

Oftalmolojide Güncel Yaklaşımlar



Editörler
Dilek ÖZKAYA & Gülşah USTA SOFU



LIVRE DE LYON

2023

Sağlık Bilimleri

Oftalmolojide Güncel Yaklaşımlar

Editörler

Dilek ÖZKAYA & Gülşah USTA SOFU



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Oftalmolojide Güncel Yaklaşımlar

Editörler

Dilek ÖZKAYA & Gülşah USTA SOFU



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Oftalmolojide Güncel Yaklaşımlar

Editors • Assoc. Prof. Dr. Dilek ÖZKAYA • Orcid: 0000-0002-3523-8479
Asst. Prof. Dr. Gülşah USTA SOFU • Orcid: 0000-0002-0065-4384

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • October 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-614-1

copyright © 2023 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Günümüzde doğru kaynaklar kullanılarak ulaşılan güncel bilginin derlenmesi önemlidir. Hızla gelişen teknolojinin merkezinde olan oftalmolojide, güncel çalışmalar sayesinde göz hastalıklarının erken teşhis ve tedavi edilmesi daha kolay hale gelmektedir. Göz hastalıklarında güncel bilgilerin derlenmesi, sağlıklı gözler için morbidite üzerine önemli bir adımdır. Aynı zamanda ciddi lokal ve sistemik hastalıkların tanısında ve takibinde oftalmolojik değerlendirilme mortaliteyi etkilemektedir. Bu nedenle yazarlar güncel bilgilerle derledikleri bu kitabı kaynak oluşturmak amacıyla oftalmoloji uzmanları, asistanları ve pratisyen hekimlerin hizmetine sunmaktadır.

Bu kitapta, oftalmoloji özelinde konjonktival tümörlere yaklaşımda yeni bir bakış açısı sağlanırken, lakrimal sistem yaralanmaları ile ilgili temel bilgiler sunulmuştur. Son dönemde gündemde olan minimal invaziv glokom cerrahisi hakkında bilgi verilirken, hipertansif retinopati için multidisipliner bakış açısı geliştirilmiştir. Aynı zamanda retinal arter tıkanıklıklarının yönetiminin önemi, optik diskte pit izlenen hastalarda karşılaşılması muhtemel durumlar ve papilödem hakkında detaylı bilgilere ulaşılabilecektir. Oftalmolojide hastalıkların mekanizmasını inceleyip bulguları değerlendirerek, yeni tedavi rejimlerinin geliştirilebilmesini sağlayan hayvan modellerinin sunumu okuyucularımızı beklemektedir.

Yoğun emek ve çaba ile hazırlanan bu kitabın okuyucuları tarafından faydalanılan bir kaynak olması, bu bilgiler ışığında yeni bilimsel gelişmelere vesile olması ve siz değerli okuyucularımız aracılığıyla hastalarımıza şifa aracı olması dileğiyle iyi okumalar dileriz.

Isparta, 2023

Doç. Dr. Dilek ÖZKAYA

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah USTA SOFU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I. KONJONKTİVAL TÜMÖRLERE TANI VE TEDAVİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR <i>Murat KAŞIKÇI</i>	1
BÖLÜM II. LAKRİMAL SİSTEM YARALANMALARI VE YÖNETİMİ <i>Özgür EROĞUL</i>	15
BÖLÜM III. MİNİMAL İNVAZİV GLOKOM CERRAHİSİ <i>Pınar ÖRENÇ</i>	25
BÖLÜM IV. HİPERTANSİF RETİNOPATİ <i>Sümeyra KÖPRÜBAŞI</i>	39
BÖLÜM V. RETİNAL ARTER TIKANIKLIKLARI VE TEDAVİSİ <i>Melek TÜFEK</i>	51
BÖLÜM VI. OPTİK DİSK PİTİ <i>Sümeyra KÖPRÜBAŞI</i>	63
BÖLÜM VII. PAPİLÖDEM <i>Tuğba GENÇAĞA ATAKAN</i>	73
BÖLÜM VIII. OFTALMOLOJİDE DENEY HAYVAN MODELLERİ <i>Gülşah USTA SOFU & Dilek ÖZKAYA</i>	83

BÖLÜM I

KONJONKTİVAL TÜMÖRLERE TANI VE TEDAVİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Current Approaches in Diagnosis and Treatment of Conjunctival Tumors

Murat KAŞIKÇI¹

*¹(Dr.), Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü
e-mail: drmurtak10@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2748-9702*

1. Giriş

Konjunktival tümörler, bazıları iyi huylu, bazıları da premalign veya malign özellikler gösteren neoplazmlardır(1,2). Konjunktiva tümörlerinin tipi ve insidansı, yaş ve ırk, sistemik bağışıklık durumu ve kronik maruziyet gibi demografik özelliklerin yanı sıra konjunktiva içindeki spesifik lokasyona göre farklılık gösterir(3).

Bir oküler onkoloji üçüncü basamak bakım merkezine yönlendirilen 5002 konjunktival tümör serisine göre, konjunktival tümörlerin iyi huylu (%52), premalign (%18) veya malign (%30) olduğu raporlanmıştır.² 18 geniş kategoriden tümör tipleri ve 80 spesifik tanıya göre, tüm hasta yaşları da dahil olmak üzere en sık görülen 5 lezyon; nevüs (%23), oküler yüzey skuamöz neoplazisi (OYSN), konjunktival intraepitelyal neoplazi (KİN) veya skuamöz hücreli karsinom (SHK) (%14), primer edinilmiş melanoz (PAM) (%12), melanom (%12) ve lenfoid tümör (iyi huylu reaktif lenfoid hiperplazi veya lenfoma) (%9) idi.² Bu serideki kötü huylu tümörler arasında melanom (n = 601, %12), skuamöz hücreli karsinom (n = 440, %9), lenfoma (n = 358, %7), kaposi sarkomu (n = 15, <%1), metastatik tümörler (n =6, <%1), plazmasitoma (n = 4, <%1), lösemi (n = 3, <%1), uveal melanomun ekstraskleral yayılımı (n =

30, %1) yer alıyordu.² Karşılaştırmalı olarak, çocuklarda konjonktival tümörler vakaların yalnızca %3'ünde malignite göstermekteydi(4).

2. Konjonktival Tümörlerin Sıklığı

En sık görülen konjonktival tümörler tüm yaş gruplarında melanositik tümörlerdir (%52). Melanositik tümörleri sırasıyla epitelyal tümörler (%15) ve lenfoid kaynaklı tümörler takip eder. Bunları vasküler tümörler, koristomalar, fibröz tümörler, ksantomatöz tümörler, lipomatoz tümörler, nöral kaynaklı tümörler, lakrimal gland tümörleri ile metastatik tümörler takip eder(2,4).

3. Oküler Yüzey Skuamöz Neoplazi (OYSN)

Konjonktival karsinom, OYSN'nin genel klinik terimine, daha spesifik histopatolojik terimler olan KİN ve SHK'ye dahildir(5,6). Genel olarak OYSN, hafif epitelyal displastik değişikliklerden (KİN), bazal membrandan substantia propriaya (SHC) doğru istila eden daha şiddetli invaziv karsinoma kadar değişen bir malignite spektrumunu içerir.

3.1. Klinik özellikler

Konjonktival OYSN klasik olarak yaşlı beyaz erkeklerde, özellikle de golf, balıkçılık, tekneçilik, inşaat ve çiftçilik gibi faaliyetlerde yıllarca güneş radyasyonuna maruz kalanlarda görülür. Batı toplumlarında SYC insidansı 100.000 kişi/yıl başına 0,03–1,9 arasında rapor edilmiştir(7). Amerika Birleşik Devletleri'nde SYC oranı erkeklerde ve beyazlarda 5 kat daha yüksek bulunmuştur(8). Danimarka'daki 146 vakanın yakın zamanda yapılan bir analizinde, görülme oranları 100.000/yıl başına 0,1 (erkek) ve 0,04 (kadın) olarak bulunmuştur(6).

OYSN'nin spektrumu Afrika'da farklıdır; kadınlarda ve erkeklerde neredeyse eşit derecede görülür ve açık tenlilerden daha genç yaşta ortaya çıkar(9). OYSN görülme sıklığı Afrika'da en yüksektir ve en yüksek yaşa standardize edilmiş oran, 100.000/yıl başına 3,4 (erkek) ve 3,0 (kadın) oranlarıyla Zimbabwe'de bulunmuştur[9]. Gichuhi ve arkadaşları 15 Afrika'da OYSN üzerinde çalışmışlar ve riskin 2 ila 4 saat doğrudan gün ışığına maruz kalmayla ve açık havada meşguliyetle arttığını belgelemişlerdir. Meta-analiz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve insan papilloma virüsü (HPV) ile de güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir(9).

Oküler yüzey skuamöz neoplazisi genellikle güneşe maruz kalan interpalpebral fissürde medial veya lateral olarak yerleşmiş tek taraflı

vaskülerize jelatinimsi limbal kitle olarak ortaya çıkar. Diğer ara sıra görülen özellikler arasında lökoplaki, kıvrımlı dilate besleyici damarlar ve bitişik kornea epitelinin köpüklü infiltrasyonu yer alır. Nadiren konjonktival SHC göz küresini veya orbitayı istila edebilir(10). Batı'da bu tümör tipik olarak sarı-pembe renkte olmasına karşılık, Afrika'da oldukça yaygın olarak tenle ilişkili melanositler nedeniyle daha pigmentli olduğu için koyu gözüdür(11).

3.2. Predispozan Faktörler, Patofizyoloji ve Biyobelirteçler

En önemli çevresel faktörler arasında kronik güneş (ultraviyole B) ve sigara dumanı maruziyeti yer alır. Avustralya'da soluk cilt ve iris, güneş yanığına yatkınlık, yaşamın ilk 6 yılında zamanın %50'sinden fazlasını dışarıda geçirme ve ekvatorun 30 derece yakınında yaşama gibi çevresel faktörler OYSN'nin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir(12). Diğer önemli çevresel faktörler arasında A vitamini eksikliği, oküler yüzey hasarı, petrol ürünlerine maruz kalma ve HIV, HPV ve hepatit B ve C virüsü ile kronik enfeksiyon yer alır(3,13).

En önemli predispozan faktör, bağışıklık sisteminin durumudur. İmmün yemeziği olan hastalar, özellikle de HIV ile enfekte olanlar, OYSN açısından nispeten yüksek risk altındadır ve en kötü sonuçlara sahiptir(6,14). Bu, özellikle HIV'in daha yaygın olduğu ve OYSN'nin hem erkeklerde hem de kadınlarda daha genç yaşta ve daha agresif tümörlerle ortaya çıktığı Afrika'da dikkat çekmektedir(9,15). OYSN'ye zemin hazırlayabilen diğer immün düzensizlik sendromları arasında organ nakli için tıbbi immün baskılama, astım/egzema/atopik hastalıklar, oküler sikatrisyel pemfigoid, kseroderma pigmentozum ve diğer otoimmün hastalıklar yer alır(14).

OYSN'nin gelişiminde HPV'nin rolü tartışılmaktadır(16). Gichuhi ve ark. OYSN'nin patofizyolojisini detaylandırarak bazal epitel hücrelerinde ortaya çıktığını, konjonktival yüzeye doğru yayıldığını ve daha sonra da bazal membranı istila ettiğini belirtmiştir[5]. Ultraviyole radyasyon, hücresel DNA'ya zarar vermek suretiyle tümör baskılayıcı TP53'ü etkiler ve hücre düzenlemesini dönüştürebilen pirimidin dimerlerine yol açar. Bu, ultraviyole fotoimmün baskılama ve HPV (serotip 16 ve 18) aktivasyonu ile birlikte, neoplastik bölünmeyi tetikleyen hücresel enfeksiyona neden olabilir(5).

Telomeraz ters transkriptaz (TERT) genindeki mutasyonlar, kutanöz melanom ve SHC, tiroid kanseri ve gliomalar dahil olmak üzere birçok kanserde tanımlanmış olup, bunlar genellikle kötü prognoza işaret eder(17). Scholz ve ark. konjonktival OYSN örneğinin %44'ünde TERT mutasyonlarını tanımladılar(17,18). TERT mutasyon profilinin, malignitenin ana kaynağı

olarak ultraviyole ışık indüksiyonunu desteklediğini buldular. Ayrıca TERT mutasyonu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında tümör nüksü ile hiçbir ilişki bulunmadı.

3.3. Sınıflandırma

2016 yılında AJCC kılavuzunun sekizinci baskısı, SHC ve CIN11 dahil olmak üzere konjonktival karsinomla ilgili güncellenmiş sınıflandırmayla yayınlandı. Bu sınıflandırma kanseri, tümör, nodül ve metastaz (TNM) evreleme sistemine göre gruplandırır. Konjonktival karsinom için klinik sınıflandırma, tümör boyutuna (≤ 5 mm ve > 5 mm), tümörün invazivliğine [in situ, substantia propria, komşu yapılar (forniks, plika semilunaris, kıkırdak, palpebrum), orbita, kemik, sinüsler ve beyin]. Patoloji sınıflandırması histopatolojik farklılaşma derecesine dayanmaktadır. Shields ve arkadaşları, OYSN için interferon alfa-2b kullanarak tedavi sonuçlarını incelediler ve tüm aşamalarda mükemmel tümör kontrolüne dikkat çektiler; bu da sınıflandırmanın başarısız olmadığını aksine faydasını gösterdi(19).

OYSN'nin yönetimi, topikal kemoterapi (mitomisin C, 5-florourasil), topikal/enjeksiyon immünoterapi (interferon alfa-2b), topikal antiviral ilaç (sidofovir) veya fotodinamik tedaviyi içeren (PDT) “dokunmadan” lazer yöntemi kullanılarak yapılan cerrahi rezeksiyonu içerir(19,20). Galor ve ark. cerrahi rezeksiyon sonrası OYSN'yi incelediler ve 1. yılda %10 ve 5. yılda %21 nüks kaydettiler(21). Ramberg ve ark.⁶, 1. yılda %10, 5. yılda ise %17 oranında cerrahi sonrası nüks gözlemlədiler(6). Nanji ve ark., 98 hastada OYSN'nin cerrahi ve medikal tedavisinin maliyetini karşılaştırmış ve her iki tedavinin eşit olduğunu belirtmişlerdir(22). Ancak tıbbi tedavi daha fazla muayene gerektirirken, cerrahi tedavi hastanın sigortasına bağlı olarak eşit ya da daha maliyetli olabilir. Siedlecki ve arkadaşları, 1983 ve 2015 yılları arasındaki yayınlara ilişkin literatüre dayalı bir karar analizi kullanarak OYSN için cerrahi ile interferon alfa-2b tedavisini karşılaştırdı; bu, cerrahi eksizyonun ardından pozitif sınırlar için interferon alfa-2b tedavisinin, tümör nüksünü en aza indirmek için iyi bir strateji olduğunu ortaya koydu(20).

4. Konjonktival Melanom

Konjonktival melanositik tümörler oldukça yaygındır; 1643 tümörden oluşan geniş bir serideki vakaların yaklaşık %53'ünü ve 5002 konjonktival tümörü kapsayan ikinci bir büyük incelemedeki vakaların %52'sini içermektedir(2). Konjonktival melanositik tümörler arasında nevüs, ciltle ilişkili melanoz, primer

edinilmiş melanoz (PEM) ve melanom yer alır(1,2). Konjonktival melanom nadir olmasına rağmen, Yu ve arkadaşları ile Tuomaala ve Kivela, 1973 ile 1999 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde milyonda 0,27'den 0,54'e ve Finlandiya'da 1973 ile 1999 yılları arasında ikiye katlanarak yaşa göre ayarlanmış konjonktival melanom insidansında bir artış olduğunu belirtmişlerdir(23,24). 27 yıllık dönemde Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle 60 yaş ve üzeri beyaz erkeklerde görülme sıklığı %295 arttığı gözlemlendi(23). Kütanöz melanomdakine benzer şekilde artış oranının muhtemelen ultraviyole ışığa maruz kalmayla ilişkili olduğu düşünüldü(23,24).

4.1. Klinik Özellikler

Konjonktival melanom, PEM, nevus veya de novo'dan kaynaklanabilen pigmentli veya pigmentless bir epibulber malignitedir(25). Melanom, limbal, bulbar, forniks veya palpebral konjonktivada bulunabilir ve tipik olarak düz PEM ile çevrelenmiş dilate kıvrımlı besleyici ve intrinsik damarları içerir. Genel olarak kalınlığı 2 mm veya daha az olan tümörler, 2 mm'den büyük olanlara kıyasla metastatik hastalık açısından daha az risk gösterir. Tümörün orbitaya invazyonu özellikle ciddidir ve metastatik risk taşır. Konjonktival melanom hem lokal tümör nüksü (%50) hem de uzak metastaz (%25) gösterebilir(26). Çoklu nüksler özellikle de orbitayı ilgilendirenler, maalesef orbitanın ekzenterasyonunu gerektirebilir. Aynı taraftaki preauriküler veya submandibular lenf nodları da dahil olmak üzere bölgesel lenf düğümlerinde metastazlar oluşabilir. Tanı için sentinel lenf nodu biyopsisi almanın önemi konusunda tartışmalar vardır(27,28).

4.2. Predispozan Faktörler ve Biyobelirteçler

Konjonktival melanom için en önemli predispozan faktörler arasında konjonktival nevüs ve PEM bulunur. Konjonktival melanomun histopatolojik değerlendirilmesi, %74'ünün PEM, %19'unun de novo ve %7'sinin nevüsten kaynaklandığını ortaya koymuştur[26]. Klinik çalışmalarda, 300 nevüsten 1'inin melanomaya dönüştüğü tahmin edilmektedir(29). PEM ile ilgili olarak, büyük bir kohort klinik çalışmasında, PEM'in melanomaya dönüşümünün 10 yıllık bir süreçte tahminen %11 olduğunu ve özellikle melanomaya ilerlemenin, ciddi atipili PEM'de meydana gelebileceğini belirtmişlerdir (%13'ü)(30). Küçük kohortlu histopatolojik bir çalışmada, atipisiz PEM olgularında hiç dönüşüm olmazken atipili PEM olgularında %46'lık bir dönüşüm ortaya çıkarmıştır(30).

Konjonktival nevüsün melanomdan ayrımı zor olabilir(29). Çocuklarda melanoma karşı 510 konjonktival nevüs vakasının yakın zamanda yapılan

karşılaştırmalı bir analizinde, melanomun daha büyük çocuklarda daha büyük tümör kalınlığıyla birlikte anlamlı derecede daha yaygın olduğunu göstermiştir(4). Çocuklarda konjonktival melanomuna neden olabilen etyolojik faktörler; büyük çocuk yaşı, büyük tümör kalınlığı/tabana oranı olması, kist olmaması, ve melanom için kanama'yı temsil eden anımsatıcı CATCH melanomu sayılabilir(1).

Benzer şekilde, PEM'i melanomdan ayırmak zor olabilir(30). Tüm yaşlardaki 1224 PEM ve melanom vakasının analizinde, melanomun ortalama hasta yaşı daha yüksek ve erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. Diğer risk faktörleri lezyonun fornikte konumlanması, daha büyük medyan bazal çap ve kalınlıkta olması, lezyon içi kist oluşumu, besleyici damarlar, içsel damarlar ve lezyonda sık kanama olarak ifade edilmiştir(2).

Malignitedeki doku biyobelirteçleri konjonktival melanomun değerlendirilmesinde önemli hale gelmiştir. Larsen ve ark. 110 melanomu değerlendirmiş ve tek değişkenli analizlerinde, 39'unun (%35) metastazı öngören bir özellik olan BRAF mutasyonuna sahip olduğunu tespit etmişlerdir(31). Koopmans ve ark. konjonktival tümörlerde TERT mutasyonlarını araştırmış ve 39 melanomun 16'sında (%41), atipili 25 PEM'in 2'sinde (%8) mutasyonlar bulmuştur(32). Atipi olmayan 56 PEM olgusunda da mutasyona rastlanmamıştır. BRAF mutasyonlu malignite için vemurafenib gibi biyobelirteçlere yönelik hedefe yönelik tedaviler halihazırda mevcut olduğundan, melanom biyobelirteçlerinin tanımlanması, metastazın tedavisi veya önlenmesi için sistemik tedavinin planlanmasında kritik öneme sahiptir.

4.3. Sınıflandırma

AJCC'nin sekizinci baskısı, kadranlara göre tümörün yaygınlığına, tümörün konumuna ve invaziv özelliklere dayalı olarak konjonktival melanom için klinik bir sınıflandırma yapmıştır(33). Patoloji sınıflandırması tümörün konumuna, substantia propria'nın kalınlığına ve invaziv özelliklere dayanmaktadır. Shields ve arkadaşları konjonktival melanomun tedavi sonuçlarını incelediler ve bu evrelemenin prognozu öngördüğünü belirttiler[34]. T2 ve T3 olarak sınıflandırılan melanom (T1 ile karşılaştırıldığında) önemli ölçüde daha yüksek lokal nüks, bölgesel lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve ölüm oranları gösterdi(34).

4.4. Yönetim

Konjonktival melanomun tedavisinde temel olarak tümör ekimini önlemek için PDT tekniği kullanılarak tam cerrahi rezeksiyon yapılır(35). Birçok

çalışma, ilk ameliyatın en önemli ameliyat olduğunu vurgulamıştır; zira tümör ekimi yapılmadan tümörün hassas bir şekilde çıkarılması, gelecekteki nüks ve metastazın önlenmesinde anahtardır(35). Korneoskleral limbustaki melanom, göz yüzeyindeki tümör tohumlarının yayılmasını önlemek için, malignitenin doğrudan manipülasyonundan kaçınarak ameliyat mikroskobu altında hassasiyetle çıkarılır. Düz kornea bileşeni, tümörün kornea kısmına mutlak alkol uygulamasıyla çıkarılır ve ardından Bowman membranı bozulmadan epitelektomi yapılır. Konjonktival kısım 2–3 mm kenar boşluğuyla çıkarılır ve sıkı bir şekilde yapışık olan limbal bölge, parsiyel lameller sklerokonjonktivektomi ve ardından çift dondurma-çözdürme kriyoterapisi kullanılarak serbestleştirilir. Forniks bölgesine veya orbitaya uzanan daha büyük lezyonlar, tümörsüz sınırlar hedefiyle daha kapsamlı cerrahi gerektirir. Kayıp dokunun yeniden restorasyonu, primer kapatma tekniklerini, rotasyonel flep veya amniyotik membran transplantasyonunu içerir. Çoğu zaman, forniksi yeniden düzenlemek ve korneayı korumak için amniyotik membranlı symblepharon halkası gerekir. Orbitaya uzanan melanom, orbitanın ekzenterasyonunu gerektirebilir.

Konjonktival melanomlu hastalar, lokal nüks açısından bir oküler onkolog tarafından ve metastatik hastalık açısından, özellikle bölgesel lenf nodu palpasyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi açısından bir onkolog tarafından izlenmelidir. Metastazlar başlangıçta preauriküler veya submandibuler lenf düğümlerinde, daha sonra akciğer ve beyinde görülür. Konjonktival melanom ve metastatik hastalığın lokal nüksü en sık konjonktival forniks, kıkırdak veya tarsal bölgede tümörleri olan ve histopatolojide pozitif sınırları olan hastalarda bulunur(35). Yeni kanıtlar melanom metastazının BRAF inhibitörlerine veya immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlı olabileceğini düşündürmektedir(36-39).

5. Konjonktival Lenfoid Tümörleri

Lenfoid neoplazmalar, düşük dereceli tümörlerden yüksek dereceli tümörlere kadar çeşitlilik gösterebilir, ancak hepsi lenfositlerin monoklonal proliferasyonundan köken alır. Bu tümörler lenf düğümünde (nodal) veya lenf düğümleri dışındaki dokulardan (ekstranodal) ortaya çıkabilir. Perioküler bölgede ortaya çıkan lenfomalar sıklıkla konjonktiva, orbita ve göz kapağı gibi çeşitli dokuları içerir ve benign reaktif lenfoid hiperplazi (BRLH) ve lenfoma dahil olmak üzere “oküler adneksiyal” lenfoid tümörler olarak adlandırılır.

B ve T hücreleri ile plazma hücrelerini ve diğerlerini içeren çok sayıda lenfoma tipine rağmen oküler adneksiyal lenfomalar tipik olarak B hücresi kökenlidir. Kirkegaard ve ark. konjonktival lenfomalı 268 hasta üzerinde

çok merkezli bir çalışmada, en yaygın 4 tip arasında ektranodal marjinal bölge lenfoması (ENMBL) (%68) [ki daha önce mukozal ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT) olarak da adlandırılmıştır], foliküler lenfoma (FL) (%16), manto hücreli lenfoma (%7) (MHL) ve diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) (%5) yer almıştır(40).

5.1. Klinik Özellikleri

Konjonktival lenfoma klasik olarak 60 ila 70 yaş arasındaki yaşlı hastalarda görülür; ENMBL kadınlarda (%58) daha sık iken, MHL erkeklerde (%78) daha siktir[40,41]. Bu tümör, perioküler bölgeyle sınırlı bir primer lenfoma olarak görülebildiği gibi vücudun başka yerinde uzak lenfoid sızıntıları şeklinde sekonder lenfoma olarak da ortaya çıkabilir. Genellikle primer tutulum ENMBL ve FL'de, sekonder tutulum ise DBBHL ve MHL'de gözlenir. Konjonktival lenfomalı 117 hastanın analizinde hastaların %31'inde sistemik lenfoma bulunmuştur(41). Tek taraflı tümörü olanların yalnızca %17'sinde uzak tümör görülürken, iki taraflı tümörü olanların %47'sinde uzak lenfoma görülmüştür(41). Konjonktival lenfoma ile başvuran ve sistemik tutulum olmayan 101 hastanın %15'inde 5 yıl sonunda, %28'inde ise 10 yıl sonunda sistemik tutulum tespit edilmiştir(41).

Konjonktival lenfoma klasik olarak substantia propriada bazen besleyici damarlarla birlikte pembe, somon renginde subkonjonktival bir kitle olarak ortaya çıkar. Bu, pürüzsüz ve multilobüle kitle, foliküler veya papiller konjonktivite benzeyebilir. Tümörün yerleşim yeri konjonktival forniks (%44) veya midbulbar (%42) bölgesi ve nadiren kıkırdak (%7) veya limbus (%7) olabilir. (63) Ana semptomlar arasında kitle (%30), tahriş (%29), pitoz (%8), epifora (%7), bulanık görme (%5), propitozis (%3), diplopi (%3) olabilir. %15 olguda herhangi bir semptom gözlenmemiştir. (63) Konjonktival infiltrasyona ek olarak, göz çukurunu (%15), göz kapağını (%3) veya uveyayı (%4) infiltre eden lenfoma da bulunabilir(41).

5.2. Predispozan Faktörler

Konjonktival lenfomaya zemin hazırlayan faktörler arasında immün yetmezlik, otoimmün durumlar, immün fonksiyon bozuklukları, enfektif etiyolojiler (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*), genetik mutasyonlar ve immün düzenleyici ilaçlar yer alır(42,43). İyi huylu reaktif lenfoid hiperplazinin, lenfomanın potansiyel bir öncüsü olduğuna inanılmaktadır ve bazen çocuklarda da gözlenir(44,45). Çocuklarda yapılan bir karşılaştırmada, lenfomanın önemli ölçüde daha büyük boyutta, diffüz ve alt veya üst nazalde konumlandığını göstermiştir.

5.3. Sınıflandırma

Konjonktival lenfoma için Ann Arbor evrelemesi, Dünya Sağlık Örgütü evrelemesi ve AJCC sekizinci baskısı evrelemesi dahil olmak üzere çeşitli sınıflandırmalar vardır. AJCC'nin sekizinci basımı klinik evrelemesi tümörün konumuna, bölgesel lenfnoduna ve uzak tutuluma dayanırken, patolojik evreleme 10 büyük büyütme alanındaki sentroblast sayısına dayanmaktadır(46-48).

5.4. Yönetim

Konjonktival lenfomanın tedavisi öncelikle perioküler tutulumun derecesine, sistemik tutuluma ve hastanın genel sağlığına bağlıdır. Sonuçlar hem oküler hem de sistemik kontrol açısından dikkate alınmalıdır. Yalnızca konjonktival lenfomalı ve sistemik tutulumu olmayan hastalarda tedavi, özellikle tümör büyük, infiltratif ve rezektabl değilse, eksternal ışın radyoterapisi (EBRT) veya rituksimab tedavisine karşı mümkünse tam cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır(49-51). Perioküler ve sistemik lenfoma hastaları için genellikle sistemik rituksimab, kemoterapi veya immünoterapi ile tedavi düşünülür(51-53). Konjonktival lenfomada sistemik prognoz doğrudan lenfoma alt tipiyle ilişkilidir. Sistemik tedavilere rağmen 5 yıllık sağkalım ENMBL için %97, FL için %82, DBBHL için %55 ve MHL için sadece %9'dur(40).

6. Sonuç

Konjonktival tümörler geniş bir tümör spektrumunu kapsar. Çocuklarda maligniteye sadece %3 oranında rastlanırken, tüm yaş gruplarında malignite %30 oranında görülmektedir[2,4]. En sık görülen maligniteler OYSN, melanom ve lenfomadır. Bu tümörlerin klasik klinik özelliklerinin tanınması, predispozan koşulların ve doku biyobelirteçlerinin anlaşılması ve uygun yönetim, sonuçlar için önemlidir.

Kaynakça

1. Shields JA, Shields CL. *Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors. An Atlas and Textbook*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Wolters Kluwers; 2016:251–244.
2. Shields CL, Alset AE, Boal NS, et al. Conjunctival tumors in 5002 cases. Comparative analysis of benign versus malignant counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:106–133.

3. Verma V, Shen D, Sieving PC, et al. The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:312–331.

4. Shields CL, Sioufi K, Alset AE, et al. Conjunctival tumors in children Features differentiating benign from malignant tumors. *JAMA Ophthalmol*. In press

5. Gichuhi S, Ohnuma S, Sagoo MS, et al. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res*. 2014;129:172–182.

6. Ramberg I, Heegaard S, Prause JU, et al. Squamous cell dysplasia and carcinoma of the conjunctiva. A nationwide, retrospective, epidemiological study of Danish patients. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:663–666.

7. Emmanuel B, Ruder E, Lin SW, et al. Incidence of squamous-cell carcinoma of the conjunctiva and other eye cancers in the NIH-Diet AARP and Study Health. *Ecancermedicalscience*. 2012;6:254.

8. Sun EC, Fears TR, Goedert JJ. Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:73–77.

9. Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, et al. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health*. 2013;18:1424–1443.

10. Arepalli S, Kaliki S, Shields CL, et al. Plaque radiotherapy for scleral-invasive conjunctival squamous cell carcinoma: analysis of 15 eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:691–696.

11. Shields CL, Manchandia A, Subbiah R, et al. Pigmented squamous cell carcinoma in situ of the conjunctiva in 5 cases. *Ophthalmology*. 2008;115:1673–1678

12. Lee GA, Hirst LW. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:525–527.

13. Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea*. 2003;22:687–704.

14. Shields CL, Ramasubramanian A, Mellen P, et al. Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). *Ophthalmology*. 2011;118:2133–2137.

15. Newton R, Ziegler J, Ateenyi-Agaba C, et al. The epidemiology of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda. *Br J Cancer*. 2002;87: 301–308.

16. Chauhan S, Sen S, Sharma A, et al. Human papillomavirus: a predictor of better survival in ocular surface squamous neoplasia patients. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1517–1521.

17. Scholz SL, Thomasen H, Reis H, et al. Frequent TERT promoter mutations in ocular surface squamous neoplasia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56: 5854–5861.

18. Campbell AA, Grob SR, Freitag SK. Controversies in sentinel lymph node biopsy for ocular neoplasms. *Int Ophthalmol Clin.* 2015;55:73–79.
19. Shields CL, Kaliki S, Kim HJ, et al. Interferon for ocular surface squamous neoplasia in 81 cases: outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification. *Cornea.* 2013;32:248–256.
20. Siedlecki AN, Tapp S, Tosteson ANA, et al. Surgical versus interferon alpha-2b treatment strategies for ocular surface squamous neoplasia: a literature-based decision analysis. *Cornea.* 2016;35:613–618.
21. Galor A, Karp CL, Oellers P, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology.* 2012;119: 1974–1981.
22. Nanji AA, Moon CS, Galor A, et al. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia: a comparison of recurrences and complications. *Ophthalmology.* 2014;121:994–1000.
23. Yu GP, Hu DN, McCormick S, et al. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 2003;135:800–806.
24. Tuomaala S, Kivela T. Correspondence regarding Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 2003;136:1189–1190.
25. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol.* 2015;33:183–196
26. Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, et al. Conjunctival melanoma. Outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology.* 2011;118:389–395.
27. Ling J, Tauscher R, Mehta V, et al. The role for sentinel lymph node biopsy in the management of conjunctival melanoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2017; 57:87–101.
28. Campbell AA, Grob SR, Freitag SK. Controversies in sentinel lymph node biopsy for ocular neoplasms. *Int Ophthalmol Clin.* 2015;55:73–79.
29. Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A, et al. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:167–175.
30. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 2008;115:511–519.
31. Larsen AC, Dahl C, Dahmcke CM, et al. BRAF mutations in conjunctival melanoma: investigation of incidence, clinicopathological

features, prognosis and paired premalignant lesions. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:463–470.

32. Koopmans AE, Ober K, Dubbink HJ, et al. Prevalence and implications of TERT promoter mutation in uveal and conjunctival melanoma and in benign and premalignant conjunctival melanocytic lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:6024–6030.

33. Coupland SE, Barnhill R, Conway RM, et al. Conjunctival melanoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017:795–803.

34. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2012;5:313–323.

35. Damato B, Coupland SE. An audit of conjunctival melanoma treatment in Liverpool. *Eye.* 2009;23:801–809.

36. Dagi Glass LR, Lawrence DP, Jakobiec FA, et al. Conjunctival melanoma responsive to combined systemic BRAF/MEK inhibitors. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* November 23, 2016. [Epub ahead of print.]

37. Ford J, Thuro BA, Thakar S, et al. Immune checkpoint inhibitors for treatment of metastatic melanoma of the orbit and ocular adnexa. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* September 21, 2016. [Epub ahead of print.]

38. Vora GK, Demirci H, Marr B, et al. Advances in the management of conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol.* 2017;62:26–42.

39. Larsen AC. Conjunctival malignant melanoma in Denmark: epidemiology, treatment and prognosis with special emphasis on tumorigenesis and genetic profile. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:1–27.

40. Kirkegaard MM, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. Conjunctival lymphoma – an international multicenter retrospective study. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:406–414.

41. Shields CL, Shields JA, Carvalho C, et al. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology.* 2001;108:979–984.

42. Foster LH, Portell CA. The role of infectious agents, antibiotics, and antiviral therapy in the treatment of extranodal marginal zone lymphoma and other low-grade lymphomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16:28.

43. Sjö NC, Foegh P, Juhl BR, et al. Role of *Helicobacter pylori* in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Ophthalmology.* 2007;114: 182–186.

44. AlAkeely AG, Alkatan HM, Alsuhaibani AH, et al. Benign reactive lymphoid hyperplasia of the conjunctiva in childhood. *Br J Ophthalmol*. November 29, 2016. [Epub ahead of print.]
45. Beykin G, Pe'er J, Amir G, et al. Paediatric and adolescent elevated conjunctival lesions in the plical area: lymphoma or reactive lymphoid hyperplasia? *Br J Ophthalmol*. 2014;98:645–650.
46. Sniegowski MC, Roberts D, Bakhoun M, et al. Ocular adnexal lymphoma: validation of American Joint Committee on Cancer seventh edition staging guidelines. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1255–1260.
47. Rath S, Connors JM, Dolman PJ, et al. Comparison of American Joint Committee on Cancer TNM-based staging system (7th edition) and Ann Arbor classification for predicting outcome in ocular adnexal lymphoma. *Orbit*. 2014;33:23–28.
48. Aronow ME, Portell CA, Rybicki LA, et al. Ocular adnexal lymphoma: assessment of a tumor-node-metastasis staging system. *Ophthalmology*. 2013;120:1915–1919.
49. Matsuo T, Yoshino T. Long-term follow-up results of observation of radiation for conjunctival malignant lymphoma. *Ophthalmology*. 2004;111:1233–1237.
50. Bianciotto C, Shields CL, Lally SE, et al. CyberKnife radiosurgery for the treatment of intraocular and periocular lymphoma. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1561–1567.
51. Zinzani PL, Alinari L, Stefoni V, et al. Rituximab in primary conjunctiva lymphoma. *Leuk Res*. 2005;29:107–108.
52. Aronow ME. Ocular adnexal lymphoma: evidence-based treatment approach. *Int Ophthalmol Clin*. 2015;55:97–109.
53. Tran KH, Campbell BA, Fua T, et al. Efficacy of low dose radiotherapy for primary orbital marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:491–496.

BÖLÜM II

LAKRİMAL SİSTEM YARALANMALARI VE YÖNETİMİ

Lacrimal Ssystem Injuires and Management

Özgür EROĞUL

(Asst, Prof. Dr, M.D.), Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
e-mail: ozgur erogul0342@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0875-1517

1. Giriş

Gözyaşı sistemi, gözyaşı üreten “gözyaşı bezi”nden ve gözyaşını buruna akıtan “kanal” dan oluşur. Üretilen gözyaşı, gözyaşı drenaj yapıları (punktum, kanaliküller, ortak kanalikül, gözyaşı kesesi (sakal) , nazolakrimal kanal ve inferior meatus) yoluyla buruna akar.

Gözyaşı sistemi problemlerinin en yaygın semptomları epifora (göz yaşarması) ve mukus akıntısıdır. Tıkalı bir gözyaşı kanalı varlığı gözyaşının buruna akmasının engellenmesine ve bu durum da enfeksiyon, tekrarlayan kırmızı göz ve apse formasyonu oluşmasına neden olabilir. Ayrıca ciddi apse oluşumu, alt göz kapaklarında ikincil cilt değişikliklerine de neden olabilir. Lakrimal sistem travmalarında yukarıda bahsedilen klinik tabloların hepsi meydana gelebilir. O açıdan lakrimal sitem travmalarını tanımak ve yönetmek önemlidir.

2. Nazolakrimal Kanal Travması

Nazolakrimal kanal kırığı, midfasyal travma vakalarında ortaya çıkar, ancak genellikle gözden kaçırılır. Bu kırıklar BT kullanılarak kolaylıkla teşhis edilebilmesine rağmen, nazolakrimal kanal obstrüksiyonunun gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmek zordur.

Travmanın erken evresinde gözlenen epifora, yüz ve konjonktival ödem, nazolakrimal kanal tıkanıklığı veya ağrıya sekonder gelişen reaktif hipersekresyon nedeniyle oluşabilir. Yüz ödemi ve hipersekresyon genellikle hızlı bir şekilde düzeldiğinden, epifora kısa bir sürede düzelebilir, ancak nazolakrimal kanal tıkanıklığına bağlı ise aylarca sürebilir. Yaralanma sonrası nazolakrimal kanal tıkanıklığı geçici olabilir ve zamanla kendiliğinden düzelebilir; bununla birlikte, yumuşak doku darlığı, adezyonlar veya kemiğin yeniden şekillenmesine bağlı olarak uzun süreli obstrüksiyon gelişmesi de mümkündür.

Efferent gözyaşı kanallarındaki yaralanmalar en sık kanalikülleri (yaklaşık %70) etkiler, daha az olarak lakrimal keseyi (yaklaşık %20) veya nazolakrimal kanalı (yaklaşık %10) etkiler (1). Çocuklar ve gençler özellikle risk altındadır (2). Alt göz kapağının üst göz kapağına göre yaklaşık iki kat daha sık etkilendiği gözlenmiştir(3).

Göz yaşı kesesi öncesi gözyaşı kanalı yaralanmaları yüz bölgesinde keskin (bıçak, cam, metal parçalar) ve/veya künt kuvvet (düşme, trafik kazası, darbe) nedeniyle meydana gelebilir (4). Yaralanma şekli değişkendir. Yumruk darbesinden kaynaklanan künt travma ana neden olarak gösterilmiştir (%23,4).

Deri ve konjonktivadaki kimyasal yanıklar özel bir formdur. Gözyaşı kesesi nadiren direkt etkilenir. Lakrimal kemiği içeren orta yüz kırığını takip eden dolaylı travma, gözyaşı kesesi lakrimal kanal tıkanıklığına neden olur (5).

2.1. Nazolakrimal kanal yaralanmalarında birincil bakım

Her iki nazolakrimal kanal da fonksiyonun ana taşıyıcısı olabilir ve bu nedenle eşdeğer kabul edilmelidir(6). Bu nedenle her zaman yeniden yapılandırılmaya çalışılmalıdır (7). Cerrahi rehabilitasyonun amacı, fonksiyon ve estetiğin uzun süreli restorasyonunun yanı sıra hastanın semptomlarını iyileştirmektir. Kural olarak bu, kopmuş dokunun dikkatli bir şekilde tanınmasını gerektirir. Doku kusurları tanınmalı ve kapatılmalıdır. Bunun için yaranın genel anestezi altında cerrahi mikroskop altında veya büyüteç yardımıyla temizlenmesi gerekir. Kanalikülün bulunan kısımları incelenmeli ve Bangerter kanülü ile durulanmalıdır. Tanımlamalarına %0,2 metilen mavisi, hava veya %1 hyaluronik asit kullanılarak yardımcı olunabilir. Yaralanmalar ne kadar geniş ve medialde olursa anatomiyi net bir şekilde yeniden yapılandırmak o kadar zor olur.

Temel olarak şunu belirtmek gerekir:

– üç cerrahi kapak katmanı (deri, kaslar, konjonktival tarsus) içeren kapakların anatomik yapısı ve medial kantusun anahtar konumu;

- 6 ila 8 saat içinde yara tedavisi, doku şişmesinde azalma ile 2 – 4 gün sonra bile iyi sonuçlar elde edilir(8);
- Mümkünse genel anestezi altında muayene ve yara bakımı;
- karşılık gelen lakrimal kanal ve göz kapağı yapılarının adım atmadan gerilimsiz adaptasyonu;
- Doğrudan kanalikül sütürünün teknik olarak imkansız olduğu durumlarda (medial kantusta yırtılma yaralanmaları, kanalikulus lacrimalis communis'te derin yırtılmalar), dikkatli adaptasyon;
- Nazolakrimal kanalların endokanaliküler destek materyali ile splintlenmesi (9).

2.2. Rekonstrüksiyon Tekniği

Yaralanan nazolakrimal kanalların birincil rekonstrüksiyonu farklı yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir (10). Kellnar veya Worst'un özel problemleri bikanaliküler ortograd ve retrograd probleme için kullanılır(11,12). Splintleme için genellikle Murube del Castillo tekniği kullanılarak bikanaliküler halka entübasyonu kullanılabilir(13). Yaklaşık 22 – 25 mm uzunluğundaki prefabrik silikon tüp (0,3/0,6 mm), kalıcı endokanaliküler destek amacıyla halka şeklinde bir proba bağlanır. Önce kanaliküller yatık silikon tüp üzerine 3-4 adet 8-0 Vicryl tek düğme sütür ile uç uca bağlanır ve göz kapağı yarası kat kat kapatılır. Son olarak düğüm, kapak çatlağı alanından hasarsız kanaliküle doğru bükülür. Yaralanmanın boyutuna bağlı olarak halka entübasyonu 6 hafta ile 6 ay arasında yerinde kalır.

Nadir durumlarda, yaralı kanaliküllerin retrograd sondalanması başarısız olur veya sağlıklı mukozanın yaralanma riski nedeniyle bundan kaçınılmalıdır (14). Daha sonra, alternatif olarak, ortograd sondalamanın ardından, yaralı kanalikülün endonazal U-entübasyon veya silikon tüp entübasyonu ile "Mini-Monoka" gibi kendi kendini tutan monokanaliküler splint ile sabitlenmesi denenebilir.

Lakrimal tüplerin ve göz kapaklarının onarım cerrahisinin açıklanan temel prensiplerine uyulursa, %70-82'lik, özellikle zor vakalarda %90'ın üzerinde uzun vadeli fonksiyonel başarı elde edilebilir (15,16,17,18).

3. Lakrimal kese ve/veya nazolakrimal kanal yaralanmalarının birincil tedavisi

Cerrahi endikasyonda görüntüleme tanıların (BT veya MRT) yanı sıra fonksiyonel muayeneler ve klinik bulgular da belirleyicidir. Boş bir tıbbi geçmişçe

rağmen, dokuya nüfuz eden ve içinde kalan bitki, plastik veya metal yabancı cisimlere dikkat etmek gereklidir, ebeveynler bunu ancak kese bölgesinde bir apse ortaya çıktığında fark ederler.

Açık yaralanmalarda gözyaşı kanalının gerekirse metilen mavisi veya hyaluronik asitle yıkanması yoluyla lakrimal kese tutulumu sağlanabilir. Eğer erişilebilirse lakrimal kese ve/veya nazolakrimal kanalın mukozal yaraları kapatılmalı (örn. 8-0 Vicryl tek düğme sütürlerle) ve cerrahi rekonstrüksiyon yapılmalıdır. Fonksiyonel sonucun garanti altına alınması için teknik olarak mümkünse endonazal U-entübasyon yapılır. Silikon bir tüpün uçları (0,3/0,6 mm) her iki kanalikülden geçirilir ve tekrar burun boşluğundan dışarı çıkarılır. Farklı güçlerdeki Jünemann problemleri ile Busse tarafından modifiye edilen örs prob tekniği kullanılabilir (19,20). Silikon tüpün her iki ucu endonazal olarak birleştirilip 4-0 Mersilen iplerle lateral nazal mukozaya tutturulur. Böylece 3 - 6 ay sonra silikon tüp burun içinden rahatlıkla çıkarılabilir.

Dış yüzey sağlamsa ve sadece lakrimal kese ve/veya nazolakrimal kanalda travmatizasyon şüphesi varsa (orta yüz kırığı ?), öncelikle iyileşme süreci beklendikten sonra lakrimal kanalların sekonder tedavisine karar verilir.

4. Pre- ve intrasakal lakrimal kanal tutulumu olan yaralanmaların sekonder cerrahi tedavisi

Yetersiz veya yanlış yara bakımı fonksiyonel ve/veya mekanik gözyaşı kanalı stenozu oluşmasına neden olabilir. Ana semptom epiforadır.

Anatomik defektlerin iyileşmesi her zaman fonksiyonel bozukluklara yol açmayabilir. Böylece distal bölgede kanalikül kesildiğinde epiforayı bozmadan proksimal kısımdaki açıklık sayesinde gözyaşı drenajı sağlanabilir.

Operasyon, kazadan sonraki 6 aydan daha erken, yani yara izi reaksiyonlarının büyük ölçüde tamamlandığı dönemde yapılmamalıdır.

Cerrahi karar aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

- hastanın şikayetleri; mesleki ve özel yaşamda bozulma;
- Lokal ve genel bulgular ile beklenen cerrahi çaba ve takip tedavisinin kapsamı;
- Ameliyata yönelik yoğun istek ve işbirliği yapma isteği.

Bu nedenle çocuklar söz konusu olduğunda özel dikkat gereklidir. Kapanmanın tam boyutu genellikle yalnızca operasyon sırasında görülebilir ve daha sonra rekonstrüktif prosedürün nihai olarak belirlenmesine olanak sağlar.

Aşağıdaki kurallar operasyonel prosedür için geçerlidir:

– korunmuş presakkal yapılar da dahil olmak üzere sürekliliğin restorasyonu; alternatif olarak: kapatmanın bir baypas yoluyla atlatılması;

– Uzun süreli endokanaliküler destek (örn. silikon kauçuk).

Aşağıdaki cerrahi prosedürler kullanılır:

– Gözyaşı tüpü drenajı

Başlangıç durumu: sağlam lakrimal kanal giriş stenozu

kanalikülün proksimal kısmı;

- Kanalikülorinostomi, -dakriyosistorinostomi veya dakriyosistostomi

Başlangıç durumu: kanalikülün sağlam distal kısmı 8 mm;

- Konjonktivorinostomi, dakriyosistorinostomi veya dakriyosistostomi

Başlangıç durumu: Kanalikülün sağlam distal kısmı < 8 mm.

Özel cerrahi teknik ve aletler daha önce tarif edilmiştir (21-24).

İlk bulgulara bağlı olarak göz kapağı düzeltilmesi ve/veya ikincil lakrimal kanal fistüllerinin kapatılması ek cerrahi prosedürler olarak birleştirilebilir.

Son yıllarda ek cerrahi teknikler olarak lazer ve mikrodrill dakriyoplasti de eklenmiştir, bu sayede ilgili prosedürün endikasyonu hemen öncesinde yapılan dakriyoendoskopi ile yapılmaktadır. Bununla, endoskopik görünüm altında toplam mekanik darlıklar genişletilebilir (mikrodrill dakriyoplasti) veya kanalikül veya lakrimal kesenin kısa ve tam darlıkları (lazer dakriyoplasti) ortadan kaldırılabılır. Gerekirse bu transkanaliküler cerrahi teknikler “ilk adım prosedürü” olarak adlandırılan klasik prosedürlerin önüne yerleştirilmelidir (25,26).

Başlangıç bulguları ve cerrahi prosedürlerdeki aşırı değişkenlik göz önüne alındığında, travmanın sonuçları, çeşitli cerrahi tekniklerle uzun süreli iyileşmeye ilişkin bilgiler arasında etyopatogenetik bir alt grup olarak yer almaktadır. 1976 ile 1997 yılları arasında, bir göz kliniğinde (Halle Üniversitesi, Almanya), sakkal öncesi gözyaşı kanalı yapılarını içeren 272 planlı ameliyatın 55’inin nedeni kazalardan oluşmuştur. Kimyasal yanıklar ve yanıklar (n = 8), kesikler, yırtıklar ve ısırıklar (n = 25) ve kırıklara (n = 22) bağlı raporlanmıştır. Aynı zamanda pre- ve intrasakkal stenoz veya restenoz ile birlikte ciddi yüz kafatası travması da bulunmaktadır (n = 4)(23).

5. Postsakkal lakrimal kanal tutulumu olan yaralanmaların sonuçlarının ikincil cerrahi tedavisi

Lakrimal kemiği (Le Fort II ve III) içeren orta yüz kırıkları sonucu oluşan indirekt travma, yaklaşık %10 ila 25 oranında postsakkal lakrimal kanal stenozuna neden olur (1). Dakriyosistorinostominin sonucu, postsakkal restenoz

oranının belirgin şekilde artması nedeniyle yüklenmektedir ve literatürde %67 ila 94 olarak verilmektedir (27,28,29).

KBB uzmanlarıyla birlikte ilk bulguları netleştirdikten sonra, Sachsenweger'e dayanarak lakrimal kese ile burun arasındaki osteotomi alanına lastik parmak tamponad yerleştirilerek transkütanöz dakriyosistorinostomi gerçekleştirilir (30). Esnek bir sarmal lakrimal kanal probu, kılavuz alet olarak kullanılır; bunun yardımıyla her iki iplik ucu, kanalikül veya nazal boşluk yoluyla dışarı doğru yönlendirilir ve buraya bağlanır. Tamponad 6 ila 10 gün sonra salgı birikmesini önlemek için burundan alınır.

Aynı göz kliniğinde 1991'den 2000'e kadar 203 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, 228 transkütanöz dakriyosistorinostomiden 146'sı ortalama 3,4 yıl sonra değerlendirilmiş, %4,8'inde (n = 11) travmatik gözyaşı kanalı stenozu saptanmıştır. Buradaki fonksiyonel başarı oranı %87,5 olarak bulunmuş ve bu etyopatogeneizde uzun süreli başarı için prognozun iyi olduğunu kanıtlamıştır(26).

6. Uygulama için sonuçlar

Isırık yaraları da dahil olmak üzere lakrimal kanalların açık yaralanmaları her zaman öncelikli olarak cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Mutlak istisnalar dışında, geniş ve kontamine yumuşak doku yaralanmalarında anaerobik enfeksiyon riskinin artması nedeniyle iki aşamalı bir prosedür gereklidir.

Gözyaşı tüpü yaralanmalarının birincil cerrahi tedavisinin temel prensipleri şunlardır:

- Haftalar ve aylar boyunca yara bölgesinde endokanaliküler splintleme;
- Anatomik ve fonksiyonel rekonstrüksiyonda cerrahi kapaktaki üç tabakanın ve medial kantusun anahtar konumunun dikkate alınması;
- 6 ila 8 saat içinde, muhtemelen 48 saate kadar yara bakımı.

Deneyimli cerrahlar lakrimal kanal yeterlilik merkezlerinde morfolojik, estetik ve fonksiyonel kriterleri dikkate alarak uzun vadede %70 ve üzerinde başarı elde edebilirler.

Gözyaşı kesesi ve nazolakrimal kanalın açık yaralanmaları çok daha nadir görülür ve mikrocerrahi olarak kapatılıp silikon destek malzemesi ile sabitlenmesi gerekir. Yabancı cisimler tanımlanmalı ve tamamen uzaklaştırılmalıdır.

Pre ve intrasakal gözyaşı kanalı yapılarının primer yara bakımının en sık görülen komplikasyonu, ana semptomu epifora olan gözyaşı kanalı stenozudur. Mümkünse, yara izi reaksiyonlarının büyük ölçüde tamamlandığı

kazadan sonraki 6 aydan önce cerrahi düzeltme yapılmamalıdır. Çeşitli cerrahi prosedürler mevcuttur. Seçim yapılırken spesifik başlangıç bulguları ve hastanın kooperasyonu dikkate alınmalıdır. Ortak noktaları ise devamlılığın yeniden sağlanması (alternatif olarak: bypass) ve silikon destek malzemesi ile lümenin uzun süre açık tutulmasıdır.

Burada da cerrahi tekniğe bağlı olarak uzun vadede %70 ve üzerinde fonksiyonel başarı oranı yakalanabilir.

Orta yüz kırığıda, vakaların yaklaşık % 10-25'inde pürülan dakriyosistit gelişmesine bağlı olarak nazolakrimal kanal stenozu görülebilir. Cerrahi bakım, göz ve burun cerrahlarından oluşan disiplinler arası uzman ekiplerin bulunduğu tedavi merkezlerinde sağlanmalıdır(30). Travmatik postsakkal lakrimal kanal stenozunda dakriyosistorinostominin sonucu, özel bir cerrahi teknikle lastik parmak tamponadının yerleştirilmesiyle iyileştirilebilir. %90'a varan uzun vadeli fonksiyonel başarı elde edilebilir.

Kaynakça

1. Kurz M. On the stenosis of the lacrimal ducts in trauma of the facial skull. *Klin monthly ophthalmology* 1969; 155:899-9012. Unterkirchner K. Primary care of lacrimal duct injuries. *Klin monthly ophthalmology* 1976; 169: 591-597
3. Kennedy RH, May J, Dailey J et al. Canalicular laceration. An 11-year epidemiologic and clinical study. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1990; 6: 46 – 53
4. Wulc AE, Arterberry JF. The pathogenesis of canalicular laceration. *Ophthalmology* 1991; 98: 1243 – 1249
5. Shoshani Y, Samet N, Ardekian L et al. Nasolacrimal duct injury after Le Fort I osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 406 – 407
6. Linberg JV, Moore CA. Symptoms of canalicular obstruction. *Ophthalmology* 1988; 95: 1077 – 1079
7. Meyer DR, Kersten RC, Kulwin DR et al. Management of canalicular injury associated with eyelid burns. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 900 – 903
8. Busse H, Kuchle HJ, Greul G. Microsurgical reconstruction of destroyed canaliculi lacrimales. *Aust N Z J Surg* 1980; 50: 343 – 346
9. Conlon MR, Smith KD, Cadera W et al. An animal model studying reconstruction techniques and histopathological changes in repair of canalicular lacerations. *Can J Ophthalmol* 1994; 29: 3 – 8
10. Reifler DM. Management of canalicular laceration. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 113 – 132

11. Kellnar W. The care of injured tear tubes with the help of the retrograde probe. *Klin monthly ophthalmology* 1969; 157:93
12. Worst JGF. Method for reconstructing torn lacrimal canaliculus. *Am J Ophthalmol* 1962; 53:520
13. Murube del Castillo J. Bicanalicular ring intubation. *Ophthalmologist's Library* 1981; 84:115-119
14. Olver J. *Colour Atlas of Lacrimal Surgery*. Oxford: Butterworth/Heinemann, 2002
15. Adenis JP, Robin A. Clinical and therapeutic study of 105 observations of trauma to the lacrimal canaliculi. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1978; 78: 855–859
16. Dortzbach RK, Angrist RA. Silicone intubation for lacerated lacrimal canaliculi. *Ophthalmic Surg* 1985; 16: 639 – 642
17. Hanselmayer H. Surgical methods and results of primarily treated canaliculus injuries. *Ophthalmologist's Library* 1981; 84:84-93
18. Hawes MJ, Segrest DR. Effectiveness of bicanalicular silicone intubation in the repair of canalicular lacerations. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1985; 1: 185 – 190
19. Jünemann G, Busse H. Conservative and surgical treatment of tear duct disorders. Essen: EFA XII, February 14-18, 1977
20. Struck HG, Fikentscher R. The treatment of therapy-resistant postsaccal nasolacrimal duct stenosis with the flexible indwelling tube. *Klin monthly ophthalmology* 1984; 185:286-288
21. Struck H.G. Diseases of the lacrimal ducts. *Nov Act Leopold* 1993; 68:85-105
22. Struck Hg. Therapy of disorders of the efferent tear ducts in the case of multiple malformations or in polytraumatized patients. *Nov Act Leopold* 1993; 68:121-132
23. Struck HG, Tost F. Postoperative complications of DCR according to Toti. *Ophthalmologist* 1999; 96:443-447
24. Struck HG, Ehrich AND. Prognosis of conjunctival dacryocystorhinostomy. *Ophthalmologist* 2000; 97:407-410
25. Emmerich KH, Meyer-Rüsenberg HW. Endoscopic tear duct surgery. *Ophthalmologist* 2001; 98/7: 607-612
26. Horix D, Struck HG. Long-term results of dacryocystorhinostomia externa - a retrospective study at the University Eye Clinic Halle 1991 to 2000. *Ophthalmologist* 2004

27. Becelli R, Renzi G, Mannino G et al. Posttraumatic obstruction of lacrimal pathways: a retrospective analysis of 58 consecutive naso-orbito-ethmoid fractures. *J Craniofac Surg* 2004; 15:29-33
28. Steinkogler FJ, Porteder H. Post-traumatic intra- and post-saccal lacrimal duct stenosis. *Dtsch Z mouth jaw facial Chir* 1986; 10:299-302
29. Walland MJ, Rose GE. Factors affecting the success rate of open lacrimal surgery. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:888-891
30. Sachsenweger R. Dacryocystorhinostomy with tamponade. *Klin monthly ophthalmology* 1957; 130:677-684

BÖLÜM III

MINİMAL İNVAZİV GLOKOM CERRAHİSİ

Minimally Invasive Glaucoma Surgery

Pınar ÖRENÇ

(Uzm. Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

orenc_pinar@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-3399-0050

1. Giriş

Glokom dünya genelinde körlüğün en önemli ikinci nedenidir ve tedavi edilmediği takdirde görme kaybının geri dönüşümsüz olduğu optik sinirin kronik ve ilerleyici bir hastalığıdır. Glukom tedavisinin esasını göz içi basıncını düşürmek oluşturur. Hedef göz içi basıncına ulaşmak tedavinin ana amacıdır. Hedef göz içi birçok faktöre bağlı olarak kişiye özel belirlenir.

Glukom tedavisi medikal, laser ve cerrahi yollarla yapılabilir. Cerrahi tedaviler trabekülektomi, glukom drenaj implantları, non-penetrant glukom cerrahisi ve minimal (mikro) invaziv glukom cerrahisi olarak sınıflandırılabilir. (1)

2. Minimal İnvaziv Glukom Cerrahisi

Minimal invaziv glukom cerrahisi (MİGS) yeni bir cerrahi yaklaşımdır ve genellikle glukomun erken aşamalarında, trabekülektomi ile glukom drenaj implantları arasındaki bir basamak olarak kabul görmektedir. Bu tür cerrahilerin popülaritesini artıran bir diğer faktör, daha sonra gerekebilecek glukom cerrahilerinin şansını etkilememesidir. MİGS'in katarakt cerrahisi ile kombine edilebilmesi ve nispeten daha düşük komplikasyon riski taşıması da diğer avantajlarıdır. Çalışmalarda trabekülektominin sağladığı kadar göz içi basıncı düşüşü sağlayamadığı belirtilse de (özellikle tek rakamlı göz içi basıncı hedef olduğunda) en az %20 göz içi basıncı düşüşü sağlanması ve ağır komplikasyon

oranının az olması MİGS cerrahisinin günümüzde glokom tedavisinde yerinin olmasını sağlamıştır.

MİGS cerrahisi kabul gören endikasyonları:

1. Hafif-orta evre glokom
2. Primer açık açılı glokom, pigmenter glokom, psödoekfoliasyon glokomu
3. Maksimal medikal ve/veya laser tedavilerine rağmen hedef göz içi basıncına ulaşamama
4. Tedavi uyumsuzluğu
5. İlaç yan etkileri

MİGS cerrahisi kontrendikasyonları:

1. Aktif neovasküler glokom
2. Primer ya da sekonder açı kapanması glokomu
3. Kornea opasitesi
4. Açı disgenezisi
5. Episkleral venöz basınç artışı ile giden glokomlar

MİGS cerrahileri dışa akımda üç ana yolu hedef alır. Bunlar; Schlemm Kanalı üzerinden trabeküler akımın artırılması, suprakoroidal alan üzerinden uveaskleral akımın artırılması ve subkonjonktival yolla akımın göz dışına doğru artırılmasıdır.(1) MİGS cerrahilerini sınıflamada kullanılan diğer kavramlar ise ab interno ve ab externo kavramlarıdır. Ab interno yaklaşımda göze uygulanan MİGS cerrahisi ya da cihazı göz içinden girilerek uygulanırken ab externo yaklaşımda cerrahi işlemler göz dışından göz içine doğru uygulanır.

2.1. MİGS Sınıflaması

MİGS'te genel olarak drenajın aktarıldığı veya cerrahinin etkilediği bölge üzerinden yapılan sınıflandırılma aşağıdaki gibidir.

1. Sclemm Kanalı Üzerinden Trabeküler Akımın Arttırılması

a) Ab interno

1. Trabektom (Neomedix, Inc, Tustin, Calif.)
2. Ab interno Kanaloplasti (ABic, iTrack 250, Ellex iScience, Inc., Fremont, CA, USA)
3. Visco 360
4. Gonioskopi asiste transluminal trabekülotomi (GATT)
5. TRAB 360 (Sight Sciences, Menlo Park, CA, USA)

6. Yüksek Frekanslı Derin Sklerotomi (Oertli Instrumente)
7. Istent (Trabeküler Mikro Bypass, Glaukos Corporation, Laguna Hills, Calif.) ve Istent inject
8. Excimer Lazer (Trabekülotomi-Trabekülostomi) (Glautec AG)
9. Streamline (New World Medical)
10. Hydrus Mikrostant (Ivantis, Irvine, Calif.)
11. Kahook dual (Neomedix, Inc, Tustin, Calif.)

2. **Suprakoroidal Dışa Akımı Arttıran Cerrahiler**

a) *Ab Interno*

1. Cypass (Transcend Medical, Menlo Park, Calif.)
2. iStent supra (Glaukos Corporation)
3. MINIject (iSTAR Medical, Wavre, Belgium)
4. Suprachoroidal Bio-doku Aleti (IANTREK, White Plains, NY, USA)

b) *Ab Externo*

1. Gold implant (SOLX Ltd., Waltham, MA, USA)
2. STARFlo (iSTAR Medical)

3. **Subkonjonktival Filtrasyon Sağlayan Cerrahiler**

1. EX-PRESS Glokom Filtrasyon Cihazı (Alcon Laboratories)
2. Xen İmplant (Transcend Medical, Menlo Park, Calif.)
3. PreserFlo MicroShunt (Santen Pharmaceutical Co., Ltd, Osaka, Japan)

3. Trabeküler Akımı Etkileyen MİGS Tipleri

3.1. *Trabektom*

Trabektom, 550 kHz mikroeletrokoter kullanılarak gerçekleştirilen bir işlemdir. Bu yüksek frekanslı elektrik enerjisi ile trabeküler ağı ve Schlemm Kanalı'nın (SK) iç duvarını kaldırarak, ön kamara ile trabeküler ağa aköz geçişini kolaylaştırır. Ön kamaraya 1,6-1,88 mm kesi ile girilir. Prob ucu 19.5 G olup SK içerisine rahatlıkla girebilecek bir tasarıma sahiptir ve ayak pedali yardımıyla nazal yarından 90-120 derece ablasyon-koterizasyon uygulanır. Trabektom ile yaklaşık %40 göz içi basıncı düşüşü tespit edilmiştir. Literatürde dar açılı glokom, başarısız trabekülotomi sonrası, dirençli glokom vakalarında da efektif olduğu belirtilmiştir

Doku travması, skar ve inflamasyon hafif beklense de operasyon sonrası hemoraji nedeniyle aynı seansta yapılacak katarakt operasyonu gibi ek cerrahiler açısından görüntü kalitesi bozulabilir. Hifema yaklaşık 2 haftalık bir süreçte

kaybolur. Cerrahi sonrası görülebilecek diğer komplikasyonlar periferik anterior sineşi, kornea hasarı, geçici göz içi basıncı yükselmeleri, siklodyaliz, geçici hipotoni, kistoid makula ödemi, iris hasarı, katarakt progresyonudur. (2,3)

3.2. *Ab interno Kanaloplasti*

Ab interno kanaloplasti (AbiC) prosedüründe, iTrack mikrokater (Ellex iScience, 200 µm kalınlıkta) viskoelastik materyal ile doldurulmuş olan ön kamaraya yan girişten yerleştirilerek daha önceden yapılan gonyotomi kesisi kullanılarak, tanjansiyel bir kuvvet ile mikroforseps aracılığıyla açıda ilerletilir. İşaret ışığı sayesinde açıda takip edilir, 360° bir dönüş dek belirli aralıklarla kataterden viskoelastik madde (Healon or Healon GV, Abbott Medical Optics) enjekte edilir ve katater geri çekilir. AbiC cerrahisinde amaç viskoelastik madde ile SK ve kollektör kanalların genişletilmesidir. AbiC cerrahisi ile göz içi basıncında 1 yıl sonunda 2'den az ilaç ile yaklaşık %30-40 azalma tespit edilmiştir.(4)

3.3. *Visco 360*

Visco 360 cerrahi sistemi tek saydam kornea kesi ile ön kamaraya sokulan polimer mikrokater ile 360 derece SK ve kollektör damarların viskoelastik maddelerle genişletilmesini hedef alır. Ayrıca ön kamaraya düşük miktarlarda viskoelastik verilmesi gerekebilen sineşiolizis, intraoküler lens kapsüller disseksiyonu ya da siklodializ gibi patolojilerde de kullanılabilir. (5)

3.4. *Gonyoskopi Asiste Transluminal Trabekülotomi (GATT)*

GATT cerrahisinde mikrokater ya da 5,0 / 6,0 prolén monofilament ile SK çatısı kaldırılır. Saydam kornea kesi ile temporal kadrandan nazal trabeküler açığa yaklaşıp ikinci saydam korneal kesi saat 5 hizasından yapılır. Ön kamara viskoelastik maddeyle doldurulur. Nazal açığı bölgesine MVR bıçak aracılığıyla gonitomi uygulanır ve mikrokater ya da prolén gonitomi alanından SK içinde ilerletilir. Ardından, forsepsler kullanılarak katetere traksiyon uygulanır ve böylece 360°'lik bir trabekülotomi işlemi tamamlanır. Özellikle prolén ile yapıldığında diğer MİGS yöntemlerine göre daha ekonomik olması avantajlarından biridir. Groover ve ark. tarafından 2014 yılında tanımlandığından beri GATT ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. GATT sonrası göz içi basıncında %30-40 düşüş saptanmıştır. GATT sonrası en sık görülen yan etkiler hifema ve göz içi basıncı pikleridir ancak her iki durum da geçicidir. MİGS cerrahi endikasyonlarına ek olarak Juvenil ve konjenital glokom, dirençli glokomlar

ve başarısız trabekülektomi sonrası da eklenebilir. Özellikle antikoagülan kullanan hastalarda antikoagülanın operasyon öncesi kesilmesi önem arz eder. GATT sonrası istenilen göz içi basıncı düşüşünün elde edilemediği hastalarda distal kolektör kanallarda patoloji olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, cerrahi sonrası irrigasyonun başlatılmasıyla episkleral venlerde düzenli bir akımın gözlemlenmesi ve bu durumun saat kadranı açısından yaygınlığı, prognostik açıdan iyi bir gösterge olabileceği bildirilmiştir. (2,6)

3.5. Trab 360

Disposable elcik ile trabekülotomi yapılır. Korneanın saydam kesisinden kanülün keskin uç kısmı trabeküler ağa saplanır ve böylece Schlemm kanalına giriş sağlanır. Elciğin üzerindeki tekerlek mekanizması döndürülerek fleksible mikrokater kanal içerisine 180° hareket ettirilir ve viskoelastik madde verilerek SK genişletilir. Kanül geri çekilirken, sütür trabekülotomiye benzer bir şekilde, kanalın ön duvarını ön kamara ile birleştirecek biçimde yırtar. Diğer 180 derece için işlem tamamlanarak 360° trabekülotomi yapılmış olunur. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda etkili olduğuna dair literatür bulunmaktadır. Trabekülotominin 360° olması ile hifema riski Trab360 cerrahisinde de artar. Geçici göz içi basıncı pikleri oluşabilir.(7)

3.6. Yüksek Frekanslı Derin Sklerotomi

Yüksek Frekanslı derin sklerotomide (HFDS) amaçlanan, trabeküler ağdaki direnci aşarak doğrudan Schlemm kanalıyla bir bağlantı oluşturmaktır. HFDS’de trabeküler ağ ve SK içine doğru altı adet 1 mm derinliğinde cep oluşturulur. Kullanılan alet, yüksek frekanslı diatermi probuyla (abee® Glaucoma Tip, Oertli Instrumente AG) donatılmıştır ve iç platin elektrot ile dış koaksiyel elektrot birbirinden izole edilmiştir. Ucu 1 mm uzunluğunda, 0,3 mm yükseklikte ve 0,6 mm genişliktedir. Posteriora 15° eğik bir açıyla konumlandırılmış ve eksternal çap 0,9 mm olarak yapılandırılmıştır. 500 Khz ile uça ayak pedali ile aktivasyon sağlandığında 130 °C ısı oluşur. Böylece, trabeküler ağda 0,3 mm yüksekliğinde ve 0,6 mm genişliğinde derin bir sklerotomi oluşturulur. İşlem katarakt cerrahisi ile kombine edilebilir. Elcik yine Oertli marka fako-vitrektomi cihazlarına bağlanarak çalışmaktadır. Aslında hedef alan trabeküler ağ olmasına rağmen sklerotomi sayesinde hem trabeküler akım artar hem de suprakoroidal alana aköz geçişi olur. Proben irise değdiği durumlarda periferik anterior sineşi meydana gelebilir. Yapılan çalışmalarda hafif yan etki profili ile anlamlı göz içi basıncı düşüşü saptanmıştır.(8)

3.7. Istent (Trabeküler mikro bypass) ve Istent inject

Istent (Glaukos Corporation) 1 mm boyutunda, titanyumdan üretilmiş üzeri heparin kaplı 3 adet retansiyon arkı içeren ab interno implanttır. İstent SK'ye implante edilerek trabeküler akımın artırılmasını sağlar. Katarakt ameliyatı ile kombine edilebilir. Yapılan çalışmalarda tek implant ile düşüşün prostoglandin analogları kadar olduğu; implant sayısı arttıkça ve katarakt cerrahisi ile kombine edildiğinde göz içi basıncındaki düşüşün arttığı belirtilmiştir.

Istent inject ise daha sonra geliştirilen 2. jenerasyon tipidir. Enjektör sistemi ile 360 µm uzunluğunda 4 adet deliği bulunan stent türüdür. Enjektörü ile 2 tane implant uygulanabilir böylece göz içi basıncındaki düşüşün artırılması hedeflenmiştir.

Her iki implant türünün de çok küçük boyutta olması implantasyonlarını zorlaştırabilmektedir. İmplantların yer değiştirmesi göz içi basıncındaki düşüş oranını azaltabilir. (9)

3.8. Excimer Lazer (Trabekülotomi-Trabekülostomi)

Excimer lazer trabekülotomi veya trabekülostomi (ELT) ile fotoablasyon yapılarak termal hasar oluşturmadan SK iç duvarı ve trabeküler ağa mikroperforasyonlar yapılır. Dalga boyutu 308 nm olan xenon klorid excimer lazer enerjisi fiberoptik prob ile SK iç duvarına 90 °lik bir alana 8-10 adet mikroperforasyonlar oluşturur. İşlem esnasında SK'de kan reflüsünün ve kabarcık formasyonunun gözlenmesi başarılı bir işlemi gösterir. Yapılan çalışmalarda yaklaşık %30 göz içi basıncı düşüşü tespit edilmiştir. (10)

3.9. Streamline

Tek kullanımlık, ucu sivri çelik içyapı ve dışını saran polimer yapısı olan streamline ile ön kamaradan SK'ye ulaşılır ve viskodilatasyon (7 µl) yapılır, ancak trabekülotomi yapılmaz. İstenirse diğer saat kadranlarından da goniotomi yapma imkânı vardır. Göz içi basıncında anlamlı düşüş yaptığı belirtilse de uzun vadeli çalışmalar ve diğer MİGS yöntemleri ile karşılaştırmalar gerekmektedir.(11)

3.10. Hydrus Mikrostant

Hydrus mikrostant 8 mm uzunluğunda SK kurvatürüne uygun olarak tasarlanmış nitinol (nikel ve titanyum karışımı) alaşımından üretilmiş yüksek elastik biyouyumlu bir mikrostanttır. Kolektör kanalların en yüksek oranda

bulunduğu nazal bölgeye SK içine yerleştirilir ve SK'nın genişletilmesi ile 3 saat kadranı alanda aköz dışı akımı artırır. Literatürde Hydrus mikrostent ile katarakt cerrahisi kombine edildiğinde ilaçla göz içi basıncı kontrol altında olan hastalarda 2 yıl sonunda %65 hastada ilaç kullanılmadığı tespit edilmiştir. Düzgün yerleştirilmediğinde stent malpozisyonu olabilir.

Hydrus ile yapılan randomize çok merkezli HORİZON çalışmasında hydrus ile kombine katarakt operasyonu olan hastalarda göz içi basınç düşüşünün korunduğu, anti-glokomatöz ilaç sayısında azalma belirtilmiştir, yine 5 yıl sonunda yapılan çalışmada endotel sayısında önemli değişiklik tespit edilmemiştir. (12)

3.11. Kahook Dual Blade

Kahook Dual Blade, ön uç kısmı ve iki kenarı kesici bıçak, orta kısmı çukurlaştırılmış dik açı verilen özelleştirilmiş trabektom bıçağıdır. Hedef doku trabeküler ağdır trabeküler ağda önce pencere açılır sonra trabeküler ağ tıraşlanarak mikropenset yardımıyla şerit halinde çıkarılır. Yapılan histolojik incelemelerde, trabeküler ağ dokusunun tam olarak çıkarıldığı ve çevre dokulara zarar verilmediği bildirilmiştir. Çocukluk çağı glokomunda da güvenilir olarak göz içi basıncını düşürdüğü bildirilmiştir. Yine katarakt cerrahisi ile göz içi basıncını düşürücü etkiyi de artırmakta ve anti-glokomatöz damla ihtiyacını azaltmaktadır. (13,14)

4. Suprakoroidal Dışa Akımı Arttıran MİGS Tipleri

Fizyolojik olarak aköz hümör ön kamarayı iki ana yoldan terk eder. Bunlar; konvansiyonel yol ve uvea-skleral yoldur. Konvansiyonel yolda aköz trabeküler ağ, Schlemm kanalı, distal kollektör kanallar ve aköz venleri izleyerek gözü terk eder. Uveaskleral yol ise silier cisim intertisyumu, suprasilier ve suprakoroidal alanlar, koroid ve sklera damarlarını içerir. Günümüzde %10-60 arasında uveaskleral yolun sorumlu olduğu söylenebilir. Glokom hastalarında konvansiyonel yol drenajı azaldığı için uveaskleral yolla daha fazla aköz drenajı olabilir.(15)

4.1. CyPass Suprasilier Mikrostent

Cypass Suprasilier Mikrostent, 6,35 mm uzunluğunda ve 510 µ dış çapında poliamid yapıda bir stenttir ve FDA onayı almış ilk suprasilier stenttir. Gövdesinde, aköz sıvısının suprakoroidal boşluğa geçişini sağlayan delikler

bulunmaktadır. Mikrostant ab interno yaklaşımla silier cisim ve sklera arasına implante edilir; proksimalindeki halka ön kamarada sabit kalmasına yardımcı olur.

COMPASS çalışması ile 2 yıl sonunda %20 göz içi basıncı düşüşü ve %85 hastada anti-glokomatöz ilaç kullanımına gerek olmadığı tespit edilmiştir. COMPASS çalışmasının 5. yılında ise endotel sayısında sadece katarakt olan gruba göre anlamlı endotel sayısı düşüklüğü tespit edildiği için mikrostant Alcon firması tarafından güvenlik sorunları nedeniyle gönüllü olarak geri çekilmiştir. (16)

4.2. iStent Supra

Heparin kaplı polietersülfon ve titanyum sleeve içeren uveaskleral akımı arttırmak için suprakoroidal alanın eğimine uygun tasarlanan mikrostanttır. Tasarlanan yapısıyla fibrozisin azalması ve dokuda stabilizasyonu hedeflenmektedir. Göz içi basıncında anlamlı düşüş izlense de stent obstrüksiyonu izlenebilen bir komplikasyonudur. (17)

4.3. MINIject

5 mm uzunluğunda olan implantın içi porlu bir yapıya sahiptir ve kontrollü bir şekilde aközün ön kamaradan suprasilier alana geçmesi için tasarlanmıştır. Her porun boyutu 27 μm 'dir. Stenti içeren cihazı ön kamaraya sokmak için limbusun 1,5 mm önünden 2 mm saydam kornea kesi gerekmektedir. İmplantın üzerindeki yeşil işaret skleral spurda izlendiğinde implantasyon doğru yapılmış demektir. Ön kamarada 0,5 mm implant ucu kalır. STAR-1 çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında %86 hastada göz içi basıncı 18mmHg altında izlenmiş; ortalama endotelial hücre kaybı %4.5 olarak tespit edilmiştir. (15)

4.4. Suprakoroidal biostent (Iantrek)

Doku uyumluluğunun yüksek olması için tasarlanan geçirgen skleral allogrefttir. Ab interno yöntemiyle siklodiyaliz yapabilen bir cihaz yardımıyla implant yerleştirilir. Böylece hem cihazın içinden hem de çevresinden aköz akışı suprakoroidal alana olur. Bir yıllık çalışma sonucu %40 göz içi basıncı düşüşü ve endotel sayısında %11 azalma tespit edilmiştir. (18)

4.5. SOLX Altın Mikroşant

24 karat altın yapıdaki cihazın uzunluğu 5,2 mm, kalınlığı 80 μm olup ab externo olarak yerleştirilerek aközün suprakoroidal alana geçmesi sağlanır.

Cihazın geniş olan kısmı ön kamarada (2,4 mm), dar olan kısmı ise suprakoroidal (3,2 mm) alanda yer alır. Konjonktiva açılıp skleral flep hazırlanması dezavantajdır.(19)

4.6. STARFlo

Yumuşak silikon yapıda olup porlar içeren ab externo uygulanan implanttır. Konjontiva açıldıktan sonra skleral flep oluşturulur ve yatakta açılan cepten implantın bir ucu suprakoroidal alana uzanırken diğer ucu ön kamaraya uzanır, böylece ön kamara sıvısı ön kamaradan suprakoroidal alana yönlendirilir.

5. Subkonjonktival Filtrasyon Sağlayan Cerrahiler

Bu bölümde anlatılacak MİGS cerrahileri aközün subkonjonktival alana yönlendirilmesini esas alır.

5.1. Ex-PRESS Glokom Filtrasyon Cihazı (Alcon Laboratuvarları)

Ex-PRESS glokom şantı 2002 yılından itibaren kullanımda bulunmaktadır. Ex-PRESS 2,64 mm uzunluğunda, 400µ dış çapı olan paslanmaz çelik şanttır. P50 ve P200 olmak üzere lümen çapı değişen iki alt tipi vardır. P50 tipinde hipotoni riski daha azdır. Ex-PRESS şant konjontiva açıldıktan sonra oluşturulan skleral flebin altından ön kamaraya implante edilir böylece aköz hümör ön kamaradan Ex-PRESS şant aracılığıyla subkonjonktival alana geçer ve trabeküler ağ by-pass edilir. Parsiyal skleral flep suture edilerek göz içi basıncında ayarlama yapılabilir.

Ex-PRESS şant kullanılarak yapılan araştırmalarda göz içi basıncında belirgin bir azalma saptanmıştır. Bununla birlikte, hipotoni, koroid efüzyonu ve hifema gibi komplikasyonlara daha az rastlanmıştır. Ex-PRESS şant her ne kadar MİGS cerrahisi olarak kabul edilse de göz içi basıncını ayarlamak için sütür ayarı ve yakın takip gerekebilir. Büyükçe bir şant sayılabileceğinden malpozisyon ve sklera-konjonktiva erozyonu gibi problemlerle de karşılaşılabilir. Malpozisyon olduğu durumlarda, göz içi basıncında hedeflenen azalmayı sağlamak zorlaşabilir. (20)

5.2. XEN implant

Xen Jel stent 6 mm uzunluğunda 45 µ (piyasada bulunan tipi) çapında hidrofilik, esnek, kollajen materyaldir. Ab interno yaklaşımla trabeküler ağdan geçen implant subkonjonktival alana uzanır. Konjonktivanın açılmamasına rağmen, trabekülektomiye bir şekilde blep formasyonu meydana gelebilir.

External dokunun iyileşmesini desteklemek amacıyla antimetabolit (örneğin mitomisin C) kullanımı tavsiye edilir. MİGS olsa da belli bir öğrenme eğrisi vardır ve bleb formasyonuna bağlı fibrozis gibi problemler ortaya çıkabilir. Hastaların %30-50'sinde operasyon sonrası bleb işleme gerekmektedir.

Limbustan 4-5 mm uzaklıktaki üst nazal bölgeye 0,1 cc, 0,2 mgr/ml enjekte edilir. Ardından limbustan 3 mm uzaklıkta nazal bölge işaretlenir. Karşılığında, alt temporal bölgede ters bir yön belirlenerek saydam korneaya MVR bıçakla bir kesi gerçekleştirilir. Asetil kolin ve viskoelastik maddelerin enjeksiyonunun ardından, emniyet markerları kaldırılan enjektör saydam korneal kesiden ön kamaraya sokulur ve açığa doğru yönlendirilir. Gonyoskopi desteğiyle veya pigmente trabekulum üst sınırından tahminen kör bir şekilde enjektör ilerletilir ve açığa saplanır. 3 mm'de marker ile işaretlenen alanda, enjektörün ucu tamamen konjonktiva altında gözlemlendikten sonra, açılı iğne ucu yana döndürülür ve implant yerleştirilir.

FDA tarafından 2016'da onaylandığından beri XEN implantın orta-ileri evre glokomlarda belirgin göz içi basıncı düşürme etkisi literatürde belirtilmiştir. Operasyon sonrası geçici hipotoni, geçici göz içi basıncı pikleri izlenebilir. Ayrıca endoftalmi, blebit, avasküler filtran bleb gibi ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir. İmplant migrasyonu, stent iris teması, endotelyal hücre kaybı, geç Seidel pozitiflik gibi stente bağlı ek komplikasyonlar da bildirilmiştir. (21,22)

5.3. PreserFlo Mikroşant

Poli (stiren – blok – izobutilen – blok - stiren) yapıda 8,5 mm uzunluğunda 70 µm lümen yapısındaki InnFocus mikroşant tıpkı XEN implant gibi ön kamara ve subkonjontiva arasında bağlantı sağlar, ancak ab externo yolla uygulanmaktadır. Yine Mitomisin C ile uygulanması önerilmektedir. Yine Xen implant gibi göz içi basıncıda belirgin düşüş yapabilir. Bir ile üç yıllık başarı oranları %70-90 olarak bildirilmiştir. Geçici hipotoni ve koroid dekolmanı olabilir. Xen ve PresorFlo ile yapılan ön segment OCT çalışmalarında bleb yapılarının iki cihazda farklı olabileceği bildirilmiştir. (23)

6. Komplikasyonlar

MİGS cerrahlerinde iyileşme hızı trabekülektomi ve şant cerrahilerine göre daha hızlıdır. Operasyon sonrası antibiyotik ve steroid kullanılması önerilir. Yine bazı MİGS tiplerinde pilokarpin damla eklenebilir.

MİGS sonrası izlenebilen en sık komplikasyonlardan biri geçici hifemadır. Hifema bir-iki hafta içinde kaybolur ancak nadiren ön kamaranın yıkanması

gerekebilir. Diğer sık izlenebilen komplikasyon ise geçici göz içi basıncı pikleridir. İnflamasyon, kalan viskoelastik materyal, cihaz obstrüksiyonu ana sebepler olabilir. Medikal tedavi ile çoğu zaman göz içi basıncı düşse de bazen ek cerrahi girişim gerekebilir.

Kullanılan cihazlara bağlı olarak cihaz yer değiştirmesi, cihaz tıkanması, cihaz migrasyonu izlenebilir ve bazen bu nedenlerle ek cerrahiler gerekebilir.

MİGS sonrası izlenebilen nadir komplikasyonlar ise hipotoni, endoftalmi, suprakoroidal hemoraji olarak bildirilmiştir. (24)

7. Sonuç

Günümüzde glokomun cerrahi tedavisinde altın standart olarak trabekülektomi ve şant cerrahileri kabul görmektedir ancak bu cerrahilerle meydana gelebilecek ciddi komplikasyonlar ve özellikle hafif-orta evrelerde iki basamaklı göz içi basıncının hedeflendiği durumlarda yeni cerrahi yöntem arayışları devam etmektedir. MİGS'lerin bu konudaki boşluğu doldurduğu günümüzde kabul görmüştür. Yine bu konudaki gelişmeler yeni bulunacak bir yöntemle bleb komplikasyonlarının olmadığı, ciddi komplikasyonların izlenmediği altın standart olabilecek bir cerrahi için umut vermektedir.

KAYNAKÇA

1 Conlon R, Saheb H, Ahmed II. Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol.* 2017;52(1):114-124.

2 Balas M, Mathew DJ. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: A Review of the Literature. *Vision (Basel).* 2023;7(3):54.

3 Minckler D, Baerveldt G, Ramirez MA, Mosaed S, Wilson R, Shaarawy T, ve ark. Clinical results with the Trabectome, a novel surgical device for treatment of open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:40-50.

4 Gallardo MJ, Supnet RA, Ahmed IIK. Viscodilation of Schlemm's canal for the reduction of IOP via an ab-interno approach. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:2149-2155

5 Ondrejka S, Körber N. 360° ab-interno Schlemm's canal viscodilation in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1235-1246.

6 Aktaş Z. Glokomun Cerrahi Tedavisinde Güncel İmplantsız Minimal İnvaziv Açı Cerrahileri Glo-Kat. 2016;11:143-150.

7 Sarkisian SR, Mathews B, Ding K, Patel A, Nicek Z. 360 ab-interno trabeculotomy in refractory primary open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2019;13:161.

8 Kontic M, Todorovic D, Zecevic R, Vulovic TS. High-Frequency Deep Sclerotomy as Adjunctive Therapy in Open-Angle Glaucoma Patients. *Ophthalmic Res.* 2023; 66:339–344.

9 Shalaby WS, Lam SS, Arbabi A, Myers JS, Moster MR, Kolomeyer NN, ve ark. iStent versus iStent inject implantation combined with phacoemulsification in open angle glaucoma. *Indian J. Ophthalmol.* 2021;69:2488.

10 Berlin MS, Shakibkhou J, Tilakaratna N, Giers U, Groth SL. Eight-year follow-up of excimer laser trabeculostomy alone and combined with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2022;48(7):838-843.

11 Lazcano-Gomez G, Garg SJ, Yeu E, Kahook MY. Interim analysis of STREAMLINE® surgical system clinical outcomes in eyes with glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2022;16:1313–1320.

12 Ahmed IIK, De Francesco T, Rhee, D, McCabe C, Flowers B, Gazzard G, ve ark. HORIZON Investigators. Long-term outcomes from the HORIZON randomized trial for a Schlemm’s canal microstent in combination cataract and glaucoma surgery. *Ophthalmology* 2022;129: 742–751.

13 Seibold LK, Soohoo JR, Ammar DA, Kahook MY. Preclinical investigation of ab interno trabeculectomy using a novel dual-blade device. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(3):524-529.

14 Khouri AS, Wong SH. Ab Interno Trabeculectomy With a Dual Blade: Surgical Technique for Childhood Glaucoma. *J Glaucoma.* 2017;26(8):749-751.

15 De Francesco T, Ahmed IIK. Surgical Augmentation of the Suprachoroidal Space: A Novel Material and Implant. *Clin Ophthalmol.* 2023 Aug 21;17:2483-2492.

16 Lass JH, Benetz BA, He J, Hamilton C, Von Tress M, Dickerson J, ve ark. Corneal endothelial cell loss and morphometric changes 5 years after phacoemulsification with or without CyPass micro-stent. *Am J Ophthalmol.* 2019;208:211–218.

17 Saheb H, Ahmed IIK. Micro-invasive glaucoma surgery: Current perspectives and future directions. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012; 23:96–104.

18 Ianchulev T, Weinreb RN, Kamthan G, Calvo E, Pamnani R, Ahmed IK. Biotissue stent for supraciliary outflow in open-angle glaucoma patients: surgical procedure and first clinical results of an aqueous drainage biostent. *Br J Ophthalmol.* 2023;bjoo-2022-322536.

19 Ahmed IKK, Tam DY. The SOLX® Gold Shunt Device for Glaucoma. *European Ophthalmic Review,* 2009,2:39-41.

20 Chan, JE, Netland PA. EX-PRESS Glaucoma Filtration Device: Efficacy, safety, and predictability. *Med. Devices Evid. Res.* 2015;8:381–388.

21 Tan S, Walkden A, Au L. One-year result of XEN45 implant for glaucoma: Efficacy, safety, and postoperative management. *Eye* 2018;32:324–332.

22 Midha N, Rao HL, Mermoud A, Mansouri K. Identifying the predictors of needling after XEN gel implant. *Eye* 2019;33:353–357.

23 Barbera MI, Martínez-Galdon F, Caballero-Magro E, Rodríguez-Piñero M, Tañá-Rivero P. Efficacy and Safety of the Preserflo Microshunt With Mitomycin C for the Treatment of Open Angle Glaucoma. *J. Glaucoma* 2022;31:557.

24 Vinod K, Gedde SJ. Safety profile of minimally invasive glaucoma surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2021;32:160–168.

BÖLÜM IV

HİPERTANSİF RETİNOPATİ

Hypertensive Retinopathy

Sümevra KÖPRÜBAŞI

(Uzm. Dr.), Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan

Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi

drsumeyrakoprubasi@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2968-9855

1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg' nın üzerine çıkması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. (1) Hipertansiyon erken teşhis ve sıkı kan basıncı regülasyonu yapılmadığı takdirde; retinopati, serobrovasküler tıkanıklık, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, aterosklerotik periferik arter hastalığı, proteinüri, böbrek yetmezliği gibi ciddi morbidite ve mortaliteyle ilişkili olabilen çoklu organ hasarına neden olabilmektedir. (2) Hipertansiyona bağlı oluşan bu sistemik komplikasyonlar "hipertansiyon-ilişkili organ hasarı" (HİOH) olarak adlandırılmaktadır. HİOH retinopati, retinal vasküler oklüzyon, koroidopati ve optik nöropati gibi çeşitli oküler hastalıklara neden olabilmektedir. (3,4) Buna ek olarak, diyabetik retinopati, glokom, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi çeşitli oküler hastalıkların gelişimi ve progresyonunda hipertansiyon önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (4)

Sık görülen bir HİOH olan hipertansif retinopati (HR), ilk defa 1898' de Marcus Gunn tarafından hipertansiyon ilişkili retinal vasküler anomaliler olarak tanımlanmıştır. (5) Wong ve Mitchell ise HR' yi yükselen kan basıncına tepki olarak ortaya çıkan mikrovasküler belirtiler olarak tanımlamıştır. (4) HR yükselen kan basıncına bağlı retinal damarlarda hasar gelişmesi sonucu oluşmaktadır. Kontrolsüz hipertansiyonun süresi ve şiddeti arttıkça HR sıklığı da artış göstermektedir. (2) İnsan vücudunda damarların non-invaziv olarak

detaylı bir şekilde görüntülenebildiği ve değerlendirilebildiği tek yer retina damarlarıdır. (6) Sistemik mikrovasküler durumun önemli bir göstergesi olan HR, hipertansiyonun sistemik morbidite ve mortalite oranı hakkında önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. (6,7)

2. Epidemiyoloji

Hipertansiyon dünya genelinde 1,4 milyarın üzerinde kişiyi etkilemektedir ve yıllık 10 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır. (8) Hipertansiyon prevalansı %31,1 olarak bildirilmiştir ve DSÖ tarafından önlenabilir ölüm nedenlerinin başında gösterilmektedir. (9) Beaver Dam Göz Çalışması' nın 5 yıllık prospektif verilerine göre diyabeti olmayan hipertansiyon hastalarının %15' inde retinal vasküler değişiklikler bulunmaktadır; bu hastaların %6' sında retinopati, %9,9' unda arteriyollerde daralma ve %6,5' unda arteriyovenöz çentiklenme bulunmaktadır. (10) Erden ve ark. hipertansiyon hastalarında HR insidansının %66,3 olduğunu bildirmiştir. (11) Kabedi ve ark. ise hipertansiyon hastalarında HR insidansını %83,6 olarak hesaplamıştır. (6) Del Brutto ve ark. hipertansiyon hastalarının %37' sinde evre 1, %17' sinde ise evre 2 HR bulunduğunu ifade etmiştir. (12)

3. Patofizyoloji

Retinal damarlar, sempatik sinir sisteminden yoksun olmaları, kan akımının otoregülasyonunda görev almaları ve kan-retina bariyerine sahip olmaları yönüyle vücudun diğer damarlarından ayrılmaktadır. HR sürecini başlatan ana mekanizma tam olarak saptanamamış olmakla birlikte, histolojik incelemelerde HR' nin üç farklı faz şeklinde gelişim gösterdiği kanıtlanmıştır. (4)

3.1. Vazokonstriktif Faz

Sistemik arteriyel kan basıncında yükselme, kan akımını düzenlemek amacıyla retinal damarlarda vazokonstriksiyon yanıtının gelişmesine neden olur. Otoregülasyon amacıyla retinal arteriyollerde lokalize vazokonstriksiyon ve damar çaplarında daralmanın meydana geldiği bu aşama vazokonstriktif faz olarak adlandırılmaktadır. HR' nin bu ilk fazında vazokonstriksiyonun en önemli göstergesi olan arteriyovenöz oranda ve santral retinal arter çapında azalma saptanır. (13)

3.2. Sklerotik Faz

Sistemik arteriyel kan basıncındaki yüksekliğin devam etmesi retinal damarların duvarında yapısal değişikliklerin oluşmasına neden olur. Damar

duvarında endotel hasarı, intima tabakasında kalınlaşma, mediya tabakasında hiperplazi ve arteriyol duvarlarında hiyalin dejenerasyon meydana gelir. Sklerotik faz olarak adlandırılan bu fazda arteriyovenöz çaprazlaşma yerlerinde çentiklenme, arteriyollerde daralma, venüllerde kıvrımlanma artışı, damar duvarlarında refle artışına bağlı bakır veya gümüş tel manzarası gibi bulgular saptanır.

3.3. Eksudatif Faz

Ciddi hipertansiyonu olan kişilerde kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı kan ve plazmanın damar dışına sızarak retinanın yüzeysel ve derin katmanları arasına yayılması sonucu oteregülasyon mekanizması bozulur ve eksudatif faz meydana gelir. Bu fazda mikrohemorajiler, mum alevi şeklinde ve nokta şeklinde kanamalar, lipit kaçağına bağlı sert eksudalar saptanabilir. Retina sinir lifi tabakasında iskemiye bağlı atılmış pamuk görünümlü yumuşak eksudalar gelişebilir.

3.4. Malign Hipertansiyon

Sistemik arteriyel kan basıncının uzun süre çok ciddi seviyelerde seyretmesi intrakraniyal basınç artışı yaparak optik sinirde iskemi ve papil ödem gelişimine neden olabilir. Malign hipertansiyon adı verilen bu durumda koroidal arteriyollerde fibrinoid nekroz sonucu fokal koryoretinal enfarkt alanları oluşur. Fundus muayenesinde bu enfarkt alanlarının üzerindeki retina pigment epiteli (RPE) tabakasının sarı renkli görülmesi olarak tanımlanan Elschnig spotları, enfarkt alanlarının üzerindeki RPE' nin hiperplaziye uğraması ile Siegrist çatlakları ve nörosensoryel tabakanın RPE' den ayrışması gözlenebilir. (2,5)

4. Patofizyoloji ile İlgili Diğer Teoriler

HR ile ilişkili pek çok çalışma olmasına rağmen arteriyel kan basıncı yüksekliğine karşı vazokonstriksiyon yanıtını başlatan ana mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Endotel hasarı, enflamasyon ve oksidatif stres üzerinde durulan başlıca teorilerdir. (14,15)

4.1. Trombosit Aktivitesi

Trombositler normalde disk şeklindedir, aktive olduklarında ise boyutları artar ve sferik şekil alırlar. Bu değişiklikler trombüs gelişimini ve arteriyollerde vazokonstriksiyon yanıtının oluşumunu tetikleyebilmektedir. Trombosit

aktivitesinin göstergesi olan ortalama trombosit hacmi (OTH) HR' nin derecesi ile yakından ilişkili bulunmuştur. (16) Buna ek olarak pre-hipertansif grupta OTH' nin sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (17) Bu nedenle HR patogenezinde başlatıcı mekanizmanın trombosit aktivitesindeki artış olabileceği düşünülmektedir.

4.2. Hipoksi

Hipoksiye bağlı oluşan oksidatif stresin HR patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. İskemi reperfüzyon hasarına bağlı oksidatif stres ve doku hasarının önemli bir göstergesi olarak kabul edilen iskemi modifiye albümin (İMA) serum seviyesi HR' li hastalarda artmıştır ve HR' nin derecesi ile ilişkili bulunmuştur. (18) Ayrıca vasküler permeabilite ve anjiyogenezde önemli görevleri olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ve pigment epitelyal büyüme faktörü (PEBF) de HR patogenezi ile ilişkili bulunmuştur. (19)

4.3. Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi (RAAS) kan basıncının ve kan hacminin düzenlenmesinde önemli görevlere sahiptir. Yapılan çalışmalarda Anjiyotensin 2 (Anj-2), Anjiyotensin 2 tip-1 reseptörü (AT-1R) ve prorenin/renin reseptörü gibi çeşitli RAAS komponentlerinin göz içinde varlığı tespit edilmiştir ve diyabetik retinopati, glokom gibi çeşitli oküler hastalıkların patogenezi ile ilişkili bulunmuştur. (20,21) Hayvan deneyi çalışmalarında artmış Anj-2 seviyesinin retinal gangliyon hücre ölümü ve kan-retina bariyerinin dış tabakasında hasar ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. (22) Ayrıca Anj-2 dönüştürücü enzim inhibitörü ve AT-1R inhibitörü tedavisi başlanan hipertansiyonlu hastalarda göz içi basınçta düşme ve retinal kan akımında artış tespit edilmiştir. (23,24) Bu bulgular HR patogenezinde RAAS' ın rol alabileceği görüşünü desteklemektedir.

5. Klinik Bulgular ve Evreleme

HR genellikle asemptomatik seyreder ve rutin fundoskopik muayene esnasında teşhis edilir. HR sınıflaması ilk kez 1939 yılında Keith-Wagener-Barker evreleme sistemi kullanılarak yapılmıştır. (25) Uzun yıllar kullanılan bu sistemin kriterleri şu şekildedir:

- Evre 1: Retinal arteriyollerde yaygın vazokonstriksiyon ve kıvrımlanma artışı,

- Evre 2: Retinal arteriyollerde lokalize daralma ve arteriyovenöz çentiklenme,
- Evre 3: Evre 2 HR bulgularına ek olarak mum alevi şeklinde kanamalar, sert eksudalar ve atılmış pamuk manzarası,
- Evre 4: Evre 3 HR bulgularına ek olarak retinal ödem ve/veya papil ödem.

Scheie ve ark. 1953 yılında bu kriterleri sadeleştirerek HR ve arterosklerozis için iki farklı evreleme sistemi oluşturmuştur. (26) HR için evreleme kriterleri şu şekildedir:

- Evre 0: Değişiklik yok,
- Evre 1: Hafif arteriyel daralma,
- Evre 2: Lokalize düzensizliklerle birlikte belirgin arteriyel daralma,
- Evre 3: Evre 2 HR bulgularına ek olarak retinal mikrohemorajiler, sert eksudalar, retinal ödem ve atılmış pamuk manzarası,
- Evre 4: Evre 3 HR bulgularına ek olarak papil ödem.

Scheie' nin arterosklerozis evreleme kriterleri ise şu şekildedir:

- Evre 1: Arteriyol ışık reflexinin genişlemesi,
- Evre 2: Evre 1 bulgularına ek olarak arteriyovenöz çentiklenme,
- Evre 3: Arteriyollerde bakır tel görünümü,
- Evre 4: Arteriyollerde gümüş tel görünümü.

Dodson ve ark. 1996 yılında HR için daha basit bir evreleme sistemi oluşturmuştur ancak kullanımı fazla tercih edilmemiştir. (27) Dodson kriterlerine göre:

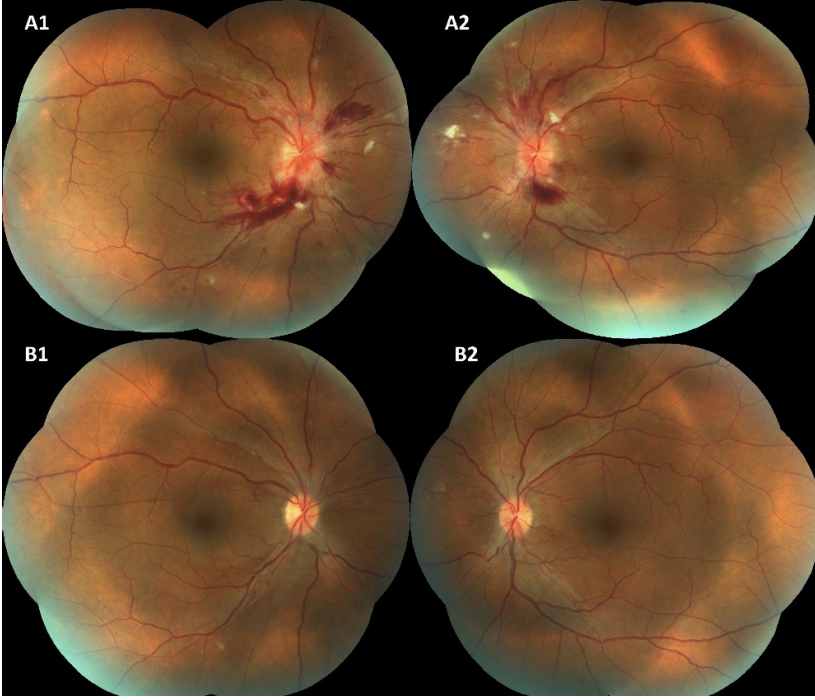
- Malign olmayan HR: Arteriyollerde lokalize veya yaygın daralma, arteriyovenöz çentiklenme,
- Malign HR: retinal kanamalar, eksudalar ve/veya papil ödem.

Wong ve Mitchell 2004 yılında yeni bir HR evreleme sistemi oluşturmuştur. (28) Bu sınıflamaya göre:

- HR yok: HR bulgusu yok,
- Hafif HR: arteriyollerde lokalize daralma, arteriyollerde yaygın daralma, arteriyovenöz çentiklenme, bakır tel görünümü bulgularından en az birinin mevcudiyeti,
- Orta HR: mum alevi veya nokta şeklinde retinal kanamalar, mikroanevrizmalar, sert eksudalar, atılmış pamuk görünümü bulgularından en az birinin mevcudiyeti,

- Ciddi HR: Orta HR bulgularına ek olarak papil ödem.

Şekil 1A' da ciddi HR' si olan bir hastanın renkli fundus fotoğrafı ile retina bulguları gösterilmiştir (Şekil 1A).



Şekil 1: A1 ve A2' de Keith-Wagener-Barker evreleme sistemine göre evre 4, Wong ve Mitchell evreleme sistemine göre ileri evre hipertansif retinopatili bir olgunun sırasıyla sağ ve sol gözünün renkli fundus fotoğrafları gösterilmektedir. Her iki gözde mum alevi şeklinde hemorajiler, sert eksudalar, arteriyollerde daralma, arteriyol ve venüllerde kıvrımlanma artışı, arteriyovenöz çentiklenme ve papil ödem bulguları görünmektedir. B1 ve B2' de ise aynı hastanın 10 aylık antihipertansif tedavi sonrası iki gözünün retina görüntüsü gösterilmektedir. Retinal bozukluklardaki belirgin düzelme dikkat çekmektedir.

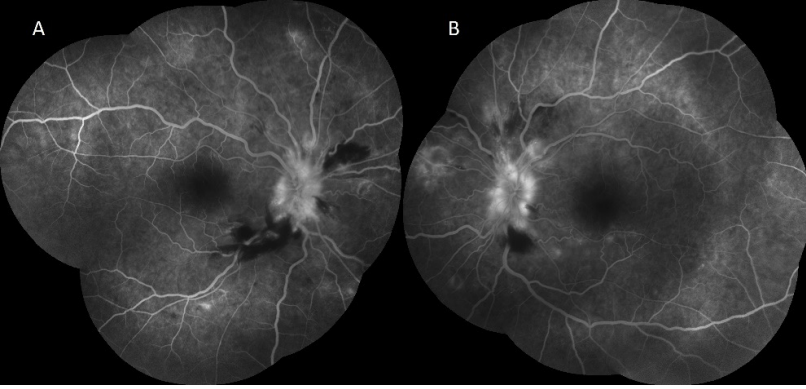
6. Görüntüleme

Rutin fundoskopik muayene uygulayıcıya yüksek oranda bağımlı subjektif bir yöntem olduğundan HR teşhisinde tek başına yapılması önerilmemektedir. (29) Diğer görüntüleme sistemleri ile objektif bir değerlendirme yapılarak bulguların doğrulanması önerilmektedir. Hipertansiyonda retina mikrosirkülasyonunun objektif olarak değerlendirilmesi, hipertansiyona bağlı kardiyovasküler hastalık ve inme geçirme ihtimali hakkında fikir edinmeyi sağlamaktadır. Bu nedenle

hipertansiyonu olan her hastanın retinopati açısından rutin değerlendirilmesi önerilmektedir. (30)

6.1. Fundus Floresin Anjiyografi

Fundus floresin anjiyografi (FFA) özellikle malign hipertansiyonda değerli bilgiler vermektedir. Malign hipertansiyonda FFA’ da erken fazda retinal kapillerlerde perfüzyon bozuklukları, mikroanevrizmalar ve dentritik bir koroidal dolum paterni tespit edilir. Geç fazda ise peripapiller alanı da içeren yaygın vasküler sızıntı saptanır (Şekil 2).



Şekil 2: A ve B’ de malign hipertansiyonu olan bir olgunun sırasıyla sağ ve sol gözünün fundus floresin anjiyografi görüntüsü gösterilmektedir. Geç fazda peripapiller bölgede sıvı kaçağı ve yaygın vasküler sızıntı dikkat çekmektedir.

6.2. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT) retinal damarlar, retina katmanları, koroid ve optik sinir gibi gözün arka segmentine dair birçok yapının detaylı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayan pratik ve non-invaziv bir tekniktir. OKT ile santral retinal arter ve venin çapları ile arteriyovenöz oran hesaplanarak HR teşhis ve takibi yapılabilmektedir. Arter ve ven çaplarında azalma ile, normalde 2/3 düzeyinde olan arteriyovenöz oranın 1/3’ ün altına inmesi HR ciddiyetini ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede önem taşımaktadır. (30) Buna ek olarak ileri evre HR’ de görülebilen retinal ödem ve papil ödem OKT ile detaylı bir şekilde değerlendirilebilmektedir.

6.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) ile retinal vasküler dolaşım pratik ve non-invaziv olarak detaylıca değerlendirilebilmektedir.

Retinal ve koroidal damar yoğunluğu, retinal kapiller pleksus ve foveal avasküler zonun değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Retinal ve koroidal damar yoğunluğunda azalma, yüzeysel ve derin kapiller pleksusta kayıp ve foveal avasküler zonda genişleme hipertansiyonda mikrosirkülasyonun bozulduğuna işaret etmektedir. (31) Mikrosirkülasyon bozukluklarının erken teşhisi HİOH gelişimini önlemeye yardımcı olabilir. Buna ek olarak özellikle derin kapiller damarlarda vasküler yoğunluğun azalması HR derecesi ve ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. (32) Maküler ödemi olmayan HR için OKTA bulgularına göre yeni bir evreleme sistemi oluşturulmuştur. (32) Bu evreleme sistemine göre:

- Evre 1: Retinal kapillerlerde lokalize azalma,
- Evre 2: Retinal kapillerlerde lokalize azalma ile yaygın mikroanjyom benzeri düzensizlikler,
- Evre 3: Evre 2 HR bulgularına ek olarak lokalize kapiller bozukluğu ve perfüze olmayan alanlar.

OKTA ile OKT' den farklı olarak retinal damar çapları ölçülemez ancak vasküler kan akımı ve hemodinamiği hakkında fikir edinilebilir. Bu nedenle HR teşhisinde OKTA ve OKT birbirini tamamlayıcı niteliktedir ve iki görüntülemenin de yapılması önerilmektedir.

Son yıllarda yapay zeka uygulamaları ve derin öğrenme teknolojilerinin gelişmesi, görüntülemelerin otomatik analizini yapabilmeyi sağlamaktadır. Bu sayede HR' nin teşhis ve evrelemesinin hızlı ve güvenilir bir biçimde yapılabilmesine olanak sağlamaktadır.

7. Ayırıcı Tanı

Diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklıkları, hipervizikozite sendromu, oküler iskemik sendrom ve radyasyon retinopatisi HR' ye benzer retinopati bulguları oluşturduğundan ayırıcı tanıda dışlanması gerekmektedir. İleri evre HR' nin de optik disk ödemi yapabilen diyabetik papillopati, santral retinal ven tıkanıklığı, anteriyör iskemik nöropati ve nöroretinit gibi hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

8. Prognoz

Yapılan çalışmalarda evre 1 HR' si olan hastaların 3 yıllık sağ kalım oranları %60 olarak hesaplanırken, evre 4 HR' si olan hastalarda ise bu oran %6 olarak tespit edilmiştir. (6) Özellikle malign hipertansiyon tedavi edilmediği takdirde

teşhisten sonraki 2 ay içerisinde ölüm oranı %50, 1 yıl içerisinde ise %90 olarak bildirilmiştir. (25) Bu nedenle HR' de erken teşhis ve tedavi önemlidir. Kalıcı görme kaybı ise HR' de nadirdir. Kalıcı görme kaybı genellikle uzun süreli papil ödeme sekonder gelişen optik atrofi veya eksudatif retina dekolmanına sekonder gelişen RPE atrofisine bağlı oluşur. Hipertansiyonun kontrol altına alınması durumunda HR' ye bağlı oluşan retinal bozuklukların çoğunda belirgin düzelme gözlenir, ancak arteriyollerde daralma ve arteriyovenöz çentiklenme kalıcıdır (Şekil 1B).

9. Tedavi

HR tedavisinin en önemli kısmı oral antihipertansif ilaçlar ile sistemik arteriyel kan basıncının düşürülmesi ve kontrol altına alınmasıdır. Kan basıncı kontrol altına alındığında arteriyollerin yapısında iyileşme ve kapiller yoğunluğunda artış saptanmaktadır. (33) HR evresi düşükse retinal yapılarda düzelme daha hızlı ve yüksek miktarda gerçekleşmektedir. Ancak evre 4 HR olguları ve malign hipertansiyon olgularında dahi on aylık düzenli antihipertansif tedavi ile retinal bulgularda belirgin düzelme ve görme keskinliğinde artış saptanabilmektedir. (34) Tedaviye Anj-2 dönüştürücü enzim inhibitörlerinin eklenmesinin göz içi basıncı düşürerek retinal kan akımını ve iyileşmeyi artırdığı düşünülmektedir. (35) Ancak topikal antiglokomatöz ilaçlar ile göz içi basıncının düşürülmesi HR tedavisinde etkili bulunmamıştır. (36) Sistemik antihipertansif tedavi ile kan basıncının düşürülmesine rağmen görme keskinliği ve retinal bulgularda düzelme sağlanamayan ileri evre HR' li olgularda farklı tedavi yaklaşımları denenmektedir. Evre 4 HR' si olan birkaç olguda anjiyogenez ve eksudasyonu inhibe etme amaçlı VEBF inhibitörleri olan bevacizumab ve ranibizumab intravitreal olarak uygulanmış ve tedavide etkili bulunmuştur. (37,38) Enflamasyon ve RAAS aktivasyonunu baskılamaya yönelik immünproteozom $\beta 2$ ve $\beta 5$ katalitik subunitleri, sitotoksik nekrotizan faktör-1 gibi HR' nin deneysel tedavileri üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

Kaynakça

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-1357.
2. Schmieder RE. End organ damage in hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(49):866-873.

3. Henderson AD, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke. *Rev Neurol Dis.* 2011; 8(1-2):1-9.
4. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet.* 2007;369(9559):425-435.
5. Walsh JB. Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology.* 1982;89(10):1127-1131.
6. Kabedi NN, Mwanza JC, Lepira FB, Kayembe TK, Kayembe DL. Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients. *Cardiovasc J Afr.* 2014;25(5):228-232.
7. Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, Wong TY. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension. *Hypertension.* 2012;60(5):1094-1103.
8. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016;134(6):441-450.
9. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2529-2532.
10. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1997;95:329-348; discussion 348-350.
11. Erden S, Bicakci E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities. *Clin Exp Hypertens.* 2012;34(6):397-401.
12. Del Brutto OH, Mera RM, Viteri EM, et al. Hypertensive retinopathy and cerebral small vessel disease in Amerindians living in rural Ecuador: The Atahualpa Project. *Int J Cardiol.* 2016;218:65-68.
13. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(3):284-330.
14. Karaca M, Coban E, Ozdem S, Unal M, Salim O, Yucel O. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension. *Med Sci Monit.* 2014;20: 78-82.
15. Coban E, Nizam I, Topal C, Akar Y. The association of low-grade systemic inflammation with hypertensive retinopathy. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(8):528-531.

16. Coban E, Adanir H, Bilgin D. The association of mean platelet volume levels with hypertensive retinopathy. *Platelets*. 2008;19(2):115-118.
17. Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Cinemre H, Ozhan H. Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets*. 2009;20(1):58-63.
18. Pavlovschi E, Pantea V, Borovic D, Tagadiuc O. Study of ischemia modified albumin (IMA) as a biomarker in hypertensive retinopathy. *Med Pharm Rep*. 2021;94(2):185-190.
19. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(4):331-371.
20. Wilkinson-Berka JL, Miller AG, Binger KJ. Prorenin and the (pro) renin receptor: recent advances and implications for retinal development and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(1):69-76.
21. Vaajanen A, Lakkisto P, Virtanen I, et al. Angiotensin receptors in the eyes of arterial hypertensive rats. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(4):431-438.
22. Reichhart N, Haase N, Crespo-Garcia S, et al. Hypertensive retinopathy in a transgenic angiotensin-based model. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(13):1075-1088.
23. Vaajanen A, Vapaatalo H, Kautiainen H, Oksala O. Angiotensin (1-7) reduces intraocular pressure in the normotensive rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(6):2557-2562.
24. Holappa M, Valjakka J, Vaajanen A. Angiotensin (1-7) and ACE2, “The Hot Spots” of renin-angiotensin system, detected in the human aqueous humor. *Open Ophthalmol J*. 2015;9:28-32.
25. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336-345.
26. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1953;49(2):117-138.
27. Dodson PM, Lip GY, Eames SM, Gibson JM, Beevers DG. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens*. 1996;10(2):93-98.
28. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2310-2317.
29. MacGillivray TJ, Trucco E, Cameron JR, Dhillon B, Houston JG, van Beek EJR. Retinal imaging as a source of biomarkers for diagnosis,

characterization and prognosis of chronic illness or long-term conditions. *Br J Radiol.* 2014;87(1040):20130832.

30. Simsek EE, Kanar HS, Kanar BG, Cetin H, Arsan A, Tigen MK. Can ocular OCT findings be as a predictor for end-organ damage in systemic hypertension? *Clin Exp Hypertens.* 2020;42(8):733-737.

31. Chua J, Chin CWL, Hong J, et al. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography. *J Hypertens.* 2019;37(3):572-580.

32. Liu Y, Li J, Pan J, Wang Y, Mao G, Jiang Z. Morphological changes in and quantitative analysis of macular retinal microvasculature by optical coherence tomography angiography in hypertensive retinopathy. *Hypertens Res.* 2021;44(3):325-336.

33. Hughes AD, Stanton AV, Jabbar AS, Chapman N, Martinez-Perez ME, McG Tom SA. Effect of antihypertensive treatment on retinal microvascular changes in hypertension. *J Hypertens.* 2008;26(8):1703-1707.

34. Strachan MWJ, McKnight JA. Images in clinical medicine. Improvement in hypertensive retinopathy after treatment of hypertension. *N Engl J Med.* 2005;352(18):e17.

35. Jumar A, Harazny JM, Ott C, Kistner I, Friedrich S, Schmieder RE. Improvement in retinal capillary rarefaction after valsartan treatment in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(11):1112-1118.

36. Traustason S, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, et al. Dorzolamide-timolol combination and retinal vessel oxygen saturation in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1064-1067.

37. Jose V, Radhakrishna S, Pipalava P, Singh I. Bevacizumab for eye diseases – legal, regulatory, and ethical overview. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(6):377-383.

38. Salman AG. Intravitreal bevacizumab in persistent retinopathy secondary to malignant hypertension. *Saudi J Ophthalmol.* 2013;27(1):25-29.

BÖLÜM V

RETİNAL ARTER TIKANIKLIKLARI VE TEDAVİSİ

Retinal Artery Occlusions and Treatment

Melek TÜFEK

(Op.Dr.), Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu

Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Göz Hastalıkları Kliniği, e-mail: melektfk@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5516-7412

1. Giriş

Retinanın beslenmesi retinal ve koroidal dolaşım olmak üzere iki ayrı sistem tarafından sağlanmaktadır. Retinal sistem iç retinal tabakaları beslerken, koroidal sistem dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgeyi beslemektedir. Retinanın ana arteriyel beslenmesi santral retinal arter (SRA) tarafından ve bazı gözlerde posterior silier arterler tarafından sağlanmaktadır. SRA oftalmik arterin dalı olup bağımsız bir dal olarak veya posterior silier arterlerden biriyle ortak bir dal oluşturarak ayrılır. SRA globun yaklaşık 10 mm posteriorundan optik sinire penetre olur. Optik sinirin içerisinde önce süperior ve inferior dallara ayrılır. Daha sonra bu dallar retinanın dört bir kadranını besleyen nazal ve temporal dalları verir. Silioretinal arterler posterior silier arterin direk dalıdır veya peripapiller koroidden çıkabilirler. Silioretinal arterlerin retinada beslediği alan küçük bir alandan çok büyük bir alana kadar değişkenlik gösterebilir. Nadiren de olsa santral retinal arter yokluğunda tüm retinanın beslenmesi silioretinal arterler tarafından sağlanır. Retinanın dış tabakaları oftalmik arterin dalları olan kısa posterior silier arterler tarafından beslenir.(1,2)

Retinal arter tıkanıklıkları derhal tanı ve tedavi gerektiren oftalmolojik acil bir durumdur. Retinal kan akımının kesilmesi retinal infarkta yol açarak ani, ağrısız, şiddetli görme kaybı ve görme alanı defektine neden

olmaktadır. Retina 100 dakikadan kısa süren iskemiyi tamir edebilirken daha uzun süreli iskemide geri dönüşümsüz hasarlar meydana gelmektedir. (3) Retinal arteriyel oklüzyonlar sıklıkla inme ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilidirler. Bu nedenle arter tıkanıklıkları multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.(4)

Retinal arter tıkanıklıkları, tıkanıklığın geliştiği yerin anatomik seviyesine göre şu şekilde sınıflandırılır; santral retinal arter tıkanıklığı (SRAT), retinal arter dal tıkanıklığı (RADT), silioretinal arter tıkanıklığı (SLRAT), retinal kapiller arteriyoller tıkanıklık ve parasantral akut orta makulopati (PAOM).

2. Santral Retinal Arter Tıkanıklığı

SRAT'ın tanımlanması ilk kez Von Graefe tarafından 1859 yılında multipl sistemik embolileri olan endokarditli bir hastada yapılmıştır.(5) Akut SRAT insidansının yılda 100.000 de 1.8 olduğu tahmin edilmektedir (6). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekle birlikte kadınlarda yüz dolguları nedeniyle artan bir iatrojenik insidans söz konusudur. Görülme sıklığı yaşla beraber artış göstermektedir.(4)

2.1. Etiyoloji ve Patogenez

SRAT'ın en yaygın nedeni embolilerdir. Ayrıca lamina cibrosa seviyesindeki veya proksimalindeki trombüsler de SRAT'a neden olmaktadır. Emboliler en sık SRA'nın optik sinirin dural kılıfına girdiği en dar kısımda görülmektedir.(7) Retinal emboliler kolesterol (%74), kalsifik (%10.5) ve trombosit-fibrin (%15.5) olmak üzere üç çeşittir.(3) Kolesterol embolileri (Hollenhorst plakları) sarı-turuncu renkte, refraktil oluşumlar olup sıklıkla karotis arter kaynaklıdır. Trombosit-fibrin embolileri hareketli olup zamanla yerinden oynayabilen genellikle çok sayıda, soluk gri renkli embolilerdir. Kalsifik emboliler, sert, beyaz, nonnefraktıl tıkaçlar olup kalp kapakçığı veya aortadaki kalsifikasyonlarla ilişkilidirler.(8) Embolilerin ana kaynağı karotid arterlerdeki plaklardır. İnternal karotid arterdeki %70'in üzerindeki darlıklar oküler kan akımını belirgin şekilde azaltarak SRAT gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca aterosklerotik plaklar üzerindeki trombosit agregasyonu tarafından sentezlenen serotonin, vazokonstriktör etkisiyle SRA'da vazospazm yaparak geçici veya tam tıkanmaya yol açmaktadır.(7) Aort ve mitral kapak lezyonları, patent foramen ovale, sol atriyumdaki tümör ve miksoma kardiak emboli kaynaklarını oluşturmaktadır.(9)

SRAT sıklıkla sistemik hastalıklarla birlikte görülmektedir. Yüksek kolesterol seviyeleri, karotis arter hastalığı, diyabet, sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, vaskülit, dev hücreli arterit, trombofililer, orak hücreli anemi, lösemi, orbital lenfoma gibi hematolojik hastalıklar SRAT'a eşlik edebilirler. Bununla birlikte orbita, göz ve baş yaralanmaları, fasiyal ve retrobulber enjeksiyonlar, peribulber anestezi, intraokuler gaz enjeksiyonu sonrasında ve hemodiyalizi takiben de SRAT görülebilir. Ayrıca sigara kullanımı da önemli bir risk faktörüdür.(7)

2.2. Klinik Bulgular ve Tanı

SRAT retinanın arterial kan akışının kesilmesine bağlı olarak ani, ağrısız, tek taraflı görme kaybı ile karakterizedir. Görme kaybindan önce amorozis fugaks öyküsü olabilir. Muayenede görme keskinliği genellikle ışık persepsiyonu veya el hareketi seviyesindedir. Ancak popülasyonun %15-30'unda mevcut olan silioretinal arter nedeniyle görme keskinliği daha iyi seviyelerde olabilir. Etkilenen tarafta RAPD mevcuttur (7).

Ön segment muayenesi genellikle normaldir. İlk saatlerde fundus muayenesi de normal olabilir. Akut dönemde iç retinal tabakalardaki ödeme bağlı olarak retinada beyazlaşma izlenmektedir. Foveolada retina sinir lifi ve ganglion hücre tabakası bulunmadığından ve koroidal dolaşımdan beslendiği için SRA tıkanıklığından etkilenmez. Bu nedenle SRAT'da retina beyaz ve opak izlenirken fovea kırmızı olarak görünmektedir. Buna 'chery spot veya japon bayrağı' görünümü adı verilmektedir. Akut dönemde retinal arterler daha ince görünüme sahiptirler. Retinal arter ve venlerde 'box-carring' olarak adlandırılan segmentasyon görünümü mevcuttur.(10)Başlangıçta optik disk normal, hiperemik, ödemli veya soluk olabilir, geç dönemde ise optik atrofi gelişir.4-6 hafta içerisinde SRA rekanalize olur ve iç tabakalardaki retinal ödem çözülür. SRAT'ın kronik döneminde iç retina katlarının diffüz atrofisi ve gliozisi nedeniyle retinal opaklaşma kaybolur.(7)

Akut dönemde fundus floresein anjiyografide (FFA) retinal arterlerde dolunda gecikme ve arteriovenöz geçiş zamanında uzama tespit edilmektedir. Retinal arterlerin tamamen dolmaması çok nadirdir. Bununla birlikte tıkanıklığın geç dönemlerinde retinal dolaşım yeniden sağlanır ve uzun süreli oklüzyonlarda FFA normal bile olabilir. Bu nedenle FFA akut dönemde tanıya yardımcıdır. (11) Optik koherens tomografide (OKT) akut dönemde iç retinal tabakalarda hiperreflektansla birlikte diffuz parafoveolar kalınlaşma görülmektedir. Kronik dönemde ise retinanın iç katlarında atrofi nedeniyle incelle izlenmektedir.(12)

SRAT'ı değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntem optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) dir. Akut dönemde OKTA ile hem yüzeysel hem de derin kapiller pleksuslarda azalmış vasküler perfüzyon görülmektedir(13).

Elektroretinografide (ERG) fotoreseptör cevabı olan 'a' dalgası normalken, müller ve bipolar hücrelerinden kaynaklanan 'b' dalgası iç retina tabakasındaki iskeminin göstergesi olarak zayıf veya silinmiştir. Bununla birlikte bazı olgularda kan akışı normale döndüğüne ERG normal olarak izlenebilir (14).

SRAT klinik olarak dört ayrı antiteden oluşmaktadır: Non-arteritik SRAT, geçici non-arteritik SRAT, silioretinal arter koruyuculu non-arteritik SRAT ve arteritik SRAT.

2.2.1. Non -arteritik SRAT

En sık görülen SRAT tipidir. Hastaların %49'unda görme keskinliği el hareketi ve daha kötü seviyededir. Hem emboli hem de trombüs kaynaklı olmakla birlikte emboli en sık nedendir. Nadiren vaskülit, otoimmün hastalıklar ve trombofiliye sekonder olarak da görülebilir. Klinik olarak retinal opasite ve chery spot görüntüsüyle klasik SRAT bulguları mevcuttur. FFA'da retinal dolaşım yoktur veya çok zayıftır. Dev hücreli arterite ilişkin herhangi bir bulgu mevcut değildir. (2,7)

2.2.2. Geçici Non-arteritik SRAT

Hareketli bir emboliye, SRA'daki vazospazma veya retinal vasküler yatakta perfüzyon basıncının kritik seviyenin altına düşmesine bağlı olarak meydana gelir. Ortalama arteriyel kan basıncının belirgin düşmesi veya intraoküler kan basıncının artışı perfüzyon basıncının azalmasına neden olmaktadır.(2) Tıkanma nedenine bağlı olarak birkaç dakikadan birkaç saate kadar değişkenlik gösterir. Normal veya normale yakın bir retinal sirkülasyonla birlikte fundus muayenesinde tipik SRAT bulguları mevcuttur. Görsel prognoz açısından diğer SRAT türlerine göre en iyi prognozlu olanıdır.(15)

2.2.3. Silioretinal Arter Koruyuculu Non-arteritik SRAT

SRAT'ın bu tipi sadece silioretinal artere sahip gözlerde görülmektedir. Patent bir silioretinal arterin varlığı ve boyutu görsel prognoz ve retinal sirkülasyon için belirleyici kriterdir. Görsel prognoz için patent silioretinal arterin beslediği yeri FFA ile belirlemek gerekir.(7,15) Eğer silioretinal arter foveal bölgenin perfüzyonunu sağlıyorsa görme keskinliği normaldir ve

arterin dağılımına uyan bölgede normal merkezi ada görme alanı vardır. Ancak silioretinal arter sadece foveolayı besliyorsa başlangıç görme keskinliği düşük iken 2-3 hafta içerisinde spontan düzelmeye izlenmektedir.(2)

2.2.4.Arteritik SRAT

Dev hücreli arteritin neden olduğu vaskülitte sekonder olarak meydana gelir. Posterior silier arter ve SRA'nın oftalmik arterden ayrıldığı ortak gövdedeki tromboz nedeniyle oluşur.Ortak gövdede meydana gelen tıkanıklık hem arteritik SRAT'a hem de arteritik iskemik optik nöropatiye neden olmaktadır. Hem retina hem de optik sinir başı iskemisi nedeniyle ciddi görme kaybıyla sonuçlanır. SRAT'ın klasik fundus bulgularına sahiptir. FFA'da SRA oklüzyonu ile birlikte posterior silier arter oklüzyonunun olması tanı koydurucudur. Acil olarak tedavi edilmezse bilateral görme kaybıyla sonuçlanabilir .(15)

3. Retinal Arter Dal Tıkanıklığı

Ani ağrısız segmental görme kaybı ile karakterizedir. Etkilenen retina alanında sektöryel beyazlaşma izlenir.En yaygın nedeni SRAT'da olduğu gibi embolilerdir.Emboli kaynağı sıklıkla karotid arterdeki plak olmakla birlikte aort ve mitral kapak kaynaklı emboliler de görülür.Tıkalı retinal arterin beslediği bölgede segmental retinal infarkt mevcuttur.(2) Santral skotom, altitudinal ve sektöriyel görme alanı defektleri görülebilir.Başlangıç görme keskinliği %74'ünde 20/40'ın üzerindedir.(16) RADT'de iskemiye bağlı akut dönemde iç retinal tabakalarda ödem görülürken geç dönemde atrofi izlenir. OKT'de ödemli iç retina tabakaları yüksek reflektivite gösterirken, fotoreseptör tabakasından hiporeflektif sinyal alınmaktadır.(17) Görme kaybını takiben yapılan FFA'da ilgili arteriol dolmazken geç dönemde normal komşu retinal damarlardan retrograde dolaşım sağlanmaktadır.(2)

4.Silioretinal Arter Tıkanıklığı

Silioretinal arterler kısa posterior silier arterden köken alırlar. Retinal arter tıkanıklıklarının %5.3-7.1'ini oluştururlar.(18) Silioretinal arterin perfüze ettiği retinal alanda yüzeysel beyazlaşma izlenir. Etiyolojisine bağlı olarak 3'e ayrılır: nonarteritik SLRAT, dev hücreli arteritle birlikte olan arteritik SLRAT, santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) ile birlikte olan nonarteritik SLRAT. Posterior silier arter, optik sinir başını beslemektedir. Dev hücreli arterit özellikle posterior silier arteri selektif olarak tutma

eğilimi göstermektedir. Bu nedenle posterior silier arter tıkanıklığında SLRAT ve anterior iskemik optik nöropati birlikteliği görülebilir. Arteritik anterior iskemik optik nöropati ciddi görme kaybına yol açmaktadır. Ayrıca arteritik SLRAT bilateral görme kaybına neden olabileceği için acil tedavi gerektirmektedir.(2) SRVO ile eş zamanlı görülen SLRAT'ın retinal ve silioretinal arteriyel sistemde perfüzyon basıncının düşmesine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir.(19)

5. Retinal Kapiller Arteriyoller Tıkanıklık

Retinal arterin yüzeyel ve radial peripapiller kapiller düzeyde tıkanıklığına bağlı sinir lifi tabakasında iskemi meydana gelmektedir. Aksoplazmik akımın durması neticesinde retina yüzeyinden hafif kabarıklık, sarı-beyaz renkli, sınırları belirsiz atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksuda olarak adlandırılan lezyonlar görülür.(6,20) Bu lezyonlar non-spesifik lezyonlar olup diyabetik ve hipertansif retinopati, retinal ven oklüzyonu, Purtscher retinopatisi, sitomegalovirus retinitisi, HIV retinopatisi, radyasyon retinopatisi, sistemik lupus eritematozus, kemik iliği transplantasyonu, akut lösemide de görülebilirler. FFA'da akut fazda yumuşak eksudaların olduğu bölgede retinal kapillerlerin dolmadığı görülür. Yumuşak eksudalarla ilişkili opasite ortadan kalktığında bile lezyonun bulunduğu yerde FFA'da kalıcı fokal kapiller nonperfüzyon alanları izlenir. Lezyonun yerine göre görme alanı defekti meydana gelir.(6)

6. Parasentral Akut Orta Makulopati

İlk olarak akut maküler nöroretinopatinin bir varyantı olarak tarif edilen PAOM, vazopressör maruziyeti veya retina iskemisine neden olan sistemik mikrovasküler hastalıklara sekonder olarak meydana gelir.(21) PAOM, spektral domain optik koherens tomografide (SD-OKT) derin retinal kapiller pleksustaki iskemiye karşılık gelen iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarda hiperreflektif bant şeklinde görülen bir klinik tablodur. Muayenede arka kutupta, grimsi parafoveal intraretinal lezyonlar izlenir.(22) PAOM izole olabileceği gibi, retinal arter ve ven oklüzyonları, diyabetik retinopati, Purtscher retinopatisi, orak hücre retinopatisi ile birlikte görülebilir. OKTA'da, derin kapiller pleksus perfüzyonunun azaldığı ancak yüzeyel kapiller pleksus perfüzyonunun normal olduğu görülür.(23) Spesifik bir tedavisi bulunmamakla birlikte altta yatan sistemik veya vasküler hastalık yönünden araştırılmalıdır.

7. Laboratuvar Testleri

Retinal arter tıkanıklıklarının birçok alt tipi olmasına rağmen altında yatan etiyolojileri benzerdir. Arter tıkanıklığı olan hastalarda diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay görülme prevalansı normalden daha sıktır.(9) 50 yaş ve üzerindeki hastalarda oftalmolojik bir acil olan dev hücreli arterit tanısı için eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) bakılmalıdır. Arter tıkanıklıklarının en sık nedeninin emboli olması sebebiyle karotis arter Doppler ultrasonografisi ile kardiyak fonksiyon ve kalp kapak anormallikleri için ekokardiyografi yapılmalıdır. Ensefalopati, RADT ve işitme kaybı olan genç hastalar Susac Sendromu açısından araştırılmalıdır. Susac Sendromu beyin, retina ve iç kulaktaki prekapiller arteriyelleri etkileyen bir otoimmün endotelioyopatidir.(3)

Tüm hastalara tam kan sayımı, lipid paneli, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile kan basıncı takibi yapılmalıdır. Özellikle 50 yaş altındaki bireylerde ailesel veya edinilmiş trombofil (protein C, protein S ve anti-trombin eksiklikleri), antifosfolipit antikor sendromu, faktör V leiden mutasyonu, homosisteinemi, metilentetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonları araştırılmalıdır. Ayrıca arter tıkanıklıkları poliarteritis nodoza, AIDS, orak hücreli anemi, Takayasu arteriti, Churg-Strauss sendromu, Behçet Hastalığı, Fabry Hastalığı, toxoplazma, kafa travması gibi nedenlere de bağlı olabileceğinden altında yatan nedenlere yönelik laboratuvar testleri yapılmalıdır.(9)

8. Tedavi

Retina arter tıkanıklıkları oftalmolojik acillerden olup hemen müdahale edilmesi gerekir. Öncelikli olarak arter tıkanıklıklarında kardiyolojik, periferik ve serebrovasküler hastalıklara yol açan aterosklerotik risk faktörleri değerlendirilmelidir. Arter tıkanıklığında akut dönemde tedavinin amacı arterin reperfüzyonunu sağlayarak hipoksik retina hasarını azaltmak ve oküler komplikasyonları önlemektir.Uzun vadedeki amaç ise göze ve diğer uç organlara ait iskemik olayların önlenmesidir. (24)

Tedavinin önündeki en önemli engeller hastaların akut dönemde görülmemesi ve tedavide ortak bir konsensusun olmamasıdır. Primatlarda yapılan deneysel çalışmalar ilk 90 dakikada retinal kan akışı eski haline getirilirse retinal hasar meydana gelmediğini göstermektedir. Bununla birlikte 240 dakikadan fazla süren oklüzyonlarda geri dönüşü olmayan retinal hasarlar meydana gelmektedir.(25) Retinal arter tıkanıklığında tedavide ilk 6 saat

çok önemli olmakla birlikte ilk 24 saat içinde tedavi edilmelidir. Tedavide ilaç tedavilerinin yanısıra girişimsel tedaviler de uygulanmaktadır. Retinal arter dilatasyonunun sağlanması ve kan oksijenizasyonunun artırılması için sublingual isosorbid dinitrat veya sistemik pentoksifilin verilmesi, kese kâğıdına solutmak veya karbojen (%5 CO₂ %95 O₂) solutulması yapılabilir. Ayrıca göz içi basıncı düşürülerek emboli veya trombüsün damarın distaline ilerlemesi sağlanabilir. İntravenöz asetozolamid veya mannitol verilmesi, topikal antiglokomatözler ve ön kamara parasentezi ile göz içi basıncı düşürülebilir. Embolinin daha distale gitmesi için oküler masaj yapılabilir. Kapalı göz kapaklarına 15-20 dakika boyunca masaj yapılabileceği gibi üç aynalı kontakt lensle retinal arter pulsasyonu veya kan akımı kesilene kadar basınç uygulanır. 10 sn'lik basınç uygulanmasının ardından 5 sn süreyle masaja ara verilir. Ayrıca Nd-YAG lazer ve pars plana vitrektomi ile de embolektomi yapılabilir.(26)

Retina iskemiyeye oldukça duyarlıdır. SRAT'da iç retinal tabakalar difüzyon yoluyla koridal dolaşımdan oksijenizasyonunu sağlayabilirlerse canlılığını devam ettirebilirler. Retinal iskemiyi önlemek için ilk 72 saatte meydana gelen doğal rekanalizasyon yoluyla dolaşım sağlanana kadar yeterli bir oksijen basıncına ihtiyaç duyulur. Hiperbarik oksijen tedavisi ile koryopakillarisin oksijen geçirgenliği artırılarak oksijenin iç retinal katlara geçmesi sağlanır. Hiperbarik oksijen tedavisi non-arteritik SRAT tedavisinde kullanılan non-invazif güvenilir bir yöntemdir.(27)

Doku plazminojen aktivatörü (tPA) vasküler endotel hücrelerinde bulunan pıhtının parçalanmasını sağlayan fibrinolitik bir ajandır. Non-arteritik SRAT tedavisinde fibrinoplatelet oklüzyonunu çözmek amacıyla uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda SRAT'da intravenöz tPA tedavisinin ilk 6 saatte uygulandığında etkili olduğu görülmüştür.(28) Bununla birlikte European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) çalışmasında intraarteriyel tPA uygulamasının klinik anlamda faydası sağlamadığı ve yan etkilerinin de fazla olduğu tespit edilmiştir.(29)

Hastada dev hücreli arterite ait bulgular mevcutsa retinal ödemi azaltmak için intravenöz metilprednizolon tedavisi uygulanabilir. Temporal arterit şüphesinde temporal arter biyopsisi yapılmalıdır.(26)

SRAT sonrası ortalama 8 hafta (2-16 hafta) içerisinde neovaskülarizasyonlar görülebilir. SRAT sonrası hastalar ilk 2 hafta düzenli aralıklarla kontrol edilmeli daha sonra 4 ay boyunca aylık takip edilmelidirler. Neovaskülarizasyon sonrası %2,5-31,6 oranında glokom gelişme riski vardır.(30) Yeni gelişen damarlar tedavi edilmediğinde

vitreus hemorajisine de neden olabilirler. Bu nedenle neovaskülarizasyon tespit edilen hastalara panretinal fotokoagülasyon yapılmalıdır.(26)

9. Sonuç

Retinal arter tıkanıklığı oküler acil bir durum olup 50 yaş ve üzerindeki tüm hastalarda dev hücreli arterit ekarte edilmelidir. Tedavinin etkili olabilmesi için semptom başlangıcından sonra ilk 6 saat içerisinde başlanması gerekmektedir. Emboli en sık neden olup emboli kaynağına yönelik ileri tetkikler yapılmalıdır. İkincil gelişebilecek iskemik olayları azaltmak için sistemik aterosklerotik risk faktörleri açısından hastalar araştırılmalıdır. Geç dönemde gelişebilecek oküler komplikasyonlar açısından hastaları düzenli aralıklarla takip edilmelidirler.

Kaynakça

1. Hayreh SS. Physiological anatomy of the retinal vasculature.In Besharse JC, Bok D:The retina and its disorders.Elsevier.Inc.San Diego, CA,USA;2011:653-660.
2. Hayreh SS.Acute retinal arterial occlusive disorders.Prog Retin Eye Res.2011;30(5):359-394.
3. Terao R, Fujino R, Ahmed T.Risk factors and treatment strategy for retinal vascular occlusive diseases.J Clin Med.2022;11(21):6340.
4. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, Biousse V.Retinal vascular occlusions.Lancet. 2020;396(10266):1927-1940.
5. Von Graefe A.Über Embolie der Arteria centralis retinae als Ursache plötzlicher Erblindung.Albrecht v Graefes Arch Ophthalmol. 1859;5:136-185.
6. Park SJ, Choi NK, Seo KH, Park KH, Wo SJ.Nationwide incidence of clinically diagnosed central retinal artery occlusion in Korea, 2008 to 2011. Ophthalmology.2014;121(10):1933-1938.
7. Hayreh SS.Central retinal artery occlusion.Indian J Ophthalmol.2018;66(12):1684-1694.
8. Arruga J,Sanders MD.Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism.Ophthalmology.1982;89 (12):1336-1347.
9. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB.Retinal artery occlusion :associated systemic and ophthalmic abnormalities.Ophthalmology.2009;116(10):1928-1936.
10. Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, et al.Management of central retinal artery occlusion:A scientific statement from the American heart association. Stroke.2021;52(6): e282- e294.

11. Mathew R, Papavasileiou E, Sivaprasad S. Autofluorescence and high-definition optical coherence tomography of retinal artery occlusions. *Clin Ophthalmol*.2010;4:1159-1163.

12. Kapoor KG, Barkmeier A, Bakri SJ. Optical coherence tomography in retinal arterial occlusions: case series and review of the literature. *Semin Ophthalmol*.2015;30(1):74-79.

13. Baurnal CR. Optical coherence tomography angiography of retinal artery occlusion. *Dev Ophthalmol*.2016;56:122-131.

14. Kim HM, Park KH, Woo SJ. Correlation of electroretinography components with visual function and prognosis of central retinal artery occlusion. *Sci Rep*.2020;10(1):12146.

15. Hayreh SS, Zimmerman MB. Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol*.2005;140(3):376-391.

16. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Branch retinal artery occlusion: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*.2009;116(6):1188-1194. e1-4.

17. Murthy RK, Grover S, Chalam KV. Sequential spectral domain OCT documentation of retinal changes after branch retinal artery occlusion. *Clin Ophthalmol*.2010;4:327-329.

18. Aktaş S, Uyar OM, Özer E, Aktaş H, Eltutar K. Idiopathic isolated cilioretinal artery occlusion treated with hyperbaric oxygen therapy. *Turk J Ophthalmol*.2016;46(5):244-247.

19. Brazitikos PD, Pournaras CJ, Othenin-Girard P, Borruat FX. Pathogenetic mechanisms in combined cilioretinal artery and retinal vein occlusion: a reappraisal. *Int Ophthalmol*.1993;17(5):235-242.

20. Yu S, Pang CE, Gong Y, et al. The spectrum of superficial and deep capillary ischemia in retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*.2015;159(1):53-63. e1-2.

21. Kıyat P, Değirmenci C, Nalçacı S, Afrashi F, Akkın C. Paracentral acute middle maculopathy. *Turk J Ophthalmol*.2020;50(3):193-196.

22. Shah D, Saurabh K, Roy R. Multimodal imaging in paracentral acute middle maculopathy. *Indian J Ophthalmol*.2018;66(8):1186-1188.

23. Müftüoğlu İK, Tokuç EÖ, Karabaş VL. Bilateral sequential paracentral acute middle maculopathy. *Turk J Ophthalmol*.2021;51(6):403-406.

24. Varma DD, Cugati S, Lee AW, Chen CS. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye (Lond)*.2013;27(6):688-697.

25. Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA. Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology*.1980;87(1):75-78.

26. Cugati S, Varma DD, Chen CS, Lee AW. Treatment options for central retinal artery occlusion. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(1):63-77.
27. Hadanny A, Maliar A, Fishlev G, et al. Reversibility of retinal ischemia due to central retinal artery occlusion by hyperbaric oxygen. *Clin Ophthalmol*. 2016;11:115-125.
28. Hattenbach LO, Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Baatz H. Intravenous thrombolysis with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):700-706.
29. Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B, et al.; EAGLE-Study Group. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1367-1375.e1.
30. Rudkin AK, Lee AW, Chen CS. Ocular neovascularization following central retinal artery occlusion: prevalence and timing of onset. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(6):1042-1046.

BÖLÜM VI

OPTİK DİSK PİTİ

Optic Disc Pit

Sümevra KÖPRÜBAŞI

(Uzm. Dr.), Sancaktepe Şehit Prof.

Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi

drsumeyrakoprubasi@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2968-9855

1. Giriş

Optik disk piti (ODP) optik sinir başında yuvarlak-oval şekilli depresyonla karakterize nadir bir konjenital anomalidir. ODP ilk kez 1882’ de Weithe tarafından optik sinir başında küçük yuvarlak çöküntü olarak tanımlanmıştır. (1) Halbertsma ilk kez 1927’ de ODP ile makülopati ilişkisini ortaya koymuştur. (2) Kranenburg ise ODP’ si olan olguların %65’ inde optik disk piti makülopatisi (ODPM) gelişimine bağlı merkezi görme kaybı gerçekleştiğini ifade etmiştir. (3)

2. Epidemiyoloji

ODP prevalansı %0.01-%0.19 olarak bildirilmiştir. (3,4) Cinsiyet farkı göstermemekte olup kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Olguların %85’ i unilateral ve sporadiktir. (5) Genetik ilişkisi henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte literatürde ailesel ODP olguları bildirilmiştir. (6) Olguların çoğunda tek sayıda ODP bulunmaktadır ancak nadiren birden fazla sayıda da olabilmektedir. (5) ODP konjenital bir anomalidir ancak uzun süre asemptomatik seyir gösterdiğinden sıklıkla teşhisi 3. ve 4. dekatlarda ODPM geliştiğinde yapılmaktadır. (7) ODP olgularının %25-%75’ inde ODPM geliştiği bildirilmiştir. (8)

3. Patogenez

ODP patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Histopatolojik çalışmalarda nöroektoderm kökenli olan displastik retina dokusunun lamina

kribroza içerisinde subaraknoid boşluğa doğru fıtıklaştığı tespit edilmiştir. (9) Bu durumu açıklamaya yönelik çeşitli teoriler ileri sürülmüş ve başlıca iki teori öne çıkmıştır. İlk teoriye göre ODP tipik bir kolobom olup anormal yerleşimli embriyonik fissürün süperiyor kısmındaki düzensiz kapanmanın sonucunda oluşmaktadır. (10,11) İkinci teoriye göre ise ODP gerçek bir kolobom olmayıp, primordiyal optik sinir papillasındaki konjenital anomaliye bağlı nöroektodermal katlantıların anormal farklılaşması ve tam rezolüsyona uğramaması sonucu oluşmaktadır. (12) Sonuçta meydana gelen kapanma defektinin retina ile subaraknoid boşluk arasında bir pasaja neden olduğu ifade edilmiştir.

ODPM' de subretinal sıvının kaynağına dair çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Fundus floresein anjiografi (FFA) görüntülemesinde vasküler yapılardan subretinal veya intraretinal boşluğa sızıntı saptanmamıştır. (12) Subretinal sıvının serobrospinal sıvı ve/veya vitreustan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem ODP hem de ODPM olgularında subretinal ve intraretinal boşluk ile subaraknoid boşluk arasında küçük bağlantı yolları optik koherens tomografi (OKT) ile gösterilmiştir. (13) ODPM' li olgulardan alınan subretinal sıvı örneklerinin biyokimyasal olarak serobrospinal sıvıya benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. (14) İntrakraniyal basınç gradiyentinde meydana gelen dalgalanmaların, serobrospinal sıvının subaraknoid boşluktan mikrobağlantılar yoluyla subretinal alana geçişine neden olduğu ifade edilmiştir. (15)

Öte yandan hayvan deneyi çalışmalarında ODP' li köpeklerde vitreus içine enjekte edilen boyar maddelerin subretinal alana geçişinin gösterilmesi ODPM' de sıvının kaynağının vitreus da olabileceğini düşündürmüştür. (16) Ancak subretinal sıvının biyokimyasal analizinde vitreusdan farklı olarak glikozaminoglikanların bulunmaması, sadece mukopolisakaritlerin bulunması vitreus teorisine çalışmaktadır. (16) Bu durum sıklıkla 4. dekatta meydana gelen ODPM' nin vitreus likefaksiyonundan sonra vitreusun belirli komponentlerinin subretinal alana geçmesi şeklinde açıklanabilir. Buna ek olarak ODPM' de vitroretinal cerrahide vitreus içine enjekte edilen silikon yağ ve gazın sıklıkla subretinal ve intraretinal sıvıda da tespit edilmesi vitreus teorisini desteklemektedir. (17) ODMD' de cerrahi olarak vitreus traksiyonlarının tedavi edilmesi ile subretinal sıvıda rezolüsyon gözlenmesi de vitreus teorisini desteklemektedir. (18)

4. Klinik Bulgular ve Görüntüleme

Her yaş grubunda bildirilen ODP olguları olmakla birlikte en sık teşhis yaşı 35 yaş civarındır. (7) ODP maküler tutulum olmadığı takdirde genellikle

asemptomatik seyreder, görme kaybına yol açmaz. Bazı olgularda sinir liflerinde yer değişikliğine bağlı görme alanında arkuat skotom şeklinde lokalize defektler yapabildiği bildirilmiştir (3,5). ODP %85 oranında unilateral ve tek sayıda bulunur. (7) ODP, fundus muayenesinde optik diskin genellikle temporalinde oval-yuvarlak şekilli gri renkli çöküntü olarak tespit edilir (Şekil 1). Olguların %70' inde temporal yerleşimlidir, %20' sinde ise merkezi yerleşimlidir. Lezyonların %60' ı gri, %30' u sarı, %10' u ise siyah renkli görünür. (19)

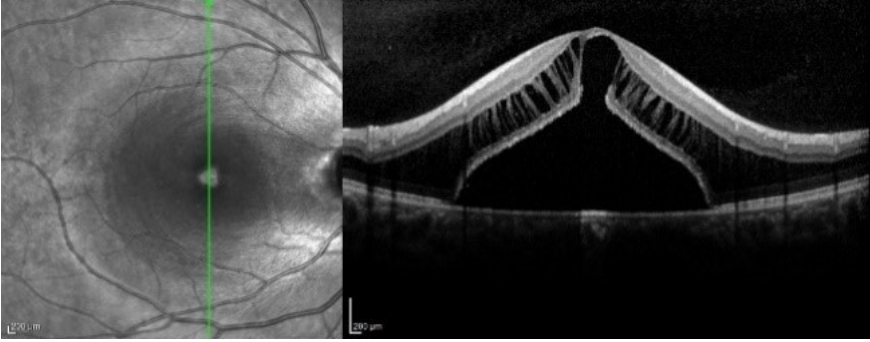


Şekil 1: Sağ gözde optik diskin temporalinde sarı renkli optik disk piti görünmektedir.

ODP' nin ortalama boyutu bir disk çapının $1/10$ ' u ile $7/10$ ' u arasında değişmektedir. (5) Etkilenen optik diskte normale göre simetrik oranda hafifçe genişleme gözlenir. Lezyonun derinliği değişkenlik göstermektedir. Tutulan gözde genellikle peripapiller koryoretinal atrofiye rastlanır. Bu atrofi alanlarının koroidal neovaskülarizasyonu tetikleyebildiği düşünülmektedir. Olguların refraktif durumu değişkenlik göstermekte olup -7 D ile +8 D arasında olabilmektedir. OKT' de optik diskten retina içine uzanan mikrobağlantılar görüntülenebilir. ODP FFA' nın erken fazında optik sinir başında hipoflorasans, geç fazında ise hiperflorasans göstermektedir. (5) Olguların %60' ında silyoretinal arter ODP üzerinden geçiş göstermektedir. (20)

ODP' li olguların %25 ile %75' inde ODPM gelişmektedir. (8) ODPM gelişen olguların %20' si asemptomatik iken %80' inde ciddi görme kaybına neden olabilmektedir. ODPM' li olguların çoğu merkezi görüşte azalma ve dalgalanma, mikropsi ve metamorfopsi gibi şikayetlerle göz kliniğine başvurur. Görme keskinlikleri parmak sayımına kadar düşebilir ancak genellikle Snellen' e göre 20/60 seviyesindedir. (21) OKT' de optik diskten makülaya doğru

uzanan retina katmanları içinde retinoskizis şeklinde ayrışma ve sıvı birikintisi ile nörosensoryel tabakanın retina pigment epiteli (RPE)' den ayrışması ve subretinal sıvı saptanır. Retinoskizis alanı genellikle subretinal sıvı birikintisi alanından daha büyüktür. "Bilaminar structure" olarak adlandırılan bu OKT görüntüsü ODPM için tipiktir (Şekil 2).



Şekil 2: Optik disk piti makülopatisinin optik koherens tomografi görüntüsü gösterilmektedir. Optik diske uzanan seröz dekolman ve retinoskizisin birlikte görüldüğü tipik "bilaminar structure" görüntüsü dikkat çekmektedir.

ODPM olgularının %40' ında sadece intraretinal sıvı saptanırken, %60' ında ise intraretinal sıvıya subretinal sıvı ve seröz dekolman da eşlik eder. (21) Yalnızca intraretinal sıvı birikintisi olan olgularda görme keskinliği ve prognoz daha iyi olma eğilimindedir. Olguların %10' unda posteriyor vitreus dekolmanı (PVD) da bulunmaktadır. PVD' nin traksiyon yaparak sıvının subretinal alana geçişini artırdığı düşünülmektedir. OKT anjiyografide kapiller kayıp ve vasküler anomaliler saptanmıştır. OKT anjiyografi ile foveal avasküler zonun değerlendirilmesi özellikle vitrektomi yapılan ODPM' li olguların takibinde önem taşımaktadır. (22) Fundus otofloresans (FOF) incelemede subretinal alanda ve RPE' de biriken florofor miktarı belirlenebilir. FFA ise ODPM hakkında kısıtlı bilgi vermektedir çünkü vasküler yapılardan subretinal ve intraretinal alana sızıntı pek rastlanmaz. (12) Seröz dekolman gelişen olgularda sıklıkla görme alanında arkuat skotomla beraber santral skotom saptanır. (3,5) Seröz dekolman tedavi edilmediği takdirde lamellar veya tam kat maküler delik ve retinal atrofi gelişimine neden olabilmektedir. Maküler delik meydana gelen olguların prognozu kötü olup görme keskinlikleri tedaviye rağmen genellikle 20/200' ün altında kalmaktadır. ODPM' de maküler delik seröz dekolman gelişimini takip eden 2 hafta içerisinde meydana gelebilmektedir. (19)

5. Ayırıcı Tanı

ODPM' nin ayırıcı tanısında ilk düşünülmesi gereken hastalık benzer yaş grubu kişilerde seröz dekolman sebebi olan santral seröz koryoretinopati (SSKR)' dir. Ancak SSKR' de seröz dekolmanın optik sinir başına uzanım göstermemesi ayırıcı tanıda önemlidir. Genç hastalarda koroid neovaskülarizasyonuna bağlı subretinal ve intraretinal sıvı birikimine neden olabilen dejeneratif miyopi ve travma gibi durumları da ayırıcı tanıda değerlendirmek gerekir. ODPM' ye sekonder oluşan maküler delikleri primer maküler deliklerden ayırımını yaparken internan limitan membran (ILM) bütünlüğünü değerlendirmek gerekir. ODPM' ye sekonder maküler deliklerde, primer maküler deliklerden farklı olarak ILM bütünlüğü bozulmuştur. (19)

6. Tedavi

ODPM nadir görülen bir hastalık olduğundan literatürde karşılaştırmalı büyük örneklem grupları ile farklı tedavilerin etkinliklerini değerlendiren çalışmalar mevcut değildir. Hastalığın patogenezinine dair de farklı teorilerin bulunması farklı tedavi seçeneklerinin denenmesine neden olmuştur. Ancak ODPM tedavisine yönelik tüm çalışmalar olgu serileri niteliğinde olup en etkili tedavi yöntemi konusunda henüz fikir birliğine varılamamıştır.

6.1. Gözlem

ODP olguları genellikle asemptomatik seyrettiğinden tedavi gerektirmemektedir. ODPM olgularının da yaklaşık %25' i spontan rezolüsyon göstermektedir. (23,24) Spontan rezolüsyonun 2 ay ile 10 yıl içerisinde gerçekleşebildiği bildirilmiştir. (23) ODPM' de subretinal ve intraretinal sıvının spontan rezolüsyonu ile görme keskinliğinin genellikle 20/30 seviyesine yükselmektedir. ODPM' de spontan rezolüsyonda görsel prognozu belirleyen en önemli etmenler OKT' de IS/OS bandının bütünlüğü ve foveanın tutulum miktarıdır. (24) İleri seröz dekolmanlarda spontan rezolüsyon nadirdir. Tedavi edilmedikleri takdirde seröz dekolmanlı ODPM olgularının %55' inin görme keskinliği bir yıl içerisinde 20\100 ve altına düşmektedir. (25)

6.2. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

ODPM tedavisinde uzun yıllar ilk tedavi seçeneği lazer fotokoagülasyon olmuştur. Peripapiller bölgede optik diskin temporal kenarına iki üç sıra şeklinde yapılan argon lazer fotokoagülasyon tedavisi, retina katmanlarını

RPE' ye yapıştırarak optik sinir başı ile retina arasındaki anormal bağlantı yollarını ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Olguların %50' sinde lazer tedavisinden birkaç hafta sonra subretinal sıvıda azalma ve anatomik düzelme gözlenmektedir. (26) Bir yıllık takipte lazer fotokoagülasyon uygulanan ODPM' li gözlerin %16' sında subretinal sıvı saptanırken, herhangi bir tedavi uygulanmayan gözlerin ise %75' inde subretinal sıvıya rastlanmıştır. (26) Lazer fotokoagülasyon tedavisi ile ODPM' de anatomik düzelme açısından anlamlı fayda sağlansa da görsel rehabilitasyon miktarının düşük olması, arkuat skotomlara neden olabilmesi ve sık nöksler nedeniyle farklı tedavi seçeneklerine yönelinmiştir.

6.3. Asetozolamid Tedavisi

Asetozolamid ilk kez ODPM ile birlikte inkontinentia pigmenti hastalığı olan bir çocuk hastanın tedavisinde kullanılmıştır. (27) Bu olguda subretinal sıvıda rezolüsyon ve görme keskinliğinde artış sağlanması üzerine asetozolamid ODPM tedavisinde diğer tedavi seçeneklerine ek olarak kullanılmaya başlanmış ve faydalı bulunmuştur. Asetozolamidin serobrosipinal sıvı üretimini baskılayarak tedavide etkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte asetozolamidin etkinliği geçici sürelidir. Uzun süre yüksek dozlarda kullanımı ise sistemik yan etkileri nedeniyle uygun değildir.

6.4. Gaz Tamponat Tedavisi

ODPM' li olgularda C3F8 gaz tamponat enjeksiyonunun bası yaparak retinal katmanlarda yapışmayı sağlayabildiği bildirilmiştir. Ancak bu olguların yarısından fazlasında nöks gerçekleşmesi nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmuştur. C3F8 gaz tamponat enjeksiyonuyla eş zamanlı peripapiller lazer fotokoagülasyon uygulamasının ise anatomik ve görsel sonuçlar açısından daha başarılı olduğu ifade edilmiştir. (28)

6.5. Maküler Çökertme Tedavisi

ODPM' li olguların posteriyor kutbunda maküler retinosikizis alanına karşılık gelen bölgeye skleral sponç fikse edilmesi yöntemidir. Makülaya dıştan bası ile retina katmanlarının yapışmasını sağlamaktadır. ODPM' de sık tercih edilen bir tedavi seçeneği olmamasına rağmen maküler çökertmenin uzun dönemde %85 oranında anatomik düzeltme sağladığı ve iyi görsel sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir. (29)

6.6. Pars Plana Vitrektomi Tedavisi

Pars plana vitrektomi (PPV) günümüzde ODPM tedavisinde en sık tercih edilen yöntemdir. Tek başına PPV' nin başarısı %75 olarak bildirilmiştir. (21) PPV' ye ek olarak arka hiyaloid ve vitreus traksiyonlarının da uzaklaştırılması subretinal sıvının daha hızlı rezolüsyonunu sağlamaktadır. (30) PPV' ye eş zamanlı endolazer ve gaz tamponat uygulaması ile tedavi başarısı %86' lara çıkmaktadır. (31,32) PPV' ye eş zamanlı yapılan ILM soyma işlemi için ise farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı görüşler ILM soyma işleminin maküla üzerindeki stresi azaltarak tedavi başarısını artırdığını ifade ederken, bazı görüşler ise Müller hücrelerine zarar vererek maküler delik gelişimini tetikleyebileceğini ifade etmiştir. ODPM' de PPV' ye ek olarak ILM soyma cerrahisi sonrası maküler delik gelişim insidansı %2-2,5 olarak bildirilmiştir. (33) PPV cerrahisinde silikon yağ kullanımı ise yağın subretinal ve subaraknoid alana geçmesi nedeniyle önerilmemektedir. (17)

PPV ile eş zamanlı yapılan bir diğer cerrahi prosedür ise otolog ILM flep tekniğidir. Bu teknikte optik diskin süpero-temporalinden ILM soyularak flep şeklinde kaldırılır ve optik diskin üzeri bu ILM flebi ile kaplanır. Otolog ILM flep tekniği subretinal sıvı akışını engellemede başarılı bulunmuştur. (34) Bunun dışında PPV ile birlikte otolog trombosit, fibrin veya amniyotik membran tıkaç şeklinde kullanılarak ODP kapatılabilmektedir. Benzer şekilde gliyal doku soyularak tıkaç olarak kullanılabilir. Bunun dışında peripapiller bölgede kalınlaşan retinal alana fenestrasyon işleminin de subretinal sıvının vitreusa geri akışını sağlayarak tedavide etkili olduğu bildirilmiştir. (35) Ancak tüm bu çalışmalar olgu serileri niteliğinde olup ileri çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Sonuç

ODP optik sinir başında lokalize depresyon ile karakterize nadir görülen bir konjenital anomalidir. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Olgular ODPM gelişinceye dek genellikle asemptomatik seyreder. ODPM ise tedavi edilmediği takdirde belirgin görme kaybına neden olabilmektedir. Nadir görülen bir hastalık olduğundan etkili tedavi yöntemleri konusunda yeterli veri ve fikir birliği mevcut değildir. Genel görüş asemptomatik olguların tedavisiz izlemi şeklindedir. Semptomatik olgularda ise PPV' ye ek olarak arka hiyaloidin soyulması, gaz tamponat, endolazer, ILM flep ve tıkaç uygulamaları daha sıklıkla tercih edilmektedir.

Kaynakça

1. Wiethe T. Ein Fall von angeborener Deformität der Sehnervpapille. Arch Augenheilkd. 1882;11:14-19.
2. Halbertsma KT. Crater-like hole and coloboma of the disc associated with changes at the macula. The Br J Ophthalmol. 1927;11(1):11-17.
3. Kranenburg EW. Crater-like holes in the optic disc and central serous retinopathy. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960). 1960;64:912-924.
4. Bassi ST, George R, Sen S, Asokan R, Lingam V. Prevalence of the optic disc anomalies in the adult South Indian population. Br J Ophthalmol. 2019;103(1):94-98.
5. Theodossiadis G, Panopoulos M, Kollia A, Georgopoulos G. Long-term study of patients with congenital pit of the optic nerve and persistent macular detachment. Acta Ophthalmol (Copenh). 1992;70(4):495-505.
6. Stefko ST, Campochiaro P, Wang P, Li Y, Zhu D, Traboulsi EI. Dominant inheritance of optic pits. Am J Ophthalmol. 1997;124(1):112-113.
7. Brodsky MC. Congenital optic disk anomalies. Surv Ophthalmol. 1994;39(2):89-112.
8. Krivoy D, Gentile R, Liebmann JM, et al. Imaging congenital optic disc pits and associated maculopathy using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1996;114(2):165-70.
9. Ferry AP. Macular detachment associated with congenital pit of the optic nerve head. Pathologic findings in two cases simulating malignant melanoma of the choroid. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960). 1963;70:346-357.
10. Sugar HS. Congenital pits in the optic and their equivalents (congenital colobomas and coloboma like excavations) associated with submacular fluid. Am J Ophthalmol. 1967;63(2):298-307.
11. Apple DJ, Rabb MF. Developmental Anomalies. In: Ocular Pathology: Clinical Applications and Self Assessment. Mosby: St Louis, MO. 1998; 24-26.
12. Gass JD. Serous detachment of the macula. Secondary to congenital pit of the optic nerve head. Am J Ophthalmol. 1969;67(6):821-841.
13. Gowdar JP, Rajesh B, Giridhar A, Gopalakrishnan M, Hussain R, Thachil T. An insight into the pathogenesis of optic disc pit-associated maculopathy with enhanced depth imaging. JAMA Ophthalmol. 2015;33(4):466-469.
14. Turkcuoglu P, Taskapan C. The origin of subretinal fluid in optic disc pit Maculopathy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016;47(3): 294-298.

15. Johnson TM, Johnson MW. Pathogenic implications of subretinal gas migration through pits and atypical colobomas of the optic nerve. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(12):1793-1800.
16. Brown GC, Shields JA, Patty BE, Goldberg RE. Congenital pits of the optic nerve head. I. Experimental studies in collie dogs. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960)*. 1979;97(7):1341-1344.
17. Dithmar S, Schuett F, Voelcker HE, Holz FG. Delayed sequential occurrence of perfluorodecalin and silicone oil in the subretinal space following retinal detachment surgery in the presence of an optic disc pit. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960)*. 2004;122(3):409-411.
18. Hiraoka A, Inoue M, Hiraoka T, Brooks WM 2nd. Vitrectomy without laser treatment or gas tamponade for macular detachment associated with an optic disc pit. *Ophthalmology*. 2012;119(4):810-818.
19. Sadun AA. Optic Disc Pits and Associated Serous Macular Detachment. In Ryan SJ (ed) *Retina*. Mosby: St Louis, MO. 2001;1821-1827.
20. Theodossiadis GP, Kollia AK, Theodossiadis PG. Cilioretinal arteries in conjunction with a pit of the optic disc. *Ophthalmologica*. 1992;204(3):115-121.
21. Steel DHW, Suleman J, Murphy DC, Song A, Dodds S, Rees J. Optic Disc Pit Maculopathy: A Two-Year Nationwide Prospective Population-based Study. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1757-1764.
22. Michalewska Z, Nawrocka Z, Nawrocki J. Swept-Source OCT and Swept-Source OCT Angiography before and after Vitrectomy with Stuffing of the Optic Pit. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(9):927-937.
23. Tzu JH, Flynn HW Jr, Berrocal AM, Smiddy WE, Murray TG, Fisher YL. Clinical manifestations of optic pit maculopathy as demonstrated by spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*. 2013;7:167-172.
24. Parikakis EA, Chatziralli IP, Peponis VG, et al. Spontaneous Resolution of Long-Standing Macular Detachment due to Optic Disc Pit with Significant Visual Improvement. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(1):104-110.
25. Sobol WM, Blodi CF, Folk JC, Weingeist TA. Long-term visual outcome in patients with optic nerve pit and serous retinal detachment of the macula. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1539-1542.
26. Brown MC, Brown MM. Treatment of retinal detachment associated with congenital excavated defects of the optic disc. *Ophthalmic Surg*. 1995;26(1):11-15.

27. Prasad PS, Shah SP, Reddy S, Hubschman JP. Resolution of serous maculopathy associated with optic disc pits and incontinentia pigmenti using oral acetazolamide. *Retin Cases Brief Rep.* 2011;5(3):267-269.

28. Lei L, Li T, Ding X, et al. Gas tamponade combined with laser photocoagulation therapy for congenital optic disc pit maculopathy. *Eye (Lond).* 2015;29(1):106-114.

29. Theodossiadis GP, Chatziralli IP, Theodossiadis PG. Macular buckling in optic disc pit maculopathy in association with the origin of macular elevation: 13-year mean postoperative results. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(3):241-248.

30. Talli PM, Fantaguzzi PM, Bendo E, Pazzaglia A. Vitrectomy without laser treatment for macular serous detachment associated with optic disc pit: long-term outcomes. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(2):182-187.

31. Teke MY, Citirik M. 23 Gauge Vitrectomy, Endolaser, and Gas Tamponade Versus Vitrectomy Alone for Serous Macular Detachment Associated With Optic Disc Pit. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(4):779-785.e2.

32. Snead MP, James N, Jacobs PM. Vitrectomy, argon laser, and gas tamponade for serous retinal detachment associated with an optic disc pit: a case report. *Br J Ophthalmol.* 1991;75(6):381-382.

33. Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV 2nd, Ysasaga JE. Postoperative macular hole formation after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for the treatment of epiretinal membrane. *Retina.* 2014;34(5):890-896.

34. Hara R, Tsukahara Y, Simoyama T, Mori S. Refined Internal Limiting Membrane Inverted Flap Technique for Intractable Macular Detachment with Optic Disc Pit. *Case Rep Ophthalmol.* 2017;8(1):208-213.

35. Ooto S, Mittra RA, Ridley ME, Spaide RF. Vitrectomy with inner retinal fenestration for optic disc pit maculopathy. *Ophthalmology.* 2014;121(9):1727-1733.

BÖLÜM VII

PAPİLÖDEM

Papilledema

Tuğba GENÇAĞA ATAKAN

*(Uzm. Dr.), Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği
tugbagencaga@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2623-1478*

1. Giriş

Papilödem, yüksek kafa içi basıncına bağlı olarak ortaya çıkan optik disk ödemi olarak tanımlanır. Bir dizi nörolojik ve oftalmolojik hastalığın belirtisi olarak ortaya çıkabilir ve hastanın görme fonksiyonunu ciddi şekilde etkileyebilir.

Genellikle ödem iki taraflı ve simetrik, ancak asimetrik veya nadiren de olsa tek taraflı olgular bildirilmiştir. Görmenin akut dönemde normal olmasıyla diğer optik disk ödemine neden olan durumlardan farklılık gösterir. Nöroradyolojik ve beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendirmelerinin normal olduğu, kafa içi basınç artışının sebebi bilinmeyen durumları ise idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) olarak adlandırılır. (1,2)

2. Epidemiyoloji

Kafa içi basıncının çeşitli nedenlere sekonder artışıyla kaynaklanan papilödem her yaşta, cinsiyette, ırkta veya etnik grupta gelişebilir. Çocuklarda açık fontaneler papilödem gelişimini hafifletebilir. İİH ise çoğunlukla doğurganlık çağındaki obez kadınlarda sıktır.

Literatürdeki yayınlarda genel popülasyonda görülme sıklığı 100.000'de 0,9-2,2 arasında değişirken bu oran obez doğurgan çağındaki kadınlarda 19.3'e kadar yükselen oranlarda bildirilmiştir. (3-6)

3. Patogenez

Papilödem patogenezi hem mekanik hem de vasküler sebeplerle açıklanmaya çalışılmıştır. Optik sinir, üç tabakadan oluşan beyin zarı ile çevrili olduğundan yüksek BOS basıncı doğrudan optik sinire iletilir. Artmış BOS basıncı optik sinirde aksoplazmik transportun bozulmasına, staza ve dolayısıyla aksonların ödemine neden olurken aynı zamanda santral retinal vende staza ve iskemiye yol açarak optik nöropatiye neden olur.

Papilödemde görülen asimetri ise optik kanal içindeki subaraknoid trabekülasyonların morfolojisindeki farklılıklara bağlanmıştır. Oluşan staz ve buna bağlı sekonder iskemik ortam aksonların irreversibl olarak harabiyetine neden olabilir. Dolayısıyla aktif sinir liflerinin sayısındaki azalma nedeniyle optik sinirin atrofik bölgelerinde disk kabarıklığı gelişmeyebilir. (7,8)

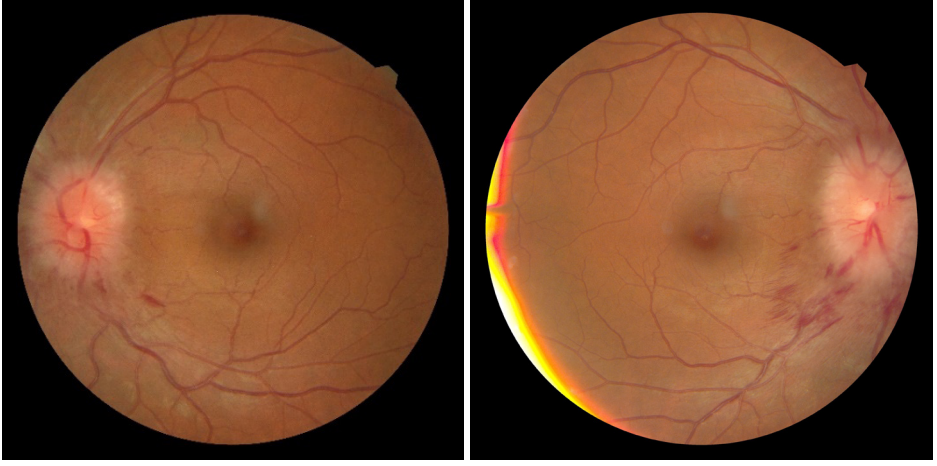
4. Etiyoloji

Kafa içi basıncının erişkinlerde 250 mm H₂O'nun, çocuklarda ise 280 mm H₂O'nun altında olması normaldir. Beyin, BOS ve kan hacimlerinden birindeki artış Monro-Kellie doktrinine göre değerlendirilir. Buna göre nöronal dokular, kan ve BOS'un toplam hacmi sabittir. Kafa içi basıncının dengede olmasını sağlamak için bu elemanlardan herhangi birinde meydana gelen artış ya da azalma, diğerlerinde de aksi yönde bir değişime yol açar ve denge sağlanır. Bu dengelenme olmadığında kafa içinde basınç artmaktadır. (9)

Kafa içi yer kaplayan lezyon (kitle, apse, hemoraji, arteriovenöz malformasyon), kafa içi doku hacminde artış veya yaygın beyin ödemi (travma, toksik, anoksi) BOS üretiminde artış, kranium hacminde azalma (kafatasının kalınlaşması, kraniosinostoz), BOS'un emiliminde intrakraniyal veya ekstrakraniyal bir nedenle azalma (kominikan-nonkominikan hidrosefali, menenjit, artmış serebral sinüs basıncı, BOS proteinin artması), venöz akımda tıkanıklık, yüksek karın içi basınç nedeniyle veya idiyopatik olarak (İİH) bu denge bozulabilir. (10)

5. Tanı

Papilödem tanısı fundoskopik inceleme ile konur. Optik disk bulguları papilödem şiddeti, süresi, tedaviye yanıtı ve progresyonu hakkında ipucu verir. (Şekil 1)



Şekil1: 36 yaşında İİH tanılı kadın hastanın bilateral fundoskopik görünümü, papilödem.

1982 yılında Frisén papilödemi derecelendirmiştir. Buna göre;

Grade 0: Normal optik disk.

Grade 1: Diski çevreleyen “C” şeklindeki grimsi halo bulunan minimal ödem mevcuttur.

Grade 2: Sınırlar tamamen silikleşmiş, nazal sınır yükselmiştir.

Grade 3: Tüm sınırlar yükselir (fizyolojik çukur hariç). Diskten ayrılan kan damarlarının bir veya daha fazla bölümü belirsizleşir.

Grade 4: Tüm sınırlar yükseltilmiştir (fizyolojik çukurluk dahil). Disk üzerindeki bir veya daha fazla ana damar belirsizleşir.

Grade 5: Optik disk üzerindeki ve diskten ayrılan tüm damarların kısmen veya tamamen belirsizleşmiştir. (11)

Fundus incelemesinde akut papilödem daha kabarık yükselmiş disk ile sınırlar belirsiz görünümdeyken, kronik papilödemde ise yükseklik azalmış ve daha yaygın görünümdeydir. Optik disk rengi başlangıçta normal veya hiperemik olabilir. Peripapiller vasküler yapıların görünümünde de farklılıklar izlenebilir örneğin venöz dilatasyonlar, peripapiller arteriolar daralmalar olabilir. Kıymık hemorajilere rastlanılmaktadır. Spontan venöz pulsasyon genelde ya çok hafif vardır ya da tamamen yoktur. Tipik olarak iki taraflı eksuda, atılmış pamuk görünümleri, retinal ve koroid kıvrımları olabilir.

Ancak görsel olarak birbirine oldukça benzeyen optik disk druzeni gibi durumlarda fundoskopik bulgular tamamen ayırt edici olmayabilir. Bu gibi durumlarda multimodal oftalmik görüntüleme yöntemleri, orbitanın bilgisayarlı tomografi veya MR ile görüntülenmesinden faydalanılabilir. Nihai

tanı kafa içi basıncının lombar ponksiyon yapılarak ölçülmesi ile konulur. (12,13)

6. Klinik Semptomlar

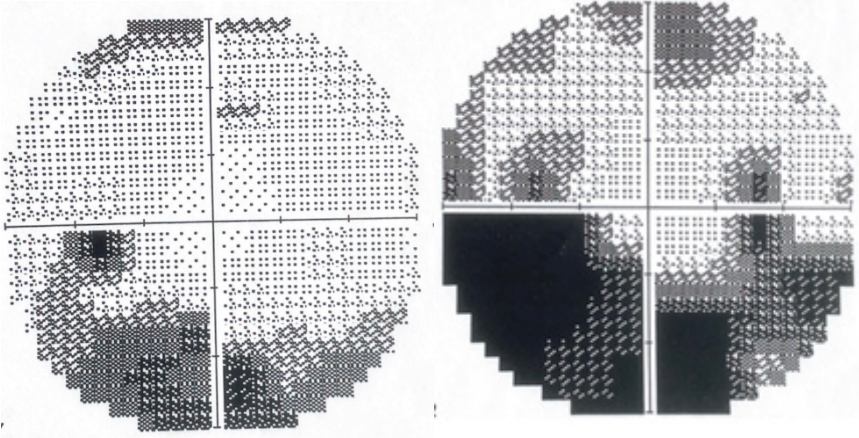
Papilödem asemptomatik olabilir, ancak hastalar çoğunlukla baş ağrısı, bulantı, kusma ve görsel semptomlardan şikayet ederler. Baş ağrısı değişken olmakla birlikte çoğunlukla iki taraflıdır, öksürme ve ıkınmakla şiddetlenebilir, ayaktayken azalıp uzanmakla kötüleşebilir. Kafa içi basınç artışına sekonder venöz sistemdeki türbülans nedeniyle pulsatil kulak çınlaması eşlik edebilir. Sırt ve boyun ağrısı, baş dönmesi eklenebilir. Tipik olarak zamanla baş ağrısı sıklık ve şiddeti artar.

Optik disk ödemlerine sebep olan diğer nedenlerin aksine akut papilödemde görme çoğunlukla iyi korunmuştur. Özellikle idiyopatik hastalarda hemoraji, eksuda ya da ödem nedeniyle fovea etkilenmedikçe görme normaldir. Renkli görme etkilenmemiştir. Hastalar geçici görme kararmalarından, fotofobiden, çift görmeden (altıncı sinir etkilendiğinden tipik olarak yatay) yakınabilirler. Bazı olgular altta yatan etyolojiye bağlı olarak görme alanı kayıpları tarifleyebilir. Uzun süreli veya şiddetli papilödem merkezi görmeyi tehdit edecek kadar ilerleyici görme alanı kayıplarına neden olabilir. Globun posterior düzleşmesi nedeniyle hipermetropik kayma görülebilir. Kafa içi basınç artışının sebebine bağlı olarak fokal nörolojik defisitler, bilinç bulanıklığı görülebilir. (14,15)

7. Değerlendirme

Papilödem değerlendirilmesi altta yatan nedene ve ayırıcı tanıya yöneliktir. Papilödem görüldüğünde, tıbbi bir acil durum olabileceği düşünülerek, hemen multidisipliner değerlendirme sağlanmalıdır. Detaylı anamnez alınmalıdır. Tam bir fizik muayene ve oftalmolojik muayene şarttır. Renkli görme, pupil reaksiyonları kaydedilmelidir. Acil olarak beyin MRG ve MR venografi istenmelidir. MR mevcut olmadığında BT istenebilir. Kontrendikasyon yoksa LP ile basınç ve BOS analizi yapılmalıdır.

Görme alanı değişiklikleri en sık kör noktada genişleme, konsatrik daralma, alt nazal defekt, generalize hassasiyet kaybı şeklinde olsa da altta yatan patolojiye sekonder olarak farklı görme alanı defektleri olabilir. Mevcut görme alanı kaybı belgelenerek tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilir. (Şekil 2)



Şekil 2: Papilödemi olan bir hastanın sağ ve sol gözde 30/2 çekilen görme alanında genişlemiş kör nokta ve inferior depresyon

FFA'da disk sınırlarının bulanıklaşması ilk değişiklik olabilir. Optik disk floransansı ile peripapiller koroid maskelenebilir. Artmış vaskülarite, erken ya da geç disk boyanması da görülebilen bulgulardandır. (16)

Orbital Ultrason ise hızlı, invaziv olmayan psödopapilödem ayırıcı tanısına yardımcı bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmada pediatrik çağıdaki hastalara ultrason yardımıyla yapılan değerlendirmede optik sınır kılıfının 4.5mm üzerinde ölçülmesi %80 sensitivite ve %88 spesifite ile papilödem lehine tanı koydurmuştur. (17)

Optik Kohorens Tomografi (OCT); papilödemdeki değişiklikleri kaydeder ve izlem de kullanılabilir. Psödopapilödemi ayırt etmek için kullanılabilir. Papilödemde RNFL artabilir veya papilödem sonrası optik atrofi durumunda azalabilir. Kronik papilödemde OCT retina ganglion hücrelerinde hasarı ve optik sinir hasarını gösterebilir. Bruch membranının vitreusa doğru açılanması papilödemde mevcut olabilir. Koroid katlantıları görülebilir. Optik disk druseninde anterior hiperreflektif marjin ile zayıf çekirdek sinyali izlenir ve papilödemden ayrılmış olur. Özellikle EDI-OCT bu durumda yüksek sensitivite ile öne çıkan görüntüleme yöntemlerindedir.

Orbita MR/ CT ile artmış optik sinir kılıf boyutu, düzelmiş posterior glob ve artmış vaskuler tortiosite tespit edilerek tanıya yardımcı olur. (18)

Optik disk ödeminin ayırıcı tanısı önemlidir. Çünkü psödopapilödem tanınması ile gereksiz nörolojik testlerin yapılması önlenir. Aynı zamanda doğru papilödem tanısı ile ciddi nörolojik bozuklukların tedavisi gecikmemiş olur.

8. Tedavi

Papilödem tedavisinde hedef, altta yatan nedeni tedavi etmek ve semptomları azaltmak veya ortadan kaldırmaktır. Tedavi, papilödemi tetikleyen temel nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Oftalmolog ve nörolog, papilödem tedavisinin uygun bir şekilde planlanması ve uygulanması için iş birliği halinde olmalıdır.

8.1. Semptomatik Tedavi

Papilödem semptomlarına yönelik tedavi de önemlidir. Bu semptomlar arasında baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme kaybı gibi belirtiler bulunabilir. Baş ağrıları için analjezikler ve antiemetikler kullanılabilir.

8.2. Görme İzlemi

Görme keskinliği testleri, görme alanı, göz içi basınç ölçümleri ve papilödem derecesinin takibi ile hastalığın progresyonu değerlendirilir.

8.3. Diüretikler

İntrakranial hipertansiyonun tedavisinde diüretikler, BOS miktarını azaltarak basıncı düşürebilirler. Asetozolamid bu konuda en çok kullanılan ve güvenilen ajan olarak görülmektedir. IIHTT çalışmasında asetozolamidin görme alanı fonksiyonu ve hayat kalite ölçütlerinde artışa sebep olurken BOS basıncı ile papilödem derecesinde anlamlı azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle etkinin en yüksek olduğu dönem ilk aylardır. Bunun ötesinde özellikle obez bireylerde kilo kaybı da tedaviye ilave edildiğinde etki 2 katına çıkmaktadır. (19,20)

8.4. Cerrahi Müdahale: İntrakranial hipertansiyonun neden olduğu papilödem vakalarında cerrahi müdahale gerekebilir. Özellikle BOS drenajı, shunt veya beyin tümörlerinin cerrahi olarak çıkarılması gibi prosedürler düşünülebilir. Özellikle BOS shuntlarının değerlendirildiği bir çalışmada idiopatik intrakranial hipertansiyonlu hastalarda cerrahi sonrası görme düzeylerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. (21) Literatürdeki diğer çalışmalarda da cerrahi ile görme alanında iyileşme, RNFL deki ödemde azalma gibi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. (22)

8.5. Altta Yatan Sağlık Sorunlarının Tedavisi: Bazı durumlarda, papilödem diğer sağlık sorunlarına (örneğin, obezite veya uyku apnesi gibi) bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bunların tedavisi de papilödem yönetiminde oldukça önemlidir.

(23) Yapılan bir çalışmada BMI 25 üzeri olan 25 obez olguya düşük kalori diyet uygulandığında hem ciddi kilo kaybı hem de kafa içi basıncında ortalama 80 cm su basınç azalması izlenmiş, tedavi 3 ay sonra sonlandırıldığında dahi BOS basıncındaki iyileşme devam etmiştir. (24)

9. Ayırıcı Tanı

*Optik disk anomalileri: Özellikle optik disk drusenleri bu konuda başı çekmektedir. Disk üzerinde damarlarda silinme yoktur, hiperemi yoktur. FFA da disk çevresi sızıntı olmayışı, geç sirkumferensiyel boyanma ile farklılık gösterir. OCT de RNFL kalınlaşmaması hatta bazen incelmeleri izlenebilir. Orbita ultrasonu ile drusen görülebilir. (25)

*Hipertansif papillopati: Regüle olmayan hipertansiyonla beraber fundusta hipertansif retinopatiye ait spesifik bulguların varlığı ile ayırt edilir.

*İntraokuler inflamasyon: Ön kamara ve vitrede reaksiyon, nedene spesifik ek göz bulguları mevcuttur. (Sarkoidoz, tüberküloz gibi)

*Optik diski infiltrate eden veya orbital tümörler: Çoğunlukla tek taraflıdır.

*Santral retinal ven tıkanması: Görme kaybı daha anidir, retinal ven okluzyonuna sekonder yaygın hemoraji, dilate venler görülür.

*Optik Nöritler: Erken dönemde görme ve renkli görme kaybı mevcuttur. Genelde tek taraflı tutulum ve baş ağrısından ziyade retrobulber ağrı olur.

*Diyabetik Papillopati: Diyabetik retinopati bulguları, mikrovasküler patolojiye sekonder hemoraji ve iskemik alanları görülebilir.

*Toksik optik nöropatiler: İlaç ya da madde kullanım öyküsü bulunur. Amidoron, antipsikotik ve antidepresanlar gibi ilaç kullanımı sonrası papilödem bildirilen yayınlar mevcuttur. (26-28)

10. Prognoz

Papilödemli bir hastanın prognozu, altta yatan nedenin ciddiyetine, tedavi edilebilirliğine ve ne kadar erken teşhis edildiğine bağlı olarak değişebilir. Papilödem, erken tanı ve uygun tedavi ile bazı durumlarda geri döndürülebilir veya kontrol altına alınabilirken, bazı vakalarda ciddi görme kaybına yol açabilir. Hastanın genel sağlık durumu, tedaviye uyumu ve tedavi edilebilirlik faktörleri de prognozu belirleyen diğer önemli unsurlardır.

Kaynaklar

1. Xie JS, Donaldson L, Edward Margolin Papilledema: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management Review Surv Ophthalmol. 2022 Jul-Aug;67(4):1135-1159.

2. Rigi M Almarzouqi SJ, Morgan MJ ark. Papilledema: epidemiology, etiology, and clinical management *Eye Brain*. 2015; 7: 47–57.

3. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol*. 1988;45: 875–877.

4. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA ve ark. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol*. 1993;50: 78–80.

5. Raoof N, Sharrack B, Pepper IM ve ark. The incidence and prevalence of idiopathic intracranial hypertension in Sheffield, UK. *Eur J Neurol*. 2011;18:1266–1268.

6. Almarzouqi SJ, Morgan ML, Lee AG. Idiopathic intracranial hypertension in the Middle East: a growing concern. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29:26–31

7-Hayreh SS. The sheath of the optic nerve. *Ophthalmologica (Basel)*. 1984;189:54–63.

8. Trobe DJ, Papilledema: the vexing issues *J Neuroophthalmol* . 2011 Jun;31(2):175-86

9. Benson JC, Madhavan AA , Cutsforth-Gregory JK ve ark. The Monroe-Kellie Doctrine: A Review and Call for Revision *AJNR Am J Neuroradiol* . 2023 Jan;44(1):2-6.

10. Lee A, Wall M Papilledema: are we any nearer to a consensus on pathogenesis and treatment? *Curr Neurol Neurosci Rep* . 2012 Jun;12(3):334-9. doi: 10.1007/s11910-012-0257-8.

11. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:13–18.

12. Yana Y, Liao YC Updates on ophthalmic imaging features of optic disc drusen, papilledema, and optic disc edema *Curr Opin Neurol*. 2021 Feb; 34(1): 108–115.

13. Sibony PA, Kupersmith MJ, Feldon SE OCT Substudy Group for the NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. Retinal and choroidal folds in papilledema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:5670–5680.

14. Raoof N, Hoffmann J Diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension *Cephalalgia*. 2021 Apr;41(4):472-478.

15. Toscano S, Fermo SL, Reggio E ve ark An update on idiopathic intracranial hypertension in adults: a look at pathophysiology, diagnostic approach and management *J Neurol*. 2021 Sep;268(9):3249-3268

16. D’Ettorre M, Nardini M, Menchini U. Fluorescein retinal angiography in the early diagnosis of optic disc edema. *Eur Neurol* 1981; 20:401–410.

17. Farazdaghi MK, Trimboli-Heidler C Liu GL ve ark. Utility of Ultrasound and Optical Coherence Tomography in Differentiating Between Papilledema and Pseudopapilledema in Children J Neuroophthalmol. 2021 Dec 1;41(4):488-495.
18. Chwalisz BK, Bouffard MA, Prasad S. Neuroimaging diagnostic and monitoring approaches in ophthalmology. *Curr Opin Neurol* 2018; 31:66–73.
19. Wang M, Bhatti MT, Danesh-Meyer HV Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management J Clin Neurosci 2022 Jan;95:172-179.
- 20-Wall M, Update on idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2017 Feb; 35(1): 45 57.
21. Huang ^{LC}, Winter TW, Herro AM ve ark. Ventriculoperitoneal shunt as a treatment of visual loss in idiopathic intracranial hypertension J Neuroophthalmol. 2014 Sep;34(3):223-8.
22. Feldon SE. Visual outcomes comparing surgical techniques for management of severe idiopathic intracranial hypertension *Neurosurg Focus.* 2007;23(5):E6.
23. Javaheri S, Qureshi Z, Golnik K. Resolution of papilledema associated with OSA treatment J Clin Sleep Med . 2011 Aug 15;7(4):399-400.
24. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort *study.* *BMJ.* 2010;341:c2701
25. Sibony PA, Kupersmith MJ, Kardon, RH. Optical Coherence Tomography Neuro-Toolbox for the Diagnosis and Management of Papilledema, Optic Disc Edema, and Pseudopapilledema J Neuroophthalmol. 2021 Mar; 41(1): 77–92.
26. Carlos Andrade · Olinda Faria, Joana Guimarães [Bilateral Optic Disc Edema Secondary to Amiodarone: Manifestation of an Iatrogenic Optic Neuropathy] *Acta Med Por .* 2015 Mar-Apr;28(2):256-9.
27. Ceylan ME, Evrensel A, Cömert G. Papilledema Due to Mirtazapine *Balkan Med J.* 2016 May; 33(3): 363–365.
28. Beckmann Y, Buket Y, Güngör Pseudotumor cerebri in a patient being treated for bipolar disorder *BGen Hosp Psychiatry.* 2010 Jul-Aug;32(4):e7-8.

BÖLÜM VIII

OFTALMOLOJİDE DENEY HAYVAN MODELLERİ

Experimental Animal Models in Ophthalmology

Gülşah USTA SOFU¹ & Dilek ÖZKAYA²

¹(Asst, Prof. Dr, M.D.), Süleyman Demirel University,
Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
e-mail: drgulsahusta@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-0065-4384

²(Assoc, Prof. Dr, M.D.), Süleyman Demirel University,
Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
e-mail: drdilekozakaya@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-3523-8479

1. Giriş

İnsanlar üzerinde tıbbi araştırmalar yapmanın etik ve yöntemsel kısıtlılıklarının olması araştırmacıları hastalıkların mekanizmalarını incelemek, bulguları değerlendirmek ve yeni tedavi stratejilerini geliştirebilmek için hayvan modellerini kullanmaya yöneltmiştir. Diğer tıbbi araştırmalar gibi, oftalmoloji araştırmaları da hastalıkların patogenezinin araştırılmasına, in vitro ve in vivo metodoloji yoluyla yeni tedavilerin keşfedilmesine odaklanmaktadır. İn vivo deneylerde, ilaç taraması için omurgalılar (zebra balığı, kemirgenler, tavşanlar ve primatlar) ve omurgasızlar (meyve sinekleri ve nematodlar) dahil olmak üzere hayvan modelleri kullanılmaktadır. Uygun hayvan modellerinin kullanılması hastalıklar için risk faktörlerinin belirlenmesinde, hastalığın ilerlemesindeki temel moleküler mekanizmaların aydınlatılmasında ve uygulanacak tedavinin insanlar için güvenliği ve etkinliği konusunda rehberlik sağlamada kritik öneme sahiptir. (1)

2. Oftalmolojide Deneysel Modelleri

Deneysel hayvanları ile yapılan çalışmalarda oftalmolojik muayene hem topikal hem de sistemik kullanılan ilaçların damar ve sinir yapısındaki etkilerinin direkt görülmesine imkân sağladığı için oldukça kıymetlidir. Ayrıca intraoküler veya oküler yüzeye kullanılması planlanan cerrahi enstrümanlar ve prosedürlerin güvenlikleri kapsamlı şekilde değerlendirilmelidir. Bu nedenle oftalmologlar tarafından deneysel hayvanlarıyla çalışma prensiplerinin ve esaslarının bilinmesi, çalışmanın kolaylığı ve güvenilirliği açısından son derece önemlidir. (2)

Oftalmoloji çalışmalarındaki sistemik ilaç uygulamalarında, deneysel hayvanı olarak vücut ağırlığı ve yüzey alanı düşük olması nedeniyle az miktarda ilaç dozlanmasına olanak sağlayan kemirgen (sıçan, fare) hayvan modellerinin kullanılması önerilmektedir. (2) Kemirgen muayenesinde biyomikroskop ve indirekt oftalmoskop kullanılabilir. Farelerde indirekt oftalmoskopi uygulamasında 40 diyoptrik lens gerekmektedir. Ancak bu hayvanlardaki ilaç dağılımı ve metabolizmasının insanla karşılaştırılması ile ilgili sorunların yanı sıra, oftalmolojik çalışmalarda en büyük dezavantaj, özellikle albino hayvanlarda, retinadaki hafif değişikliklerin tespitinin fark edilememesidir. Deneysel oftalmoloji çalışmalarında modele göre sıklıkla C57BL/6, DBA/2J türü fareler ve Wistar albino, Sprague–Dawley albino, Lewis albino ve Long–Evans sıçan türleri kullanılmaktadır. (3) Tavşan modellerinde indirekt oftalmoskop muayenesi kemirgenlerden daha kolay olsa da retinaları pauranjyotik olup özellikle albino türlerde retinadaki hafif değişiklikler fark edilemeyebilir. Ayrıca optik sinirleri oldukça büyük ve derin fizyolojik çukurluğa sahip olduğundan, optik diskte erken değişikliklerin izlenmesinde güçlük yaşanabilir. Deneysel oftalmoloji çalışmalarında modele göre sıklıkla Yeni Zelanda Beyaz (New Zealand White), Dutch- Belted ve diğer pigmentli tavşanlar tercih edilir. (4)

Oftalmoloji alanındaki araştırmalar yaşam kalitesini artırmaktadır. Bu iyileşme insan ve hayvan hastalıklarının veya yaralanmalarının tedavisindeki tıbbi gelişmeler yoluyla insan ve hayvan yaşamına ilişkin anlayışın geliştirilmesinden kaynaklanmaktadır. Görme araştırmalarının büyük bir kısmı, karmaşık bir şekilde birbirine bağlı biyolojik sistemlerin yapısını ve işlevini anlamayı amaçladığından canlı hayvanlarla çalışmak, görme üzerine temel ve klinik araştırmaların ilerlemesi için hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle, araştırmalarda hayvanların uygun şekilde kullanılması hem insan hem de hayvan yaşamlarının iyileştirilmesine temel bir katkı sağlamaktadır. Deneysel hayvanlarının kullanıldığı çalışmaların potansiyel faydalarının, hayvan yaşamından daha değerli olduğunun tespiti zorunlu olup, bu amaçla Görme ve Oftalmoloji

Araştırmaları Derneği (Association for Research in Vision and Ophthalmology-ARVO) gibi bilimsel topluluklar araştırmada hayvanların insani koşullara benzer kullanımına yönelik kılavuzlar yayınlamıştır. Araştırmalarda kullanılacak deney hayvanlarına ARVO kurallarına uygun biçimde davranılmalıdır. (5) Deney modeli oluşturulurken hayvanların ağrı hissini azaltmak amacıyla anestezi ve analjezi uygulaması (intramüsküler ketamin hidroklorür ile ksilazin hidroklorid kombinasyonu) kullanılmaktadır. Ayrıca işlem öncesi deneklerin topikal analjizileri (%0,5'lik proparakain hidroklorid damla) sağlanmalıdır. (5) Bu bölümde oftalmolojik hastalıklarla ilgili modeller ele alınacaktır.

2.1. Kuru Göz Hastalığı Modeli

Kuru göz hastalığı (KGH), gözyaşı film tabakasının düzensizliği sonucu oküler yüzey hasarına neden olan multifaktöriyel bir hastalık olup dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir. Semptomları iritasyon ve ışık duyarlılığı artışından, ciddi vakalarda görme kaybına kadar değişebilir. (6,7)

Gözyaşı üretimini veya gözyaşı filmi kalitesini etkileyen faktörler KGH'nin farklı patofizyolojik mekanizmalarla gelişmesine neden olur. KGH'nin farklı hayvan modelleri multifaktöriyel durumun altında yatan mekanizmaları anlamak, potansiyel terapötik hedefleri araştırmak ve prognozu belirleyen faktörleri tanımlamak için gereklidir. (8) Farklı fizyopatolojik mekanizmalar nedeniyle KGH hayvan modelleri aköz-yetmezlik ve evaporatif olarak kategorilere ayrılmıştır. (8,9)

Aköz-yetmezlik fizyopatolojisi ile ilgili KGH araştırmalarında lakrimal bezin cerrahi olarak çıkartılması en sık bildirilen modeldir. (10,11) Genel anestezi uygulaması sonrası ameliyat mikroskobu kullanılarak ekstraorbital ve/veya intraorbital lakrimal bezi açığa çıkarmak için kesi yapılı ve bezler genellikle mikroforseps kullanılarak çevredeki kan damarlarına ve sinirlere zarar vermeden vannas makas ile eksize edilir. Fare ve sıçanlarda uygulanan bu model üzerinde yapılan çalışmalara göre ekstraorbital lakrimal bezin eksizyonu gözyaşı hacmini azaltmakta ve ciddi korneal epitelyopatiye yol açmaktadır. (11,12) Eksternal radyoterapi de lakrimal bez fonksiyonlarını bozarak gözyaşı üretiminin azalmasına neden olmaktadır. Hakim ve ark., 15Gy eksternal radyoterapi kullanarak tavşan KGH modelini rapor etmiştir. (13) Lakrimal beze sinir blokajı yapılarak aköz yetmezlik tablosu oluşturan modeller de geliştirilmiştir. (8) Albino tavşanlarda atropin göz damlası kullanılarak oluşturulan KGH modelinde, 2 gün içinde gözyaşı üretiminin azaldığı Schirmer testi kullanılarak gösterilmiştir. (14) Aicher ve ark. yaptığı çalışmada Sprague-

Dawley cinsi sıçanlara %0,1 metil atropin subkutan (1 mg/kg, 2x1, 2 gün) olarak uygulanmış ve bazal gözyaşı üretiminin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. (15) Başka bir çalışmada neurturin eksikliği olan (NRTN-/-) transgenik farelerde KGH'ye benzer oküler yüzey inflamasyonu geliştiği bildirilmiştir. (16) Otoimmün hastalıklarla ilişkili KGH modeli araştırmalarından Ju ve ark. obez olmayan diyabetik (NOD) farelerde yaptığı çalışmada lakrimal bezde lenfositik infiltrasyon artışı izlendiğini bildirmiştir. (17)

Evaporasyon fizyopatolojisi ile ilgili KGH araştırmalarında çevresel strese bağlı modellerde, nem ve havalandırma değişikliklerinden yararlanılır. Dursun ve ark., farelerde hava üflenene (300 ft/dakika akış hızı, 3x1, 1 saat, 4 gün) ortamda şiddetli oküler yüzey hastalığı geliştiğini göstermişlerdir. (18) Chen ve ark., düşük nemi koruyan ortam kullanarak farelerde KGH modeli geliştirmişlerdir. (19) Kimyasal kaynaklı KGH modeli için Şimşek ve ark. farelerde skopolaminin subkutan uygulamasının ardından, gözyaşı miktarının azaldığını ve gözyaşı filmi kırılma zamanının kıaldığını bildirmişlerdir. (20) Skopolamin ile oluşturulan model orta şiddette KGH çalışmaları için tercih edilmektedir. (8) Suwan ve ark. farelerde lakrimal bezde Botulinum toksini enjeksiyonu sonrası non-inflamatuvar gözyaşı eksikliği sonucu KGH modeli geliştirmişlerdir. (21)

Yapılan araştırmalarda farklı patofizyolojik mekanizmalara odaklanan KGH hayvan modelleri kullanılmaktadır. (3) Bu modellerden lakrimal bez eksizyonu en kolay ve pratik yöntem olup KGH araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak KGH modelinde sadece aköz yetmezliği yansıttığı için kısıtlılık içermektedir. NOD, MRL/lpr ve spesifik transgenik farelerin kullanıldığı çalışmalarda KGH modelleri, farklı fizyopatolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını ve yeni tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlar. (17,22) Çevresel strese ve ilaç toksisitesine dayalı KGH modelleri üzerine yapılan çalışmalar, gerçek dünyada karşılaşılabilecek risk faktörlerini daha iyi simüle etmektedir. Bununla birlikte KGH, insanlarda multifaktöriyel olup karmaşık patofizyolojik ve immün yanıt içermektedir. (8)

2.2. Oküler Herpes Enfeksiyon Modeli

Herpes simpleks virüslerinin (HSV) seroprevalansı, ABD'de %50'nin üzerinde bildirilmiştir. (23) Yapılan araştırmalar patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlasa da, HSV'nin neden olduğu enfeksiyonlar hala önemli morbidite ve mortaliteyle ilişkili ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. (24) HSV keratinitinin tanı ve tedavisi oftalmologların karşılaştığı zorlu durumlardan biridir. Sadece enfeksiyöz değil, aynı zamanda immünolojik

etkiyle korneanın tüm katlarını etkileyerek; enfeksiyöz epitelyal keratit, nörotrofik keratopati, herpetik stromal keratit (HSK), nekrotizan stromal keratit (NSK) ve endotelite neden olabilir. (25)

HSV'nin hayvan modelleri, patofizyolojinin ve yeni tedavilerin etkinliğinin anlaşılması açısından kritik öneme sahiptir. HSV-1 epitelyal keratit, tavşanlarda ve farelerde kapsamlı olarak incelenmiştir. Her iki modelde de lezyonlar insanlarda görülen, karakteristik dendritik veya coğrafi morfolojiye sahiptir. Tavşanlarda epitelyal lezyonların süresi biraz daha uzundur, bu da onları antiviral ilaçların etkinliğini araştırmak için popüler model haline getirmektedir. Kornea epiteline HSV-1 replikasyonunu kontrol eden bağışıklık mekanizmaları ise daha çok fare primer kornea enfeksiyonu modellerinde incelenmiştir. (24)

HSK, aktif virüs replikasyonu olmadan immünopatolojik mekanizmalarla oluşup hem farelerde hem de insanlarda tespit edilebilir. Fareler HSK gelişiminin CD8+ T-hücre aracılığıyla olduğu bildirildiğinden bu yana hastalığın araştırılmasında en popüler model haline gelmiştir. (26) BALB/c farelerinde HSV-1'in KOS suşu primer kornea enfeksiyonu sonrası nekrotizan veya immün HSK ile epitelyal lezyonlara neden olurken, C57BL/6 farelerinin benzer kornea enfeksiyonu HSK'ye ilerleme olmadan yalnızca epitelyal hastalıkla sonuçlanır. Buna karşılık, HSV-1'in RE suşu, hem BALB/c hem de C57BL/6 farelerinde kornea epitelyal enfeksiyonunu takiben HSK'ye ilerlemeyi indükler. (27)

HSV'nin hayvan modelleri hem topikal hem de sistemik antiviral ilaçların etkinliğinin araştırılmasına olanak sağlamıştır. Ek olarak bu modeller, HSK ve NSK'nin patofizyolojisi hakkında bilgi vererek tedavi mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. (24)

2.3. Alerjik Konjonktivit Modeli

Alerjik konjonktivit, prevalansı ve insidansı giderek artan, oküler yüzeyin inflamatuvar bir hastalığıdır. (28,29) Alerjik konjonktivitler, kendi arasında IgE aracılı veya non-IgE aracılı olmak üzere ikiye ayrılır. (30) Farklı mekanizmalarla birçok formu olmasına rağmen en sık izlenen alerjik konjonktivit IgE aracılı hipersensivite reaksiyonudur. Medikal yaklaşımda ilk aşama topikal anti-histaminik kullanmak ve gerekirse topikal kortikosteroid eklemektir. Ancak, kortikosteroidlerin özellikle kronik kullanımı sonucu katarakt ve glokom gelişmesine neden olabilir. (31)

Yeni terapötik yaklaşımlar oluşturmak ve immünolojik mekanizmaları değerlendirmek için son yıllarda oküler alerjilerin hayvan modelleri geliştirilmiştir. (28,32,33) Deneysel alerjik konjonktivit oluşturmak için hayvan

modellerinde kullanılan farklı alerjenler arasında; nonspesifik mast hücre degranülatör bileşimi 48/80, protein alerjenlerden ovalbümin (OVA) ve sığır serum albümini, çevresel alerjenlerden ragweed poleni ve kedi derisinden kaynaklanan kepek (dander) sayılabilir. Alerjik konjonktivit modeli oluşturmak için Wistar Albino sıçanlar da kullanılmıştır. (34) IgE aracılı konjonktivit oluşturmak için sıçanlarda direkt veya indirekt immünizasyon yöntemleri kullanılabilir. OVA, tavuk yumurtası beyazındaki predominant proteindir ve kromatografi teknikleri kullanılarak saflaştırılır. (35)

Alerjik konjonktivitin immünolojik temelini araştırılması için tercih edilen modellerden biri de fare modelleridir. (33) Deneysel alerjik konjonktivit modelinde; duyarlılaştırma için farelere, 1.ve 8. günlerde OVA (5mg/ml) ve aliminyum hidroksit (15mg/ml) karışımının 0,2 ml'lik solüsyonu intraperitoneal enjekte edilir. Deneysel alerjik konjonktiviti indüklemek için, farelerin gözlerine OVA solüsyonu ile 15. ve 18. günlerde antijen uyarımı yapılmalıdır. Friedlaender'in yapmış olduğu çalışmada, alerjik konjonktivitin akut fazında farelerin gözlerini ovuşturdukları, palpebral ve konjonktival ödem olduğu, oküler sekresyon ve konjonktival hiperemi geliştiği gösterilmiştir. (36) Bonini ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, alerjik konjonktivitin geç fazında subkonjonktival dokuda eozinofil ve lenfosit sayısında ve vasküler yoğunlukta artış bildirilmiştir. (37)

Alerjik konjonktivitin duyarlılığa uygun modelleri az sayıda alerjene karşı oluşturulmuştur. Oküler alerjinin semptomları iyi bilinse de moleküler temelleri daha tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda farklı modellere ihtiyaç duyulmaktadır. (28)

2.4. Kornea Neovaskülarizasyon Modeli

Kornea gözün en önemli kırıcı kısmını oluşturan, şeffaf, avasküler bir dokudur. Aynı zamanda yapısal bariyer görevi görür ve gözü enfeksiyonlara karşı korur. (38) Konjenital hastalıklar, kontakt lens kaynaklı hipoksi, inflamatuvar bozukluklar, kimyasal yanıklar, limbal kök hücre eksikliği, dejenerasyon, alerji, travma ve enfeksiyon gibi çeşitli patolojiler korneada neovaskülarizasyona neden olur. Bu patolojiler pro ve antianjiyogenik faktörler arasında dengesizliğe yol açabilir. Bunun sonucunda, damar endotel hücreleri çoğalarak kornea stromasına göç edebilir ve korneanın şeffaflığını bozarak görmenin bozulmasına neden olabilir. (39)

Yapılan bir çalışmada kornea neovaskülarizasyonunun yılda 1,4 milyondan fazla insanı etkilediği ve bunların %12'sinin görme kaybı yaşadığı bildirilmiştir.

(40) Tedavi edilmediği takdirde yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Kornea neovaskülarizasyonunun fizyopatolojisi ve tedavisi ile ilgili detaylı araştırmalar için hayvan modelleri kullanılmaktadır.

Tavşanlar, sıçanlar ve fareler kornea yanığını, kornea anjiyogenezini, inflamasyonunu, ülserasyonunu, perforasyonunu ve opasifikasyonunu incelemek için kullanılmıştır. (41–43) Yapılan bir çalışmada kornea yanığında fare modelinin, insanla yakından ilişkili bağışıklık sistemine sahip olduğu için, anjiyogenez ve inflamasyona yönelik çeşitli terapötik stratejileri test etmek için daha değerli olduğu bildirilmiştir. (44) Fare genomunun genetik manipülasyonu ile model oluşturulması özelliği, bu hayvanları çalışmalar için mükemmel bir seçim haline getirmektedir. (45)

Tavşanlarda vasküler ve inflamatuvar kornea cevabını değerlendirmek amacıyla farklı fizyopatolojik mekanizmaları temsil eden korneal intrastromal enjeksiyonlar (46), alkali madde yaralanmaları (47,48) ve sütür materyalleri (49,50) kullanımını içeren modeller bildirilmiştir. İntrastromal enjeksiyon tavşan modelinde, ameliyat mikroskobu altında üst limbustan 5 mm santrale doğru linoleik asit kornea stromasına uygulanmıştır. (46) Williams tarafından 1985 yılında tanımlanmış sütür modelinde, ameliyat mikroskobu altında tavşan gözünde santral korneadan limbusa doğru 4 adet 8-0 ipek sütür orta stromaya yerleştirilmiştir. (50) Alkali yanık modeli uygulamalarında hazırlanan sodyum hidroksit (NaOH) emdirilmiş 4 mm çapındaki filtre kâğıdı korneanın merkezine yerleştirilir. Korneanın merkezindeki filtre kâğıdı iki dakika sonunda yerinden uzaklaştırılır. (48) Bu teknik fareler üzerinde de kullanılmak üzere uyarlanmıştır. (51,52) Kornea neovaskülarizasyon modeli uygulamalarında tekrarlanabilir fizyopatolojiyi tutarlı sonuçlarla geliştirebilmek amacıyla çalışmalar devam etmektedir.

2.5. Katarakt Modeli

Katarakt, merceğin tamamının veya belirli bölgesinin şeffaflığını kaybetmesidir. Gelişmiş ülkelerde etkili cerrahi yöntemlerin bulunmasına rağmen, dünyada görme azlığı yapan nedenler arasında ilk sırada yer almaktadır. (53) Kataraktın tek tedavi yönteminin lensin cerrahi olarak alınması olduğu düşünülürse, yaygınlaşan bu cerrahinin komplikasyonlarının olabileceği, aynı zamanda yüksek bir maliyetinin de olduğu göz ardı edilmemelidir. (54) İnsanlarda yapılan epidemiyolojik araştırmalar ve genetik çalışmalar kataraktın potansiyel nedenlerine yönelik önemli ipuçları sağlarken, kataraktogenezin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması ancak deneysel hayvan modellerinin

kullanılmasıyla mümkün olabilmektedir. Ayrıca, tüm lens materyalinin in vivo ve/veya ex vivo koşullarda hayvan modellerinde incelenmesi hem katarakt oluşumunun nedenini anlamak hem de potansiyel önleyici tedavi yöntemlerinin test edilmesi için kritik öneme sahiptir. (1)

Fare, sıçan ve kobay gibi kemirgenler barındırılma ve manipüle edilmeleri kolay ve uygun maliyetli olmaları nedeniyle kataraktın altında yatan mekanizmaları ve genetiği anlamak için en yaygın kullanılan modellerdir. Ayrıca son zamanlarda zebra balıkları kataraktın araştırılmasında değerli genetik modelleri temsil etmektedir. (55) Tavşanlar, köpekler ve ayrıca primatlar gibi daha büyük memeliler, kataraktın gelişimini önleyici terapötiklerin araştırılması için kullanılmaktadır.(56)

Katarakt gelişim sürecini tek bir model tamamıyla açıklayamadığı veya aynı şekilde taklit edemediğinden, her durum için en uygun modeli bulmak önem arz etmektedir. (57) Konjenital katarakt modelleri, büyük ölçüde hücre iskeleti ve membran protein ailelerini kodlayan genlerin mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyona uğramış gen modelleri, her bir protein izoformunun ayrı ayrı fonksiyonel analizi için gereklidir. Yaşa bağlı katarakt insanda yaşlanmayla yüksek oranda ilişkilidir. Ancak diyabetik indüksiyon, ultraviyole radyasyon, kortikosteroidler ve oksijen insanlarda yaşa bağlı kataraktları taklit eden lens opasitelerini tetiklemek için yaygın olarak kullanılır. Sekonder katarakt modellerinde TGF β ve diğer bazı proteinler katarakt oluşumuna belirgin bir şekilde katkıda bulunur. Farklı sekonder katarakt modelleri, yeni cerrahi tekniklerin değerlendirilmesi veya terapötik müdahalelerin keşfedilmesi için faydalıdır. En iyi modeli bulmak katarakt tedavisinde veya gelişiminin engellenmesinde geliştirilecek stratejilere gerçekçi bilgiler sağlayabilecektir. Günümüzde katarakt modeli kimyasal madde veya ultraviyole ışık gibi bir etkenle indüklenerek ya da genetik modellerle oluşturulmaktadır. (1) Travmatik katarakt modeli ise lens kapsülünün iğne ile perforasyonu ile yapılmaktadır. (58) 23 gauge MVR bıçağı kullanılarak kornea da yan giriş oluşturulup, lens ön kapsülünün merkezi 5 mm'lik alanı penetrasyon yapılmaksızın künt spatül ile 5 saniye boyunca süpürülerek (polisaj) de travmatik katarakt modeli oluşturulabilir. Polisajın ön kamara tamamen boşalmadan yapılmasına dikkat edilmelidir. (58) Yaşa bağlı katarakt oluşumunun mekanizmalarını tam olarak ortaya koymak için araştırmalarda en sık kullanılan deneysel katarakt modeli selenit katarakt modelidir. Bu model hızlı bir şekilde katarakt oluşturması ve tekrarlanabilir olabilmesi açısından araştırmacılara önemli kolaylıklar sunmaktadır. (59)

Nakano faresinde (60) sodyum-potasyum pompası inhibitörü, Philly faresinde (61) ise lens membran permeabilite değişikliği ile osmotik katarakt elde edilmiştir. Degu faresinde fazla sayıda aldoz redüktaz enzimi olduğundan hafif düzeyde hiperglisemi yaratılarak osmotik katarakt geliştirilmiştir. (62) WBN/Kob Wistar faresinde spontan diyabet gelişimi nedeniyle özellikle kortikal katarakt meydana gelmektedir. (63) Farede a3 connexin proteinleri tahrip edildiğinde insan geriatrik kataraktına benzer şekilde nükleer katarakt geliştiği saptanmıştır. (64) Hayvan modelleri insan kataraktının özelliklerini tam olarak temsil edemese de kataraktogenez mekanizmasını araştırmak için vazgeçilmez araçlardır.

2.6. Glokom Modeli

Glokom, yüksek göz içi basıncına (GİB) bağlı olarak gelişen kronik ilerleyici bir optik nöropatidir. Progresif retinal ganglion hücresi (RGH) ölümü ile retinal sinir lifi tabakasının incelenmesi ve optik sinir başı (OSB) çukurlaşması olarak ortaya çıkan akson kaybı ile karakterize edilir. Bu durum klinik olarak periferik görme alanından başlayan merkezi fiksasyonun korunduğu karakteristik bir görme alanı kaybıyla sonuçlanır. Glokom dünyada 2040 yılına kadar, 110 milyondan fazla insanı etkileyeceği tahmin edilen büyük bir sağlık sorunudur. (65) Glokom hastalarında görmeyi korumak amacıyla GİB'yi düşürmek için medikal, lazer ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

Hayvan glokom modelleri, hastalığın patogenezi anlamamız ve görme kaybını önlemeye yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Tüm hayvan hastalık modellerinde olduğu gibi, glokom modelleri de önemli fizyopatolojik süreçleri anlamak ve tedavi seçeneklerini geliştirebilmek için oldukça kıymetlidir. (66) Glokom araştırması için insandakiyle aynı OSB anatomisine sahip primat modelleri gerekli olduğu düşünülürken, daha ucuz ve daha kolay bulunabilen kemirgen modelleri GİB'deki yükselme ve dalgalanmanın neden olduğu aksonal hasar mekanizmasını araştırmada daha çok kullanılmaktadır. (67)

GİB artışına bağlı glokomun en eski kemirgen modelleri, episkleral damarların manipülasyonu sonucu aköz humörün drenajının azalmasını içermektedir. Morrison ve ark. sıçan modelinde episkleral venlere hipertonic salin enjeksiyonu gerçekleştirdiler ve trabeküler ağda skleroz sonucu anterior sineşi ile aköz hümör drenajının engellendiğini gösterdiler. (68) Bu tekniğin zorluğu işlem esnasında özel bir kanül gerektirmesinin teknik zorluğu ve GİB artışı süresinin değişkenlik göstermesiydi. Ancak bu yöntemin GİB'yi

düşürmek için uygulanan medikal tedavilerde OSB hasarından korunmanın gösterilmesinde faydalı olduğu bildirilmektedir. (69) Trabeküler ağın lazer fotokoagülasyonu fare ve sıçanlarda aköz hümör dışarı akışını azaltarak GİB'yi artırmak için son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk çalışmalarda kullanılan lazerin trabeküler ağdaki hasarı artırmasını sağlamak için ön kamaraya Hint mürekkebi enjekte edilmiştir. (70) Bu tekniğin son dönem uyarlamaları GİB artışının pigmenter ön tedavi olmaksızın da elde edilebileceğini göstermiştir. (71) Alternatif hayvan modelleri biyolojik yapıları bozmadan, ekzojen maddenin aköz drenajı mekanik olarak engellemesini amaçlar. Belforte ve ark. kondroidin sülfatı ön kamaraya haftalık enjekte ederek GİB artışını belgelemiş, RGH kaybını ve elektrofizyolojik değişiklikleri göstermiştir. (72)

GİB yükselmesiyle birlikte veya yükselmeden ortaya çıkan primer açık açılı glokom, primer açı kapanması glokomu, sıklıkla glokomla ilişkili psödoeksfoliyasyon sendromu ve konjenital glokom dahil olmak üzere farklı glokom türlerini taklit eden çeşitli genetik modeller tanımlanmıştır. (67) Bazı sıçan türlerinde primer ve sekonder glokomun spontan varlığı tespit edilmiştir. Örneğin DBA/2J türü farelerde sekonder açı kapanması glokomu gelişmektedir. (73)

Glokom tanısındaki ilerleme teknolojideki gelişmelerle bağlantılı olduğu gibi, glokom tedavisindeki ilerleme de etkili hayvan modellerinin geliştirilmesiyle bağlantılıdır. Dolayısıyla, gelecekte tedavi kadar glokomu önleme süreçlerini de anlayabilmek için uygun hayvan modellerini kullanmak literatüre oldukça değerli katkılar sağlayacaktır.

2.7. Üveit Modeli

Üveit iris, siliyer cisim ve koroidi içeren uveal dokunun inflamasyonudur. Anatomik olarak anterior (ön kamara), intermediyer (vitreus), posterior (koroid ve retina) ve panüveit (ön kamara, vitreus, koroid ve retina) olarak sınıflandırılır. Etyolojiye göre ise enfeksiyöz (bakteriyel, viral, fungal, parazitik) ve non-enfeksiyöz olarak sınıflandırılan üveitlerin %30-50'si idyopatikdir. (74,75)

Üveit tedavi edilmediği zaman anlamlı görme kaybı ve körlükle sonuçlanabilir. Gelişmiş ülkelerde körlüğün %5-20'sinin, gelişmekte olan ülkelerde ise %25'inin nedeni üveitlerdir. (76) Non-enfeksiyöz üveitlerle ilgili çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Hayvan modellerinde oluşturulan oküler inflamasyon, insanlardaki üveit bulgularıyla benzerdir. Hayvan modelleri sıklıkla insanlarda görülen retinal ve koroidal inflamasyon,

vaskülit, retinal atrofi ve sonuçta ortaya çıkan görme kaybı bulgularıyla benzer özellikler gösterir. (77)

Son 50 yılda indüklenmiş üveitin farklı hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bu çalışmalar hastalığa neden olan temel mekanizmaların anlaşılmasını ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini sağlamıştır. En sık kullanılan model klasik deneysel otoimmün üveit modelidir. Bu model sıçan, fare, maymun, ginepig ve tavşanlarda çalışılmıştır. Ortalama büyüklükte olmaları, immünolojik ve immüngenetik olarak iyi karakterize edilmiş olmaları sıçan modellerinin önemli avantajlarıdır. (78,79)

Sıçanlarda oluşturulan deneysel otoimmün üveit modellerinde; complete Freud's adjuvant (CFA), interfotoreseptör retinoid bağlayıcı protein (IRBP), arrestin (retinal S antijen), rodopsin ve myelin bazik protein üveiti indükleyen antijenler olarak kullanılmıştır. (1) Deneysel otoimmün üveit indüksiyonu için IRBP'nin CFA içinde emülsifiye edilmesi gerekir. CFA'nın intradermal immünizasyonunu takiben 1-2 hafta içinde panüveit gelişir. Retinal ve/veya koroidal inflamasyon, retinal vaskülit, fotoreseptör hasarı ve görme fonksiyonunun kaybı bu modelin önemli özellikleridir. (80)

Endotoksinle indüklenmiş üveit modeli otoimmün ve antijen bağımlı olmayan bir üveit modelidir. Bu modelde kullanılan lipopolisakkaritler (LPS), Gram (-) bakterilerin hücre duvarının bir komponentidir. Fare ve sıçanlarda düşük doz LPS'nin intravenöz, intraperitoneal veya subkutan enjeksiyonunu takiben 18-24 saat içinde oküler inflamasyon gözlenir. Akut ve subakut anterior üveitin incelenmesinde bu model kullanılır. (81,82)

2.8. Oküler Toksoplazmozis Modeli

Oküler toksoplazmozis, zorunlu hücre içi paraziti olan Toksoplazma gondii tarafından oluşturulan, enfeksiyöz üveitlerin en sık nedeni olan ve görmeyi tehdit eden bir hastalıktır. (83) Hastalığın birçok yönünün ele alınmasına yardımcı olmak amacıyla çok sayıda deneysel oküler toksoplazmozis modeli geliştirilmiştir. Bugüne kadar toksoplazmik koryoretinit modeli için kedi, tavşan ve ginepig kullanılmıştır. Son yıllarda ise oküler toksoplazmozisin in vivo modeli için fareler üzerinde odaklanılmıştır. (84)

Oküler toksoplazmozis oluşturmak için intrakarotid, intraoküler, intraperitoneal ve peroral yollar kullanılmıştır. Parazitin intrakarotid enjeksiyonu tavşan ve kedilerde uygulanmış olmakla birlikte, küçük hayvanlarda bu uygulama zordur. (85) Yapılan çalışmalarda en sık kullanılan yöntem intraoküler ve intraperitoneal uygulamalardır. İntraoküler parazit

enjeksiyonu intrakameral, periretinal (pars planadan) veya intraretinal yolla yapılabilir. İlginç olarak, parazitlerin farenin göz yüzeyine uygulanması bile oküler toksoplazmozise neden olabilir. Uygulanması kolay olduğundan ve toksoplazmik koryoretinit modeli başarılı bir şekilde oluşturulduğundan, intraperitoneal enjeksiyon yolu farelerde en sık uygulanan yöntemdir. Bununla birlikte, intraperitoneal parazit inokülasyonu, insanlardaki enfeksiyonun doğal peroral yolunu yansıtmaz. Peroral yol ise nadiren tercih edilen bir yöntemdir. (84) Ayrıca, konjenital oküler toksoplazmozis oluşturarak altta yatan fizyopatolojik mekanizmaları ve bu patolojiyle ilgili yeni tanısal yaklaşımları araştıran çalışmalar da mevcuttur. (86)

2.9. Prematüre Retinopatisi Modeli

Prematüre retinopatisi (PR), doğum haftası ve doğum ağırlığı düşük bebeklerde görülen, retinada anormal damar gelişimi ile karakterize proliferatif bir retinopatidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir. (87) Oluşturulan PR modelleri sayesinde retinadaki fizyolojik ve patolojik damar gelişimiyle ilgili güncel bilgiler elde edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda PR'nin birbirini takip eden iki fazdan oluştuğu anlaşılmıştır. Hiperoksik fazda vasküler endotelial growth faktör (VEGF) azalır ve retinal damarlanma kesintiye uğrar. Bu durumda retina iskemik kalır ve ilave oksijen uygulaması hiperoksiyi daha da artırır, damarlarda obliterasyona neden olur. Daha sonra gelişen hipoksi nedeniyle VEGF salınımı artar ve retinada anormal neovaskülarizasyon başlar. (88)

PR için çeşitli hayvan modelleri mevcuttur. Tüm modellerde yenidoğan, miad doğmuş hayvanlar oksijenle indüklenen retinopati oluşumu için çeşitli protokollerdeki ilave oksijene maruz bırakılmışlardır. (89) Sıçanlar uygun maliyetli olduklarından PR modelleri için tercih edilen deney hayvanlarıdır. Sıçanlarda oluşturulan PR modelleri ile, insanlardakine benzer şekilde etkin bir neovaskülarizasyon ortaya konmuştur. Anjiogenezin genel yönlerini incelemek için kullanılan bu model, son zamanlarda anjiogenik kaskada yer alan spesifik genleri ve moleküler mekanizmaları tanımlamak ve terapötik olarak hedeflemek için kullanılmıştır. (90) Ricci ve Calogero, sıçanları yaşamlarının ilk 5 gününde %80'lik oksijene maruz bıraktıktan sonra 5 gün oda havasında bırakmışlar ve belirgin periferik retinal neovaskülarizasyon gözlemlemişlerdir. (91) Ventresca ve ark. ise sıçanları 10 gün boyunca %80'lik oksijene maruz bıraktıktan sonra 15 gün oda havasında bırakmışlar ve 20 sıçanın 16'sında preretinal neovaskülarizasyon geliştirmiştir. (92)

Oksijenle indüklenen retinopati için en sık kullanılan modellerden biri de 50/10 sıçan modelidir. Bu modelde yenidoğan sıçanlar ilk 48 saat %50'lik oksijene, daha sonra postnatal 15.güne kadar her 24 saatte bir %50-%10 arasında değişen ilave oksijene maruz bırakılırlar. Daha sonra oda havasında tutulan sıçanlara 18.gün enükleasyon yapılarak gerekli incelemelere başlanır. (89,90)

2.10. Fotoreseptör Distrofileri Modeli

Retinitis Pigmentoza (RP), fotoreseptör hücrelerin kaybıyla karakterize, görmede azalma ve körlükle sonuçlanan bir grup kalıtsal nörodejeneratif hastalıktır. Gece körlüğüyle ortaya çıkan RP non-inflamatuvar bilateral, progresif, dejeneratif, pigmenter bir retinopatidir. Önce rodlardaki, daha sonra koni hücrelerindeki kaybı takiben retinada perivasküler pigment birikimi gözlenir. (93)

Retinal dejenerasyonun hayvan modelleri, insanlardaki RP'nin daha iyi anlaşılması ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. (94) Farelerde spontan fotoreseptör distrofileri tanımlanmadığı için, genetik mutasyonlar ile deneysel modeller oluşturulmaktadır. Rd (rodsuz retina veya retinal dejenerasyon) geni taşıyan fareler yaşamlarının erken dönemlerinde retinal dejenerasyon geliştirirler. (95) RP'nin diğer doğal ve transgenik hayvan modelleri mevcut olmakla birlikte, hastalığın progresyonunun daha iyi anlaşılması, hastalık mekanizmalarının analizi ve tedavi geliştirilebilmesi için insan RP'sine benzeyen hayvan modellerinin oluşturulması gerekmektedir. (96)

Genetik modeller dışında, ışık ile fototoksik etki oluşturarak veya kimyasal madde kullanarak yapay bir fotoreseptör hücre hasarı oluşturulabilir. Kimyasal ajanlardan biri olan N-metil-N-nitrozüre (MNU), sitotoksik etki gösteren alkilleyici bir ajandır. Selektif olarak fotoreseptör hücreleri hedeflediği için, RP gibi retinal dejenerasyon modelleri için uygun bir adaydır. İlk olarak 1967 yılında Herrold tarafından Suriye hamsterlerinde kullanılan MNU, daha sonra F344 sıçanlarında, beyaz Japon ve kahverengi Norveç sıçanlarında, BALB/c ve C57BL farelerde, kedilerde ve maymunlarda kullanılmıştır. Tek seferde, 15-75 mg/kg dozunda intraperitoneal uygulanan MNU, 7 gün içinde insandaki RP'ye benzer şekilde apoptozis yoluyla fotoreseptör hücre kaybına neden olmuştur. (97,98)

2.11. Koroidal Neovaskülarizasyon Modeli

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) Avrupa, Amerika ve Avustralya'da ileri yaştaki geri dönüşümsüz görme kaybının önde gelen

sebebini oluşturmaktadır. Neovasküler YBMD'nin ayırt edici özelliği, tedavi edilmediğinde retinal bütünlüğün hızlı ve geri dönüşümsüz bozulmasına neden olan koroidal neovaskülarizasyon (KNV) oluşumudur. Bu nedenle hastalığın gelişimi ve progresyonundaki patofizyolojik mekanizmaları tanımlamak, mevcut tedavi seçeneklerini geliştirmek ve yeni tedavi stratejileri sağlamak amacıyla deneysel KNV modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. (99)

Deneysel KNV oluşumu için en sık uygulanan metod hem maliyet hem de zamanla ilgili avantajlarından dolayı lazer fotokoagülasyonla indüksiyondur. Yeterli eğitim ve pratik uygulamadan sonra tüm lazer prosedürü 10-15 dakika sürmektedir. Pik KNV oluşumu lazer uygulamasından yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Tedavinin tamamlanması, fundus görüntülenmesi ve histolojik analizler için doku toplanmasını içeren tüm protokol 3 hafta kadar sürebilir. (100) Yapılan çalışmalarda ortalama 532 nm dalga boyunda, 100-200 mW gücünde, 50-100 ms süreli ve 50-100 µm spot büyüklüğünde lazer kullanılmıştır. Lazerin etkisiyle Bruch membranında rüptür oluşur ve bu da koroidden subretinal alana doğru yeni kan damarlarının gelişmesine neden olur. (99,101) Yu ve ark.'nın çalışmasında, sıçanlarda VEGF kodlayan rekombinan adenovirüsün subretinal uygulanması ile KNV'nin indüklenebildiği ve VEGF aşırı ekspresyonu floresein anjiyografi, histopatoloji ve immün boyamayla gösterilmiştir. (102)

2.12. Diyabetik Retinopati Modeli

Diyabetik retinopati (DR) diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup gelişmiş ülkelerde körlüğün önde gelen nedenidir. DR, nonproliferatif (NPDR) ve proliferatif (PDR) olmak üzere 2 evreye ayrılır. NPDR (hafif, orta, şiddetli) mikroanevrizmalar, sert ve yumuşak eksüdalar, retinal hemorajiler ve venöz değişikliklerle karakterizedir. PDR'de ise preretinal ve vitreus hemorajileri, neovaskülarizasyon ve fibrovasküler proliferasyon görülür. (103,104)

Köpekler insanlarda görülene en yakın retinal lezyon geliştirmelerine ve domuzlar ile zebra balıkları insanlardakine benzer vasküler ve retinal yapılarla sahip olmasına rağmen, diyabetik retinopati modellerinde en sık kullanılan hayvan kemirgenlerdir. (105) DR'yi indüklemek için kullanılan deneysel yaklaşımlar temel alındığında, bu modeller kimyasal olarak indüklenen, spontan ve genetik olarak oluşturulanlar olarak sınıflandırılabilir. Ancak, DR'nin başlaması ve gelişiminde altta yatan moleküler mekanizmalarla ilgili bilgiler yetersizdir. Çünkü, fenotipik özelliklerin klinik olarak DR patogenezi tam olarak taklit ettiği güvenilir ve uygun diyabetik hayvan modelleri yoktur. (106)

Fare ve sıçanlarda kimyasal kaynaklı DR modeli, araştırmalar için en yaygın kullanılan model haline gelmiştir. Bu model çeşitli sıçan türlerinde streptozosin kullanılarak diyabetin tetiklenmesiyle oluşturulur. (107) Retinanın biyokimyasal ve histopatolojik özelliklerinin sıçan ve fareler arasında, hatta aynı türün farklı cinsleri arasında farklılık gösterdiğini bilmek önemlidir. Örneğın, pigmentli Brown Norveç sıçanlarında, 16 haftalık deney süresi boyunca sürekli retinal vasküler sızıntı gelişirken, albino Sprague-Dawley sıçanlarında tipik olarak diyabetin başlangıcından sonraki 3-10.gün arasında retinal vasküler geçirgenlik artışı görölr. (108)

Fareler ve sıçanlar, insülinle ilişkili bazı genlerdeki mutasyonlar nedeniyle obeziteye yatkınlık ve insülin direnci sonucu spontan diyabet geliştirebilirler. Bu modellerin dezavantajları ise diyabetin yalnızca homozigot veya tek cinsiyette ortaya çıkması sonucu fazla sayıda hayvanın yetiştirilmesi ihtiyacının oluşması ile artan maliyetlerdir. (109)

Zenginleştirilmiş diyet aynı zamanda diyabeti de tetikleyebilir. Örneğın yüksek yağla beslenen farelerde bozulmuş glukoz intoleransı ve insülin direnciyle birlikte erken tip 2 diyabet gelişimi bildirilmiştir. (110) Uzun süre galaktozdan zengin diyetle beslenen kemirgenlerde, kılcal damar kaybı ve perisit kaybı da dahil olmak üzere DR'nin erken aşamalarına benzeyen retinopati geliştiğı bildirilmiştir. (111)

Çeşitli diyabet modelleri geliştirilmiş olmasına rağmen, yalnızca büyük hayvanlarda veya diyabet süresi uzun olan primatlarda, insan DR'nin klinik sınıflandırmasına benzer retina lezyonları gelişmektedir. Diyabetik fareler ve sıçanlarda oluşturulan modeller retinal, nöral ve vasküler değışikliklerin gözlemlenmesine ek olarak, DR'nin temel patogenezinin değerlendirmesinde, yeni moleküler hedeflerin ortaya çıkarılmasında ve faz I/II klinik çalışmalara girmeden önce ilacın güvenliğinin/etkinliğinin değerlendirilmesinde de oldukça kıymetlidir. Bu nedenle kemirgen diyabet modelleri, DR araştırmalarında en popöler hayvan modelleri olmaya devam edecektir.

3. Sonuç

Sonuç olarak oftalmolojide günümüze kadar hastalıkların fizyopatolojisini belirleyip tedavi protokollerini oluşturabilmek amacıyla deney hayvanlarında çeşitli modeller kullanılmıştır. Çalışma planlanırken insan anatomisi ve fizyopatolojisine en yakın homolojiye sahip hayvan seçilerek doğru model kullanılması, deney sonuçlarının anlamlı ve kullanılabilir olması için en önemli basamaktır.

Kaynakça

1. Chan C. *Animal Models of Ophthalmic Diseases*. (Singh AD, ed.). Springer; 2016. doi:10.1007/978-3-319-19434-9
2. Munger RJ. Veterinary ophthalmology in laboratory animal studies. *Vet Ophthalmol*. 2002;5(3):167-175. doi:10.1046/j.1463-5224.2002.00243.x
3. Rahman MM, Kim DH, Park CK, Kim YH. Experimental models, induction protocols, and measured parameters in dry eye disease: Focusing on practical implications for experimental research. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22). doi:10.3390/ijms222212102
4. Webre JM, Hill JM, Nolan NM, et al. Rabbit and mouse models of HSV-1 latency, reactivation, and recurrent eye diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/612316
5. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research. Published online 1995. Accessed August 29, 2023. <https://www.arvo.org/About/policies/arvo-statement-for-the-use-of-animals-in-ophthalmic-and-vision-research/>
6. Uchino M. What we know about the epidemiology of dry eye disease in Japan. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(14 Special Issue):DES1-DES6. doi:10.1167/iovs.17-23491
7. Donthineni PR, Das AV, Basu S. Dry eye disease in children and adolescents in India. *Ocul Surf*. 2020;18(4):777-782. doi:10.1016/j.jtos.2020.07.019
8. Zhu J, Inomata T, Shih KC, et al. Application of Animal Models in Interpreting Dry Eye Disease. *Front Med*. 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.830592
9. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). In: *Ocular Surface*. Vol 5. Ocul Surf; 2007:75-92. doi:10.1016/s1542-0124(12)70081-2
10. Mecum NE, Cyr D, Malon J, Demers D, Cao L, Meng ID. Evaluation of corneal damage after lacrimal gland excision in male and female mice. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(10):3264-3274. doi:10.1167/iovs.18-26457
11. Stevenson W, Chen Y, Lee SM, et al. Extraorbital lacrimal gland excision: A reproducible model of severe aqueous tear-deficient dry eye disease. *Cornea*. 2014;33(12):1336-1341. doi:10.1097/ICO.0000000000000264
12. Skrzypecki J, Tomasz H, Karolina C. Variability of Dry Eye Disease Following Removal of Lacrimal Glands in Rats. In: *Advances in Experimental*

Medicine and Biology. Vol 1153. Adv Exp Med Biol; 2019:109-115. doi:10.1007/5584_2019_348

13. Hakim SG, Schroder C, Geerling G, et al. Early and late immunohistochemical and ultrastructural changes associated with functional impairment of the lachrymal gland following external beam radiation. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(1):65-71. doi:10.1111/j.0959-9673.2006.00456.x

14. Burgalassi S, Panichi L, Chetoni P, Saettone MF, Boldrini E. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes. *Ophthalmic Res*. 1999;31(3):229-235. doi:10.1159/000055537

15. Aicher SA, Hermes SM, Hegarty DM. Denervation of the lacrimal gland leads to corneal hypoalgesia in a novel rat model of aqueous dry eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6981-6989. doi:10.1167/iovs.15-17497

16. Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4223-4229. doi:10.1167/iovs.02-1319

17. Ju Y, Janga SR, Klinngam W, et al. NOD and NOR mice exhibit comparable development of lacrimal gland secretory dysfunction but NOD mice have more severe autoimmune dacryoadenitis. *Exp Eye Res*. 2018;176:243-251. doi:10.1016/j.exer.2018.09.002

18. Dursun D, Wang M, Monroy D, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(3):632-638.

19. Chen W, Zhang X, Zhang J, et al. A murine model of dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1386-1391. doi:10.1167/iovs.07-0744

20. Simsek C, Kojima T, Nagata T, Dogru M, Tsubota K. Changes in murine subbasal corneal nerves after scopolamine-induced dry eye stress exposure. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(2):615-623. doi:10.1167/iovs.18-26318

21. Suwan-Apichon O, Rizen M, Rangsin R, et al. Botulinum toxin B-induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(1):133-139. doi:10.1167/iovs.05-0380

22. Huang W, Tourmouzis K, Perry H, Honkanen R, Rigas B. Animal models of dry eye disease: Useful, varied and evolving (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1-10. doi:10.3892/etm.2021.10830

23. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964-973. doi:10.1001/jama.296.8.964

24. Hendricks RL, Yun H, Rowe AM, Carroll KL. Animal Models of Herpes Keratitis. In: *Essentials in Ophthalmology.* ; 2016:1-10. doi:10.1007/978-3-319-19434-9_1

25. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf.* 2019;17(1):40-49. doi:10.1016/j.jtos.2018.10.002

26. Metcalf JF, Hamilton DS, Reichert RW. Herpetic keratitis in athymic (nude) mice. *Infect Immun.* 1979;26(3):1164-1171. doi:10.1128/iai.26.3.1164-1171.1979

27. Fenton RR, Molesworth-Kenyon S, Oakes JE, Lausch RN. Linkage of IL-6 with neutrophil chemoattractant expression in virus-induced ocular inflammation. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(3):737-743.

28. Calonge M, Siemasko KF, Stern ME. Animal models of ocular allergy and their clinical correlations. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3(4):345-351. doi:10.1007/s11882-003-0097-3

29. Bundoc VG, Keane-Myers A. Animal models of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(5):375-379. doi:10.1097/00130832-200310000-00010

30. Fernandez A, Asbell P, Roy N. Emerging therapies targeting eosinophil-mediated inflammation in chronic allergic conjunctivitis. *Ocul Surf.* 2022;26:191-196. doi:10.1016/j.jtos.2022.08.004

31. Labib BA, Chigbu DI. Therapeutic Targets in Allergic Conjunctivitis. *Pharmaceuticals.* 2022;15(5):547. doi:10.3390/ph15050547

32. Khosravi E, Elena PP, Hariton C. Allergic conjunctivitis and uveitis models: Reappraisal with some marketed drugs. *Inflamm Res.* 1995;44(1):47-54. doi:10.1007/BF01630487

33. Groneberg DA, Bielory L, Fischer A, Bonini S, Wahn U. Animal models of allergic and inflammatory conjunctivitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2003;58(11):1101-1113. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00326.x

34. Bayer A, Uludağ HA, Sobaci G, Mutlu FM. Comparison of antiallergic drugs in an experimental model of ocular anaphylaxis. *Ophthalmologica.* 2003;217(2):119-123. doi:10.1159/000068551

35. Oda M, Azuma T. Reevaluation of stoichiometry and affinity/avidity in interactions between anti-hapten antibodies and mono- or multi-valent antigens. *Mol Immunol.* 2000;37(18):1111-1122. doi:10.1016/S0161-5890(01)00028-1

36. Friedlaender MH. Conjunctivitis of allergic origin: Clinical presentation and differential diagnosis. *Surv Ophthalmol.* 1993;38(SUPPL. 2):105-114. doi:10.1016/0039-6257(93)90035-6

37. Bonini S, Bonini S, Vecchione A, Nairn DM, Allansmith MR, Balsano F. Inflammatory changes in conjunctival scrapings after allergen provocation in humans. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(3 PART 1):462-469. doi:10.1016/0091-6749(88)90020-6
38. Cursiefen C, Rummelt C, Jünemann A, et al. Absence of blood and lymphatic vessels in the developing human cornea. *Cornea.* 2006;25(6):722-726. doi:10.1097/01.ico.0000214230.21238.3d
39. Feizi S, Azari AA, Safapour S. Therapeutic approaches for corneal neovascularization. *Eye Vis.* 2017;4(1). doi:10.1186/s40662-017-0094-6
40. Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular neovascularization: An epidemiologic review. *Surv Ophthalmol.* 1998;43(3):245-269. doi:10.1016/S0039-6257(98)00035-6
41. Choi H, Phillips C, Oh JY, et al. Comprehensive Modeling of Corneal Alkali Injury in the Rat Eye. *Curr Eye Res.* 2017;42(10):1348-1357. doi:10.1080/02713683.2017.1317817
42. Chung J -H, Fagerholm P, Lindström B. The behaviour of corneal epithelium following a standardized alkali wound. *Acta Ophthalmol.* 1987;65(5):529-537. doi:10.1111/j.1755-3768.1987.tb07036.x
43. Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12(4):242-249. doi:10.1097/00055735-200108000-00002
44. Alves da Costa T, Lang J, Torres RM, Pelanda R. The development of human immune system mice and their use to study tolerance and autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100021. doi:10.1016/j.jtauto.2019.100021
45. van der Weyden L, White JK, Adams DJ, Logan DW. The mouse genetics toolkit: Revealing function and mechanism. *Genome Biol.* 2011;12(6):1-11. doi:10.1186/gb-2011-12-6-224
46. Ueda T, Ueda T, Fukuda S, et al. Lipid hydroperoxide-induced tumor necrosis factor (TNF)- α , vascular endothelial growth factor and neovascularization in the rabbit cornea: Effect of TNF inhibition. *Angiogenesis.* 1998;1(2):174-184. doi:10.1023/a:1018377621102
47. Conners MS, Urbano F, Vafeas C, Stoltz RA, Dunn MW, Schwartzman ML. Alkali burn-induced time-dependent synthesis of 12-HETE enantiomers in rabbit corneal epithelium. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(3):1963-1971.
48. Papathanassiou M, Theodossiadis PG, Liarakos VS, Rouvas A, Giarmellos-Bourboulis EJ, Vergados IA. Inhibition of Corneal Neovasculariza-

tion by Subconjunctival Bevacizumab in an Animal Model. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(3). doi:10.1016/j.ajo.2007.11.003

49. Kim TI, Kim SW, Kim S, Kim T, Kim EK. Inhibition of experimental corneal neovascularization by using subconjunctival injection of bevacizumab (Avastin). *Cornea.* 2008;27(3):349-352. doi:10.1097/ICO.0b013e31815cf67d

50. Williams KA, Grutzmacher RD, Roussel TJ, Coster DJ. A comparison of the effects of topical cyclosporine and topical steroid on rabbit corneal allograft rejection. *Transplantation.* 1985;39(3):242-244. doi:10.1097/00007890-198503000-00004

51. Ferrari G, Bignami F, Giacomini C, Franchini S, Rama P. Safety and efficacy of topical infliximab in a mouse model of ocular surface scarring. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(3):1680-1688. doi:10.1167/iovs.12-10782

52. Saika S, Ikeda K, Yamanaka O, et al. Therapeutic effects of adenoviral gene transfer of bone morphogenic protein-7 on a corneal alkali injury model in mice. *Lab Invest.* 2005;85(4):474-486. doi:10.1038/labinvest.3700247

53. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal.* 2021;9(2):e144-e160. doi:10.1016/S2214-109X(20)30489-7

54. Roshia DS, Ng JQ, Morlet N, et al. Cataract surgery practice and endophthalmitis prevention by Australian and New Zealand ophthalmologists. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006;34(6):535-544. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01276.x

55. Talbot WS, Hopkins N. Zebrafish mutations and functional analysis of the vertebrate genome. *Genes Dev.* 2000;14(7):755-762. doi:10.1101/GAD.14.7.755

56. Lim JC, Vorontsova I, Martis RM, Donaldson PJ. Animal Models in Cataract Research. In: Conn PM, ed. *Animal Models for the Study of Human Disease: Second Edition.* 2nd ed. Academic Press; 2017:103-116. doi:10.1016/B978-0-12-809468-6.00004-8

57. Lim JC, Umaphathy A, Donaldson PJ. Tools to fight the cataract epidemic: A review of experimental animal models that mimic age related nuclear cataract. *Exp Eye Res.* 2016;145:432-443. doi:10.1016/j.exer.2015.09.007

58. Xiao W, Chen X, Li W, et al. Quantitative analysis of injury-induced anterior subcapsular cataract in the mouse: A model of lens epithelial cells

proliferation and epithelial-mesenchymal transition. *Sci Rep.* 2015;5(1):1-9. doi:10.1038/srep08362

59. Shearer TR, Ma H, Fukiage C, Azuma M. Selenite nuclear cataract: review of the model. *Mol Vis.* 1997;3:8. Accessed September 2, 2023. <https://europepmc.org/article/med/9238097>

60. Takehana M. Hereditary cataract of the Nakano mouse. *Exp Eye Res.* 1990;50(6):671-676. doi:10.1016/0014-4835(90)90112-8

61. Kador PF, Fukui HN, Fukushi S, Jernigan HM, Kinoshita JH. Philly mouse: A new model of hereditary cataract. *Exp Eye Res.* 1980;30(1):59-68. doi:10.1016/0014-4835(80)90124-4

62. Kinoshita JH. A thirty year journey in the polyol pathway. *Exp Eye Res.* 1990;50(6):567-573. doi:10.1016/0014-4835(90)90096-D

63. Mizuno A, Toshima S, Mori Y. Confirmation of lens hydration by Raman spectroscopy. *Exp Eye Res.* 1990;50(6):647-649. doi:10.1016/0014-4835(90)90108-7

64. Gong X, Li E, Klier G, et al. Disruption of $\alpha 3$ connexin gene leads to proteolysis and cataractogenesis in mice. *Cell.* 1997;91(6):833-843. doi:10.1016/S0092-8674(00)80471-7

65. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. 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

66. Casson RJ, Chidlow G, Wood JPM, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: Clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(4):341-349. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02773.x

67. Vecino E, C. S. Glaucoma Animal Models. In: *Glaucoma - Basic and Clinical Concepts.* ; 2011. doi:10.5772/18498

68. Morrison JC, Moore CG, Deppmeier LMH, Gold BG, Meshul CK, Johnson EC. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. *Exp Eye Res.* 1997;64(1):85-96. doi:10.1006/exer.1996.0184

69. Morrison JC, Nylander KB, Lauer AK, Cepurna WO, Johnson E. Glaucoma drops control intraocular pressure and protect optic nerves in a rat model of glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(3):526-531.

70. Ueda J, Sawaguchi S, Hanyu T, et al. Experimental glaucoma model in the rat induced by laser trabecular photocoagulation after an intracameral injection of india ink. *Jpn J Ophthalmol.* 1998;42(5):337-344. doi:10.1016/S0021-5155(98)00026-4

71. Biermann J, van Oterendorp C, Stoykow C, et al. Evaluation of intraocular pressure elevation in a modified laser-induced glaucoma rat model. *Exp Eye Res.* 2012;104:7-14. doi:10.1016/j.exer.2012.08.011

72. Belforte N, Sande PH, de Zavalía N, Dorfman D, Rosenstein RE. Therapeutic benefit of radial optic neurotomy in a rat model of glaucoma. *PLoS One.* 2012;7(3):e34574. doi:10.1371/journal.pone.0034574

73. John SWM, Smith RS, Savinova O V, et al. Essential iris atrophy, pigment dispersion, and glaucoma in DBA/2J mice. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(6):951-962.

74. Lee RW, Nicholson LB, Sen HN, et al. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol.* 2014;36(5):581-594. doi:10.1007/s00281-014-0433-9

75. Lyon F, Gale RP, Lightman S. Recent developments in the treatment of uveitis: An update. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(5):609-616. doi:10.1517/14728220902852570

76. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004;111(3):491-500. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.014

77. Levy RA, De Andrade FA, Foeldvari I. Cutting-edge issues in autoimmune uveitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):214-223. doi:10.1007/s12016-011-8267-x

78. Gery I, Mochizuki M, Nussenblatt RB. Retinal specific antigens and immunopathogenic processes they provoke. *Prog Retin Res.* 1986;5(C):75-109. doi:10.1016/0278-4327(86)90006-4

79. Agarwal RK, Caspi RR. Rodent models of experimental autoimmune uveitis. *Methods Mol Med.* 2004;102:395-419. doi:10.1385/1-59259-805-6:395

80. Chan CC, Caspi RR, Ni M, et al. Pathology of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *J Autoimmun.* 1990;3(3):247-255. doi:10.1016/0896-8411(90)90144-H

81. Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, Egbert PR. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature.* 1980;286(5773):611-613. doi:10.1038/286611a0

82. Papotto PH, Marengo EB, Sardinha LR, Goldberg AC, Rizzo LV. Immunotherapeutic strategies in autoimmune uveitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):909-916. doi:10.1016/j.autrev.2014.05.003

83. Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res.* 2014;39:77-106. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.12.005

84. Dukaczewska A, Tedesco R, Liesenfeld O. Experimental models of ocular infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Microbiol Immunol*. 2015;5(4):293-305. doi:10.1556/1886.2015.00045
85. Davidson MG, Lappin MR, English R V, Tompkins MB. A feline model of ocular toxoplasmosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(13):3653-3660.
86. Lahmar I, Guinard M, Sauer A, et al. Murine neonatal infection provides an efficient model for congenital ocular toxoplasmosis. *Exp Parasitol*. 2010;124(2):190-196. doi:10.1016/j.exppara.2009.09.010
87. Isaza G, Arora S, Bal M, Chaudhary V. Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors among premature infants at a neonatal intensive care unit in Canada. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50(1):27-32. doi:10.3928/01913913-20121127-02
88. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. In: *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement*. Vol 91. Acta Paediatr Suppl; 2001:26-28. doi:10.1111/j.1651-2227.2002.tb00157.x
89. Simmons MA, Cheng A V., Becker S, Gerkin RD, Hartnett ME. Automatic analysis of the retinal avascular area in the rat oxygen induced retinopathy model. *Mol Vis*. 2018;24:767-777. Accessed September 2, 2023. / pmc/articles/PMC6382473/
90. Barnett JM, Yanni SE, Penn JS. The development of the rat model of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol*. 2010;120(1):3-12. doi:10.1007/s10633-009-9180-y
91. Ricci B, Calogero G. Oxygen-induced retinopathy in newborn rats: Effects of prolonged normobaric and hyperbaric oxygen supplementation. *Pediatrics*. 1988;82(2):193-198. doi:10.1542/peds.82.2.193
92. Ventresca MR, Gonder JR, Tanswell AK. Oxygen-induced proliferative retinopathy in the newborn rat. In: *Canadian Journal of Ophthalmology*. Vol 25. ; 1990:186-189. Accessed September 2, 2023. <https://europepmc.org/article/med/2354394>
93. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;368(9549):1795-1809. doi:10.1016/S0140-6736(06)69740-7
94. Dalke C, Graw J. Mouse mutants as models for congenital retinal disorders. *Exp Eye Res*. 2005;81(5):503-512. doi:10.1016/j.exer.2005.06.004
95. Nambu H, Yuge K, Shikata N, Tsubura A, Matsuzawa A. Fas-independent Apoptosis of Photoreceptor Cells in C3H Mice. *Exp Anim*. 1996;45(4):309-315. doi:10.1538/expanim.45.309

96. Rivas MA, Vecino E. Animal models and different therapies for treatment of retinitis pigmentosa. *Histol Histopathol.* 2009;24(10):1295-1322. doi:10.14670/HH-24.1295

97. Tsubura A, Yoshizawa K, Kuwata M, Uehara N. Animal models for retinitis pigmentosa induced by MNU; disease progression, mechanisms and therapeutic trials. *Histol Histopathol.* 2010;25(7):933-944. doi:10.14670/HH-25.933

98. Herrold KMD. Pigmentary Degeneration of the Retina Induced by N-Methyl-N-Nitrosourea: An Experimental Study in Syrian Hamsters. *Arch Ophthalmol.* 1967;78(5):650-653. doi:10.1001/archophth.1967.00980030652017

99. Fabian-Jessing BK, Jakobsen TS, Jensen EG, et al. Animal Models of Choroidal Neovascularization: A Systematic Review. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2022;63(9). doi:10.1167/iovs.63.9.11

100. Zhao M, Xie W, Hein TW, Kuo L, Rosa RH. Laser-Induced Choroidal Neovascularization in Rats. In: *Methods in Molecular Biology.* Vol 2319. Methods Mol Biol; 2021:77-85. doi:10.1007/978-1-0716-1480-8_9

101. Pennesi ME, Neuringer M, Courtney RJ. Animal models of age related macular degeneration. *Mol Aspects Med.* 2012;33(4):487-509. doi:10.1016/j.mam.2012.06.003

102. Yu MJT, Shen WY, Lai MC, Constable IJ, Papadimitriou JM, Rakoczy PE. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in abnormal vascular changes in the adult rat eye. *Growth Factors.* 2000;17(4):301-312. doi:10.3109/089771900009028973

103. Lai CM, Dunlop SA, May LA, et al. Generation of transgenic mice with mild and severe retinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7):911-916. doi:10.1136/bjo.2004.059089

104. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. In: *The Lancet.* Vol 376. Elsevier B.V.; 2010:124-136. doi:10.1016/S0140-6736(09)62124-3

105. Olivares AM, Althoff K, Chen GF, et al. Animal Models of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10). doi:10.1007/s11892-017-0913-0

106. Cai X, McGinnis JF. Diabetic Retinopathy: Animal Models, Therapies, and Perspectives. *J Diabetes Res.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/3789217

107. Robinson R, Barathi VA, Chaurasia SS, Wong TY, Kern TS. Update on animal models of diabetic retinopathy: From molecular approaches to mice and higher mammals. *DMM Dis Model Mech.* 2012;5(4):444-456. doi:10.1242/dmm.009597

108. Zhang SX, Ma JX, Sima J, et al. Genetic difference in susceptibility to the blood-retina barrier breakdown in diabetes and oxygen-induced retinopathy. *Am J Pathol.* 2005;166(1):313-321. doi:10.1016/S0002-9440(10)62255-9
109. Olivares AM, Althoff K, Chen GF, et al. Animal Models of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10). doi:10.1007/s11892-017-0913-0
110. Winzell MS, Ahren B. The high-fat diet-fed mouse: A model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. In: *Diabetes.* Vol 53. Diabetes; 2004. doi:10.2337/diabetes.53.suppl_3.S215
111. Kern TS, Engerman RL. Comparison of retinal lesions in alloxan-diabetic rats and galactose-fed rats. *Curr Eye Res.* 1994;13(12):863-867. doi:10.3109/02713689409015087

