



www.ofthalmoloji.org

ISSN 1300-0659

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY **TJO**

Özgün Araştırmalar

İlerleyici Keratokonus Hastalarında Kollajen Çapraz Bağlama Sonrası Kornea Biyomekaniğindeki Değişimlerin Oküler Cevap Analizörü ile Değerlendirilmesi

Raciha Beril Küçümen ve ark; İstanbul, İzmir, Türkiye

Uzun Süreli Yumuşak Kontakt Lens Kullanımı Kornea ve Ön Kamara Ölçümlerini Etkiler mi?

Cemal Çavdarlı ve Pınar Topçu-Yılmaz; Ankara, Türkiye

Penetran Keratoplasti Yapılan Keratokonuslu Gözlerin Biyomekanik Özellikleri

Hamidu Gobeka ve ark; İzmir, Türkiye

Fovea ve Optik Diskin Anatomik Pozisyonu Glukomda Optik Koherens Tomografi Sonuçlarını Etkiler mi?

Zerrin Tuncer ve Mitat Altuğ; İstanbul, Türkiye

Pupilla Işık Yanıtını Karakterize Etmek için Tasarlanmış Özel Yapım Bir Pupilometre Sistemi

Nefati Kıyloğlu ve ark; Aydın, Türkiye

Retina Pigment Epiteli Hücre Kültürüne Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü İlaçlarının Etkilerinin Değerlendirilmesi

Mustafa Şahiner ve ark; Kayseri, Türkiye

Derleme

Glukomda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Gábor Holló; Budapeşte, Macaristan

Olgu Sunumları

Nörosarkoidoz ile İlişkili Optik Nöropati ve Maküler İskemi: Olgu Sunumu

Burak Tanyıldız ve ark; İstanbul, Türkiye

Guillain-Barré Sendromu ile Olası İlişkili Papilloflebit Olgusu

Müge Çoban Karataş ve Merih Soylu; Ankara, Adana, Türkiye

Koroidal Neovasküler Membran Gelişen Sempatik Oftalmili Olguda Sistemik Tedaviye İlave İntravitreal Afibersept Uygulaması

Ali Osman Saatçi ve ark; İzmir, Türkiye

Ailevi Eksudatif Vitreoretinopati Bir Olgu ve Aile İncelemesi

Hazan Gül Kahraman ve ark; İzmir, Türkiye

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

Baş Editör

DR. MURAT İRKEÇ

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

İlgi Alanı: Kornea ve Oküler Yüze Hastalıkları, Glukom, Alerji ve İmmünoloji

E-mail: mirkec@hacettepe.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8892-4811

Editör Yardımcıları

DR. TOMRİS ŞENGÖR

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İlgi Alanı: Kornea ve Oküler Yüze Hastalıkları, Kontakt Lens

E-posta: tomris.sengor@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9436-5582

DR. SAİT EĞRİLMEZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

İlgi Alanı: Kornea ve Oküler Yüze Hastalıkları, Kontakt Lens, Refraksiyon, Katarakt ve Refraktif Cerrahi

E-mail: saitegrilmez@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6971-527X

DR. ÖZLEM YILDIRIM

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

İlgi Alanı: Uvea, Tıbbi Retina, Glukom

E-mail: dryildirimoz@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3773-2497

DR. BANU BOZKURT

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

İlgi Alanı: Kornea ve Oküler Yüze Hastalıkları, Glukom, Alerji ve İmmünoloji

E-mail: drbanubozkurt@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9847-3521

İstatistik Danışmanı

AHMET DİRİCAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilşimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İngilizce Dil Editörü

JACQUELINE RENEE GUTENKUNST, Maryland, ABD

Yayınevi / Publishing House

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sokak No: 21,
34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Baskı: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 (212) 280 00 09

Baskı Tarihi: Eylül 2018 Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın

ISSN: 1300-0659 E-ISSN: 2147-2661

Yayın Kurulu

Yonca Aydın Akova,

Bayındır Kavaklıdere Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Mustafa Kemal Arıcı,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kamil Bilgihan,

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

İzzet Can,

Göz Hastalıkları Bölümü, Bağımsız Doktor, Ankara, Türkiye

Jose M. Benitez-del-Castillo,

Madrid Complutense Üniversitesi, San Carlos Kliniği, Madrid, İspanya

Murat Doğru,

Keio Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokyo, Japonya

Şansal Gedik,

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Ömür Uçakhan Gündüz,

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

Banu Melek Hoşal,

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

Sibel Çalışkan Kadayıfçılar,

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

Murat Karaçorlu,

İstanbul Retina Enstitüsü, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sarper Karaküçük,

Anadolu Sağlık Merkezi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Hayyam Kıratlı,

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

Anastasios G.P. Konstas,

Aristotle Thessaloniki Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Selanik, Yunanistan

Anat Loewenstein,

Tel Aviv Üniversitesi, Tel Aviv Tıp Merkezi, Sackler Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tel Aviv, İsrail

Mehmet Cem Mocan,

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

Pinar Aydın O'dwyer,

Göz Hastalıkları Bölümü, Bağımsız Doktor, Ankara, Türkiye

Şengül Özdek,

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

Hakan Özdemir,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Banu Turgut Öztürk,

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Seyhan Bahar Özkan,

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Afsun Şahin,

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

H. Nida Şen,

George Washington Üniversitesi, Ulusal Göz Enstitüsü, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Washington, ABD

İlknur Tuğal Tutkun,

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

Nilgün Yıldırım,

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Nurşen Yüksel,

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

Türk Oftalmoloji Dergisi, Türk Oftalmoloji Derneği'nin resmi yayın organıdır.

Türk Oftalmoloji Derneği Adına İmtiyaz Sahibi

T. Reha Ersöz,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

HAKKIMIZDA

Türk Oftalmoloji Derneği'nin süreli, bilimsel ve tek yayın organı olan Türk Oftalmoloji Dergisi, Ocak 1929 tarihinde yayın hayatına başlamıştır. Türk oftalmologlarının çalışmalarını uluslararası bilim dünyasına tanıtmak amacıyla ilk yıllarda Türkçe ve Fransızca yayınlanan dergimiz, çeşitli olanaksızlıklar nedeniyle bazı dönemlerde yayın hayatına ara vermek zorunda kalmıştır. 1971 yılından itibaren kesintisiz olarak yayınlanan Türk Oftalmoloji Dergisi, oftalmoloji ile ilgili tüm konularda, Türkçe ve İngilizce dillerinde, bağımsız ve önyargısız tek-kör hakemlik ilkeleri ile değerlendirilerek kabul edilmiş eserleri yayınlar. Dergi düzenli aralıklarla yılda altı sayı olarak basılır, gereksinim duyulur ise özel sayılar da çıkarılır.

Türk Oftalmoloji Dergisi'nin hedefi, oftalmoloji konusunda uluslararası düzeyde, nitelikli ve özgün araştırmaları düzenli aralıklarla yayınlamaktır. Bununla birlikte, derleme yazıları, olgu sunumları, editör görüşü, editöre mektuplar, eğitim yazıları ve kongre/toplantı duyuruları da yayınlanır.

Göz Hastalıkları alanlarında çalışan hekimler ve bu konulara ilgi duyan diğer tüm sağlık profesyonelleri derginin hedef kitlesini oluşturmaktadır.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Türk Oftalmoloji Dergisi **PubMed Central (PMC)**, **Web of Science-Emerging Sources Citation Index (ESCI)**, **Scopus**, **TÜBİTAK/ULAKBİM**, **Directory of Open Access Journals (DOAJ)**, **EBSCO Database**, **CINAHL**, **Proquest**, **Gale/Cengage Learning**, **Index Copernicus**, **J-Gate**, **Türk Medline** ve **Türk Ahf Dizini** tarafından indekslenir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Abone İşlemleri

Türk Oftalmoloji Dergisi, Türk Oftalmoloji Derneği üyelerine ücretsiz gönderilir. Adres değişiklikleri bağlı olduğu şube ve yazı işleri sorumlusuna derhal bildirilmelidir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, yazı işleri sorumlusuna müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.ofthalmoloji.org adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiyne abone olmak isteyen kişiler Türk Oftalmoloji Derneği'ne başvurmalıdır.

Üyelik İşlemleri

Türk Oftalmoloji Derneği

Banka Hesabı: Yapı Kredi Bankası, Şehremini Şubesi 65774842

IBAN: TR 10 0006 7010 0000 0065 7748 42

Yıllık Abone: Yurt içi: 100.-TL (KDV Dahil)

Yurt Dışı: 100 USD (Tax Incl.)

Yazışma Adresi

Baş Editör, Prof. Dr. Murat İrkeç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
06100 Sıhhiye / Ankara

Tel: +90 212 801 44 36/37 Fax: +90 212 801 44 39

E-posta: mirkec@hacettepe.edu.tr

Sekreteryaya, Arzu Sevdasız

E-posta: dergi@ofthalmoloji.org - sekreter@ofthalmoloji.org

Adres: Avrupa Konutları Kale, Maltepe Mah. Yedikule Çırpıcı Yolu Sk.

9. Blok No: 2 Kat:1 Ofis:1 Zeytinburnu-İstanbul-Türkiye

Tel: +90 212 801 44 36/37 Fax: +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: www.ofthalmoloji.org

İzinler

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Murat İrkeç

Adres: Avrupa Konutları Kale, Maltepe Mah. Yedikule Çırpıcı Yolu Sk.

9. Blok No: 2 Kat:1 Ofis:1 Zeytinburnu-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 801 44 36/37 Fax: +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: www.ofthalmoloji.org

E-posta: dergi@ofthalmoloji.org - sekreter@ofthalmoloji.org

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editörüne yapılmalıdır.

Adres: Avrupa Konutları Kale, Maltepe Mah. Yedikule Çırpıcı Yolu Sk.

9. Blok No: 2 Kat:1 Ofis:1 Zeytinburnu-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 801 44 36/37 Fax: +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: www.ofthalmoloji.org

E-posta: dergi@ofthalmoloji.org - sekreter@ofthalmoloji.org

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve www.ofthalmoloji.org web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Türk Oftalmoloji Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Dergimizde acid-free kağıt kullanılmaktadır.

Bu eser Creative Commons Atınlı-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

İÇİNDEKİLER

Özgün Araştırmalar

- 160 İlerleyici Keratokonus Hastalarında Kollajen Çapraz Bağlama Sonrası Kornea Biyomekaniğindeki Değişimlerin Oküler Cevap Analizörü ile Değerlendirilmesi
Raciha Beril Küçümen, Berna Şahan, Canan Aslı Yıldırım, Ferda Çiftçi; İstanbul, İzmir, Türkiye
- 166 Uzun Süreli Yumuşak Kontakt Lens Kullanımı Kornea ve Ön Kamara Ölçümlerini Etkiler mi?
Cemal Çavdarlı, Pınar Topçu-Yılmaz; Ankara, Türkiye
- 171 Penetran Keratoplasti Yapılan Keratokonuslu Gözlerin Biyomekanik Özellikleri
Hamidu Gobeka, Özlem Barut Selver, Melis Palamar Onay, Sait Eğrilmez, Ayşe Yağcı; İzmir, Türkiye
- 178 Fovea ve Optik Diskin Anatomik Pozisyonu Glukomda Optik Koherens Tomografi Sonuçlarını Etkiler mi?
Zerrin Tuncer, Mitat Altuğ; İstanbul, Türkiye
- 185 Pupilla Işık Yanıtını Karakterize Etmek için Tasarlanmış Özel Yapım Bir Pupilametre Sistemi
Nefati Kıyılıoğlu, Mahmut Alp Kılıç, Tolga Kocatürk, Seyhan Bahar Özkan, Mehmet Bilgen; Aydın, Türkiye
- 190 Retina Pigment Epiteli Hücre Kültürüne Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü İlaçlarının Etkilerinin Değerlendirilmesi
Mustafa Şahiner, Dilek Bahar, Ayşe Öner, Zeynep Burçin Gönen, Metin Ünlü, Duygu Gülmez Sevim, Çağatay Karaca, Galip Ertuğrul Mirza; Kayseri, Türkiye

Derleme

- 196 Glukomda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
Gábor Holló; Budapeşte, Macaristan

Olgu Sunumları

- 202 Nörosarkoidoz ile İlişkili Optik Nöropati ve Maküler İskemi: Olgu Sunumu
Burak Tanyıldız, Gizem Doğan, Nilüfer Zorlutuna Kaymak, Mehmet Engin Tezcan, Ahmet Kasım Kılıç, Sevda Şener Cömert, Aysu Karatay Arsan; İstanbul, Türkiye
- 206 Guillain-Barré Sendromu ile Olası İlişkili Papilloflebit Olgusu
Müge Çoban Karataş, Merih Soylu; Ankara, Adana, Türkiye
- 209 Koroidal Neovasküler Membran Gelişen Sempatik Oftalmili Olguda Sistemik Tedaviye İlave İntravitreal Aflibersept Uygulaması
Ali Osman Saatçi, Ziya Ayhan, Şefik Can İpek, Meltem Söylev Bajın; İzmir, Türkiye
- 212 Ailevi Eksudatif Vitreoretinopatili Bir Olgu ve Aile İncelemesi
Hazan Gül Kahraman, Feray Koç, Nazife Sefi Yurdakul; İzmir, Türkiye

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

EDITÖRDEN

Bir bakışta 2018 yılı 4. sayı;

Dergimizin bu sayısında, oftalmolojinin farklı alanlarından seçtiğimiz ve ilginizi çekeceğinizi düşündüğümüz kornea, kontakt lens, glokom, retina ve nörooftalmoloji konularında güncel 6 özgün araştırma, 1 derleme ve 4 olgu sunumu yer almaktadır.

Keratokonus, korneada incelleme ve konileşme ile karakterize ilerleyebilen ve enflamatuvar olmayan dejeneratif bir hastalıktır. Kollajen çapraz bağlama (KÇB), ilerleyici keratokonus olgularında hastalığı durdurma amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Küçümen ve ark. ilerleyici keratokonusu olan 30 hastanın 35 gözünü dahil ettikleri çalışmada, KÇB sonrası korneada oluşan biyomekanik değişiklikleri Oküler Cevap Analizörü (ORA) ile değerlendirmişler ve kornea histerezi ve kornea direnç faktöründe istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselme, merkez kornea kalınlığında ise bir düşüş tespit etmişlerdir (bakınız sayfa 160-165).

Çavdarlı ve Topçu-Yılmaz 12 ay boyunca her gün kullanılan yüksek oksijen geçirgen ve daha düşük modülülü silikon hidrojel sferik ve torik yumuşak kontakt lenslerin kornea ve ön kamara parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını saptamışlardır (bakınız sayfa 166-170).

Gobeka ve ark. çalışmalarında bir gözlerinden penetrant keratoplasti (PKP) ameliyatı geçiren keratokonuslu olguların her iki gözlerinin kornea biyomekanik parametrelerini ORA ile karşılaştırmışlar ve korneal histerezi, korneal rezistans faktör, kornea korele göziçi basıncı (GİB), Goldmann korele GİB, aplanasyonla ölçülen GİB ve santral kornea kalınlığını keratoplasti yapılan gözde diğer göze göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuş ve PKP sonrası kornea biyomekanik özelliklerin normal değerlere ulaştığını bildirmişlerdir (bakınız sayfa 171-177).

Optik koherens tomografi (OKT), peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve optik sinir başından (OSB) objektif ve tekrarlanabilir ölçümler alan ve glokomun erken tanısında ve progresyon takibinde yapısal tahribatı gösteren en önemli görüntüleme cihazlarından biridir. Spektral domain OKT Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) üzerindeki fovea-disk (FoDi) hizalama yazılımı sayesinde RSLT kalınlık ölçümleri yapılırken otomatik olarak fovea ve optik disk kenarları belirlenmekte, daha sonra OSB merkezi ile foveayı birleştiren çizginin oluşturduğu

anatomik eksene göre kadranslar belirlenerek RSLT kalınlık ölçümü yapılmakta; böylece rotasyon kaynaklı hatalar ortadan kaldırılmış olmaktadır. Tuncer ve Altuğ yaptıkları çalışmada yeni FoDi yazılımı ile glokomlu veya glokom şüphesi olan 133 bireyin 260 gözünde fovea merkezi ile OSB merkezini birleştiren eksen ile OSB merkezinden geçen horizontal eksen arasındaki açının kişiler arası farklılık oranını araştırmışlardır. Fovea-disk çizgisinin horizontal çizgiye göre yerleşim açısı (FoDi açısı) $-24,40^\circ$ ile $+11,60^\circ$ arasında değişmekte olup ortalaması $-6,43 \pm 4,9^\circ$ olarak bulunmuştur. Yazarlar glokomlu bireylerde anatomik eksen ile horizontal eksen arasında tespit edilen farklılığın RSLT kalınlık ölçümlerini etkileyebileceğini ve glokomun erken tanısında hatalı sonuçlara yol açabileceğini belirtmişlerdir (bakınız sayfa 178-184).

Kıyılıoğlu ve ark. pupil ışık refleksinin değerlendirilmesi için geliştirdikleri yeni bir pupilometri sistemini tanıttıkları bu çalışmalarında, infrared ve beyaz ışığın pupil dışında kalan yansımaları ile elde edilen video görüntülerinde pupil alanının doğru bir şekilde ölçülebildiğini ve alınan ölçümlerin tekrarlanabilirliklerinin kısa 1 saniye ve uzun 2 saniye süreli uyarımlar için %87,8 ve %86,8 olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte yazarlar düzeneğin düşük maliyetli bir alternatif haline getirilmesi için daha fazla geliştirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (bakınız sayfa 185-189).

Vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A), anjiyogenezin ana medyatörüdür ve retinanın vasküler hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artması ile ilişkilidir. Anti-VEGF ajanlar intravitreal uygulandığında çeşitli VEGF tiplerini bloke eder, yeni oluşan kan damarı duvarlarının geçirgenliğini azaltır ve retina tabakalarında ödemin azalmasına yol açar. Şahiner ve ark. bu çalışmalarında Yeni Zelanda beyaz tavşanlarından enükleasyon yöntemi ile elde edilen gözlerden izole edilen retina pigment epitel (RPE) hücre kültürlerinde aflibercept (0,5 mg/mL), bevacizumab (0,3125) ve ranibizumab (0,125 mg/mL) uygulamışlar ve 72 saat sonunda canlılık, apoptozis, proliferasyon ve senesens açısından değerlendirerek sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Aflibercept grubunda apoptoziste azalma ve canlılıkta artış görülürken ($p < 0,05$), bevacizumab ve ranibizumab gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde apoptoziste artış ve canlılıkta azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). Proliferasyon ve senesens üzerine

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

EDITÖRDEN

etkileri değerlendirildiğinde ise gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (bakınız sayfa 190-195).

Bu sayımız için glokom görüntülemesinde literatürde çok sayıda çalışması olan Gábor Holló optik koherans tomografi anjiyografinin (OKTA) glokomdaki güncel ve olası gelecek uygulamalarını kapsayan geniş bir derleme hazırlamıştır. OKTA'de, ölçüm prensibi, bölünmüş spektrum genlik dekorelasyon algoritmasına dayanmaktadır ve bu algoritma, kırmızı kan hücresi hareketini, hareket yönünden bağımsız olarak algılamaktadır. Glokom hastalarında yaygın olarak vasküler disfonksiyon görülmektedir ve OKTA ile glokom hastalarında retina sinir lifi tabakası (RSLT) peripapiller damar yoğunluğu (anjiyoflow damar yoğunluğu) ve maküлада yüzeyel perifoveal damar yoğunluğu ölçülmektedir ve yapılan çalışmalarda ölçümlerin tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Damar yoğunluğu, araştırılan retina tabakasında incelenen alanın veya önceden belirlenmiş sektörlerinin yüzdesi olarak ifade edilen perfüze olan alandır. Yapılan çalışmalarda damar yoğunluğu ve glokom hasarı arasında ilişki gösterilmiştir. Gelecekte OKTA glokom hastalarının tanı ve takibinde kullanılacak heyecan verici klinik araştırma alanlarından biri olmaya devam edecektir (bakınız sayfa 196-201).

Sarkoidoz, çoklu organ tutulumu yapabilen ve histolojik olarak kazeifiye olmayan granülomlarla karakterize bir hastalıktır. Dergimizde yer alan ilk olgu sunumunda Tanyıldız ve ark. bilateral granülomatöz ön üveit, vitrit, optik nöropati ve tek taraflı maküler iskemisi olan genç bayan hastaya mediastinal lenf nodu biyopsisi, kranial magnetik rezonans görüntüleme ve lomber ponksiyona göre nörosarkoidoz tanısı koymuşlardır. Üç gün yüksek doz intravenöz, ardından oral metilprednizolon ve metrotreksat tedavisi ile başarılı olarak tedavi edilmiştir (bakınız sayfa 202-205).

Papilloflebit, retinal hemoraji, optik disk ödemi ve retinal venlerde kıvrımlı görünüm ile karakterize etiyolojisi

bilinmeyen nadir göz hastalıklarından biridir. Klasik santral retina ven tıkanıklığının aksine 50 yaşından genç ve sağlıklı hastalarda görülür. Guillain-Barre sendromu (GBS), motor nöronları tutan ve paralizye neden olan immün aracılı bir akut polinöropatidir ve erişkinlerde periferik nöropati ile ilişkili akut kas güçsüzlüğünün en yaygın nedenidir. İkinci olgu sunumunda Çoban Karataş ve Soylu, GBS ile olası ilişkili bir papilloflebit hastasının klinik bulgularını, tanı için yapılan tetkikleri ve intravenöz immünoglobulin tedavisinin etkinliğini tartışmışlardır (bakınız sayfa 206-208).

Sempatik oftalmi (SO), travma sonrası veya cerrahi takiben gelişen üveanın bilateral, granülomatöz enflamasyondur. Koroidal neovasküler membran (KNV) nadir bir komplikasyondur ve görmeyi olumsuz yönde etkileyebilir. Saatçi ve ark. SO tanısı ile sistemik steroid tedavisi alırken FFA ve OKT'de tip 2 KNV saptanan tek gözlü 38 yaşındaki hastaya 5 kez 2 mg intravitreal aflibersept enjeksiyonu yapmışlar ve iyi bir anatomik ve fonksiyonel sonuç elde etmişlerdir (bakınız sayfa 209-211).

Son olgu sunumunda Kahraman ve ark. ailevi eksudatif vitreoretinopati tanısı konulan (AEVR) 49 yaşında bir erkek hastanın hikayesi, klinik bulguları, fundus floresean anjiyografi ve aile taramasında elde edilen klinik sonuçları literatür eşliğinde tartışmışlardır. AEVR retinanın damarsal gelişimini etkileyen, herediter nadir bir hastalıktır ve klinik olarak avasküler periferik retina, neovaskülerizasyon, fibrozis, arka kutbun traksiyonu, retinal katlantılar ve retina dekolmanı görülebilir. Yazarlar AEVR tanısının konulmasında aile bireylerinin taranmasının son derece önemli olduğunu vurgulamışlardır (bakınız sayfa 212-214).

Saygı ve Sevgilerimizle,

**Editöryel Kurul Adına
Dr. Banu Bozkurt**



İlerleyici Keratokonus Hastalarında Kollajen Çapraz Bağlama Sonrası Kornea Biyomekaniğindeki Değişimlerin Oküler Cevap Analizörü ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Corneal Biomechanical Changes After Collagen Crosslinking in Patients with Progressive Keratoconus by Ocular Response Analyzer

© Raciha Beril Küçümen*, © Berna Şahan*, © Canan Aslı Yıldırım**, © Ferda Çiftçi*

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: İlerleyici keratokonus hastalarında kollajen çapraz bağlama (KÇB) öncesi ve sonrası kornea biyomekaniğini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmada, KÇB topikal anestezi altında epi-off yöntemi kullanılarak yapıldı, 365 nm dalga boyunda 3 mW/cm² veya 5,4 joule/cm² ultraviyole A (UVA) dalgaları uygulandı. UVA radyasyonu öncesinde ve esnasında %0,1 izozmolar riboflavin solüsyonu damlatıldı. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde oftalmolojik değerlendirmeye ek olarak oküler cevap analizörü (ORA) ölçümleri yapıldı. Kornea histerezi (KH), kornea direnç faktörü (KDF), kornea düzeltmeli göz içi basıncı (GİBcc), Goldmann uyumlu göz içi basıncı (GİBg) ve santral kornea kalınlığı (SKK) kaydedildi.

Bulgular: İlerleyici keratokonusu olan 30 hastanın 35 gözü çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması 28,2±6,5 yıl; takip süresi ortalaması 20,2±14,7 ay (aralık: 6-74 ay) idi. KH ortalaması ameliyat öncesi 8,60±1,23 mmHg, ameliyat sonrası erken dönemde (1-6 ay) 8,96±2,05 mmHg (p=0,28), geç dönemde (10-29 ay) 8,96±1,2 mmHg (p=0,48) olarak bulundu. KDF ortalaması ameliyat öncesi 7,13±1,50 mmHg, ameliyat sonrası erken dönemde 8,48±2,16 mmHg (p=0,009), geç dönemde 7,71±1,29 mmHg (p=0,40) olarak bulundu. GİBcc ortalaması ameliyat öncesi 12,78±2,34 mmHg, ameliyat sonrası erken dönemde 15,38±4,21 mmHg (p=0,12), geç dönemde 13,68±3,61 mmHg (p=0,48) olarak bulundu. GİBg ortalaması ameliyat öncesi 9,56±2,73 mmHg, ameliyat sonrası erken dönemde 13,01±4,45 mmHg (p=0,046), geç dönemde 10,86±3,47 mmHg (p=0,44) olarak bulundu. SKK ortalaması ameliyat öncesi 484,43±41,26 µm, ameliyat sonrası erken dönemde 474,16±64,74 µm (p=0,70), geç dönemde 470,38±33,64 µm (p=0,71) olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, KÇB'nin keratokonusu kornea biyomekaniğini etkileyebilen bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte geniş serilerde ve daha uzun süreli takiple elde edilen sonuçların konunun daha iyi değerlendirilmesini sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, çapraz bağlama, kornea biyomekaniği

Abstract

Objectives: To evaluate corneal biomechanics before and after collagen crosslinking (CXL) in patients with progressive keratoconus.

Materials and Methods: In this prospective study, CXL was performed under topical anesthesia after removal of the epithelium (epi-off technique) by applying ultraviolet A (UVA) light at a wavelength of 365 nm and power of 3 mW/cm² or 5.4 joule/cm². Isoosmolar 0.1% riboflavin solution was administered before and during UVA irradiation. In addition to ophthalmologic examination, ocular response analyzer measurements were performed pre- and postoperatively. Corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF), corneal compensated intraocular pressure (IOPcc), Goldmann-correlated intraocular pressure (IOPg), and central corneal thickness (CCT) were recorded.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Raciha Beril Küçümen, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 369 14 01 E-posta: berilkucumen@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-6053-3947

Geliş Tarihi/Received: 16.02.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.10.2016

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

Results: The study included 35 eyes of 30 patients with progressive keratoconus. The mean age was 28.2 ± 6.5 years and postoperative follow-up time was 20.2 ± 14.7 months (range: 6-74 months). The mean CH was 8.60 ± 1.23 mmHg preoperatively, 8.96 ± 2.05 mmHg in the early postoperative period (1-6 months), ($p=0.28$) and 8.96 ± 1.28 mmHg in the late postoperative period (10-29 months) ($p=0.48$). Mean CRF was 7.13 ± 1.50 mmHg preoperatively, 8.48 ± 2.16 mmHg in the early postoperative period ($p=0.009$), and 7.71 ± 1.29 mmHg in the late postoperative period ($p=0.40$). Mean IOPcc was 12.78 ± 2.34 mmHg preoperatively, 15.38 ± 4.21 mmHg in the early postoperative period ($p=0.12$) and 13.68 ± 3.61 mmHg in the late postoperative period ($p=0.48$). Mean IOPg was 9.56 ± 2.73 mmHg preoperatively, 13.01 ± 4.45 mmHg in the early postoperative period ($p=0.046$), and 10.86 ± 3.47 mmHg in the late postoperative period ($p=0.44$). Mean CCT was 484.43 ± 41.26 μ m preoperatively, 474.16 ± 64.74 μ m in the early postoperative period ($p=0.70$), and 470.38 ± 33.64 μ m in late postoperative period ($p=0.71$).

Conclusion: CXL is a treatment modality believed to affect corneal biomechanics in keratoconus, but the results of larger patient series with longer follow-up periods may enable a better evaluation.

Keywords: Keratoconus, collagen crosslinking, corneal biomechanics

Giriş

Keratokonus, korneada incelmeye ve konikleşme ile karakterize, ilerleyebilen, enflamatuvar olmayan dejeneratif bir hastalıktır.^{1,2} Kornea stabilitesinin azalması stromanın incelmeye ve protrüzyonuna yol açar. Düzensiz korneal astigmatizma ve miyopiye neden olarak hastanın görme keskinliğini azaltır. Görme bozukluğu sıklıkla adolesan çağda ortaya çıkar; her iki göz tutulsa da gözler asimetrik olarak etkilenir.³ Keratokonusun prevalansı etnik ve coğrafi faktörlerle değişebilmekle birlikte genel popülasyonda 50-600/100.000 olarak bildirilmektedir.⁴

Keratokonusun seyri çok değişkendir ve hastalığın evresi tedavi stratejisini etkilemektedir. Erken evrelerde irregüler astigmatizmanın tedavisi sert lens ya da özel üretim kontakt lenslerle olabilmektedir.^{5,6} Kornea içi halka takılması kontakt lens takmak istemeyen ya da intoleransı olan hastalarda diğer bir tedavi seçeneği olup refraksiyonu düzelterek görsel rehabilitasyonu sağlar.^{6,7} Aynı zamanda kornea biyomekaniğini etkileyerek kornea stabilitesine katkıda buldukları düşünülmektedir.^{8,9} Ağır irregüler astigmatizma ve stroma skarı olan hastalarda bu seçenekler yetersiz kaldığında tercih edilecek tedavi yöntemleri derin anterior lamellar keratoplasti ya da penetran keratoplasti olabilir.^{4,10}

Kollajen çapraz bağlama (KÇB) keratokonus tedavisinde son yıllarda gündemde olan bir tedavi yaklaşımıdır. Keratokonusun ilerlediği olgularda uygulanması evrensel olarak kabul görmektedir. KÇB hastalığın ilerlemesini durdurmakta ya da geciktirmekte böylece lameller veya penetran keratoplasti gereksinimini azaltmaktadır. Kornea stromasında riboflavin (B2 vitamini) ve ultraviyole A (UVA) ortamdaki oksijen ile birlikte fotokimyasal bir reaksiyona girmekte ve serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Fotokimyasal reaksiyon stromadaki kollajen fibrilleri arasında ilave kovalan bağlar oluşturmakta ve böylece kornea stroma yapısı sağlamlaşmaktadır. Dolayısıyla KÇB ile korneanın biyomekaniğini etkileyen ve yeniden biçimlendiren bir süreç oluşturulmaktadır.¹¹

Bu çalışmada ilerleyici keratokonus nedeniyle kliniğimizde KÇB tedavisi planlanan ve uygulanan gözleri oküler cevap analizörü (Ocular Response Analyzer [ORA], Reichert Ophthalmic Instruments, Corp., NY, ABD) ile inceleyerek korneada meydana gelebilecek biyomekanik değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışmaya Eylül 2011 - Ağustos 2015 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran ve ilerleyici keratokonus tanısı alan 30 hastanın 35 gözü dahil edildi. Tüm hastalara KÇB tedavisi planlandı ve müdahaleden önce araştırma protokolü ile ilgili açıklama yapılarak yazılı onam alındı. Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluğu hastanenin etik kurulu tarafından onaylandı. Olgulara ameliyat öncesi ve sonrası oftalmolojik muayene yapıldı ve iki farklı teknoloji ile kornea topografileri GALILEI™ Dual Scheimpflug Analyzer (Ziemer Group AG, İsviçre) ve Wavelight Allegro Topolyzer (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, ABD) ile çekildi, ORA ölçümleri alındı. Hastalara keratokonus tanısı klinik ve topografik olarak konuldu. Muayenede retinoskopide makas refleksi, Munson işareti, korneada incelmeye, Vogt çizgileri, Fleischer halkası gibi klinik ve biyomikroskopik bulgular ve kornea topografilerindeki keratokonus paternleri, kornea indeks değişiklikleri dikkate alındı. Progresyon kriterleri dik keratometri değerinde son 12 ayda 1,00 diyoptriden (D) fazla yükselme ve/veya sferik refraksiyonun 0,50 D artması, silindirik refraksiyon değerinin 1,00 D yükselmesi olarak kabul edildi.^{11,12}

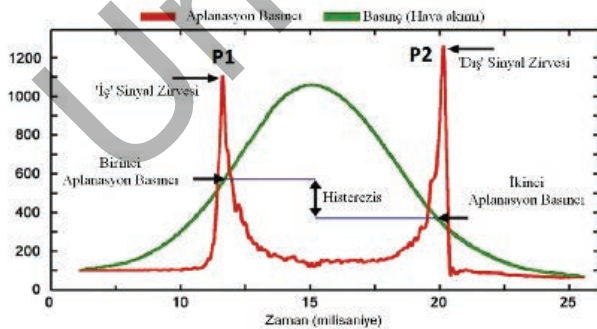
Çalışmaya dahil edilme kriterleri ise 18-40 yaş arasında olması, keratokonus dışında başka oküler patolojinin bulunmaması, en ince kornea kalınlığının minimum 400 mikron ölçülmesi ve son 12 ayda keratokonusun ilerlemesi olarak belirlendi. Herpetik keratit, ileri derecede kuru göz, blefarit, kornea enfeksiyonu, kornea skarı, otoimmün hastalık öyküsü ve oküler cerrahi geçirmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hiçbirinde sigara kullanımı ve diyabet öyküsü yoktu. Ayrıca hamileler ve emzirme döneminde olan anneler de çalışmaya dahil edilmedi.

Oküler cevap analizörü, ölçüm esnasında korneaya, hava üfleme tonometrelere benzer bir şekilde jet hava akımı uygular; daha sonra oluşan basınç ile kuvvet arasındaki potansiyel interferansı eleterek hesaplamalar yapar. Öncelikle gönderilen hava jeti korneada birinci aplanasyonu meydana getirir ve bu esnada birinci kayıt yapılır. Hava jetinin itici etkisi devam ederken kornea konkavlaşır. Uygulanan hava jeti milisaniyeler (ms) içinde kesilir; kuvvetin azalması ile kornea tekrar düzleşir yani ikinci aplanasyon meydana gelir, bu esnada ikinci kayıt alınır. Ardından kornea eski konveks haline dönüşür. Ölçümler kornea santralinde 3,0 mm çapındaki bölgeden yapılır; elektrooptik bir

dedektör 20 ms süresince bölgeyi monitörize eder. Kaydedilen değerlerden grafik oluşturulur (Grafik 1). Grafikte net görülen ve zirvede bulunan iki nokta birinci ve ikinci aplanasyonu (P1 ve P2) gösterir. Aplanasyon esnasındaki basınç sinyalleri korneanın viskoelastik yapısından dolayı farklı seviyelerde olmaktadır. Basınç ile aplanasyonu gösteren grafik eğrilerinin kesiştiği noktalar belirlenir, bunların arasındaki yükseklik farkı kornea histerezi (KH) olarak tanımlanır (Grafik 1). Diğer bir deyişle KH, ORA ölçümleri esnasında korneada meydana gelen form değişikliğinin ardından korneanın eski haline dönmek için kaybettiği enerji değişimini ifade etmektedir. ORA tetkikinin bize sunduğu başka bir parametre de kornea direnç faktörüdür (KDF). Bu parametre korneanın toplam viskoelastik direncini göstermektedir. Değer, iki aplanasyon basıncı (P1 ve P2) arasındaki lineer fonksiyonun hesaplanmasıyla bulunur. Formülü $KDF = k1 \times (P1 - 0,7 \times P2) + k2$ olarak tanımlanmaktadır, (k1 ve k2: sabitelerdir). Diğer ORA parametreleri kornea düzeltmeli göz içi basıncı (GİBcc), Goldmann uyumlu göz içi basıncı (GİBg) ve santral kornea kalınlığıdır (SKK). SKK ORA ölçümü bitiminde cihaza adapte ultrasonik pakimetre ile yapılır.^{13,14,15,16}

Cerrahi Teknik

KÇB, steril şartlarda, ameliyat mikroskopi altında gerçekleştirildi. Tedavi edilecek göze topikal anestezi (2-3 damla %0,5 proparakain hidroklorür) uygulandıktan sonra periorbital bölge ve kapaklar refraktif cerrahi hazırlığına uygun şekilde %10'luk povidine iodine ile silindi. Steril drep ile kirpikler ortamdaki uzaklaştırılarak göz örtüldü ve blefarosta takıldı. Oküler yüzeye dengeli tuz solüsyonu (BSS) ile irrigasyon yapıldı. Ultrasonik pakimetre (PacScan 300AP, Sonomed Inc., NY, ABD) cihazı ile korneadan birçok ölçüm alındı, minimum kornea kalınlığının en az 400 µm olduğu tekrar teyit edildi. Kornea santralinde 9 mm çapındaki bölgeye halka içerisinde %20'lik alkol konularak 45 saniye bekletildi, bolca BSS irrigasyonundan sonra kornea epitel flep tarzında kaldırıldı. Dresden protokolüne¹⁶ uygun bir şekilde ilk yarım saat boyunca 3 dakikada bir riboflavin içeren solüsyon (%0,1 Riboflavin, %20 Dextran) damlatıldı. İkinci yarım saatte kornea apeksine 5 cm mesafeden 365 nm dalga boyunda, 3 mW/cm² veya 5,4 J/cm² gücünde UVA irradyasyonu KÇB cihazı



Grafik 1. Kırmızı eğride zirvede bulunan iki nokta birinci ve ikinci aplanasyonu (P1 ve P2) göstermektedir. Yeşil eğri ise hava basıncını gösteren eğridir. İki eğrinin kesiştiği noktalar arasındaki yükseklik farkı kornea histerezi mmHg cinsinden verir (üretici firmanın tanıtım kılavuzundan alınarak tercüme edilmiştir)

(PESCHKE Trade CCL-VARIO Cross-linking) ile uygulandı. Bu sırada her 2,5 dakikada bir riboflavin solüsyonu damlatılırken korneanın dehidratasyonunu önlemek amacıyla da suni gözyaşı (3 mg/mL hidroksipropilmetilselüloz, Tears Naturale® II, Alcon, Belçika) dönüşümlü olarak damlatıldı. Ameliyat sonrası tedavi olarak topikal antibiyotik (%0,5 moksifloksasin, 4x1), topikal kortikosteroid (%1 prednizolon asetat, 4x1) ve suni gözyaşı damlaları kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Hastalar oftalmolojik muayeneye ilaveten ameliyat öncesinde, ameliyat sonrası erken dönem (1-6 ay) ve geç dönemde (10-29 ay) ORA ile değerlendirildi. ORA ölçümleri sabah 10:00-12:00 arasında yapıldı. Hastalardan en az 3 ölçüm alındı ve wavescore değeri en yüksek olan en kaliteli ölçüm değerlendirmeye alındı. Bu sonuçlar istatistiksel analizde KH, KDF, GİBg, GİBcc ve SKK değişkenlerinin KÇB öncesi ve sonrası değerleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) programında "Bağımlı İki Örneklem T Testi" yöntemi kullanılarak değerlendirildi. P değeri <0,05 olan parametrelerdeki değişim anlamlı fark olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 30 hastanın 35 gözü dahil edildi. Hastaların 22'si erkek (%73), 8'i kadını (%27). Yaş ortalaması 28,2±6,5 (18-38 yıl) yıldı. Ameliyat sonrası takip süresi ortalama 20,2±4,7 ay (10-29 ay) idi (Tablo 1). Birinci aydan sonra takip muayenelerine gelmeyen 3 erkek (4 göz) ve 1 kadın hastanın (1 göz) sonuçları değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 2'de hastaların ameliyat öncesi ve sonrası düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, refraksiyon ve topografik sonuçları gösterilmiştir. Tüm parametrelerde anlamlı iyileşme tespit edilmiştir (p<0,05).

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası erken ve geç dönem ORA parametreleri ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

KH ortalaması ameliyat sonrası erken ve geç dönemde, ameliyat öncesi değerine göre yüksek bulunmuştur, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p₁=0,25; p₂=0,48). KDF ortalaması ameliyat sonrası erken dönemde ameliyat öncesi değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p₁=0,009); ameliyat sonrası geç dönemde ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış yoktur (p₂=0,40). GİBg ortalamasında

Tablo 1. Olguların demografik verilerini göstermektedir	
n=30	
Cinsiyet	8 kadın (%27) 22 erkek (%73)
Yaş dağılımı (yıl)	
18-28 yaş	23 hasta (%76,6)
29-38 yaş	7 hasta (%23,3)
Yaş ortalaması (yıl) (ortalama ± SD)	28,2±6,5
Takip süresi ortalaması (ay) (ortalama ± SD)	20,2±4,7
SD: Standart deviasyon	

ameliyat sonrası erken dönemde ameliyat öncesi değerine göre anlamlı artış tespit edilmiştir ($p_1=0,46$); ameliyat sonrası geç dönem ortalaması ameliyat öncesi değerine göre yüksektir ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p_2=0,44$). GİBcc ortalaması ameliyat sonrası erken ve geç dönemde, öncesi değerine göre yüksektir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p_1=0,12$; $p_2=0,48$). Santral kornea kalınlığı ortalaması ameliyat sonrası erken ve geç dönemde, öncesine göre incedir ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p_1=0,70$; $p_2=0,71$). ORA parametrelerinin (KH, KDF, GİBg, GİBcc, SKK) ameliyat sonrası erken ve geç dönem ortalamaları kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3, p_3 değerleri).

Tartışma

Son yıllarda keratokonuslu gözlerde KÇB tedavisinin hastalığı yavaşlattığı, durdurduğu ve hatta geriletmediği bildirilmektedir.^{17,18,19} Tedavinin stromadaki çapraz bağ sayılarını arttırdığı ve böylelikle korneanın biyomekanik direncini kuvvetlendirdiği *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir.^{20,21}

Tablo 2. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası geç dönem görme keskinliği, refraksiyon ve topografik sonuçları gösterilmektedir

Parametre	Ameliyat öncesi (n=30)	Ameliyat sonrası geç dönem (n=30)	p
Düzeltilmemiş GK (ondalık)	0,27±0,26	0,34±0,26	p<0,05
EİDGK (ondalık)	0,49±0,29	0,66±0,26	p<0,05
Refraksiyon (Sferik ekuvalan) (diyoptri)	-2,67±2,31	-1,781±1,68	p<0,05
Astigmatizma (diyoptri)	-3,04±1,48	-2,31±1,24	p<0,05
SimK _{avg} (diyoptri)	48,16±3,83	45,96±2,86	p<0,05
SimK _s (diyoptri)	49,74±4,56	48,03±2,96	p<0,05

GK: Görme keskinliği, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SimK_{avg}: Topografik olarak ölçülen simüle keratometrik ortalama, diyoptri olarak, SimK_s: Topografik olarak ölçülen simüle dik aks keratometrik değer, diyoptri olarak

Wollensak ve ark.²² 2003 yılında strip ekstensometre ile yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, korneanın biyomekanik rijiditesini gösteren Young modülüsünün KÇB sonrası insan korneasında 4,5 kez, domuz korneasında ise 1,8 kez arttığını deneysel olarak ispatlamışlardır.²² Ancak bu yöntem şerit halindeki kornea dokusu ile yapıldığından klinik kullanıma uygun değildir.

Kornea biyomekaniğini *in vivo* olarak değerlendiren cihazlar ORA, Corvis tonometresi (Corvis® ST OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya) ve aplanasyon rezonans teknolojisi olarak sayılabilir.^{23,24} Kornea biyomekaniğini değerlendirmek üzere klinikte en yaygın olarak kullanılan metot oküler cevap analizörü olup çeşitli oküler patolojiler ve göz ameliyatlarından sonraki sonuçları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.^{9,13,14,15,25,26,27,28} Keratokonusta yapılan ORA çalışmalarında, KH ve KDF parametrelerinin normal gözlerden daha düşük bulunduğu bildirilmektedir.¹⁶ İleri keratokonuslu gözlerde yapılan kornea nakli sonrasında KH ve KDF artmış ancak normal gözlere göre daha düşük bulunmuştur.¹⁰

Çalışmamızda KÇB sonrası erken ve geç dönem KH ortalaması, ameliyat öncesine göre artmış bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buna karşılık keratokonus hastalığında yine önemli bir parametre olduğu düşünülen KDF ortalamasının KÇB sonrası erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur.²⁹ KDF ortalaması, KÇB sonrası geç dönemde de ameliyat öncesi döneme göre yükselmiştir fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Keratokonuslu gözlerde göz içi basıncının düşük ölçülmesi, kornea rijiditesinin az ve korneanın ince olması ile açıklanmaktadır.³⁰ Çalışmamızda KÇB sonrası hem GİBg hem de GİBcc ortalamalarının ameliyat sonrası erken ve geç dönemde arttığı görülmüştür; parametrelerden GİBg'nin ameliyat sonrası erken dönem artışı istatistiksel olarak anlamlıdır. SKK ortalamasında ise KÇB sonrası erken ve geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir incelmeye görülmüştür. Bu incelmeye stromadaki çapraz bağların artmasına bağlı kollajen liflerin kompaktlaşması ve oluşan skar formasyonu ile açıklanabilir.^{12,30}

Keratokonusta KÇB sonrası yapılan ORA çalışmalarında biyomekanik değişikliklerle ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. İki çalışmada tedavi sonrası 6. ayda ve bir çalışmada tedavi sonrası

Tablo 3. Kollajen çapraz bağlama tedavisi yapılan hastaların ameliyat öncesi, sonrası erken ve geç dönem diyoptri sonuçları

Parametre	Ameliyat öncesi (n=30)	Ameliyat sonrası erken dönem (n=30)	Ameliyat sonrası geç dönem (n=30)	P ₁	P ₂	P ₃
KH (mmHg)	8,60±1,23	8,96±2,05	8,96±1,28	0,28	0,48	0,85
KDF (mmHg)	7,13±1,50	8,48±2,16	7,71±1,29	0,009	0,40	0,67
IOPg (mmHg)	9,56±2,73	13,01±4,45	10,86±3,47	0,046	0,44	0,60
IOPcc (mmHg)	12,78±2,34	15,38±4,21	13,68±3,61	0,12	0,48	0,63
SKK (mikron)	484,43±41,26	474,16±64,74	470,38±33,64	0,70	0,71	0,51

KH: Kornea histerezisi, KDF: Kornea direnç faktörü, GİBg: Goldmann uyumlu göz içi basıncı, GİBcc: Kornea düzeltilmiş göz içi basıncı, SKK: Santral kornea kalınlığı, p1: Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası erken dönem ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir), p2: Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası geç dönem ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir), p3: Ameliyat sonrası erken ve geç dönem ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir)

1. yılda KH ve KDF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan artış gösterilmiştir.^{31,32,33} Buna karşılık Çağıl ve ark.¹² ameliyat sonrası 1. ve 6. ayda KH ve KDF de anlamsız bir artış tespit etmişken SKK'de anlamlı inceleme bulmuşlardır. Vinciguerra ve ark.¹⁹ ameliyat sonrası 1. ayda KH ve KDF değerlerinde anlamlı artış tespit etmişlerdir. Ameliyat sonrası 6. ve 12. ayda ise ameliyat öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlar ve SKK'de 12. ayda istatistiksel olarak anlamsız bir inceleme bildirmişlerdir. Greenstein ve ark.³⁴ 1. ve 3. ayda KDF'de anlamlı artış tespit edilmişler, 1. yılda ise anlamlı fark bulmamışlardır. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte yapılan bütün bu çalışmalarda küçük farklılıklar da dikkat çekmektedir.

KÇB tedavisi korneanın rijiditesini ve direncini artırmak amacıyla yapılan bir müdahaledir. KÇB sonrasında kornea biyomekaniğini ölçen parametre değerlerinde artış beklenir. Dolayısıyla teorik olarak KÇB sonrası ORA cihazındaki biyomekanik göstergelerde özellikle de KH ve KDF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunması beklenirdi. Ancak çalışmamızda KÇB tedavisinden sonra ORA parametrelerinden ikisinin (KH ve GİBg) erken dönemde anlamlı bir artış gösterdiğini ve dördünün (KH, KDF, GİBg, GİBcc) geç dönemde istatistiksel olarak anlamsız da olsa yükseldiğini gördük. Sonuçlarımızın büyük oranda istatistiksel olarak anlamsız bulunması çeşitli sebeplerden kaynaklanıyor olabilir. Bunlardan birincisi hasta sayımızın az olmasıdır ki bu çalışmamızın zayıf yönünü teşkil etmektedir. İkincisi korneada KÇB sonrası kollajen lamellerin kompakt hale gelmesi olabilir; kornea incelikle ölçümler daha düşük çıkar. Çalışmamızda ortalama SKK ölçümlerinde ameliyat sonrası erken dönemde 10 mikron, geç dönemde 14 mikronluk bir inceleme görülmüştür ve bu da parametrik değerlerin beklenenden düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Diğer bir sebep her keratokonuslu gözün farklı konfigürasyon, pakimetrik, topografik ve dolayısıyla biyomekanik özelliklere sahip olması olabilir. Kornea homojen olmadığı için ORA cihazının, ölçümlerde teknolojik olarak çok da yeterli olmayabileceği tartışılmaktadır.³¹ Başka çalışmalarda da benzer şekilde, ektatik kornealardaki optik düzensizliklerin, ORA sinyallerini değiştirerek gerçek biyomekanik değişimleri etkileme olasılığından bahsedilmektedir.^{35,36} Zamanla daha hassas versiyonlar ve/veya yeni cihazların geliştirilmesi ile anlamlı çıktılar alınabilir.

Sonuç

Sonuç olarak KÇB keratokonus hastalarına umut ışığı olan, yeni geliştirilmiş bir tedavi yöntemidir ve kornea biyomekaniğini etkileyebilmektedir. Kornea biyomekaniğinin tam anlaşılması, kantitatif ve hassas değerlendirilebilmesi için daha büyük seriler ve ileri teknolojilere ihtiyaç vardır. Henüz ORA da dahil olmak üzere bu değişiklikleri tam olarak ölçebilen ve klinik kullanıma uygun cihazlar geliştirilememiştir. Tedavinin korneadaki etki mekanizmasının anlaşılması için büyük hasta popülasyonları içeren çok merkezli, randomize, prospektif çalışma düzeninde, ameliyat sonrası uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır; o zaman istatistiksel olarak daha değerli sonuçlar elde edilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, onay numarası: 826.

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Raciha Beril Küçümen, Canan Aslı Yıldırım, **Konsept:** Raciha Beril Küçümen, **Dizayn:** Raciha Beril Küçümen, Ferda Çiftçi, **Veri Toplama veya İşleme:** Raciha Beril Küçümen, Berna Şahan, **Analiz veya Yorumlama:** Raciha Beril Küçümen, Berna Şahan, **Literatür Arama:** Berna Şahan, **Yazan:** Raciha Beril Küçümen, Berna Şahan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297-319.
- Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H, Gordon MO. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2537-2546.
- Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Sterling J, Gordon MO; Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group. Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:611-617.
- Maeno A, Naor J, Lee HM, Hunter WS, Rootman DS. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea.* 2000;19:7-11.
- Tan DT, Por YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:284-289.
- Küçümen RB, Başar D, Alimgil ML. Keratokonusa femtosaniye laser yardımıyla kornea içi halka (Keraring) takılması. *Turk J Ophthalmol.* 2009;39:96-102.
- Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:1117-1122.
- Miralles MG, Martínez CP, Pascual FP. Biomechanical corneal response measurement after manual insertion of intrastromal rings in patients with keratoconus. *J Emmetropia.* 2010;1:206-212.
- Gorgun E, Kucumen RB, Yenerel NM. Influence of intrastromal corneal ring segment implantation on corneal biomechanical parameters in keratoconic eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55:467-471.
- Yenerel NM, Kucumen RB, Gorgun E. Changes in corneal biomechanics in patients with keratoconus after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2010;29:1247-1251.
- Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica.* 2014;232:10-27.
- Çağıl N, Saraç Ö, Akçay E, Aksoy B, Uğurlu N, Ayan M. Keratokonus hastalarında korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinin kısa dönemde kornea biyomekaniği üzerine etkileri. *MN Oftalmoloji.* 2014;21:152-156.
- Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:156-162.
- Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma.* 2006;15:364-370.
- Küçümen RB, Yenerel NM, Görgün E, Kohen MC, Başar D, Alimgil ME. Evaluation of changes in corneal biomechanical properties by Ocular

- Response Analyzer after femtosecond laser assisted LASIK. *Turk J Ophthalmol.* 2009;39:250-255.
16. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res.* 2012;37:553-562.
 17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620-627.
 18. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Mandel Y, Hirsh A, Morad Y, Avni I, Zadok D. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea.* 2012;31:609-614.
 19. Vinciguerra P, Albè E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg.* 2010;26:669-676.
 20. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 1998;66:97-103.
 21. Beshtawi IM, O'Donnell C, Radhakrishnan H. Biomechanical properties of corneal tissue after ultraviolet-A-riboflavin crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39:451-462.
 22. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:1780-1785.
 23. Ji C, Yu J, Li T, Tian L, Huang Y, Wang Y, Zheng Y. Dynamic curvature topography for evaluating the anterior corneal surface change with Corvis ST. *Biomed Eng Online.* 2015;14:53.
 24. Beckman Rehman J, Behndig A, Hallberg P, Lindén C. Increased corneal hysteresis after corneal collagen crosslinking: a study based on applanation resonance technology. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1426-1432.
 25. Kucumen RB, Yenerel NM, Gorgun E, Kulacoglu DN, Oncel B, Kohan MC, Alimgil ML. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:2096-2098.
 26. Yenerel NM, Gorgun E, Kucumen RB, Oral D, Dinc UA, Ciftci F. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Cornea.* 2011;30:983-986.
 27. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:116-119.
 28. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafreshi A, Zangwill LM, Medeiros FA. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:419-427.
 29. Galletti JG, Pförtner T, Bonthoux FF. Improved keratoconus detection by ocular response analyzer testing after consideration of corneal thickness as a confounding factor. *J Refract Surg.* 2012;28:202-208.
 30. Kasumovic SS, Mavija M, Kasumovic A, Lepara O, Duric-Colic B, Cabric E, Muhamedagic L, Sakovic-Racic A, Jankov M. Intraocular Pressure Measurements Referring to the Corneal Thickness in Keratoconic Eyes After Corneal Crosslinking with Riboflavin and Ultraviolet A. *Med Arch.* 2015;69:334-338.
 31. Sedaghat M, Naderi M, Zarei-Ghanavati M. Biomechanical parameters of the cornea after collagen crosslinking measured by waveform analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1728-1731.
 32. De Bernardo M, Capasso L, Tortori A, Lanza M, Caliendo L, Rosa N. Trans epithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 6 months follow up. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014;37:438-441.
 33. Spoerl E, Terai N, Scholz F, Raiskup F, Pillunat LE. Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer software. *J Refract Surg.* 2011;27:452-457.
 34. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea.* 2012;31:21-25.
 35. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye.* 2006;29:257-262.
 36. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology.* 2009;116:369-378.



Uzun Süreli Yumuşak Kontakt Lens Kullanımı Kornea ve Ön Kamara Ölçümlerini Etkiler mi?

Does Long-term Soft Contact Lens Wear Affect Corneal and Anterior Chamber Parameters?

© Cemal Çavdarlı, © Pınar Topçu-Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Yumuşak kontakt lenslerin (YKL) kornea ve ön kamaradaki uzun dönem etkilerinin topografi cihazı ile değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Yirmi iki hastanın 39 gözü çalışmaya prospektif olarak dahil edildi. Kornea ve ön kamaradaki muhtemel değişimler, başlangıç değerlendirme ve 12 ay süreyle günlük YKL kullanımı (Air Optix Aqua, Air Optix Aqua for Astigmatism, Acuvue Oasys and Acuvue Oasys for Astigmatism) sonrasında Pentacam (Oculus, Germany) ile değerlendirildi.

Bulgular: Torik lens kullanıcılarında, kontakt lens ile elde edilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği gözlükle elde edilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($0,98 \pm 0,34$ vs $0,94 \pm 0,72$, $p=0,004$). Uzun dönemde aylık YKL'nin günlük kullanımı sonrasında kornea (horizontal ve vertikal keratometri, korneal hacim, ön ve arka yüz korneal astigmatizma, korneal apeks ve en ince korneal kalınlık) ve ön kamara (derinliği, hacmi, açısı) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, günümüz yüksek oksijen geçirgen ve daha düşük modüllü silikon hidrojel (SiH) kontakt lenslerinin uzun dönem kullanımının kornea ve ön kamara morfolojisini ve hacimsel parametrelerini etkilemediğini göstermektedir. Torik SiH kontakt lensler ile vizüel performansta gözlük camlarına göre daha başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yumuşak, kontakt lens, kornea, ön kamara, topografi

Abstract

Objectives: To assess the long-term effects of soft contact lenses (SCL) on the cornea and anterior chamber by topography.

Materials and Methods: Thirty-nine eyes of 22 healthy patients were included in this prospective study. Changes in corneal and anterior chamber parameters before and after 12 months of daily SCL use (Air Optix Aqua, Air Optix Aqua for Astigmatism, Acuvue Oasys and Acuvue Oasys for Astigmatism) were evaluated with Pentacam (Oculus, Germany).

Results: Best corrected visual acuity with toric SCL was significantly better compared to spectacles in the toric SCL group (0.98 ± 0.34 vs 0.94 ± 0.72 , $p=0.004$). None of the corneal (horizontal and vertical keratometry, corneal volume, anterior and posterior corneal astigmatism, corneal pachymetry of apex and thinnest location) and anterior chamber (anterior chamber depth, volume and angle) parameters showed a statistically significant change after long-term daily wear of SCLs.

Conclusion: The results of this study revealed that long-term wear of current high oxygen permeable and relatively low modulus silicone hydrogel SCLs does not impact cornea and anterior chamber morphology or volumetric parameters. Furthermore, toric silicone hydrogel SCLs can provide better visual performance than spectacles.

Keywords: Soft, contact lens, cornea, anterior chamber, topography

Giriş

Yumuşak kontak lensler (YKL), kırma kusurlarını düzeltmede günümüzde en popüler yöntemlerinden biridir. Kontakt lens teknolojisindeki ilerlemeler ile lenslerin kullanımı

daha rahat ve güvenli hale geldi; ancak, YKL'ler halen kornea morfolojisinin modifikasyonu ile ilişkili riskler taşımaktadır. YKL tasarımındaki ana hedef, kornea ile birlikte diğer göz yüzeyi çevresiyle (gözyaşı, konjonktiva, göz kapakları, vs.) uyumlu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cemal Çavdarlı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye Tel.: +90 312 430 57 46 E-posta: ccavdarli@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8379-4384

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.01.2018

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

bir kontakt lens geliştirmektir. YKL'nin yapısal özellikleri (kenar tasarımı, çap, sertlik) kornea ve konjonktiva epitelinde irritasyonu arttırmamalı ve maksimum göz yaşı hareketine izin vermelidir.¹

Kontakt lens teknolojisindeki gelişmelere rağmen, kornea metabolizmasındaki değişiklikler ve kontakt lens kullanımı ile ilişkili mekanik kuvvetler korneanın ön yüzey şeklini etkileyebilir ve kornea merkezinde dikleşme veya düzleşme, radyal simetri kaybı ve astigmatizma değişiklikleri veya optik yüksek sıralı aberasyonlara neden olabilir.^{2,3,4,5,6} Silikon hidrojel (SiH) lenslerdeki önemli gelişmeler, bu lensleri ilk kez kontakt lens kullanacak kişiler için ilk tercih haline getirmiştir.⁷ SiH lensler korneada hipoksiye neden olmaz.⁸ Ancak, yüksek oksijen iletim düzeylerine rağmen, merkezi kornea kalınlığının artmasına ve merkezi kornea epitelinin önemli ölçüde incelmeye neden olan YKL'ye bağlı merkezi ve periferik kornea ödemi bildirilmiştir.^{9,10}

Hem korneanın ön yüzeyi hem de kornea kalınlığı, özellikle refraktif cerrahi gibi bir cerrahi girişim öncesinde dikkate alınması gereken kritik değişkenlerdir. Ayrıca, kornea arka yüzeyindeki değişiklikler kornea patolojilerinin izlenmesinde ve korneanın ektatik hastalıklarının erken tanısında yararlıdır.¹¹ Bu nedenle, keratorefraktif cerrahiye aday kontakt lens kullanan hastalarda ön ve arka korneadaki değişikliklerin izlenmesi önemlidir.

Bu çalışmanın amacı kornea ve ön kamara parametrelerinde 12 ay süre ile YKL kullanımı sonrası meydana gelen değişiklikleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kontakt Lens Birimi'ne başvuran 22 hastanın 30 gözü dahil edildi. Bilinen oküler ve/veya sistemik hastalık öyküsü olan, daha önce oküler cerrahi geçiren, kontakt lens, oküler veya sistemik ilaç kullanan ve 3,5 diyoptriden yüksek silindirik ve/veya 6 diyoptri sferik refraktif kusuru olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara tam oftalmolojik değerlendirme yapılarak Snellen düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) 20/25 veya daha yüksek olduğundan, ön ve arka segment biyomikroskopik incelemesinin normal olduğundan ve gözyaşı filmi fonksiyonlarının normal (Schirmer testi >15 mm/5 dakika ve gözyaşı kırılma zamanının 10 saniye ve üzerinde olduğundan emin olundu. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u onayı alınarak gerçekleştirildi.

Kontakt lens takılmadan önce Pentacam (Oculus, Almanya) ile elde edilen refraktif ve topometrik haritalar; kornea ön ve arka aksiyal eğrilik, kornea hacmi, merkezi kornea kalınlığı, en ince noktada kornea kalınlığı, ön kamara derinliği, ön kamara açısı ve ön kamara hacminin değerlendirilmesinde kullanıldı. Tüm ölçümler, diurnal varyasyon göz önünde bulundurularak, saat 10:00 ile 12:00 arasında tek bir hekim (C.C.) tarafından yapıldı. Pentacam'ın "kalite şartnamesi" ile uyumlu olan sadece güvenilir görüntüler analize dahil edildi.

Pentacam ölçümleri tamamlandıktan sonra, her hastaya manifest refraksiyonuna göre uygun bir Lotrafilcon B (Air Optix Aqua, Air Optix Aqua for Astigmatism, CIBA Vision, Duluth, ABD) veya Senofilcon A (Acuvue Oasys, Acuvue Oasys for Astigmatism, Johnson & Johnson, Jacksonville, ABD) YKL takıldı. Hastalardan, 12 ay sonra yapılacak son izleme kadar, bu kontakt lensleri günlük kullanımda takmaları istendi. Son izlemede kornea ve ön kamara, lense ilişkili mekanik değişikliklerden kaçınmak amacıyla kontakt lensler çıkarıldıktan en az 1 saat sonra Pentacam (Oculus, Almanya) ile yeniden değerlendirildi. Kontakt lenslerini düzenli günlük kullanan hastalardan (>4 gün/hafta) elde edilen veriler son analize dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS yazılımı (sürüm 13.0, SPSS, Inc. Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Görme keskinliği, keratometri, kornea hacmi, merkezi kornea kalınlığı, en ince kornea kalınlığı, ön kamara derinliği, ön kamara açısı ve ön kamara hacminin zaman içindeki değişimleri Student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan p-değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya başlangıçta 22 hastanın 30 gözü dahil edildi, ancak 2 hasta YKL'lerini düzenli kullanmadıkları için çalışmadan çıkartıldı. Bu nedenle çalışma, 20 hastanın (12 kadın, 8 erkek) toplam 37 gözünden elde edilen veriler ile tamamlandı. Ortalama yaş 20,52±3,18 (15-28 yıl) idi. On dokuz göze sferik yumuşak lens ve 18 göze torik yumuşak lens takıldı.

Sferik lens verilen hastaların DEİGK, ilk muayenede ve son muayenede 20/20 idi. Torik lens kullanan hastalarda ortalama DEİGK değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış (0,94±0,72 karşın 0,98±0,34, p=0,004) olduğu görüldü (Tablo 1). Toplam grupta görülen anlamlı sonuç torik gruptan kaynaklanıyor gibi görünmektedir.

Pentacam ile değerlendirilen kornea (keratometri, kornea hacmi, ön ve arka astigmatizma, kornea apeksi ve en ince nokta korneal pakimetri) ve ön kamara parametreleri (ön kamara derinliği, ön kamara hacmi ve kamara açısı) sırasıyla Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir. Bu parametrelerden hiçbirinde uzun süreli kontakt lens kullanımından sonra istatistiksel anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Tartışma

Kontakt lensler, daha geniş görme alanı, daha iyi optik kalite ve kozmetik özellikleri gibi avantajlarından dolayı refraksiyon

Tablo 1. İlk muayenede ve 12 ay yumuşak kontakt lenslerin kullanımından sonra Snellen düzeltilmiş en yüksek görme keskinliği değerleri

Parametre	Lens tipi	İlk ölçüm	12. ay	n	p ^a
Görme keskinliği	Toplam	0,97±0,06	0,99±0,02	37	0,006
	Sferik	1,0	1,0	19	-
	Torik	0,94±0,72	0,98±0,34	18	0,004

^aİkili t-testinde istatistiksel anlamlılık (p<0,05)

kusurlarını düzeltmede popüler araçlardır. Ancak halen; normal kornea fizyolojisi ve eğriliği ile etkileşmesinden kaynaklanan dezavantajları vardır.¹¹ Bu çalışmanın amacı uzun süreli YKL kullanılması ile kornea ve ön kamara parametrelerinde meydana gelen değişiklikleri Pentacam ile değerlendirmektir. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız uzun süre YKL kullanımına bağlı olarak

kornea (keratometri, kornea hacmi, merkezi korneal kalınlığı, en ince kornea kalınlığı) ve ön kamara (ön kamara derinliği, açısı ve hacmi) parametrelerinde meydana gelen değişikliklerin Pentacam ile değerlendirildiği ilk prospektif çalışmadır. Daha önce yapılan çalışmalarda Pentacam ile yapılan ölçümlerin son derece güvenilir ve tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir.^{12,13}

Tablo 2. İlk muayenede ve 12. ay izleminde ölçülen kornea parametrelerinin değerlendirilmesi

Kornea parametreleri	Lens tipi	İlk ölçüm	12. ay	n	p ^a
Rh (mm)	Toplam	7,94±0,22	7,94±0,24	37	0,98
	Sferik	7,86±0,17	7,85±0,17	19	0,131
	Torik	8,02±0,23	8,05±0,25	18	0,288
Rv (mm)	Toplam	7,67±0,24	7,67±0,24	37	0,454
	Sferik	7,72±0,22	7,71±0,21	19	0,154
	Torik	7,62±0,26	7,63±0,25	18	0,968
Kornea hacmi (mm ³)	Toplam	62,29±3,47	60,85±9,39	37	0,406
	Sferik	61,78±2,64	58,66±12,24	19	0,360
	Torik	62,82±4,19	63,17±4,12	18	0,116
Ön astigmatizma (diyoptri)	Toplam	1,58±1,07	1,57±1,07	37	0,802
	Sferik	0,84±0,38	0,85±0,34	19	0,778
	Torik	2,36±1,00	2,33±1,05	18	0,616
Arka astigmatizma (diyoptri)	Toplam	0,41±0,23	0,43±0,21	37	0,073
	Sferik	0,29±0,13	0,30±0,12	19	0,431
	Torik	0,53±0,26	0,57±0,19	18	0,111
Apekte kornea kalınlığı (µm)	Toplam	553,64±23,22	555,76±23,39	37	0,163
	Sferik	547,35±17,91	550,24±17,91	19	0,214
	Torik	560,31±26,25	561,63±27,45	18	0,214
En ince noktada kornea kalınlığı (µm)	Toplam	549,03±22,75	550,82±23,57	37	0,247
	Sferik	543,65±16,84	545±17,44	19	0,559
	Torik	554,75±27,09	557±27,96	18	0,293

Rh: Kornea yatay yarıçapı, Rv: Kornea dikey yarıçapı. ^aİkili t-testinde istatistiksel anlamlılık (p<0,05)

Tablo 3. İlk muayenede ve 12. ay izleminde ölçülen ön kamara parametrelerinin değerlendirilmesi

	Lens tipi	İlk ölçüm	12 ay	n	p ^a
Ön kamara derinliği (mm)	Toplam	3,24±0,17	3,23±0,15	37	0,285
	Sferik	3,29±0,15	3,26±0,15	19	0,055
	Torik	3,19±0,17	3,20±0,15	18	0,532
Ön kamara hacmi (mm ³)	Toplam	203,61±23,31	203,88±18,46	37	0,872
	Sferik	208,30±20,50	208,00±16,78	19	0,884
	Torik	198,62±25,67	199,50±19,67	18	0,759
Ön kamara açısı (°)	Toplam	40,012±5,553	41,157±5,502	37	0,175
	Sferik	40,35±6,20	43,42±5,02	19	0,221
	Torik	39,64±4,93	38,74±5,06	18	0,328

^aİkili t-testinde istatistiksel anlamlılık (p<0,05)

YKL reçete ederken hedeflenen düzeltilmiş en yüksek görme keskinliği değeri 20/20 idi. Bu nedenle, bazı hastalar YKL kullanmaya başladıktan sonra daha iyi görme keskinliğine ulaşmış olabilir. Sferik lens kullanan hastaların görme keskinliğinde anlamlı bir fark görülmesi de, daha detaylı bir görme keskinliği çalışması ile sferik grupta anlamlı sonuca ulaşılabilir. Torik lens kullananlarda görmenin gözlük kullanımına kıyasla daha iyi olduğu bulundu. Bu sonuç, düşük ve orta derece astigmatlı gözlerde torik YKL'ler ile görme kalitesi ve keskinliğinin daha iyi olduğunu gösteren önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.^{14,15} İyi bir YKL-kornea adaptasyon sürecinde, kontak lenslerin mekanik özellikleri ve torik tasarımları sayesinde torik YKL lerin gözlüklere göre daha düşük aberasyona neden olduğunu düşünüyoruz.

Başka çalışmalarda, kornea şekli ve kalınlığı ile kontak lens kullanımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ancak, bu çalışmaların çoğunda takip süresi çok kısadır. Liu ve Pflugfelder¹⁶ tarafından uzun süreli kontak lens kullananlar ve sağlıklı kontroller ile yapılan çalışmada kornea kalınlığı ve topografisi değerlendirilmiş ve kontak lens kullananlarda kornea kalınlığının 30-50 µ incelendiği bulunmuştur. Ayrıca kontak lens kullanan gözlerde kornea eğriliği ve yüzeyinde düzensizlik artmıştır. Yeniad ve ark.¹⁷ 1, 6 ve 18 ay süre ile sert gaz geçirgen lens veya yumuşak lens kullanımından sonra kornea eğriliği ve kalınlığındaki değişiklikleri incelemişlerdir. Çalışmalarında YKL kullanan hastalarda 1. ayda korneada kalınlaşma, 6. ve 18. aylarda ise korneada incelmeye meydana geldiğini bildirmişlerdir. Daha önce küçük bir hasta grubu ile yapılan çalışmada kornea eğriliğinin yarıçapında artış ve merkezi korneada incelmeye, ilk kuşak yüksek Dk YKL'lerinin sürekli kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁸

Bu çalışmaların aksine, Alba-Bueno ve ark.² 3 ay süre ile SiH lenslerin günlük kullanımı ile meydana gelen korneal topografik değişiklikleri incelemiş ve SiH lenslerinin günlük kullanımının korneal topografik indekslerde değişikliğe neden olmadığını bildirmiştir. Günlük tek kullanımlık lenslerin 8 saat takılması ile düşük miktarda korneal morfolojik değişiklik meydana gelmektedir.¹⁹ Radaie-Moghadam ve ark.²⁰, ilk defa torik YKL kullanan hastalarda korneal histerezis, korneal direnç faktörü, merkezi kornea kalınlığı ve keratometri sonuçlarını değerlendirmiş ve kornea histerezis ile korneal direnç faktörü değerlerinin 1. ayda azaldığını ve 3. ayda temel değerine döndüğünü, merkezi kornea kalınlığı ve kornea eğriliği değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik meydana gelmediğini bildirmiştir.

Çalışmamızda Acuvue Oasys, Acuvue Oasys for Astigmatism, Air Optix Aqua ve Air Optix Aqua for Astigmatism olası korneal değişiklikleri değerlendirmek için seçilmiştir. Bu YKL'ler kliniğimizde yazılan YKL reçetelerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Ortalama MKK, başlangıçta 553,64±23,22 idi ve kornea parametrelerinden hiçbirinde 12 ay süre ile SiH kontak lens kullanımı sonrası anlamlı bir değişim görülmedi. Farklı çalışmalarda elde edilen çelişen sonuçlar büyük olasılıkla kontak lens materyali, oksijen geçirgenliği, su içeriği ve sertliğindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızın

sonuçları, yumuşak, oksijen geçirgenliği yüksek lenslerin, YKL kullanımıyla ilişkili kornea değişikliklerini önleyebileceğini göstermektedir. YKL kullanımına bağlı ilk birkaç ayda gelişen erken korneal biyomekanik ve topografik değişiklikleri, kornea-kontak lens adaptasyon sürecinden sonra uzun dönemde gerilemektedir.

Bu çalışmada ayrıca YKL kullanımı ile ön kamara hacmi, derinliği ve açısındaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Beklendiği gibi, ön kamara parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, örneklem sayımız nispeten küçüktü ve bu nedenle hastalar lens materyallerinin sertliğine göre alt gruplara ayrılamadı.

Çalışmamızın kısıtlı olduğu diğer bir nokta, torik YKL grubunda izlenen görme keskinliğindeki artışı açıklamaya yardımcı olacak aberrometri ölçümlerinin olmamasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmanın sonuçları, daha önce bildirilen YKL ile ilişkili kısa dönem korneal değişikliklerin uzun dönem izlemde muhtemel azaldığını ortaya koymuştur. Yüksek oksijen geçirgenliği ve göreceli olarak düşük sertliğe sahip SiH YKL'lerin uzun süreli kullanılması, kornea veya ön kamara morfolojisi ve volumetrik parametrelerde değişikliğe neden olmamaktadır. Ayrıca, torik SiH YKL'ler gözlüklere göre görme keskinliği açısından daha iyi performans sağlayabilir. Bu sonuçların doğrulanması için daha büyük örneklem ile yapılacak daha ileri longitudinal çalışmalara gerek vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesinden alınmıştır, onay numarası: 15-520.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan araştırmanın amacı ve kapsamı konusunda bilgi verilmiştir. Çalışmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Cemal Çavdarlı, **Konsept:** Cemal Çavdarlı, **Dizayn:** Cemal Çavdarlı, **Veri Toplama veya İşleme:** Cemal Çavdarlı, Pınar Topçu-Yılmaz, **Analiz veya Yorumlama:** Cemal Çavdarlı, Pınar Topçu-Yılmaz, **Literatür Arama:** Cemal Çavdarlı, Pınar Topçu-Yılmaz, **Yazan:** Cemal Çavdarlı, Pınar Topçu-Yılmaz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Stapleton F, Stretton S, Papas E, Skotnitsky C, Sweeney DE Silicone hydrogel contact lenses and the ocular surface. *Ocul Surf.* 2006;4:24-43.

2. Alba-Bueno F, Beltran-Masgoret A, Sanjuan C, Biarnes M, Marin J. Corneal shape changes induced by first and second generation silicone hydrogel contact lenses in daily wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2009;32:88-92.
3. Arranz I, Gonzalez-Garcia MJ, Galarreta DJ, Cisneros AB, Calonge M, Herreras JM. Low water content hydrogel contact lenses (HCL) induce corneal irregularity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3701.
4. Alipour F, Letafatnejad M, Beheshtnejad AH, Mohammadi SF, Ghaffary SR, Hassanpoor N, Yaseri M. Corneal Biomechanical Findings in Contact Lens Induced Corneal Warpage. *J Ophthalmol*. 2016;2016:5603763.
5. Ruiz-Montenegro J, Mafra CH, Wilson SE, Jumper JM, Klyce SD, Mendelson EN. Corneal topographic alterations in normal contact lens wearers. *Ophthalmology*. 1993;100:128-134.
6. Lu F, Mao X, Qu J, Xu D, He JC. Monochromatic Wavefront Aberrations in the Human Eye with Contact Lenses. *Optom Vis Sci*. 2003;80:135-141.
7. Sankaridurg P, Lazon de la Jara P, Holden B. The future of silicone hydrogels. *Eye Contact Lens*. 2013;39:125-129.
8. Sweeney DF. Have silicone hydrogel lenses eliminated hypoxia? *Eye Contact Lens*. 2013;39:53-60.
9. Tyagi G, Collins M, Read S, Davis B. Regional changes in corneal thickness and shape with soft contact lenses. *Optom Vis Sci*. 2010;87:567-575.
10. Ren DH, Yamamoto K, Ladage PM, Molai BSM, Li L, Petroll WM, Jester JV, Cavanagh HD. Adaptive effects of 30-night wear of hyper-O₂ transmissible contact lenses on bacterial binding and corneal epithelium: a 1-year clinical trial. *Ophthalmology*. 2002;109:27-39.
11. Ichijima H, Imayasu M, Tanaka H, Ren DH, Cavanagh HD. Effects of RGP lens extended wear on glucose-lactate metabolism and stromal swelling in the rabbit cornea. *CLAO J* 2000;26:30-36.
12. Chen D, Lam AK. Reliability and repeatability of the pentacam on corneal curvatures. *Clin Exp Optom*. 2009;92:110-118.
13. O'Donnell C, Maldonado-Codina C. Agreement and repeatability of central thickness measurement in normal corneas using Ultrasound pachymetry and the Oculus Pentacam. *Cornea*. 2005;24:920-924.
14. Demir M, Kurna SA, Sengor T, Atakan TG, Sahin T. Assessment of aberrations and visual quality differences between myopic and astigmatic eyes before and after contact lens application. *North Clin Istanb*. 2015;2:1-6.
15. Richdale K, Berntsen DA, Mack CJ, Merchea MM, Barr JT. Visual acuity with spherical and toric soft contact lenses in low- to moderate-astigmatic eyes. *Optom Vis Sci*. 2007;84:969-975.
16. Liu Z, Pflugfelder SC. The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity. *Ophthalmology*. 2000;107:105-111.
17. Yeniad B, Yiğit B, İşsever H, Közer Bilgin L. Effects of contact lenses on corneal thickness and corneal curvature during usage. *Eye Contact Lens*. 2003;29:223-229.
18. González-Méijome JM, González-Pérez J, Cerviño A, Yebra-Pimentel E, Parafita MA. Changes in corneal structure with continuous wear of high-Dk soft contact lenses: a pilot study. *Optom Vis Sci*. 2003;80:440-446.
19. Del Águila-Carrasco AJ, Domínguez-Vicent A, Pérez-Vives C, Ferrer-Blasco T, Montés-Micó R. Assessment of corneal morphological changes induced by the use of daily disposable contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38:28-33.
20. Radaie-Moghadam S, Hashemi H, Jafarzadehpur E, Yekta AA, Khabazkhoob M. Corneal Biomechanical Changes Following Toric Soft Contact Lens Wear. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11:131-135.



Penetran Keratoplasti Yapılan Keratokonuslu Gözlerin Biyomekanik Özellikleri

Corneal Biomechanical Properties of Keratoconic Eyes Following Penetrating Keratoplasty

© Hamidu Gobeka, © Özlem Barut Selver, © Melis Palamar Onay, © Sait Eğrilmez, © Ayşe Yağcı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Penetran keratoplastili (PKP) keratokonus hastalarının, kornea biyomekanik özelliklerinin karşılaştırmalı incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 35 hastanın 70 gözü dahil edildi. Hastaların, opere olan (Grup 1) ve olmayan gözlerinin (Grup 2) kornea biyomekanik özellikleri prospektif olarak incelendi. Oftalmolojik muayene, Goldmann aplanasyon tonometriyle göz içi basıncı (GİB) ölçümü, Ocular Response Analyzer (ORA) cihazıyla kornea biyomekanik özelliklerinin ölçümü ve Pentacam cihazıyla santral kornea kalınlığı (SKK) ölçümü yapıldı. Normal dağılım uygunluğu Shapiro-Wilk-W testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uyan parametrik veriler, bağımlı t-testi, normal dağılıma uymayan/non-parametrik veriler Wilcoxon signed ranks testiyle değerlendirildi. Korelasyon analizi için, Pearson korelasyon testiyle Spearman rho testi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama yaş $31,34 \pm 11,65$ (15-60), kadın/erkek oranı 14/21 idi. Grup 1 ve 2'nin elde edilen ortalama değerler sırasıyla; korneal histerezis (KH): $9,35 \pm 1,66$, $8,18 \pm 1,84$ mmHg ($p=0,013$), korneal rezistans faktör (KRF): $9,48 \pm 1,96$, $7,14 \pm 2,05$ mmHg ($p<0,001$), kornea korele GİB (GİBkk): $16,90 \pm 4,32$, $14,26 \pm 3,69$ mmHg ($p=0,004$), Goldmann korele GİB (GİBg): $15,45 \pm 4,61$, $10,91 \pm 3,97$ mmHg ($p<0,001$), aplanasyonla ölçülen GİB (GİBapl): $14,26 \pm 3,11$, $13,09 \pm 2,54$ mmHg ($p=0,046$) ve SKK: $545,64 \pm 60,82$, $442,60 \pm 68,14$ μM ($p<0,001$) idi. KH ile KRF arasında; PKP'li gözlerde orta, keratokonuslu gözlerde yüksek pozitif korelasyon saptandı ($r=0,444$, $r=0,770$). Her iki grupta da KH ile GİBcc arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($r=-0,426$, $r=-0,423$) saptanmasına rağmen, KH ile GİBg ve GİBapl arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. KRF ile tüm GİB değerleri arasında her iki grupta da zayıf ile yüksek düzey arasında değişen pozitif korelasyon saptandı. KRF ile SKK arasında; Grup 1'de korelasyon izlenmezken ($r=0,075$), Grup 2'de çok zayıf pozitif korelasyon ($r=0,237$) izlendi. Sadece GİBcc ve GİBg değerleri her iki grupta belirgin olarak uyumlu bulundu.

Sonuç: Kornea biyomekaniklerinin iyi anlaşılması; keratokonus başta olmak üzere diğer kornea hastalıklarının patofizyolojisinin açıklığa kavuşturulmasında ve tanısında önemli rol oynamaktadır. PKP sonrası keratokonuslu gözlerin korneal biyomekanik özellikleri normal değerlere yaklaşmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kornea biyomekanik özellikleri, Ocular Response Analyzer, keratokonus, penetran keratoplastili

Abstract

Objectives: To investigate the corneal biomechanical properties of keratoconic eyes following penetrating keratoplasty (PKP).

Materials and Methods: Thirty-five patients (70 eyes) were enrolled to this prospective study. Operated and contralateral keratoconic eyes were defined as Group 1 and 2, respectively. All patients underwent ophthalmological examination and measurements of corneal biomechanical properties by Ocular Response Analyzer (ORA), intraocular pressure (IOP) by Goldmann applanation tonometry, and central corneal thickness (CCT) by Pentacam. Shapiro-Wilk W test was performed to test normality of the data. The statistical significance was evaluated with the paired t-test and Wilcoxon signed ranks test. Pearson correlation and Spearman rho tests were used for correlation analysis.

Results: The average age and male/female ratio were 31.34 ± 11.65 (15-60) years and 21/14, respectively. The mean values of the data obtained from Group 1 and 2 respectively were: corneal hysteresis (CH): 9.35 ± 1.66 , 8.18 ± 1.84 mmHg ($p=0.013$), corneal resistance factor (CRF): 9.48 ± 1.96 , 7.14 ± 2.05 mmHg ($p<0.001$), IOPcc: 16.90 ± 4.32 , 14.26 ± 3.69 mmHg ($p=0.004$), IOPg: 15.45 ± 4.61 , 10.91 ± 3.97 mmHg ($p<0.001$), IOPapl: 14.26 ± 3.11 , 13.09 ± 2.54 mmHg ($p=0.046$), and central corneal thickness (CCT): 545.64 ± 60.82 , 442.60 ± 68.14 μM ($p<0.001$). The positive correlation between CH and CRF was moderate ($r=0.444$) in Group 1 and strong ($r=0.770$) in

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Yağcı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 542 481 17 00 E-posta: drayseyagci@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-4713-2831

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.01.2018

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

Group 2. There was a moderate negative correlation between CH and IOPcc in both groups ($r=-0.426$, $r=-0.423$), but CH was not correlated with IOPg or IOPapl in either group. There were weak to strong positive correlations between CRF and all IOP values in both groups. There was no correlation between CRF and CCT in Group 1 ($r=0.075$) and a very weak correlation in Group 2 ($r=0.237$). Only IOPcc and IOPg were strongly correlated in both groups.

Conclusion: Better understanding of corneal biomechanical properties is essential for elucidating the pathophysiology and diagnosis of several corneal pathologies such as keratoconus. The biomechanical properties of keratoconic eyes seem to be closer to normal values after PKP.

Keywords: Corneal biomechanical properties, Ocular Response Analyzer, keratoconus, penetrating keratoplasty

Giriş

Kornea, viskoelastik özellikleri olan stres altında esneyebilme ve daha sonra eski haline dönebilme yeteneğine sahip özellikli bir dokudur. Bu özelliklerin bütününe kornea biyomekanik özellikleri adı verilmektedir. Son yıllarda, korneanın biyomekanik özelliklerinin *in vivo* olarak değerlendirmesi önem kazanan bir konu olmuştur. Bu analiz için yeni cihazlar geliştirilmekle birlikte Ocular Response Analyzer (ORA) cihazı halen yaygın olarak kullanılmaktadır.¹

Bu cihazın klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmasından bu yana, kornea biyomekanik özelliklerine ilişkin birçok çalışma yapılmıştır.² Bu çalışmalar, demografik verilerden, özellikli kornea cerrahilerinin ve çeşitli kornea patolojilerinin kornea biyomekanik özellikleri üzerine etkisine kadar geniş bir yelpazede bir çok bulguyu incelemektedir.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}

Keratokonüs, korneanın progresif dejeneratif bir bozukluğu olup, korneanın biyomekanik parametreleri üzerine etki yapması kaçınılmaz olan bir patolojidir. Ayrıca ileri keratokonüs olgularındaki tedavi seçeneği olan keratoplasti cerrahisi ile tamamen değişmiş olan kornea biyomekanik parametreleri tekrar farklılaştırmaktadır.²

Bu çalışmamızla, bilateral keratokonüsü olup, bir gözlerinden penetran keratoplasti (PKP) geçiren olguların, her iki gözlerine ait kornea biyomekanik parametrelerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık. Bu değerlendirme sırasında ayrıca mevcut olguların demografik özelliklerinin sonuçlara etkisini de inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kornea, Kontakt Lens ve Oküloplastik Birimi'nde 2013-2015 tarihleri arasında keratokonüs tanısı ile bir gözüne PKP uygulanmış hastaların, opere olan ve olmayan gözlerine ait kornea biyomekanik özellikleri prospektif olarak incelendi. Hastaların PKP yapılmış gözü Grup 1 (çalışma grubu), opere olmamış keratokonüs gözleri Grup 2 (kontrol grubu) olarak tanımlandı. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm hastalardan gönüllü bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya 15-61 yaşları arasında 35 hasta dahil edildi. Hastaların tümü keratokonüs tanılı olup tek taraflı PKP operasyonu geçirmişti. Dahil edilme kriterlerini, postoperatif komplikasyon gelişmemiş olması, eşlik eden sistemik (örneğin; diyabet) veya oküler hastalık (örneğin; glokom) olmaması, kontakt lens kullanımı bulunmaması ve PKP dışında başka

oküler cerrahi geçirmemiş olması (örneğin; katarakt cerrahisi, LASİK vs.) oluşturmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların muayeneleri kornea sütür alımını takiben en erken 15 gün sonra gerçekleştirildi. Tüm hastalara, ayrıntılı oftalmolojik muayene, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, biyomikroskop ile ön segment ve %1'lik tropikamid ile pupilla dilatasyonunu takiben 90 dioptri (D) mercek yardımıyla arka segment muayenesi yapıldı. Goldmann aplanasyon tonometresi (Haag-Streit AG, Koning, İsviçre) yöntemi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü ve ORA cihazı ile kornea biyomekanik özelliklerinin (korneal histerezis [KH], korneal rezistans faktör [KRF], kornea korele GİB [GİBkk] ve Goldmann korele GİB [GİBg]) dört ölçüm ortalaması alındı. Ayrıca Pentacam (Oculus Pentacam version 1.20/10, Almanya) cihazı yardımı ile santral kornea kalınlık (SKK) ölçümü yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel olarak incelenmesi, SPSS 16 Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk W testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan parametrik veriler istatistiksel anlamlılık açısından bağımlı t-testi, normal dağılıma uymayan veya non-parametrik veriler ise Wilcoxon signed ranks testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi için, normal dağılıma uyan parametrik verilerin analizi için Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan veya non-parametrik verilerin analizi için ise Spearman rho testi kullanıldı. Korelasyon değerlerinin yorumlanmasında; 0-0,25 (veya -0,25) çok zayıf veya hiçbir korelasyon yok, 0,25-0,50 (veya -0,25-[-0,50]) zayıf korelasyon, 0,50-0,75 (veya -0,50-[-0,75]) orta düzeyli korelasyon, ve >0,75 (-0,75) yüksek korelasyon, olarak değerlendirildi. Elde edilen grup içi GİB'ler arasındaki uyumluluk (reliability) F testi ile değerlendirildi. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması $31,34 \pm 11,65$ (15-60) idi. Kadın/erkek oranı 14/21 (2/3) idi. Hastaların tamamında tekli sütürasyon tekniği uygulanmıştı. Greft çapı 23 (%65,7) hastada 7,75 mm, 9 (%25,7) hastada 7,50 mm, 2 (%5,7) hastada 8 mm, ve 1 (%2,9) hastada 9 mm idi.

Beklenildiği üzere Grup 1'deki tüm hastalarda belirgin görme artışı elde edildi. Cerrahi öncesi ve cerrahi sonrasındaki sonuç görme keskinliğinin medyan değeri sırasıyla 1,3 (min=0,7, maks=3,1) ve 0,3 (min=0, maks=1,5) logMAR idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tüm sütürlerin alınma tarihi ile ORA ölçümlerinin

yapılmasına kadar geçen medyan süre 10 ay (0,5-492 ay) idi. Ölçüm yapılan tüm veriler (Wavefront signal değeri hariç), Shapiro-Wilk W testine göre normal dağılıma uymaktaydı. Grupların elde edilen ortalama KH, KRF, GİBkk, GİBg, GİBapl ve SKK değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Grup 1 ve 2'nin değerlerinin tamamı açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Medyan Waveform score (WS) değeri Grup 1'de 4,10 (min=2,20, maks=7,50) tespit edilirken, Grup 2'de ise 5,10 (min=1,20, maks=8,50) olarak tespit edildi (p=0,376).

Çalışmamızda yaş ile kornea biyomekanik parametreleri

	Grup 1	Grup 2	p değeri
KH	9,35±1,66	8,18±1,84	p=0,013
KRF	9,48±1,96	7,14±2,05	p<0,001
GİBkk	16,90±4,32	14,26±3,69	p=0,004
GİBg	15,45±4,61	10,91±3,97	p<0,001
GİBapl	14,26±3,11	13,09±2,54	p=0,046
SKK	545,64±60,82	442,60±68,14	p<0,001

KH: Korneal histerezis, KRF: Korneal rezistan faktör, SKK: Santral kornea kalınlığı, GİBapl: Aplanasyonla ölçülen göz içi basıncı, GİBkk: Kornea korele göz içi basıncı, GİBg: Goldmann korele göz içi basıncı

	Yaş		Korelasyon (r)	
	p değeri		Grup 1	Grup 2
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
KH	0,662	0,212	-0,077	-0,216
KRF	0,298	0,162	-0,181	-0,242
GİBkk	0,347	0,693	-0,164	-0,069
GİBg	0,396	0,925	-0,148	-0,016
GİBapl	0,959	0,314	-0,009	0,175

KH: Korneal histerezis, KRF: Korneal rezistan faktör, GİBapl: Aplanasyonla ölçülen göz içi basıncı, GİBkk: Kornea korele göz içi basıncı, GİBg: Goldmann korele göz içi basıncı

(KH, KRF, GİBkk, GİBg ve GİBapl) arasındaki istatistiksel anlamlılık ve korelasyon analizinin değerlendirilmesinde (Tablo 2); Grup 2'de yaş ile KH ve KRF arasında çok zayıf negatif korelasyon (r=-0,216, -0,242) bulunması dışında, istatistiksel olarak anlamlı sonuç ve korelasyon saptanmadı.

Grup 2 gözlerdeki kornea biyomekanik özelliklerinin cinsiyetler arasındaki farkı incelendiğinde, KH (8,69 vs. 7,84 mmHg; p=0,186) ve KRF (7,61 vs. 6,82 mmHg; p=0,275) değerlerinin kadınlarda daha yüksek olduğu izlenmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Tablo 3'de belirtildiği gibi çalışmamızda Grup 1 ve 2'nin kendi içinde ölçümler arası incelenmesinde; KH değeri ile KRF değeri arasında; Grup 1'de orta (r=0,444), Grup 2'de yüksek pozitif korelasyon (r=0,770) saptandı. KH değeri ile GİBkk değeri arasında; hem Grup 1'de, hem Grup 2'de orta düzeyde negatif korelasyon (r=-0,426, r=-0,423) saptandı. KH ile GİBg, GİBapl, SKK ve arasında; iki grupta da korelasyon saptanmadı. KRF değeri ile GİBcc arasında; Grup 1'de zayıf (r=0,334), Grup 2'de çok zayıf pozitif korelasyon (r=0,178) saptandı. KRF ile GİBg arasında; Grup 1'de yüksek (r=0,663), Grup 2'de orta düzeyde pozitif korelasyon (r=0,575) saptandı. KRF ile GİBapl arasında; hem Grup 1, hem de Grup 2'de zayıf korelasyon olduğu saptandı (r=0,277, r=0,298). KRF ile SKK arasında; Grup 1'de korelasyon izlenmezken (r=0,075), Grup 2'de çok zayıf korelasyon (r=0,237) olduğu izlendi. GİBkk ile GİBg arasında; Grup 1'de çok yüksek (r=0,911), Grup 2'de orta düzeyde pozitif korelasyon (r=0,771) saptandı. GİBkk ile GİBapl arasında; hem Grup 1, hem de Grup 2'de zayıf korelasyon olduğu saptandı (r=0,357, r=0,371). GİBg değeri ile GİBapl arasında; her iki grupta da zayıf korelasyon olduğu saptandı (r=0,362, r=0,384). SKK değerinin, Grup 1'deki hiçbir kornea biyomekanik parametresi ile korelasyonu bulunmadığı ancak Grup 2'de KRF değeri (r=0,237) ile çok zayıf, GİBkk değeri (r=0,487) ile zayıf ve GİBg değeri (r=0,529) ile orta düzeyde korele olduğu izlendi.

GİB arasındaki uyuma bakıldığında (Tablo 4); GİBapl değeri ile GİBkk Grup 1 ve 2'nin grup içi korelasyon katsayıları R1 sırasıyla, grup içi korelasyon katsayıları (İKK)=0,276 (%95 güven aralığı [GA]=-0,027-0,543, p=0,022, F testi), 0,330 (GA=0,019-0,588, p=0,019, F testi). GİBapl değeri ile GİBg Grup 1 ve 2'nin İKK R1 sırasıyla, İKK=0,327 (%95 GA=0,010-

	KH		KRF		GİBkk		GİBg		GİBapl		SKK	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
KH	1,000		0,444	0,770	-0,426	-0,423	-0,160	0,039	-0,131	0,092	0,126	-0,047
KRF	0,444	0,770	1,000		0,334	0,178	0,663	0,575	0,277	0,298	0,075	0,237
GİBkk	-0,426	-0,423	0,334	0,178	1,000		0,911	0,771	0,357	0,371	0,034	0,487
GİBg	-0,160	0,039	0,663	0,575	0,911	0,771	1,000		0,362	0,384	0,016	0,529
GİBapl	-0,131	0,092	0,277	0,298	0,357	0,371	0,362	0,384	1,000		0,051	0,086
SKK	0,126	-0,047	0,075	0,237	-0,034	0,487	0,016	0,529	0,051	0,086	1,000	

KH: Korneal histerezis, KRF: Korneal rezistan faktör, SKK: Santral kornea kalınlığı, GİBapl: Aplanasyonla ölçülen göz içi basıncı, GİBkk: Kornea korele göz içi basıncı, GİBg: Goldmann korele göz içi basıncı

Tablo 4. Grup 1 ve 2'nin göz içi basınçları arasındaki uyum			
	Gruplar	Korelasyon katsayısı	Güven aralığı ve F testi
GİBapl vs. GİBkk	Grup 1	0,276	-0,027-0,543, p=0,022
	Grup 2	0,330	0,019-0,588, p=0,019
GİBapl vs. GİBg	Grup 1	0,327	0,010-0,588, p=0,023
	Grup 2	0,291	-0,013-0,556, p=0,019
GİBkk vs. GİBg	Grup 1	0,866	0,563-0,947, p<0,0001
	Grup 2	0,559	-0,073-0,828, p<0,0001

GİBapl: Aplanasyonla ölçülen göz içi basıncı, GİBkk: Kornea korele göz içi basıncı, GİBg: Goldmann korele göz içi basıncı

0,588, p=0,023, F testi), 0,291 (GA=-0,013-0,556, p=0,019, F testi). GİBkk değeri ile GİBg Grup 1 ve 2'nin İKK R1 sırasıyla, İKK=0,866 (%95 CI=0,563-0,947, p<0,0001, F testi), 0,559 (GA=-0,073-0,828, p<0,0001, F testi) olarak bulundu.

Tartışma

Keratokonus, korneal biyomekanik parametrelerin değişmesine yol açan dejeneratif bir süreçtir. Keratoplasti geçiren keratokonuslu gözlerde ise biyomekanik parametrelerin tekrar değişiklik göstermesi beklenen bir sonuçtur.²

Kornea biyomekanik parametrelerinin sağlıklı incelenbilmesi için ORA cihazının güvenilirliği önem taşıyan konuların başında gelmektedir. ORA'nın 2,04 versiyonunda, 0-10 skala şeklinde WS değeri içermektedir. Ölçüm güvenilirliği, skalanın artışı ile beraber artmaktadır. Literatürde ORA tekniğinin güvenilirliği ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, Lam ve ark.'nın¹³ çalışmasında tüm sinyaller $\geq 3,5$ WS olan 3 ölçümün alınması önerilirken, Ehrlich ve ark.'nın¹⁴ çalışmasında ise *cut-off* skoru olarak 6,5 WS önerilmiştir. Ayrıca Mandalos ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında WS *cut-off* değeri için 6,0 kullanılmıştır. Ayala ve Chen¹⁶ çalışmalarında, güvenilirliğin artırılması açısından mümkün olduğunca WS değeri 7 ve üzeri olan değerler dikkate alınmasını önerilmişlerdir. Çalışmamızda saptanan medyan WS değeri, PKP'li gözlerde 4,10 iken keratokonuslu gözlerde ise 5,10 olarak saptanmıştır. Bu değerler, Lam ve ark.'nın¹³ güvenilirlik değerleri ile uyumludur. Özellikle keratoplastili kornealarda daha fazla olmak üzere WS'nin düşük saptanmasının nedeni, keratoplastili gözlerde alıcı yatak-greft bileşkesindeki skar dokusuna ve her iki grupta da topografik olarak normal dışı değişikliklerin bulunmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonu benzer gruplarda araştırma yapan çalışmalarda, WS değeri bilgisi ayrıntılı olarak verilmemişinden, bu konuda diğer çalışmalarla detaylı karşılaştırma yapılamamaktadır.

Cinsiyetin kornea biyomekanik parametrelerine etkisi değerlendirildiğinde; literatürde anlamlı etki belirtmeyen çalışmalar olduğu gibi,^{17,18,19} istatistiksel anlamlı fark bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{20,21} Cinsiyet bakımından kornea biyomekanik özelliklerinin, farklı etnik kökenlerde de farklı sonuçlar gösterebildiği ve bu nedenle farklı sonuçlar alınabildiği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda ise hastaların opere olmayan

gözlerindeki kornea biyomekanik özelliklerinin cinsiyetler arasındaki farkı incelendiğinde KH ve KRF değerlerinin kadınlarda daha yüksek olduğu izlenmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Yaşın kornea biyomekanik parametrelerine etkisi değerlendirildiğinde; literatürde birçok çalışmada, klinik olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yaş ortalaması $46,7 \pm 19,4$ yıl olan sağlıklı kişilerin 204 gözünü kapsayan Kamiya ve ark.'nın¹⁷ çalışmasında, KH ve KRF değerleri ile yaş arasında minimal ancak istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlenirken, Ortiz ve ark.²² sadece <14 yaş ve >60 yaş kişilerde, KH ve KRF değerlerinde anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Ancak bu iki biyomekanik parametre ile yaş arasında lineer korelasyon izlenmemiştir. Kotecha ve ark.²³ KH değerinin yaklaşık her dekatta 0,28 düzeyinde azaldığını gözlemlemekle birlikte, Foster ve ark.²⁴ KH değerinin yaş ile birlikte her dekatta 0,34, KRF değerinin ise 0,31 düzeyinde azaldığını gözlemlemiştir. Bizim çalışmamızda ise opere olmayan keratokonuslu gözlerde yaş ile KRF arasında çok zayıf olsa da negatif korelasyon izlenmiştir (r=-0,242). Keratokonusun progresif özelliğine bağlı olarak yaşla beraber hastalığın ilerlemesi ve yaşı daha büyük olan hastaların daha ileri seviyede hastalığa sahip olmalarından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda; cinsiyetin, KH ve KRF değerine etkisinde olduğu gibi yaşın da etkisi değerlendirilirken sağlıklı korneaların değerlendirilmediği dikkate alındığında yaş ve cinsiyet arasındaki fark analiz sonuçlarının sağlıklı popülasyondaki cinsiyet farkı sonuçlarını yansıtmadığı düşüncesindeyiz.

Keratokonusta kornea dokusunun biyomekanik özelliklerini, kollajen fibrilleri, esas madde ve hücrelerin organizasyonu gibi faktörler etkilenmektedir.^{25,26,27,28} Keratokonuslu gözlerdeki biyomekanik parametreler açısından literatürdeki çalışmalara bakıldığında, KH ve KRF değerlerinin normal kornealara göre daha düşük olduğu ve bu düşüşün hastalığın evresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.^{1,22,29,30,31,32,33} Ayrıca Kirwan ve ark.'nın³⁴ çalışmasında, 3 grupta (normal gözler, ilerlemiş keratokonus ve *forme fruste* (başlangıç) keratokonus [FFK]) kornea biyomekanik özellikleri incelenmiş, keratokonusta FFK ve normal gözlerle göre, KH ve KRF değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak, keratokonuslu gözlerde, kornea biyomekanik değerleri (KH: $8,18 \pm 1,84$ mmHg, KRF: $7,14 \pm 2,05$ mmHg), literatürde bildirilen normal sağlıklı gözlerin verilerine oranla düşük bulunmuştur (Normal aralık; KH: $9,3 \pm 1,4$ - $11,4 \pm 1,5$ mmHg, KRF: $9,2 \pm 1,4$ - $11,9 \pm 1,5$ mmHg).³⁵

Keratoplastinin kornea biyomekanik özellikleri üzerine etkisi kaçınılmaz görünmektedir.^{3,5,6,7} Lameller ve PKP'lerde bu değişimin farklı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{7,8,9} PKP sonrası KH ve KRF değerlerindeki değişikliklere katkıda bulunabilecek başlıca faktörler, nakledilen greftin biyomekanik özellikleri, greft çapı, greft alıcı bileşkesindeki fibrotik yara iyileşmesi ve alıcının korneoskleral riminin biyomekanik özellikleridir. İlk üç faktör KH ve KRF değerleri üzerine pozitif etki yaratırken; alıcı yatakta korneoskleral rimin keratokonik korneanın zayıf dokusuna sahip olması, KH ve KRF

değerlerini negatif yönde etkilemektedir. Bu anlamda literatüre baktığımızda, Yenerel ve ark.'nın³ çalışmasında, KH ve KRF değerleri, PKP'li gözlerde, FFK veya ilerlemiş keratokonuslu gözlerle göre daha yüksek izlenmiştir. Ayrıca hem KH hem KRF parametrelerinin, PKP sonrasında normal gözlerin değerlerine yaklaştığı gösterilmiştir. Goldhagen ve ark.'nın³⁶ çalışmasında ise PKP geçiren keratokonuslu gözlerde normal kornea değerlerine yakın KH ve KRF değerleri saptanmıştır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak KH, KRF değerlerinin PKP sonrası, keratokonuslu diğer gözlerle oranla daha yüksek olduğu gözlenmiş ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (KH: $p=0,013$, KRF: $p<0,001$).

Literatürde, kornea viskoelastik parametreleri olan KH değeri ile KRF değeri arasında, yüksek korelasyon olduğu bildirilmiştir.³⁷ Bizim çalışmamızda da benzer olarak KH değeri ile KRF değeri arasında; PKP'li gözlerde orta düzeyde pozitif korelasyon saptanırken ($r=0,444$), keratokonuslu gözlerde yüksek pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,770$). Keratoplastili gözlerde, korelasyonun daha düşük bulunmasının nedeninin, fibrotik skarın, kümülatif değerlere etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

KH ve KRF değerleri ile SKK arasında yüksek korelasyon olduğu bilinmektedir.^{38,39,40,41} Literatürde çoğu çalışmada normal gözlerde KH ve KRF değerleri ile SKK arasında yüksek pozitif korelasyon bildirilmiştir.^{38,42,43,44,45,46,47} Bu çalışmalardan farklı olarak Broma ve ark.'nın⁴⁸, aynı SKK değerli gözlerde farklı KH değerinin izlendiği görülmüş ve yorum olarak kornea biyomekanik özelliklerinin, tanımlanmayan başka faktörlerden etkilenmesinin muhtemel olduğu ifade edilmiştir.^{34,49} Keratokonus ve PKP geçirmiş keratokonuslu korneaların verilerini analiz eden çalışmamızda, KH ve KRF değerleri ile SKK arasında normal kornealarda mevcut olan korelasyonun saptanmamış olması, birden fazla tanımlanamayan faktörden etkilenme görüşünü destekler niteliktedir.

Literatürde sağlıklı gözlerde KH ve KRF değerlerinin, GİB değerleri ile olan ilişkilerini araştıran çalışmalarda, KH değerinin, GİBkk değeri ile negatif yönde korele olduğu gösterilmiştir.^{42,49,50,51,52} Bunun muhtemel nedeni, KH ile SKK arasındaki etkileşimdir.³⁹ SKK yükseldikçe KH değeri artmakta, ölçüm yapılan GİBg değeri yükselmekte iken, GİBg ile GİBkk arasındaki fark açılmaktadır.^{38,42} Ancak Liu ve Roberts'in²⁸ yaptıkları çalışmada, SKK ile GİB değerleri arasındaki korelasyonun, basit lineer ilişkiden öte, kompleks ve non-lineer olduğu gösterilmiştir. Ayrıca GİBcc değeri, SKK'nin etkisi elimine edilerek elde edilen bir değer olduğundan, daha gerçek GİB değeri verdiği yönünde görüşler mevcuttur.⁵ Çalışmamızda, KH ve KRF değerlerinin, GİB değerleri ile arasındaki korelasyon incelendiğinde literatür ile benzer şekilde her iki grupta da KH değeri ile GİBkk değeri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmasına rağmen, KH değeri ile GİBg ve GİBapl değerleri arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Literatürde sağlıklı gözlerde KRF değerinin, GİB değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.⁵³ Çalışmamızda da mevcut verilere paralel olarak KRF değeri ile tüm GİB değerleri

arasında her iki grupta da zayıf ile yüksek düzey arasında değişen pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak bu korelasyon düzeyi sağlıklı kornealarda saptandığından daha düşük bulunmuştur.

GİBapl ve GİBg ile SKK arasında kabul edilen yüksek pozitif ilişki, SKK'nin aplanasyona karşı kornea direncini yükseltmesinden kaynaklanmaktadır. GİBkk, kornea kalınlığının GİB üzerine etkisi düzeltilerek verildiğinden SKK ile bağımlılığı en az olan değerdir.^{54,55} Çalışmamızda ise SKK ile GİB değerleri arasında her iki grupta da korelasyon bulunmadığı saptanmıştır. Çalışmamızın, PKP'li ve keratokonuslu gözleri kapsamına bağlı olarak biyomekanik faktörler ile GİB ve SKK arasındaki ilişkinin literatürde bildirilenlerden daha farklı değişkenlerden etkilenebileceği düşünülmektedir.

GİB değerleri arasındaki uyuma bakıldığında, Ouyang ve ark.'nın⁵⁶ çalışmasında normal popülasyonda ORA GİB değerlerinin tekrarlayan ölçümünün, GİBapl değeri ile eşdeğerli olduğu ve ORA GİB değerlerinin geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ölçüm alınan GİB değerleri arasındaki grup içi uyumu açısından incelendiğinde, GİBkk ve GİBg değerleri ile GİBapl arasında hem PKP'li hem keratokonuslu gözlerde anlamlı uyum izlenmemiştir. Ancak GİBkk ve GİBg değerleri ise her iki grupta belirgin olarak uyumlu bulunmuştur. Bunun nedeni ise ORA GİB değerleri olan GİBkk ve GİBg değerlerinin aynı cihazdan elde edilmiş olmasıdır.

Tüm bu veriler dışında, PKP'li gözlerdeki ORA parametrelerini etkilemesi muhtemel önemli bir konu da greft çapıdır. Büyük çaplı greft ile yapılan keratoplasti sonrası elde edilen kornea biyomekanik sonuçlarının, normal verilere daha yakın olduğu bildirilmiştir. Büyük çaplı greftlerin, greft-alıcı ara yüzeyinin daha periferde yerleşmesi ile daha düşük postoperatif astigmatizm elde edilmesi ve mümkün olduğunca anormal korneanın çıkarılarak yerine normal donör dokunun nakledilmesi gibi birtakım avantajları mevcuttur. Keratokonusu da greft biyomekanik özellikleri açısından, büyük çaplı greftin en iyi sonuçları vermesi ve daha stabil postoperatif refraktif sonuçlar alınması beklenilebilir ancak büyük çaplı greftlerin (>8,5 mm) yüksek greft rejeksiyon ve yetmezlik oranı gibi birtakım kısıtlamaları da bulunmaktadır.^{9,57} Sonuç olarak, keratoplasti cerrahisinde, tüm bu bilgiler değerlendirilerek elde edilecek kazançlar ve riskleri dengeleyerek korneanın biyomekanik özelliklerini normale yaklaştıracak şekilde greft çapı seçimi yapılmasının uygun olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, uygulanan keratoplasti cerrahisinde çoğunluğu 7,5 mm ve 7,75 mm çaplı greftlerin oluşturması nedeniyle greft çapının etkisini incelemek için yetersiz veri bulunduğu düşünülmüş olup, greft çapının biyomekanik özelliklere etkisi değerlendirilmemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, keratokonuslu gözlerde PKP sonrası biyomekanik özellikler normal değerlere yaklaşmakla beraber, ORA ile bu gözlerinin karşılaştırılmasında halen birtakım önemli kısıtlamalar mevcuttur. Yapılan analiz santral korneanın 3-4

mm'sinde olduğundan dolayı, desantralize irregülarite ile ilişkili keratokonik kornealar bu cihazla gözden kaçabilir, keratoplasti gibi yaklaşık 7-8 mm santral korneanın değiştiği olgularda korneanın bütününe verdiği yanıt değerlendirilemeyebilir. Yine santral kornea yüzeyinin irregülaritesi ve korneal skar varlığı, ORA'nın infraruj speküler refleksiyon hızması ile karşılaştırılabilir dolayısıyla dalga formu değişikliğine yol açabilir. Bu nedenlere bağlı olarak normalden farklı tüm kornealarda yapılan ORA incelemelerinde, tüm muhtemel kısıtlamaların dikkate alınması ile birlikte güvenilirliğin önemi göz ardı edilmemelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (karar numarası: 13-6.1/3).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Hamidu Gobeka, Ayşe Yağcı, **Konsept:** Hamidu Gobeka, Melis Palamar Onay, Sait Eğrilmez, Ayşe Yağcı, **Dizayn:** Ayşe Yağcı, Veri Toplama veya İşleme: Hamidu Gobeka, Özlem Barut Selver, Melis Palamar Onay, Sait Eğrilmez, Ayşe Yağcı, **Analiz veya Yorumlama:** Hamidu Gobeka, Özlem Barut Selver, Melis Palamar Onay, Sait Eğrilmez, Ayşe Yağcı, **Literatür Arama:** Hamidu Gobeka, Özlem Barut Selver, Melis Palamar Onay, Sait Eğrilmez, Ayşe Yağcı, **Yazan:** Hamidu Gobeka, Özlem Barut Selver, Melis Palamar Onay, Sait Eğrilmez, Ayşe Yağcı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:156-162.
- Edmund C. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1988;66:134-140.
- Yenerel NM, Kucumen RB, Gorgun E. Changes in corneal biomechanics in patients with keratoconus after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2010;29:1247-1251.
- Gatinel D, Chaabouni S, Adam PA, Munck J, Puech M, Hoang-Xuan T. Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap. *J Refract Surg.* 2007;23:76-84.
- Shin JY, Choi JS, Oh JY, Kim MK, Lee JH, Wee WR. Evaluation of corneal biomechanical properties following penetrating keratoplasty using the ocular response analyzer. *Korean J Ophthalmol.* 2010;24:139-142.
- Laiquzzaman M, Tambe K, Shah S. Comparison of biomechanical parameters in penetrating keratoplasty and normal eyes using the Ocular Response Analyzer. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38:758-763.
- Hosny M, Hassaballa MA, Shalaby A. Changes in corneal biomechanics following different keratoplasty techniques. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:767-770.
- Jafarinasab MR, Feizi S, Javadi MA, Hashemloo A. Graft biomechanical properties after penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty. *Curr Eye Res.* 2011;36:417-421.
- Feizi S, Einollahi B, Yazdani S, Hashemloo A. Graft biomechanical properties after penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea.* 2012;31:855-858.
- Feizi S, Hashemloo A, Rastegarpour A. Comparison of the ocular response analyzer and the Goldmann applanation tonometer for measuring intraocular pressure after deep anterior lamellar keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5887-5891.
- Murugesan V, Bypareddy R, Kumar M, Tanuj D, Anita P. Evaluation of corneal biomechanical properties following penetrating keratoplasty using ocular response analyzer. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62:454-460.
- Fabian ID, Barequet IS, Skaat A, Rechtman E, Goldenfeld M, Roberts CJ, Melamed S. Intraocular pressure measurements and biomechanical properties of the cornea in eyes after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:774-781.
- Lam AK, Chen D, Tse J. The usefulness of waveform score from the ocular response analyzer. *Optom Vis Sci.* 2010;87:195-199.
- Ehrlich JR, Haseltine S, Shimmyo M, Radcliffe NM. Evaluation of agreement between intraocular pressure measurements using Goldmann applanation tonometry and Goldmann correlated intraocular pressure by Reichert's ocular response analyzer. *Eye (Lond).* 2010;24:1555-1560.
- Mandalos A, Anastasopoulos E, Makris L, Dervenis N, Kilintzis V, Topouzis F. Inter-examiner reproducibility of Ocular Response Analyzer using the waveform score quality index in healthy subjects. *J Glaucoma.* 2013;22:152-155.
- Ayala M, Chen E. Measuring corneal hysteresis: threshold estimation of the waveform score from the Ocular Response Analyzer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:1803-1806.
- Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg.* 2009;25:888-893.
- Jiang Z, Shen M, Mao G, Chen D, Wang J, Qu J, Lu F. Association between corneal biomechanical properties and myopia in Chinese subjects. *Eye (Lond).* 2011;25:1083-1089.
- Wang J, Cayer MM, Descovich D, Kamdeu-Fansi A, Harasymowycz PJ, Li G, Lesk MR. Assessment of factors affecting the difference in intraocular pressure measurements between dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma.* 2011;20:482-487.
- Strobbé E, Cellini M, Barbaresi U, Campos EC. Influence of age and gender on corneal biomechanical properties in a healthy Italian population. *Cornea.* 2014;33:968-972.
- Fontes BM, Ambrósio R Jr, Alonso RS, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics in eyes with refraction of -19.00 to +9.00 D in healthy Brazilian patients. *J Refract Surg.* 2008;24:941-945.
- Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel E, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1371-1375.
- Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:5337-5347.
- Foster PJ, Broadway DC, Garway-Heath DF, Yip JL, Luben R, Hayat S, Dalzell N, Wareham NJ, Khaw KT. Intraocular pressure and corneal biomechanics in an adult British population: the EPIC-Norfolk eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8179-8185.
- Ogbuehi KC, Osuagwu UL. Corneal biomechanical properties: precision and influence on tonometry. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014;37:124-131.
- Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:121-129.
- Fratzl P, Daxer A. Structural transformation of collagen fibrils in corneal stroma during drying. An x-ray scattering study. *Biophys J.* 1993;64:1210-1214.
- Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:146-155.
- Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, Colin J. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:616-622.
- Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Kérautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:2403-2410.

31. Fontes BM, Ambrósio R, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology*. 2010;117:673-679.
32. Mollan SP, Wolffsohn JS, Nessim M, Laiquzzaman M, Sivakumar S, Hartley S, Shah S. Accuracy of Goldmann, ocular response analyser, Pascal and TonoPen XL tonometry in keratoconic and normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1661-1665.
33. Çankaya AB, Anayol A, İleri D, Yılmazbaş P, Öztürk F. Keratokonus Hastalarında Kontakt Lens Kullanımının Korneal Biyomekanik Parametreler Üzerine Etkisi. *Turk J Ophthalmol*. 2012;3:197-201.
34. Kirwan C, O'Malley D, O'Keefe M. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer. *Ophthalmologica*. 2008;222:334-337.
35. Piñero DP, Alcón N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:870-887.
36. Goldhagen BE, Hwang RY, Kuo AN, Afshari NA. Changes in Corneal Biomechanics after Penetrating Keratoplasty in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1511.
37. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, Weber PA. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3919-3926.
38. Lam A, Chen D, Chiu R, Chui WS. Comparison of IOP measurements between ORA and GAT in normal Chinese. *Optom Vis Sci* 2007;84:909-914.
39. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29:257-262.
40. Fontes BM, Ambrósio R Jr, Alonso RS, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics in eyes with refraction of -19.00 to +9.00 D in healthy Brazilian patients. *J Refract Surg*. 2008;24:941-945.
41. Montard R, Kopito R, Touzeau O, Allouch C, Letaief I, Borderie V, Laroche L. [Ocular response analyzer: feasibility study and correlation with normal eyes]. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30:978-984.
42. Franco S, Lira M. Biomechanical properties of the cornea measured by the Ocular Response Analyzer and their association with intraocular pressure and the central corneal curvature. *Clin Exp Optom*. 2009;92:469-475.
43. del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3199-3202.
44. Rosa N, Lanza M, De Bernardo M, Signoriello G, Chiodini P. Relationship Between Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor with Other Ocular Parameters. *Semin Ophthalmol*. 2015;30:335-339.
45. Ostadimoghaddam H, Sedaghat MR, Yazdi SHH, Niyazmand H. The Correlation between Biomechanical Properties of Normal Cornea with Tomographic Parameters of Pentacam. *Iranian Journal of Ophthalmology*. 2012;24:11-18.
46. Plakitsi A, O'Donnell C, Miranda MA, Charman WN, Radhakrishnan H. Corneal biomechanical properties measured with the Ocular Response Analyser in a myopic population. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2011;31:404-412.
47. Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, Colin J. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:616-622.
48. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, Quigley HA. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2007;16:581-588.
49. Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1491-1494.
50. Oncel B, Dinc U, Orge F, Yalvac B. Comparison of IOP measurement by ocular response analyzer, dynamic contour, Goldmann applanation, and noncontact tonometry. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:936-941.
51. Alhamad TA, Meek KM. Comparison of factors that influence the measurement of corneal hysteresis in vivo and in vitro. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:443-450.
52. Hirneiss C, Neubauer AS, Yu A, Kampik A, Kernt M. Corneal biomechanics measured with the ocular response analyser in patients with unilateral open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:189-192.
53. Terai N, Raiskup F, Hausteim M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res*. 2012;37:553-562.
54. Luce DA. Methodology for corneal compensated IOP and corneal resistance factor for An Ocular Response Analyzer. Available at <http://www.ocularresponseanalyzer.com/downloads/luce-2006-1.pdf>. Accessed May 26, 2010.
55. Luce DA, Taylor D. Reichert Ocular Response Analyzer measures corneal biomechanical properties and IOP. White Paper. Available at <http://www.ocularresponseanalyzer.com/ocular%20response%20analyzer%20white%20paper.pdf>. Accessed May 26, 2010.
56. Ouyang PB, Li CY, Zhu XH, Duan XC. Assessment of intraocular pressure measured by Reichert Ocular Response Analyzer, Goldmann Applanation Tonometry, and Dynamic Contour Tonometry in healthy individuals. *Int J Ophthalmol*. 2012;5:102-107.
57. Skeens HM, Holland EJ. Large-diameter penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea*. 2010;29:296-301.



Fovea ve Optik Diskin Anatomik Pozisyonu Glokomda Optik Koherens Tomografi Sonuçlarını Etkiler mi?

Does Foveal Position Relative to the Optic Disc Affect Optical Coherence Tomography Measurements in Glaucoma?

© Zerrin Tuncer, © Mitat Altuğ

Göz Vakfı, Bayrampaşa Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Optik koherens tomografi (OKT) ile fovea ve optik disk merkezini birleştiren eksenin horizontal eksen ile yaptığı açının belirlenerek kişiler arası farklılık oranını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Glokom ve glokom şüphesi olan 133 hastanın (81 kadın, 52 erkek) 260 gözü retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalara Heidelberg Spektral-Domain OKT ile aynı doktor tarafından yapılmış olan optik disk analizlerinde fovea ile Bruch membran aralığı (BMA) merkezi arasındaki eksenin, BMA merkezinden geçen horizontal eksen ile yaptığı açı (FoDi açısı) değerleri kaydedildi. Fovea merkezini; BMA merkezinden çekilen horizontal çizginin altında yer aldığı açı değerleri negatif (-) değer olarak, üzerinde yer aldığı açı değerleri ise pozitif (+) değer olarak kaydedildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması $56,5 \pm 14,6$ yıl (27-83) idi. FoDi açısı dağılımı $-24,40^\circ$ ile $+11,60^\circ$ arasında değişmekte olup ortalaması $-6,43 \pm 4,96^\circ$ bulundu. Klinik eksene göre anatomik eksenindeki mutlak sapma açısı dağılımının sırasıyla; 83 gözde (%31,92) $0-5^\circ$, 124 gözde (%47,69) $5-10^\circ$, 41 gözde (%15,76) $10-15^\circ$, 10 gözde (%3,84) $15-20^\circ$ ve 2 gözde de (%0,79) 20° 'nin üzerinde olduğu gözlemlendi.

Sonuçlar: Glokom hastalarının tanı ve takibi için uygulanan OKT çekimlerinde retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık ölçümlerinin değerlendirilmesi, optik sinir başı merkezinden geçen horizontal eksen kılavuzluğundaki klinik eksene göre yapılmaktadır. Fovea ile BMA merkezini birleştiren anatomik eksenin horizontal eksen ile yaptığı açı her kişide, hatta aynı kişinin iki gözünde farklıdır. Sonuç olarak klinik kadrantlar ile anatomik kadrantlar arasındaki farklılığın RSLT kalınlık ölçümlerini etkileyerek glokom tanısında hatalı sonuçlara yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Optik koherens tomografi, Bruch membran aralığı, minimum rim genişliği, optik disk, glokom

Abstract

Objectives: To determine interindividual variability in the angle between the anatomic axis connecting the fovea and optic disc center and the horizontal meridian using spectral domain optical coherence tomography (OCT).

Materials and Methods: A total of 260 eyes of 133 subjects (81 women, 52 men) with glaucoma or suspected glaucoma were included in the study retrospectively. Fovea-disc angle (FoDi angle) measurements, determined as the angle between the horizontal meridian passing through the Bruch's membrane opening (BMO) center and the line connecting the fovea and BMO center, were recorded from spectral domain-OCT scans performed by the same investigator. FoDi angle was defined as negative if the fovea was located below the horizontal meridian through the BMO center and positive if the fovea was located above it.

Results: The mean age of the participants was 56.5 ± 14.6 years (27-83 years). The mean FoDi angle was $-6.43 \pm 4.96^\circ$ (range: -24.40° to $+11.60^\circ$). Absolute deviation of the fovea BMO axis from the horizontal axis was $0-5^\circ$ in 83 eyes (31.92%), $5-10^\circ$ in 124 eyes (47.69%), $10-15^\circ$ in 41 eyes (15.76%), $15-20^\circ$ in 10 eyes (3.84%), and greater than 20° in 2 eyes (0.79%).

Conclusion: Most OCT devices currently used in the treatment and follow-up of glaucoma patients provide peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements that are made based on a clinical axis in reference to the horizontal meridian passing through the optic disc center. The results of our study reveal interindividual variation in FoDi angle as well as intraindividual differences in FoDi angle between fellow eyes in the same individual. Disparity between clinical and anatomic quadrants could impact RNFL thickness measurements, which may lead to errors in the diagnosis of glaucoma.

Keywords: Optical coherence tomography, Bruch's membrane opening, minimum rim width, optic disc, glaucoma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zerrin Tuncer, Göz Vakfı, Bayrampaşa Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 674 75 00/517 E-posta: zrrnt@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0082-6921

Geliş Tarihi/Received: 30.06.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.01.2018

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

Giriş

Dünyadaki en önemli körlük nedenlerinden biri glukomdur.¹ Glukomun erken tanısında optik koherens tomografi (OKT) parametrelerinin görme alanı parametrelerine göre daha hassas olduğu bildirilmiştir.² OKT, peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ve optik sinir başı (OSB) hakkında objektif, ölçülebilir ve tekrarlanabilir değerler sunarak glukomun erken tanısında ve progresyon takibinde önemli bir yol gösterici olmaktadır.³

OKT ile ilgili ilk makalenin yaklaşık 25 yıl önce yayınlanmasını takiben, OKT'nin glukom tanısında önemli bir teknolojik gelişim olduğuna yönelik çeşitli çalışmalar devam etmektedir.^{4,5,6,7,8} Spektral domain (SD-OKT) teknolojisinin kullanımı ise Time-Domain cihazlara (TD-OKT) göre görüntü çözünürlüğü ve tarama hızını artırarak daha ayrıntılı bilgiler almamıza imkan tanımaktadır.^{9,10} Buna rağmen hala OKT'nin klinik uygulamada erken tanı ve takipteki değeri ve güvenilirliği tartışılmaktadır.^{11,12,13} Yaygın olarak kullanılmakta olan SD-OKT cihazlarında klinik olarak tahminen optik disk kenarları belirlenmekte ve OSB merkezinden geçen 0-180°'lik horizontal çizgiyi yatay eksen kabul ederek RSLT kalınlık ölçümü yapılmaktadır (Resim 1). Ayrıca progresyon değerlendirmesi için yapılan tekraralarda aynı baş pozisyonu sağlanması ve ölçümün aynı noktalardan geçmesinin tamamen tesadüfe bağlı olması güvenilirliği konusunda soru işaretleri taşımaktadır.

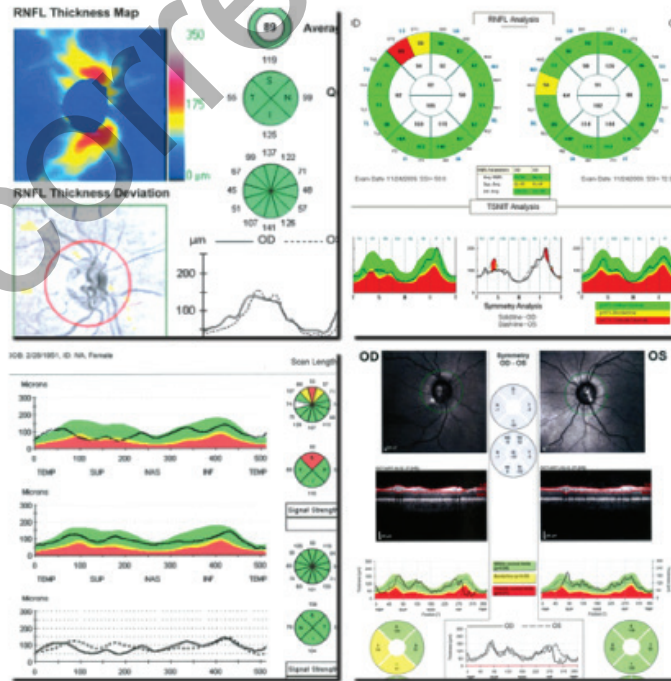
SD-OKT (Spectralis; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) cihazına Mart 2015'te yapılan güncellemede 6.0 versiyonu ile fovea-disk (FoDi) hizalama yazılım ilavesi yapılmıştır. Bu yeni yazılım sayesinde RSLT

kalınlık ölçümleri yapılırken önce fovea otomatik olarak belirlenmekte (Resim 2), daha sonra optik disk kenarları otomatik olarak saptanmakta (Resim 3) ve OSB merkezi ile foveayı birleştiren çizginin oluşturduğu anatomik eksene göre kadranslar belirlenerek RSLT kalınlık ölçümü yapılmaktadır (Resim 4). Veritabanı hazırlanırken de aynı hizalanan eksenden yararlanıldığı için veri analizi esnasında elde edilen sonuçların kesinliği artırılmış ve rotasyon kaynaklı hatalar ortadan kaldırılmış olmaktadır. Ayrıca FoDi sistemi, aynı olgunun takip eden ölçümlerinde aynı noktaların karşılaştırılmasını sağlayarak progresyon takibinde daha doğru kıyaslama imkanı tanımaktadır.

Çalışmamızın amacı, yeni FoDi yazılımı sayesinde glukomlu veya glukom şüphesi olan bireylerde fovea merkezi ile optik disk merkezini birleştiren eksen ile OSB merkezinden geçen horizontal eksen arasındaki açının kişiler arası farklılık oranını araştırmaktır. Buradan yola çıkarak RSLT kalınlık ölçümünde diğer OKT cihazları ile yapılan kadrans değerlendirmelerinde, kadransların standart 0-180°'lik horizontal eksene göre alınmasından ortaya çıkabilecek farklılığın tanısız değerlendirmedeki etkilerini tartışmaya açmak istedik.

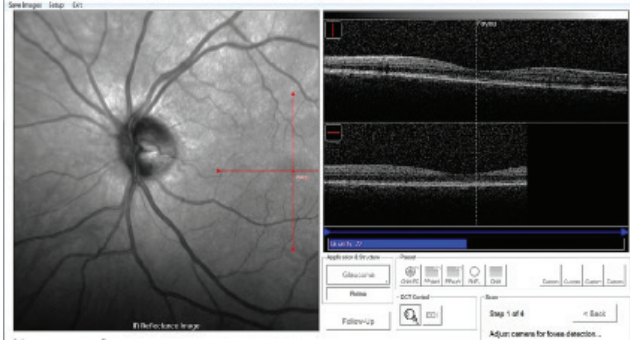
Gereç ve Yöntem

Hastanemizde glukom tanısı almış olan ya da glukom şüphesi ile takip edilmekte olan 133 hastanın (81 kadın, 52 erkek) 260 gözü retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Düzeltilmiş en iyi 20/40 ya da daha iyi görsel keskinliği olan, $\pm 5,00$ diyoptriden daha az sferik eşdeğere sahip refraktif bozuklukları olan ve hiçbir maküla patolojisi olmayan hastalar

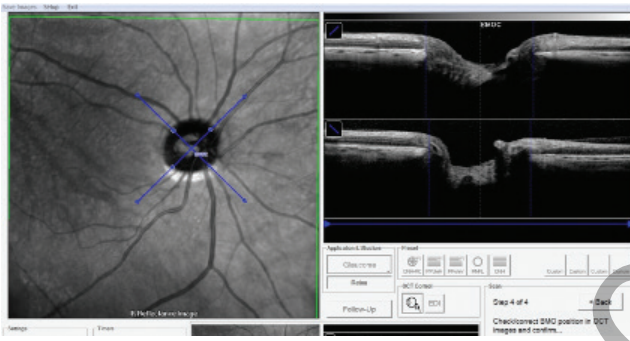


Resim 1. Çeşitli optik koherens tomografilerde 0-180° horizontal eksene göre ölçümler
RNFL: Retina sinir lifi tabakası, OD: Sağ göz, OS: Sol göz

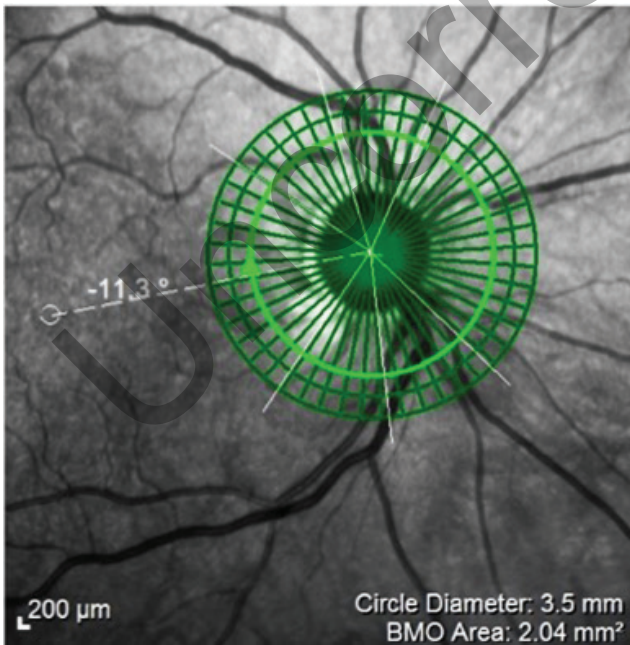
çalışma kapsamına alındı. Geçirilmiş göz travması ya da cerrahisi hikayesi olanlar, peripapiller atrofi ve tilted disk olan olgular çalışmaya alınmadı. Hastaların daha önce yapılmış olan görme keskinlikleri, kırma kusuru tespiti, biyomikroskopik ve fundus



Resim 2. Fovea disk yazılımında foveanın otomatik saptanması



Resim 3. Fovea disk yazılımında Bruch membran aralığına göre optik disk kenarlarının belirlenmesi



Resim 4. Fovea disk yazılımı ile retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü
BMO: Bruch membran aralığı

muayeneleri ve Goldmann applanasyon tonometrisi ile göz içi basınç ölçümleri dahil rutin göz muayeneleri kaydedildi.

OKT yapılmadan önce bütün hastaların pupillaları %1 tropicamide ile dilate edildi. Ölçüm esnasında hastaların internal foveal fiksasyon noktasına bakmaları istendi. SD-OKT (Spectralis; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) cihazı (yazılım sürümü 6.0) glokom modülü kullanılarak deneyimli tek bir doktor tarafından (T.Z.) yapılan RSLT kalınlık ölçümlerinde, ölçüm kalitesi 15'in altında olan gözlerde ölçüm tekrarlandı. OKT çıktılarında otomatik olarak verilmekte olan, fovea merkezi ile optik disk merkezini birleştiren eksen ile disk merkezinden geçen horizontal eksen arasındaki açılar kaydedildi. OKT çıktılarında, fovea merkezinin OSB'nin merkezinden geçen horizontal eksenin altında yer aldığı açı değerleri negatif (-) değer olarak, horizontal eksenin üzerinde yer aldığı açı değerleri ise pozitif (+) değer olarak kaydedildi. Çalışmamızda ayrıca olgularımızın maküla yerleşimine göre pozitif (+) ya da negatif (-) olduğuna bakmaksızın anatomik eksen ile horizontal eksen arası mutlak sapma değerleri de kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS yazılımı (sürüm 22,0, SPSS, Inc) kullanıldı. FoDi açısı dağılımı ve horizontal aksa göre mutlak sapma açısı dağılımının normalizasyon değerlendirmesinde One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı.

Bulgular

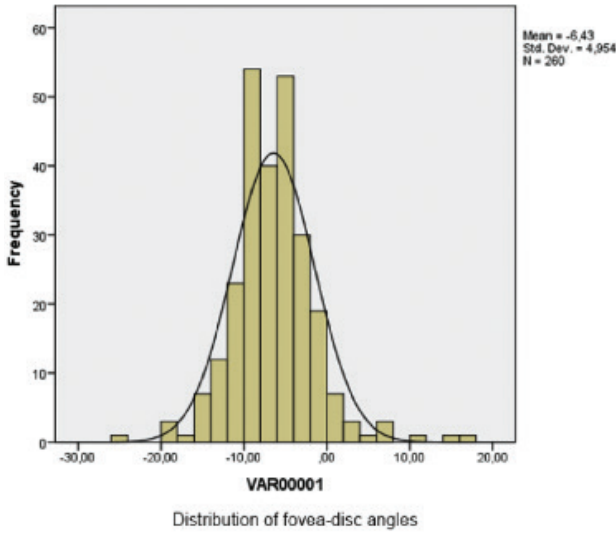
Hastaların yaşları 27-83 arası değişmekte olup ortalaması $56,5 \pm 14,6$ yıl bulundu.

Fovea ile optik disk merkezini birleştiren eksen ile horizontal eksen arasındaki açı (FoDi açısı) dağılımı $-24,4^\circ$ ile $+11,6^\circ$ arasında değişmekte olup; (+) ve (-) eksenler göz önüne alınarak yapılan hesaplamada ortalaması $-6,43^\circ \pm 4,96^\circ$ bulundu. Çalışmamızda 260 gözden 243'ünde (%93,46) fovea ile optik disk merkezini birleştiren eksen ile horizontal eksen arasındaki açı negatif, 16'sında (%6,15) pozitif idi. Sadece 1 gözde anatomik eksen ile horizontal eksenin aynı düzlem olduğu gözlemlendi. One-Sample Kolmogorov-Smirnov testine göre dağılım normal bulundu ($p=0,002$) (Grafik 1) (+) ve (-) eksenler göz önüne alınmadan, $0-24,4^\circ$ arasındaki sapma miktarını incelediğimizde anatomik eksen ile horizontal eksen arası ortalama mutlak sapma değeri $7,14 \pm 3,95^\circ$ idi. One-Sample Kolmogorov-Smirnov testine göre dağılım yine normal bulundu ($p=0,2$) (Grafik 2).

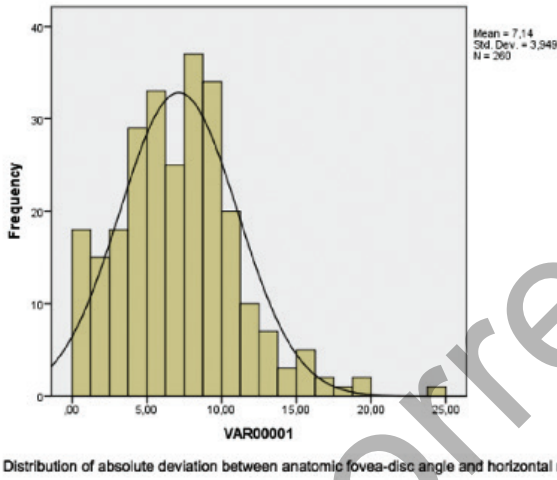
Horizontal eksenden sapma miktarının sırasıyla 83 gözde (%31,92) $0-5^\circ$; 124 gözde (%47,69) $5-10^\circ$; kırk bir gözde (%15,76) $10-15^\circ$; 10 gözde (%3,84) $15-20^\circ$ ve 2 gözde (%0,79) 20° 'nin üzerinde olduğu gözlemlendi.

Tartışma

Glokomda morfolojik değişiklikler optik sinir başı ve RSLT'nin değerlendirilmesi ile saptanmaktadır. Glokomun tanı ve takibinde kullanılmakta olan görme alanı subjektif bir yöntemdir. OKT 1990'lı yılların başlarında ortaya çıkmış, ancak 2001 yılında TD Stratus OKT (Carl Zeiss Meditec)



Grafik 1. -24,4° ile +11,6° arası fovea disk açısı dağılımı



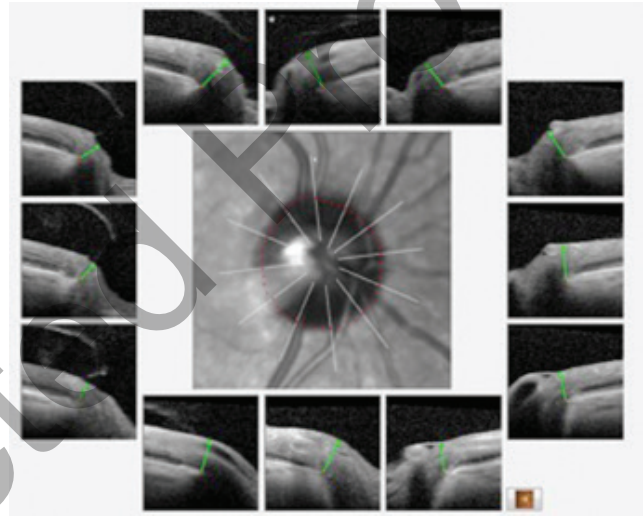
Grafik 2. 0° -24,4° arası fovea disk açısı dağılımı

üretimi sonrasında daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. SD-OKT teknolojisini kullanarak 2006 yılında üretilen Optovue OKT (Optovue Inc., Fremont, California, ABD) ve 2007'de üretilen Cirrus OKT (Carl Zeiss Meditec) cihazları ile RSLT yanında, optik sinir başını da inceleyerek daha ayrıntılı ölçümler yapabilme özelliği kazanmış ve OKT kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. SD-OKT teknolojisindeki gelişmeler OSB'nin değerlendirilmesinde yakın zaman kadar olmayan çeşitli anatomik özellikleri görüntüleme imkanı sunmuştur.

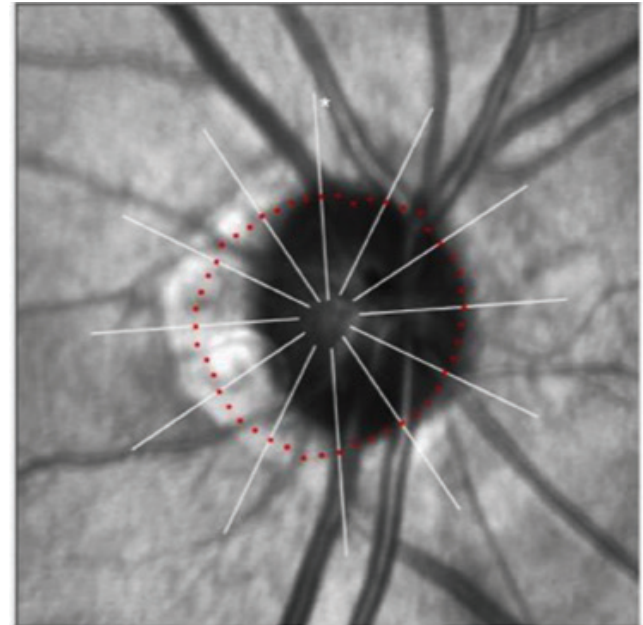
SD-OKT (Spectralis; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya yazılım sürümü 6.0) cihazı glokom modülü, nöroretinal rim değerlendirmesinde, referans olarak Bruch membran aralığının (BMA) iç kenarından iç limitan membrana en kısa mesafeyi otomatik belirleyerek RSLT kalınlığını ölçer (Resim 5). BMA minimum rim genişliği (MRG) glokom tanısında artık yeni bir parametre olarak tanımlanmaktadır. MRG'nin bu şekilde belirlenmesi sonucu,

OKT kullanıma girdiği günden beri yapılmakta olan tarama metodlarına göre geometrik olarak en doğru ölçümün ortaya çıktığı söylenmektedir.^{7,14} Kook ve ark.⁵ çalışmalarında OSB'de BMA-MRG'nin nöroretinal rimin dış sınırını temsil ettiğini ve nöroretinal rim ölçümlerinin yapılabileceği anatomik olarak kesinliği olan bir yapı olduğunu belirtmişlerdir. Standart OKT'lerde ölçüm yaparken optik disk kenarları klinik olarak tahminen belirlenmekte, buna bağlı birçok hatalar ortaya çıkabilmektedir (Resim 6).

Helvacıoğlu ve ark.¹⁵ çalışmalarında RSLT kalınlık ölçümünde 3,4 mm'lik çemberin doğru konumlandırılmasının önemini vurgulamışlardır. Reis ve ark.²⁰ yaptıkları çalışmada Bruch



Resim 5. Fovea disk yazılımında optik disk kenarlarının Bruch membran aralığına göre belirlenmesi



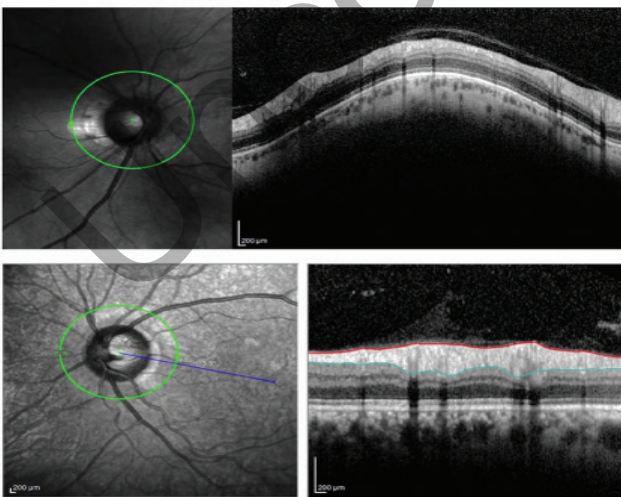
Resim 6. Bruch membran aralığına - minimum rim genişliği göre anatomik disk kenarları

membranının gözle görülemeyen yayılımı ve bölgesel değişimler nedeniyle, klinik olarak görülebilen disk kenarının gerçek disk kenarı olmadığını belirtmişlerdir. Birçok çalışmada da OKT ile BMA dikkate alınarak yapılan RNFL kalınlık ölçümünün preperimetrik glokomdaki önemi belirtilmiştir.^{17,18,19,20}

Son zamanlarda foveanın optik disk merkezine göre yerleşim yeri glokom alanında bazı araştırmacıların ilgisini çekmiş ve yeni yazılımlar üretilmiştir. Çünkü horizontal eksene göre yapılan ölçümlerde, progresyon takibinde aynı noktalardan ölçüm yapılamaması ve baş pozisyonundan kaynaklı hatalar yanıltıcı sonuçlara neden olabilmektedir.

Heidelberg SD-OKT cihazı glokom modülünde bulunan FoDi yazılımı ilavesi, oküler torsiyon açısı için otomatik değerler sunmaktadır. Heidelberg SD-OKT cihazının glokom modülünde Anatomik Konumlandırma Sistemi (APS) ile BMA'ya göre disk kenarlarını otomatik saptanabilmektedir.^{7,9} Bu güncellenmiş yazılım yüklü cihazla yapılan ölçümlerde, BMA'ya göre otomatik belirlenmiş optik disk kenarlarının merkezi (optik disk merkezi) ile gene otomatik olarak belirlenmiş fovea merkezini birleştiren çizgi anatomik eksen olarak saptanmıştır. Daha sonra üst, alt, nazal ve temporal kadrantlar bu eksene göre belirlenmektedir (Resim 7). Biz de bu sayede yaptığımız RSLT kalınlık ölçüm değerlerinin doğruluğunun arttığı kanısındayız.

Literatürde peripapiller RSLT kalınlıkları ölçümlerinde FoDi hizalamasının önemine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Vizzeri ve ark.⁹ 94 sağlıklı birey üzerinde Stratus OKT cihazı kullanarak sinyal gücü ve horizontal hizalamanın RSLT kalınlığı üzerine ilişkisini incelemişler, çalışmalarında sinyal gücü ve horizontal yön değişimi ile ortalama RSLT kalınlık değerleri arasında pozitif lineer bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Chauhan ve Burgoyne²¹ nöroretinal rim ve peripapiller RSLT kalınlık ölçümlerinde, fovea ve BMA ile kenarları belirlenen optik diskin merkezi arası aksın kullanılmasının gerekliliğini, aksi halde SD-OKT ile yapılan ölçümlerdeki tanıl hassasiyetin azalabileceğini belirtmişlerdir.



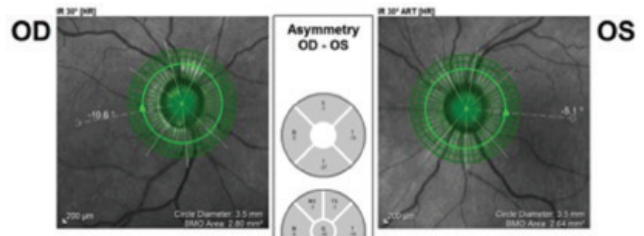
Resim 7. Fovea disk yazılımı öncesi ve sonrası retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü

Helvacioğlu ve ark.¹⁵ ise 21 hastanın 42 gözünde Optovue SD-OKT ile RSLT kalınlıklarını ölçtükleri çalışmalarında, OSB'ye göre mükemmel ortalananak alınan ölçümlerle 4 kadrana (yukarı, aşağı, sağa, sola) hatalı hizalanarak alınan ölçümleri karşılaştırmışlar, hatalı hizalamanın aynı kadranda yanlışlıkla düşük kalınlık ölçümlerine, karşı kadranda da daha yüksek kalınlık ölçümlerine sebep olduğunu saptamışlardır. Gene benzer şekilde He ve ark.²² oküler hipertansiyon veya glokomlu 222 hastanın 222 gözünü dahil ettikleri çalışmalarında optik diske göre fovea pozisyonunun normal RSLT kalınlık dağılımındaki önemini vurgulamışlardır. Choi ve ark.²³ ise 164 nonglokomatöz miyopik hastanın 164 gözü ile yaptıkları çalışmalarında özellikle daha fazla negatif FoDi açısına sahip olan gözlerde üst kadrantlarda daha ince, alt kadrantlarda ise daha kalın peripapiller RSLT kalınlığı profili olduğunu rapor etmişlerdir.

Bütün bu çalışmaların karşısında olan Mwanza ve ark.²⁴ ise 282 sağlıklı (normatif veritabanı), 46 nonglokomatöz miyopik ve 86 glokomlu bireyde Cirrus HD OKT cihazı kullanarak yaptıkları çalışmalarında FoDi hizalamasının RSLT kalınlık ölçümlerine belirgin bir etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir.

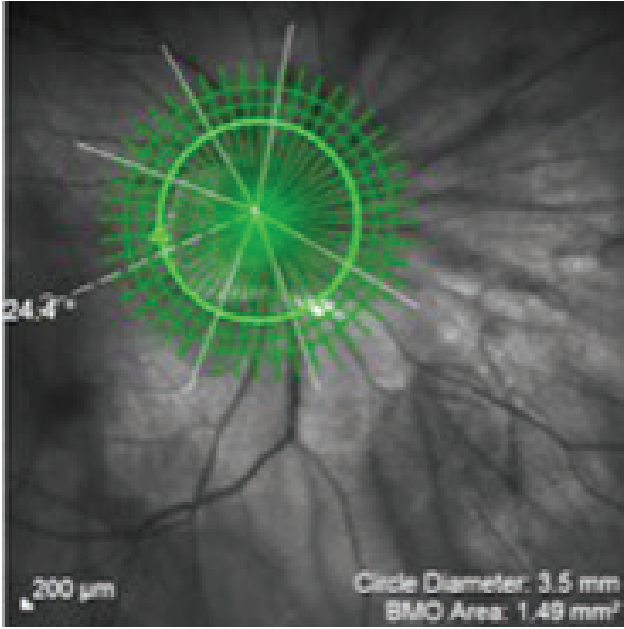
Bizim çalışmamızın amacı ise peripapiller RSLT kalınlıklarına etki eden FoDi açı dağılımının kişiler arasındaki farklılığını vurgulayarak bu farklılığın RSLT kalınlık ölçümlerini etkileyebileceğini ve sonuç olarak glokom tanısında hatalı sonuçlara yol açabileceğini tartışmaya açmaktır. Literatürde de bu farklılığı tespit etmeye yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Nitekim Reis ve ark.²⁵ çalışmalarında optik disk kenarı dokusunun değişken olduğunu, fovea ile optik disk merkezini birleştiren eksenin horizontal eksen ile yaptığı açının kişiler arası farklılık gösterdiği, hatta aynı kişinin iki gözünde de farklı olduğunu belirtmişlerdir. Biz de bütün olgularımızda aynı kişinin iki gözünde FoDi açısının farklı olduğunu gördük (Resim 8).

Yapılan çalışmalarda FoDi ortalama açı değerleri $-5,6$ ile $-7,7$ arası değişmekte ve bu dağılımın genel olarak -17° (fovea diskin 17° altında) ile $+7^\circ$ (fovea diskin 7° üzerinde) arası olduğu gözlenmektedir.^{19,26,27,28} Çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde olgularımızın FoDi açısı dağılımı $-24,4^\circ$ ile $+11,6^\circ$ arasında, ortalaması ise $-6,43 \pm 4,96^\circ$ idi. Ayrıca anatomik eksen ile horizontal eksen arasındaki mutlak sapma açı dağılımı ise $0-24,4^\circ$ arası değişmekteydi, ortalaması da $7,14 \pm 3,95^\circ$ olarak bulundu. Çalışmamızda 260 gözden sadece bir tanesinde anatomik eksen ile horizontal eksenin aynı düzlemde olduğu



Resim 8. Aynı hastanın iki gözünde anatomik eksen farklılığı
OD: Sağ göz, OS: Sol göz

gözlendi. FoDi açısının gözlerin %20,39'unda (53 göz) 10°'nin, %0,79'unda (2 göz) 20°'nin üzerinde olduğu görüldü (Resim 9).



Resim 9. Fovea disk açısı 24,4°

Sonuç

Sonuç olarak glokomlu ve glokom şüphesi olan bireyleri dahil ettiğimiz olgular arasında anatomik eksen ile horizontal eksen arasında tespit ettiğimiz farklılığın RSLT kalınlık ölçümlerini etkileyerek glokomun erken tanısında hatalı sonuçlara yol açabileceğini düşünmekteyiz. Daha kesin sonuçlar için geniş seriler üzerinde karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (sayı: 1310, karar no: 18).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Zerrin Tuncer, Mitat Altuğ, **Dizayn:** Zerrin Tuncer, Mitat Altuğ, **Veri Toplama veya İşleme:** Zerrin Tuncer, Mitat Altuğ, **Analiz veya Yorumlama:** Zerrin Tuncer, Mitat Altuğ, **Literatür Arama:** Zerrin Tuncer, Mitat Altuğ, **Yazan:** Zerrin Tuncer, Mitat Altuğ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:262-267.

- Zaky AG, Yassin AT, El Sayid SH. Short wave-automated perimetry (SWAP) versus optical coherence tomography in early detection of glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1819-1824.
- Hood DC, De Cuir N, Blumberg DM, Liebmann JM, Jarukasetphon R, Ritch R, De Moraes CG. A SingleWide-Field OCT Protocol Can Provide Compelling Information for the Diagnosis of Early Glaucoma. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5:4.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178-1181.
- Kook MS, Sung K, Kim S, Park R, Kang W. Study of retinal nerve fiber layer thickness in eyes with high tension glaucoma and hemifield defect. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1167-1170.
- Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:586-596.
- Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DE, Fogagnolo P, García-Feijoo J. Mapping Standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3018-3025.
- Korkmaz B, Yiğit U, Ağaçhan A, Helvacıoğlu F, Bilen H, Tuğcu B. Glokomlu ve normal olgularda optik koherens tomografi ile retina sinir lifi tabakası ve ganglion hücre kompleksi ilişkisinin değerlendirilmesi. *Turkish J Ophthalmol.* 2010; 40:338-342.
- Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. Effect of signal strength and improper alignment on the variability of stratus optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:249-255.
- Chen HY, Chang YC, Lane HY. Correlation in retinal nerve fiber layer thickness between two OCT units. *Optom Vis Sci.* 2011;88:1326-1332.
- Ziya A, Arıkan G, Güneç Ü, Çılğıl G. Primer Açık Açılı Glokom, Normal Tansiyonlu Glokom ve Oküler Hipertansiyonda Humphrey Görme Alanı, Optik Koherens Tomografi ve Heidelberg Retina Tomografi Parametrelerinin Korelasyonu. *Turk J Ophthalmol.* 2011;41:143-150.
- Çömez AT, Eser İ, Bakar C, Kömür B. Is single measurement enough to get a reliable result with optic coherence tomography? *Turk J Ophthalmol.* 2012;43:11-15.
- Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler- Olgu Sunumu. *Turk J Ophthalmol.* 2008;38:168-175.
- Almobarak FA, O'Leary N, Reis AS, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicoleta MT, Chauhan BC. Automated Segmentation of Optic Nerve Head Structures With Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1161-1168.
- Helvacıoğlu F, Uyar OM, Sencan S, Tunc Z, Kapran Z. Helvacıoğlu reproducibility index: a new algorithm to evaluate the effects of misalignments on the measurements of retinal nerve fiber layer by spectral-domain OCT. *Int J Ophthalmol.* 2015;18:8:1008-1012.
- Gmeiner JM, Schrems WA, Mardin CY, Laemmer R, Kruse FE, Schrems-Hoesl LM. Comparison of Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early Glaucoma Assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:575-584.
- Lu AT, Wang M, Varma R, Schuman JS, Greenfield DS, Smith SD, Huang D; Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Combining nerve fiber layer parameters to optimize glaucoma diagnosis with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2008;115:1352-1357.
- Wu H, de Boer JF, Chen TC. Diagnostic capability of spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:815-826.
- Chen HY, Huang ML. Discrimination between normal and glaucomatous eyes using Stratus optical coherence tomography in Taiwan Chinese subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:894-902.
- Reis AS, O'Leary N, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rimevaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:1852-1860.

21. Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:218-227.
22. He L, Ren R, Yang H, Hardin C, Reyes L, Reynaud J, Gardiner SK, Fortune B, Demirel S, Burgoyne CF. Anatomic vs. acquired image frame discordance in spectral domain optical coherence tomography minimum rim measurements. *Plos One.* 2014;9:e92225.
23. Choi JA, Kim JS, Park CK. The foveal position relative to the optic disc and the retinal nerve fiber layer thickness profile in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1419-1426.
24. Mwanza JC, Lee G, Budenz DL. Effect of adjusting retinal nerve fiber layer profile to fovea-disc angle axis on the thickness and glaucoma diagnostic performance. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:12-21.
25. Reis AS, Sharpe GP, Yang H, Nicoletta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2012;119:738-747.
26. Megias AV, de-la-Casa JMM, Garcia MS, Larrosa JM, Feijoo JG. Clinical relevance of foveal location on retinal nerve fiber layer thickness using the new FoDi software in spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5771-5776.
27. Rohrschneider K. Determination of the location of the fovea on the fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3257-3258.
28. Piedrabita Alonso E, Valverde Megias A, Gomez de Liano R. Rotation of retinal vascular arcades and comparison with disc fovea angle in the assessment of cycloposition. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:115-119.

Uncorrected Proof



Pupilla Işık Yanıtını Karakterize Etmek için Tasarlanmış Özel Yapım Bir Pupilometre Sistemi

A Custom-made Pupillometer System for Characterizing Pupillary Light Response

© Nefati Kıyılıoğlu*, © Mahmut Alp Kılıç*, © Tolga Kocatürk**, © Seyhan Bahar Özkan**, © Mehmet Bilgen***

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

**Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

***Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Bu makale tasarımı ve üretimi yapılmış çalışan bir pupilometre sistemini tanıtmak ve geçerlilik test sonuçları ile birlikte bu sistemin yararlılığını sunmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bir web kamerası, infrared filtrenin çıkarılması ile modifiye edilip çene dayama ünitesi üzerine monte edildi. İnfrared ve görünebilir ışık yayan diyot (LED) lambaların kullanılması ile ayrı ayrı zemin ve ışık uyarımı sağlandı. LED lambalar bir işlemci ünite ile kontrol edildi. Uyarı için değişken frekans ve görev döngüsü ile periyodik değerler dizisi kullanıldı. Video 30 kare/saniye hızında kaydedildi ve daha sonra, kendimizin geliştirdiği bir yazılım aracılığı ile işlendi. Sistemin geçerlilik testleri sağlıklı görme işlevi olan bireylerden farklı uyarım dizileri altında elde edilen veriler ile yapıldı. Pupil çapı zamansal değişimleri tanımlandı ve istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Analizler, infrared ve beyaz ışığın pupil dışında kalan yansımaları ile elde edilen video görüntülerindeki pupil alanının doğru bir şekilde ölçülebildiğini gösterdi. Sistem orta-mükemmel derecede tekrar edilebilir sonuçlara (kısa 1 saniye ve uzun 2 saniye süreli uyarımlar için %87,8 ve 86,8) ulaştı ki, bu da sistemin iyi olan kabiliyetini ve böylece bir pupilometre olarak güvenilir kullanımını doğruladı.

Sonuç: Önerilen pupilometre sistemi tasarlanmış ışık yanıtının karakterize edilmesinde yararlı, niceliksel bilgi üretmektedir. Bununla birlikte otonom sinir sistemi, bilişsel işlevler, ilaç metabolizması, ağrı yanıtı, psikoloji, yorgunluk ve uyku bozukluklarını içeren diğer çalışmalar için potansiyel olarak düşük maliyetli bir alternatif haline getirilmesi için daha fazla geliştirme ve uygulama gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pupil ışık refleksi, pupil yanıtı, pupilometre

Abstract

Objectives: This paper presents the design and construction of a viable pupillometer system and demonstrates its merits with extensive validation tests.

Materials and Methods: A web camera was modified by removing its infrared filter and mounted on a chin rest. Light emitting diodes (LEDs) operating at infrared and visible spectra were integrated to provide background and light stimulus, respectively. The LEDs were controlled by a microprocessor board. Stimulation was presented using a periodic paradigm with variable period and duty cycle. Videos of both pupils were recorded at 30 frames/second and processed offline using software developed in-house. The overall system was validated with data gathered from individuals with healthy vision under different stimulation paradigms. Temporal variations in pupil size were determined and analyzed statistically.

Results: The analysis revealed that the pupil sizes were accurately measured from the video frames provided that reflections from both infrared and visible lights remain outside the pupil. The system achieved moderate to excellent repeatability scores (87.8 and 86.8% for short 1 second and long 2 second pulses, respectively), which demonstrated its effectiveness and confirmed that it can be used reliably as a pupillometer.

Conclusion: The proposed pupillometer system produces useful, quantitative data characterizing pupillary light response. However, further development and implementation are needed to potentially turn it into a low-cost alternative for other studies involving the autonomic nervous system, cognitive function, drug metabolism, pain response, psychology, fatigue, and sleep disorders.

Keywords: Pupillary light reflex, pupillary response, pupillometer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nefati Kıyılıoğlu, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye Tel.: +90 532 516 51 88 E-posta: knefati@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5783-1719

Geliş Tarihi/Received: 09.12.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.03.2018

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

Giriş

Pupilla, net görmeyi sağlamak için göze giren ışık miktarını düzenleyen önemli bir fonksiyonel yapıdır. Sfinkter pupilla ve dilatatör pupilla kasları, parasempatik ve sempatik sinir sistemlerinin kontrolü altında birlikte çalışırlar. Kaslar mezensefalon ve servikal omurilikte yer alan sırasıyla okülomotor sinir, sempatik sinir sistemi yolları ve lifleri tarafından kontrol edilir. Bu yapıların fonksiyonel durumu (optik sinir, mezensefalon, omurilik, okülomotor sinir, servikal sempatik lifler ve pupiller kaslar) pupil ışık refleksi (PIR) ile değerlendirilir.¹ Her ne kadar PIR genellikle fizik muayene ile değerlendirilse de, pupilometre adı verilen bir cihazın kullanılması sadece fizik muayene elde edilenden daha fazla tanınal duyarlılık sağlayabilir.² Ticari pupilometreler, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, hem maliyetli hem de klinik uygulamada erişilebilir değildir. Ayrıca, farklı değerler dizi ile ışık uyarısı verilmesi gereken araştırmalar için yeterli esneklik ve çok yönlülüğünden yoksundurlar. Bu yazıda bu konu ele alınmaktadır. PIR'nin değerlendirilmesi için kullanılabilecek geçerli bir pupilometre sistemi geliştirdik. Bu sistem pupillanın ışık uyarısına yanıtının gerçek zamanlı video kaydının yapılmasını sağlayan bir video analiz yazılımından oluşmaktadır. Sistem bir bütün olarak valide edildi ve kısa ve uzun pals süreli periyodik beyaz ışık uyarılarına maruz bırakılan sağlıklı kişilerden elde edilen veriler kullanılarak değerlendirildi.

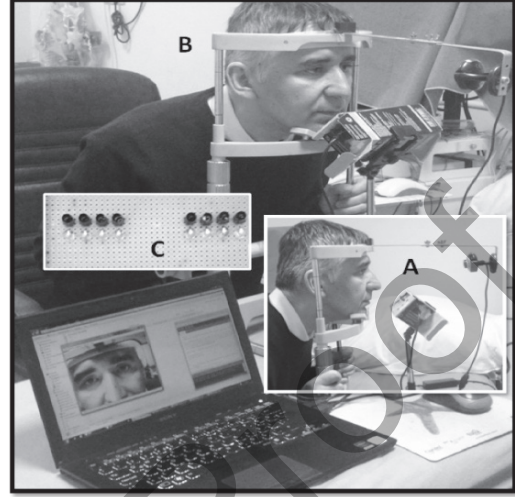
Gereç ve Yöntem

Video Yakalama ve Kayıt Donanımı

Pupilometre sistemindeki video yakalama ve kayıt fonksiyonları için standart bir dizüstü bilgisayara USB kablo ve kendi yazılım paketi (AMCAP Version 8.11) ile bağlanan sıradan bir web kamerası (INCA_IC-3562 modeli) kullanıldı ve maliyetin düşük olması sağlandı. Lensin önündeki kızılötesi filtre çıkartılarak kamera modifiye edildi. Bu sayede kameranın yakın kızılötesi spektrumunda da işlev görmesi sağlandı ve hem karanlık hem aydınlık koşullarda pupillanın kaydedilmesi mümkün oldu. Kameranın kare oranı 30 kare/saniye olarak ayarlandı, ancak mpeg4 formatında yapılan kayıtların gerçek hızın 25 kare/saniye olduğu görüldü. Muayene sırasında hastadan dik olarak sandalyeye oturması, çenesini kameranın monte edildiği metal çene dayama ünitesine yerleştirmesi ve kameraya odaklanması istendi (Şekil 1). Göz-kamera pozisyonunun yatay olmasına dikkat edildi ve mesafe 24 cm'de tutuldu.

Kızılötesi ve Beyaz Işık Düzenegi

Stimülasyon düzenegi, özel olarak tasarlanmış bir devre kartı üzerinde ayrı ayrı yerleştirilmiş olan kızılötesi ve beyaz LED'lerden yapıldı. Dört diyot bir grup olarak yan yana yerleştirildi. Beyaz ışıklar kızılötesi diyotların altına yerleştirildi. Baskılı devre kartı her iki gözü kapsayacak şekilde tasarlandı ve gözlerin altında, yanaklar hizasına yerleştirildi. Yatayda yaklaşık 130-140 derecelik bir açı ile hastadan aşağıya doğru eğimli olarak yerleştirildi. Bu pozisyon, kayıtlar sırasında pupillanın altında kaldığı için beyaz ışık yansımalarını önledi. Aksi takdirde, pupilladaki yansımalar çevrimdışı video analizi



Şekil 1. Çalışmada kullanılan özel tasarlanmış pupilometre sistemi. A) Yan görünüm, B) Ön-yan görünüm, C) Kızıl ötesi (alt) ve beyaz ışık diyotlarının (üst) ön görünümde yerleşimleri

sırasında pupilla büyüklüğü hesaplama sürecini etkiledi. Bu yaklaşım, aşağıda tartışıldığı gibi geliştirdiğimiz yarı otomatik yazılım kullanılarak hesaplanan değerlerin doğruluğunu artırdı.

Beyaz ışık ve kızılötesi diyotlar elektriksel olarak bir mikro kontrol devresine (Arduino UNO) bağlandı. Devre (Arduino 1.6.0), kızılötesi diyotlar tüm kayıt boyunca açık kalırken, beyaz ışık diyotlarını belirlenen süre boyunca periyodik olarak açıp kapatarak spesifik stimülasyon değerler dizisini gerçekleştirecek şekilde programlandı. Kızılötesi diyotun tepe dalga boyu 940 nm idi. Bu diyodun tek başına açılması, bir pupil reaksiyona neden olmadı ve beyaz ışığın neden olduğu göz yanıtını değiştirmedi.

Bir PIR incelemesinde, her iki göz birlikte aydınlık-karanlık dönemlerle eşzamanlı olarak uyarıldı ve her iki pupilin yanıtları seans boyunca kaydedildi. Kaydedilen video, ileri işleme için uygun şekilde adlandırıldı ve dijital olarak saklandı.

Video İşleme Yazılımı

Video dosyaları Matlab ortamında geliştirilen yazılım kullanılarak analiz edildi (Matlab Sürümü R2015A, MathWorks Inc., Natick, MA). Matlab kodu Şekil 2'de verilmiştir. Program yarı otomatik şekilde çalışır. Kod video dosyasını açar, önceden tanımlanmış bir video karesi ile başlar ve kullanıcının her iki gözdeki pupil merkezlerini manuel olarak işaretlemesine izin verir. İlk ve takip eden karelerdeki pupiller otomatik olarak tanımlandı. Ayrıca, pupiller otomatik olarak segmentler ayrıldı ve her video karesinde boyutları piksel olarak hesaplandı ve kare numarasıyla birlikte bir metin dosyasına sırayla kaydedildi. Göz kırpmaya veya kapama nedeniyle bazı karelerde pupil boyutunun hesaplanması mümkün olmadı. Bu veri noktaları otomatik olarak sıfır ile dolduruldu.

Tekrarlanabilirliğin Validasyonu için Ölçümler

Validasyon amaçlı kullanılan ışık stimülasyon değer dizileri, periyodik kısa 1 saniye ışık/1 saniye karanlık veya uzun 2 saniye ışık/2 saniye karanlık palslerden oluşuyordu. Her kayda

```

xyloObj=VideoReader('file.avi');
nFrames = xyloObj.NumberOfFrames;
vidHeight = xyloObj.Height;
vidWidth = xyloObj.Width;
mov(1:nFrames) = struct('cdata', zeros(vidHeight, vidWidth, 3, 'uint8'),'colormap', []);
start=1; stop=nFrames;
esik_yansima=240; %threshold for filling possible reflections in pupil
esik_pupilegment=60; % segmentation out of pupil
alan=200; % area of connected regions
for k = start : stop
k; cdata = read(xyloObj, k); A=double(rgb2gray(cdata));
if k==start
imagesc(A); colormap(gray); [c,r,P] = impixel ;
Mask=A;
for ix=1:640
for iy=1:480
Mask(iy,ix)=0;
if sqrt((ix-c(1))^2+(iy-r(1))^2) <25
Mask(iy,ix)=1;
end
if sqrt((ix-c(2))^2+(iy-r(2))^2) <25
Mask(iy,ix)=1;
end
end
end
imshow(Mask); ioutside=find(Mask==0); C=A.*Mask;
iinside=find(C>esik_yansima); %find bright points inside pupil and fix it
C(iinside)=0; C(ioutside)=255; imagesc(C); pause(1)
BW = roicolor(C,0,esik_pupilegment);
BW2 = bwselect(BW,c,r); BW2=bwfill(BW2,'holes'); imagesc(A.*(1-BW2));
L = bwlabel(BW2); stats = regionprops('L','all');
j=1; ab=[stats(:).Area]; ab(ab>alan); area=[j,ab(ab>alan)]; pause(1)
elseif (k>start & k<stop)
C=A.*Mask; iinside=find(C>esik_yansima); C(iinside)=0; C(ioutside)=255;
BW = roicolor(C,0,esik_pupilegment); BW2=bwfill(BW,'holes');
imagesc(A.*(1-BW2))
L = bwlabel(BW2); stats = regionprops('L','all');
j=j+1; ab=[stats(:).Area]; ab(ab>alan); sdim=size(ab(ab>alan));
if sdim(2)==2
area=cat(1,area,[j,ab(ab>alan)]);
else
area=cat(1,area,[j,0,0]);
end
end
pause(0.05)
else
end;
end
fid = fopen('area.txt','w');
fprintf(fid,'%6d %6d %6d\n',area);
fclose(fid)

```

Şekil 2. Her iki gözün pupil boyutunu hesaplamak için kullanılan Matlab video işleme yazılım kodu. Programdaki “esik_yansima”, “esik_pupilegment” ve “alan” değişkenleri, pupil boyutu hesaplamalarının doğruluğunu geliştirmek için video analizinde ayarlamaya gerek duyulduğunda değiştirilebilir

5 saniye süre ile baz hattı kaydı ile başlandı ve en az 12 ışık/karanlık döngüsü ile devam edildi. Her değer dizisinde, beyaz ışık yoğunluğu, sol göz ile aynı seviyeye yerleştirilen bir güç ölçer (Lutron-Model LX-1108) kullanılarak ölçüldü. Muayene sırasında, hem 1 saniye hem de 2 saniye stimülasyon değer dizileri kullanılarak videolar kaydedildi. Tekrarlanabilirliği test etmek için, her seansta aynı değerler dizisi, aralarında 2 dakikalık bir dinlenme aralığı konarak tekrar edildi. Videolar, Şekil 2'deki kod kullanılarak çevrimdışı olarak değerlendirildi. Her stimülasyon değer dizisinde video karelerinden hesaplanan her iki pupilin boyutları, metin dosyalarına sırayla kaydedildi.

Etik Konular, Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Ölçütleri

Bu çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (2015/577). Gönüllüler imzalı onam verdiler. Çalışmaya dahil etme kriterleri: Geçici görme kaybına neden olan herhangi bir hastalık öyküsü olmamak, herhangi bir ilaç kullanıyor olmamak ve uyku şikayeti olmamak. İşlemler hakkında bilgilendirildikten sonra gönüllülere 10:00 ile 12:00 arasında ya da 13:00 ile 16:00 arasında tam bir oftalmolojik değerlendirme yapıldı.³ Her iki gözde düzeltilmiş en yüksek

görme keskinliği 20/20 düzeyinde olanlar PIR için daha ileri değerlendirmeye alındı. Tüm gönüllüler değerlendirme sürecini tamamladı.

Işık Uyarını ile Pupil Büyüklüğü Değişikliklerinin Zamansal Analizi

Metin dosyaları Excel programı (MS Office) ile analiz edildi ve zamansal veriler kare numarasının bir fonksiyonu olarak çizildi. Sıfır olan veya göz hareketi ile ilişkili değerler veya anormal derecede yüksek veya düşük değerler içeren veri serileri analizden çıkartıldı. Görüntülenen grafiklerden memnun olduktan sonra, geri dönerek pupil boyutu ölçümlerini her karede baz hattına (5 saniyelik sürenin ortalaması) göre normalize ettik. Yani, baz hattı dahil tüm pupil boyutu hesapları aşağıdaki formül ile yapıldı:⁴

$$\text{Normalize edilmiş pupil alanı (NPA)} = (\text{Ortalama baz hattı} - \text{Pupil boyutu}) / \text{Ortalama baz hattı} \times 100.$$

Elde edilen NPA sonuçları, pupil boyutundaki yüzde azalmaya eşdeğerdi. Normalizasyonun ayrıca yaşlanmanın pupilla boyutu üzerine zamansal dinamiklerin etkisini azalttığı daha önce bildirilmiştir.⁵

Daha sonra, zaman sinyalleri ardışık olarak her frekans için (örneğin, ardışık 12 ışık ve karanlık süresi boyunca) çıkarıldı ve segmentler, her göz için tek bir pupil yanıt profili trasesi elde etmek için, temporal olarak ortalamaları hesaplandı. Bu yaklaşım, uyarın döngüsüne bağlı pupil cevabındaki varyasyonun ortadan kalkmasını sağlamıştır. Elde edilen sinyal profili bir dizi parametre kullanılarak tanımlanmıştır ve bu parametreler daha sonra çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılarından toplanan verilerden yapılacak ölçümlerde kullanılmış ve elde edilen sonuçlar daha sonra istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin içinde NPA'nın zamansal varyasyonları dahildi. Stimülasyon protokolleri altında sağ ve sol gözlerden elde edilen periyodik sinyaller uyumluluk, tutarlılık ve tekrarlanabilirlik açısından sınıf içi korelasyon katsayısı testi (tek ölçüm, mutlak-uzlaşma, 2 yönlü karma etkiler modeli) ile değerlendirildi.⁶

Bulgular

Çalışmaya, 16 kadın (yaş ortalaması 34; minimum 20 ve maksimum 61 yaş) ve 21 erkek (yaş ortalaması 36; minimum 20 ve maksimum 60 yaş) olmak üzere 35 gönüllü dahil edildi. Stimülasyon değer dizileri ile yapılan denemelerde elde edilen ışık yoğunlukları Tablo 1'de listelenmiştir. Yoğunluk değerleri, 12 periyot karanlık ve aydınlık sürenin ortalamasıdır. Değer dizileri ile elde edilen aydınlık düzeyleri, güçlü pupil yanıtı indüklemek için yeterince yüksekti. Yukarıda açıklanan yöntem ile bir seansta elde edilen NPA'ların temsili grafiği Şekil 3'te yer almaktadır. Her iki gözde de, NPA'larda tam olarak aynı değişimler meydana geldi. Bu sistemin, ışık uyarısına yanıt olarak pupil boyutunda meydana gelen değişiklikleri hızlı şekilde izleyebildiğini göstermektedir.

Tablo 1. Işık uyarım dizileri altında ölçülen ışık şiddetleri			
		Aydınlanma (lüks)	
Değer dizileri	Baz hattı	Işık açık	Işık kapalı
1 saniye ışık/1 saniye karanlık	0,26	31,51	7,39
2 saniye ışık/2 saniye karanlık		36,43	2,09
Her durumda baz hattı kaydı 5 saniye süreyle yapıldı. İki stimülasyon değerler dizisi ile yapılan geri kalan deneyler 2 dakika uzunluğundaydı			

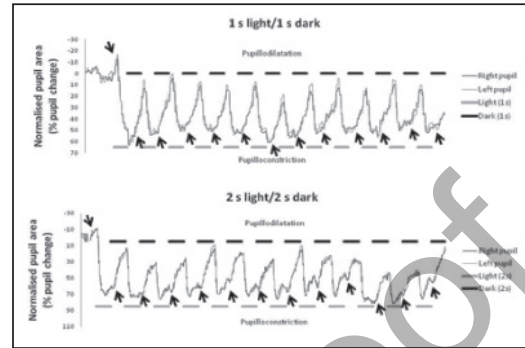
Tablo 2. Tüm olgulardan (n=37) elde edilen her iki göze ait (74 göz) normalize edilmiş pupil alanı sinyali çiftlerinden (birinci ve ikinci deney) hesaplanan sınıf içi korelasyon katsayısı değerleri		
Skor	Frekans	
	1 saniye ışık/1 saniye karanlık n (%)	2 saniye ışık/2 saniye karanlık n (%)
Mükemmel (İKK >0,90)	12 (%16)	2 (%2,9)
İyi (İKK 0,75-0,90)	25 (%33,8)	38 (%55,9)
Orta (İKK 0,50-0,75)	27 (%37,8)	19 (%28)
Zayıf (İKK <0,50)	9 (%12,2)	9 (%13,2)
Toplam*	63 (%100)	68 (%100)
*Toplam sayı 74 değildir, çünkü bazı olgulardan yeterli pupil boyutu verisi elde edilememiştir İKK: Sınıf içi korelasyon katsayısı değerleri		

Her iki değer dizisi ile birinci ve ikinci denemede elde edilen sınıf içi korelasyon katsayısı hesabı sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Olguların çoğunda orta ile mükemmel düzeyde tekrarlanabilirlik skorları elde edildi (1 saniye stimülasyon değer dizisi için %87,8 ve 2 saniye için %86,8). Bu bulgular tekrarlar ile elde edilen sinyal çiftleri arasındaki eşleşmenin kalitesini doğrulamaktadır.^{6,7}

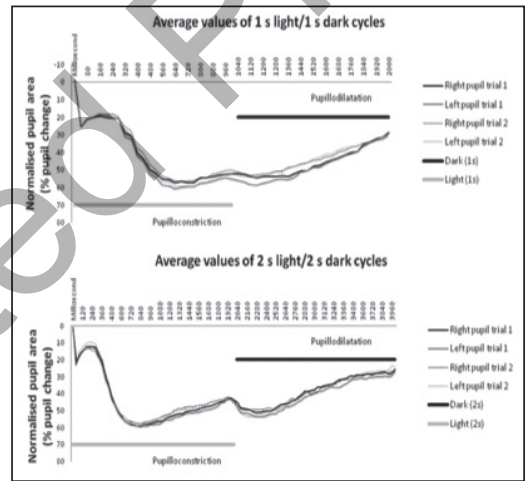
Şekil 4, Şekil 3'teki pupil yanıtının temsili ortalama trasesini (12 döngünün ortalaması) göstermektedir. Her bir göz için karşılık gelen grafikler birbirine çok benzerdir.

Tartışma

Ticari olarak mevcut olmasına rağmen, özel gereksinimler nedeniyle halen özel tasarlanmış pupillometreler geliştirilmektedir.⁷ Başlangıç pupil boyutu ve pupilla kasılması ve dilatasyonunun süresi/hızı/latansı gibi parametreler, gözün fonksiyonel durumunu yansıttıkları için klinik açıdan ilgi çekmektedir. Klasik olarak, ışık uyarımı ile V-şeklinde yanıt görülür. Işık açıldığında, pupil önce kasılır ve sonra ışık kapandıktan sonra dilate olur (Şekil 3, 4). Bir saniye ve 2 saniye stimülasyon değer dizisi ile PIR traselerinin temporal görünüşleri, ticari pupillometreler ile elde edilenlere benzerdi.⁷ Bununla birlikte, ticari cihazlar tipik olarak sabit frekans ve görev döngüsü kullanarak tek bir uyarandan veri üretirken, sistemimiz farklı periyotlar ve çalışma döngüsünden oluşan periyodik uyarımları işleyebilmektedir. Bu sistem aynı zamanda esneklik sağlamaktadır. Öyle ki beyaz diyotlar istenen farklı



Şekil 3. Siyah ve gri çubuklar ile kodlanana uyarı değer dizileri ile her iki gözden elde edilen normalize edilmiş pupil alanı değerlerinin zamansal profilleri. Üst solda yer alan tek ok ışık kapalı iken küçük pupil dilatasyonuna ve altta yer alan on iki ok ise ışıklar açıkken pupil daralmasına işaret etmektedir



Şekil 4. Siyah ve gri çubuklar ile gösterilen 1 saniye ışık/1 saniye karanlık (üst trase) ve 2 saniye ışık/2 saniye karanlık (alt trase) uyarım sürelerine ortalama pupil boyutu yanıtları

renkte diyotlar ile değiştirilerek renge bağımlı PIR çalışmalarını yapılabilir. Dahası, stimülasyonun sürekli olması habitüasyona neden olmamaktadır.

Göz hareketleri (sakkatlar), özellikle bilgisayar ekranı stimülasyon amacıyla kullanıldığında, video tabanlı pupil boyutu tahminlerini etkilemektedir.⁸ Düzenimizde, hastadan muayene sırasında kameranın obtüratörüne odaklanması istendi. Yazılım, her bir karede pupilla segmentinin merkezini takip ederek gözün sabit olup olmadığını takip etti. On pikselden uzun olan konumsal kaymalar, gözün hareket ettiğinin göstergesi olarak kabul edildi. Bu sayede, pupil yakalama alanında ölçüm keskinliğinin artması sağladı. Bununla birlikte, çok az sayıda olguda, göz kapağı pozisyonunun düşük olması, sık göz kırpması, ışık-karanlık döngüsünden kaynaklanan gölgenin neden olduğu enterferans nedeniyle yeterli pupil alanı verisi elde edilememesi veri toplanması ve analizi yeterli düzeyde yapılamadı. Bu nedenle Tablo 2'de frekans sütununda toplam sayı 74'e (2 gözü olan 37 katılımcı) eşit değildir, bu eksik veri noktalarını sıfır ile doldurduktan sonra bile pupil boyutunun

hesaplanmasının mümkün olmadığı anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, bu tür sorunlar olmadığında, bu çalışmada özel tasarlanan pupilametre ve video analiz yazılım platformunun tekrarlanabilirliği orta-mükemmel seviyedeydi (dahil edilen olguların %85'inden fazlası) ve performansı test-tekrar test güvenilirliği önceki pupilametre skorları ile benzer bulundu.^{2,7} Lei ve ark.⁷ yarı alan, santral-alan ve tam-alan kromatik pupilametrinin test-tekrar test güvenilirliğini değerlendirmiştir. Aydınlatma sonrası pupil cevabı için, mavi ışıkla tam alan uyarıldığında sınıf içi korelasyon katsayılarının 0,84 (0,69-0,95) ve 0,94 (0,83-0,98) olduğunu bildirmişlerdir. Gözlemciler arası değişkenliğin değerlendirilmediği çalışmamızın aksine, Couret ve ark.², gözlemciler arası değişkenliği araştırmış ve dinlenimde ve ışık stimülasyonundan sonra pupil boyutu için sınıf içi korelasyon katsayılarının 0,95 ve 0,87 olarak bulunduğunu bildirmişlerdir. Elde ettiğimiz sınıf içi korelasyon katsayısı değerleri bu değerlere benzerdi ve bu nedenle pupilametre sisteminin PIR değerlendirmesi için güvenilir olduğunu düşünüyoruz.⁶

Otonom sinir sistemi, kognitif fonksiyon, ilaç metabolizması, ağrı yanıtı, psikoloji, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi alanlarda yapılan çalışmalarda, normal ve hastalık durumlarında PIR'nin değerlendirilmesinin olası değeri araştırılmıştır.^{9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20} Bu alanlarda tanı araçlarına ilgi artmaktadır ve geliştirdiğimiz pupilametre kolay uygulanabilir, invaziv olmayan bir tanı aracı olarak faydalı olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Daha önce de belirtildiği gibi, az sayıda olguda, göz kapağı pozisyonunun düşük olması, sık göz kırpması, gölgelenmeye bağlı yeterli veri yakalanamaması ve kadın olgularda kullanılan kozmetiklerden kaynaklanan enterferans yeterli veri toplanamadı ve analizde dahil edilemedi. Ayrıca videolardan verilerin elde edilmesi zaman alıcıydı.

Sonuç

Çalışmamız, geliştirdiğimiz pupilametre ve video analiz yazılım platformu ile PIR'nin güvenilir bir şekilde değerlendirebildiğini göstermektedir. Ancak, düzeni düşük maliyetli bir alternatif haline getirmek için daha fazla geliştirme ve uygulamaya ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, onay numarası: 2015-577.

Hasta Onayı: Gönüllü onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Nefati Kıyılıoğlu, Mehmet Bilgen, Tolga Kocatürk, **Dizayn:** Mehmet Bilgen, Mahmut Alp Kılıç, Nefati Kıyılıoğlu, **Veri Toplama veya İşleme:** Nefati Kıyılıoğlu, Mahmut Alp Kılıç, **Analiz veya Yorumlama:** Nefati Kıyılıoğlu, Mehmet Bilgen, Tolga Kocatürk, Mahmut Alp Kılıç, Seyhan Bahar Özkan, **Literatür Arama:** Nefati Kıyılıoğlu, Mehmet Bilgen, Mahmut Alp Kılıç, Tolga Kocatürk, **Yazan:** Nefati Kıyılıoğlu, Mehmet Bilgen.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Kardon R. Regulation of Light through the Pupil. In: Levin L, Nilsson S, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman P, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye*. (11th ed). Elsevier; 2011:502-525.
- Couret D, Boumaza D, Grisotto C, Triglia T, Pellegrini L, Ocquidant P, Bruder NJ, Velly LJ. Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study. *Crit Care*. 2016;20:99.
- Zeile AJ, Feigl B, Smith SS, Markwell EL. The circadian response of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *PLoS One*. 2011;6:e17860.
- Kardon R, Anderson SC, Damarjian TG, Grace EM, Stone E, Kawasaki A. Chromatic pupil responses: preferential activation of the melanopsin-mediated versus outer photoreceptor-mediated pupil light reflex. *Ophthalmology*. 2009;116:1564-1573.
- Adhikari P, Pearson CA, Anderson AM, Zeile AJ, Feigl B. Effect of Age and Refractive Error on the Melanopsin Mediated Post-Illumination Pupil Response (PIPR). *Sci Rep*. 2015;5:17610.
- Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15:155-163.
- Lei S, Goltz HC, Chandrakumar M, Wong AM. Test-Retest Reliability of Hemifield, Central-Field, and Full-Field Chromatic Pupillometry for Assessing the Function of Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:1267-1273.
- Adhikari S, Stark DE. Video-based eye tracking for neuropsychiatric assessment. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1387:145-152.
- Fotiou F, Fountoulakis KN, Goulas A, Alexopoulos L, Palikaras A. Automated standardized pupillometry with optical method for purposes of clinical practice and research. *Clin Physiol*. 2000;20:336-347.
- Adhikari P, Zeile AJ, Feigl B. The post-illumination pupil response (PIPR). *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:3838-3849.
- Taşkıram Çömez A, Kömür B, Eser İ. Assessment of Pupil Diameters of Emmetropes and Myopes under Photopic, Mesopic and Scotopic Conditions, Using the Infrared Pupillometer Integrated Within Schwind Sirius Multifunctional Diagnostic Device. *Türkiye Klin J Med Sci*. 2012;32:1226-1234.
- Türk A, Durmuş Aykut A, Kola M, Erdöl H. The Effect of Phacoemulsification Surgery on Pupil Size in Diabetic and Nondiabetic Cases. *Türkiye Klin J Med Sci*. 2014;34:145-151.
- McLaren JW, Hauri PJ, Lin SC, Harris CD. Pupillometry in clinically sleepy patients. *Sleep Med*. 2002;3:347-352.
- Hublin C, Matikainen E, partinen M. Autonomic nervous system function in narcolepsy. *J Sleep Res*. 1994;3:131-137.
- Philby MF, Aydinöz S, Gozal D, Kilic S, Bhattacharjee R, Bandla HP, Kheirandish-Gozal L. Pupillometric findings in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2015;16:1187-1191.
- Nikolaou A, Schiza SE, Giakoumaki SG, Roussos P, Sifakas N, Bitsios P. The 5-min pupillary alertness test is sensitive to modafinil: A placebo controlled study in patients with sleep apnea. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;196:167-175.
- de Seze J, Arndt C, Stojkovic T, Ayachi M, Gauvrit JY, Bughin M, Saint Michel T, Pruvo JP, Hache JC, Vermersch P. Pupillary disturbances in multiple sclerosis: Correlation with MRI findings. *J Neurol Sci*. 2001;188:37-41.
- Fotiou F, Fountoulakis KN, Tzolaki M, Goulas A, Palikaras A. Changes in pupil reaction to light in Alzheimer's disease patients: A preliminary report. *Int J Psychophysiol*. 2000;37:111-120.
- Fountoulakis K, Fotiou F, Iacovides A, Tsiptsios J, Goulas A, Tzolaki M, Ierodiakonou C. Changes in pupil reaction to light in melancholic patients. *Int J Psychophysiol*. 1999;31:121-128.
- Connelly MA, Brown JT, Kearns GL, Anderson RA, St Peter SD, Neville KA. Pupillometry: a non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Arch Dis Child*. 2014;99:1125-1131.



Retina Pigment Epiteli Hücre Kültürüne Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü İlaçlarının Etkilerinin Değerlendirilmesi

The Effects of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs on Retinal Pigment Epithelial Cell Culture

Mustafa Şahiner*, Dilek Bahar**, Ayşe Öner*, Zeynep Burçin Gönen***, Metin Ünlü*, Duygu Gülmez Sevim*, Çağatay Karaca*, Galip Ertuğrul Mirza*

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye

***Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Oral/Maksillofasyal Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Amaç: Retina pigment epiteli hücre kültürüne anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ilaçların etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Yeni Zelanda beyaz tavşanlarından enükleasyon yöntemi ile elde edilen gözlerden izole edilen retina pigment epitel hücrelerinden oluşturulan hücre kültürlerine aflibercept (0,5 mg/mL), bevacizumab (0,3125) ve ranibizumab (0,125 mg/mL) dozlarında uygulandı. Yetmiş iki saat sonunda ilaçların kontrol grubunda ve ilaç uygulaması yapılan kültürlerde canlılık, apoptozis, proliferasyon ve senesans olan etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Aflibercept uygulanan kültürde hem kontrol grubuna göre hem de bevacizumab ve ranibizumab uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde apoptoziste azalma ve canlılıkta artış olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Bevacizumab ve ranibizumab uygulanan grupta ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde apoptoziste artış ve canlılıkta azalma olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Proliferasyon ve senesans üzerine etkileri değerlendirildiğinde anti-VEGF ilaç uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Anti-VEGF ilaçların proliferasyon ve senesans üzerine herhangi bir etkisi gözlenmedi. Afliberceptin apoptozisi azaltarak hücre canlılığını artırdığı, ranibizumab ve bevacizumabın ise apoptozisi artırarak canlılığı azalttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, hücre kültürü, senesans, retina pigment epitel hücresi

Abstract

Objectives: To assess the effects of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs on retinal pigment epithelium cell culture.

Materials and Methods: Aflibercept (0.5 mg/mL), bevacizumab (0.3125 mg/mL), and ranibizumab (0.125 mg/mL) were applied to retinal pigment epithelium cell cultures isolated from the enucleated eyes of New Zealand white rabbits. Viability, apoptosis, proliferation, and senescence of the cells were evaluated in control and drug-treated cultures at the end of 72 hours.

Results: Cells treated with aflibercept showed increased viability and decreased apoptosis compared to the control culture and both the bevacizumab- and ranibizumab-treated groups ($p<0.05$). Statistically increased apoptosis and decreased viability were found in the bevacizumab and ranibizumab-treated groups compared with the control group ($p<0.05$). There were no statistically significant differences in cell proliferation and senescence between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: Anti-VEGF drugs did not affect senescence or proliferation of retinal pigment epithelium cells. Aflibercept was found to decrease apoptosis and increase cell viability, while ranibizumab and bevacizumab increased apoptosis and reduced cell viability in retinal pigment epithelium culture.

Keywords: Anti-VEGF, cell culture, senescence, retinal pigment epithelial cell

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Metin Ünlü, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel.: +90 536 830 59 72 E-posta: drunlumetin@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-2505-9853

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.03.2018

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

Giriş

Vasküler endotelial büyüme faktörü A'nın (VEGF-A), anjiyogenezin ana mediyatörü olduğu ve retinanın vasküler hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artması ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir.^{1,2,3,4} VEGF'nin inhibisyonu, deneysel ve klinik çalışmaların odak noktası olmuştur. Farklı anti-VEGF ajanların intravitreal uygulamasının farklı nedenler ortaya çıkan maküla ödemi tedavisindeki etkinliği iyi bilinmektedir.⁵ Bu ilaçlar intravitreal uygulandığında karmaşık bir etki mekanizmasına sahiptir ve çeşitli VEGF tiplerini bloke edilmesi, yeni oluşan kan damarı duvarlarının geçirgenliğini azaltılması ve retina tabakalarında ödemin azaltılmasını içerir. Son yıllarda, anti-VEGF ilaçlarının farklı hücre kültürleri üzerindeki *in vitro* etkisi gösterilmiştir.^{6,7,8,9,10,11} Amacımız, anti-VEGF ilaçların *in vitro* bir model olan retinal pigment epiteli (RPE) hücre kültüründe canlılık, apoptoz, proliferasyon ve senesans üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışmada, RPE hücre kültüründe aflibercept (0,5 mg/mL), bevacizumab (0,3125) ve ranibizumab (0,125 mg/mL) tedavilerinin proliferatif ve sitotoksik etkilerinin karşılaştırılması amacıyla kontrol grubu ve ilaç uygulaması yapılan kültürlerde 72 saat sonunda canlılık, apoptozis, proliferasyon ve senesense değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Hayvanlar

Gözler, ağırlıkları 1,5 ila 2,2 kg arasında değişen 4 Yeni Zelanda beyaz tavşanından elde edildi. Hayvan bakımı ve cerrahi girişimler için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (TTU-2015-5996). Tavşanlar yüksek doz ketamin/ksilazin enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Gözle, enüklasyon işleminden sonra penisilin/streptomisin (GIBCO, 15140-0122) eklenmiş Ca²⁺ ve Mg²⁺ içermeyen fosfat tamponlu salin (PBS) içine alındı.

Tavşan Retinal Pigment Epitelinin İzolasyonu ve Kültürü

Tavşan RPE hücreleri, Chang ve ark.¹² tarafından tarif edildiği gibi izole edildi ve saklandı. Gözler %2 dispaz ile 15 dakika inkübe ettikten sonra, limbustan 3 mm uzaklıkta bir insizyon yapıldı ve insizyona dairesel olarak devam edildi. Kornea ve lens çıkartıldıktan sonra, arka segmentte 4 radyal insizyon yapıldı ve bu kısım %10 fetal sıgır serumu eklenmiş Dulbecco's Modified Eagle's besiyeri/Ham's F12 ortamında 2 saat süreyle inkübe edildi. Son olarak, RPE hücreleri, mikropipetlerle nöral retina ve koroid dokusundan bir tabaka olarak ayrıldı ve bir steromikroskop altında (Olympus BX51, Japonya) incelendi. Çalışma için 3. pasaj hücreleri kullanıldı ve ilaç uygulamaları hücreler ekildikten 24 saat sonra yapıldı.

VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş olan bir insan monoklonal antikorunun bir parçası olan ve VEGF-A ve izoformlarına (VEGF110, VEGF121 ve VEGF165) seçici olarak bağlanan ranibizumab (Lucentis, Novartis, İsviçre) 0,125 mg/mL konsantrasyonda uygulandı. Çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde endikasyon dışı kullanılan, VEGF'ye karşı bir monoklonal antikor olan Bevacizumab (Avastin, Genetech/

Roche, ABD), hücre kültürlerine 0,3125 mg/mL konsantrasyonda eklendi. Dolaşımdaki VEGF (alt tipleri VEGF-A ve VEGF-B) ve plasental büyüme faktörüne (PGF) bağlanan bir füzyon proteini olan Aflibercept (Eylea, Bayer Health Care, Almanya), 0,5 mg/mL konsantrasyonda kullanıldı.

İmmünohistokimyasal Boyama

İmmüno floresan boyama için, RPE hücreleri %0,4 paraformaldehid içeren PBS ile fiksede edildi ve %0,4 Triton X-100 ile permeabilize edildi. Blokasyon için sıgır serum albümini (10 mg/mL) kullanıldı. Hücreler, bir gece boyunca primer antikorla (zonula occludens protein 1 [ZO-1] invitrogen, 330100 ve sitokeratin 18 chemicon, MAB3234) inkübe edildi. İşaretlenen hücreler, sekonder antikorlar ile 1 saat süre ile inkübe edildi. İnkübasyonlardan sonra hücreler her yıkama 5 dakika olacak şekilde 3-5 kez PBS ile yıkandı ve floresan mikroskop (Olympus BX51, Japonya) altında değerlendirildi.

MTT Proliferasyon Analizi

3-(4,5-dimetiltiyazol-2-yl) -2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) analizi, hücrelerin metabolik aktivitesini değerlendirmek için kullanılan kabul gören bir yöntemdir ve hücre canlılığının ölçülmesi için yararlı olabilir. RPE hücrelerinin metabolik aktivitesini değerlendirmek için daha önce bildirilen yöntem ile MTT analizi yapıldı.¹³ Besi ortamı uzaklaştırıldı, hücreler PBS ile yıkandı, her kuyucua 1000 mikrolitre (uL) MTT çözeltisi ilave edildi ve hücreler 1 saat süre ile 37 °C'de inkübe edildi. Formazan kristalleri DMSO (1000 uL/kuyucuk) eklenerek çözüldü. Bir tarama spektrofotometresi (Promega Glomax MultiDetection System Plate okuyucu, ABD) ile 560 nm'de absorpsiyon değerlendirildi. Deneyler 3 tekrarlı olarak yapıldı. Aynı pasajın tedavi uygulanmayan RPE hücreleri kontrol olarak kullanıldı.

Senesansla İlişkili β-galaktosidaz Aktivitesi

Senesansla ilişkili (SA) β-galaktosidaz aktivitesi olan RPE hücrelerinin yüzdesi, daha önce Dimri ve ark.¹⁴ tarafından bildirilen yöntem ile saptandı. Kısaca, tedavi alan RPE hücreleri PBS ile iki kez yıkandı ve oda sıcaklığında 4 dakika süre ile %2 formaldehit ve %0,2 glutaraldehit içeren PBS (pH 6,0) ile fiksede edildi. Hücreler daha sonra iki kez PBS ile yıkandı ve 8 saat boyunca 37 °C'de taze hazırlanan SA-Gal boyama çözeltisi ile karanlıkta inkübe edildi. Son olarak, SA-Gal boyama çözeltisi uzaklaştırıldı, hücreler PBS ile yıkandı ve hücrelerde mavimsi renk gelişimi ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Apoptozisin Saptanması

Hücre yaşamsal indekslerin analiz edildiği aynı kültürlerde apoptoz düzeyi belirlendi. Apoptotik hücreler, Muse™ Annexin V&Dead Cell Kiti (MCH100105) ile üretici tarafından önerilen protokol kullanılarak saptandı. Hücreler ilk önce PBS ile yıkandı ve daha sonra 10 dakika tripsin uygulaması ile yüzeyden kaldırıldı ve tekrar PBS içinde süspanse edildi. Son olarak, hücreler santrifüje edildi (1400 rpm, 5 dakika) ve propidiumiyodür (1 ug/mL) içinde yeniden süspanse edildi. Apoptoz seviyesi, pre-G1 fazdaki apoptotik hücrelerin sayısı akış sitometresi ile (Millipore Muse® Cell Analyzer, Almanya) ile ölçülerek saptandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Windows için SPSS sürüm 22,0 (Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Betimsel veriler ortalama ve standart deviasyon, ve yüzde olarak bildirildi. Bulgular tek yönlü ANOVA kullanılarak analiz edildi. P değerlerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Deneyler 3 tekrarlı olarak yapıldı.

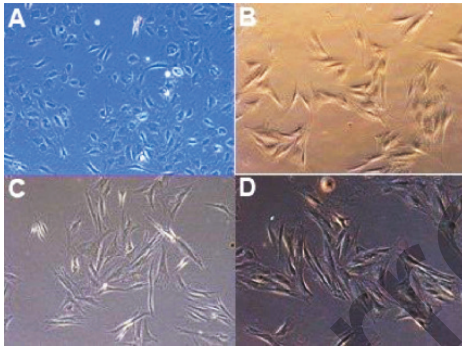
Bulgular

Retinal Pigment Epitel Hücre Morfolojisinin Değerlendirilmesi

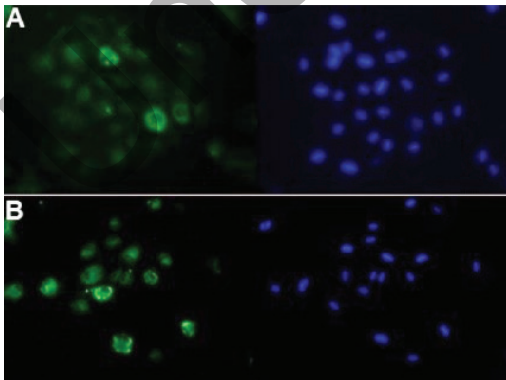
RPE hücrelerinin aflibercept (0,5 mg/mL), bevacizumab (0,3125 mg/mL) ve ranibizumab (0,125 mg/mL) eklenmesinden 72 saat sonra ve kontrol kültürlerinde, hücrelerin faz kontrast görünümü karşılaştırıldığında, RPE hücrelerinde hiçbir tedavi grubunda morfolojik değişiklik gözlenmedi ve altıgen morfolojinin korunduğu görüldü (Şekil 1).

Sitokeratin 18 ve Zonula Occludens Protein 1 İfadesi

İmmünohistokimya kesitlerinde RPE tabakalarında intermediate protein sitokeratin 18 (Şekil 2A) ve sıkı bağlantı proteini ZO-1 (Şekil 2B) ekspresyonu olduğu görüldü.



Şekil 1. Üç anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ilaç uygulaması ve kontrol grubuna ait faz-kontrast mikroskopik görüntülerin karşılaştırılması: Yetmiş iki saat sonunda ilaç tedavileri retinal pigment epiteli (RPE) hücre kültüründe herhangi bir morfolojik değişikliğe neden olmadı ve RPE hücreleri altıgen görünümlerini korudular (A) kontrol grubu, (B) aflibercept (0,5 mg/mL), (C) bevacizumab (0,3125 mg/mL) ve (D) ranibizumab (0,125 mg/mL)



Şekil 2. Retinal pigment epiteli kültürünün immünohistokimya boyaması, sitokeratin 18 (A) ve sıkı bağlantı proteini zonula occludens protein 1 (B) ekspresyonunu göstermektedir

Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Ajanlarının Hücre Canlılığı Üzerine Etkisi

Üç anti-VEGF ilacının 72 saatte sitotoksik etkilere neden olup olmadığını değerlendirmeye çalıştık. RPE hücre kültürleri %90 yoğunluğa ulaşana kadar beklendi ve sitotoksikite MTT analizi ile değerlendirildi. Aflibercept ile tedavi edilen kültürde kontrol ile kıyaslandığında hücrelerin canlılığının anlamlı düzeyde arttığı görüldü ($p=0,002$) (Şekil 3A). Bevacizumab ve ranibizumab ile tedavi edilen gruplarda ise kontrole göre hücre canlılığının anlamlı düzeyde azaldığı bulundu (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,0001$) (Şekil 3A).

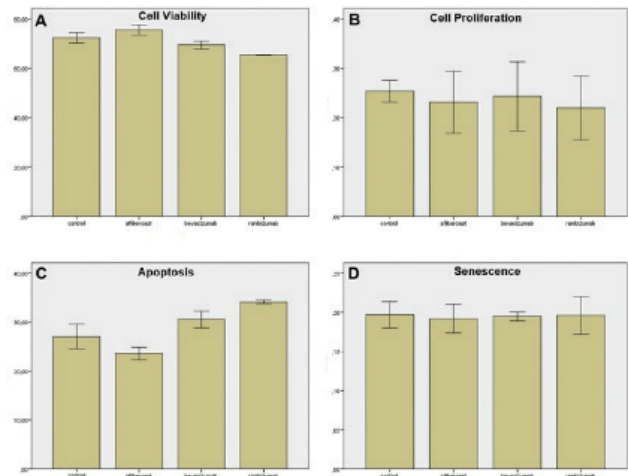
Retinal Pigment Epitel Hücrelerinin Proliferasyonu ve Apoptozu

Kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında 72 saat aflibercept (0,5 mg/mL), bevacizumab (0,3125 mg/mL) ve ranibizumab (0,125 mg/mL) inkübasyonu hücre proliferasyonunu önemli ölçüde etkilemedi (Şekil 3B).

Kontrol grubuna göre bevacizumab (0,3125 mg/mL) ve ranibizumab (0,125 mg/mL) ile tedavi edilen kültürlerde apoptoz oranları anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,0001$). Aflibercept ile tedavi edilen hücrelerde apoptozis kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştı ($p=0,001$) (Şekil 3C).

Senesansla İlişkili β -galaktosidaz Aktivitesi

Hücre yaşlanması üzerine etkileri değerlendirildiğinde 72 saatte üç anti-VEGF ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 3D).



Şekil 3. Aflibercept (0,5 mg/mL), bevacizumab (0,3125 mg/mL) ve ranibizumab (0,125 mg/mL) eklenmesinden 72 saat sonra hücre canlılığı (A), hücre proliferasyonu (B), apoptoz (C) ve senesense (D) düzeylerini gösteren çubuk grafikler. A) Kontrol grubuna kıyasla bevacizumab ve ranibizumab hücre canlılığını azaltırken aflibercept artırdı; B) Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ilaçların hiçbirisi, hücre proliferasyonu üzerinde anlamlı bir negatif etki göstermedi; C) Kontrol grubuna göre bevacizumab ve ranibizumab apoptozu artırırken, aflibercept anlamlı düzeyde azlattı; D) Anti-VEGF ilaçların hiçbirisi senesense üzerine anlamlı bir etki göstermedi

Tartışma

Çalışmamız literatürde *in vitro* RPE hücrelerinde anti-VEGF ilaçların senesense üzerine etkilerinin değerlendirildiği ve bu ajanların senesense üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığını gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca, RPE morfolojisi ve proliferasyonunun, retina hastalıklarında en sık kullanılan anti-VEGF ajanlardan etkilenmediğini gösterdik. Ancak, aflibercept hücre canlılığını artırdı ve apoptozu azalttı; bevacizumab ve ranibizumab ise bunun tersi şekilde etki gösterdi.

Vazoproliferatif oküler hastalıkların tedavisinde kullanılan çeşitli terapötik ajanlar intravitreal enjeksiyon yöntemi ile yaygın olarak uygulanmaktadır.¹⁵ İntravitreal olarak uygulanan mevcut anti-VEGF ilaçlar arasında, ranibizumab, aflibercept ile endikasyon dışı olarak bevacizumab yer almaktadır. Aflibercept ile diğer anti-VEGF ajanları arasındaki en önemli fonksiyonel fark, VEGF-A izoformlarına ek olarak VEGF-B, PGF1 ve PGF-2'yi bloke etmesidir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde ranibizumab, aflibercept ve bevacizumab'ın güvenilirliği ve etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda *in vitro* çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada afliberceptin apoptozu azalttığı ve hücre canlılığını artırdığı bulundu. Aksine, RPE kültürlerinde ranibizumab ve bevacizumabın apoptozu arttırdığı ve hücre canlılığını azalttığı gözlenmiştir. Retina pigment epitelinden kaynaklanan VEGF, koryokapiller damarların desteklenmesi için hayati önemi olan bir araçtır. Bazı klinik çalışmalarda, subfoveal koroid kalınlığı ile RPE atrofisi progresyonu arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu, anti-VEGF tedavisi sırasında kan akımının azalmasının RPE atrofisini arttırabileceğini düşündürmektedir.^{16,17} ENREF_16_ENREF_17 Ayrıca, anti-VEGF ilaçların yan etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmaların çoğunun koryokapilleri içeren RPE hücre tabakası üzerinde gerçekleştirildiğini fark ettik. Çalışmamız izole RPE hücre serisi üzerinde gerçekleştirilmiştir ve anti-VEGF ilaçların RPE üzerindeki doğrudan toksik etkilerini gösterebilir. Yeni doğan tavşanlar ile yapılan bir çalışmada, Cam ve ark.¹⁸ enjeksiyondan 3 hafta sonra, tüm anti-VEGF ilaçlar ile elde edilen serum anti-VEGF konsantrasyonlarının düşük olduğunu ve dokuda apoptotik TUNEL (TdT-mediated dUTP-digoxigenin nick end labeling) pozitif hücrelerin yüzdesi olarak ifade edilen apoptotik indekse göre düşük düzeyde apoptozun indüklendiğini bildirmiştir. Malik ve ark.¹⁹ ayrıca insan RPE hücrelerinde çeşitli anti-VEGF ilaç konsantrasyonlarının güvenlik profillerini incelemiştir. Ranibizumab ve afliberceptin mitokondriyal toksisite veya hücre ölümüne neden olmadığını, bevacizumab ve afliberceptin düşük düzeyde mitokondriyal toksisite gösterdiğini ancak klinik dozlarda anlamlı hücre ölümüne neden olmadığını bildirmişlerdir. Ancak çalışmamızda, uygulanan tüm ilaçların hücre canlılığında anlamlı farka neden olduğu bulundu. Malik ve ark.¹⁹ kültür ortamına, klinik doz olarak kabul ettikleri konsantrasyonlarda anti-VEGF ilaçları ekleyerek, intravitreal enjekte edilen ilaç miktarının 4 mL insan vitreusunda eşit olarak dağıldığını varsaymışlar ve dozları buna göre değiştirmişlerdir. Çalışmamızda böyle bir değişiklik yapılmamıştır, bu bizim çalışmamızın kısıtlı olduğu bir yönüdür ve çelişen sonuçlarımızı açıklayabilir.

Çalışmamızda, anti-VEGF ilaçlarının 72 saatte RPE hücrelerinin senesense veya proliferasyonu üzerinde hiçbir etkisi izlenmedi. Hücre senesense, oksidatif stres, DNA hasarı, onkogen aktivitesi ve uygun olmayan kültür koşulları gibi çeşitli stres faktörlerine tepki olarak normal hücreler tarafından aktive edilen bir programdır.^{20,21} ENREF_20_ENREF_21 genellikle, hücre senesense girdiklerinde, önemli morfolojik değişiklikler meydana gelir. Hücreler yayılır ve düzleşir; bunu genellikle, senesense ilişkili -galaktosidaz aktivitesinin artması izler.¹⁴ Bildiğimiz kadarıyla, literatürde anti-VEGF ilaçların senesense üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımız 72 saatte çalışmada kullanılan anti-VEGF ilaçların RPE hücrelerinde senesense etki etmediğini gösterdi. Yakın zamanda, Zhuge ve ark.²² tarafından yapılan bir çalışmada etkin bir serbest radikal toplayıcı ve antioksidan olan fullerenolün, antioksidan etkisi aracılığı ile RPE hücrelerini oksidatif stres kaynaklı senesenseten koruyabileceği bildirmiştir. Fullerenolün koruyucu etkisinin, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) gibi oksidatif stres ile ilişkili retina hastalıklarında yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde çok önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, Kernt ve ark.²³ oksidatif streste, optik sinir başı astrosit (ONHA) hücrelerinde, yapısal olarak ubikinon (koenzim Q10) ile ilişkili bir benzokinon türevi olan idebenonun antiapoptotik ve sitoprotektif etkilerini araştırmıştır. İdebenonun *in vitro* ONHA kültürlerinde senesense, oksidatif stres ve apoptotik hücre ölümünü azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, ilaçların hücrelerin daha önceden oksidatif strese maruz kaldığı RPE hücrelerinde senesense değişikliklerinin görüldüğü AMD gibi endike hastalık durumlarında değil, sağlıklı retinalarda değerlendirilmiş olmasıdır. Bu nedenle, oksidatif strese bağlı koşullarda ilaçların senesense etkileri hakkında bilgiye sahip değiliz.

Yakın zamanla Spitzer ve ark.⁸ bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumabın farklı oküler hücrelerde antiproliferatif ve sitotoksik etkilerini karşılaştırmıştır. Koroidal epitel hücrelerine uygulandığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hücre proliferasyonunda bevacizumab ve pegaptanib ile sırasıyla %38,2 ve %35,1 oranında azalma görülürken ranibizumab ile %44,1 oranında azalma izlenmiştir. Bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumabın koroidal endotelial hücre proliferasyonunu önemli ölçüde baskıladığını bildirmişler ve mevcut belirlenen dozlarda kullanıldığında, ilaçların hiçbirinin endotelial hücre proliferasyonunun inhibisyonu açısından diğerlerinden daha üstün olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda, ilaç uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında RPE hücre serisinin proliferasyon hızı açısından bir fark görülmedi.

Bir başka çalışmada, insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde (HUVEC) ranibizumab, pegaptanib ve bevacizumabın intravitreal doz aralığında etkileri karşılaştırılmıştır.¹⁰ Sonuçlar, ranibizumab ve bevacizumabın, RPE hücrelerinde elde ettiğimiz sonuçlarımıza benzer şekilde, HUVEC hücrelerinde apoptozu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Bu ilaçların, pegaptanib hariç, klinik olarak kullanılan dozları, kullanılan tüm konsantrasyonlarda sitotoksik

etki göstermeden hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, VEGF reseptörü-2'nin aktif formunun ekspresyonu, bevacizumab, ranibizumab ve pegaptanib ile inkübasyondan sonra kontrol değerlerinin sırasıyla %66, %78 ve %86'sına azalmıştır.

Schnichels ve ark.¹¹ çeşitli oküler hücrelerde (ARPE19, RGC-5 ve 661W) aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabın sitotoksikite ve antiproliferatif aktivitesini değerlendirmiş ve afliberceptin araştırılan tüm konsantrasyon ve hücre serilerinde hücre morfolojisinde değişikliğe neden olmadığı, apoptozu indüklediği ve hücre canlılığında kalıcı azalmaya sebep olmadığı sonucuna varmışlardır. Ek olarak, afliberceptin, bazı VEGF ile ilişkili faktörlerin düşük düzeyde up-regülasyonuna ya da down-regülasyonuna neden olduğunu ancak ortaya çıkan değişikliklerin bevacizumab ve ranibizumab ile karşılaştırıldığında anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında kullandıkları ARPE19 hücre serisi insan RPE'den üretilmiştir, oysa bizim kullandığımız seri tavşan kaynaklıdır. VEGF-Trap_{R1R2} (aflibercept), tamamen insan sekansından oluşur ve insan VEGF izoformlarını bağlamak için tasarlanmıştır.²⁴ Holash ve ark.,²⁴ tamamen insan sekansına uyumlu olarak tasarlanmasına rağmen, VEGF-Trap_{R1R2}'nin test edilen tüm VEGF türlerini insandan tavuğa kadar tüm VEGF'leri bağladığını bildirmiş ancak çalışmalarında sadece fare, sıçan ve insanlarda elde edilen sonuçlara yer vermiştir. Bizim çalışmamız ile Schnichels ve ark.'nın¹¹ çalışmasında elde edilen çelişkili sonuçlar, çalışmalarda kullanılan farklı kökenden hücre serilerinin gösterdiği değişik yanıtlara bağlı olabilir.

AMD'li çoğu göz uzun süreli anti-VEGF tedavisi gerektirmektedir ve oküler homeostaz için çok önemli olan VEGF'nin sürekli nötralizasyonunun yan etkilere yol açabileceği bilinmektedir.²⁵

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlamalarından biri, anti-VEGF ilaçların en sık olarak 3 aylık yüklem dozunu takiben aylık tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması ya da gerektiğinde uygulanması gibi tekrar tekrar kullanılmasıdır. Aksine, çalışmamız sadece bir enjeksiyondan sonra ortaya çıkacak sonuçları temsil etmektedir ve gerçek hayatta olduğu gibi tekrarlanan enjeksiyonların etkilerini gösteren boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda, anti-VEGF ilaçların RPE hücrelerinde senesense ve proliferasyonu üzerine etkili olmadığı görüldü. Afliberceptin apoptozu azalttığı ve hücre canlılığını artırdığı bulundu. Aksine, ranibizumab ve bevacizumabın apoptozu artırdığı ve RPE hücre canlılığını azalttığı gözlemlendi. Literatürde anti-VEGF ilaçların senesense üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu bağlamda gelecekteki araştırmalara yön vereceğine inanıyoruz. İn vitro bulgularımızı doğrulamak için deneysel ve prelinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu tarafından 14/01/2015 tarihli 15/12 karar numarası ile alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Zeynep Burçin Gönen, Mustafa Şahiner, Ayşe Öner, Konsept: Galip Ertuğrul Mirza, Ayşe Öner, Mustafa Şahiner, Zeynep Burçin Gönen, Dilek Bahar, Dizayn: Ayşe Öner, Mustafa Şahiner, Zeynep Burçin Gönen, Dilek Bahar, Veri Toplama veya İşleme: Zeynep Burçin Gönen, Dilek Bahar, Analiz veya Yorumlama: Zeynep Burçin Gönen, Dilek Bahar, Metin Ünlü, Duygu Gülmez Sevim, Çağatay Karaca, Literatür Arama: Metin Ünlü, Duygu Gülmez Sevim, Çağatay Karaca, Yazan: Metin Ünlü, Duygu Gülmez Sevim, Çağatay Karaca.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:10457-10461.
2. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57:4593-4599.
3. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, Hassessian H, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2408-2413.
4. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-2816.
5. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016;123:1351-1359.
6. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis.* 2004;7:335-345.
7. Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, Yoeruek E, Peters S, Henke-Fahle S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P; Tuebingen Bevacizumab Study Group. Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1316-1321.
8. Spitzer MS, Yoeruek E, Sierra A, Wallenfels-Thilo B, Schraermeyer U, Spitzer B, Bartz-Schmidt KU, Szurman P. Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;45:1837-1842.
9. Kaempf S, Johnen S, Salz AK, Weinberger A, Walter P, Thumann G. Effects of bevacizumab (Avastin) on retinal cells in organotypic culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3164-3171.
10. Carneiro A, Falcao M, Pirrao A, Milheiro-Oliveira P, Falcao-Reis F, Soares R. Comparative effects of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib at intravitreal dose range on endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2009;88:522-527.
11. Schnichels S, Hagemann U, Januschowski K, Hofmann J, Bartz-Schmidt KU, Szurman P, Spitzer MS, Aisenbrey S. Comparative toxicity and proliferation

- testing of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:917-923.
12. Chang CW, Roque RS, Defoe DM, Caldwell RB. An improved method for isolation and culture of pigment epithelial cells from rat retina. *Curr Eye Res.* 1991;10:1081-1086.
 13. Kernt M, Neubauer AS, Liegl RG, Hirneiss C, Alge CS, Wolf A, Ulbig MW, Kampik A. Sorafenib prevents human retinal pigment epithelium cells from light-induced overexpression of VEGF, PDGF and PIGF. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:1533-1539.
 14. Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:9363-9367.
 15. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Dugel PU, Flynn HW Jr, Freund KB, Haller JA, Jumper JM, Liebmann JM, McCannel CA, Mieler WF, Ta CN, Williams GA. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina.* 2014;34(Suppl 12):1-18.
 16. Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, Han JI, Lew YJ, Cho SW, Lee TG, Kim JW. Retinal Pigment Epithelial Tear After Intravitreal Ranibizumab Treatment for Retinal Angiomatous Proliferation. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:1000-1005.
 17. Hata M, Yamashiro K, Oishi A, Ooto S, Tamura H, Miyata M, Ueda-Arakawa N, Kuroda Y, Takahashi A, Tsujikawa A, Yoshimura N. Retinal Pigment Epithelial Atrophy after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections for Retinal Angiomatous Proliferation. *Retina.* 2017;37:2069-2077.
 18. Cam D, Berk AT, Micili SC, Kume T, Ergur BU, Yilmaz O. Histological and Immunohistochemical Retinal Changes Following the Intravitreal Injection of Aflibercept, Bevacizumab and Ranibizumab in Newborn Rabbits. *Curr Eye Res.* 2017;42:315-322.
 19. Malik D, Tarek M, Caceres del Carpio J, Ramirez C, Boyer D, Kenney MC, Kuppermann BD. Safety profiles of anti-VEGF drugs: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and ziv-aflibercept on human retinal pigment epithelium cells in culture. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(Suppl 1):11-16.
 20. Chen Q, Fischer A, Reagan JD, Yan LJ, Ames BN. Oxidative DNA damage and senescence of human diploid fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:4337-4341.
 21. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell.* 1997;88:593-602.
 22. Zhuge CC, Xu JY, Zhang J, Li W, Li P, Li Z, Chen L, Liu X, Shang P, Xu H, Lu Y, Wang F, Lu L, Xu GT. Fullerene protects retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced premature senescence via activating SIRT1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:4628-4638.
 23. Kernt M, Arend N, Buerger A, Mann T, Haritoglou C, Ulbig MW, Kampik A, Hirneiss C. Idebenone prevents human optic nerve head astrocytes from oxidative stress, apoptosis, and senescence by stabilizing BAX/Bcl-2 ratio. *J Glaucoma.* 2013;22:404-412.
 24. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:11393-11398.
 25. Kuroda Y, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Oishi A, Nakanishi H, Miyake M, Yoshikawa M, Yoshimura N. Retinal Pigment Epithelial Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration After Ranibizumab Treatment. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:94-103.

Uncorrected



Glokomda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma

© Gábor Holló

Semmelweis Üniversitesi, Oftalmoloji Anabilim Dalı, Glokom ve Perimetri Birimi, Budapeşte, Macaristan

Öz

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), optik sinir başı ve retinal perfüzyonun noninvazif değerlendirilmesi ve ölçümü için geliştirilen farklı OKT tabanlı teknolojileri içerir. Şu anda klinik olarak en kabul gören yaklaşım, hareket eden eritrositleri tespit eden ve diğer tüm bilgileri dışlayan bölünmüş spektrum genlik dekorelasyon algoritmasına (split spectrum amplitude decorrelation algorithm) dayanmaktadır. OKTA'nın klinik olarak yararlı olduğu iki ana klinik alan, maküler retina (örneğin; maküla dejenerasyonu ve diyabetik maküla hastalığı) ve glokomun araştırılmasıdır. Glokom için ilgi alanları arasında optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasında peripapiller retinanın perfüzyonu ve yüzeysel perifoveal maküla damarlanması sayılabilir. Bu derlemede, OKTA'nın glokomdaki en önemli güncel ve olası gelecek uygulamaları kapsamlı bir şekilde özetlenmektedir, ancak nonglokomatöz optik sinir başı veya peripapiller ve maküler hastalıklar ele alınmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glokom, OKTA, optik koherens tomografi anjiyografi, perfüzyon, peripapiller retina sinir lifi tabakası, maküla

Abstract

Optical coherence tomography angiography (OCTA) comprises different OCT-based technologies developed for non-invasive assessment and measurement of optic nerve head and retinal perfusion. Currently the most clinically established approach is based on the split spectrum amplitude decorrelation algorithm, which detects moving red blood cells and eliminates all other information. The two main clinical fields in which OCTA offers clinically useful information are investigation of the macular retina (e.g. in macular degeneration and diabetic macular disease) and glaucoma. For glaucoma, the optic nerve head and the peripapillary retinal perfusion in the retinal nerve fiber layer, and the superficial perifoveal macular vasculature are the areas of interest. This review provides a comprehensive summary of the most important current and potential future applications of OCTA in glaucoma, but it does not address the nonglaucomatous optic nerve head or peripapillary and macular diseases.

Keywords: Glaucoma, OCTA, optical coherence tomography angiography, perfusion, peripapillary retinal nerve fiber layer, macula

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Nedir?

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) çeşitli OKT tabanlı teknolojilerden meydana gelmektedir.¹ Bu yöntemlerin hepsi ile farklı retina tabakalarında perfüzyonun ayrı ayrı noninvazif değerlendirilmesi veya iris ve korneal neovaskülarizasyonun değerlendirilmesi ve bleb vaskülaritesinin filtrelenmesi mümkündür. Farklı üreticilerin (Optovue, Zeiss, Heidelberg, Topcon, Nidek ve Canon) çeşitli cihazları şu anda klinik uygulamada kullanılmaktadır. Bu sistemlerin hepsi ile perfüzyon görüntüleri elde edilebilir, ancak şu anda tüm cihazlar ve yazılım versiyonları ile yapılan ölçümler objektif değildir. Teknik farklılıklardan dolayı, farklı cihaz sistemleri arasında

parametre ve ölçüm değerlerini dönüştürmenin mümkün olmadığını belirtmek gerekir.

Bu derlemede yer verilen veriler ve sunulan görüntüler en yaygın olarak kullanılan OKTA sistemi Angiovue OKT ile (Optovue Inc., Fremont, CA, ABD) elde edilmiştir, ancak başlıca bulgular diğer OKTA cihazları için de geçerlidir. Angiovue OKT'de, ölçüm prensibi, bölünmüş spektrum genlik dekorelasyon algoritmasına (SSADA) dayanır.¹ Bu algoritma, kırmızı kan hücresi hareketini, hareket yönünden bağımsız olarak algılar. Aynı zamanda, tüm değişmeyen (yapısal) veriler yazılım tarafından çıkartılır. Bu nedenle, flöresein anjiyografinin aksine, OKTA'daki veriler plazma yerine kırmızı kan hücrelerinden

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gabor Holló, Semmelweis Üniversitesi, Oftalmoloji Anabilim Dalı, Glokom ve Perimetri Birimi, Budapeşte, Macaristan Tel.: +90 212 801 44 36 E-posta: hollo.gabor@med.semmelweis-univ.hu

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.06.2018

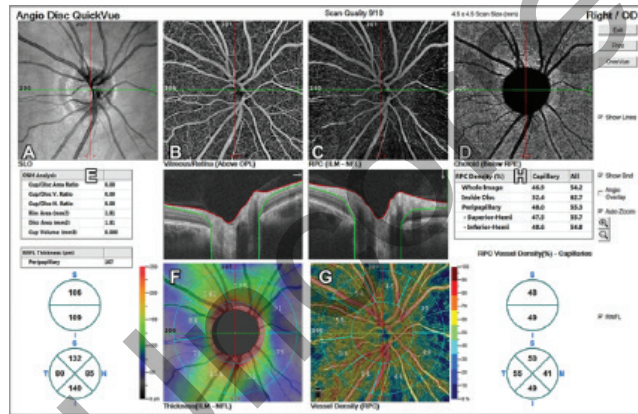
©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

elde edilmektedir. OKTA'da "perfüze olmayan" alanlar mutlaka damar bulunmadığı veya damarın tıkalı olduğu veya kılcak plazma perfüzyonunun olmadığı anlamına gelmez; sadece görüntü alınırken "perfüze olmayan" alanlarda hareketli hiç kırmızı kan hücresi bulunmadığı anlamına gelir. Hem araştırmalar için hem de glokom kliniğinde, en önemli bilgi veren parametreler, peripapiller retina sinir lifi tabakasında (RSLT) peripapiller damar yoğunluğu (anjioflow damar yoğunluğu) (Şekil 1 ve 2) ve maküladaki yüzeysel perifoveal damar yoğunluğudur (Şekil 3).¹ Damar yoğunluğu, araştırılan retina tabakasında incelenen alanın veya önceden belirlenmiş sektörlerinin yüzdesi olarak ifade edilen perfüze olan alandır.^{1,2} Disk alanının OKTA'sı çoğu sistemde teknik olarak mevcuttur, ancak büyük damarların varlığı ve optik sinir başı üç boyutlu yapısının değişkenliği ve karmaşıklığı ölçülen değerlerin yorumlanmasını zorlaştırır. Sonuçları doğru bir şekilde yorumlamak için, hem OKTA görüntüsü hem de karşılık gelen yapısal görüntü (OKT görüntüsü ile karşı karşıya) kullanılmalıdır (Şekil 1 ve 2).^{3,4} En gelişmiş sistemlerde, kılcak damar yoğunluğu ve tüm damar yoğunluğu, her bir retina tabakası için ayrı ayrı ölçülür.^{5,6}

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Ölçümleri Güvenilir midir?

Retinal perfüzyon otoregüle edilmektedir, ancak açık açılı glokomda vasküler disfonksiyon yaygındır.⁷ Ayrıca, yaşlı glokom hasta popülasyonunda sıklıkla görüldüğü gibi, sistemik kan basıncı ve diğer sistemik parametreler takipler arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle, peripapiller RSLT ve yüzeysel perifoveal maküler tabakada damar yoğunluğu ölçümlerinin kısa ve uzun aralıklarla yapılan ölçümlerin tekrarlanabilirliği birçok grup

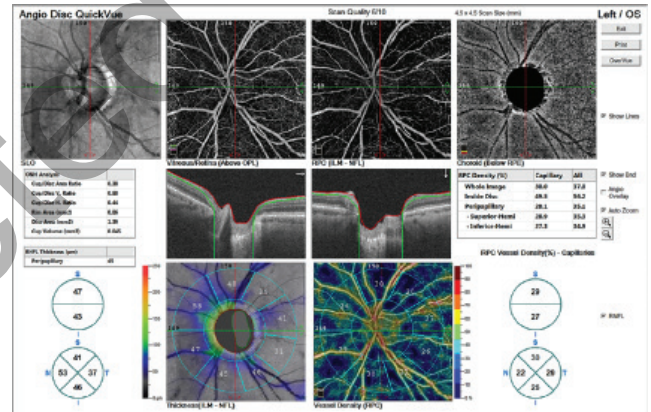
tarafından araştırılmıştır.^{3,8,9} Genel olarak, her iki parametre de, görüntü kalitesi yüksek olduğu için, hem normal hem de glokomatöz gözlerde yüksek tekrarlanabilirlik ve uzun süreli yeniden üretilebilirlik göstermektedir. Yeniden üretilebilirlik çalışmamızda, peripapiller damar yoğunluğu ölçümlerinin uzun dönem yeniden üretilebilirliğinin %4'ün altında olduğu bulundu.³ Farklı bir çalışmada izlemler arasında yüzeysel perifoveal maküler damar yoğunluğunun yeniden üretilebilirliğinin %9'dan düşük olduğu bildirilmiştir.⁹ Biz ve diğerleri, peripapiller damar yoğunluğu ölçümlerinin uzun dönem tekrarlanabilirliği, RSLT kalınlığından bağımsız olduğunu, dolayısıyla yeniden üretilebilirliğin sağlıklı, erken ve ileri evre glokomatöz gözlerde benzer olduğunu göstermiştir.^{3,8} Bir başka önemli soru da peripapiller damar yoğunluğu değerlerinin peripapiller RSLT kalınlığının perfüzyonunu yansıtmayı yansıtmadığıdır. Biz ve diğer gruplar tarafından, damar yoğunluğu ve glokomatöz hasar arasında tutarlı olarak güçlü bir ilişki olduğunu bildirilmiştir ve bu ilişki glokom hastalığının geniş şiddet spektrumu için geçerlidir.^{3,10,11}



Bu görsel Gábor Holló'nun arşivinden izin alınarak kullanılmıştır. Tüm hakları Gábor Holló'ya aittir.

Şekil 1. Optovue optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) sistemi ile sağlıklı bir gözün peripapiller OKTA değerlendirilmesi. A) Ölçüm alanının tarayıcı lazer oftalmoskopi görüntüsü. B) Vitreus-retina perfüzyon haritası. C) Retinal sinir lifi tabakasına karşılık gelen radyal peripapiller kapiller tabakanın perfüzyon haritası. D) Koroid seviyesine ait perfüzyon haritası. E) Optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçüm sonuçları. F) Renk kodlu retina sinir lifi tabakası kalınlığı görüntüsü. G) Renk kodlu damar yoğunluğu haritası ve radyal peripapiller kapiller tabakadaki bölümleri. H) Radyal peripapiller kapiller damar tabakasında peripapiller alanın çeşitli bölümleri için kapiller ve tüm damarların yoğunluk değerleri

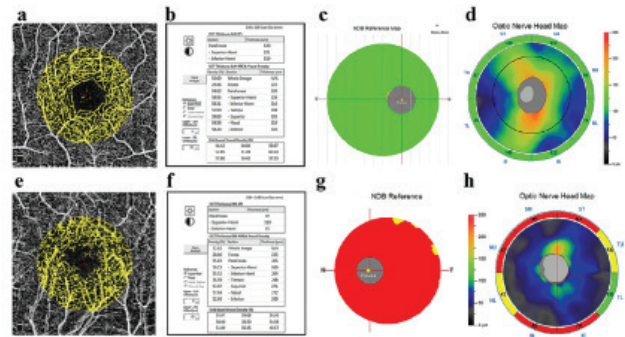
RNFL: Retina sinir lifi tabakası, OD: Sağ göz, ILM: İnternal limitan membrane, NFL: Sinir lif katmanı



Bu görsel Gábor Holló'nun arşivinden izin alınarak kullanılmıştır. Tüm hakları Gábor Holló'ya aittir.

Şekil 2. İleri evre glokom hasarı olan göze ait peripapiller optik koherens tomografi anjiyografi raporu

NFL: Sinir lifi tabakası, OS: Sol göz, ILM: İnternal limitan membrane



Bu görsel Gábor Holló'nun arşivinden izin alınarak kullanılmıştır. Tüm hakları Gábor Holló'ya aittir.

Şekil 3. Sağlıklı bir göz (A-D) ve ileri evre glokomlu bir gözde (E-H) yüzeysel perifoveal maküler damar yoğunluğu ve buna karşılık gelen maküler iç retina kalınlığı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığı. A ve E: Renk kodlu perfüzyon haritaları, B ve F: Damar yoğunluğu ölçüm değerleri, C ve G: Maküler iç retina kalınlık haritaları, D ve H: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı haritaları

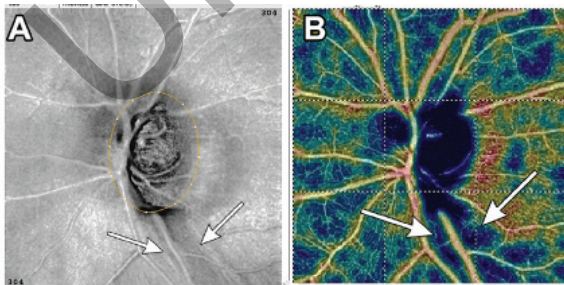
Damar Yoğunluğu Ölçümleri Glokom Tanısı için Kullanılabilir mi?

Kullanılan bazı cihaz ve yazılımlar ile, açık açılı glokom ve normal gözler peripapiller damar yoğunluğu veya yüzeysel perifoveal maküler damar yoğunluğu ölçümleri kullanılarak RSLT kalınlığından daha iyi şekilde birbirinden ayırt edilebilmektedir.¹² Ancak, farklı cihazların ölçüm doğruluğu önemli ölçüde değişmektedir.^{12,13,14,15,16,17} Şu anda mevcut birebir karşılaştırma çalışması bulunmamaktadır. Angiovue OKT sistemi kullanılarak, perimetrik açık açılı glokomlu gözler ile normal gözler peripapiller damar yoğunluğu kullanılarak RSLT kalınlığından daha güçlü şekilde ayırt edilebilir,¹² ancak açı kapanması glokomlu gözlerin normal gözlerden ayırt edilmesi için bunun tersi söz konusudur.¹⁵ Bu derlemede ileride yer verilen diğer sonuçlarla birlikte bu sonuç, açık açılı glokomun gelişiminde vasküler disregülasyon genellikle rol oynadığı için hastalığın erken tanısında damar yoğunluğu ölçümlerinin avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir; aksine, açı kapanması glokomunda göz içi basıncının yükselmesi patofizyolojide başlıca veya tek başına rol oynadığı için yapısal parametreler daha iyi sonuç vermektedir.

Lokalize RSLT demeti defektlerinin, erken ve preperimetrik açık açılı glokomda bile, lokalize peripapiller damar yoğunluğu azalması (Şekil 4) ile spasyal olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴ Peripapiller damar yoğunluğunda azalma ve derin lamina kribroza defektleri arasındaki güçlü spasyal uyuma da ayrıca doğrulanmıştır.¹⁸

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Yapı-Fonksiyon İlişkisi

OKTA'da, "yapı-fonksiyon ilişkisi" aslında "fonksiyon-fonksiyon ilişkisidir"; lokalize ve genel OKTA parametreleri spasyal olarak karşılık gelen görme alanı duyarlılığı veya hasar değerleri ile ilişkilidir. Ancak, bu değerlendirmelerin en ilginç kısmı, yapısal parametrelerin (RSLT kalınlığı, sektör RSLT kalınlığı, iç maküler retina kalınlığı ve yarı-alanları) analize dahil edilmesidir. Genel olarak, Humphrey ve Octopus perimetri sistemlerinde peripapiller, tüm görüntü ve maküler damar yoğunluğu parametreleri ile karşılık gelen görme alanı hasarları arasında güçlü bir negatif ilişki bulunmuştur.^{19,20,21} Primer açık açılı glokomda, özellikle superotemporal ve inferotemporal peripapiller damar yoğunluğu ve spasyal olarak karşılık gelen



Bu görsel Gábor Holló'nun arşivinden izin alınarak kullanılmıştır. Tüm hakları Gábor Holló'ya aittir.

Şekil 4. Glokomda lokalize retina sinir lifi demeti defekti ve spasyal olarak karşılık gelen lokalize peripapiller damar yoğunluğunda azalma (oklar)

görme alanı bölgeleri arasındaki ilişkinin özellikle güçlü olması ilgi çekicidir ve bu ilişki spasyal olarak karşılık gelen RSLT kalınlığı için olan ilişkiden anlamlı derecede daha güçlü olabilmektedir.^{19,20} Bu sonuçlar, glokomatöz RSLT kaybının erken görüldüğü ve hızla ilerlediği, özellikle alt ve üst temporal peripapiller bölgelerdeki vasküler disregülasyonun, primer açık açılı glokomun gelişiminde ve ilerlemesinde nedensel rolünü vurgulayan patofizyolojik hipotezi desteklemektedir.⁷

Octopus perimetri ortalama parasantral görme alanı defekt değerleri ile temporal peripapiller damar yoğunluğu değerleri arasında güçlü bir ilişki bulunması da ilginçtir.²² Temporal peripapiller alan (papillomaküler RSLT demeti), glokomun en son evrelerine kadar incelmeyen, RSLT'nin özellikle stabil bir bölümü olarak kabul edilmektedir. Ancak, perfüzyon-fonksiyonu ilişkisi, bir miktar hafif vasküler disfonksiyon veya hasarın papillomaküler alanda daha önce düşünülenenden çok daha erken başlayabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda, Humphrey perimetresinde yüzeysel perifoveal maküler damar yoğunluğu ve santral 10 derece görme alanının ortalama duyarlılığı arasında benzer bir ilişki olduğu bildirilmiştir²³ ve glokomda merkezi görme alanı defektlerinin varlığı ile foveanın avasküler bölgesinin artan boyutu arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur.²⁴

Miyopi ve Peripapiller Damar Yoğunluğu

RSLT kalınlığı ölçümleri miyopi ve atipik optik sinir başı morfolojisinden etkilendiği için, miyopik gözlerde damar yoğunluğu ölçümlerinin klinik uygulanabilirliğini araştırmak önemliydi.^{25,26,27} Bugüne kadar az sayıda çalışma bu sorunu ele almıştır. Yüksek miyopili glokomda, görme alanı ve peripapiller damar yoğunluğu arasındaki bölgesel ilişki, karşılık gelen RNFL kalınlığı ile olan ilişkiden önemli ölçüde daha güçlüdür.²⁵ Peripapiller damar yoğunluğu, glokom olmayan miyop gözlerde normal gözlerden daha düşüktür ve miyopik glokomda daha da azalır.²⁶ RSLT kalınlığına benzer şekilde, disk torsiyonu olan miyopide perifoveal perfüzyon bozulur.²⁷ Nitekim miyopik glokomda OKTA ile yapısal OKT parametrelerinden daha iyi tanılabilirliğe ulaşmayı beklememeliyiz.

Optik Koherens Tomografi Anjiyografide Görüntü Kalitesi ve Artefaktlar

Yapısal OKT ölçümlerine benzer şekilde, OKTA görüntü artefaktlarından ciddi şekilde etkilenmektedir ve bu artefaktların en sık nedeni vitreusta yüzen partiküllerdir. Glokomda yaygın görülen kollajen opasiteler,²⁸ aydınlatma ışığının retinadan geri dönmelerini engelleyerek gölge etkisine neden olabilir.²⁹ Gölge etkisi, perfüzyonun azaldığı veya olmadığı durumu taklit eden bir OKT görüntüsüne ve damar yoğunluğu ölçümüne neden olur (Şekil 5). Yapısal OKT görüntüleme için bilinen diğer artefaktlar da OKTA görüntü kalitesi ve ölçülen değerler üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir.^{29,30}

Glokomu Diğer Optik Sinir Hastalıklarından Ayırt Etmek için Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Kullanılabilir mi?

Peripapiller OKTA değişiklikleri maalesef hastalığa özgü değildir. Perfüzyonun azalmasında, hastalık tipinden çok

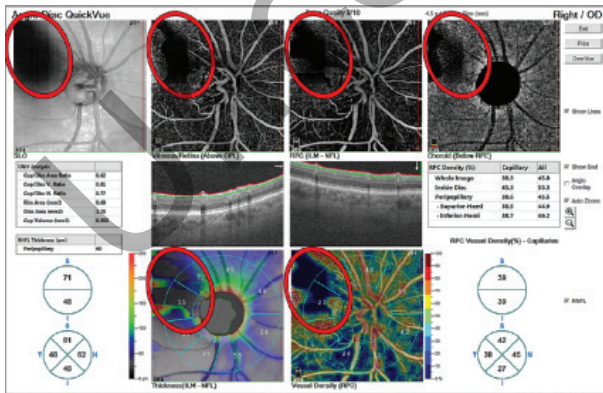
hastalık şiddeti etkilidir.³⁰ Şekil 6, OKTA görüntülerinde farklı optik sinir başı hastalıklarının nasıl benzer görüntü verdiğini göstermektedir. Nitekim, optik sinir başı ve peripapiller retinanın detaylı değerlendirmesi, modern OKTA teknolojisi çağında bile, hastalığı sınıflandırmak için zorunludur.

Göz İçi Basıncının Ölçülen Damar Yoğunluğu Değerlerine Etkisi

Göz içi basıncı veya göz içi basıncında azalma ile peripapiller perfüzyon arasındaki olası ilişki, yıllardır glukom tedavisinde önemli bir soru olmuştur. Yapısal parametreler (RSLT kalınlığı ve iç maküler retina kalınlığı), basıncı azaltayan tedaviye aktif bir şekilde yanıt vermez. Sistemik hastalığı olmayan sağlıklı, genç ve yeni açık açılı glukom tanısı almış ve tedavisiz göz içi basıncı yüksek olan ancak tedavi ile en az %50 azalarak 18 mmHg veya daha çok düşen oküler hipertansiyon hastalarında yapılan bir kavram kanıtlama araştırmasında; başlangıçta azalmış olan peripapiller damar yoğunluğunda klinik olarak çok anlamlı bir iyileşme gözlemlenildi (Şekil 7).³¹ Daha sonra diğer OKTA sistemlerini kullanan diğer araştırmacılar ve göz içi basıncını azaltan girişimler sonuçlarımızı doğruladı.^{32,33} Göz içi basıncında azalma ile elde edilen sonuçlar, nispeten erken glukomda, damar yoğunluğundaki değişimin, uygulanacak tedavilerin görme alanını koruma üzerine uzun dönem yararlı etkilerinin erken değerlendirmesi için olasılıkla kullanılabilirliğini göstermektedir.

Glukom Progresyonunu Ölçmek için Damar Yoğunluğunu Kullanabilir miyiz?

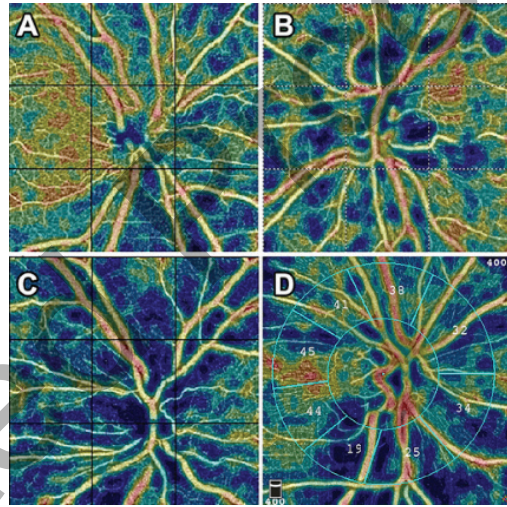
Glukom progresyonunu mevcut belirleme ve ölçme standardı bir dizi görme alanı testi yapılması ve yazılım tabanlı görme alanı progresyon analizidir. Bununla birlikte, glukom progresyonunu değerlendirmek için yapısal OKT parametrelerinin (RSLT kalınlığı, iç maküler retina kalınlığı) kullanılabilir olup olmadığı da araştırılmıştır. Son zamanlarda, yapısal progresyon ölçümleri modern glukom tedavisi ve progresyon analizinin bir parçası olmuştur. Yaptığımız bazı son çalışmalarda, peripapiller damar yoğunluğu ve RSLT kalınlık ölçümleri ile erken (2



Bu görsel Gábor Holló'nun arşivinden izin alınarak kullanılmıştır. Tüm hakları Gábor Holló'ya aittir.

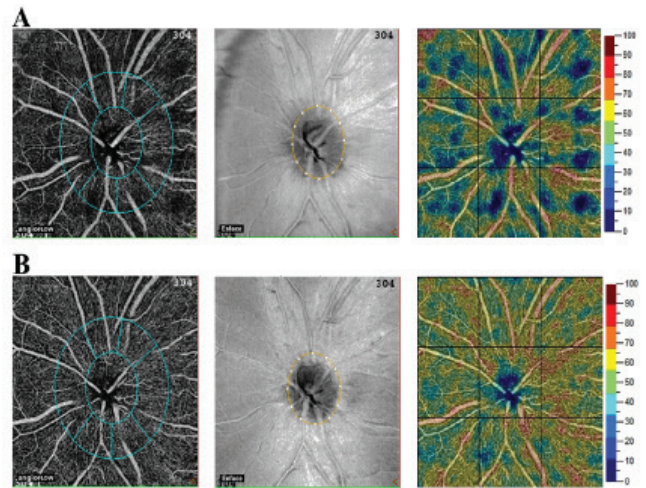
Şekil 5. Peripapiller optik koherens tomografi anjiyografi ölçümünde vitreusta yüzün cisimlerin (kırmızı elips ile çevrelenmiş) etkisi
RNFL: Retina sinir lifi tabakası, OD: Sağ göz, ILM: İnternal limitan membrane, NFL: Sinir lifi tabakası

yıl) glukom progresyonunu prospektif olarak araştırdık.^{34,35} Progresyon, RNFL kalınlık progresyon analizi ile daha iyi şekilde tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen gözlerin %17'sinde peripapiller kapiller damar yoğunluğunda istatistiksel anlamlı progresyon olduğu bulundu ve progresyon izlenen olguların yarısında anlamlı ve spasyal olarak karşılık gelen alanlarda RSLT kalınlığında progresyon olduğu görüldü.³⁵ Fizyolojik olarak regüle edilmeyen yapısal OKT parametrelerinin aksine, damar yoğunluğu göz içi basıncındaki değişimleri, sistemik perfüzyon durumunu, glukomatöz vasküler regülasyon bozukluğunu, retina



Bu görsel Gábor Holló'nun arşivinden izin alınarak kullanılmıştır. Tüm hakları Gábor Holló'ya aittir.

Şekil 6. Dört farklı optik sinir başı hastalığı olan dört gözün renk kodlu peripapiller optik koherens tomografi anjiyografi görüntüleri. A) Optik sinir başı drusenine bağlı kompresyon. B) Yaşamın erken dönemlerinde retinal ven tıkanıklığı. C) Kronik arteriyel olmayan anterior iskemik optik nöropati. D) İleri glukom



Bu görsel Gábor Holló'nun arşivinden izin alınarak kullanılmıştır. Tüm hakları Gábor Holló'ya aittir.

Şekil 7. Oküler hipertansiyonda göz içi basıncının azalmasının peripapiller damar yoğunluğuna olan etkisi. A) Tedavi edilmemiş göz içi basıncı yüksek olan göz. B) Kombine göz içi basıncı düşürücü ilaç tedavisi olarak ve göz içi basıncı %50'den daha azaldıktan sonra aynı göze ait görüntü. Peripapiller damar yoğunluğu haritası kapiller perfüzyonda belirgin bir artış olduğunu göstermektedir.

oksijenasyonunu ve hiperkapni durumunu yansıtır. Bu nedenle, damar yoğunluğu RSLT kalınlığına göre daha az stabildir. Bu nedenle, glokomla ilişkili kademeli perfüzyon değişiklikleri küçük olduğunda veya glokom progresyonu ile ilişkili olmayan faktörler nedeniyle ortaya çıkan dalgalanmalardan daha küçük olduğunda, kolay anlaşılır bir damar yoğunluğu progresyon modeli görmeyi bekleyemeyiz.

Yakın zamanda yaptığımız bir başka araştırmada, standart ve zorlu nefes tutma şekli olan Valsalva manevrasını kullanarak nefes tutmanın damar yoğunluğu ölçümleri üzerindeki olası etkisini değerlendirdik.³⁶ Nefes tutma ve Valsalva manevrası retina perfüzyonunu etkilemektedir. Artan intratorasik basınç nedeniyle, gözden çıkan venöz kan akımı azalır ve sonuç olarak retinal perfüzyon geçici olarak azalır. Damar yoğunluğu ölçümleri zaman aldığı için (peripapiller ölçümler için görüntü elde edilmesi 16 saniyeye kadar sürebilir), RSLT'deki kapiller perfüzyonun azaldığı varsayılmalıdır. Ancak, sonuçlarımız, Valsalva manevrasının, Optovue OKTA sistemi ile ölçülen peripapiller damar yoğunluğu değerlerini etkilemediğini açıkça göstermiştir. Bu sonuç, nefes tutma işleminin oküler kan akımı üzerinde bir etkisi olmadığı anlamına gelmez, ancak açıkça görüldüğü gibi, SSADA yazılımı kullanıldığında eritrositlerin hareketini yavaşlatmak, eritrositler peripapiller RSLT kapiller damarlarında hareket etmeye devam ettikçe, damar yoğunluğunu ölçümünü etkilememektedir.

Glokom Tedavisinde Optik Koherens Tomografi Anjiyografinin Geleceği

OKTA ilk kez 4 yıl önce klinik glokom araştırmaları ve pratiğinde kullanılmaya başlamıştır ve yazılımları hızla gelişmektedir. Bir yazılım veya donanım sürümü ile elde edilen sonuçlar, daha yeni sürümler ile elde edilen sonuçlar ile aynı olmayabilir ve genellikle yeni sürümler eski sürümlerden daha üstündür. Bu nedenle, günümüzde çeşitli OKTA parametrelerinin glokom progresyonunu ölçmede ya da oküler hipertansiyonun glokoma dönüşümünde yararlı olabileceği, preperimetrik glokomun tanısında ya da göz içi basıncını düşüren tedavilerden sonra görme alanının korunup korunmayacağı hakkında yol gösterici olup olmayacağına dair kesin bir sonuca varılmamıştır. Ancak bu kısıtlılıklar geçicidir. Gelecek yıllarda, OKTA glokom uzmanları ve glokom hastalarını tedavi eden göz hekimlerinin dikkatle takip edeceği en heyecan verici klinik araştırma alanlarından biri olmaya devam edecektir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Not: Bu makaledeki tüm görseller Gábor Holló'nun arşivinden alınmıştır. Tüm hakları Gábor Holló'ya aittir.

Kaynaklar

1. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, Keane PA, Ang M, Milea D, Chakravarthy U, Cheung CMG. An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)*. 2018;32:262-286.

2. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, Lu CD, Choi W, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012;3:3127-3137.
3. Holló G. Intrasession and between visit variability of sector peripapillary angioflow vessel density values measured with the Angiovue optical coherence tomograph in different retinal layers in ocular hypertension and glaucoma. *PLoS ONE*. 2016;11:e0161631.
4. Holló G. Vessel density calculated from OCT angiography in 3 peripapillary sectors in normal, ocular hypertensive and glaucoma eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:42-45.
5. Holló G. Valsalva maneuver and peripapillary OCT angiography vessel density. *J Glaucoma*. 2018;27:133-136.
6. Holló G. Influence of removing the large retinal vessels-related effect on peripapillary vessel density progression analysis in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:137-139.
7. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2007;52(Suppl 2):144-154.
8. Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Pradhan ZS, Dasari S, Riyazuddin M, Puttaiah NK, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CA. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:352-357.
9. Manalastas PI, Zangwill LM, Saunders LJ, Mansouri K, Belghith A, Suh MH, Yarmohammadi A, Pentead RC, Akagi T, Shoji T, Weinreb RN. Reproducibility of optical coherence tomography angiography macular and optic nerve head vascular density in glaucoma and healthy eyes. *J Glaucoma*. 2017;26:851-859.
10. Geyman LS, Garg RA, Suwan Y, Trivedi V, Krawitz BD, Mo S, Pinhas A, Tantraworasin A, Chui TYP, Ritch R, Rosen RB. Peripapillary perfused capillary density in primary open-angle glaucoma across disease stage: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1261-1268.
11. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S. OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:1499-1508.
12. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, Yousefi S, Beghiht A, Saunders LJ, Medeiros FA, Huang D, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:451-459.
13. Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Rao DAS, Kumar RS, Webers CAB, Shetty R. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1066-1070.
14. Rao HL, Dasari S, Riyazuddin M, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Weinreb RN, Mansouri K, Webers CAB. Diagnostic ability and structure-function relationship of peripapillary optical microangiography measurements in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:219-226.
15. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M, Dasari S, Venugopal JP, Puttaiah NK, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CAB. Vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary angle closure and primary angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:106-115.
16. Wan KH, Lam AKN, Leung CK. Optical coherence tomography angiography compared with optical coherence tomography macular measurements for detection of glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:866-874.
17. Richter GM, Madi I, Chu Z, Burkemper B, Chang R, Zaman A, Sylvester B, Reznik A, Kashani A, Wang RK, Varma R. Structural and functional associations of macular microcirculation in the ganglion cell-inner plexiform layer in glaucoma using optical coherence tomography angiography. *J Glaucoma*. 2018;27:281-290.
18. Suh MH, Zangwill LM, Manalastas PI, Belghith A, Yarmohammadi A, Medeiros FA, Diniz-Filho A, Saunders LJ, Yousefi S, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography vessel density in glaucomatous eyes with focal lamina cribrosa defects. *Ophthalmology*. 2016;123:2309-2317.

19. Holló G. Relationship between optical coherence tomography sector peripapillary angioflow-density and Octopus visual field cluster mean defect values. *PLoS One*. 2017;12:e0171541.
20. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Raveendran S, Puttaiah NK, Venugopal JP, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CAB. Relationship of optic nerve structure and function to peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26:548-554.
21. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, Belghith A, Manalastas PI, Medeiros FA, Weinreb RN. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123:2498-2508.
22. Holló G. Relationship between OCT angiography temporal peripapillary vessel-density and Octopus perimeter paracentral cluster mean defect. *J Glaucoma* 2017;26:397-402.
23. Penteadó RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, Akagi T, Christopher M, Yarmohammadi A, Moghimi S, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography macular vascular density measurements and the central 10-2 visual field in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:481-489.
24. Kwon J, Choi J, Shin JW, Lee J, Kook MS. Alterations of the foveal avascular zone measured by optical coherence tomography angiography in glaucoma patients with central visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:1637-1645.
25. Shin JW, Kwon J, Lee J, Kook MS. Relationship between vessel density and visual field sensitivity in glaucomatous eyes with high myopia. *Br J Ophthalmol*. 2018.
26. Suwan Y, Fard MA, Geyman LS, Tantraworasin A, Chui TY, Rosen RB, Ritch R. Association of myopia with peripapillary perfused capillary density in patients with glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:507-513.
27. Sung MS, Lee TH, Heo H, Park SW. Association between optic nerve head deformation and retinal microvasculature in high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2018;188:81-90.
28. Schwab C, Glatz W, Schmidt B, Lindner E, Oetl K, Riedl R, Wedrich A, Ivastinovic D, Velikay-Parel M, Mossboeck G. Prevalence of posterior vitreous detachment in glaucoma patients and controls. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:276-280.
29. Ghasemi Falavarjani K, Al-Sheikh M, Akil H, Satta SR. Image artefacts in swept-source optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:564-568.
30. Holló G. Optical coherence tomography angiography and glaucoma. In: Chow DR, de Oliviera RPC, eds. *OCT angiography*. New York; Thieme Medical Publishers Inc; 2017:112-126.
31. Holló G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *J Glaucoma*. 2017;26:7-10.
32. Shin JW, Sung KR, Uhm KB, Jo J, Moon Y, Song MK, Song JY. Peripapillary microvascular improvement and lamina cribrosa depth reduction after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5993-5999.
33. Alnawaiseh M, Müller V, Lahme L, Merté RL, Eter N. Changes in flow density measured using optical coherence tomography angiography after iStent insertion in combination with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2018;2018:2890357.
34. Holló G. Comparison of peripapillary OCT angiography vessel density and retinal nerve fiber layer thickness measurements for their ability to detect progression in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:302-305.
35. Holló G. Influence of removing the large retinal vessels-related effect on peripapillary vessel density progression analysis in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:137-139.
36. Holló G. Valsalva maneuver and peripapillary OCT angiography vessel density. *J Glaucoma*. 2018;27:133-136.



Nörosarkoidoz ile İlişkili Optik Nöropati ve Maküler İskemi: Olgu Sunumu

Optic Neuropathy and Macular Ischemia Associated with Neurosarcoidosis: A Case Report

© Burak Tanyıldız*, © Gizem Doğan*, © Nilüfer Zorlutuna Kaymak*, © Mehmet Engin Tezcan**, © Ahmet Kasım Kılıç***, © Sevda Şener Cömert****, © Aysu Karatay Arsan*

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Nörosarkoidoz ile ilişkili bilateral optik nöropati ve sağ gözünde maküler iskemisi olan olgu sunulmaktadır. Yirmi altı yaşında kadın hasta her iki gözde bulanık görme şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yarıklı lamba muayenesinde bilateral granümatöz ön üveit, vitritis, optik nöropati ve sağ gözünde maküler iskemisi saptandı. Hikayesinde 2 aydır ateş, halsizlik, terleme, eklem ağrısı ve baş ağrısı şikayetlerinin olduğunu belirtti. Akciğer grafisinde görülen hiler lenfadenopati nedeniyle hastanemizin göğüs hastalıkları bölümünde tanı amacıyla lenf nodu biyopsisi uygulandı. Mediastinal lenf nodu biyopsinin histopatolojik incelemesinde kronik, kazeöz olmayan granümatöz enflamasyon saptandı. Ayrıca hastanın yoğun baş ağrısı şikayetleri olması sebebiyle nöroloji konsültasyonu istendi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme ve lomber ponksiyon sonuçlarına göre hastaya nörosarkoidoz tanısı konuldu. Üç gün yüksek doz (1 gr/gün) intravenöz ve sonrasında azalan dozlarda oral metilprednizolon tedavisi verildi. Steroid koruyucu tedavi ajanı olarak oral metotreksat 15 mg/hafta başlandı. Tedavinin ilk haftasında hastanın nörolojik ve oftalmolojik belirtilerinde belirgin iyileşme görüldü. Bu olgu sunumunda maküler iskemisi ve bilateral optik nöropatisi bulunan hastalarda ayrıca tanıda nörosarkoidozun da akla getirilmesi, erken tanı ve tedavinin görsel sonuçlar üzerinde önemli bir yere sahip olduğu vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Maküler iskemisi, metotreksat, nörosarkoidoz, optik nöropati

Abstract

In this study, we present a case of bilateral optic neuropathy and macular ischemia in the right eye associated with neurosarcoidosis. A 26-year-old woman presented to our clinic with complaints of bilateral blurred vision. Bilateral granulomatous anterior uveitis, vitritis, optic neuropathy, and macular ischemia were detected in the right eye in slit-lamp examination. She also reported complaints of fever, weakness, sweating, arthralgia, and headache for 2 months. She was referred to the pulmonary diseases unit of our hospital due to hilar lymphadenopathy seen in her chest x-ray, and biopsies were taken for diagnostic purposes. Histological analysis of the mediastinal lymph node biopsies revealed chronic, non-caseating, granulomatous inflammation. Furthermore, the patient was referred to a neurologist due to concomitant complaint of intense headaches. She was diagnosed with neurosarcoidosis supported by findings on cranial magnetic resonance imaging and lumbar puncture. She received a 3-day course of high-dose (1 g/day) intravenous steroid treatment (methylprednisolone) followed by a tapering dose of oral prednisone. The patient began receiving oral methotrexate 15 mg/week as a steroid-sparing agent. Significant improvement in neurological and ophthalmological symptoms occurred in the first week of treatment. In this case report, we emphasized that neurosarcoidosis should be included in the differential diagnosis of patients with both bilateral optic neuropathy and macular ischemia. Furthermore, early diagnosis and timely treatment of neurosarcoidosis are important for favorable visual outcomes.

Keywords: Macular ischemia, methotrexate, neurosarcoidosis, optic neuropathy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burak Tanyıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 554 277 57 17 E-posta: buraktanyildiz@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8245-8389

Geliş Tarihi/Received: 19.12.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.02.2018

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

Giriş

Sarkoidoz, çoklu organ tutulumu yapabilen ve histolojik olarak kazeifiye olmayan granülomlarla karakterize bir hastalıktır.¹ Sistemik sarkoidozu bulunan hastaların %25-50'sinde oküler tutulum gözlenebilmektedir.² En sık gözlenen bulgu üveit ve konjonktival nodüllerdir.^{3,4}

Nörosarkoidoz, sistemik sarkoidozu olanların %5-15'inde görülür.^{5,6} Nörosarkoidozlu olgularda oftalmik belirtiler daha çok kranial sinir tutulumlarına ve üveite bağlı olmaktadır. Fasiyal, trigeminal, okülomotor ve optik sinir en sık tutulumu olan kranial sinirlerdir.⁷

Sunulan olgu bilateral üveiti, unilaterale maküler iskemisi ve bilateral optik disk tutulumu olan, akciğer sarkoidozu tanısı biyopsiyle kanıtlanmış bir hastadır. Bu olgu sunumunun amacı sarkoidozlu hastalarda optik disk tutulumunun nörosarkoidozun habercisi olabileceğini ve maküler iskemisinin enflamasyona bağlı retinal arterdeki yavaş akıma bağlı gelişebileceğini vurgulamaktır.

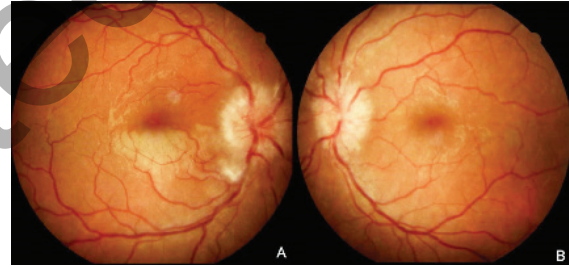
Olgu Sunumu

Yirmi altı yaşında kadın hasta 2 haftadır her iki gözünde başlayan görme bulanıklığı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde daha önce belirgin bir hastalığının olmadığını; 2 aydır ateş, terleme, halsizlik, eklem ağrısı, baş ağrısı şikayetlerinin başladığını ifade etti. Bu şikayetleri nedeniyle başvurduğu başka bir merkezde akciğer grafisinde hiler dolgunluk tespit edilerek toraks tomografisi çekilmişti. Toraks tomografisinde bilateral hiler lenfadenopati saptanan hasta ileri tanı ve tedavi için hastanemize sevk edilmiş ve göğüs hastalıkları kliniğinde endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde lenf biyopsisi uygulanmıştı. Histopatolojik incelemede granülom yapıları, lenfositler, seyrek bronş epitel hücreleri gözlenmişti.

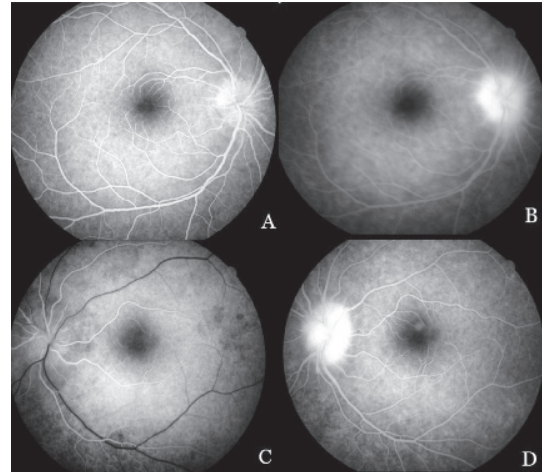
Hasta kliniğimize başvurduğunda herhangi bir tedavi almıyordu. Fiziki olarak uyku halinde ve şuuru bulanıktı. Yapılan muayenesinde görmeleri sağda 20/25, solda 20/20 idi. Ön segment muayenesinde her iki gözde granümatöz keratik presipitatlar ve 1+ tındal tespit edildi. Ön vitrede her iki gözde 1+ vitritis mevcuttu. Fundus muayenesinde her iki gözde optik diskler ödemli ve hiperemikti. Sağ gözde optik disk altında yumuşak eksuda saptandı ve makülanın alt yarısı iskemik olarak izlendi (Şekil 1A, B). Hastaya %1 prednizolon asetat günde 4 kez ve %0,5 tropikamid günde 3 kez olmak üzere topikal tedavi başlandı.

Hastanın yoğun baş ağrılarının olması ve bilateral optik disk tutulumunun bulunması nedeniyle nöroloji konsültasyonu istendi. Nöromusküler muayenede herhangi bir patolojinin saptanmadığı belirtildi. Kranial görüntüleme ve lomber ponksiyon yapıldı. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) optik kiazma ve komşuluğunda, bazal sisternalar seviyesinde ve posterior fossada leptomeningeal tabakalarda uzanım gösteren nodüler kontrastlanmalar saptandı. Torakal ve servikal MRG'de spinal kord komşuluğu boyunca leptomeningeal kontrastlanma görüldü. Kranial MR venografi normaldi.

Hastanın laboratuvar değerlerinden hemoglobin 10,7 gr/dL (düşük) (normal sınırları [NS]: 12-17 gr/dL), sedimentasyon 57 mm/sa (yüksek) (NS: 6-12), CRP 9,4 mg/dL (yüksek) (NS: 0-3,5), ACE: 67 U/L (yüksek) (NS: 8-52), idrarda kalsiyum 324 mg/24 saat (yüksek) (NS: 0-250) saptandı. Antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanı negatifti. Beyin omurilik sıvısında (BOS) yapılan incelemede protein 135 mg/dL (yüksek) (NS:15-45), glukoz 47 mg/dL (normal) (NS: 40-70), sitolojik örnekte hücre sayısı 8500 hücre/mL (yüksek) (NS: 0-10) ve BOS basıncı 12 cm H₂O (normal) (NS: 8-18 cm H₂O) bulundu. BOS tüberküloz kültürü ve aside rezistans basil incelemesi negatif saptandı. Mevcut laboratuvar değerleri, lenf nodu biyopsisi ve görüntüleme tetkiklerinden hastaya nörosarkoidoz ile ilişkili optik nöropati tanısı konularak 3 gün intravenöz 1 gram metilprednizolon ve tabikiben oral 1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı. Başlangıçta sağ gözde gözlenen maküler iskemisinin 1 hafta içinde gerilediği görüldü. Tedaviyle genel durumunda belirgin düzelme gözlenen hastaya fundus floresein anjiyografi (FFA) çekildi. Her iki göz optik diskte erken fazlarda başlayıp geç fazlarda giderek artan hiperfloresans (Şekil 2A-D) ve sol fovea üzerine uzanan damarda geç fazlarda giderek belirginleşen hiperfloresans nokta izlendi (Şekil 2D). Her iki göz alt perifer retinal damarlardan



Şekil 1. Yirmi altı yaşında kadın hastanın ilk başvurusundaki renkli fundus fotoğrafı (A) Sağ fundus görüntülemesinde optik disk ödemi, optik disk alt temporalinde yumuşak eksuda ve maküla alt yarısındaki iskemisi, (B) Sol fundus görüntülemesinde optik disk ödemi görülmektedir



Şekil 2. İlk başvurusundan 2 hafta sonra çekilen fundus floresein anjiyografi görüntüsü (A, B, C, D) Her iki göz optik diskte erken fazlarda başlayıp geç fazlarda giderek artan hiperfloresans (D) sol göz fovea üst kısmında geç fazlarda belirginleşen hiperfloresans noktanın görünümü

geç fazlara doğru giderek artan hiperfloresan sızıntısının olduğu gözlemlendi (Şekil 3A, 3B).

Sistemik steroid tedavisi azaltılırken, hastaya sistemik immünoşüpresif tedavi verilmesi kararlaştırıldı. Oral metotreksat 15 mg/hafta ve folik asit 5 mg/gün tedavileri eklendi. Tedaviden 3 ay sonra yapılan göz muayenesinde her iki gözdeki vizyonlar 20/20 idi. Ön segment muayenesi doğal izlendi. Fundus görüntüsündeki optik disk ödeminin tamamen gerilediği tespit edildi (Şekil 4A, 4B). Kontrol diffüzyon MRG'de optik kiazma ve komşuluğunda, bazal sisternalar seviyesinde ve posterior fossada leptomeningeal tabakalarda uzanım gösteren nodüler kontrastlanmaların kaybolduğu raporlandı. Torakal ve servikal MRG'de spinal kord komşuluğu boyunca leptomeningeal kontrastlanmaların da tamamen gerilediği ve torakal MRG'de saptanan hiler LAP'lerin kaybolduğu tespit edildi.

Hastada oral 15 mg/hafta metotreksat ve 5 mg/gün folik asit tedavisi ile 15 aylık takip süresince hastalığına bağlı sistemik veya oftalmolojik nöks görülmedi. Sistemik immünoşüpresif kullanımına bağlı yan etki izlenmedi.

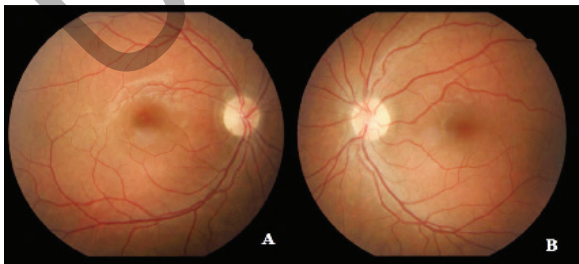
Tartışma

Sarkoidoz en sık akciğerde olmak üzere, ekstrapulmoner olarak deri, oküler, nörolojik, kardiyak, renal ve gastrointestinal tutulum yapabilen bir hastalıktır.⁸ Sarkoidozun nörolojik tutulumu sık değildir. Sistemik sarkoidoz tanısı olan hastaların %5-15'inde nörosarkoidoz görülür.^{5,6}

Turner ve ark.⁹ yapmış oldukları çalışmada intraoküler sarkoidozu olan olguların %37'sinde santral sinir sisteminin de tutulduğunu bildirmişlerdir. Menezo ve ark.'nın⁷ yapmış oldukları çalışmada ise nörosarkoidozu olan olguların %7,4'ünde optik sinir tutulumunun olduğu görülmüştür. Sistemik



Şekil 3. Fundus floresein anjiyografi perifer görüntüsü, (A) Sağ ve (B) Sol periferde geç fazlarda belirginleşen retinal damarlarda gözlenen kaçakların görüntüsü



Şekil 4. Tedaviden 3 ay sonra çekilen fundus fotoğrafı, (A) Sağ fundus görüntülemesinde optik disk ödemi ve maküla alt yarısındaki iskemiyin tamamen kaybolduğu, (B) Sol optik disk ödeminde düzleme olduğu görüntüleri

sarkoidoz ile ilişkili optik nöropati görülen 19 olguluk bir seride optik nöropati ile birlikte hastaların 10'unda granümatöz ön üveit, 1'inde izole vitritis, 1'inde panüveit, 1'inde izole koroidal tutulum, 2'sinde retinal vaskülit, 2'sinde atılmış pamuk şeklinde eksudalar, 1'inde maküler eksudalar ve 1'inde episklerit bildirilmiştir.¹⁰ Bizim olgumuz sistemik sarkoidozu bulunan göz tutulumu olarak bilateral anterior üveiti, vitritisi ve sağ gözde maküler iskemisi olan bir olguydu. Bilateral optik sinir tutulumu ve baş ağrısı şikayetleri olan hastayı nörolojik değerlendirme için gönderdiğimizde nörosarkoidoz tutulumunun da olduğunu saptadık.

Yu ve Yannuzzi¹¹ akciğer sarkoidozu ve nörosarkoidozu olan bir hastadaki bilateral vizyon azalmasını FFA'daki avasküler zon genişlemesine ve optik koherens tomografide (OKT) makülada görülen kistik değişikliklerle ilişkilendirmişlerdir. Bilateral periferale iske mi saptanan bu olgu sarkoidoz tutulumunun nadir bir bulgusu olarak sunulmuştur. Sarkoidoz genellikle non-iskemik retinal vaskülit yapmaktadır.¹² Bizim hastamızın sağ gözündeki maküler iskemiyin ve optik disk alt temporalindeki yumuşak eksudanın enflamasyona bağlı retinal arterdeki yavaş akıma bağlı olduğu düşünülmektedir. Maküler iskemiyin ve eksudanın 1 hafta içinde gerilediği görülmüştür. Hastanın genel durumundaki bozukluk sebebiyle OKT ve FFA bu dönemde uygulanılamamıştır.

Pulmoner sarkoidozun aksine nörosarkoidozun spontan rezolüyonu sık görülmez. Tedaviyle nörosarkoidozla ilgili morbidite ve mortaliteler en aza indirgenir.¹³ Nörosarkoidozun tedavisinde ilk seçenek kortikosteroidler olarak görünse de tek başına kortikosteroidlerle tedaviye cevap oranlarının nörosarkoidoz hastalarında, pulmoner sarkoidoz hastalarına göre daha düşük olduğu görülmüştür.^{14,15} Nörosarkoidozun uzun dönem tedavisinde kortikosteroid dozunun 20-25 mg'a düşürüldüğünde hastalık aktivasyonun gözlemlendiği bildirilmiştir.¹⁵ Yapılan olgu serilerinde kortikosteroidlere ek olarak immünoşüpresif ajanların tedaviye eklendiği bildirilmiştir. Bu tedavi seçenekleri arasında metotreksat¹⁴, azatioprin¹⁶, mikofenolat mofetil¹⁶ ve klorambusil¹⁷ bulunmaktadır. Biyolojik ajan olarak anti-tümör nekrozu faktörü inhibitörü olan infliksimabın kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁸ Kortikosteroid bırakılarak metotreksat tedavisiyle nörosarkoidozda %61 oranında remisyon sağlandığı bildirilmiştir.¹⁴ Bizim olgumuzda 15 aylık takip süresince metotreksat tedavisiyle tam remisyon sağlandı ve nöks gözlenmedi.

Sonuç olarak bilateral optik nöropati ve üveiti olan olgularda nörosarkoidoz da ayrıca tanılar arasında akla getirilmelidir. Maküler iske mi sarkoidozun nadir bir bulgusu olsa da enflamasyona bağlı retinal arter akımındaki yavaş akıma bağlı oluşabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Erken tanı ve tedavi nörosarkoidozda hastalığın ve varsa göz tutulumunun prognozunu etkilemektedir. Multidisipliner yaklaşım gerektiren bu hastalıkta göz hekimleri hastalığın tanısında ve tedavi planında anahtar rol oynamaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Burak Tanyıldız, Nilüfer Zorlutuna Kaymak, Mehmet Engin Tezcan, Ahmet Kasım Kılıç, Sevda Şener Cömert, Aysu Karatay Arsan, **Konsept:** Burak Tanyıldız, Gizem Doğan, Nilüfer Zorlutuna Kaymak, Mehmet Engin Tezcan, Aysu Karatay Arsan, **Dizayn:** Burak Tanyıldız, Gizem Doğan, Nilüfer Zorlutuna Kaymak, Mehmet Engin Tezcan, Aysu Karatay Arsan, **Veri Toplama veya İşleme:** Burak Tanyıldız, Gizem Doğan, **Analiz veya Yorumlama:** Burak Tanyıldız **Literatür Arama:** Burak Tanyıldız, **Yazan:** Burak Tanyıldız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur Respir J. 1999;14:735-737.
2. Bradley D, Baughman RP, Raymond L, Kaufman AH. Ocular manifestations of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2002;23:543-548.
3. Karma A. Ophthalmic changes in sarcoidosis. Acta Ophthalmol Suppl. 1979;1-94.
4. Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. Am J Ophthalmol. 1978;86:648-655.
5. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch Neurol. 1985;42:909-917.
6. Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. Ann Intern Med. 1977;87:336-345.
7. Menezo V, Lobo A, Yeo TK, du Bois RM, Lightman S. Ocular features in neurosarcoidosis. Ocul Immunol Inflamm. 2009;17:170-178.
8. Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39:277-297.
9. Turner RG, James DG, Friedmann AI, Vijendram M, Davies JP. Neuro-ophthalmic sarcoidosis. Br J Ophthalmol. 1975;59:657-663.
10. Kidd DP, Burton BJ, Graham EM, Plant GT. Optic neuropathy associated with systemic sarcoidosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016;3:e270.
11. Yu S, Yannuzzi LA. Bilateral perifoveal macular ischemia in sarcoidosis. Retin Cases Brief Rep. 2014;8:212-214.
12. Talat L, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Ischemic retinal vasculitis and its management. J Ophthalmol. 2014;2014:197675.
13. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2012;29:119-127.
14. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. Arch Intern Med. 1997;157:1864-1868.
15. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, Scadding JW, Thompson EJ, Chamoun V, Miller DH, McDonald WI, Mitchell D. Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. QJM. 1999;92:103-117.
16. Baughman RP, Lower EE. Treatment of Sarcoidosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;49:79-92.
17. Gelwan MJ, Kellen RI, Burde RM, Kupersmith MJ. Sarcoidosis of the anterior visual pathway: successes and failures. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:1473-1480.
18. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, Clifford DB, Wang Y, Cho TA, Koth LL, Hauser SL, Dierkhising J, Vu N, Sriram S, Moses H, Bagnato F, Kaufmann JA, Ammah DJ, Yohannes TH, Hamblin MJ, Venna N, Green AJ, Pawate S. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: A multi-institutional series. Neurology. 2017;89:2092-2100.



Guillain-Barré Sendromu ile Olası İlişkili Papilloflebit Olgusu

Possible Association of Papillophlebitis with Guillain-Barré Syndrome: Case Report

© Müge Çoban Karataş*, © Merih Soylu**

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

**Serbest Hekim, Adana, Türkiye

Öz

Bu olgu takdiminde sağ gözünde papilloflebite bağlı görme azalması olan ve daha sonra Guillain-Barré sendromu (GBS) tanısı alan hasta sunulmaktadır. Papilloflebit etiyojisi araştırılırken yapılan laboratuvar ve sistemik tetkiklerde GBS tanısı koyularak hemen intravenöz immünoglobulin tedavisi başlanmasıyla oküler ve sistemik bulgular düzelmiştir. Bu olgu, papilloflebitin etiyojik tanısının önemini ve GBS'nin farklı prezentasyonunu vurgulamak için sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Papilloflebit, Guillain-Barré sendromu, görme azalması

Abstract

In this case report, we presented a patient with visual deterioration as a result of papillophlebitis in the right eye who was later diagnosed with Guillain-Barré syndrome (GBS). Upon systemic and laboratory work-up to determine the etiology of papillophlebitis, the diagnosis of GBS was made and treatment was initiated immediately. The ocular and systemic symptoms resolved quickly after starting intravenous immunoglobulin therapy. We present this case to emphasize the importance of etiological diagnosis in papillophlebitis and the unusual presentation of GBS.

Keywords: Papillophlebitis, Guillain-Barré syndrome, visual deterioration

Giriş

Papilloflebit, etiyojisi bilinmeyen nadir bir oküler hastalıktır. Klasik santral retina veni tıkanıklığının aksine, papilloflebit görülen hastalar genellikle 50 yaşından genç ve sağlıklıdırlar.^{1,2} Hastaların çoğunda bulanık görme ve fotopsi mevcuttur. Tipik bulgular arasında retinal hemoraji ve optik disk ödeme eşlik eden büyük retinal venlerde dilatasyon ve kıvrımlı görünüm yer alır.² Papilloflebit için geleneksel tedavi, sistemik ve perioküler steroid tedavisi, intravitreal triamsinolon, intravitreal anti-yasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri, trombosit inhibitörleri ve antikoagülasyondan oluşmaktadır.^{3,4,5} Guillain-Barré sendromu (GBS), esas olarak motor nöronları tutan ve paralizye neden olan immün aracılı bir akut polinöropatidir.⁶ Erişkinlerde periferik nöropati ile ilişkili

akut kas güçsüzlüğünün en yaygın nedenidir ve erken tedavi edilmezse ölüme neden olabilir.⁷ GBS'nin Zika virüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁸ Literatürde GBS'nin oküler bulguları olarak total oftalmopleji, optik sinir tutulumu, pitozis, Vogt-Koyanagi-Harada ve üveitin bildirildiği birkaç olgu sunumu bulunmaktadır.^{9,10,11,12}

Bu olgu sunumunda bacaklarda uyuşukluk, ağrı ve karıncalanma hissi ile sağ gözde görmede azalma gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Elli üç yaşında kadın hasta, sağ gözde görmede azalma şikayeti ile başvurdu. Anamnezinde bir hafta önce geçirilen hafif grip benzeri bir hastalık dışında oküler veya sistemik hastalık

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Müge Çoban Karataş, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 322 327 27 27 E-posta: bkaratas99@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-7903-5075

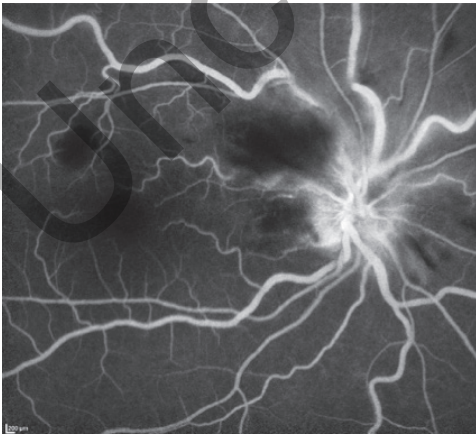
Geliş Tarihi/Received: 24.11.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.02.2018

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

mevcut değildi. Hastanın düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), sağ gözde 0,5 ve sol gözde 1,0 idi. Her iki gözde ön segment muayenesi ve göz içi basıncı normal sınırlarda bulundu. Sağ gözün fundoskopik muayenesinde üst arkuat bölgede splinter hemorajiler, optik sinir başı hemorajisi ve pamuk atımı lekeleri saptandı ve hastaya papilloflebitis tanısı konuldu (Şekil 1). Fundus floresein anjiyografisinde iskemik alan görülmedi; ancak, hemorajiye karşılık gelen alanlarda hipofloresans ve optik sinir başında hiperfloresans görünüm vardı (Şekil 2). Optik koherens tomografide maküler ve intraretinal ödem ve oklüzyondan etkilenen bölgelere karşılık gelen nazal foveada hiperreflektif noktalar izlendi (Şekil 3). Papilloflebitin etiyojisini belirlemek için laboratuvar ve radyolojik testler istendi. Şikayetlerin başlamasından bir hafta sonra, hasta her iki bacakta uyuşma, ağrı ve karıncalanma hissetmeye başladı. Motor güçsüzlük her iki ekstremitede de giderek şiddetlendi ve ileri muayene ve tedavi için nöroloji kliniğine yatırıldı. Beyin ve omurilik manyetik rezonans görüntülemesinde patoloji saptanmadı. Tam kan sayımı, elektrolitler ve kan biyokimyası, ve idrar analizi



Şekil 1. Fundus muayenesinde üst arkuat bölgede iskemiye bağlı splinter hemorajiler, optik sinir başı hemorajisi ve pamuk atımı lekeleri saptandı ve hastaya papilloflebitis tanısı kondu



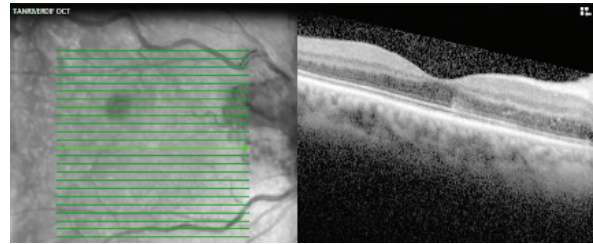
Şekil 2. Fundus floresein anjiyografisinde iskemik alan görülmedi; ancak, hemorajiye karşılık gelen alanlarda hipofloresansa ve optik sinir başında hiperfloresans görünüm vardı

normaldi. Serum homosistein, protein C ve S düzeyleri, parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı dahil olmak üzere koagülasyon testleri normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı ve antikardiyolipin G ve M normal sınırlar içindeydi. Lomber ponksiyon sonucunda bir patoloji izlenmedi. Hastaya GBS tanısı kondu ve intravenöz immünoglobülin (IVIg) tedavisi verildi. İzleyen 3 ay içinde hastanın semptomları geriledi. İzlem sırasında, oküler bulgular için herhangi bir tedavi yapılmaksızın sağ gözde DEİGK 1,0 düzeyine döndü (Şekil 4).

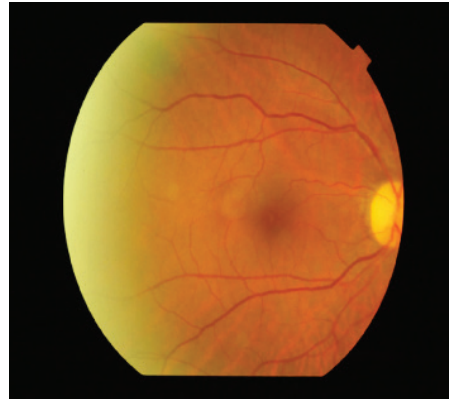
Tartışma

GBS, genellikle, periferik sinirleri ve onların omurilik köklerini hedef alan normal dışı bir otoimmün yanıtı indükleyen enfeksiyon veya başka kaynaklı immün stimülasyondan sonra gelişir.^{13,14} Erişkin hastaların üçte ikisi, hastalık başlangıcından önceki 4 hafta içinde solunum veya gastrointestinal sistem enfeksiyonu geçirdiklerini bildirmektedir.¹⁵ Sistemik lupus eritematozus (SLE), sarkoidoz, Hodgkin hastalığı ve diğer neoplazmlar gibi altta yatan sistemik hastalıkların az sayıda GBS olgusuna neden olduğu bilinmektedir.¹⁶

GBS'nin, aktif SLE'nin bir klinik belirtisi olup olmadığı netlik kazanmamıştır, ancak hem hücre aracılı hem de humoral süreçler patogeneizde önemli rol oynayabilir.¹⁷ SLE'de oküler bulgular arasında kanama, retinal pamuk atımı lekeleri, mikroanjyopati ve immün kompleks birikiminin bir sonucu olarak damar oklüzyonu yer almaktadır. Gözdeki vasküler patojenezde immün kompleks birikiminin rolü vurgulanmaktadır.¹⁵



Şekil 3. Optik koherens tomografide maküler ve intraretinal ödem ve oklüzyondan etkilenen bölgelere karşılık gelen nazal foveada hiperreflektif noktalar izlendi



Şekil 4. İzlem sırasında, oküler bulgular için herhangi bir tedavi yapılmaksızın sağ gözde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 1,0 düzeyine döndü. Kanama ve pamuk atımı lekeleri, herhangi bir spesifik oküler tedavi olmaksızın iyileşti

Hastamız nispeten gençti ve herhangi bir sistemik hastalığı yoktu. Anamnezinde, bir hafta önce sadece grip benzeri hafif seyreden bir hastalık öyküsü mevcuttu. Bildiğimiz kadarıyla, papilloflebit literatürde daha önce GBS'nin başlangıç bulgusu olarak bildirilmemiştir. Her iki klinik tablo tesadüfi olarak bir arada gelişmiş olabilir de, SLE'de olduğu gibi bizim olgumuzda da papilloflebitin GBS'nin immün aracılı etiyojisi ile ilişkili olduğu ileri sürülebilir.

Sonuç olarak, bu olgu sunumu ile papilloflebitte etiyojik tanının önemini vurgulamak istiyoruz. Papilloflebit, erken tedavi edilmezse ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilen GBS'nin ilk bulgusu olabilir. Tedavi yöntemleri etiyojik tanıya göre farklılık gösterebilir. Erken IVİg tedavisi veya plazma değişiminin GBS'de fayda sağladığı ve kritik öneme sahip olduğu kanıtlanmıştır.¹⁹ Olgumuzda oküler bulgular için özel bir tedavi başlanmadı ve papilloflebit GBS'nin sistemik tedavisi ile herhangi bir sekel bırakmadan iyileşti. Bu ayrıca papilloflebitin benign seyretmesinin bir sonucu olabilir ve papilloflebit bulguları hastalığın doğal seyrinde geriliyor olabilir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Müge Çoban Karataş, Merih Soylu, **Konsept:** Müge Çoban Karataş, Merih Soylu, **Dizayn:** Müge Çoban Karataş, Merih Soylu, **Veri Toplama veya İşleme:** Müge Çoban Karataş, Merih Soylu, **Analiz veya Yorumlama:** Müge Çoban Karataş, Merih Soylu, **Literatür Arama:** Müge Çoban Karataş, Merih Soylu, **Yazan:** Müge Çoban Karataş, Merih Soylu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ellenberger C, Messner KH. Papillophlebitis: benign retinopathy resembling papilledema or papillitis. *Ann Neurol.* 1978;3:438-440.

- Sanborn GE, Magargal LE. Papillophlebitis: an update. In: Smith JL, eds. *Neuroophthalmology Entering the 90's.* Masson; New York; 1988:47-54.
- Chang YC, Wu WC. Intravitreal triamcinolone acetonide for the management of papillophlebitis and associated macular edema. *Int Ophthalmol.* 2008;28:291-296.
- Fong ACO, Schatz H, McDonald HR, Burton TC, Maberley AL, Joffe L, Zegarra H, Nadel AJ, Johnson RN. Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis). *Retina.* 1992;12:3-11.
- Güngör İ, Konuk GE, Süllü Y, Arıtürk N. Papillophlebitis: Treatment of vision loss due to subretinal fluid with intravitreal ranibizumab. *Neuroophthalmology.* 2014;38:336-339.
- Miller NR, Newman NJ, Bioussé V, Kerrison JB, Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 6th edition. Vol 1. Philadelphia PA; Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Wang Y, Lang W, Zhang Y, Ma X, Zhou C, Zhang HL. Long-term prognosis of Guillain-Barré syndrome not determined by treatment options? *Oncotarget.* 2017;8:79991-80001.
- Méndez N, Oviedo-Pastrana M, Mattar S, Caicedo-Castro I, Arrieta G. Zika virus disease, microcephaly and Guillain-Barré syndrome in Colombia: epidemiological situation during 21 months of the Zika virus outbreak, 2015-2017. *Arch Public Health.* 2017;75:65.
- Panosyan FB. Bilateral Ptosis due to Sympathetic Dysfunction as a Feature of Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2017;19:38-42.
- Rajska K, Rońnicki J, Loba P, Zielińska M, Broniarczyk-Loba A. Total ocular akinesis: Miller-Fisher or Guillain-Barré syndrome? *Neurol Neurochir Pol.* 2011;45:297-300.
- Najman-Vainer J, Levinson RD, Graves MC, Nguyen BT, Engstrom RE Jr, Holland GN. An association between Vogt-Koyanagi-Harada disease and Guillain-Barré syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:615-619.
- Maca SM, Scharitzer M, Barisani-Asenbauer T. Uveitis and neurologic diseases: an often overlooked relationship. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118:273-279.
- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366:1653-1666.
- Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:469-482.
- Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, van Doorn PA. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology.* 2010;74:581-87.
- Ropper AH. The Guillain Barre syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326:1130-1136.
- Robson MG, Walport MJ, Davies KA. Systemic lupus erythematosus and acute demyelinating polyneuropathy. *Br J Rheumatol.* 1994;33:1074-1077.
- Nag TC, Wadhwa S. Vascular changes of the retina and choroid in systemic lupus erythematosus: pathology and pathogenesis. *Curr Neurovasc Res.* 2006;3:159-168.
- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA, Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388:717-727.



Koroidal Neovasküler Membran Gelişen Sempatik Oftalmili Olguda Sistemik Tedaviye İlave İntravitreal Aflibersept Uygulaması

Intravitreal Aflibercept as an Adjunct to Systemic Therapy in a Case of Choroidal Neovascular Membrane Associated with Sympathetic Ophthalmia

Ali Osman Saatçi, Ziya Ayhan, Şefik Can İpek, Meltem Söylev Bajin
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Koroidal neovasküler membran (KNV) gelişimi sempatik oftalmi tanılı hastalarda izlenen nadir bir komplikasyondur. Çalışmamızda 38 yaşında, sistemik steroid tedavisi almakta iken tip 2 KNV izlenen tek gözlü hastayı değerlendirdik. Sekiz aylık takip süresince hastanın sistemik tedavisi revize edildi ve 5 kez 2 mg intravitreal aflibersept enjeksiyonu yapıldı. Son muayenede görsel ve anatomik kazanç sağlandığı görüldü. Sempatik oftalmiye ikincil KNV gelişen gözlerde intravitreal anti-vasküler endotel büyüme faktörü enjeksiyonu sistemik tedaviye ilave bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aflibersept, koroidal neovasküler membran, prednizolon, sempatik oftalmi

Abstract

Choroidal neovascular membrane (CNV) is a very rare complication in patients with sympathetic ophthalmia. We hereby report a 38-year-old man who developed a type 2 CNV in his only seeing (left) eye while under systemic steroid treatment. Systemic therapy was revised and a total of 5 intravitreal aflibercept injections (2 mg each) were administered over a period of 8 months. Good anatomic and functional outcome was noted at the last visit. Anti-vascular endothelial growth factor injection may be an important adjunct to systemic therapy in eyes with sympathetic ophthalmia-associated CNV.

Keywords: Aflibercept, choroidal neovascular membrane, prednisolone, sympathetic ophthalmia

Giriş

Sempatik oftalmi (SO), üveada kaza ile meydana gelen veya cerrahi bir hasarı takiben gelişen, nadir görülen bilateral granümatöz enflamasyondur.¹ Koroidal neovasküler membran (KNV), hastalık seyrini komplike hale getirebilir ve SO hastalarında görmeyi olumsuz etkileyebilir.^{2,3,4,5,6,7,8,9}

Arka üveit ve panuveitli 2307 hastanın 4041 gözünü kapsayan retrospektif bir kohort çalışmasında, 81 gözde (%2) ilk muayenede KNV saptanmıştır.¹⁰ Bu çalışmada SO ve KNV'li hasta sayısı çok küçük olduğu için verilmemiştir. Yakın zamanda yapılan ve 6850 üveitli hastanın dahil edildiği bir

başka retrospektif çalışmada, 60 hastanın 73 gözünde (%0,87) enflamatuvar KNV saptanmıştır.¹¹ Bu 73 gözün %52'sinde (29 hastanın 38 gözü) ilk başvuruda KNV saptanırken, geri kalan gözlerde (31 hastanın 35 gözü, %48) izlem süresinde KNV gelişmiştir. KNV saptanan hastaların sadece birine SO tanısı konmuştur.

Bu olgu sunumunda, izlem sırasında KNV gelişen tek gözlü bir SO hastası sunulmaktadır. Hastaya devam eden sistemik tedaviye ek olarak intravitreal aflibersept enjeksiyonları yapılmıştır.

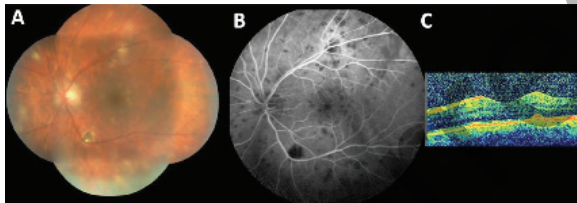
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali Osman Saatçi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 532 743 70 71 E-posta: osman.saatci@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6848-7239

Geliş Tarihi/Received: 13.12.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.01.2018

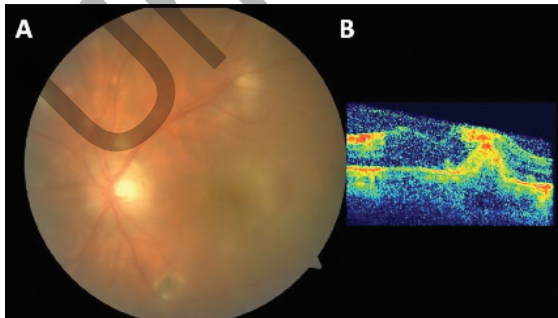
©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Olgu Sunumu

Otuz sekiz yaşında erkek hastanın görmeyen ve ağrılı sağ gözüne Eylül 2016'da evisserasyon yapıldı. Hasta erken çocukluktan beri sağ gözünün görmez olduğunu ve bunun sekonder glokomla komplike olan tek taraflı konjenital bir anomali nedeniyle meydana geldiğini bildirdi. Hasta Ocak 2017 tarihinde gören tek gözünde (sol göz) görme kaybı gelişmesinden sonra SO tanısı aldı. Tanı konan hasta hemen yatırıldı ve diğer üveit nedenlerini dışlamak için olası enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler titizlikle araştırıldı, ancak herhangi bir pozitif sonuca ulaşılmadı. Bu sırada yapılan muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 6/10 idi. Biyomikroskopik muayenede sol gözde birkaç vitreus hücresi görüldü. Fundoskopide, sol fundus boyunca birkaç dağınık pigmente koryoretinal skar ve ayrı ayrı görünen sarımsı yuvarlak koroidal lezyonlar görüldü (Şekil 1A). Floresein anjiyogramda aktif lezyonlar erken dönemde hipofloresan (Şekil 1B) olan geç boyanma gösteren lezyonlar olarak belirlendi. Sol maküla konturu optik koherens tomografide (OKT) normaldi (Şekil 1C). Hastaya oral prednizolon (64 mg, 2 hafta) başlanmıştı ve haftada 8 mg azaltılarak kesilmesi planlanmıştı. Tedavi ile ilk başta görmede iyileşme sağlanmasına rağmen, hasta 32 mg prednizolon kullanırken görme tekrar azaldı. Hastanın düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 2/10'a düştü ve Miami evrelemesine göre 4. evre vitreus bulanıklığı gelişti.¹² Fundus muayenesinde, makülada belirgin sarımsı-beyaz renk değişikliği ve intraretinal kanama bulguları görüldü (Şekil 2A ve B). Hasta



Şekil 1. A) Sol gözde tüm fundusta dağınık yuvarlak sarı-beyaz infiltratları gösteren kompozit renkli fundus fotoğrafı; B) retina altında 360 derece yaygın hipofloresan noktaları gösteren anjiyogramın venöz fazı; C) sempatik oftalmi tanısı konurken çekilen optik koherens tomografi kesitlerinde normale yakın fovea konturu ve arka vitreusta enflamatuvar hücre kümelerine karşılık gelen bazı hiperreflektif noktalar

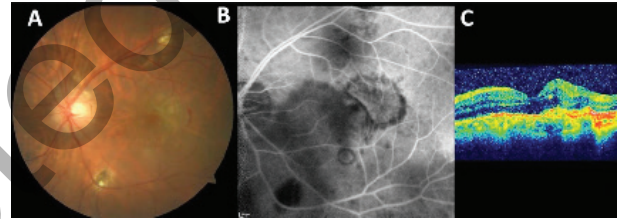


Şekil 2. A) Sol gözde arka fundusun bulanık görünümünü, sınırları belirli olmayan sarı-beyaz fovea infiltrasyonu ve bir miktar retinal hemorajiyi gösteren renkli fundus fotoğrafı; B) sol gözde olası koroidal neovasküler membranı gösteren optik koherens tomografi kesiti

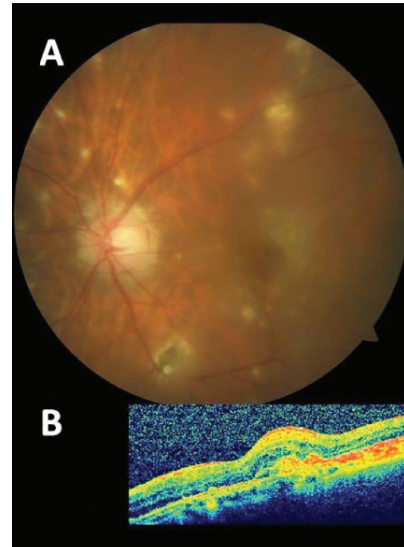
yatırıldı ve 3 gün süreyle 1 g metilprednizolon (günde 4 kez 250 mg) ile pulse steroid tedavisi yapıldı. Pulse tedaviyi takiben 64 mg oral prednizolon ve 150 mg (günde 3 kez 50 mg) azatioprin birlikte başlandı. Pulse tedavi tamamlandıktan iki hafta sonra, vitreus bulanıklığında belirgin bir azalmaya rağmen görme keskinliği hala 2/10 seviyesinde idi. Floresein anjiyografi ve OKT'de tip 2 koroid neovaskülarizasyonu görüldü (Şekil 3A-C). Sekiz aylık bir süre içinde 5 kez intravitreal 2 mg aflibersept enjeksiyonu yapıldı. Hastanın son ölçülen görme keskinliği 6/10 idi ve maküla stabil görünümüne sahipti (Şekil 4A ve B). Hastanın tedavisine 150 mg azatioprin ve 8 mg prednizolon ile devam edildi.

Tartışma

KNV çeşitli enflamatuvar koroidal hastalıklar ile ilişkili olabilir çünkü patogenezin sitokinler ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığı ile ortaya çıkan permeabilite ve anjiyogenezde bozulmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{13,14} Dalen-Fuchs nodüllerinin varlığı, SO gözlerde Bruch membranında bozulmanın sebebi olabilir.



Şekil 3. A) Sol gözde jukstafoveolar koroidal neovasküler membranı ve dağınık koryoretinal skarları gösteren renkli fundus fotoğrafı; B) sınırları belirgin hiperfloresan klasik tip koroidal neovasküler membranı gösteren floresein anjiyografi görüntüsü; C) tip 2 membranı ve bir miktar intraretinal sıvı varlığını gösteren optik koherens tomografi kesiti



Şekil 4. A) Küçülen koroidal neovasküler membran alanını ve persistan 360 derece koryoretinal skarını gösteren son izlemde çekilen renkli fundus fotoğrafı; B) fibrotik görünümlü koroidal neovasküler membranı gösteren optik koherens tomografi kesiti

SO'lu gözlerde KNV'nin spontan gerileyebildiği ve immünoşüpresif tedavi (siklosporin ve azatioprin),^{4,7} fotodinamik tedavi,⁶ termal lazer,⁵ ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonuna yanıt verdiği bildirilmiştir. KNV'yi çıkartmak için submaküler cerrahi bile denenmiştir.⁹

Steroidler ve immünoşüpresifler genellikle, KNV oluşumunda rol aldığı düşünülen enflamatuvar süreci baskılamak ve kısmen de antianjiyojenik etkisi nedeniyle üveitlerde kullanılır.¹⁵ Olgu sunumları ve serilerinde enflamatuvar KNV'li gözlerde sistemik tedaviye ek olarak anti-VEGF ajanların da kullanıldığı bildirilmiştir. KNV tedavisinde ranibizumabın etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı ve 178 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada, 18 hastada (%15,1) post-enflamatuvar tip KNV saptanmış olup tek yükleme dozundan sonra gerekli oldukça tedavi rejimi ile hem anatomik hem görmeye anlamlı iyileşme sağlanmıştır.¹⁶ Julian ve ark.⁸ üveit ile ilişkili KNV tanısı alan 15 hastanın intravitreal bevasizumab ile tedavi edildiğini ve bu hastalardan sadece birinde SO olduğunu bildirmiştir. Bu hasta ayrıca sistemik steroid ve interferon alfa da kullanılmaktadır. Bevasizumab enjeksiyonlarının sayısı bildirilmemiştir. Olgumuz sistemik steroid tedavisi alırken tek gözünde KNV gelişti ve 8 ay içinde 5 kez 2 mg aflibersept enjeksiyonu yapılarak hastanın görmesinde iyileşme sağlandı. Azatioprin idame tedavisi ile birlikte, nispeten anatomik açıdan ve görme açısından iyi sonuçlar elde etti.

Göz hekimleri, koroidal subretinal neovasküler membran bulgularını, mevcut üveal enflamasyon bulgularından ayırt etmeye özen göstermelidir, çünkü immünoşüpresif tedavi verilen gözlerde bile KNV gelişebilir. Anti-VEGF ajanlar (bu olguda aflibersept) enflamatuvar tip subretinal koroidal neovasküler membranlarda iyi bir anatomik ve fonksiyonel sonuç elde etmek için çok değerli bir yardımcı tedavi olarak görünmektedir ve enflamatuvar stimulusu bastırmak için sistemik immünoşüpresyon da kullanılmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ali Osman Saatçi, Meltem Söylev Bajin, Ziya Ayhan, Şefik Can İpek, **Konsept:** Ali Osman Saatçi, **Dizayn:** Ali Osman Saatçi, **Veri Toplama veya İşleme:** Ali Osman Saatçi, **Analiz veya Yorumlama:** Ali Osman Saatçi, **Literatür Arama:** Ali Osman Saatçi, Ziya Ayhan, Şefik Can İpek, **Yazan:** Ali Osman Saatçi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chu XK, Chan CC. Sympathetic ophthalmia: to the twenty-first century and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3:49.
2. Chew EY, Crawford J. Sympathetic ophthalmia and choroidal neovascularization. Case report. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:1507-1508.
3. Carney MD, Tessler HH, Peyman GA, Goldberg MF, Williams DP. Sympathetic ophthalmia and subretinal neovascularization. *Ann Ophthalmol.* 1990;22:184-186.
4. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporine-induced resolution of choroidal neovascularization associated with sympathetic ophthalmia. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:249-250.
5. Borkowski LM, Weinberg DV, Delany CM, Milsow L. Laser photocoagulation for choroidal neovascularization associated with sympathetic ophthalmia. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:585-587.
6. Kinge B, Syrdalen P, Björnsson OM. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to sympathetic ophthalmia. *Retina.* 2005;25:375-377.
7. Vianna RN, Ozdal P, Souza Filho JP, Deschenes J. Choroidal neovascularization associated with sympathetic ophthalmia: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:397-400.
8. Julian K, Terrada C, Fardeau C, Cassoux N, Francais C, LeHoang P, Bodaghi B. Intravitreal bevacizumab as first local treatment for uveitis-related choroidal neovascularization: long-term results. *Acta Ophthalmol.* 2011;89:179-184.
9. Bom S, Young S, Gregor Z, Lightman S. Surgery for choroidal neovascularization in sympathetic ophthalmia. *Retina.* 2002;22:109-111.
10. Baxter SL, Pistilli M, Pujari SS, Liesegang TL, Suhler EB, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Kempen JH. Risk of choroidal neovascularization among the uveitides. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:468-477.
11. Bansal R, Bansal P, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Singh R, Katoch D. Diagnostic Challenges in Inflammatory Choroidal Neovascular Membranes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25:554-562.
12. Davis JL, Madow B, Cornett J, Stratton R, Hess D, Porciatti V, Feuer WJ. Scale for photographic grading of vitreous haze in uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:637-641.
13. Battaglia Parodi M, Iacono P, Verbraak FD, Bandello F. Antivascular endothelial growth factors for inflammatory chorioretinal disorders. *Dev Ophthalmol.* 2010;46:84-95.
14. D'Ambrosio E, Tortorella P, Iannetti L. Management of uveitis-related choroidal neovascularization: from the pathogenesis to the therapy. *J Ophthalmol.* 2014;2014:450428.
15. Bhende M. AAS. Management of Inflammatory CNV. In: Biswas J. MP, ed. *Uveitis: An Update.* New Delhi; Springer; 2016:109-117.
16. Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, Holz FG, Melissa Liew SH, Desset-Brethes S, Staines H, Hykin PG; MINERVA study group. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina.* 2018;38:1464-1477.



Ailevi Eksudatif Vitreoretinopatili Bir Olgu ve Aile İncelemesi

Familial Exudative Retinopathy: A Case and Family Analysis

© Hazan Gül Kahraman, © Feray Koç, © Nazife Sefi Yurdakul
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR) retinal anjiyogenezi etkileyen, genetik geçişli bir hastalıktır. Retinal vasküler tıkanıklık ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilen 49 yaşındaki erkek hastanın hikayesi, klinik bulgular, fundus florescein anjiyografi bulguları değerlendirildi. Aile bireyleri çağırılarak göz muayeneleri yapıldı. Hastamızın hikayesinde miadında normal doğumla dünyaya geldiği, çocukken geçirdiği bir trafik kazası sonrası görmesinde azalma olduğu öğrenildi. On iki yaşında ve bize başvurmadan 1 ay önce her iki gözüne dış merkezde lazer uygulandığı bilgileri alındı. Hastanın 2002 de her iki gözünden "laser-assisted in situ keratomileusis" operasyonu öyküsü vardı. Göz muayenesinde görme seviyeleri sağda 0,4 solda 0,3 seviyesinde olup lenslerinde kortikal kesafetler mevcuttu. Maküla optik koherens tomografide sağ makülada epiretinal membrana bağlı maküla kontur bozukluğu sol makülada minimal perifoveal incelmeye izlendi. Fundusta sağda daha belirgin olmak üzere her iki gözde temporal retinal vasküler arklarda düzleşme, makülada temporale sürüklenme, retina temporalinde retinal katlantılar, preretinal fibrozis ve lazer spotları görüldü. Çekilen fundus florescein anjiyografide de her iki temporal, alt ve üst perifer retinada kısmen lazer uygulanmış avasküler alanlar, sağ temporal retinada sızıntıya neden olan neovasküler yapılar saptandı. Aile bireylerinden erkek kardeşin her iki retina temporal periferinde vasküler yapılarla aşırı dallanma, non perfüze kord damarlar ve avasküler alanlar izlendi. Erkek kardeşte de erken doğum öyküsü yoktu. Bu bulgularla hastamıza evre 2A AEVR erkek kardeşine ise evre 1 AEVR tanısı konuldu. AEVR'de tanı klinik bulgularla konulmaktadır. AEVR ailevi geçiş göstermesi ve potansiyel olarak körlük riski taşıyan bir patoloji olması nedeniyle aile bireylerinin taranması tanıya yardımcı olur ve etkilenen bireylerin takibi ve uzun vadede genetik danışmanlık açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Retina, ailevi eksudatif vitreoretinopati, genetik

Abstract

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare inherited disorder of retinal angiogenesis. A 49-year-old male patient was referred to our clinic for retinal vascular occlusion. His history, clinical findings, and fundus fluorescein angiography findings were evaluated. Family members were called and eye examinations were performed. Our patient was not born preterm and he reported decreased visual acuity after a traffic accident during childhood. He had laser treatment when he was 12 years old and again 1 month before our examination. He also had laser-assisted in situ keratomileusis surgery for both eyes in 2002. On examination, his visual acuity was 0.4 in the right eye and 0.3 in the left eye. He had cortical cataract in both eyes. Macula OCT revealed macular contour irregularity due to epiretinal membrane in his right eye and minimal perifoveal thinning in his left eye. On fundus photography, straightening of the retinal vessels, macular dragging, retinal folds on temporal retina, preretinal fibrosis, and laser spots were seen. FFA revealed avascular retinal areas with incomplete laser spots in the temporal, inferior, and superior parts of retina. He also had neovascularization with leakage in the temporal retina of his right eye. The patient's brother, who was also born at full term, also had excessive branching of the vascular structures in the temporal peripheral retina, non-perfused cord vessels and avascular areas. In light of all these findings, we diagnosed our patient with Stage 2A FEVR and his brother with Stage 1 FEVR. In summary, FEVR is a clinically diagnosed disease. Because FEVR is inherited and potentially sight-threatening, family examination is helpful and important so that affected family members can be diagnosed and followed up.

Keywords: Retina, familial exudative vitreoretinopathy, genetics

Giriş

Ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR) retinanın damarsal gelişimini etkileyen, herediter nadir bir hastalık olup ilk

olarak Criswick ve Schepens¹ tarafından 1969'da tanımlanmıştır. Damarsal patolojiler ilk olarak Canny ve Oliver² tarafından fundus florescein anjiyografi (FFA) yapılarak 1976'da ortaya konmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hazan Gül Kahraman, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 538 540 11 23 E-posta: hazangulakduman@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-0865-1580

Geliş Tarihi/Received: 20.09.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.02.2018

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

Hastalığın temel klinik bulgusunu avasküler periferal retina oluşturur. Buna bağlı olarak gelişen iskemi hastalığın diğer bulguları olan neovaskülarizasyon (NVE), fibrozis, arka kutbun traksiyonu, retinal katlantılar ve retina dekolmanına kadar varan ciddi sorunlara yol açabilir.³ Tanı fundus muayenesinde bu bulguların görülmesiyle konulabilmekle beraber bulguların komplike olduğu ileri derecedeki olgularda aile muayenesi tanıyı destekleyebilmektedir. Ranchod ve ark.⁴ yaptığı çalışmada AEVR'li hastaların %37'sinde, Pendergast ve Trese³ yaptığı çalışmada ise hastaların %57,7'sinde pozitif aile hikayesi saptamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 10 hastanın 7'sinde aile hikayesi olduğu görülmüştür.⁶ Bu çalışmada aile bireylerinin incelenmesi ile AEVR tanısı koyulan bir hastanın ve etkilenen bireylerin bulguları sunulmaktadır.

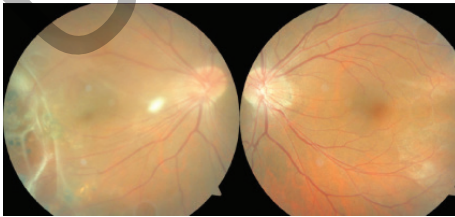
Olgu Sunumu

Retinal vasküler tıkanıklık ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilen 49 yaşındaki erkek hastanın hikayesinden çocukluk döneminde trafik kazası geçirdiği sonrasında az görme geliştiği, 12 yaşındayken ve 1 ay önce her iki gözüne dış merkezde lazer uygulandığı ve 2002 yılında her iki gözden laser-assisted in situ keratomileusis operasyonu olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde ve aile hikayesinde başka özellik yoktu. Göz dibi muayenesi ve FFA sonrasında doğum hikayesi tekrar sorgulandı ve miadında normal doğum olduğu öğrenildi. Göz muayenesinde görme seviyeleri sağda 0,4 solda 0,3 seviyesinde olup lenslerinde hafif kortikal kesafetler mevcuttu. Fundus fotoda temporal retinal vasküler arklarda düzleşme ve her iki makülada temporale sürüklenme tespit edildi (Resim 1).

Temporal periferde daha önce uygulanmış lazer spotları ve aynı bölgede preretinal fibrozis izlendi. Çekilen FFA da her iki temporal retinada perfüzyon olmadığı bu bölgelerin kısmen lazerlendiği ancak sağ tarafta devam eden retinal NVE bağlı sızıntı olduğu gözlemlendi (Resim 2).

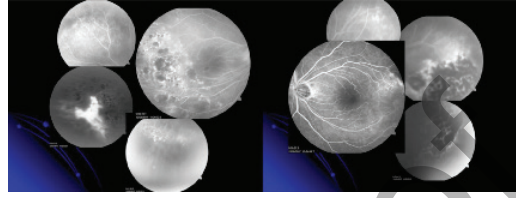
Optik koherens tomografide sağ makülada epiretinal membrana bağlı maküla kontur bozukluğu sol makülada minimal perifoveal incelme saptandı (Resim 3).

AEVR şüphesi ile aile bireyleri göz muayenesine çağırıldı. Muayeneye gelen babanın göz bulguları normal sınırlarda iken erkek kardeşte her iki retina temporal vasküler arklarda düzleşme ve temporal periferde vasküler yapılarda aşırı dallanma ve non-perfüze kord damar görünümü mevcuttu ve ayrıca temporal alanda avasküler alanlar izlendi (Resim 4).

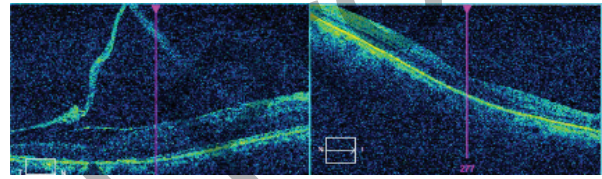


Resim 1. Ailevi eksudatif vitreoretinopatili olgunun fundus fotoğrafları; temporal retinal vasküler arklarda düzleşme, sağda daha belirgin olmak üzere makülalarda temporale sürüklenme, sağ fundusta maküla temporalinde lazer spotları preretinal fibrozis

Erkek kardeşte de erken doğum öyküsü yoktu. Erkek kardeşe FFA randevusu verildi ancak randevuya gelmediği için çekilemedi. Babanın FFA'sı normal sınırlarda bulundu. Erkek



Resim 2. Fundus floresein anjiyografisi; her iki temporal retinada kısmen lazerlenmiş avasküler alanlar, sağ tarafta devam eden neovaskülarizasyona bağlı sızıntı



Resim 3. Maküla-optik koherens tomografi: Sağ makülada epiretinal membrana bağlı maküla kontur bozukluğu, sol makülada minimal perifoveal incelme saptandı



Resim 4. Fundus fotoğrafı: Her iki göz temporal retinada avasküler alanlar, vasküler yapılarda aşırı dallanma ve non-perfüze kord damar görünümü

Tablo 1. Ailevi eksudatif vitreoretinopatide güncel klinik sınıflama

Evre	Eksuda*		Klinik özellikler
	Yok	Var	
1	A	B	Retina periferi avasküler
2	A	B	Ekstraretinal neovaskülarizasyon
3	A	B	Makülayı içine almayan retina dekolmanı
4	A	B	Makülayı içine alan retina dekolmanı
5	A (açık huni)	B (kapalı huni)	Total retina dekolmanı

*1-4. evreler için

kardeşteki bulguların da desteği ile Pendergast ve Trese'nin⁵ güncellenmiş sınıflamasına göre hastamıza evre 2A AEVR erkek kardeşine ise evre 1A AEVR tanısı konuldu (Tablo 1).⁷ Diğer aile bireyleri muayeneye gelmedi. Hastamıza devam eden NVE nedeni ile non-perfüze alanlara ek lazer önerildi. Hastanın aile öyküsü sorgulandığında anne ve babasının 2. derece kuzen çocukları oldukları öğrenildi.

Tartışma

AEVR'de tanı klinik bulgularla konulmaktadır. Erken dönemde prematüre retinopatisi ile ayırımı önemlidir ancak ileri yaşlarda proliferatif vitreoretinopati (PVR), retina dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi bulgularla karşımıza çıktığında ve özellikle asimetrik tutulum var ise dışlanması gereken hastalıklar arasında Coats hastalığı, Eales hastalığı, retinoskizis, orak hücreli anemi, toksokariazis gibi patolojiler mevcuttur. Hastalar karşımıza makülada temporale sürüklenme, radyal retinal katlantılar, retinal NVE, preretinal vitre organizasyonu, vitreoretinal proliferasyon, subretinal eksudasyon ve retina dekolmanının farklı kombinasyonları ile de karşımıza gelebilir. İleri evrelerde PVR sık görülmektedir ve çoklu cerrahi girişimlere gerek duyulmaktadır.⁸

Hastalığın daha hafif formlarında periferik avaskülarite ile birlikte vitreoretinal yapışıklıklar, venöz-venöz anastomozlar, vasküler dallanmada artış, V-şekilli retino-koroidal dejenerasyonlar izlenebilir.⁹ Asemptomatik olan ve fundus muayenesi kabaca normal olarak izlenen bazı AEVR hastalarında kontrol gruplarına göre daha küçük optik disk çapı, optik disk-maküla mesafesi/optik disk çapı oranında artış ve optik diskten çıkan damar sayısında artış tespit edilmiş olup olgumuzun erkek kardeşinde de bu bulgular mevcuttur.¹⁰ Bu bulgular da AEVR şüphesi olan olgularda bize ipucu olabilir.

Şu ana kadar AEVR fenotipine neden olan 5 genetik mutasyon tanımlanmıştır (*NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12, ZNF408*).^{11,12} Hastalığın otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı geçişleri bildirilmektedir. Bu nedenle aile hikayesi pozitif olabilir ancak aile bireylerinin farklı derecelerde etkilenmesinden dolayı hikayenin negatif olması fazla anlamlı olmayabilir. Teşhiste en önemli yanılıgı noktalarından biri, hastanın ebeveynlerinin sıklıkla sağlıklı olmasıdır. Diğer aile bireylerinin ve özellikle kardeşlerin muayenesi ileri mağduriyetlerin önlenmesi bakımından önemlidir.¹³ AEVR potansiyel olarak körlük riski taşıyan bir patoloji olması nedeni ile aile bireylerinin taranması tanıda çok yardımcı olmasının yanında, bu bireylerin hastalıklarının takibi ve uzun vadede genetik danışmanlık açısından önemlidir. Ayrıca nadir izlenen bu hastalığın farklı fenotiplerde klinik seyri konusunda bilgi birikimi sağlamak açısından da aile bireyleri incelenmelidir. Hastamız daha önce başka merkezde lazer tedavisi gördüğü halde kliniğimize tanı konulmamış şekilde refere edilmiştir. Aile bireyleri ilk kez bu nedenle incelenmiş ve erkek kardeşinde bu hastalık saptanmıştır. Hastamıza genetik analiz yaptıramadığımız için etkilenen gen ve genetik geçiş şekli belirlenmemiştir, ancak ailede bu hastalığın olası komplikasyonları ve genetik geçişi ile ilgili farkındalık yaratılmıştır.

AEVR ileri yaşlarda bulgular vererek karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalığın tanısını koyarken aile bireylerinin taranması yardımcı olmakta ayrıca etkilenen bireylerin bulgu vermeden tanınmasına, imkan vermektedir. Bu bireyler hastalığın olası komplikasyonları açısından bilgilendirilerek takibe alınabilir. Ayrıca aile bireylerinin etkilenim durumuna göre hastalığın geçiş şekli belirlenip gelecek kuşaklar için genetik danışmanlık verilebilir.

Etik

Hasta Onayı: Retrospektif bir olgu sunumu olduğu için ve hastanın kimliğini ortaya koyacak bilgiler paylaşılmadığı için hastadan onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Feray Koç, Hazan Gül Kahraman, **Konsept:** Feray Koç, **Dizayn:** Feray Koç, **Veri Toplama veya İşleme:** Feray Koç, Hazan Gül Kahraman, **Analiz veya Yorumlama:** Feray Koç, Hazan Gül Kahraman, **Nazife Sefi Yurdakul, Literatür Arama:** Feray Koç, Hazan Gül Kahraman, **Yazan:** Feray Koç, Hazan Gül Kahraman.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol. 1969;68:578-594.
2. Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol. 1976;94:1114-1120.
3. Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. Eye (Lond). 2015;29:1-14.
4. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2011;118:2070-2075.
5. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. Ophthalmology. 1998;105:1015-1023.
6. Cebeci Z, Yıldız Ekinci D, Bayraktar Ş, Kır N. Familial exudative vitreoretinopathy: Follow-up and treatment results. Turk J Ophthalmol. 2014;44:370-373.
7. Kashani AH, Brown KT, Chang E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2014;121:2220-2227.
8. Aktan G, Subasi M, Or M, Akbatur H. Results of treatment of familial exudative vitreoretinopathy. Annals of Ophthalmology. 2000;32:212-218.
9. Sızmaz S, Yonekawa Y, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Turk J Ophthalmol. 2015;45:164-168.
10. Yuan M, Yang Y, Yu S, Hu A, Lu L, Ma J, Ding X1, Li J. Posterior pole retinal abnormalities in mild asymptomatic FEVR. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;56:458-463.
11. Kaderli B. Familial eksüdatif vitreoretinopati. Ret-Vit. 2012;20:120-124.
12. Chen ZY, Battinelli EM, Fielder A, Bundy's, Sims K, Breakfield XO, Craig IW. A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. Nat Genet. 1993;5:180-183.
13. Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, Gilissen C, Hoischen A, Boonstra FN, Poulter JA, Kondo H, Berger W, Toomes C, Tahira T, Mohn LR, Blokland EA, Hettterschijt L, Ali M, Groothuisink JM, Duijkers L, Inglehearn CF, Sollfrank L, Strom TM, Uchio E, van Nouhuys CE, Kremer H, Veltman JA, van Wijck E, Cremers FP. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:9856-9861.

2018 YILI ULUSLARARASI KONGRELER

EURETINA 2018

20 - 23 Eylül 2018, Viyana, Avusturya
www.euretina.org

ESCRS 2018

22 - 26 Eylül 2018, Viyana, Avusturya
www.es CRS.org

AAO 2018

27 - 30 Ekim 2018, Chicago, Amerika Birleşik Devletleri
www.aao.org

2018 YILI ULUSAL KONGRELER

TOD 52. Ulusal Kongresi

14 - 18 Kasım 2018, Antalya, Türkiye

Uncorrected Proof

Uzak Görme Keskinliği Ölçümlerine İlişkin Eşdeğerlik Tablosu

ETDRS Standart Sıra Numarası						Uzaysal Frekans
	Kalitatif Ölçümler	Ondalık	Snellen	LogMAR	Rezolüsyon Açısı	Devir / Derece
-3		2,00	20/10	-0,30	0,5	60,00
-2		1,60	20/12,5	-0,20	0,625	48,00
-1		1,25	20/16	-0,10	0,8	37,50
0		1,00	20/20	0,00	1	30,00
		0,90		0,05		27,00
1		0,80	20/25	0,10	1,25	24,00
		0,70		0,15		21,00
2		0,63	20/32	0,20	1,6	18,75
		0,60		0,22		18,00
3		0,50	20/40	0,30	2	15,00
4		0,40	20/50	0,40	2,5	12,00
		0,30		0,52		9,00
5		0,32	20/63	0,50	3,15	9,52
6		0,25	20/80	0,60	4	7,50
7		0,20	20/100	0,70	5	6,00
8		0,16	20/125	0,80	6,25	4,80
9		0,13	20/160	0,90	8	3,75
10	6 mps	0,10	20/200	1,00	10	3,00
11	5 mps	0,08	20/250	1,10	12,5	2,40
12	4 mps	0,06	20/320	1,20	16	1,88
13	3 mps	0,05	20/400	1,30	20	1,50
14		0,04	20/500	1,40	25	1,20
15	2 mps	0,03	20/640	1,51	32	0,94
16		0,025	20/800	1,60	40	0,75
17		0,020	20/1000	1,70	50	0,60
18	1 mps	0,016	20/1250	1,80	62,5	0,48
21	50 cm PS	0,008	20/2500	2,10	125	0,24
31	50 cm EH	0,0008	20/25000	3,10	1250	0,02

Kısaltmalar:

ETDRS: Logaritmik bir görme eşeli geliştiren çalışma grubunun ismi (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), Mps: Metreden parmak sayma, PS: Parmak sayma, EH: El hareketleri

Microsoft Excel için çevrim formülleri:

- Log10 (Ondalık Görme Keskinliği)= LogMAR eşdeğeri

Power (10; -Logmar eşdeğeri)= Ondalık Görme Keskinliği (İngilizce Excel için)

Kuvvet (10; -Logmar eşdeğeri)= Ondalık Görme Keskinliği (Türkçe Excel için)

Kaynak

Eğrilmez S, Akkın C, Eragün T, Yağcı A. Görme Keskinliğinin değerlendirilmesinde standardizasyon ve kapsamlı bir denklik tablosu. Turk J Ophthalmol. 2002;32:132-136.

Yakın Görme Keskinliği Ölçümlerine İlişkin Eşdeğerlik Tablosu*

	20/400	20/320	20/250	20/200	20/160	20/125	20/100	20/80	20/63	20/50	20/40	20/32	20/25	20/20
Snellen														
Ondalık	0,05	0,063	0,08	0,10	0,125	0,16	0,20	0,25	0,32	0,40	0,50	0,63	0,80	1,00
Jaeger	J19	J18	J17	J16	J15	J14	J13	J11	J9	J7	J5	J3	J2	J1
Times New Roman Punto	60	48	36	30	24	18	14	12	10	8	6	5	4	3
LogMAR	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,0

*Rabbets RB: Visual acuity and contrast sensitivity. In: Rabbets RB, editor: Clinical visual optics. Edinburgh: Butterworth-Heinemann, 1998;19-61, kınyeli kaynaktan uyarlanmıştır.