınırlı olabileceği düşünülse de dokunun enerjiyi kompensasyon eşliği aşıldığında fototermal etkilerin ortaya çıkması da muhtemeldir.

Fotomekanik doku hasarı, RPE' de yer alan melanozomlarda enerjinin hızlı bir biçimde indüksiyonu ile oluşan şok dalgaları sonucunda oluşur. Bu mekanizmada önemli olan faktörler dalga boyundan bağımsız olarak ulaşan enerji ile soğurulan enerjinin oranıdır. Bu tipteki hasarın güneş ışığı ile çok sınırlı bir düzeyde gerçekleşebileceği ve ancak çok şiddetli ışınım yoğunluğu koşullarında önem arz edebileceği öne sürülmüştür (33).

Etyoloji

Güneş Tutulması Gözlemi

Solar retinopati ilişkili olguların büyük çoğunluğu güneş tutulmasını çıplak gözle veya uygun olmayan filtrasyon ile gözlemlemeye çalıştıkları esnada etkilenirler (23). Bu gibi olgular tutulma tarihleri zaman periyodu çevresinde gruplar halinde kliniğe başvurmaya başlarlar. Retina hasarı için en kritik faktör etkileşim süresidir. Bir dakikadan kısa sürede bile keskin foveal skarlar sonuçlanabilecek makülopati oluşabilmektedir (38). Maruziyet süresi başlangıç klinik görme keskinliği şikayetlerinin derecesinde olduğu gibi klinik prognozda da belirleyici olmaktadır. Ancak, çok az sayıda kişi maruziyet sürelerini belirtebilmektedir ve kesin tespitini yapabilmek güçtür (22).

Güneşe Bakma ve Artmış Maruziyet

Güneşe istemsiz kısa süreli bakma veya güneşlenme esnasında çıplak gözle güneş ışığına maruziyet sonucu geliştiği düşünülmektedir (39,40). Bu tür durumlarda hastanın öyküsünden başlatıcı nedeni saptamak güç olabilir.

Çoğunlukla şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda bazen dini vecibelerle ilişkilendirilen güneşe bakma veya uzamış güneş ışığı maruziyeti söz konusu

olabilir (41). Buna ilaveten bipolar bozukluklarda da manik dönemde benzer şekilde güneşe bakma tanımlanmıştır (42).

İlaç veya madde tesirinde (liserjik asit dietilamid [LSD] veya esrar) bulunan kişilerde de artmış güneş ışığı maruziyeti olabilir. Bu psikotrop ilaçlar, değişen çevre algısı ve azalan inhibisyon dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik etkilere neden olur. LSD, parlak, renkli nesnelerin çekiciliği de dahil olmak üzere, görsel imgeleme konusunda yüksek bir farkındalık uyandırır. LSD, ayrıca midriyazis yoluyla retinada daha yüksek bir ışınımına neden olur (43,44). Esrar ve kokain kullanımı sonrasındaki zihinsel değişim sonucu güneşe bakmaktan zevk alma durumu ile maddenin midriyatik etkilerinin birleşimi sonucu ortaya çıkan retinopati bulguları söz konusudur (45,46). Buna ilaveten dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedeniyle metilfenidat tedavisi gören çocuklarda, midriyazis ve güneşe bakma davranışı nedeniyle görme keskinliğinde azalma bildirilmiştir (47).

Askeri Görevler

Özellikle yıl içerisinde çoğu günü güneşli olan ülkelerde ve bu meslek grubunun ağırlıklı dış ortam görevleri nedeniyle UV makülopati açısından kronik güneş maruziyetine bağlı olarak risk taşımaktadırlar. İlaveten, geniş alanda kullanılan lazerler de solar retinopatiye benzer klinik bulgularla seyredabilen lazer ilişkili makülopatiye yol açabilmektedir (15).

Dini Ritüeller

Farklı etnik kökene sahip toplumlarda bir takım inançsal veya dini ritüeller güneşe bakmayı veya gözlelemeyi de içerebilmektedir (48,49). Bunlardan bazıları doğaüstü ruh veya ipuçlarını görme umuduyla güneşe bakmaktadırlar. Konuyla bağlantılı olarak dini bir hac yolculuğu esnasında güneşin uzun süre gözlenmesine bağlı ciddi görme kayıpları ile seyreden vaka serileri bildirilmiştir (50).

KLİNİK

Kliniğe Başvuru, Belirtiler ve Ayırıcı Tanı

Güneş veya uzamış UV radyasyona maruziyet görme bulanıklığı, renk algılama bozukluğu, cisimlerin çarpık şekilli algılanması, merkezi veya çevresel görme alanında kayıp şikayetlerine yol açabilmektedir (51). Hastaların başvuru esnasında görme keskinliği parmak sayma seviyesi kadar bile az olabilir ancak genelde 20/30 ile 20/60 aralığındadır (52). Maruziyetin ciddiyetine bağlı olarak

etkilenmeye de bilir. Akut dönemde ilk başvuru genellikle merkezi görme kaybı nedeniyledir. Birçoğu ise maruziyetten haftalar, aylar hatta yıllar sonra bile başvurabilmektedir. Kronik maruziyetin olduğu olgularda da (askerler, kaynak işçileri vb.) semptomlar uzun süreden beri var olabilmektedir. Olguların önemli bir kısmında frontal baş ağrısı vardır (53). Belirtiler tek gözde veya iki gözde de olabilir. Güneş ışığına maruziyet genellikle bilateral etkilenme ile sonuçlanır ancak tek taraflıysa etkilenen göz genellikle dominant olandır.

Gençlerde ve genç erişkinlerde akut hafif azalmış görme azlığı birlikte merkezi veya çevresel görme alanı kayıpları solar retinopati açısından tipiktir. Birçoğu öyküde optik radyasyona maruziyet sonrası şikayetlerin geliştiğini belirtse de bu durumu fark edemeyenlerde güneş tutulmasının çıplak gözle izlenmeye çalışılması, güneşe bakma, mesleki maruziyet olasılığı, uzun süreli güneş altında güneşlenme ve dış ortam hobileri (kayak, dağcılık, su sporları vb.) açısından sorgulama yapılmalıdır (22).

Ayırıcı tanıda birçok izole edinsel maküla lezyonları (lameller, psödo veya tam kat maküla delikleri, fokal coğrafik atrofiler, epiretinal zarlar, kistik maküla ödemi, santral seröz koryoretinopati ve maküler telenjektaziler) ile makülada atrofi ile seyreden kalıtsal maküler distrofiler yer alır. Bu nedenle öykünün detaylı bir şekilde tüm yönleriyle alınması ve görüntüleme yöntemlerinin doğru seçimi ve analizi tanıya ulaşmada anahtar rolü oynar.

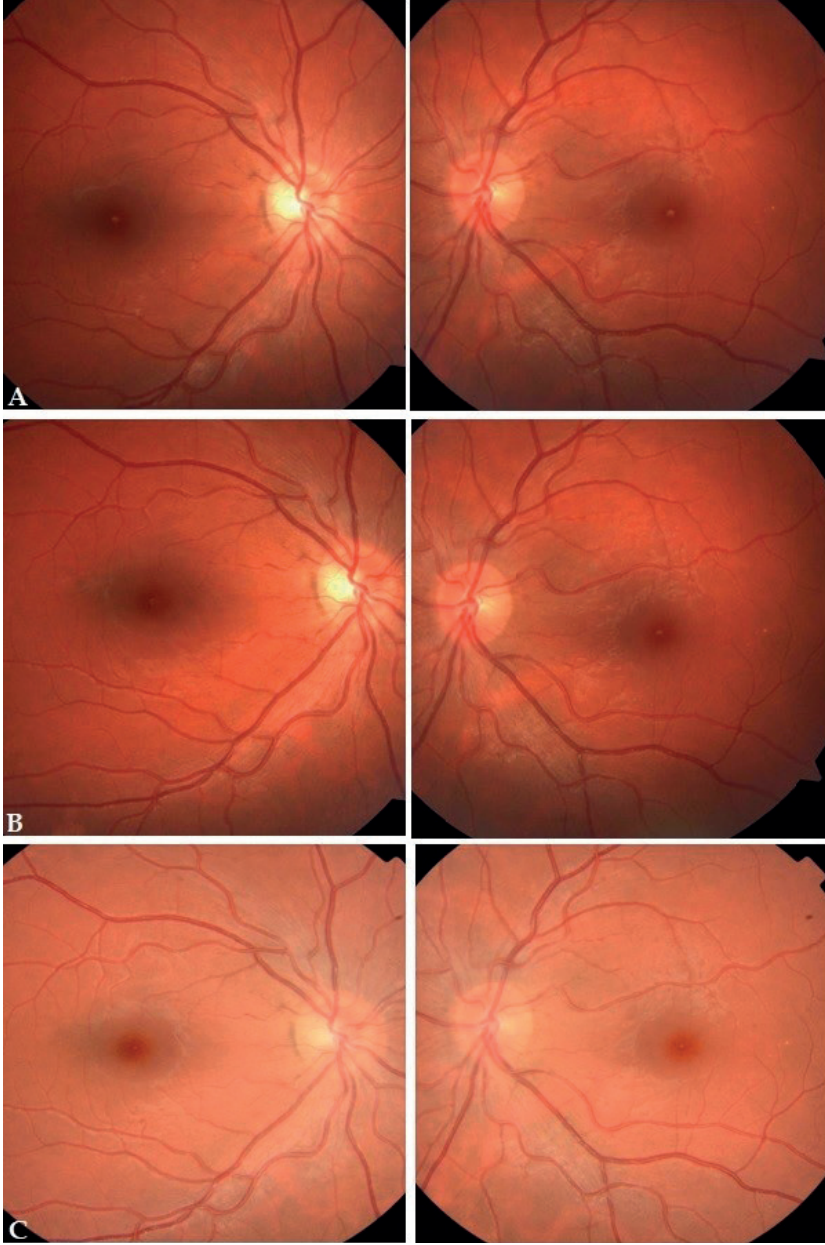
Göz Muayene Bulguları

Ön segment muayene bulguları genellikle normal olup kontrast ve renk görme hissi çoğunlukla korunmuştur. Oküler maruziyet sonrası hastaların kliniğe başvuru zamanı ise değişkendir. Buna bağlı olarak göz muayene bulguları da maruziyet sonrası geçen zamana bağlı olarak değişkendir (54). İlk birkaç gün içerisinde retinada belirgin bulgu izlenmeyebilir ama çoğunlukla bu aşamada maküler ödem vardır (55). Maküla ödemi iki-üç gün içerisinde gerilerken bu bölge çevresi hiperpigmente benekli ortası sarı-beyaz noktasal lezyon olarak indirekt funduskopide izlenir. Daha sonra bu nokta iyi sınırlı kırmızı dairesel bir işarete dönüşebilir (56,57) (Şekil 1).

Görüntüleme Yöntemleri

Optik Koherens Tomografi (OKT)

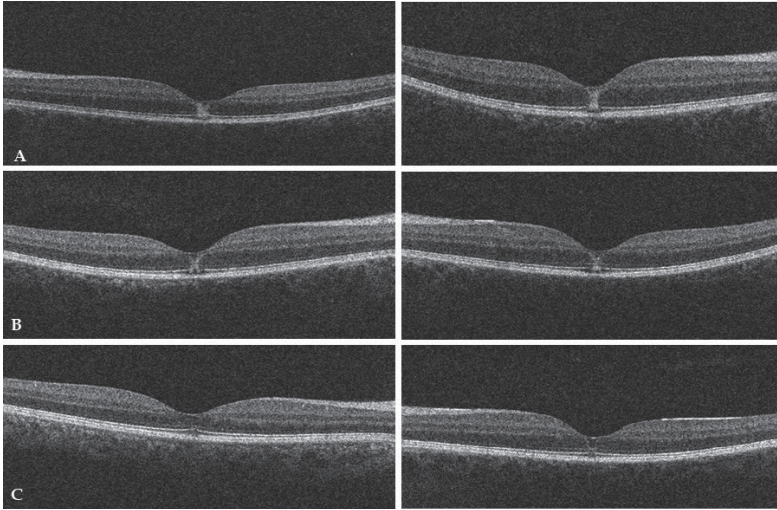
İlk olarak Bechmann ve ark. tarafından solar retinopati ilişkili OKT bulguları tanımlanmıştır (58). Bundan sonra literatürde birçok çalışma tarafından UV re-



Şekil 1. Her iki gözü de solar retinopati nedeniyle etkilenen bir olgunun **A.** başvuru esnasında maküla merkezinde (foveada) sarı-beyaz renk değişimini **B.** başvurudan 1 hafta sonra lezyonda kısmen küçülmeyi **C.** başvurudan 30-45 gün sonra sarı-beyaz renkli lezyonun küçülüp çevresindeki kırmızımtırak/kızıl renk değişimini göstermektedir (soldan sağa sırasıyla sağ ve sol göz) (Dr. Sebile Çomçalı ve Dr. Cemal Çavdarlı'nın arşivinden izinleriyle).

tinopati bulguları OKT kullanılarak değerlendirilmiştir. Günümüzde gerek hafif olguların teşhisinde gerekse de olguların takibinde en çok başvurulan görüntüleme yöntemidir. Korunmasız güneş ışığı maruziyetinden sonra akut OKT bulguları; fotoreseptör katı reflektansında değişiklik, RPE reflektans yoğunluğunda azalma, retina içi tabakalarda kısmi ya da tüm katları etkileyen hiperreflektif kesitlerdir. Fotokimyasal hasarın daha çok fotoreseptörler ve RPE hattında gerçekleşmesi OKT’ de saptanan bulguları açıklamaktadır (59-61) (Şekil 2).

Cho ve ark. spectral domain OKT ile time domain OKT’ yi solar retinopati lezyonları açısından karşılaştırdıklarında, spektral domain OKT’ nin fotoreseptör seviyesindeki lezyon ve kayıpları göstermede daha başarılı olduğunu ve görüntü çözünürlüğünün daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır (62). Buna ek olarak OKT akut bulguların saptanmasının yanında yıllar sonra başvuran kronik güneş ışığı maruziyeti veya eski güneş tutulması lezyonlarının saptanmasında da yararlıdır. En-Faz OKT değerlendirmesinde ise makülada dış retina tabakalarını içeren merkezi hiporeflektiviteyi çevreleyen dairesel hiperreflektivite saptanırken, benzer hiporeflektivite koryokapillaris segmentine de karşılık gelmektedir. OKT-Anjiyografi değerlendirmesinde ise kayda değer bir anormallik saptanmamıştır (63).



Şekil 2. Her iki gözü solar retinopatiden etkilenen bir olgunun **A.** başvuru esnasında maküla merkezindeki (foveada) tam kat keskin sınırlı hiper reflektan değişimi, **B.** başvurudan 1 hafta sonra lezyonda hafif küçülme ve etrafındaki kavitasyon oluşumu, **C.** sağda başvurudan 30-45 gün sonra fotoreseptör dış segmentleri ve retina pigment epitelindeki kısmi kayıp, solda bunlara ilaveten iç retinal katmanlarda gelişen kavitasyon izlenmektedir (soldan sağa sırasıyla sağ ve sol göz) (Dr. Sebile Çomçalı ve Dr. Cemal Çavdarlı’ nın arşivinden izinleriyle).

Fundus Flöreseyn Anjiografi (FFA)

UV retinopati açısından genellikle FFA' da anlamlı bulgulara ulaşılamaz. Buna karşın solar retinopati dahil koroidal neovaskülarizasyon gibi gelişebilecek komplikasyonlarda yararlıdır. Retinopatinin özellikle akut döneminde FFA' da damarlardan sızıntı izlenebilir (64). Ülkemizden yapılan bir çalışmada güneş tutulması sonrasında vakaların büyük çoğunluğunun FFA açısından normal olduğu belirtilmiş ve ancak olguların %4' ünde hafif hiperfloresans saptanmıştır (65). Bunun yanında nadir de olsa parafoveal sızıntı ile pencere defektleri ve Bruch membran yırtığı ile birlikte yaygın RPE hasarı bildirilen olgular da mevcuttur. (55,66,67).

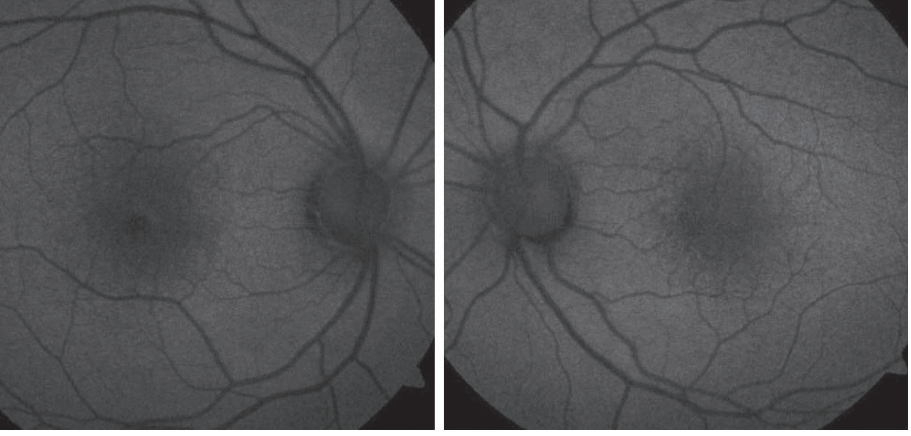
Fundus Otofloresans (FOF)

RPE' de bulunan lipofuscin depozitlerinin görünen ışık ile uyarıldığında otofloresans özelliği göstermesi ve bunun da günümüzde FOF kamera ile tespit edilebilmesi RPE' nin fonksiyonunun değerlendirilmesinde girişimsel olmayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Solar retinopatinin akut aşamasında ortak kabul edilebilecek bulgu; hafif bir hiper-otofloresans ile çevrelenen hipo-otofloresans alanlarıdır (Şekil 3). Bu hipo-otofloresans alanları OKT' deki fotoreseptörlerin iç ve dış segment (IS/OS) kaybı bölgelerine uymaktadır (68). Kronik veya uzamış UV retinopatide ise artmış maküler otofloresans ile üzerinde kümeler halinde hipo-otofloresans izlenebilir. Maküler otofloresans luteal pigment tüketimi ile ilişkilendirilirken, hipo-otofloresans alanları fotokimyasal hasar sonucu kaybedilen lipofuscine bağlıdır (69,70).

FOF inceleme, OKT bulgularının artık gerilediği veya kaybolduğu kronik dönemde veya olayın üzerinden uzun süre geçtiğinde kullanışlı bir tetkiktir. Başlangıçta hafif etkilenen ve görece iyi görme keskinliğine sahip olgularda, yalnız oftalmoskopi ve OKT bulguları ile tanı koymak güç olabilir. Bu gibi olgularda izlenen FOF değişiklikleri gerek tanısal gerekse takip amaçlı kullanılabilir (71).

Görme Alanı

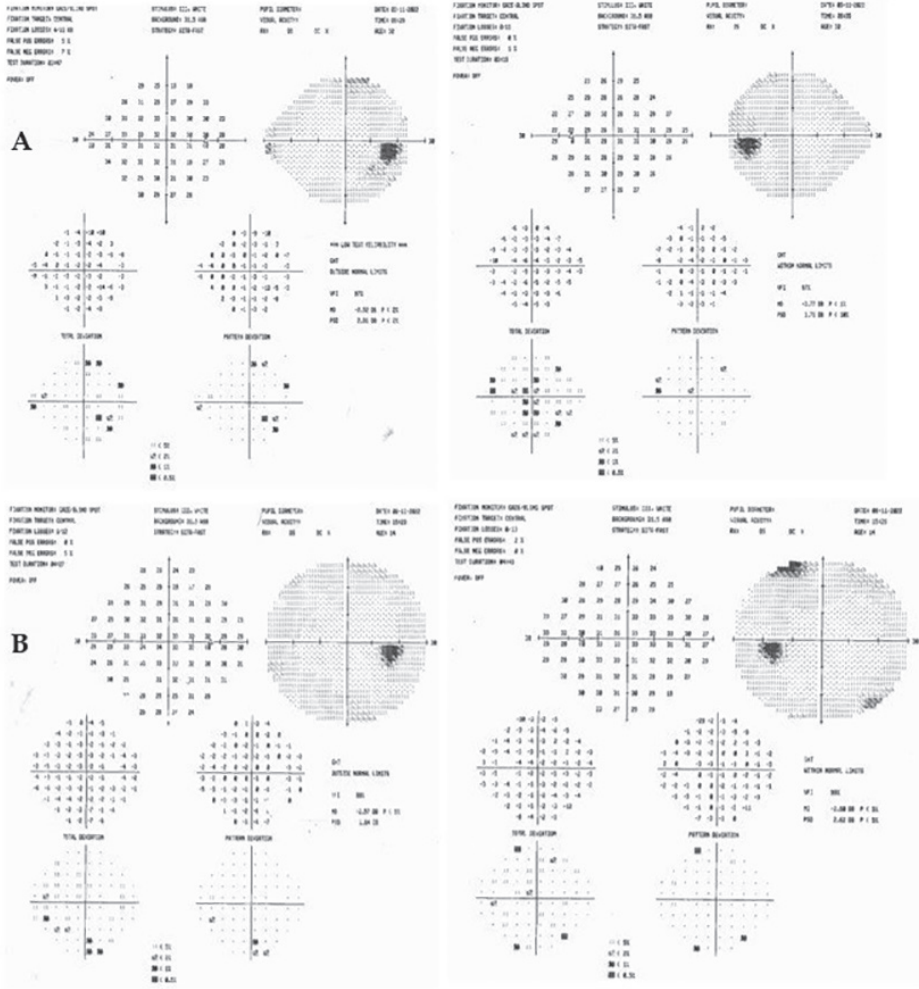
UV retinopati standart perimetriyle saptanması güç, hafif ve geçici santral skotomlara neden olabilir. Bu nedenle bu konuda tasarlanan bir çalışmada, mikroperimetri ile değerlendirilen 31 solar retinopati olgusunda küçük (0,3-1,7 derece) çaplı görme alanı defektleri saptanmış, 6 ay sonraki kontrol değerlendirmelerinde ise bütün hastaların görme keskinliği ve mikroperimetri sonuçlarında anlamlı derecede düzelme görülmüştür (72) (Şekil 4).



Şekil 3. Solar retinopati nedeniyle izleme alınan ve akut dönemde çekilen fundus otofloresans (FOF) görüntüleme. Görüntülerde sağ göz makülada hipofloresan merkezi çevreleyen hafif hiper oto-floresans izlenmektedir. Sol gözde aynı bulgular daha belirszdir (Dr. Sebile Çomçalı ve Dr. Cemal Çavdarlı' nın arşivinden izinleriyle).

Elektroretinografi (ERG)

Solar retinopatide koni fotoreseptörlerin yoğunlukta bulunduğu maküla santralinin daha çok etkilendiği göz önüne alındığında fotopik ERG sonuçlarının skotopik ERG sonuçlarına kıyasla daha fazla etkilenmesi beklenirdi. Bunun aksine kontrol grubuyla UV-makülopati olgularının ERG sonuçları kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum etkilenen kon fotoreseptörlerin genele oranla düşük sayıda kalması nedeniyle total sonuca etki etmeye yetmemesi ile açıklanabilir (73). Multifokal ERG (mfERG) ile ise spesifik bir retinal alanın fonksiyonel değerlendirilmesi elektrofizyolojik olarak yapılabilir. Bu değerlendirme çeşitli maküla hastalıkları için de kullanılabilir. Bu teknikte tasarlanmış başka çalışmalarda ise makülası etkilenen solar retinopati olgularında merkezi mfERG amplitüdlerinin düştüğü bildirilmiştir. Hatta, mfERG ile tespit edilebilen fovea hasarı statik görme alanında gösterilememiştir (74). Görme keskinliğinde olduğu gibi mfERG' de de 3 ile 6 ay arasında sonuçlarda düzelme olabileceği ama bu değerlerin belki de hiçbir zaman normal veya eski seviyelerine ulaşamayabileceği öne sürülmüştür (67,75).



Şekil 4. Solar retinopati nedeniyle izleme alınan olguların sırasıyla **A. 24-2, B.30-2** görme alanı tetkik sonuçları. Bu sonuçlarda karakteristik merkezi görme alanını ilgilendiren bir kayba rastlanmadı. Periferik görme alanında non-spesifik solar retinopatiyle ilgisi olmadığı düşünülen fokal defisitler izlenmektedir (Dr. Sebile Çomçalı ve Dr. Cemal Çavdarlı'nın arşivinden izinleriyle).

Klinik Seyir

Akut Retinal Değişiklikler

UV radyasyon, dış retinal hücre dejenerasyonunu indükler; Hope-Ross ve ark UV retinopatinin akut histopatolojik sonuçlarını anlayabilmek için, uveal mela-

nom nedeniyle enükleasyon planlanan bir gözü farmakolojik dilatasyon sonrası on dakika kesintisiz güneş ışığına maruz bırakarak yapısal değişiklikleri inceledi (76). Maruziyetten 6 gün sonraki sonuçları, literatürdeki diğer histopatolojik çalışmalara uygundu; kon ve rod mitokondrilerinde şişme ve dış segmentlerinde parçalanma görüldü. Fotoreseptör duyarlılığının, fotokimyasal yaralanmada serbest radikallerden kaynaklanan peroksidasyon türevlerine karşı hassas olan yüksek yağ asiti içeriğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca dağınık foveal RPE dejenerasyonu gözlemlenildi, Bruch membranı ve koroidal damarlar da ise herhangi bir anormallik görülmedi.

Lee ve Lai, korumasız kısmi güneş tutulması izleyen bir vakada santral seröz koryoretinopati (SSR) tanımladılar (77). Fundus muayenesinde, subretinal sıvı birikimi ile birlikte foveaya progresif flöreseyn sızıntısı saptandı. OKT'de ise nörosensöriyel seröz retina dekolmanı görüldü. Şaşırtıcı bir şekilde Lee ve Lai SSR'yi UV radyasyonun bir komplikasyonu olarak tanımlarken; Gartner ise kendi kronik SSR vakasının güneşe bakarak rezolüsyonunu ayrıntılarıyla anlatmıştır. Gartner hipotezinde güneşe bakmanın makula ödeminin boşaltılmasına izin veren bir 'çıkış' oluşturduğunu öne sürmüştür (78). Çoğu vakada UV radyasyonu RPE'nin ve fotoreseptörlerin işlevinin bozulmasına ve sıvı birikimine yol açar. Ancak bu UV kaynaklı yapısal bozulma, önceden var olan sıvının rezolüsyonuna yol açan bir çıkış yolu da sağlayabilir (68).

Kronik Değişiklikler

UV retinopatisi olan çoğu hastada prognoz genellikle iyidir ve görme keskinliği maruziyet öncesi görme keskinliğine veya buna yakın değerlere geri döner. İyi görsel prognoz birçok çalışma tarafından desteklenmiştir. Solar retinopati teşhisi konulan 319 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %80' i zaman içinde 20/40 veya daha iyi görme keskinliğine ulaştılar. Kronik UV maruziyeti mevcut olan bireylerde ise görme keskinliği genellikle zayıftı (54). Sonuçta UV retinopatisi olan hastaların çoğu büyük oranda iyileşir. Tamamen iyileşemeyenler ise görme keskinliğinde kalıcı, ancak ılımlı bir azalma ve kalıcı skotomlar sergiler. Kronik güneş ışığına maruz kalma, YBMD gelişimine yönelik potansiyel bir risk olabilir, ancak kesin doz ilişkisi günümüzde belirsizdir. Solar retinopati maruziyeti sonrası tam kat ya da kısmi makula deliği gelişimi de geç dönemde karşılaşılabilen bir komplikasyondur (Şekil 2.C).

ÖNLEYİCİ TEDBİRLER, YÖNETİM, KORUNMA

Önleme

UV radyasyonun retina üzerinde yıkıcı sonuçları olabilir. Güneşe bakmaktan ve güneş tutulmasını izlemekten kaçınmak tartışmasız en iyi profilaksidir. Kaynakçılar, lazer mühendisleri, cankurtaranlar, kayak eğitmenleri veya parlak ışıklı ortamlarda çalışan diğer kişilerin uygun korumaya ihtiyacı vardır.

Standart Düzeltici Gözlükler

Amerikan Oftalmoloji Akademisine göre, bazı lens malzemesi türleri, anti-refle kaplama ve UV filtreleme ile kombinasyon halinde retinaya ulaşan UV radyasyonunu azaltan doğal UV engelleme yeteneğine sahiptir (79,80). UV filtreli gözlük kullanan ametropların UV retinopati riski daha düşüktür, kullanılan gözlükler UV zayıflatmalı değilse UV hasar açısından risk emetroplarla benzerdir. Ametropların hiç gözlük kullanmamaları durumunda, ışık retinalarına düzgün bir şekilde odaklanmayacağından, hasar görme riskleri daha düşüktür. Ancak bunun derecesini gösteren bir çalışma yoktur. Buna karşılık, emetroplar, ışığı etkili bir şekilde odakladıklarından ve malzemeye ve kaplamaya bağlı olarak UV ışığını azaltabilen düzeltici gözlüklere ihtiyaç duymadıklarından, her zaman yüksek bir UV sekeli riskine sahiptir. Bununla birlikte, UV retinopati vakalarının çoğu güneş tutulması gözleminden kaynaklanmaktadır (22).

Güneş Tutulmasının Gözlemlenmesi

Güneş tutulmasının hiçbir bölümünü veya evresini (kısmi veya tam) çıplak gözle gözlemek güvenli değildir. Gözlem için en güvenli yöntem Güneş'in görüntüsünü '**ıgne deliği kamerası**' ile bir ekran üzerine düşürmektir. Böylesi bir kamera için bir kartonun merkezine düzgün ve küçük bir delik açılır ve bu delikten geçirilen güneş ışığı 50 cm uzaklıktaki ikinci bir karton ekran üzerine düşürülür. Bu şekilde Güneş'in ters dönmüş bir görüntüsü elde edilir (81). Dürbünler güneşin büyütülmüş görüntüsünü kağıt üzerine yansıtmak için kullanılabilir ancak kesinlikle güneşi doğrudan gözlemek için kullanılmamalıdır. Güneş'in bu şekildeki yansıtılmış görüntüsü güvenle izlenebilir.

Güneş tutulmalarını güvenli bir şekilde görüntülemenin diğer bir yolu filtre ve filmlerdir (82, 83). Filtre ve filmlere gümüş, alüminyum veya krom yerleştirmek UV, görünür ve kızılötesi enerjinin önemli ölçüde zayıflamasına yol açar. Mylar türü alüminyum kaplamalı filtreler ve karartma derecesi 12 veya 14 ark

olan filtre camına sahip kaynakçı gözlükleri popüler seçeneklerdir (84). Ancak hiçbir optik cihaz (dürbün, teleskop), filtre özellikle bu cihaza uygun tasarlanmadığı sürece, filtre ile gözlem için güvenli değildir. İslı cam, nötral dansite filtreleri, polarizasyon filtresi ve ucuz teleskoplarla satılan güneş filtreleri güvenli değildir. Tutulmayı izlemek için güvenli olan tek film siyah ve beyaz gümüş filmidir (83). Gümüş içermeyen renkli filmler, gümüş içermeyen siyah ve beyaz filmler ve röntgen filmleri tutulmayı izlemek için güvenli değildir.

Güneş ışığı ve UV maruziyetinin yüksek olduğu çeşitli sektörlerde çalışan işçiler (cankurtaranlar, askeri personel, denizciler ve kaynakçılar) ve afakik/psödoafakik olanlar UV radyasyonun fototoksik etkileri açısından yüksek risk altındadırlar (85). Bu nedenle, bu kişiler için, spektrumun UV' ye yakın ve mavi kısımlarını (300-400nm) filtrelemek için optimum şekilde renklendirilmiş lenslere sahip, ancak renk ayırımına izin veren ve de dağınık eğik gelen ışığı en aza indirmek için yan siperlere sahip güneş gözlükleri önerilir. Bu tavsiyeler özellikle UV ışığını absorbe edemeyen afakik kişiler için bilhassa önemlidir (37,86).

Ultraviyole (UV) İlişkili Retinopatide Yönetim

Antioksidanlar

Fotokimyasal hasarın serbest radikal üretimine ve dış retinada oksijene bağlı toksisiteye yol açtığı göz önüne alındığında, antioksidanların UV maruziyetine karşı koruyucu bir avantaj sağlayabileceği varsayılmıştır. Gerçekten de farklı ama benzer bir hastalık olan YBMD' de antioksidanlar ilerleme riskinin azaltılmasını sağlamıştır (87). C vitamini veya askorbik asit, süperoksit radikallerini nötralize edebilir ve retinayı ışık kaynaklı hasardan koruyabilir (88). Askorbik asit verilen ve verilmeyen albino fareler 24 saat gün ışığına maruz bırakılıp, 6 ile 13 gün sonunda retina hasarı karşılaştırıldığında, askorbat verilen farelerin fotoreseptör ve RPE kaybının verilmeyenlere oranla daha az olduğu saptanmıştır (89). Antioksidanların, YBMD ilerleme riskini azalttığı, hayvan fototoksosite modellerinde bazı faydalar gösterdiği bilinmektedir. Akut UV maruziyetini takiben çoğu hasta zaten kendiliğinden, hiçbir müdahale gerekmeden iyileştiği için, antioksidan takviyesinin görsel iyileşmeyi artırıp arttırmayacağı konusunda yeterli veri yoktur. Kronik güneş ışığına maruz kalma ile YBMD riski arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan çalışmalar olsa da UV retinopatisi vakalarının çoğu, ömür boyu ancak bir veya iki kez meydana gelen güneş tutulmasının izlenmesinden kaynaklanmıştır.

Kortikosteroidler

Akut UV retinopatisinin tedavisinde kortikosteroid kullanımına ilişkin güncel bir algoritma olmasa da sistemik kortikostereoidlerin güçlü anti-inflamatuar etkileri nedeniyle akut dönemde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Metilprednizolonun (MP) lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği ve böylece ışığa bağlı retina hasarını azaltabileceği öne sürülmüştür (90). Çeşitli araştırmalar solar retinopatide makula ödemi olan hastalar için MP kullanmıştır. (24,91,92). İlk bakışta makula ödeminin rezolüsyonunu gösterdikleri için sonuçları faydalı görünmektedir, ancak çoğu vakada makula ödemi kortikosteroidler olsun ya da olmasın kendi kendine düzelmektedir. Ayrıca, sistemik steroid alan hastalar da tam düzelmeden santral veya parasantral skotomlarla kalıcı görme bozukluğuna kadar geniş bir aralıkta nihai görme keskinliğine ulaşmaktadırlar.

Rosner ve ark. retinal ışık hasarı oluşturdukları fare modelinde, MP dozunun giderek arttırıldığı maruziyet öncesi medikasyonda; sadece orta dozda MP ile fotoreseptörlerin görece korunabileceği, düşük dozlarının hiçbir etkisinin olmadığı ve yüksek dozlarda ise 'tam tersine' ışığa maruz kalmayı takiben fotoreseptörlerde daha ciddi hasara yol açtığı bildirilmiştir. Işığa maruziyet sonrası tedaviyi ertelediklerinde; 6 saatlik bir gecikmenin gecikmesiz grupla benzer etkiye sahip olduğunu, 24 saatlik bir gecikmenin ise hiçbir yararlı etki gösteremediğini gözlemlədiler (93).

Kortikosteroidlerin yan etkileri iyi bilinmektedir. SSR muhtemel bir sonuçtur. Bir vakada, güneş tutulması kaynaklı UV retinopati için sistemik prednizolon başlangıcından birkaç hafta sonra SSR geliştiği gösterilmiştir (94). UV'ye maruz kalma arka kutupta patolojik anatomik değişikliklere neden olur ve bu da kortikosteroid takviyesi durumunda SSR gelişimine duyarlılığı indükleyebilir.

Hastaların tedaviye başvurma süreleri, maruziyetten sonra saatlerden yıllara kadar son derece değişkendir. Kortikosteroidlerin faydaları ise ışığa maruz kaldıktan sonra erken bir pencere ile sınırlı görünmektedir. Oftalmologlar ilk maruziyetten sonra geçen süreyi belirlemeli ve bu sınırlı pencere içerisinde ise, potansiyel sistemik yan etkileri yanı sıra SSR gelişimine neden olabileceğini de göz önünde bulundurarak, kortikosteroidlerle tedaviyi dikkatli bir şekilde ele almalıdır (22).

SONUÇ

UV radyasyon, özellikle keskin görme keskinliğinde sorumlu retinanın maküla bölgesinde hasara neden olur. Hasar, fototermal ve fotomekanik katkının yanı sıra, esas olarak fotokimyasal mekanizmalardan kaynaklanır. UV retinopati tanısı, ayrıntılı öykü ve multimodal görüntüleme (OKT, FFA, FOF, mfERG) yöntemleriyle kesinleştirilebilir. Solar retinopati, yeterli koruyucu ekipman kullanımıyla önlenabilir bir durumdur. Güneş ışığına veya UV radyasyona maruziyet sonrasında hastaların çoğunluğu başlangıç görme keskinliğine veya bu değerlere yakın seviyelere tekrar ulaşabilseler de görme alanında kalıcı olabilen skotomlar işlevsel görmeyi etkiler. Temel tedavi destekleyicidir. Uygun hasta eğitimi özellikle genç bireylerde kritik öneme sahiptir. Gelecekte geniş hasta serilerinde prospektif olarak tasarlanan çalışmalar ile, UV' ye akut veya kronik maruz kalan hastaların tedavisinde; antioksidanların, kortikosteroidlerin, yeni nesil ve selektif antiinflamatuvar veya immün-modülatör ilaçların etkinliği ve yeri açıklanabilir.

KAYNAKLAR

1. Eigner EH. Self-induced solar retinitis. *American Journal of Ophthalmology*. 1966; 61(6):1546-1547.
2. Bachmeier I, Helbig H, Greslechner R. Eclipse retinopathy: A case series after the partial solar eclipse on 20 March 2015. *Ophthalmologie*. 2017; 114(1):44-48. doi: 10.1007/s00347-016-0286-9.
3. Magnavita N. Photoretinitis: an underestimated occupational injury? *Occupational Medicine*. 1011 (Lond) 2002; 52(4):223-225. doi: 10.1093/occmed/52.4.223.
4. Kallmark FP, Ygge J. Photo-induced foveal injury after viewing a solar eclipse. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2005; 83(5):586-589. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00511.x.
5. Plato. Phaedo. In: Jowett B, translator. *The Dialogues of Plato*. New York, NY, Charles Scribner & Sons, 1911.
6. Mooney J. Myths of the Cherokee. 19th Annual Report of the Bureau of American Ethnology for the Year 1897-1898, Part I. Mineola, NY: *Dover Publications*; 1996. p. 295-300.
7. Galilei G: *Istoria e Dimostrazioni intorno alle Macchie Solari*. Roma: Giacomo Mascardi;1613.
8. Widmark J. Ueber Blendung der Netzhaut. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie*. 1893; 4(1): 281-295.
9. Deutschmann R. Elinige Erfalruniigeni fiber die verwenidung des Jodoforms inl der Auigeniheilkuniide. *Albrecht von Graefes Archiv für Klinische und Experimentelle Ophthalmologie*. 1882; 28: 214-224.
10. Yannuzzi LA, Fisher YL, Slakter JS, Krueger A. Solar retinopathy: a photobiologic and geophysical analysis. *Retina*. 1989; 9(1):28-43.

11. Nirankari MS. SOLAR RETINITIS. *British Journal of Ophthalmology*. 1960; 44(1):64. doi: 10.1136/bjo.44.1.64.
12. Agarwal LP, Malik SR. Solar retinitis. *British Journal of Ophthalmology*. 1959; 43(6):366-370. doi: 10.1136/bjo.43.6.366.
13. Gueymard C. The sun's total and spectral irradiance for solar energy applications and solar radiation models. *Solar Energy*. 2004; 76(4):423-453.
14. Haigh JD. The Sun and the Earth's Climate. *Living Reviews in Solar Physics*. 2007;4(1): doi: 10.12942/lrsp-2007-2.
15. Barkana Y, Belkin M. Laser eye injuries. *Survey of Ophthalmology*.2000;44(6):459-478. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00112-0.
16. Liang L, Cui Z, Lu C, et al. Damage to the macula associated with LED-derived blue laser exposure: A case report. *BMC Ophthalmology*. 2017;17(1):49. doi: 10.1186/s12886-017-0448-9.
17. Mariutti G, Matzeu M. Measurement of ultraviolet radiation emitted from welding arcs. *Health Physics*.1988 ;54(5):529-32. doi: 10.1097/00004032-198805000-00004.
18. Dillon J, Zheng L, Merriam JC, et al. Transmission spectra of light to the mammalian retina. *Photochemistry and Photobiology*. 2000; 71(2):225-229. doi: 10.1562/0031-8655(2000)071<0225:tsolt>2.0.co;2.
19. Sliney DH. How light reaches the eye and its components. *International Journal of Toxicology*. 2002; 21(6):501-509. doi: 10.1080/10915810290169927.
20. Dillon J, Zheng L, Merriam JC, et al. The optical properties of the anterior segment of the eye: implications for cortical cataract. *Experimental Eye Research*. 1999; 68(6):785-795. doi: 10.1006/exer.1999.0687.
21. Kessel L, Lundeman JH, Herbst K, et al. Age-related changes in the transmission properties of the human lens and their relevance to circadian entrainment. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2010; 36(2):308-312. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.08.035.
22. Begaj T, Schaal S. Sunlight and ultraviolet radiation-pertinent retinal implications and current management. *Survey of Ophthalmology*. 2018; 63(2):174-192. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.09.002.
23. Stokkermans TJ, Dunbar MT. Solar retinopathy in a hospital-based primary care clinic. *Journal of the American Optometric Association* 1998; 69:625-636.
24. MacFaul PA. Visual prognosis after solar retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 1969; 53(8):534-541.
25. Mainster MA, Turner PL. Ultraviolet-B phototoxicity and hypothetical tomelanomagenesis: intraocular and crystalline lens photoprotection. *American Journal of Ophthalmology*. 2010; 149(4):543-549. doi: 10.1016/j.ajo.2009.11.028.
26. Pastuszka M, Gos R, Jurowski P, et al. Ocular findings in Polish Armed Forces in Iraq and Afghanistan, a review of medical examinations by The Military Medical Commission in Lodz. *Klinika Oczna*.2013; 115(4):296-299.
27. Vojnikovic B, Micovic V, Coklo M, et al. Sun exposure and visual field damage among children on the Adriatic Island Rab-possible initial risk factor in development of age-related macular degeneration. *Collegium Antropologicum*. 2009; 33(3):747-749.
28. Vojnikovic B, Njiric S, Coklo M, et al. Ultraviolet sun radiation and incidence of age-related macular degeneration on Croatian Island Rab. *Collegium Antropologicum*. 2007; 31 Suppl 1:43-44.

29. Yannuzzi LA, Fisher YL, Slakter JS et al. Solar retinopathy: a photobiologic and geophysical analysis. *Retina*. 1989; 9(1):28-43.
30. Sadun AC, Sadun AA, Sadun LA. Solar retinopathy. A biophysical analysis. *Archives of Ophthalmology* 1984; 102(10):1510-1512.
31. Glickman RD. Phototoxicity to the retina: mechanisms of damage. *International Journal of Toxicology*. 2002; 21(6):473-490. doi: 10.1080/10915810290169909.
32. Glickman RD. Ultraviolet phototoxicity to the retina. *Eye and Contact Lens*. 2011; 37(4):196-205. doi: 10.1097/ICL.0b013e31821e45a9.
33. Pocock GM, Oliver JW, Specht CS, et al. High-resolution in vivo imaging of regimes of laser damage to the primate retina. *J Ophthalmol*. 2014; 516854. doi: 10.1155/2014/516854.
34. Wu J, Seregard S, Algvere PV. Photochemical damage of the retina. *Survey of Ophthalmology*. 2006; 51(5):461-481. doi: 10.1016/j.survophthal.2006.06.009.
35. Yin H, Xu L, Porter NA: Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*. 2011; 111(10):5944-5972. doi: 10.1021/cr200084z.
36. Davies S, Elliot MH, Floor E: Photocytotoxicity of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biology & Medicine*. 2001; 31(2):256-265. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00582-2.
37. Ham WT, Jr. Ocular hazards of light sources: review of current knowledge. *Journal of Occupational Medicine*. 1983; 25(2):101-103.
38. Verhoeff, FH, Bell L, Walker CB. The pathological effects of radiant energy on the eye: an experimental investigation, with a systematic review of the literature. *Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences*. 1916; 51: 627-818.
39. Gladstone GJ, Tasman W. Solar retinitis after minimal exposure. *Archives of Ophthalmology*. 1978; 96(8):1368-1369.
40. Moran S, O'Donoghue E. Solar retinopathy secondary to sun gazing. *BMJ Case Reports*. 2013; 25:2013:bcr2012008402. doi: 10.1136/bcr-2012-008402.
41. Galainena ML: Solar retinopathy. *Annals of Ophthalmology*. 1976; 8(3):304-306.
42. Devadason DS, Mahmood S, Stanga PE, et al. Solar retinopathy in a patient with bipolar affective disorder. *British Journal of Ophthalmology*. 2006; 90(2):247. doi: 10.1136/bjo.2005.078550.
43. Ewald RA. Sun gazing associated with the use of LSD. *Annals of Ophthalmology*. 1971; 3(1):15-17.
44. Horowitz MJ. Flashbacks. Recurrent intrusive images after the use of LSD. *American Journal of Psychiatry*. 1969; 126(4):565-569.
45. Chawla R, Mittal K, Venkatesh P, et al. Solar retinopathy following cannabis consumption. *Clinical and Experimental Optometry*. 2017; 100(1):92-93. doi: 10.1111/cxo.12421.
46. Steinkamp PN, Watzke RC, Solomon JD. An unusual case of solar retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 2003; 121(12):1798-1799. doi: 10.1001/archophth.121.12.1798.
47. Symons RC, Mainster MA, Goldberg MF. Solar maculopathy in a young child. *British Journal of Ophthalmology*. 2010; 94(9):1258-1259. doi: 10.1136/bjo.2008.154450.
48. Cangelosi GC, Newsome DA. Solar retinopathy in persons on religious pilgrimage. *American Journal of Ophthalmology*. 1988; 105(1):95-97.
49. Mwanza JC, Kayembe DL, Kaimbo DK, et al. Solar retinopathy acquired after gazing at the sun during prayers. *Bulletin de la Société Belge d'ophtalmologie*. 2000; 275:41-45.

50. Hope-Ross M, Travers S, Mooney D. Solar retinopathy following religious rituals. *British Journal of Ophthalmology*. 1988; 72(12):931-934. doi: 10.1136/bjo.72.12.931.
51. Hossein M, Bonyadi J, Soheilian R, et al. Spectral-domain optical coherence tomography features of mild and severe acute solar retinopathy. *Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging* 2011; 42:e84-86. doi: 10.3928/15428877-20110901-05.
52. Istock TH. Solar retinopathy: a review of the literature and case report. *Journal of the American Optometric Association*. 1985; 56(5):374-382.
53. Kerr LM, Little HL. Foveomacular retinitis. *Archives of Ophthalmology*. 1966; 76(4):498-504.
54. Rai N, Thuladar L, Brandt F, et al.: Solar retinopathy. A study from Nepal and from Germany. *Documenta Ophthalmologica*. 1998; 95(2):99-108.
55. Dhir SP, Gupta A, Jain IS. Eclipse retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 1981; 65(1):42-45.
56. Leys A, Swinnen T, Hannon L, Van Wing F: Solar retinopathy and foveal cysts. *Bulletin de la Société Belge d'ophtalmologie*. 1978; 182:74-81.
57. Tarr KH, Clemett RS. Late features of solar retinopathy. *Transactions of the Ophthalmological Society of New Zealand*. 1983; 35:26-28.
58. Bechmann M, Ehrh O, Thiel MJ, et al. Optical coherence tomography findings in early-solar retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2000; 84(5):547-548. doi: 10.1136/bjo.84.5.546b.
59. Stangos AN, Petropoulos IK, Pournaras JA, et al. Optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings in chronic solar retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2007; 144(1):131-134. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.003.
60. Shukla D. Optical coherence tomography and autofluorescence findings in chronic phototoxic maculopathy secondary to snow-reflected solar radiation. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015; 63(5):455-457. doi: 10.4103/0301-4738.159889.
61. Sheth J, Vidhya N, Sharma A. Spectral-domain optical coherence tomography findings in chronic solar retinopathy. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2013; 6(3):208-209. doi: 10.4103/0974-620X.122281.
62. Cho HJ, Yoo ES, Kim CG, et al. Comparison of spectral-domain and time-domain optical coherence tomography in solar retinopathy. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2011; 25(4):278-81. doi: 10.3341/kjo.2011.25.4.278.
63. Wu CY, Jansen ME, Andrade J, et al. Acute Solar Retinopathy Imaged With Adaptive Optics, Optical Coherence Tomography Angiography, and En Face Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmology*. 2018; 136(1):82-85. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.5517.
64. Birdsong O, Ling J, El-Annan J. Solar Retinopathy. *Ophthalmology*. 2016; 123(3):570. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.003.
65. Atmaca LS, Idil A, Can D. Early and late visual prognosis in solar retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1995; 233(12):801-804. doi: 10.1007/BF00184094.
66. Freedman J, Gombos GM. Fluorescein fundus angiography in self-induced solar retinopathy. A case report. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 1971; 6(2):124-127.

67. Arda H, Oner A, Mutlu S, et al.: Multifocal electroretinogram for assessing sun damage following the solar eclipse of 29 March 2006: multifocal electroretinography in solar maculopathy. *Documenta Ophthalmologica*. 2007; 114(3):159-162. doi: 10.1007/s10633-007-9049-x.
68. Brue C, Mariotti C, De Franco E, et al.: Solar retinopathy: a multimodal analysis. *Case Report in Ophthalmological Medicine*. 2013;906920. doi: 10.1155/2013/906920.
69. dell'Omo R, Konstantopoulou K, Wong R, et al. Presumed idiopathic outer lamellar defects of the fovea and chronic solar retinopathy: an OCT and fundus autofluorescence study. *British Journal of Ophthalmology*. 2009; 93(11):1483-1487. doi: 10.1136/bjo.2009.157719.
70. Hunter JJ, Morgan JL, Merigan WH, et al. The susceptibility of the retina to photochemical damage from visible light. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012; 31(1):28-42. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.001.
71. Charbel Issa P, Fleckenstein M, Scholl HP, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy findings in chronic solar retinopathy. *Ophthalmic Surgery, Lasers&Imaging*. 2008; 39(6):497-499. doi: 10.3928/15428877-20081101-04.
72. Ehrt O, Tavcar I, Eckl-Titz G. Microperimetry and reading saccades in retinopathia solaris. Follow-up with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmologie*. 1999; 96(5):325-331. doi: 10.1007/s003470050413.
73. Ponte F. Electroretinography in solar macular injury. *Acta Ophthalmologica* (Supplement). 1962; 70:238-244. doi: 10.1111/j.1755-3768.1962.tb00326.x.
74. Mack G, Uzel JL, Sahel J, et al. Multifocal electroretinogram for assessing sun damage following the solar eclipse of 11 August 1999. *Journal of Francais d'Ophtalmologie*. 2002; 25(4):380-387.
75. Schatz P, Eriksson U, Ponjavic V, et al. Multifocal electroretinography and optical coherence tomography in two patients with solar retinopathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2004; 82(4):476-480. doi: 10.1111/j.1600-0420.2004.00277.x.
76. Hope-Ross MW, Mahon GJ, Gardiner TA, et al. Ultrastructural findings in solar retinopathy. *Eye (Lond)*. 1993; 7(Pt1):29-33. doi: 10.1038/eye.1993.7.
77. Lee A, Lai TY. Central serous chorioretinopathy after solar eclipse viewing. *Journal of Ophthalmic&Vision Research*. 2010; 5(3):193-195.
78. Gartner J: Long-term follow-up of an ophthalmologist's central serous retinopathy, photocoagulated by sungazing. *Documenta Ophthalmologica*. 1987; 66(1):19-33. doi: 10.1007/BF00144736.
79. Liou JC, Teng MC, Tsai YS, et al. UV-blocking spectacle lens protects against UV induced decline of visual performance. *Molecular Vision*. 2015; 21:846-856.
80. Citek K. Anti-reflective coatings reflect ultraviolet radiation. *Optometry*. 2008; 79(3):143-148. doi: 10.1016/j.optm.2007.08.019.
81. Reynolds MD, Sweetsir, R. A. *Observe Eclipses*. *Astronomical League* Washington, DC, 1995.
82. Chou BR. Solar Eclipse Eye Safety. *American Astronomical Society*, 2016.
83. Kemp CM, Weale RA. Over-exposed film as a protector against solar retinopathies. *Lancet*. 1982; 1(8285):1348-1349. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92412-6.

84. Chou BR. Retinal protection from solar photic injury. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*. 1981; 58(7):270-80.
85. Hunyor AB. Solar retinopathy: its significance for the ageing eye and the younger pseudophakic patient. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*. 1987; 15(4):371-375. doi: 10.1111/j.1442-9071.1987.tb00098.x.
86. Fishman GA. Ocular phototoxicity: guidelines for selecting sunglasses. *Survey of Ophthalmology*. 1986; 31(2):119-124. doi: 10.1016/0039-6257(86)90079-2.
87. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of Ophthalmology*. 2001 ;119(10):1417-36. doi: 10.1001/archoph.119.10.1417.
88. Tso MO, Woodford BJ, Lam KW. Distribution of ascorbate in normal primate retina and after photic injury: a biochemical, morphological correlated study. *Current Eye Research*. 1984; 3(1):181-191. doi: 10.3109/02713688408997200.
89. Li ZY, Tso MOM, Wang HM. Amelioration of photic injury in rat retina by ascorbic acid: A histopathologic study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1985; 26(11):1589-1598.
90. Koc RK, Akdemir H, Karakucuk EI, et al. Effect of methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1999; 37(1):29-32. doi: 10.1038/sj.sc.3100732.
91. Mehlan J, Linke SJ, Wagenfeld L, et al. Unilateral Solar Maculopathy after Gazing at Solar Eclipse]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2016; 233(6):749-752. doi: 10.1055/s-0042-100211.
92. Weber P, Kurlemann G, Lunecke C et al. Retinopathia solaris. Seltene Ursache des akuten Visusverlustes [Solar retinopathy. Rare cause of acute loss of vision]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1996; 121(24):793-6. doi: 10.1055/s-2008-1043069.
93. Rosner M, Lam TT, Tso MO. Therapeutic parameters of methylprednisolone treatment for retinal photic injury in a rat model. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. 1992 ;77(3):299-311.
94. Bouzas EA, Moret P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy complicating solar retinopathy treated with glucocorticoids. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1999; 237(2):166-168. doi: 10.1007/s004170050213.

Bölüm 12

TİROİD OFTALMOPATİ VE ŞAŞILIK

Sabiha GÜNGÖR KOBAT¹

Fatma SAVUR²

GİRİŞ

Graves hastalığı (GH), tiroid bezinin tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörüne karşı oluşan antikorlar tarafından aşırı uyarılması sonucu meydana gelen, organa özgü, otoimmün bir hastalıktır. Hipertiroidizmin en yaygın sebebi olup kadınlarda (%3) erkeklerden (%0.5) yaklaşık 6 kat daha fazla görülmektedir. GH; hipertiroidizm ve diffüz guatrın yanında oftalmopati ve dermatopati ile karakterize bir hastalıktır (1-3).

Tiroid oftalmopatisi (TO); GH'nın en önemli tiroid dışı bulgusu olup hastaların yaklaşık olarak %50'sinde görülmektedir. Genellikle 30-50 yaşları arasında başlamakla birlikte 50 yaşından sonra daha şiddetli seyretmektedir. Sigara, yaş, cinsiyet, ırk, stres, enfeksiyon, TSH reseptör antikor düzeyleri göz tutulumunu etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir (4,5).

TO, lenfosit infiltrasyonu ile oluşan inflamasyona bağlı olarak; gözde kuruluk, batma, fotofobi, kapak retraksiyonu, kemozis, ekstraoküler kaslarda ve orbital yağ dokuda şişme, proptozis, şaşılık, diplopi, ekspozure keratopati, korneal ülserasyon, optik nöropatiye kadar oldukça geniş skalada klinik bulgular gösterilmektedir (6-7).

Bu bölümde TO'da görülen şaşılık ve yönetimine değinilecektir.

ETYOPATOGENEZ

Hastalığın patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, çevresel faktörler ve özellikle otoimmünitenin rol oynadığı düşünülmektedir. TO da patogenez Graves ile benzer olup orbital fibroblastlara ve adipositlere karşı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, drsabihag@gmail.com

² Uzm. Dr., Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, drfatmagezer@hotmail.com

otoimmün aktivite ile açıklanmaktadır (8,9). Graves hastalığında tiroid folikül hücrelerini tanıyan T hücreleri orbita dokusunda aynı ve benzer antijene karşı aktive olur ve orbitayı infiltre ederler. Aktif T hücrelerinden IFN, IL-1, TNF gibi birçok sitokin salgılanır. Orbitadaki fibroblast ve adipozitlerden de glikozaminoglikanlar sentezlenir. Hidrofilik olan glikozaminoglikanların artışı orbita ve bağ dokusunda ödem, ekstra oküler kas kas kitlesinde artış ile orbital hacim artışı erken dönemde izlenir. Mekanik olarak globu iterek proptozise ve basıya sekonder optik nöropatiye neden olur (10-12). Mikroskopik olarak lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücrelerinin yoğun infiltrasyonu görülür ve interstisyel ödem mevcuttur. Hastalığın ilerleyen döneminde inflamasyon yerini fibrozise bırakır ve ekstraoküler kaslarda atrofi ve fibrozise sekonder ekstra oküler kaslarda elastikiyet kaybı yani restriksiyon meydana gelir (13,14). Bu hastalarda göz kaslarının tutulumuna bağlı olarak gözlerde hareket kısıtlılığı ve restriktif tipte şaşılık meydana gelir. Paralitik şaşılıklar daha nadir olarak görülür. Erken dönemde genişleyen kasların veya orbital dekompresyon cerrahisinin komplikasyonu olarak 6. sinir felci gelişebilir (6).

SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR

TO de klinik genellikle asimetrik ve bilateraldir (15). Klinik bulgular kadınlarda daha sık izlenmekle birlikte erkeklerde daha şiddetlidir. Klinik bulgular hafif irritasyon bulgularından kemozis, proptozis, optik nöropati, keratopati, şaşılık ve çift görmeye kadar oldukça geniş bir yelpazede görülmektedir (16,17).

Ekstraoküler kasların tutulumuna sekonder gelişen bağlı olarak tutulan kasın karşı yönünde hareket kısıtlılığı vardır ve traksiyon testinde pozitiflik saptanır. Astenopi, baş pozisyonu, çift görme olabilir (18).

TO da en sık tutulan kas alt rektus kasıdır. Alt rektusun daha sık tutulmasının sebebi inferior oblik ile aradaki temas yüzeyinin geniş olması ve yapışıklıkların bu bölgede daha fazla gözlenmesi sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Hipotropya yukarı bakış kısıtlılığı, çift görme ve intraoküler basınç artışı saptanabilir (18-20).

İkinci sıklıkla tutulan kas iç rektus kasıdır. İç kayma, dışa bakış kısıtlılığı, çift görme, baş pozisyonu görülebilir. Alt rektus ve iç rektusdan sonra daha nadir olarak üst rektus ve dış rektusların tutulumu görülebilir. Bazen birden fazla kas aynı anda tutulabilir (18-20).

TANI

Tanı esas olarak klinik muayene ile konmakla birlikte tek taraflı ve şüpheli olgularda ileri tetkik amaçlı görüntüleme istenebilir. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) seçenekler arasındadır.

USG kullanım alanı kısıtlı ve güvenilirliği düşüktür. BT ile ekstraoküler kaslarda kalınlaşma, proptozis derecesi, orbita apeksi görüntülenebilir. Kemik detaylar daha rahat değerlendirilir. Günümüzde hastalık aktivite değerlendirilmesinde en güvenilir görüntüleme MR dir Kontrast verilerek çekilen MR da T2 ağırlıklı kesitlerde tendonlarının tutulmadığı ve kas gövdesinde kalınlaşmalar tespit edilmektedir. Ekstraoküler kaslarda kalınlaşmanın aktif inflamasyona mı yoksa fibrozise mi bağlı olduğu ayırt edilebilir. Yağ baskılı olarak çekildiğinde intraorbital yağ dokusundaki değişimler de değerlendirilebilir. Ayrıca radyasyon verilmemesi avantaj olarak değerlendirilebilir. Günümüzde hastalık aktivite değerlendirilmesinde en güvenilir görüntüleme MR dir. (21,22).

AYIRICI TANI

Oküler miyasteni, orbital kitle, orbital inflamasyon, intrakranial sinir paralizileri gibi inflamasyon ve oküler motilite bozukluğu yapan sebepler dışlanmalıdır (23).

TEDAVİ

Tiroid oftalmopati de aktif ve kronik dönemde tedavi yönetimi farklılıklar göstermektedir. Aktif inflamatuvar dönemde tiroid hormonlarının regülasyonu, anti inflamatuvar tedaviler büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle hastaların endokrin uzmanlarıyla birlikte değerlendirilmesinde fayda vardır. Steroidler, aktif TO'da en uygun medikal tedavi seçeneğidir. Yüksek dozda başlanılmalıdır uzun süre kullanılmalıdır. Rekürrenleri engellemek için azaltılarak kesilmelidir. Hem antiinflamatuvar hemde immun supresif etki nedeniyle aktif dönemde kullanılmaktadır (24-25). Ayrıca siklosporin, siklofosamid, azotioprin gibi immün sistemi düzenleyen ajanlar kullanılmaktadır. Orbital radyoterapi de TO de antiinflamatuvar etki ve glikozaminoglikan üretimini baskılaması nedeniyle kullanılmaktadır. Oküler motiliteyi iyileştirici etkisi de bulunmaktadır (26).

Aktif dönemin süresi tam olarak bilinemese de yaklaşık 3-6 ay arası sürmektedir. Şaşılık olgularında aktif dönem geçinceye kadar konservatif tedaviler ve izlem önerilmektedir. Diplopi olgularında kapama, prizma kullanımı, botulinum toksin uygulaması gibi tedaviler uygulanabilmektedir (6).

İnflamasyon bulgularının gerilediği kronik dönemde ise cerrahi tedaviler önerilmektedir. Cerrahi tedavi için hastalığın 6 ay boyunca stabil olması gerekmektedir. Cerrahi tedavi ötroid durumda yapılmalıdır (6). Buradaki şaşılık cerrahileri özellik göstermektedir. Cerrahi başarı kaslardaki fibrozis nedeniyle her zaman mümkün olamamaktadır ve re cerrahi gerebilmektedir. Cerrahi tedavide amacımız primer pozisyonda ve okuma pozisyonunda binoküler tek görmeyi ve göz hareketlerini serbestleştirmeyi sağlamak olmalıdır. Etkilenen kasa ayarlanabilir sütür ile geriletme cerrahisi öncelikli olmalıdır. Bu amaçla en sık inferior rektus ve sonrasında medial rektus cerrahisi yapılmaktadır. Özellikle alt rektus gerilemelerinde alt kapak retraktörlerinin iyi diseke edilmesi sonrasında gelişebilecek alt kapak retraksiyonlarını önleyebilir. Ayrıca antagonist kaslardaki fibroze bağlı olarak geriletme cerrahileri sonrası fazla düzelme görülebildiği için hipokoreksiyon hedeflenebilir. Yine antagonist kaslardaki fibrozislerden dolayı güçlendirme cerrahileri ve transpozisyon cerrahileri ilk basamakta düşünülmemelidir (7,18,27,28).

SONUÇ

TO li hastalarda endokrin kliniği ile birlikte hareket etmek büyük önem taşımaktadır. Cerrahi tedavi aktif inflamasyon bulgularının gerilediği, kaymanın stabil olduğu dönemde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1993;329:1468-75.
2. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010 Feb 25; 362(8): 726-738.
3. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 2002;12:855-60.
4. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, et al. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:267-71.
5. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. JAMA. 1993;269:479-82.
6. Yurdakul NS. Tiroid Oftalmopati: Şaşılık. TOD Yayınları No 7. 2008;139-148.
7. Şahlı E, Gündüz K. Tiroid Oftalmopati. Turk J Ophthalmol 2017;47:94-105.
8. McGregor AM. Has the target autoantigen for Graves' ophthalmopathy been found? Lancet. 1998;352:595-596

9. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3464–70.
10. Kumar S, Schiefer R, Coenen MJ, et al. A stimulatory thyrotropin receptor antibody (M22) and thyrotropin increase interleukin-6 expression and secretion in Graves' orbital preadipocyte fibroblasts. *Thyroid.* 2010;20:59-65.
11. Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol.* 1995;132:532-541.
12. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:776–80.
13. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1735-1748.
14. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29:982-984.
15. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, et al. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res.* 1989;21:73–82.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016 October 01;26(10):1343–1421.
17. Jhonson BT, Jameyfield E, Aakalu VK. Optic Neuropathy and Diplopia from Thyroid Eye Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. 2021 Feb 1;34(1):116-121.
18. Skov CM, Mazow ML. Managing strabismus in endocrine eye disease. *Can J Ophthalmol.* 1984;19:269–74.
19. Dyer JA. The oculorotary muscles in Graves'disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:425–56.
20. Akbari MR, Mirmohammadsadeghi A, Mahmoudzadeh R, et al. Management of Thyroid Eye Disease-Related Strabismus. *J Curr Ophthalmol.* 2020 Jan-Mar; 32(1): 1–13.
21. Lo C, Ugradar S, Rootman D. Management of graves myopathy:Orbital imaging in thyroid-related orbitopathy. *J AAPOS.* 2018;22:256.
22. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid.* 2000;10:1093–1100.
23. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012;96:311-328.
24. Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach.* Basel; Karger; 2007:120-152.
25. Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I, et al. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract.* 2007;61:45-51.

26. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012;96:311-328.
27. Mourits MP, Koornneef L, van Mourik-Noordenbos AM, et al. Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome? *Br J Ophthalmol.* 1990;74:481-483.
28. Sanaç AŞ, Şener EC. Şaşılık ve Tedavisi. Restriktif Şaşılıklar: Şaşılık ve Tedavisi. 2. Baskı. 2001:159-180.

Bölüm 13

UVEAL MELANOM

Şendağ YASLIKAYA¹

GİRİŞ

Uveal melanom (UM), erişkinlerde görülen en sık intraokuler tümördür (1-2). Tüm okuler melanomların %85'ini oluşturmaktadır. UM'ların %90'ını cilt melanom metastazları oluştururken, sadece %5' ini primer uveal melanom oluşturmaktadır. Hem cilt hem de uveal melanomlar melanositlerden köken almalarına rağmen, bu iki antite farklı klinik davranış sergilemektedirler. Primer uveal melanomun (UM), %4 'ü gözün ön kısmındaki iristen, %6 ve %90'ı ise sırası ile gözün arka kısımdaki siliyer body ve koroidten gelişmektedir (3-4).

EPİDEMİYOLOJİ

UM tanısı 5. ve 6. dekatlarda sık, ortalama yaş 62 olup pik yaş 70-79 yaşlarda olmaktadır (5-6). Belirlenmiş bir cinsiyet farklılığı bulunmamasına rağmen, erkeklerde %30 daha sık olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (7). Son zamanda artan cilt melanom insidansının aksine, UM'un dünya genelinde çok farklı bildirilmiş insidansı olsada yaklaşık yılda milyonda 1 ile 9 arasında olup benzer seyrettiği görüşmüştür (6,8). En düşük insidans siyahiler ve asyalılarda, en yüksek insidans ise hispanik olmayanlarda bildirilmiştir (9).

RİSK FAKTÖRLERİ

UM daha sık de novo olarak gelişmektedirler. Ancak uveal nevüsü olan hastaların melanoma progrese olduğu gösterilmiştir. Nevüsün melanoma transforme olmasının belirli radyolojik ve klinik işaretleri vardır. Bunlara örnek nevüs kalınlığının 2 mm ve üzerinde olması, nevüse eşlik eden subretinal serozal ödem bulunması, turuncu pigmentasyonda artış olması gibi faktörler sayılabilir (10-13).

¹ Arş. Gör. Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, drysendag@gmail.com

Koroidal nevüslerde malign transformasyon çok daha yüksek riske sahip iken, iris nevüslerinde bu risk çok daha düşüktür. Uveal melanom riski sadece okuler nevüsler ile değil, cilt nevüs ve çiller ile de arttığı bildirilmiştir (14-15). Yine okuler nevüslere benzer şekilde, okuler melanosizde de artmış uveal melanom riski mevcuttur. Hatta tüm risk faktörleri içinde en yüksek riske sahip olan okuler melanozistir. Her 400 hastada 1 UM gelişme riski mevcuttur (16). Diğer risk faktörleri ise, cilt malign melanomuna benzer risk faktörleridir. Hastanın ten renginin açık olması, renkli göz rengine sahip olması, güneş yanıkları kutanöz melanomda olduğu gibi UM'da da artmış risk faktörleridir. Ultraviyole (UV) ışığa maruziyet cilt malign melanomunda olduğu gibi netleşmiş bir risk faktörü değildir. Bu konuda çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. 12 çalışmanın dahil edildiği en büyük meta-analizde net anlamlı atfedilemeyecek sonuçlar elde edildi (17-19). Ailesel bazı sendromlarda artmış UM riski mevcuttur. Bunlardan özellikle Nörofibromatozis ve BAP-1 tümör predispoze edici sendrom öne çıkan tiplerdir (20-21).

KLİNİK

Hastalar sıklıkla asemptomatik olup, rutin göz muayenesinde UM tanısı almaktadırlar. Semptomatik olmaları durumunda ise, en sık görme ilişkili semptomlar ile başvurumaktadırlar. En sık semptom bulanık görme, ani ve ağrısız görme kaybı, gözde uçuşmalar ve fotopsi ile kendini gösteren retina dekolmanıdır (22). Damato ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hastaların başvuru semptomları değerlendirildiğinde; %30,2 asemptomatik, %37,8 bulanık görme, %8,8 fotopsi, %6,1 görme kaybı, %2,4 ağrı ve %2,2'sinde metamorfoz tespit edilmişti (23). UM'nin yerleşim yerine göre de semptomlar farklılık gösterebilmektedir. Ön uveal melanomda, iris rengine değişiklik sık semptom iken, arka uveal melanomda asimetric astigmatizma görülebilmektedir (24). Bazen de iris rengine farklılaşma ilk başvuru semptomu olabilmektedir. İristen kaynaklanan ön uveal melanom yarı ayna lambası altında tesadüfen saptanabilmektedir. Bu yüzden diğer uveal melanomlardan daha erken tespit edilebilmektedir. Çok daha nadiren hastalığın metastatik olması durumunda metastaz bölgesine işaret eden semptomlar ile de başvurabilmektedirler.

TANI

UM tanısı yukarıda bahsedildiği gibi hastaların asemptomatik olmaları durumunda rutin göz muayeneleri esnasında kolaylıkla tespit edilebilmektedirler.

UM deneyimli bir oftalmolojist tarafından yapılan fundoskopik muayene ile tanı alabilmektedir. Bunu izleyen ultrasonografi, optik koherans tomografi ve florosan anjiyografi teknikleri gibi invaziv olmayan yöntemlerle de tanı daha iyi karakterize edilebilmektedir. Bazen lezyonun, sinir ve damar gibi çevre dokularla olan yakınlığını değerlendirmek için manyetik rezonans (MRI) görüntüleme gerekebilir. Yine hastalarda UM'den şüphelenilmesi durumunda, primer UM ile metastatik hastalık ayrımı yapabilmek için sistemik tarama yapılması gerekmektedir (25). Tüm bu yapılan görüntülemelere rağmen %5 hastada UM ayırıcı tanısı yapılamamakta, bu hastalar tanısız biyopsiye yönlendirilmektedirler. COMS yaptığı bir çalışmada, klinik ve radyolojik olarak sadece %0,48 oranında yanlış tanı konulmaktaydı. Bu çalışmaya göre iyi şekilde değerlendirilen fizik muayene ve radyoloji ile ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB) gerek olmaksızın tanı konulabilmekteydi (26). Yapılan İİAB sadece histolojik tanı konulmasında değil, aynı zamanda tedavi ve prognoz açısından önemli bilgiler veren moleküler genetik test incelemelerine de olanak vermektedir.

EVRELEME VE PROGNOZ

UM tanısı alan hastalar, primer veya metastatik hastalık ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Primer UM en sık metastaz alanı karaciğer olması sebebi ile karaciğer MRI öncelikle değerlendirilmelidir. Primer tümör büyük boyutta ise olası metastaz açısından, yapılacak küratif tedavi öncesinde, sistemik tarama önerilmektedir, ancak küçük tümörlerde metastaz riski düşük olması ile tarama küratif tedavi sonrasına ertelenebilir.

Evreleme sisteminde ise en sık kullanılan sınıflama ise AJCC TNM-8 kullanılmaktadır (27).

UM prognozu klinik, histolojik ve moleküler faktörlere göre değişmektedir. İris melanomu, düşük mortalite yavaş progresyon ve erken tanı ile daha iyi prognozludur. Sadece %2-7' sinde uzak metastaz geliştiği bildirilmiştir. Koroidal melanom ise tanı anında yaklaşık %50 oranında metastatik evrededir. En sık metastaz %90 oranında karaciğerdir. Diğer metastaz alanları ise akciğer, kemik, böbrek ve santral sinir sistemidir (28). Beklenen yaşam süresi ise 6-12 ay arasındadır (29). Primer tümör ile ilişkili diğer kötü prognostik faktörler ise, ileri yaş, büyük tümör boyutu, siliyer cisim melanomu, iskelet dışı metastazları, epiteloïd tip hücre ve vaskülaritesinin yüksek olmaları sayılabilir (30-31) Bu bulgular dışında, UM 'da prognozu belirleyen bir diğer faktör ise moleküler özellikleri-

dir. Özellikle monozomi 3 ve 8q kazanımı UM 'da prognostik kromozomlardır (32-34). 15 genin değerlendirildiği yüksek ve düşük risk olarak sınıflanan gen ekspresyon profili (GEP) özellikle metastatik hastalıkta prognostiktir (35). Yapılan bir çalışmada GEP'in diğer prognostik faktörlerden daha iyi olduğu tespit edilmiştir (32). Dolaşan tümör hücre DNA'sı diğer malignitelerde olduğu gibi, UM'da da kötü prognostik olup, kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(36).Uveal melanom hastalarında risk sınıflamasına göre prognozla beraber takip süreleri de belirlenebilmektedir. Bu risk sınıflaması AJCC-TNM sınıflamasına göre ve eklenmiş moleküler özelliklerine göre planlanmaktadır(Tablo)(37-39).

TEDAVİ

UM tedavisinde lokal/metastatik hastalık, hasta özellikleri, tümörün boyu, yerleşim alanı gibi çok çeşitli faktörler değerlendirilerek çeşitli tedavi modaliteleri uygulanmaktadır. Lokal hastalık tedavi seçenekleri; izlem, radyoterapi (RT), lokal tedaviler ve cerrahidir. Bu tedaviler ve uygulanma alanlarına sırası ile değinelim.

İzlem; daha çok asemptomatik küçük melanomu olan hastalarda uygulanmaktadır. Özellikle derinliği 2-3 mm altında ve çapı 12 mm altında olan tümörler için hasta ile karşılıklı konuşarak 2-4 ay ara ile değerlendirilecek şekilde hastalar izleme alınabilir (40). Prospektif kohort çalışmalarında, erken tedavinin izleme göre metastatik hastalıktan ölümlere karşı daha koruyucu olduğu görülmüştür (41-42). Ancak yine de hasta ve lezyon özelliklerine göre bazı durumlarda izlem tercih edilebilir.

Cerrahi; lokal tümör eksizyonu veya enükleasyon şeklinde uygulanmaktadır. Lokal tümör eksizyonları, hem cerrahi uygulama teknikleri açısından hem de hipotansif anestezi gerektiriyor olmaları sebebi ile zor ameliyatlara olup komplikasyonları fazladır. Özellikle retina dekolması, yırtılmalar ve kanamalar sık görülebilecek komplikasyondur. Bu yüzden bu hastalarda, lokal eksizyonlar yerine RT tercih edilmektedir. Ancak yine de iris melanomlarında olduğu gibi tümörün yerleşim yeri ve boyutuna göre lokal tümör eksizyonları tercih edilebilmektedir. Unutulmamalıdır ki, bu hastalarda hastalık nüksleri geleneksel tedavi yöntemlerine göre yüksektir (43).

Enükleasyon ise, en sık uygulanan cerrahi tekniktir. Ancak RT ile yapılan kıyaslamasında, bir avantaj sağlamadığı saptandıktan sonra uygulama sıklığı azalmaya başladı. 1317 hasta üzerinde yapılan enükleasyon ve brakiterapi kollarında genel sağ kalımları değerlendirilen hastalarda, kollar arasında istatistik-

sel anlamlı fark saptanmamıştı. Ancak yine de, RT almak istemeyen, bazal çapı 18mm den ve kalınlığı 12 mm fazla olan büyük melanom olgularında, tama yakın görme kaybı olan hastalarda halen tedavi seçeneği olmaktadır(44-46).

Radyoterapi; UM radyorezistan tümörler olmalarına rağmen en sık uygulanan tedavi modalitesi RT' dir (47). Radyorezistan olması sebebi ile daha yüksek doz RT uygulamak gerektir. Bu yüzden bu hastalarda seçilecek RT yöntemi; brakiterapi ve yüklü-partikül RT uygulanmaktadır.

Plak brakiterapi; UM tedavisinde dünyada en sık uygulanan tedavi yöntemidir. En sık kullanılan radyoizotop tümör boyuna göre doz ayarı yapılabilen ¹²⁵I 'dir. Diğer kullanılabilir ajanlar ise, kobalt, uradyum ve paladyumdur. Rutenyum/rodyum büyük boyutlu tümörlerde yetersiz lokal kontrol sağlaması sebebi ile daha çok küçük boyutlu tümörlerde kullanılabilir. Plak şekilleri ve boyutları çok çeşitlidir. Tümörün en kalın yerinden 2mm daha fazla kalınlıktadırlar. Tedavi sonrasında hastalar komplikasyonlar açısından yakın takibe alınmalıdırlar. Özellikle tedaviden ilk 5 yıla kadar radyoterapi ilişkili retinopatiler, katarakt, neovasküler glokom ve makula ödemi gelişebilmektedir(48). Brakiterapi sonrasında uygulanan anti- VEGF (vasküler endotelial growth faktör) makulo ödeminde azalmayı sağladığı gösterilmiştir(49).

Yüklü parçacık radyoterapisi (proton, carbon ve helyum iyon); optik disk, foveayı çevreleyen plakların yerleştirilmesine olanak vermeyen veya plak brakiterapisi için uygun olmayan hastalar ile, büyük boyutlu tümörlerde tercih edilen tedavi yöntemidir. Yüklü partikül RT, radyoterapininin hedef alanda maksimum etki ve hedef alan dışında hasarlanmayı en aza indirerek, plak RT göre daha az komplikasyon ile daha fazla lokal kontrol sağlar(50). Bazı çalışmalarda ise benzer lokal kontrol oranları tespit edilmiştir (51). Her iki uygulamanın farklı yan etkileri mevcuttur. Örneğin; yüklü partikül RT de ön göz komplikasyonları daha fazla iken, plak RT de ise görme keskinliği kaybı daha ön plana çıkmaktadır.

Foton stereotaktik RT, büyük boyut lezyonlarda tercih edilebilecek diğer bir tedavi modalitesidir. Diğer radyasyon tedavi modalitelerine benzer şekilde lokal kontrol ve uzak metastaz oranları vardır. Ancak plak RT göre daha fazla komplikasyon gelişme riski mevcuttur. Bu hastalarda uygulamadan ilk 5 yıl içinde 2/3'ünde komplikasyon geliştiği izlenmiştir (52-53).

Lazer fotokoagülasyon; Çok daha eskiler kullanılan bir tedavi yöntemidir. Özellikle foveadan uzak küçük tümörler için kullanıldığında, tümör progresyonu, retinal hemoraji ve retraksiyonları, makula ödemi gibi gelişebilecek handikapları mevcuttur (54).

Transpupiller Termoterapi; termal etki kullanılarak tedavi etmeye çalışan bir yöntemdir. Daha sık çok küçük koroidal melanomlarda veya rezidü kitlelerde tercih edilmektedir. Sadece 3 mm kalınlığa ulaşan tümörlerde etkilidir. Retinal kanama, vasküler oklüzyon, maküler ödem gibi komplikasyonları mevcuttur (55). Tedaviden 3 yıl sonrasında lokal nüks oranları %30'lardadır (56).

Fotodinamik Tedaviler; ışığa duyarlı bileşenler intravenöz verilerek, ışık duyarlaştırıcıyı aktive eden dalga boyunda bir ışın verilmesi ile, oluşan serbest radikallerin meydana getirdiği tümör hücrelerindeki hasar ile yapılan tedavi yöntemidir (57). Büyük boyutlu tümörlerde kullanılmamalıdır(58).

ADJUVANT TEDAVİ

UM'un hem yerleşim yeri hem de moleküler özelliklerine göre metastaz riski yüksek olan grupta adjuvan tedaviler uzun dönem vadede kritik öneme sahiptir. Bugüne kadar uygulanmaya çalışılan herhangi bir adjuvan tedavi ne hastaliksız sağ kalıma ne de genel sağkalıma katkı sağlamamıştır.

Cilt melanomlarından deneyimlerimiz olan alkilleyici ajan olan dakarbazin ile yapılan UM 'da adjuvan tedavide kullanıldığında herhangi bir genel sağkalım (OS) ve hastaliksız sağkalım (PFS) katkısı olmadı (59.). Yine cilt melanomlarında aşına olduğumuz uzun yıllar kullanılan interferon (IFN), UM adjuvant tedavisinde kullanıldığında dakarbazine benzer şekilde sonuçlandı (60-61).

Metastaz biyolojisinde etkili olduğu bilinen c- kit ve c-met mutasyonlarının UM yüksek saptanmaktadır(62). C-kit mutasyonunu hedefleyen krizotinib ile yapılan çalışmada, kontrol grubuna göre uzak metastaz riskinde azalma yaptığı tespit edildi(63). Yine hem c-kıt hem de VEGF inhibe eden bir diğer tirozin kinaz olan sunitinib ile yapılmış çalışmada ise, 5 yıllık OS'de etkin tespit edilmişti(64). Ancak hem sunitinibin hem de krizotinibin adjuvan çalışmaları devam etmektedir. BAP-1 kaybı, melanositik diferansiyasyonu hem de metastaz patolojisinde rol oynamaktadır. HDAC inhibisyonu, BAP-1 kaybının neden olduğu patolojiyi tersine çevirmektedir. Vorinostat ile yapılan adjuvant çalışmalar halen devam etmektedir (65).

METASTATİK HASTALIK TEDAVİSİ

UM hastalarının % 1 -4'ü metastatik evrede tanı almaktadır (66-68). Ancak hastaların ilk 5 yıl içinde %31, ilk 15 yıl içinde %45 ve 25 yıl içinde ise %50'sinde primer hastalığın küratif tedavisine rağmen metastaz geliştiği gösterilmiştir

(70). Yine metastaz gelişmesi ile hastalarda, yıllar geçtikçe sağ kalımlarda düşmektedir. Sırası ile 5 yıl ve 15 yıllık hastalık ilişkili mortalite oranları %30 ve %45'tir (69). UM en sık metastaz alanı; %93 oranda karaciğerdir. Diğer metastaz bölgeleri ise; %24 akciğer, %16 kemik, %11 cilt ve daha nadiren %5-6 lenf nodları ve beyin metastazıdır (39) .

Metastatik UM tedavi kararı verilirken, HLA-A 02:01 genetik testi, tümör yerleşimi, tümör yükü, büyüme hızı ve klinik değerlendirme yapılarak planlanmalıdır. Metastatik UM tanılı hastaların %45'inde HLA-A02:01 genetik testi pozitifdir (70). Bu genetik inceleme öncelikle yapılması gereken testlerdendir. Hastalar genetik HLA-A 02:01 pozitifliği bulunması durumunda hedef tedavi olan tebentafusp verilirken, negatif olması durumunda diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Faz-3 tebentafusp çalışmasında kemo-naif olan HLA-A 02:01 pozitif metastatik UM hastalarında tebentafusp ile konvansiyonel sitotoksik tedavi ajanları ve immunoterapi ajanlarıyla (ICPs) kıyaslandığında daha uzun OS ve PFS sağlanmıştı(70). Bu yüzden HLA-A 02:01 pozitifliğinde ilk tedavi seçeneği olmaktadır. Tebentafusp, UM hücrelerinin yüzeyinde sunulan HLA-A 02:01 glikoprotein 100'e (gp100) güçlü bir şekilde bağlanan çözünür bir birinci sınıf monoklonal T-hücre reseptörü antagonistidir. CD-3 aracılığı ile sitokin ve sitolitik salınımına neden olur. Bu yüzden bu ilaç kullanımı ile sitokin salınım sendromu yan etki olarak karşımıza çıkabilmektedir. Grade-3 ve üzeri en sık yan etki cilt döküntü olup, 3-4. siklus sonrası yan etkilerde azalma olmuştur(71-72).

HLA-A 02:01 negatif olan hastaların tedavisinde optimal tedavi yaklaşımı oluşturulamamıştır. Bu hastalar öncelikle ulaşım sağlanıyorsa klinik çalışmalara yönlendirilmelidir. Metastatik UM en sık tutulan alan karaciğer olması ve karaciğer metastazlarının daha sıklıkla sağkalımı belirlemesi sebebi ile bu hastalar öncelikle karaciğer dominant hastalık ve karaciğer dışı metastatik hastalık olarak 2 farklı başlık altında tedavi edilmektedir.

Karaciğer dominant hastalıkta, seçilmiş olgularda karaciğer rezeksiyonu yapmak sağkalımda iyileşmeyi sağlamaktadır. Radyofrekans ablasyon, stereotaktik radyoterapi, hepatik intra-arteriel kemoterapi infüzyonu ve izole hepatik perfüzyon diğer seçilebilecek lokal tedavi yöntemleridir (71-72).Uygulanabilen bu yöntemler ile hastalarda daha uzun PFS avantajı sağladığı bilinmesine rağmen, OS etkisi henüz net değildir. Yine bu hastalarda, hangi yöntem hangi hastada tercih edilmeli sorusu akıllarda cevaplanması gereken bir diğer sorudur.

Ekstra hepatik hastalık tedavisinde ise sistemik tedavi ajanları tercih edilmektedir. UM hastalarında sitotoksik KT dirençli olması sebebi sıklıkla tercih edilmemektedir. Kullanılan ajanlar arasında dakarbazin, temozolamid, sispaltin, bendamustin, fotemustin gibi ajanlar kullanılmakta olup, ne tek başına kullanımlarında ne de kombine kullanımları ile OS artış sağlanamamıştır(73). Dakarbazin ve sispaltin kombinasyonunda yanıt oranları %9 oranlarında kalmıştır. Bu oran karaciğer metastazı olması durumunda ise %3 lere dek düşmüştür(74). UM hastalarının az rastlanıyor olması, cilt melanomlarından analogi yapılarak tedavi edilmesine neden olmaktadır. UM hastalarında sistemik tedavi kullanılacaksa mono-immunoterapiye göre daha iyi yanıt ve sağkalım sağlaması sebebi ile kombine immunoterapi tercih edilmektedir. Yapılan faz-2 çalışmada kombine immunoterapi ile beraber genel sağ kalım 19 ayların, hastaliksız sağ kalım 6 ayların üstüne çıkmaktadır. Kombine immunoterapi ulaşımı olmayan hastalarda, tek ajan immunoterapi kullanılabilir. Özellikle bu konuda PD-1 inhibitörü olan nivolumab ve pembrolizumab kullanılmaktadır. 56 hastanın dahil edildiği daha önceki tedavilere dirençli olan hastalarda PD-1/PDL-1 inhibitörleri kullanılmıştı. Bu hastaların 2/3'ü pembrolizumab tedavisi almıştı. Hastaların % 4'ünde yanıt alınmış olup, PFS 3 ay ve OS 8 aylardaydı (75).

Checkmate-172 çalışmasında ise ipilimumab tedavisine dirençli hastalarda tek ajan nivolumab tedavisi verilmişti. Hastalarda PFS 13 ay ve 18 aylık OS ise %35'lerde saptanmıştı (76).

UM tedavisinde istenilen sağkalım başarısı henüz sağlanamasa da devam eden tedavi çalışmaları sürmektedir. MDM-2/P53 inhibitörü olan alrizomadlin ile immunoterapi sonrası progresyon gösteren hastalarda denenmiş cevap oranları umut vaat edici olmuştur (77). Diğer çalışmaları devam eden tedaviler ise, 2022 ESMO kongresinde cilt melanomlarında başarısı ile söz ettiren tümör infiltre eden lenfosit ve histon deasetilaz inhibitörleri (HDAC) gibi epigenetik tedavilerdir (78-79).

SONUÇ

UM, sanıldığı gibi aksine hem biyolojik hem klinik olarak cilt melanomlarından farklıdır. Hızlı progresyonu, tedavi direnci ile kötü prognozudur. Cilt melanomlarında hem immunoterapiler hem de hedeflenmiş tedaviler ile sağlanan başarı, UM' de henüz elde edilememiştir. Ancak bu konuda devam eden çalışmalara umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:549–553. doi:10.1016/j.ctrv.2012.01.002
2. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012;26:1170–1184. doi:10.1016/j.hoc.2012.08.004
3. Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M., et al. Uveal melanoma. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6:24. doi: 10.1038/s41572-020-0158-0.
4. Bronkhorst I.H.G., Jager M.J. Inflammation in uveal melanoma. *Eye.* 2013;27:217–223. doi: 10.1038/eye.2012.253.
5. Al-Jamal R.T., Cassoux N., Desjardins L., et al. The Pediatric Choroidal and Ciliary Body Melanoma Study: A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Ophthalmology.* 2016;123:898–907. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.024.
6. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal Melanoma: Trends in Incidence, Treatment, and Survival. *Ophthalmology.* 2011;118:1881–1885. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
7. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005;103(5):1000–1007. doi: 10.1002/cncr.20866.
8. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., et al. EURO CARE Working Group Incidence of Uveal Melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007;114:2309–2315. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
9. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:612–617. doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.034
10. Augsburger JJ, Schroeder RP, Territo C, et al. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:911. doi: 10.1136/bjo.73.11.911.
11. Ramaiya KJ, Harbour JW. Current management of uveal melanoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2007; 2:939.
12. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1537. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160707007
13. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:981. doi: 10.1001/archophth.2009.151.
14. Bataille V, Sasieni P, Cuzick J, et al. Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi. *Int J Cancer* 1995; 60:622. doi: 10.1002/ijc.2910600509.
15. van Hees CL, de Boer A, Jager MJ, et al. Are atypical nevi a risk factor for uveal melanoma? A case-control study. *J Invest Dermatol* 1994; 103:202. doi: 10.1111/1523-1747.ep12392754.
16. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, et al. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1998; 105:195. doi: 10.1016/s0161-6420(98)92205-9.
17. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, et al. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med* 1985; 313:789. doi: 10.1056/NEJM198509263131305.

18. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, et al. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1274. doi: 10.1001/archophth.1990.01070110090031
19. Shah CP, Weis E, Lajous M, et al. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005; 112:1599. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.04.020.
20. Walpole S., Pritchard A.L., Cebulla C.M., et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline *BAP1* Variant-Carrying Families Worldwide. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018;110:1328–1341. doi: 10.1093/jnci/djy171.
21. Weis E., Shah C.P., Lajous M., et al. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: A meta-analysis. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124:54–60. doi: 10.1001/archophth.124.1.54.
22. Eskelin S, Kivela T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 333- 338. doi: 10.1136/bjo.86.3.333.
23. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1582–1589. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.048.
24. Grossniklaus HE, Syed N, Hogan RN, Lloyd WC 3rd, Folberg R. Inadvertent evisceration of eyes containing uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127: 141- 145. doi: 10.1001/archophth.2008.543.
25. Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1215. doi: 10.1001/archophth.1987.01060090073031.
26. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(9):1268–1273. doi: 10.1001/archophth.1990.01070110084030.
27. Shields, Carol L et al. “American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture.” *Ophthalmology* vol. 122,6 : 1180-1186. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.026
28. DienerWest M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative ocular melanoma study group report No. 26. *Arch Ophthalmol* 123: 1639-1643. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639.
29. KrantzBA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol* 11: 279289, 2017. doi: 10.2147/OPTH.S89591.
30. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer* 1990; 66:1596. doi:10.1002/1097-0142(19901001)66:7
31. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1894. doi: 10.1001/archophth.1983.01040020896012.
32. Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology* 2012; 119:1596. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017

33. Worley LA, Onken MD, Person E, et al. Transcriptomic versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1466. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2401.
34. Petrusch U, Martus P, Tönnies H, et al. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases. *Eye (Lond)* 2008; 22:997. doi: 10.1038/sj.eye.6702779.
35. Harbour JW, Chen R. The DecisionDx-UM Gene Expression Profile Test Provides Risk Stratification and Individualized Patient Care in Uveal Melanoma. *PLoS Curr* 2013; 5. doi:10.1371/currents.eogt.af8ba80fc776c8f1ce8f5dc485d4a618
36. Schuster R, Bechrakis NE, Stroux A, et al. Prognostic relevance of circulating tumor cells in metastatic uveal melanoma. *Oncology* 2011; 80:57. doi: 10.1159/000328283.
37. Aaberg TM Jr, Cook RW, Oelschläger K, et al. Current clinical practice: differential management of uveal melanoma in the era of molecular tumor analyses. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:2449. doi: 10.2147/OPHTH.S70839
38. Gezgin G, Luk SJ, Cao J, et al. PRAME as a Potential Target for Immunotherapy in Metastatic Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135:541. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0729.
39. Collaborative Ocular Melanoma Study Group.. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:670. doi: 10.1001/archophth.119.5.670.
40. Lane AM, Egan KM, Kim IK, et al. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:996. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.166. et al.
41. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, et al. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: Tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol* 132: 605613, 2014. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.77.
42. Straatsma BR, DienerWest M, Caldwell R, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Mortality after deferral of treatment or no treatment for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 136: 4754, 2003. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02270-5.
43. Damato BE. Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 2012; 49:66. doi: 10.1159/000328261
44. Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol* 1988; 72:494. doi: 10.1136/bjo.72.7.494.
45. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, et al. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97:769. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32512-5.
46. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Freire J, et al. Long-term survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. *Ophthalmology* 1998; 105:1670. doi: 10.1016/S0161-6420(98)99037-6
47. Ramaiya KJ, Harbour JW. Current management of uveal melanoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2007; 2:939. Doi:10:1586/17469899.2.6.939.

48. Sagoo MS, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011; 118: 402–407. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.007.
49. Shah SU, Shields CL, Bianciotto CG, et al. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2014; 121: 269–275. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.039
50. Gragoudas E, Li W, Goitein M, et al. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1665–1671. doi: 10.1001/archophth.120.12.1665.
51. Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA, et al. Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2015; 29:1194. doi: 10.1038/eye.2015.109.
52. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Radiogenic side effects after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:121. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1957
53. Krema H, Heydarian M, Beiki-Ardakani A, et al. A comparison between ¹²⁵Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:327. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302808.
54. Foulds WS and Damato BE: Lowenergy longexposure laser therapy in the management of choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224: 2631, 1986. doi:10.1007/BF02144128
55. Godfrey DG, Waldron RG, Capone A Jr. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:88. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00063-x.
56. Harbour JW, Meredith TA, Thompson PA, et al. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology* 2003; 110:2207. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00858-3.
57. Young LH, Howard MA, Hu LK, et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas using a liposomal preparation of benzoporphyrin derivative. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:186. doi:10.1001/archophth.1996.01100130180013
58. Fabian ID, Stacey AW, Papastefanou V, et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2017; 31:519. doi: 10.1038/eye.2017.22
59. Desjardins L, Dorval T, Lévy C, et al. Randomised study on adjuvant therapy by DTIC in choroidal melanoma. *Ophthalmologie* 1998; 12: 168–173
60. Lane AM, Egan KM, Harmon D, et al. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. *Ophthalmology* 2009; 116: 2206–2212. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.044.
61. Richtig E, Langmann G, Schlemmer G, et al. Safety and efficacy of interferon alfa-2b in the adjuvant treatment of uveal melanoma. *Ophthalmologie* 2006; 103: 506–511. doi: 10.1007/s00347-006-1350-7
62. Mallikarjuna K, Pushparaj V, Biswas J, et al. Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2007; 32: 281–290. doi: 10.1080/02713680601161220.

63. Surriga O, Rajasekhar VK, Ambrosini G, et al. Crizotinib, a c-Met inhibitor, prevents metastasis in a metastatic uveal melanoma model. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2817–2826. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0499.
64. Valsecchi, Matias E et al. “Adjuvant Sunitinib in High-Risk Patients with Uveal Melanoma: Comparison with Institutional Controls.” *Ophthalmology* vol. 125,2 (2018): 210-217.. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.017
65. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 408–416. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0946
66. DienerWest M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the collaborative ocular melanoma study group report 23. *J Clin Oncol* 22: 24382444, 2004. doi: 10.1200/JCO.2004.08.194.
67. Finger PT, Kurlı M, Reddy S, et al. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1270. doi: 10.1136/bjo.2005.069823.
68. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, et al. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6:1230.
69. Kujala E, Mäkitie T and Kivelä T: Very longterm prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 46514659, 2003. doi: 10.1167/iovs.03-0538.
70. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385:1196. doi: 10.1056/NEJMoa2103485.
71. Sato T, Nathan PD, Hernandez-Aya LF, et al. Intra-patient escalation dosing strategy with IMCgp100 results in mitigation of T-cell based toxicity and preliminary efficacy in advanced uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35S:ASCO #9531.
72. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, et al. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2020; 26:5869. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1247.
73. Flaherty LE, Unger JM, Liu PY, et al. Metastatic melanoma from intraocular primary tumors: the Southwest Oncology Group experience in phase II advanced melanoma clinical trials. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:568. doi: 10.1097/00000421-199812000-00008.
74. Kivelä T, Suciı S, Hansson J, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2003; 39:1115. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00132-1
75. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer* 2016; 122:3344. doi: 10.1002/cncr.30258.
76. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *Eur J Cancer* 2019; 119:168. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.010.
77. Tolcher AW, Reeves JA, McKean M, et al. Preliminary results of a phase II study of alrizomadlin (APG-115), a novel, small-molecule MDM2 inhibitor, in combination with

- pembrolizumab in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma or advanced solid tumors that have failed immuno-oncologic (I-O) drugs. *J Clin Oncol* 2021; 39;15.
78. Chandran SS, Somerville RP, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30251-6.
79. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18:408. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0946.

Bölüm 14

SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ

Sebile ÇOMÇALI¹

GİRİŞ

Santral Seröz Koryoretinopati (SSKR), primer olarak 30-60 yaş arası erkekleri etkileyen santral görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir (1). Retina pigment epiteli (RPE) ile fotoreseptör tabaka arasında sıvı birikmesi sonucu nörosensöriyel tabakanın lokalize seröz dekolmanı ile karakterizedir (2).

Epidemiyoloji

İnsidansı erkeklerde 10/100.000, kadınlarda 1.7/100.000 olarak bildirilmiştir (3). En sık 3. ve 4. dekatta görülmekle beraber, kronik vakalar ortalama 50 yaş civarı olmak üzere daha ileri yaşlarda görülür. Literatürde bildirilen en erken yaş 7, en geç yaş ise 83 olup, pik prevalansı 45 yaşdır ve erkeklerde 6 kat daha sık görülür (4,5,6). Sarı ırkta görece daha sıktır, ailesel yatkınlık olabilir ve %90 oranında tek taraflıdır. Kronik olgular sıklıkla bilateral ve çok odaklı olabilmektedir. Bilateralite %14-40 oranında bildirilmiştir (7,8).

Risk Faktörleri

Sistemik yolla alınan eksojen steroidler (oral, intravenöz, intranasal, intravitreal, epidural, intraartiküler) ve Cushing sendromu gibi endojen steroid artışları en önemli risk faktörüdür.

A tipi kişilik özelliği ve psikofarmakolojik medikasyon kullanımı, gebelik, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, uyku bozukluğu, helicobacter pylori enfeksiyonu da diğer olası risk faktörleridir (9).

¹ Op. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, sebilecomcali@gmail.com

Patofizyoloji

Tam olarak anlaşılammıştır. Güncel hipotez aldosteron / mineralokortikoid reseptör yolağının glukokortikoidlerle aktivasyonu sonucu koroid damarlarında vazodilatasyon ve permeabilite artışı, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonunun bozulmasıdır. Koroidal boşlukta artan onkotik basınç ve RPE pompa fonksiyonunun bozulması sonucu subretinal alanda sıvı birikir (10). SSKR pakikoroid spektrumu bir hastalıktır. Bu spektrumda dilate dış koroidal venler, artmış koroidal vasküler permeabilite, iç koroid tabakalarında atrofi, koroid kalınlığında diffüz veya fokal artış gibi özellikler mevcuttur (11). Subretinal alanda biriken sıvı fotoreseptörlerin disfonksiyonuna ve sonuçta görme bozukluğuna yol açmaktadır (12).

Bulgular

Tipik prezentasyonu santral görme kaybı, santral skotom, mikropsi ve metamorfosidir (13). Bunların dışında görülebilecek diğer bulgular ise:

- Bulanık görme
- Refraksiyon muayenesinde hipermetropi gelişmesi ve artması
- Renkli görme bozuklukları
- Karanlık adaptasyonunda bozulma
- Kontrast duyarlılıkta azalma
- Görme alanında skotomlar' dır (14,15).

Klinik Sınıflandırma

Klinik sınıflandırma nöronsensöryel dekolman süresi ve seyrine göre yapılmaktadır (1,6):

Akut SSKR

Semptomların başlangıcından sonra 4 ay içinde iyi bir görme prognozu ile düzelen formdur, bir veya birkaç fokal sızıntı ve buna bağlı oluşan nörosensöryel dekolman ve RPE değişikliği (az sayıda) ile bulgu verir.

Kronik SSKR

Yaygın RPE dekompanzasyonu ile seyreden formdur. 4-6 aydan uzun süren ve çok sayıda sızıntı odağı ve daha büyük ama kabarıklığı daha az sensöryel dekolman görülür. Bazı vakalarda atakların veya uzun süren subretinal sıvının

sonucu olarak yerçekimi etkisiyle aşağı doğru RPE atrofik traktı uzanır (Ooze bulgusu). Seröz sıvının yer değiştirmesi sonucunda alt yarıda büllöz retina dekolmanı görülebilir.

Diğer Alt Kategoriler

- Persistan SSKR: Subretinal sıvının 4 aydan uzun sebat ettiği form
- Rekürren SSKR: Akut hastalık rezolüsyonundan sonra yeni bir akut epizodun görülmesi
- İnaktif SSKR: Geçirilmiş ve düzelmiş akut SSKR öyküsünün olması ve seröz retina dekolmanının olmaması

Tek bir akut SSKR atağı sonrasında çok sayıda nörosensöryel dekolman nüksü ile veya kronik subretinal sıvı ile sonuçlanabilir. Nüks geliştiğinde subretinal sıvı birikimi ilk ataktan sonraki 12 ay içinde olguların %30-50'sinde ortaya çıkabilir ve kendiliğinden tekrar düzelebilir. Nörosensöryel dekolmanın vakaların %15-50'sinde tekrarladığını bildiren uzun takip süreli çalışmalar mevcuttur (7,16).

Fotoreseptör dış segmentteki hasarın derecesi ne kadar fazla ise semptomlar da o oranda ciddi olabilmektedir. Kronik SSKR'de sekonder koroidal neovasküler membran (KNVM) gelişimi oranı %2- 10'dur.KNVM ve kistoid dejeneresans gibi kronikleşme bulguları görmeyi ciddi düzeyde etkileyebilir. Maküla dışında tutulumu olan kronik olgular rutin muayene sırasında tesadüfen saptanabilir.

SSKR'de hastalığın süresi uzadıkça subretinal materyal varlığı artabilir.Sıklıkla bu depozitler nörosensöryel dekolman sonucunda fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagozitozu sonucu oluşan materyaldir. Diğer nedenler ise kor-yokapillaristen sızan plazma proteinleri, enflamatuar debris ve tip 1 membranlardan kaynaklanan lipid eksüdasyonuna bağlı olabilir.

Fundus muayenesinde kronik SSKR olgularında RPE'de düzensizlik (fokal / yaygın), pigment epitel dekolmanı ve atrofi alanları görülebilmektedir. Nadiren yoğun sıvı sızıntısına sekonder eksüdatif dekolmanla seyreden büllöz SSKR gelişebilir (17).

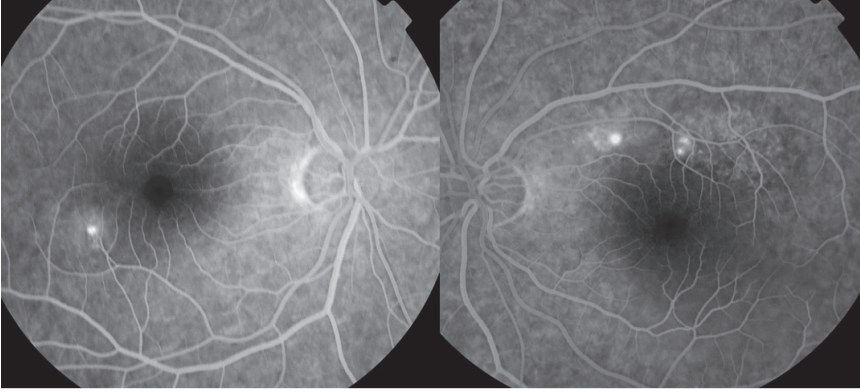
Tanı Yöntemleri

SSKR tanısı ve takibi için multi-modal görüntüleme yöntemleri kullanılır (1).

Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Akut SSKR'de FFA' da RPE defektindeki hiperfloresan noktadan zamanla yukarı doğru yükselen sigara dumanı (smokestack) veya tüten baca paterni, en sık olarak da erken fazda beliren noktasal sızıntının yavaş yavaş simetrik bir biçimde tüm yönlere yayılması şeklinde mürekkep lekesi (ink-blot) paterni tipiktir. Fokal kaçaklar nazal ve üst makülada daha sıktır (18) (Şekil 1).

Kronik SSKR' de uzun süren subretinal sıvı geniş alanlarda RPE atrofisine neden olur. Bu da yaygın pencere defekti tarzında hiperfloresansa veya geç dönemde diffüz sızıntıya neden olur. Çok sayıda fokal boya sızıntısı ve granüler boya paterni oluşur (19).



Şekil 1. FFA'da sağ gözde maküla alt temporalde, sol gözde üst nazalde birkaç odaklı sızıntıya ait hiperfloresans izlenmekte

İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (İSYA)

Akut SSKR tanısı için gerekli değildir. İSYA'da FFA'daki bulgulardan çok daha fazla ve yaygın bir tutulum görülür. Erken fazlarda koryokapillaris ve damarların dolumunda gecikme, orta fazlarda büyük koroid damarlarının dilatasyonu ve permeabilite artışını gösteren lekeli tarzda boya sızıntısı izlenir. Aynı zamanda yakınması olmayan diğer gözde dilate koroid damarları ve permeabilite artışı görülebilir (20).

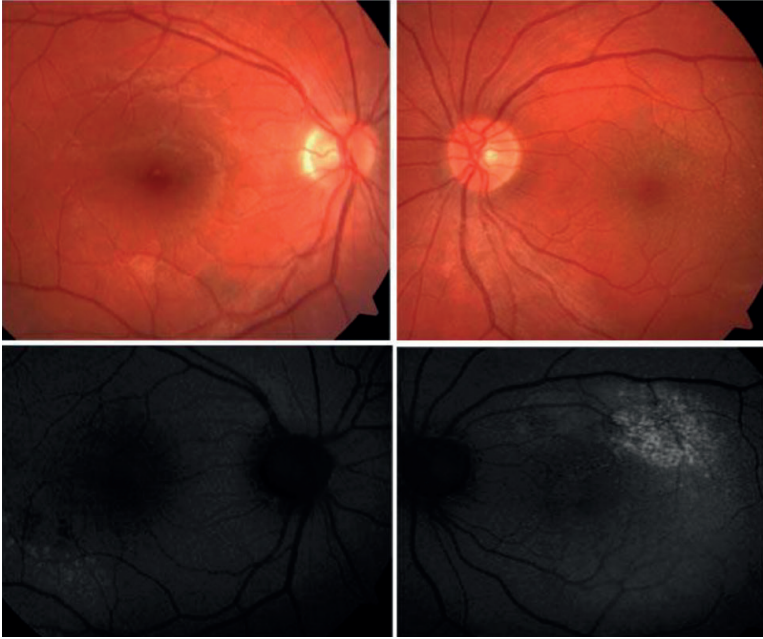
Fundus Otofloresans (FAF)

Akut dönemde kaçak bölgesine uyan alanda ve dekolman bölgesinde subretinal sıvının blokajına bağlı hipo-otofloresans görülmektedir (21).

Kronik SSKR de ise kronik RPE hasarı ve fotoreseptör hasarını gösteren hiper-otofloresans görülmektedir (Şekil 2). Sıvının persistansı geç dönemde maküladan veya optik diskten alt periferde doğru uzanan ve su yolu olarak tanımlanan hiper ve hipootofloresansa neden olur. Bu bulgular RPE'nin kısmen ya da tamamen atrofik olup olmamasına göre belirlenir (22).

Optik Koherens Tomografi (OKT)

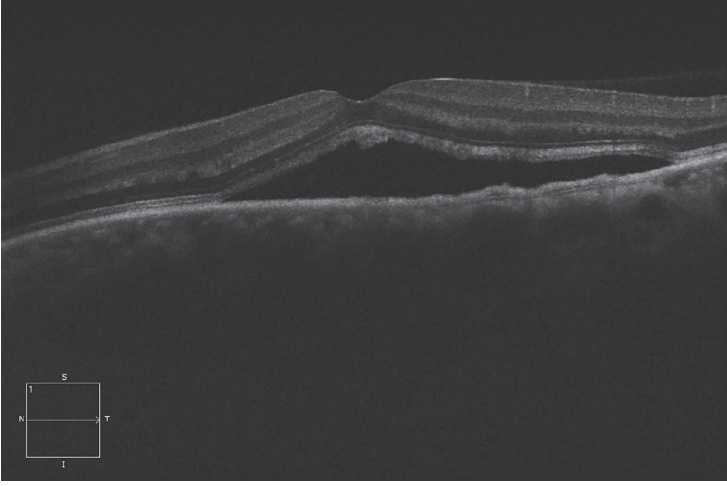
Tanıda ve takipte oldukça önemli non-invaziv bir tetkiktir. Nörosensöriyel retina dekolmanı, RPE dekolmanı, fotoreseptör dış segmentlerinde kalınlaşma, nörosensöriyel retinanın posterior yüzeyinde dipping, pigment epitel dekolmanının kenarında veya içinde RPE defektleri görülebilmektedir. EDI (Enhanced Depth Imaging) OKT'de koroidin kalınlığı gösterilmiş olup, asemptomatik diğer gözde de koroid kalındır (23,24).



Şekil 2. Sol gözde fotoreseptör hasarını gösteren hiperotofloresans, sağ fundus fotoğrafinda belirgin olmayan ancak FAF'ta alt arkada izlenen hiperotofloresans

Kronik dönemde seröz maküla dekolmanı yüksekliği daha düşüktür ve fotoreseptör dış segment uzantılarında (fırçamsı kenar) atrofi ve kayıp görülür (Şekil 3). Geç evrede elipsoid zon ve RPE de atrofi gelişir. İntraretinal, subretinal ve

intrakoroidal hiperreflektif noktalar daha fazladır. Kronik olgularda Haller tabakasında total genişlemeler saptanır. Koryokapillaris ve Sattler tabakası incelik. Uzun süren bazı olgularda OKT'de intraretinal skizis ve kistler oluşabilir (25).



Şekil 3. OKT'de subretinal sıvı ve fırçamsı kenar görünümü

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

Akut dönemde tanıda mutlak gerekli değildir. Subretinal sıvının karşılık geldiği bölgede gölge artefaktı veya koroid hipoperfüzyonu şeklinde görülebilir (26). Seröz maküla dekolmanının yüksekliği sinyal alınmasını engelleyebilir. Erken dönemde KNVM saptanmasında değerlidir.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda retina veya RPE dekolmanına yol açabilecek diğer nedenler düşünülmelidir:

- Koroidal vasküler hastalıklar (KNVM, Polipoidal koroidal vaskülopati, Koroidit ve koroidal tümörler)
- İnflamatuar Hastalıklar (Vogt-Koyanagi- Harada Hastalığı, Posterior Üveit ve Sklerit, Beyaz nokta Sendromları)
- Retinal vasküler Hastalıklar (Diabetik maküler ödem, Ven Dalcık oklüzyonları, Maküler Telenjektaziler, Hipertansif koroidopati)
- Diğer (Optik Pit, Uveal effüzyon sendromu...) (27).

TEDAVİ

Kendiliğinden düzelebildiğinden ve iyi prognozlu doğal seyri nedeniyle akut dönemde gözlem dışında tedavi önerilmemektedir (16). Bu dönemde risk faktörleri varsa ona yönelik önlemler alınmadır. Steroid kullanımı sorgulanmalı, kesilmeli veya azaltılmalı, A tipi kişilik olan hastalarda strese yönelik tedaviler değerlendirilmelidir.

Kronik SSKR'de en uygun tedavi ve zamanlama tartışmalıdır. Semptomların ve bulguların 4 ay ve üzerinde devam ettiği kronik, tekrarlayıcı SSKR hastalarında tedavi önerilmektedir. Tedavinin amacı görme keskinliğini korumak ve artırmak, subretinal sıvının emilimini hızlandırmak, nöksleri ve progresyonu önlemektir (1,16).

Tedavi Seçenekleri

Laser Tedavisi

FFA'da saptanan ekstrafoveal sızıntı noktalarının konvansiyonel argon lazerle kapatılması sonucu sızıntının ortadan kaldırılması ve RPE pompa fonksiyonunun uyarılarak dış kan-retina bariyerinin sağlamaştırılması hedeflenmektedir (28). 4 aydan uzun süren sensöryel dekolmanın olduğu maküladan 500 mikron uzakta olan sızıntılara önerilmektedir. Yapılan randomize, prospektif, bir çalışmada, direkt argon lazer ile tedavi edilen hastalarda nöks gözlenmezken, sham ve indirekt lazer fotokoagülasyon yapılanlarda nöks %34 olarak bulunmuştur (29). Termal lazer ile komplikasyon oranı düşüktür, KNVM ve parasantral skotom, subretinal fibrozis ve fovea distorsiyonu gelişimi görülebilmektedir (16,25).

Fotodinamik Tedavi (FDT)

İSYA'de plak veya hot spot tarzında sızdıran alanlara koroidal hiperpermeabiliteyi azaltarak ve RPE seviyesinde kan-retina bariyerini güçlendirerek etki eder, subretinal sıvının rezolüsyonunu sağladığı, rekürrensi azalttığı gösterilmiştir (30). Standart FDT'nin (6 mg/m² verteporfin, 50 J/cm² şiddetinde lazer, 83 saniye süre) koryokapillaris iskemisi, jukstafoveal KNVM, RPE atrofisi gibi yan etkileri nedeniyle düşük dozda veya düşük akımda (fluence) tedavi parametreleri modifiye edilmiştir. Bunlar düşük-fluence FDT (6 mg/m² verteporfin, 25 J/cm² şiddetinde lazer, 83 saniye), yarı-doza FDT (3 mg/m² verteporfin, 50 J/cm² şiddetinde lazer, 83 saniye) ve yarı-süre FDT (6mg/m² verteporfin, 25 J/cm² şiddetinde lazer, 42 saniye) uygulamalarıdır. SSKR tedavisinde yarı doz veya düşük-fluence FDT etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış önemli bir tedavi seçeneğidir (1).

Mineralokortikoid Reseptör (MR) Antagonistleri

MR'nin aşırı stimülasyonu SSKR'ye benzer patolojiye yol açabileceği gösterilmiş olup etyopatogeneze önemli bir faktördür. Bu amaçla MR reseptör antagonistleri olan Spiranolakton veya Epleronone oral verilmektedir. Epleronone çeşitli çalışmalarda kronik dönemde ümit verici bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilirken, bazı çalışmalarda da farklı tedavi sonuçlarının olması, doz ve uygulama süresinin değişkenlik göstermesi nedeniyle bu tedavinin etkinliğinin kanıtlanması için prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (28).

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Az sayıda klinik çalışma mevcuttur. 250 mg oral asetozolamid ile nepafenac %0.1 göz damlası kombinasyonu sonucu kontrollere göre santral maküla kalınlığında azalmanın daha hızlı olduğu gösterilmiş, ancak sonuç görme keskinliği ve nüks oranında farklılık izlenmemiştir (31).

Anti-VEGF Ajanlar

Akut dönemde tedavide yeri yoktur. 266 gözü içeren bir meta-analizde, akut vakalarda gözlem grubuna kıyasla anatomik ve fonksiyonel açıdan fark bulunmazken, kronik dönemde santral maküla kalınlığında anlamlı azalma olduğu, ancak sonuç görme keskinliğinde anlamlı fark gözlenmediği bildirilmiştir (32).

Eşik altı Mikropulse Laser (EML)

Eşik altı laserler düşük enerji ve çok kısa sürelerle tekrarlayan atımlarla doku nekrozu yapmaksızın retinal hipertermi yapar. Sadece RPE hücrelerine etki ettiği için fovea altındaki kaçaklarda da uygulanabilir. Makulaya da uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması da avantajları arasındadır. Farklı dalga boylu laserler kullanılmakla birlikte eşik altı mikropulse sarı laserlerin kronik SSKR'de etkili olduğu gösterilmiştir (33).

SONUÇ

Santral seröz koryoretinopati sık görülen bir retina hastalığı olup, konvansiyonel yöntemlerle tanı konulabilmektedir. Akut dönemde spontan düzelme olabileceğinden tedavi endikasyonu sınırlı iken kronik dönemde konvansiyonel lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi ve eşik altı mikropulse lazer ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Neovasküler ve polipoidal oluşumlar geliştiğinde anti-VEGF ajanlar etkili olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Van Rijssen TJ, Van Dijk EHC, Yzer S, et al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019;73:100770.
2. Salmon JF. Kanski Klinik Oftalmoloji. 2021. Bölüm 14. Akkız Maküla Hastalıkları. s 598-600.
3. Kitzmann, AS, Pulido JS, Diehl NN, et al. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted Country, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology* 2008;115 (1):169-73.
4. Breukink MB, Dingemans AJ, Hollander AE, et al. Chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up and vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol* 2017;11:39-46.
5. Sahin A, Bez Y, Kaya MC, et al. Psychological distress and poor quality of life in patients with central serous chorioretinopathy. *Semin. Ophthalmol.* 2014;29,73-6.
6. Singh SR, Matet A, vanDijk EHC, Daruich A, Fauser S, Yzer S, et al. Discrepancy in current central serous chorioretinopathy classification. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:737-42.
7. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, et al. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* .1984;68 (11),815-20.
8. Gackle HC, Lang GE, Freissler KA, et al. Central serous chorioretinopathy .Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. *Ophthalmologie* .1998;95(8):529-33.
9. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina.* 2016;36(1):9-19.
10. Wong KH, Lau KP, Chhablani J , et al. Central serous chorioretinopathy: what we have learnt so far. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:321-5.
11. Prakash G, Chauhan N, Jain S, Satsangi SK. Central serous chorioretinopathy: A Review of the Literature. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2013;2:104-10
12. Cheung CMG, Lee WK, Kouzumi H, et al. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)* 2019;33(1):18-33.
13. Daruich A, Matet A, Marchionni L, De Azevedo JD, Ambresin A, Mantel I, Behar-Cohen F, 2017: Acute central serous chorioretinopathy: factors influencing episode duration. *Retina* 37.1905- 15.
14. Liu DT, Fok AT, Lam DSC. An Update on the Diagnosis and Management of Central Serous Chorioretinopathy. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2012;1(5):296-302.
15. Prakash G, Chauhan N, Jain S, Satsangi SK. Central Serous Chorioretinopathy: A Review of the Literature. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2013;2(2):104-110.
16. Iacono P, Battaglia Parodi M, Falcomata B, Bandello F. Central Serous Chorioretinopathy treatments: A mini review. *Ophthalmic Res.* 2015;55:76-83.
17. Loo H, Scott IU, Flynn HW, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22(1):19-24.
18. Bujarborua D, Nappal PN, Deka M. Smokestack leak in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(3):339- 351.
19. Spitznagel M, Huke J. Number, shape and topography of leakage points in acute type 1 central serous retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225(6):437-40.

20. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central Serous Chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res.*2015;48:82-118.
21. Ayata A, Tatlipinar S, Kar T, Unal M, Ersanli D, Bilge AH. Near infrared and short-wave-length autofluorescence imaging in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.*2009;93(1):79-82.
22. Framme C, Walter A, Gabler B, et al. Fundus autofluorescence in acute and chronic –re-curent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(2):161-7.
23. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009;29(10):1469-1473.
24. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31(8):1603-1608.
25. Teke MY, Elgin U, Nalçacıoğlu P, et al. Comparison of autofluorescence and optical coherence tomography findings in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Int J. Ophthalmol* 2014;7(2):350-4.
26. Cakir B, Reich M, Lang S, et al. OCT Angiography of the Choriocapillaris in central serous Chorioretinopathy: A Quantitative Subgroup Analysis. *Ophthalmol Ther.* January 2019.
27. Yaylıcıoğlu TF, Gürel G. Santral Seröz Koryoretinopati. *Ret-Vit* 2010;18:85-111
28. Manayath GJ, Ranjan R, Karandikar SS, et al. Central serous chorioretinopathy: Current update on management. *Oman J Ophthalmol.*2018;11:200-6.
29. Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1983;95:457-66.
30. Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green angiography guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* .2003;87:1453-8.
31. Wuarin R, Kakkassery V, Consigli A, et al. Combined Topical anti- inflammatory and oral acetazolamide in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Optom Vis Sci.*2019;96:500-6.
32. Yadav NK, Jayadev C, Mohan A, et al. Subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy: safety profile and treatment outcome. *Eye* 2015;29:258-65.

İndeks

Semboller

5-fluorouracil 122, 126

A

Atropin 102, 103

D

Derin öğrenme 109, 110, 111, 112

Diyabetik makula ödemi 1

Diyabetik retinopati 1, 8, 110

Diyabetik Retinopati 2

E

Endoftalmi 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24,
25, 26, 82, 89, 91

Enükleasyon 122, 153, 172

Eşik altı lazer 2, 4, 6, 7

F

Fundus otofloresans 3, 151

G

GATT 81, 85, 94

Glokom 19, 22, 30, 35, 40, 41, 42, 52, 77,
79, 80, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 91,
92, 93, 98, 110, 123, 127, 128, 129,
130, 131, 132, 134, 135, 136, 173

Glokom cerrahisi 19, 80

Göz içi basıncı 29, 30, 31, 42

Graves hastalığı 131, 163

Güneş 65, 66, 141, 142, 143, 144, 145,
146, 147, 149, 150, 153, 154, 155,
156, 170

I

İlaç salınım sistemleri 33

İnterferon- α 2b 122

İntravitreal antibiyotik 22, 24, 25

iStent 81, 82, 83, 84, 87, 88, 93, 94

K

Keratoplasti 19, 68, 69, 70, 74, 76, 77

Keratoplasti 67, 70, 72

Kırmızı göz 17, 19

Kistoid makula ödemi 33

Konjunktiva 51, 52, 63

Kontakt lensler 35, 71

Korneal greft 70

L

Lakrimal Sistem 65

Lens 18, 19, 21, 23, 35, 45, 49, 56, 57, 58,
67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,
77, 78, 85, 97, 100, 106, 128, 135,
142, 143, 154, 158, 161

M

Makülopati 145, 146, 151

MIGS 80, 81, 82, 84, 87, 89, 90, 92, 93,
95

Mikropulse lazer tedavisi 2

Minimal invaziv 80

Minimal invaziv glokom cerrahisi 80

Miyopi 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103

N

Nevüs 169, 170

Nöron koruma 42

O

Oftalmoloji 110, 112, 113, 142, 154, 191
Oküler yüzey 115, 118, 119, 120, 123,
124, 132
Optik koherens tomografi 3, 110
Otokeratoloji 101

Ö

Ön segmet 120

P

Pars plana vitrektomi 25
Pirenzepin 103

R

Retina 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 20, 24, 29,
36, 39, 40, 41, 42, 49, 58, 59, 63,
66, 79, 89, 97, 98, 100, 129, 141,
144, 149, 153, 154, 155, 156, 158,
159, 161, 162, 170, 172, 184, 185,
187, 188, 189, 190
Retinopati 1, 5, 8, 110, 141, 143, 144,
145, 146, 147, 148, 149, 150, 151,
152, 153, 154, 156, 157
Rho kinaz inhibitörleri 30, 42

S

Santral seröz koryoretinopati 147, 153,
183, 190, 192
Sekonder glokom 128, 129, 130
Sistemik hastalık 133, 136

Solar 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148,
149, 150, 151, 152, 153, 156, 157,
158, 159, 160, 161, 162
Stent 81, 82, 83, 84, 87, 88, 90, 91, 94, 95
Subretinal sıvı 153, 185, 186, 188

Ş

Şaşılık 19, 112, 131, 163, 164, 165, 166,
168

T

Tiroid oftalmopati 131, 132, 165, 166
Tunika fibroza 49, 50
Tunika vasküloza 49

U

Ultraviyole 116
Ultraviyole 142, 155, 170

Ü

Üveit 128, 188

X

XEN jel stent 91

Y

Yapay zeka 109, 110, 111, 112, 113
Yapay Zeka 109, 110
Yüksek miyopi 98, 99