



Argus II Retinal Protez İmplantasyonu Yapılan 3 Olgunun Uzun Dönem Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Long-Term Clinical Results of 3 Patients Implanted with the Argus II Retinal Prosthesis

İD Dilek Güven*, İD Eyüp Düzgün**, İD Oğuz Kaan Kutucu***, İD Cengiz Gül***

*Acıbadem Maslak Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Çalışmamızda, görme düzeyi ışık persepsiyonu ve projeksiyonu olan gözlerine Argus II retinal protez implantasyonu yapılmış olan, son evre retinitis pigmentosa 3 hastanın uzun dönem klinik sonuçları sunulmaktadır. Olgularda takip süresince konjonktival erozyon veya hipotoni görülmedi, implantlar yerleştirildikleri bölgede sabit kaldı. Elektriksel eşik değerleri makula bölgesinde daha düşük iken, çivi tespit bölgesi ve daha periferde daha yüksekti. Optik koherens tomografi kesitlerinde, iki olguda retina-implant arayüzünde fibrozis ve retinosizis gelişimi izlendi. Bu durum, sistemin aktif günlük kullanım süresine ve elektrotların retinaya yakınlığına bağlı dokuya mekanik ve elektriksel etki ile ilişkilendirildi. Hastalar sistemi günlük yaşamlarına entegre edebildi ve daha önce yapamadığı etkinlikleri yapabildi. Kalıtsal retina hastalıklarının rehabilitasyonu için retina protezi geliştirme çalışmaları devam etmektedir, dolayısıyla implant ile ilgili hem sosyal hem de klinik gözlem ve tecrübeler değer taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Retinitis pigmentosa, retinal protez, Argus II implant, optik koherens tomografi

Abstract

This study presents the long-term clinical results of Argus II retinal prosthesis implantation in eyes with light perception and projection in 3 patients with end-stage retinitis pigmentosa. No conjunctival erosion, hypotony, or implant displacement was observed during postoperative follow-up. The electrical threshold values were lower in the macular region and higher close to the tack fixation region and peripherally. Optical coherence tomography scans showed fibrosis and retinoschisis formation at the retina-implant interface in two cases. This was attributed to mechanical and electrical effects on the tissue due to the active daily use of the system and the electrodes' proximity to the retina. The patients were able to integrate the system into their daily lives and perform activities that they could not do before. Studies on retinal prostheses for the rehabilitation of hereditary retinal diseases are ongoing, so both social and clinical observations and experiences related to the implant are valuable.

Keywords: Retinitis pigmentosa, retinal prosthesis, Argus II implant, optical coherence tomography

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Eyüp Düzgün, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: r-duzgun@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3803-177X

Geliş Tarihi/Received: 04.04.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.09.2022

Cite this article as: Güven D, Düzgün E, Kutucu OK, Gül C. Evaluation of the Long-Term Clinical Results of 3 Patients Implanted with the Argus II Retinal Prosthesis System. Turk J Ophthalmol 2023;53:58-66

©Telif Hakkı 2023 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Günümüzde insanlara uygulanmakta olan retinal implant yaklaşımları; epiretinal, subretinal, suprakoroidal ve skleral (transskleral suprakoroidal) olarak sınıflandırılmaktadır.¹ Argus II Retina Protezi Sistemi (Second Sight Medical Products, Inc., Sylmar, CA, ABD) dış retina dejeneratif hastalığı bulunan hastalara yapay görme sağlamak için cerrahi olarak implante edilen bir epiretinal protezdir, dış ve iç aksamdan oluşur.^{2,3} İç aksamda yer alan elektrot dizini, 200 mikron çaplı, 6x10 grid şeklinde dizilmiş 60 mikroelektrottan oluşur, 9x5,5 mm boyutundadır, 20 °C'lik görme alanı sağlar ve retinaya retinal çivi ile tespit edilir. Argus II implantın hem CE markası hem de Gıda ve İlaç İdaresi onayı bulunmaktadır. Argus II retina protezi sistemi dünyada birçok ülkede 350'den fazla hastaya (Second Sight firmasından edinilen bilgi) implante edilmiştir.³ Mayıs 2019'da Second Sight Medical Products firması Argus II retinal protez üretimini durdurmuştur, yeni implantasyon yapılmamaktadır ancak implantlı hastaların takipleri ve gerekli güncellemeleri sürdürülmektedir. Bu çalışmada, ülkemizde tek merkezdeki uygulama öncesi, sırası ve sonrasındaki tecrübelerimiz aktarılmaktadır.

Olgu Sunumu

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, 2014 yılında Türkiye'de Argus II Retina Protezi Sisteminin implantasyonu için Second Sight Medical Products firmasından sertifikasyon alan ilk merkez oldu. Hastanemizde 500'den fazla retinitis pigmentosa (RP) hasta protez implantasyonu adaylığı açısından değerlendirildi.⁴ İmplantasyon kriterlerine (Faz 1 klinik çalışma no: NCT00407602) uygun olarak tespit edilen son evre RP'li 3 adayın birer gözlerine Argus II Retina Protezi Sistemi implante edildi. İmplantasyon öncesi hasta ve hasta yakınlarına ameliyat, cihaz özellikleri, çalışma şekli, riskler ve gerçekçi beklentiler anlatıldı, hasta ve hasta yakınlarının imzalı onamları alındı.

Ameliyat öncesi detaylı ön ve arka segment muayenesi ve karanlık adaptasyonu sonrası flaş ışık testi ile görme keskinliği muayenesi yapıldı. Ameliyat sonrasında ön segment ve arka segment fotoğraflama, gerekli görüldüğünde floresein anjiyografi, spektral domain optik koherens tomografi (OKT) (3D OCT Topcon 2000 FA Tokyo, Japonya) ile MM6 çekim programı ve 9 mm kesit çekimi, OKT anjiyografi (OKTA) (AngioVue Avanti RTVue-XR 2017 versiyonu) (OptoVue, Fremont, CA, ABD) ile 12 mm HD line kesit çekimi yapıldı. İlk olguda uygulanabilen prototip OKTA cihazı ile çekim ve değerlendirme yapılabiliyordu,⁵ ancak sonraki versiyonla yeterli kalitede OKTA çekimi yapılamadığından bu çalışmada bulgular değerlendirmeye alınmadı.

Argus II epiretinal protez implantasyonu, öncesi ve sonrasındaki tıbbi tedavi daha önce literatürde belirtildiği gibi uygulandı.⁶ Ameliyatlardan yaklaşık 10-14 gün sonra her bir elektrotun elektriksel uyarım eşik değerlerinin tespiti için "fitting" işlemi yapıldı.⁷ Bu işlem ameliyat sonrası birinci ayda ve bir defaya mahsus yapıldı. Ancak, sadece Olgu 1 için, hastanın

sinyali az alma yönündeki tekrarlayan subjektif şikayeti dikkate alınarak kontrol amaçlı "fitting" işlemi birinci yılda tekrarlandı. Persepsiyon eşik değerleri; düşük 1-233 μ A, orta 234-452 μ A, yüksek 453-677 μ A, persepsiyon yokluğu, olarak sınıflandırıldı.

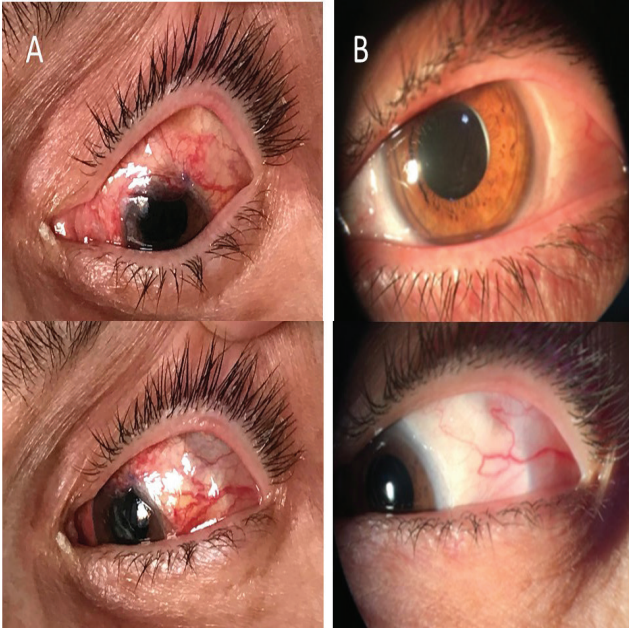
Ameliyattan sonraki birinci ayda cihazın hasta tarafından nasıl kullanılacağına öğretilmesi ve günlük hayatı içerisine entegre edebilmelerinin sağlanması amaçlı ergoterapist eşliğinde rehabilitasyon seansları başladı. Hastalar, ilk aydan sonraki 3 ay her iki haftada bir, sonrasında bir yıl olana kadar 3 ayda bir oftalmolojik muayeneyi takiben ergoterapi gördü. Sonraki süreçte son kontrollerine kadar hasta ve yakınlarının gelebilme durumlarına göre farklı aralıklarla seanslara devam edildi.

Argus II epiretinal protez implantasyonu sonrası günümüze kadar Olgu 1 için 73 ay, Olgu 2 için 62 ay, Olgu 3 için 50 ay geçmiştir. Bu çalışmada olguların başlangıç bulguları, implantasyon sonrası erken bulguları ve son kontrolleri olan sırasıyla 70. ay, 37. ay ve 25. ay bulguları ile "fitting" işlemi ile tespit edilen uyarı eşik değerleri ele alınmaktadır.

Olgu 1, son 5 yıldır azalan görme düzeyi her iki gözünde ışık persepsiyonu ve projeksiyonu (IPP) olan 58 yaşındaki son evre RP'li erkek hastaydı, sağ gözüne Ocak 2016'da fakoemülsifikasyon, göz içi lens implantasyonu (FAKO-GİL), pars plana vitrektomi (PPV) ve Argus II implantasyonu uygulandı. Ameliyat öncesi bilateral nükleer sklerozu mevcuttu, göz içi basıncı (GİB) 18 mmHg, aksiyel uzunluğu (AU) 23,13 mm idi. Hastanın son kontrolü postoperatif 70. ayda yapıldı. Olgu 2, son 5 yıldır azalan görme düzeyi her iki gözünde IPP olan 36 yaşındaki son evre RP'li erkek hastaydı, sağ gözüne Aralık 2016'da PPV ve Argus II implantasyonu uygulandı. Ameliyat öncesi bilateral psödofoaki mevcuttu, GİB 12 mmHg, AU 24,95 mm idi. Hastanın son kontrolü postoperatif 37. ayda yapıldı. Olgu 3, son 7 yıldır azalan görme düzeyi her iki gözünde IPP olan 43 yaşındaki son evre RP'li kadın hastaydı, sol gözüne Aralık 2017'de FAKO-GİL-PPV ve Argus II implantasyonu uygulandı. Ameliyat öncesi bilateral minimal arka subkapsüler opasite mevcuttu, GİB 12 mmHg, AU 25,17 mm idi. Hastanın son kontrolü postoperatif 25. ayda yapıldı.

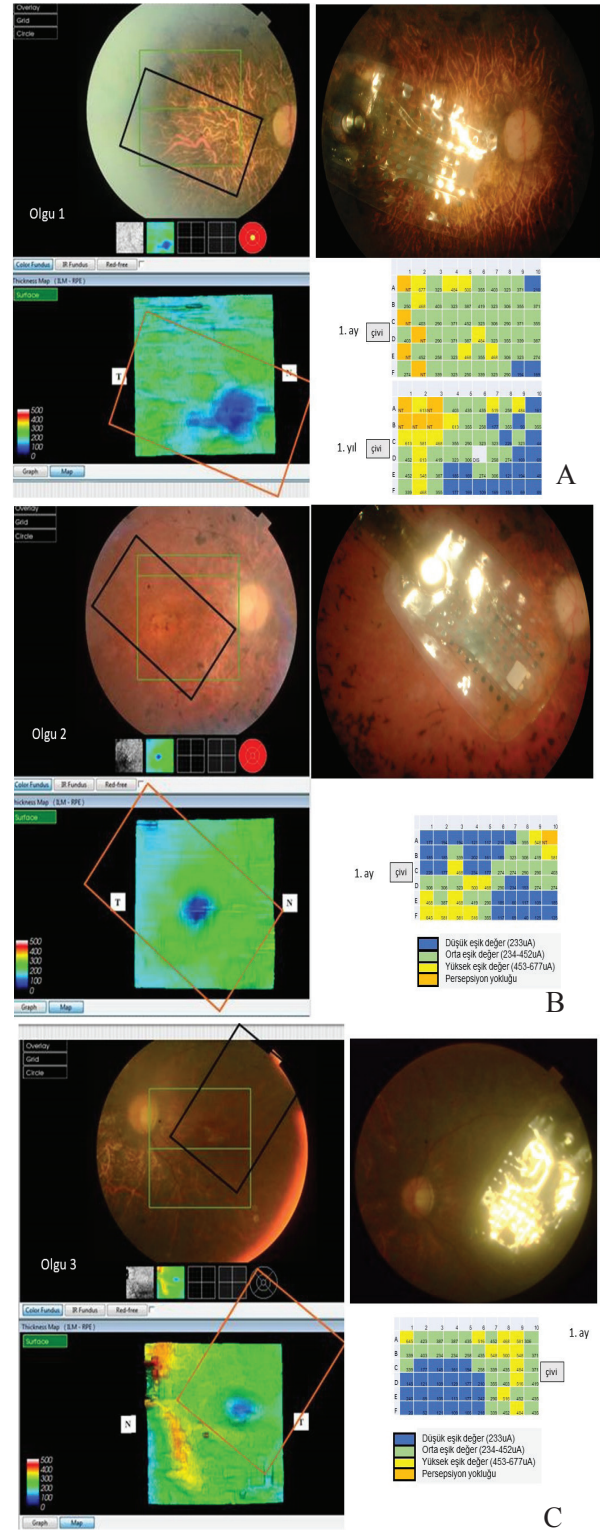
Tüm implantasyon cerrahileri sırasında ekstraoküler olumsuz bir olay yaşanmadı. Tüm olgularda, ameliyat öncesi, ortası ve bitiminde yapılan elektriksel uyarı testlerinde tüm elektrotlar aktif durumdaydı. Postoperatif takipte hiçbir olguda konjonktival yüzeyde erozyon veya hipotoni görülmedi (Resim 1). Subjektif yakınmalar için topikal suni göz yaşı takviyesi verildi. Göz hareketleri her yöne serbestti, yabancı cisim hissi şikayeti olmadı. Postoperatif erken dönemde Olgu 2'de konjonktiva ödemi nedeniyle geçici fokal dellen oluştu, topikal suni gözyaşı takviyesi ile iyileşme sağlandı. Fundus muayenesinde tüm olgularda elektrot dizini yerleştirildiği makula bölgesinde stabil temas halinde kaldı ve herhangi bir rotasyon izlenmedi (Resim 2A, B, C).

OKT kesitleri değerlendirildiğinde; postoperatif erken dönemde ve takipler süresince tüm olgularda implantlar yerleştirildikleri lokalizasyonda stabil durdular. İmplant kenarı-retina temas bölgelerinde "snow bank" diye tabir edilen lokal sıg tümsek oluşumu izlendi. Bu temas Olgu 3'te sadece çivi

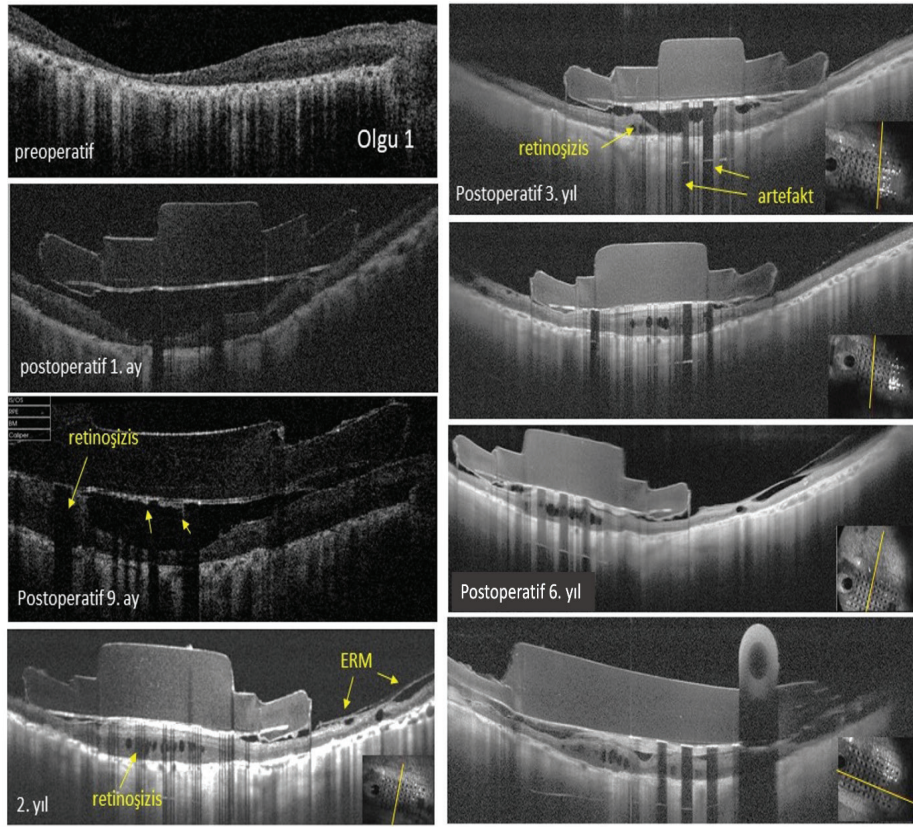


Resim 1. Olgu 3'ün Argus II epiretinal protez implantasyonundan 1 gün sonra konjunktiva hiperemik, sütürleri intakt (A), 2 yıl sonraki ön segment görüntüsü, konjunktiva intakt, konjunktiva altında elektronik kutunun kenarı görülüyor (B)

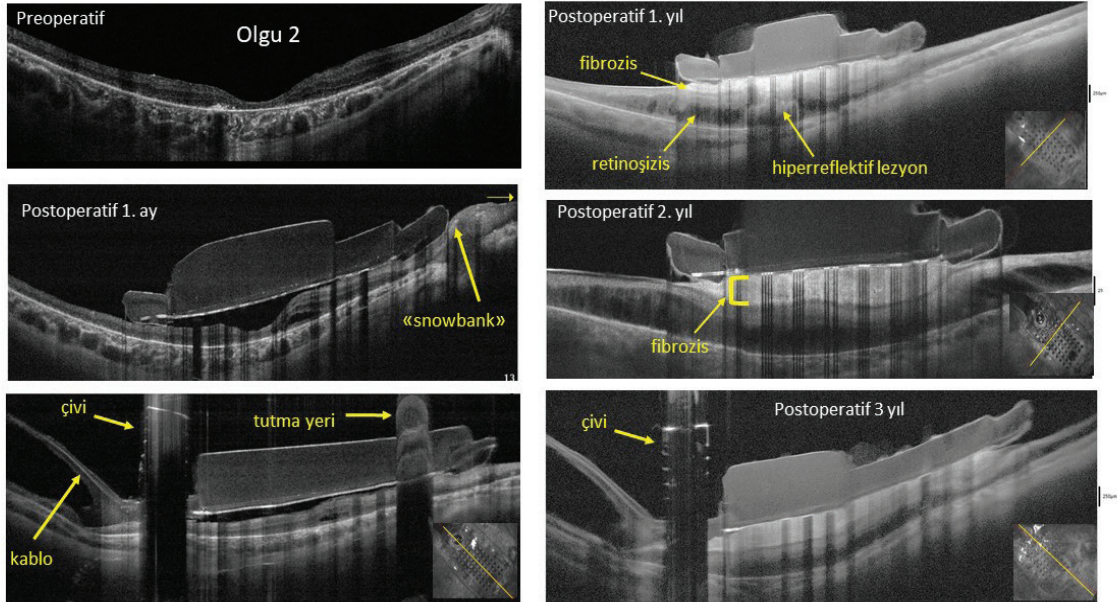
bölgesi ve diğer kısa kenardaydı. Olgu 1'de implantasyon sonrası 6. ayda başlayan 9. ayda belirginleşen atrofik fovea alanını çevreleyen ve implantın elektrot içeren bölgesi ile temas halinde olan retinada kalınlaşma, temas alanında genişleme ve retina içi kist oluşumu dikkati çekti, implant çevresinde tamamen temizlenememiş olduğu öngörülen hyaloid bakiyesine bağlı epiretinal membran uzantıları izlendi. Bu durum 6. yıldaki son takipte de stabil devam etti (Resim 3). Olgu 2'de 6. ayda başlayan 9. ayda belirginleşen implantın retina ile doğrudan temas halinde olduğu elektrot içeren bölgede retinada kalınlaşma, retinoşizis benzeri retina katları ayrışması ve ara yüzeyde fibrozis ile uyumlu hiperreflektif bir tabakanın geliştiği gözlemlendi, retinadaki kalınlık artışıyla implant-retina temas alanı genişledi (Resim 4). İmplant merkezinin inferiorunda klinik olarak pigmentasyonda artış ve OKT kesitlerinde retina pigment epiteli katında kalınlaşma olması üzerine koroid neovaskülarizasyonunu ekarte etmek amaçlı fundus floresan anjiyografi yapıldı. Erken evrede; pigmentasyona bağlı blokaj ve zamanla nokta halinde hiperfloresans izlendi, artış olmadı, geç fazda, floresansta soluklaşma ve blokaj bölgesinde hafif boyanma izlendi. Bunun retina içi kistik boşluklara bağlı olduğu düşünüldü, koroid neovaskülarizasyonu lehine değerlendirilmedi. Palyatif topikal non-steroidal antienflamatuvar tedavi ile takip edildi (Resim 5). Bu iki hastada 9. aydan sonra artan retina kalınlığı ve ödemli görünüm, elektriksel uyarım süresinin günlük daha uzun aktif kullanım ile ilgili (2,5-10 saat/gün) veya mekanik temasa karşı dokunun bir reaksiyonu olarak değerlendirildi. Olgu 3'te implant yerleşiminde direkt retina-implant temas alanı daha kısıtlıydı ve elektrot içeren bölümdе değildi, cihazın günlük kullanım saati diğer olgulara göre daha azdı (1-2 saat/gün). Takip boyunca epiretinal membran gelişimi, retinada



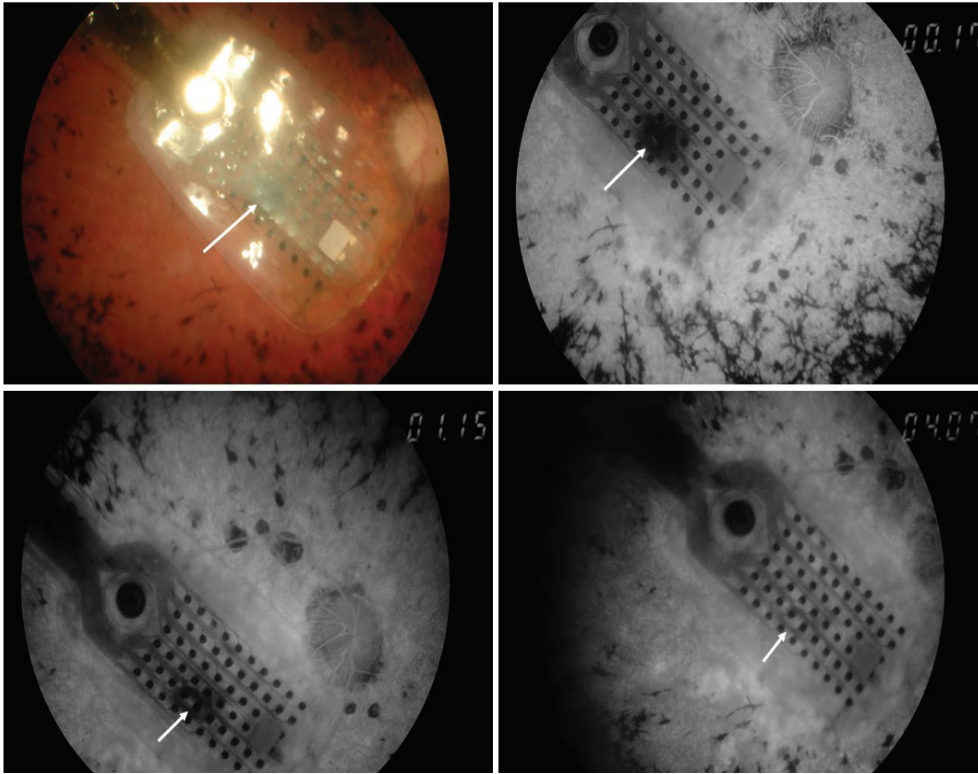
Resim 2. Olguların implantasyon öncesi fundus fotoğrafları, optik koherens tomografi retina kalınlığı haritaları, implantasyon sonrası renkli fundus fotoğrafları ve implant yerleşim alanı temsili işaretlemeleri. Olgu 1'in implantasyondan 1 ay ve 1 yıl sonra (A), Olgu 2 ve Olgu 3'ün implantasyondan 1 ay sonra yapılan "fitting" işlemi sonrasında tespit edilen 60 elektrota ait elektriksel uyarım eşiklerinin şemaları görülüyor (B, C)



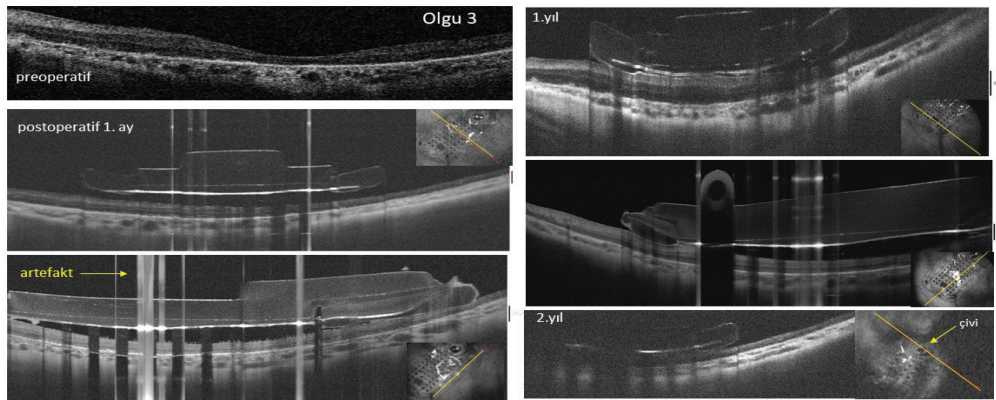
Resim 3. Olgu 1'in implantasyondan sonra 1. ay, 9. ay, 2. yıl, 3. yıl ve son optik koherens tomografi kesitlerinde, 9. aydan itibaren retina içi küçük kistlerin oluşumu ve retina üzerinde ince fibril oluşumundan sonra takipte 1. yılda implantın retina yüzeyine değdiği bölgelerde belirgin olarak retinosizis geliştiği, retina kalınlığının arttığı, implant çevresinde epiretinal membran (ERM) geliştiği ve bu özelliklerin, 6. yıldaki son takip bulgularında da aynı devam ettiği görülüyor



Resim 4. Olgu 2'nin implantasyondan sonra 1. ay, 1. yıl ve 3. yıl optik koherens tomografi kesitlerinde, 1. ayda görülmeyen 6. aydan itibaren tespit edilen implant ile retinanın temasta olduğu tüm alanda retinanın kalınlaşması, implant ile retina arasında fibrozis ile uyumlu hiperreflektif kat oluşumu ve retinosizis gelişimi izleniyor



Resim 5. Olgu 2'nin implantasyondan 1 yıl sonra çekilen floresein anjiyografisinde, erken safhada pigmentasyona bağlı blokaj gösteren implant altındaki fokal alanda punktat boyanma ve geç evrede fokal boyanmada dağılma ve solma izleniyor (oklar)



Resim 6. Olgu 3'ün implantasyondan sonra 1. ay, 1. yıl ve son optik koherens tomografi kesitlerinde, implantın retina yüzeyine yakın yerleşimli olduğu, retinada ödem veya epiretinal membranın olmadığı görülüyor

kalınlaşma, fibröz doku gelişimi veya retinoşizis gelişimi tespit edilmedi (Resim 6). Elektrotlar, elektrik telleri, retinal çivi ve implantın tutma bölgesi kesintili gölgelenme artefaktına neden oldular ancak genel olarak OKT, implant bölgesini, implant ile retina ilişkisini, implant çevresindeki bulguları değerlendirmede oldukça başarılı bulundu (Tablo 1).

Persepsiyon eşiği Olgu 1'de 89-613 μ A, Olgu 2'de 40-645 μ A ve Olgu 3'te 20-645 μ A arasında tespit edildi (Resim 2A-C). Persepsiyon eşikleri dağılımı elektrot oranı olarak; 1. ayda Olgu 1'de düşük 3/60, orta 45/60, yüksek 7/60, ve fosfen algısı yokluğu 5/60 şeklinde idi, Olgu 2'de düşük 28/60, orta

19/60, yüksek 11/60 ve fosfen algısı olmaması 1/60 şeklinde idi, Olgu 3'te düşük 22/60, orta 27/60, yüksek 11/60 şeklinde idi. Yaşı daha genç olanlarda düşük eşik sayısı daha fazla idi. Olgu 1'de 1 yıl sonra eşik değerlerin dağılımı; düşük 19/60, orta 25/60, yüksek 10/60, uyarıma kapatılmış 1/60 ve fosfen algısı yokluğu 5/60 şeklindeydi, yüksek akım değerlerinin ve fosfen algısı olmayan elektrotların çivi çevresindeki bölgede olduğu ve makula bölgesinde akım eşik değerlerinin azaldığı görüldü. Çivi bölgesinde daha geniş bir alanda artmış eşik değerler, çivi çevresinde gelişen olası fibrozisle ve daha periferde daha atrofik retina ile ilgili bulunurken, makula bölgesinde daha geniş

Tablo 1. Argus II epiretinal protez implantlı olguların özellikleri

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Takip süresi	Preop görme keskinliği	Postop görme keskinliği	Preop maküla durumu	Postop maküla durumu
1	58	E	70 ay	P + P	P + P	atrofik	İmplant altında retinoşizis benzeri görünüm, kalınlaşma, implant çevresinde ince ERM gelişimi
2	36	E	37 ay	P + P	P + P	atrofik	İmplant altında retinoşizis benzeri görünüm, belirgin kalınlaşma, belirgin fibrozis
3	43	K	25 ay	P + P	P + P	atrofik	ERM, ödem, retinoşizis, fibrozis görülmedi

Preop: Ameliyat öncesi, Postop: Ameliyat sonrası, E: Erkek, K: Kadın, P + P: Işık persepsiyonu ve projeksiyonu, ERM: Epiretinal membran

1



2



3



Resim 7. Argus II epiretinal protez implantasyonu yapılan olgularımızın, cihazı aktif halde kullanırken ergoterapist eşliğinde yürüttükleri çalışmalar; Olgu 1, saat kadrانlarına sayıları doğru bir şekilde yerleştiriyor, Olgu 2, harfleri bir araya getirerek sözcük oluşturuyor, Olgu 3, beyaz tabak üzerinde küçük küpü parmağı ile dokunarak işaret ediyor

alandan azalan eşik değerler, retinoşizis benzeri reaksiyona bağlı retinanın kalınlaşması ve maküla bölgesinde iç retina katlarının elektrotlara daha yakın olması ile ilişkilendirildi. Olgu 2'de çivi bölgesine yakın bölgede ve optik diske yakın uçtaki elektrotlarda eşik değerleri yüksek tespit edildi, 1 elektrot güvenli en yüksek eşik değerde fosfen algısı oluşturmadı. Olgu 3'te maküla bölgesinde eşik değerler düşük, çivi bölgesinde ise daha yüksekti, tüm elektrotlar aktif olarak uyarıma açıktı. Olgular genel olarak değerlendirildiğinde, maküla üst temporaline denk gelen çivi bölgesine yakın, daha periferdeki elektriksel eşik değerleri daha yüksekti, maküla bölgesinde eşik değerleri daha düşüktü.

Elektriksel uyarım ile hastalarımız parlak noktalar tarif ettiler. Bilgisayar ekranına 30 cm mesafeden siyah üzerine beyaz veya beyaz üzerine siyah yüksek kontrast sağlanacak şekilde 7,3 cm kenar uzunluğunda kareyi parmak ucu ile işaret etme, vertikal, horizontal veya diagonal yönlerde 2.000 ms ekran geçme hızında hareket eden 3,7 cm kalınlığında çubukların yönlerini tayin etme, yüksek kontrastlı objelerin yerini bulma, el ile dokunma gibi alıştırmalar yapıldı (Resim 7). Bir sonraki

aşamada, hastalar cihazı kendi ev, iş ortamında veya dışarıda kullanmaya başladılar, hastaların beyaz baston kullanmaları ayrıca desteklendi. Sistem ilk iki yıl düzenli olarak günde 2,5-10 saat aktif olarak kullanıldı. Olgu 1, sistemi daha uzun ve etkili kullandı, kullanım ile ilgili olarak dış kablunun bağlantı bölgesi aşındığı için kablo yenilendi. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi sırasında aynı kablo problemi olduğu ve kontrole gelemeyişi için hasta bu dönemde sistemi aktif olarak kullanamadığını ifade etti. Olgu 2 ve Olgu 3 ilk iki yıl ergoterapi ile sistemi günlük hayatlarında aktif olarak kullandılar, ancak daha sonra evlerinin uzak yere taşınması veya aile fertlerinin desteklerini devam ettirmemeleri ve COVID-19 pandemisi nedeniyle yıllık kontrollerini aksattılar ve telefon ile irtibatla sistemi aktif kullanmadıklarını ifade ettiler.

Tartışma

Çalışmalarda Argus II retinal protez implantasyonu uygulanan hastalarda; oryantasyon, mobilite hareketleri, harf okuma, bir cismi uzanıp yakalama, gerçek yaşam aktiviteleri ve

tekrarlanabilir fosfen persepsiyonu, cihaz aktif haldeyken, aktif olmadığı hale kıyasla anlamlı daha başarılı bulunmuş ve bu başarı devam etmiştir.^{8,9} Argus II retinal protezi ile elde edilen en yüksek uzaysal rezolüsyon 1,8 logMAR (Snellen 20/1262) olarak rapor edilmiş,⁶ implantasyon sonrası görme alanı muayenelerinde de olumlu gelişmeler gözlenmiştir.¹⁰ Serimizde hastalarımız, Argus II epiretinal protez sistemlerini aktif kullanırken bazı yetenekler geliştirdiler, bunlar şu şekilde özetlenebilir: Koridor ve oda içinde önüne çıkan engelleri ve hareket halindeki insanları farkedip çarpmadan yoluna devam etme, odada kapıyı ve kapı kolunu bulma, duvarda asılı olan tablo ve levhaları farketme, masadaki tabağı, tabaktaki yemeği ve kaşık-çatalı bulabilme, bardağın içindeki kontrastlı içeceği farketme, bardağın boş ya da dolu olduğunu anlama, önceden kullandığı bastonla daha emniyette hissederek daha hızlı yürüyebilme (Olgu 2), yaklaşık 9 cm ebatlarında yüksek kontrastlı sayıları doğru bir şekilde saat kadrantlarına yerleştirme (Olgu 1), siyahla boyanan işaret parmağı ile beyaz zemin üzerine şekil çizme (Olgu 3). Bunların bir kısmını evlerinde aile üyelerinin desteği durumunda günlük hayatlarına uygulayabildiler, ancak esasen ergoterapist ile çalışırken motive olabildikleri gözlemlendi.

Argus II implantlı hastaların ele alındığı geniş bir seride, 5 yıllık takipte, hastaların %40'ında 24 istenmeyen olay görülmüştür; bunlar genellikle ilk bir yıldadır ve konjunktival erozyon, konjunktival açılma, hipotoni, 3 olası endoftalmi ve bir yırtıklı retina dekomanı şeklindedir.¹¹ Cerrahinin geliştirilmesiyle birlikte hipotoni görülme oranı azalmıştır.¹² Klinik ilk çalışma dahil olmak üzere, 2007-2017 arasında Argus II uygulanmış olan hastalarda en çok karşılaşılan istenmeyen durum olan konjunktival erozyonun irdelendiği 274 olguluk retrospektif çalışmada; erozyon %60 oranında ilk 15 ayda, %85 oranında ilk 2,5 yılda görülmüştür.¹³ Serimizde hiçbir olgumuzda implantasyona bağlı komplikasyon görülmemiştir.

Elektrik uyarım eşiği hastanın bir fosfen algılayabilmesi için gerekli akım olarak tanımlanabilir. Eşik değeri elektrot retina yüzeyine ne kadar yakınsa, maküla bölgesine ne kadar yakınsa ve elektrot çevresinde ne kadar çok hücresel gövdesi bulunuyorsa o kadar düşüktür.¹⁴ Daha düşük eşik değeri, elektrot korozyonunun azaltılması ve geniş alan elektriksel uyarımı yapılabilmesi açısından daha çok tercih edilmektedir. Ancak pratikte görülen durumlar farklı olabilmektedir; 3 olguluk bir seride implantlı olguların ikisinde implant-retina arasındaki mesafenin az olmasının eşik değerleri azalttığı ve performansın daha iyi olduğu çıkarımı yapılırken,¹⁵ implant-retina arasındaki mesafe ile elektriksel uyarım sonuçlarının değerlendirildiği 5 olguluk bir diğer çalışmada ise, bu mesafenin fonksiyon açısından öneminin hastaya bağlı olduğu, iyi sonuç alabilmek için tam apozisyonun gerekmediği ve hatta bunun retinoşizise sebep olarak fonksiyonu azaltabildiği bildirilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda, foveası daha atrofik, yaşça daha büyük olan Olgu 1'de eşik değerler görece daha yüksekti ve 1 yıl sonraki kontrolünde retina-implant arası mesafe retinal kist oluşumunun da katkısıyla azalmıştı ve eşik değerlerde azalma vardı. Olgu 3'te ise retina-implant teması sadece implant kenarındaydı, elektrotlarla direkt temas yoktu ve eşik değerler daha düşük olarak tespit edildi.

Literatürde, çalışmamızda Olgu 1'de hafif, Olgu 2'de ise daha dramatik olarak tespit ettiğimiz retinal kalınlaşma, retinoşizis ve implant-retina arayüzündeki fibrozis gelişiminin incelendiği ve açıklanmaya çalışıldığı çalışmalar bulunmaktadır. İmplantasyon yapılan 18 konsektif olgunun 6. ay takipteki durumlarının ele alındığı çalışmada;¹⁷ postoperatif 1. ve 6. aylar kıyaslandığında implantların %68,75'inde aşağıya doğru rotasyon yaptığı ve implant-retina arayüzünde epiretinal membran geliştiği görülmüştür. Argus II retina protezi implantasyonu yapılan ve OKT ile takip edilen 20 gözün 10'unda OKT'de implant-retina arayüzünde fibrozis benzeri hiperreflektif doku ve bunların 9'unda retinoşizise gidiş tespit edilmiştir.¹⁸ Yaş ortalaması 57,4 yıl ve takibi ortalama 36,8 ay olan bu olgu serisinde, fibrozis başlangıcı 2-33 ay, retinoşizis başlangıcı 6-36 ay arasındadır. Retinoşizis gelişiminden sonra değişim olmamıştır ve implant-retina arası mesafenin fibrozis gelişimine etkisi olmadığı saptanmıştır.¹⁸ Epiretinal membran ve hyaloid alınmasına rağmen kalan vitre bakiyesinin veya çivi irritasyonunun fibrozise ve hiperproliferasiyona neden olmuş olabileceği, retinoşizisin de fibrozise bağlı traksiyona sekonder geliştiği yorumu yapılmıştır. Hastaların cihaz aktif haldeki fonksiyonlarında farklılık tespit edilmemiştir.¹⁸ Oysa çalışmamızda Olgu 1'in fonksiyonda azalma yakınmasının da olması nedeniyle "fitting" işlemi tekrarlanmış, eşik değerlerde revizyon gerekmiştir.

İmplantasyon sırasında epiretinal membranı soyulmamış olan 52 yaşındaki RP hastasında postoperatif 1. yılda retina kalınlığında artış, implant-retina arayüzünde hiperreflektif bant oluşumu tespit edilmiştir.¹⁹ Fibrozisin en kalın olduğu alanda eşik değerde en fazla artışın olması, kalın fibrozisin geçirgenliği engellemiş olabileceği düşünülmüştür. Retinanın elektriksel uyarımın lokal biyokimyasal değişiklikleri indükleyerek var olan epiretinal fibrozisin hızlı büyümesine, implantın hafif devamlı rotasyonunun mekanik sürtünme ile kronik enflamasyona ve fibrotik doku proliferasyonuna neden olmuş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Nitekim aynı hastada implantasyondan 2 yıl sonra cerrahi ile alınan fibrotik dokunun histopatolojik incelemesine göre, patogenezin yabancı cisim reaksiyonuyla artan bağ dokusu birikiminin skleroza yol açtığı enflamatuvar bir süreç olduğu, cerrahiden sonra implantın fonksiyonunun arttığı bildirilmiştir.²⁰ Serimizde uzun süreli elektriksel uyarım ve direkt elektro-retina temasının 2 olguda retinoşizis benzeri retina değişikliğine sebep olduğunu, Olgu 2'de ise aynı dönemde gelişen fibrozisin aşırı enflamatuvar cevaba sekonder geliştiğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan, 6 yıldır Argus II implantlı hastanın gözünde yapılan postmortem histopatolojik incelemede, implant bölgesine karşılık gelen sinir lifi bölgesinde ek bir hasar görülmemiş, maküla alanındaki total nöron sayısı diğer gözle fark göstermemiş, retinal çivi çevresinde diğer perimaküler alana göre nöron sayısında azalma ve sadece çivi insersiyon alanı ve çevresinde fibrotik membran oluşumu görülmüştür.²¹ Uzun süre elektriksel uyarımın ele alındığı prelinik çalışmada da, takipte floresein anjiyografide çivi alanında boyanmaya bağlı hiperfloresans ve histopatolojik incelemede çivi alanında fibröz doku oluşumu ve çevre retinada fibröz proliferasyon görülmüştür.²² Serimizde Olgu 1'in birinci yıl takibinde optik

koherens anjiyografi ile implant altında anlamlı kapiller non-perfüzyon veya neovaskularizasyon tespit edilmemiştir.⁵

Yeni bir çalışmada, 256 elektrot içeren IMIE 256 epiretinal protezi, dördü RP ve biri Usher sendromlu 5 Çinli hastaya implante edilmiş ve protokol gereği 90 gün sonra eksplante edilmiştir.²³ Çalışma prensipleri Argus II epiretinal proteze benzerlik gösteren bu implant, 4,75x6,50 mm boyutundadır ve 4 hastada 20/1.200 düzeyinde görme keskinliği elde edilmiştir. Epiretinal protezlerin özellikle son evre kalıtsal retina dejenerasyonu olgularında uygulanma güvenliliği, fizibilitesi, rezolüsyonunun ve fonksiyonelliğinin artırılması konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu konuda epiretinal protez uygulanmış ve cihazı elektriksel olarak aktif kullanmış olguların takibinde elde edilen fonksiyonel sonuçlar, klinik bulguların anatomik verileri ve görüntüleme özellikleri, neden-sonuç ilişkilerinin geliştirilmesi ve gelecek projelerin yönlendirilmesinde önem taşımaktadır.

Teşekkürler: Mehmet Recai Arslantaş (İstanbul Aydın Üniversitesi, Biyomedikal Mühendis) ve Seval Cevher'e (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, Ergoterapi) bu projedeki çalışmaları ve emekleri için teşekkür ederiz.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm bireysel katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.G., Konsept: D.G., Dizayn: D.G., E.D., Veri Toplama veya İşleme: D.G., O.K.O., C.G., Analiz veya Yorumlama: D.G., E.D., Literatür Arama: D.G., E.D., O.K.O., C.G., Yazan: D.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bloch E, Luo Y, da Cruz L. Advances in retinal prosthesis systems. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019;11:2515841418817501.
2. Luo YH, da Cruz L. The Argus® II Retinal Prosthesis System. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50:89-107.
3. Humayun MS, Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, Filley E, Dagnelie G, Salzmann J, Santos A, Duncan J, daCruz L, Mohand-Said S, Elliott D, McMahon MJ, Greenberg RJ. Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:4566-4568.
4. Güven D, Demir M, Üke Uzun S, Ergen E, Tiryaki Demir S, Demir AG, Kaçar H. Evaluation of Demographical and Clinical Characteristics of Retinitis Pigmentosa Patients Screened for Argus II Retinal Prosthesis Candidacy. *Journal of Retina Vitreous*. 2016;24:61-69.
5. Güven D, Demir M, Özcan D, Kaçar H, Demir ST, Uzun SÜ. Multimodal Imaging Including Optical Coherence Tomography Angiography of a Patient With Argus II Retinal Prosthesis One Year After Implantation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:55-59.
6. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Sahel JA, Stanga PE, Cideciyan AV, Duncan JL, Elliott D, Filley E, Ho AC, Santos A, Safran AB,

- Arditi A, Del Priore LV, Greenberg RJ; Argus II Study Group. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*. 2012;119:779-788.
7. Güven D. 17. Bölüm: Retina Replasmanı ve Retinada Restoratif Tedavi Yaklaşımları, Retinal İmplant Uygulamaları. Güncel Vitreoretinal Cerrahi, Editörler: Yılmaz G, Durukan AH, 1. Baskı. Ankara, Anadolu Kitabevi; 2021;755-759.
8. Dagnelie G, Christopher P, Arditi A, da Cruz L, Duncan JL, Ho AC, Olmos de Koo LC, Sahel JA, Stanga PE, Thumann G, Wang Y, Arsiero M, Dorn JD, Greenberg RJ; Argus® II Study Group. Performance of real-world functional vision tasks by blind subjects improves after implantation with the Argus® II retinal prosthesis system. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45:152-159.
9. Luo YH, Zhong JJ, Clemon M, da Cruz L. Long-term Repeatability and Reproducibility of Phosphene Characteristics in Chronically Implanted Argus II Retinal Prosthesis Subjects. *Am J Ophthalmol*. 2016;170:100-109.
10. Rizzo S, Belting C, Cinelli L, Allegrini L. Visual field changes following implantation of the Argus II retinal prosthesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:323-325.
11. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale PO, Sahel JA, Stanga PE, Hafezi F, Safran AB, Salzmann J, Santos A, Birch D, Spencer R, Cideciyan AV, de Juan E, Duncan JL, Elliott D, Fawzi A, Olmos de Koo LC, Ho AC, Brown G, Haller J, Regillo C, Del Priore LV, Arditi A, Greenberg RJ; Argus II Study Group. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123:2248-2254.
12. Rizzo S, Barale PO, Ayello-Scheer S, Devenyi RG, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rachitskaya A, Yuan A, Jayasundera KT, Zacks DN, Handa JT, Montezuma SR, Koozekanani D, Stanga P, da Cruz L, Walter P, Augustin AJ, Olmos de Koo LC, Ho AC, Kirchhof B, Hahn P, Vajzovic L, Iezzi R, Gaucher D, Arevalo JF, Gregori NZ, Wiedemann P, Özmert E, Lim JJ, Rezende FA, Huang SS, Merlini F, Patel U, Greenberg RJ, Justus S, Bacherini D, Cinelli L, Humayun MS. Hypotony and the Argus II retinal prosthesis: causes, prevention and management. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:518-523.
13. Rizzo S, Barale PO, Ayello-Scheer S, Devenyi RG, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rachitskaya A, Yuan A, Jayasundera KT, Zacks DN, Handa JT, Montezuma SR, Koozekanani D, Stanga PE, da Cruz L, Walter P, Augustin AJ, Chizzolini M, Olmos de Koo LC, Ho AC, Kirchhof B, Hahn P, Vajzovic L, Iezzi R Jr, Gaucher D, Arevalo JF, Gregori NZ, Grisanti S, Özmert E, Yoon YH, Kokame GT, Lim JJ, Szurman P, de Juan E Jr, Rezende FA, Salzmann J, Richard G, Huang SS, Merlini F, Patel U, Cruz C, Greenberg RJ, Justus S, Cinelli L, Humayun MS. ADVERSE EVENTS OF THE ARGUS II RETINAL PROSTHESIS: Incidence, Causes, and Best Practices for Managing and Preventing Conjunctival Erosion. *Retina*. 2020;40:303-311.
14. Ahuja AK, Behrend MR. The Argus™ II retinal prosthesis: factors affecting patient selection for implantation. *Prog Retin Eye Res*. 2013;36:1-23.
15. Parmeggiani F, De Nadai K, Piovan A, Binotto A, Zamengo S, Chizzolini M. Optical coherence tomography imaging in the management of the Argus II retinal prosthesis system. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:e16-e21.
16. Naidu A, Ghani N, Yazdanie MS, Chaudhary K. Effect of the electrode array-retina gap distance on visual function in patients with the Argus II retinal prosthesis. *BMC Ophthalmol*. 2020;20:366.
17. Delyfer MN, Gaucher D, Govare M, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, Ajana S, Mohand-Said S, Ayello-Scheer S, Rezaiguia-Studer F, Dollfus H, Sahel JA, Barale PO. Adapted Surgical Procedure for Argus II Retinal Implantation: Feasibility, Safety, Efficiency, and Postoperative Anatomic Findings. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:276-287.
18. Rizzo S, Cinelli L, Finocchio L, Tartaro R, Santoro F, Gregori NZ. Assessment of Postoperative Morphologic Retinal Changes by Optical Coherence Tomography in Recipients of an Electronic Retinal Prosthesis Implant. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137:272-278.
19. Patelli F, Colombo L, Aly MOM, Rossetti L. Anatomical Changes Between Argus II Retinal Prosthesis And Inner Retinal Layers Detected By Spectral

- Domain Optical Coherence Tomography In First Year: A Case Report. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15:457-461.
20. Patelli F, Falleni M, Colombo L, Martinelli C, Tosi D, Bulfamante G, Rossetti L. Epiretinal Fibrosis Removal In An Argus II-Implanted Eye: Histological Characteristics and Functional Results. *Retina.* 2020;40:2403-2409.
21. Lin TC, Wang LC, Yue L, Zhang Y, Falabella P, Zhu D, Hinton DR, Rao NA, Birch DG, Spencer R, Dorn JD, Humayun MS. Histopathologic Assessment of Optic Nerves and Retina From a Patient With Chronically Implanted Argus II Retinal Prosthesis System. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8:31.
22. Güven D, Weiland JD, Fujii G, Mech BV, Mahadevappa M, Greenberg R, Roizenblatt R, Qiu G, Labree L, Wang X, Hinton D, Humayun MS. Long-term stimulation by active epiretinal implants in normal and RCD1 dogs. *J Neural Eng.* 2005;2:S65-S73.
23. Xu H, Zhong X, Pang C, Zou J, Chen W, Wang X, Li S, Hu Y, Sagan DS, Weiss PT, Yao Y, Xiang J, Dayan MS, Humayun MS, Tai YC. First Human Results With the 256 Channel Intelligent Micro Implant Eye (IMIE 256). *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10:14.