

# DENEYSEL ANİ GÖRME KAYBI MODELLERİ

## 52 BÖLÜM

Ersin MUHAFAZ

### GİRİŞ

Birkaç saniye veya dakika ile birkaç gün içinde gelişen görme kayıpları ani görme kayıpları olarak kabul edilir. Ani görme kayıpları geçici (24 saatten kısa süren) olabileceği gibi daha sık görülen şekli ile kalıcı da (24 saatten uzun süren) olabilirler (1).

Ağrısız ani görme kaybının en sık nedenleri santral retinal arter veya ven tıkanıklığı, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve iskemik optik nöropatidir. Ağrılı ani görme kaybının en sık nedeni ise korneal ülser ve optik nörittir. Bu ani görme kayıplarından bazıları cerrahi veya medikal olarak tedavi edilseler bile görme fonksiyonunda hasar ile iyileşmektedirler, bazıları ise tedaviye çok az yanıt verip görme yetisinin kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle bu hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılmasında hayvan deneyleri kilit rol oynamaktadırlar. Çünkü insanlardan elde edilmesi etik olarak mümkün olmayan histopatolojik ve biyokimyasal örnekler hayvan deneyleri ile elde edilebilmektedir. Bu örneklerin incelenmesi ile elde edilen sonuçlar hem hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarının aydınlatılmasında hem de yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde

araştırmacılara yol göstermektedirler. Diğer bölümlerde kornea ve glokom ile ilgili modellemeler değerlendirileceği için burada sadece vitreus, retina ve optik sinire bağlı ani görme kaybı ile ilgili hayvan modelleri ele alınacaktır.

### RETİNA ARTER TIKANIKLIĞI

Retina arter tıkanıklığı (RAT) insanlarda ciddi ve geri dönüşümsüz görme kaybına yol açmaktadır. RAT genellikle iç retina tabakalarında enfaktüse yol açan embolizmden kaynaklanmaktadır (2). Deneysel hayvan modelleri özellikle de yeni tedavi yöntemleri ilgili bilgilerimizi genişletmemizde bize yardımcı olmaktadır. Literatürde farklı metodolojik yaklaşımlar kullanılarak insandaki RAT koşullarının oluşturulmaya çalışıldığı çeşitli deneysel hayvan RAT modellemeleri yapılmıştır.

**Model 1 (Lazer):** Bu model genellikle ke-mirgenler ve maymunlar üzerinde uygulanmıştır. Literatürdeki birçok hayvan çalışmasında kullanılan bu yöntemde genellikle argon lazer kullanılarak retinal arterde fotokoagülasyon oluşturulmaktadır. Ayrıca diod lazer veya YAG lazer de bu amaçla kullanılabilir. Lazer yöntemlerinin uygulandığı bazı modellerde gereksiz yüksek enerjinin yan etkilerinden kaçınmak için

desteklenmeye ihtiyacı vardır. Bu model sadece maymunlarda yapılmıştır. Maymunlarda yapılması insana benzerliği açısından avantaj oluştursa da sonuçların doğrulanması için yapılacak yeni çalışmaları maliyet ve etik açıdan zorlaştırmaktadır.

Posterior iskemik optik nöropati modelinde lazer ile retrolaminer bölgenin beslenmesi engellenir. Bu modelde optik sinirin açığa çıkarılmasının zorluğunun yanında optik sinire lazeri iletecek özel düzeneğe de ihtiyaç vardır.

Travmatik optik nöropati ile ilgili üç model (ultrason, kontrollü darbe, ezilme) tanımlanmıştır. Kontrollü darbe modelinde çarpma hızı ve derinliği hayvanın vücut ağırlığına ve kullanılan hayvanın cinsine bağlı olarak değişebileceği için standardizasyona ihtiyacı vardır. Ayrıca kantotomi yapıp göz güresinin arkasına metalik uç yerleştirildiği için kapalı bir orbital travmayı tam olarak taklit ettiği söylenemez. Ezilme modelinde yaşargil klipsinin kullanıldığı modeller hariç forseps ile oluşturulan ezilme miktarını standardize etmek çok güçtür. Ayrıca bu modelde damarlara zarar verilir optik sinirde travma dışında iskemik hasar da tetikenebilir. Travmatik optik nöropati modelleri genellikle farelerde uygulanmıştır. Maymunların makula, lamina cribrosa ve optik sinir kılıfının yapısı insanlarda görülenlere daha çok benzerlik gösterdiği için bu modeller ile maymunlarda yapılacak çalışmalar daha çok yol gösterici olabilir.

### Sonuç

Non arteritik anterior iskemik nöropati, arteritik iskemik optik nöropati ve posterior iskemik optik nöropati için sadece birer metod tanımlanmıştır. Non arteritik iskemik optik nöropati metodu çeşitli çalışmalar ile desteklenmiştir fakat arteritik iskemik optik nöropati ve posterior iskemik optik nöropati ile ilgili sadece modeli tanımlayan birer çalışma mevcuttur. Travmatik optik nöropati hayvan modellerinin insanlardaki travmatik optik nöropatiyi araştırmak için kullanılabilmesi literatürde belirtilmesine rağmen

bu modellerde hayvanların görme fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler araştırılmamıştır. Bu nedenle insanlarda genellikle ani kalıcı görme kaybına neden olan travmatik optik nöropatiyi ne kadar yansıttıkları tam olarak bilinmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Deney hayvan modelleri, Retina arter tıkanıklığı, Lazer, Ligasyon, Yükseltmiş göz içi basıncı, Vazokonstüksiyon, Oklüder, Embolizasyon, Retinal ven tıkanıklığı, Diatermi, İntravitreal enjeksiyon, İskemi, Maküla ödemi, Retina dekolmanı, Subretinal enjeksiyon, Retina pigment epitel debridmanı, Penetran göz yaralanması, Vitreoretinal traksiyon, Vitreus hemorajisi, Travma, Non arteritik anterior iskemik nöropati, Arteritik iskemik optik nöropati, Posterior iskemik optik nöropati, Posterior silier arter ablasyonu, Ultrason, Kontrollü darbe, Ezilme

### KAYNAKLAR

1. Abdallah WF, Patel H, Grant EG, et al. Evaluation of ultrasound-assisted thrombolysis using custom liposomes in a model of retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 2012;53:6920–6927. doi: 10.1167/iovs.12-10389.
2. Alder VA, Ben-Nun J, Cringle SJ. PO2 profiles and oxygen consumption in cat retina with an occluded retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:1029–1034.
3. Bagheri N, Mehta S. Acute vision loss. *Prim Care Clin Office Pract.* 2015;42(3):347–361. doi:10.1016/j.pop.2015.05.010
4. Bernstein SL, Guo Y, Kelman SE, et al. Functional and cellular responses in a novel rodent model of anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(10):4153–4162. doi: 10.1167/iovs.03-0274
5. Conart JB, Berrod JP. [Non-traumatic vitreous hemorrhage]. *J Fr Ophthalmol.* 2016;39(2):219–25. doi: 10.1016/j.jfo.2015.11.001.
6. Daugeliene L, Niwa M, Hara A, et al. Transient ischemic injury in the rat retina caused by thrombotic occlusion-thrombolytic reperfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2743–2747.
7. Ejstrup R, la Cour M, Kyhn MV, et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on retinal function after experimental branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:6207–6213. doi: 10.1167/iovs.12-10110.
8. Fontal MR, Kerrison JB, Garcia R, Oria V. Ischemic optic neuropathy. *Semin Neurol.* 2007;27(3):221–232. doi: 10.1055/s-2007-979686

9. Forrester JV, Prentice CRM, Forbes CD, et al. Intravitreal fibrinolysis in experimental vitreous haemorrhage. *Exp Eye Res.* 1976;22:181–188. doi: 10.1016/0014-4835(76)90044-0
10. Fujino T, Curtin VT, Norton EW. Experimental central retinal vein occlusion: a comparison of intraocular and extraocular occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1969;81: 395–406.
11. Hayreh SS, Baines JA. Occlusion of the posterior ciliary artery. 3. Effects on the optic nerve head. *Br J Ophthalmol.* 1972;56(10):754–764. doi: 10.1136/bjo.56.10.754
12. Hayreh SS, Jonas JB. Optic disk and retinal nerve fiber layer damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:786–795. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00384-6
13. Hayreh SS. Occlusion of the central retinal vessels. *Br J Ophthalmol.* 1965;49(12):626–45. doi: 10.1136/bjo.49.12.626
14. Hou H, Nudleman E, Weinreb RN. Animal models of proliferative vitreoretinopathy and their use in pharmaceutical investigations. *Ophthalmic Res.* 2018;60(4):195–204. doi: 10.1159/000488492.
15. Hsu HT, Ryan SJ. Experimental retinal detachment in the rabbit. Penetrating ocular injury with retinal laceration. *Retina.* 1986;6(1):66–69. doi: 10.1097/00006982-198600610-00007
16. Huang W, Yang AH, Matsumoto D, et al. PD0325901, a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor, produces ocular toxicity in a rabbit animal model of retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:519–530. doi: 10.1089/jop.2009.0060.
17. Ibrahim AS, Elmasry K, Wan M, et al. A controlled impact of optic nerve as a new model of traumatic optic neuropathy in mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(13):5548–5557. doi: 10.1167/iops.18-24773.
18. Ji X, Liu Y, Hurd R, et al. Retinal Pigment Epithelium Atrophy 1 (rpea1): A New Mouse Model With Retinal Detachment Caused by a Disruption of Protein Kinase C,  $\theta$ . *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(3):877–888. doi: 10.1167/iops.15-17495.
19. Karaman S, Ozkan B, Yazir Y, et al. Comparison of hyperbaric oxygen versus iloprost treatment in an experimental rat central retinal artery occlusion model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:2209–2215. doi: 10.1007/s00417-016-3444-5
20. Khayat M, Lois N, Williams M, et al. Animal models of retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(14):6175–6192. doi: 10.1167/iops.17-22788
21. Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(6):816–850.
22. Kim H, Kim HK, Yang JY, et al. Optical coherence tomography measurement and visual outcome in acute central retinal artery occlusion. *Korean J Ophthalmol.* 2018;32(4):303–311. doi: 10.3341/kjo.2017.0093.
23. Lu N, Shimura M, Kinukawa Y, et al. Quantitative analysis of leukocyte dynamics in retinal microcirculation of rats with short-term ischemia-reperfusion injury. *Curr Eye Res.* 1999;19:403–410. doi: 10.1076/ceyr.19.5.403.5290
24. Matsumoto H, Miller JW, Vavvas DG. Retinal detachment model in rodents by subretinal injection of sodium hyaluronate. *J Vis Exp.* 2013;11;(79). doi: 10.3791/5138.
25. Mello-Filho PA, Cardillo JA, Farah ME, et al. Intravitreal gas injection for the treatment of experimental vitreous hemorrhage in rabbits. *Curr Eye Res.* 2002;25(5):261–5. doi: 10.1076/ceyr.25.5.261.13497
26. Nakagawa M, Refojo MF, Marin JF, et al. Retinoic acid in silicone and silicone-fluorosilicone copolymer oils in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2388–2395.
27. Öz O, Gürelik G, Akyürek N, et al. A short duration transient ischemia induces apoptosis in retinal layers: an experimental study in rabbits. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15:233–238. doi: 10.1177/112067210501500210
28. Packer AJ, Gu XQ, Servais EG, et al. Primate model of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol.* 1986;9:121–127. doi: 10.1007/bf00159840
29. Salgado C, Vilson F, Miller NR, et al. Cellular inflammation in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and its primate model. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1583–1591. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.351.
30. Sarkies N. Traumatic optic neuropathy. *Eye (Lond).* 2004;18(11):1122–1125. doi: 10.1038/sj.eye.6701571
31. Sato T, Takei K, Nonoyama T, et al. Increase in choroidal blood flow in rabbits with endothelin-1 induced transient complete obstruction of retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233:425–429. doi: 10.1007/bf00180946
32. Scheurer G, Praetorius G, Damerou B, et al. Vascular occlusion of the retina: an experimental model. I. Leukocyte aggregates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992;30:275–280. doi: 10.1007/bf00176304
33. Sørensen NB, Christiansen AT, Kjaer TW, et al. Loss of retinal tension and permanent decrease in retinal function: a new porcine model of rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol.* 2019 Jul 29. doi: 10.1111/aos.14188.
34. Sorensen NF, Ejstrup R, Svahn TF, et al. The effect of subretinal viscoelastics on the porcine retinal function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:79–86. doi: 10.1007/s00417-011-1782-x.
35. Storey PP, Ter-Zakarian A, Philander SA, et al. Visual and anatomical outcomes after diabetic traction and traction-rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina.* 2018;38(10):1913–1919. doi: 10.1097/IAE.0000000000001793
36. Tang Z, Zhang S, Lee C, et al. An optic nerve crush injury murine model to study retinal ganglion cell survival. *J Vis Exp.* 2011;50:2685. doi: 10.3791/2685.
37. Tao W, Dvorianchikova G, Tse BC, et al. A novel mouse model of traumatic optic neuropathy using external ultrasound energy to achieve focal, indirect optic nerve injury. *Sci Rep.* 2017 Sep 18;7(1):11779. doi: 10.1038/s41598-017-12225-6.
38. Templeton JP, Geisert EE. A practical approach to optic nerve crush in the mouse. *Mol Vis.* 2012;18:2147–

2152.

39. Vine AK, Maguire PT, Martonyi C, et al. Recombinant tissue plasminogen activator to lyse experimentally induced retinal arterial thrombi. *Am J Ophthalmol.* 1988;105:266–270. doi:10.1016/0002-9394(88)90008-6
40. Vuković D. Natural evolution of experimental vitreous hemorrhage and effects of corticosteroids on its course. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141(11-12):732-7. doi: 10.2298/sarh1312732v
41. Wang Y, Brown DP, Watson BD, et al. rat model of photochemically-induced posterior ischemic optic neuropathy. *J Vis Exp.* 2015;29;(105). doi: 10.3791/51861.
42. Yan H, Ahmed AS, Han J, Cui J, Yu J. A vitreous hemorrhage animal model in rabbits using force percussion injury. *Curr Eye Res.* 2009;34(9):717-26. doi: 10.1080/02713680903029984
43. Zhang Y, Cho C-H, Atchaneeyasakul L, et al. Activation of the mitochondrial apoptotic pathway in a rat model of central retinal artery occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2133–2139. doi: 10.1167/iops.04-1235