



www.ofthalmoloji.org

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

ISSN 1300-0659

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY **TJO**

Özgün Araştırmalar

Serebral Görme Bozukluğu Olan Bebeklerde Görsel Uyarılara Karşı Oluşan Davranışsal Karakteristik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Deniz Altınbay ve ark.; Adana, Mersin, Ankara, Türkiye

Prostaglandin İlişkili Periorbitopatinin Tedavi Kesildikten Sonra Gerilemesi

Jose Manuel Abalo-Lojo ve ark.; Santiago de Compostela, A Coruña, İspanya

Kafa İçi Basınç Artışı Olan Hastalarda Optik Sinir Kılıf Fenestrasyonunun Etkinliği

Sait Coşkun Özcan ve ark.; Hatay, İstanbul, Türkiye

Duane Sendromu'nda Pupilla Etkilenmiş Olabilir mi? Statik ve Dinamik Pupillometri Özellikleri

Hande Taylan Şekeroğlu ve ark.; Ankara, Türkiye

Sempatik Oftalmi: Demografik Özellikleri, Klinik Bulguları ve Tedavi

Sonuçları

Kübra Özdemir Yalçınsoy ve ark.; Ankara, Türkiye

Diyabetik Maküla Ödemli Tedavi Naif Gözlerde Ranibizumab veya Afibercept Monoterapileri: Gerçek Yaşam Deneyiminde Birebir Karşılaştırma

Mahmut Kaya ve ark.; İzmir, Türkiye

Koryokapillaris Akım Boşluklarının Artefakt Çıkarılmış Kantitatif Analizi

M. Giray Ersöz ve ark.; İstanbul, Türkiye

Davetli Derleme

İnfanlarda Avasküler Periferik Retina

Şengül Özdek ve ark.; Ankara, İstanbul, Türkiye, Boston, Miami, Amerika Birleşik Devletleri, Osaka, Japonya, Haydarabad, Hindistan, Roma, İtalya

Olgu Sunumları

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

Dilek Güven ve ark.; İstanbul, Türkiye

Otogreffli Pterijyum Cerrahisinde Greft Taşımada Çift Takla Tekniği

Emrah Öztürk ve ark.; Malatya, Türkiye

Sfenoid Kemik Diplazisi: Glokoma Taklit Eden Kompresif Optik Nöropatilerin Nadir bir Nedeni

Pelin Kıyat ve ark.; İzmir, Türkiye

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

Baş Editör

Dr. Banu BOZKURT

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

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

E-mail: drbanubozkurt@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9847-352

Editör Yardımcıları

Dr. Saif EĞRİLMEZ

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

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

E-mail: saitegrilmez@gmail.com

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

Dr. Hakan ÖZDEMİR

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

İlgi Alanı: Tıbbi Retina, Vitreoretinal Cerrahi

E-mail: hozdemir72@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1719-4265

Dr. Nilgün YILDIRIM

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

İlgi Alanı: Glukom, Kornea ve Oküler Yüzey, Oküloplastik cerrahi

E-mail: nyildirim@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6506-0336

Dr. Özlem YILDIRIM

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

İlgi Alanı: Üveit, Tıbbi Retina, Glukom

E-mail: dryildirimoz@hotmail.com

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

İstatistik Danışmanı

Ahmet DİRİCAN

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

İngilizce Dil Editörü

Jacqueline Renee GUTENKUNST, Maryland, ABD

Yayın Kurulu

Özgül ALTINTAŞ,

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

Erdinç AYDIN,

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Atilla BAYER,

Göz Hastalıkları Kliniği, Dünyagöz Hastanesi, Ankara, Türkiye

Jose M. BENİTEZ-del-CASTILLO,

Madrid Complutense Üniversitesi, San Carlos Kliniği, Madrid, İspanya

M. Pınar ÇAKAR ÖZDAL,

Serbest Hekim, Ankara, Türkiye

Murat DOĞRU,

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

Ahmet Kaan GÜNDÜZ,

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

Elif ERDEM,

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

Ömer KARTI,

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Hastanesi, İzmir, Türkiye

Tero KİVELÄ,

Helsinki Üniversitesi, Helsinki Üniversite Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Helsinki, Finlandiya

Sibel KOCABEYOĞLU,

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

Anastasio G.P. KONSTAS,

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

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

Türk Oftalmoloji Derneği Adına İmtiyaz Sahibi

Ziya KAPRAN

Serbest Hekim, İstanbul, Türkiye

Yayınevi

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

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

E-mail: info@galenos.com.tr / Yayıncı Sertifika No: 14521

Baskı: Son Sürat Daktilo Dijital Baskı Merkezi Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.

Gayrettepe Mahallesi, Yıldızposta Caddesi, Evren Sitesi A Blok

No: 32 D: 1 - D: 3 34349 Beşiktaş, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 (212) 288 45 75 **E-posta:** info@sonsuratdaktilo.com

Baskı Tarihi: Şubat 2022 **Yayın Türü:** Yerel Süreli Yayın

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



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 çift-kör hakemlik ilkeleri ile değerlendirilerek kabul edilmiş eserleri yayınlar.

Dergi düzenli aralıklarla yılda altı sayı olmak üzere elektronik olarak yayınlanır, gereksinim duyulur ise özel sayılar da çıkartılır.

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/MEDLINE, PubMed Central (PMC), Web of Science-Emerging Sources Citation Index (ESCI), Scopus, TÜBİTAK/ULAKBİM, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Database, Gale, CINAHL, Proquest, Embase, British Library, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA** ve **Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenir.

Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmaları halka ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak açık erişim politikası uygulamaktadır.

Yazarlar ve telif hakkı sahipleri Türkiye Oftalmoloji Dergisi'nde yayınlanan makaleler için tüm kullanıcılara ücretsiz olarak erişim sağlanmasına izin vermektedirler.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) kurallarına dayanmaktadır. Açık Erişim, "(hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün), internet 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.

Bu çalışma, Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Telif Hakkı

Turkish Journal of Ophthalmology açık erişimli bir yayındır ve derginin yayın modeli Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) bildirgesine dayanmaktadır.

Yayınlanan tüm içeriklere <http://www.ofthalmoloji.org/> adresinden ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Derginin içeriği Creative Commons Atıf-Gayriticari (CC BY-NC-ND) 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır. Bu Açık Erişim lisansı kapsamında yazarlar, yazar ve orijinal kaynağa uygun şekilde atıfta bulunulması koşuluyla, herkesin makalenizin içeriğini ticari olmayan amaçlarla ücretsiz olarak kopyalayabileceğini, dağıtabileceğini kabul etmektedirler.

Yazarlar, makalenin yayına kabul edilmesi durumunda telif hakkını Türk Oftalmoloji Derneği'ne devretmeyi kabul ederler.

Abone İşlemleri

Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak <https://www.ofthalmoloji.org/> adresinden tam metin ulaşılabilir.

Yazışma Adresi

Baş Editör, Prof. Dr. Banu Bozkurt

E-posta: drbanubozkurt@yahoo.com

Türk Oftalmoloji Dergisi

Avrupa Konutları Kale, Maltepe Mah. Yedikule Çırpıcı Yolu Sk. 9. Blok No: 2 Kat:1 Ofis:1 Zeytinburnu-İstanbul-Türkiye

Sekreteryası: Selvinaz Arslan

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

Tel: +90 212 801 44 36 **Faks:** +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: www.ofthalmoloji.org

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editörüne yapılmalıdır

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-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. Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir ve Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.



TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

YAZARLARA BİLGİ

Türk Oftalmoloji Derneği'nin tek süreli yayın organı olan Türk Oftalmoloji Dergisi, Türkçe ve İngilizce dillerinde yazıları kabul eder. Her sayı Türkçe ve İngilizce dillerinde elektronik olarak yayınlanır.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalı ve kelimelerin Türkçe kullanılmasına özen gösterilmelidir.

Türk Oftalmoloji Dergisi makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Dergiye kabul edilen eserlerin özgün ve daha önceden başka ortamlarda yayınlanmamış olması esas alınır.

Hakemler tarafından kabul edilen yazıların Türkçe'den İngilizce'ye ya da İngilizce'den Türkçe'ye çevirisi dergimiz tarafından profesyonel çeviri hizmeti alınarak yapılır. Yayın öncesinde, çevirisi yapılan yazının onay süreci 3 gün içinde tamamlanır. Bu süre içinde sorumlu yazarından yanıt gelmeyen yazıların çeviri kontrolü editörler kurulu tarafından yapılır.

Türk Oftalmoloji Dergisi'nin kısaltması TJO'dur, ancak kaynaklarda kullanılırken Turk J Ophthalmol şeklinde belirtilmelidir. Uluslararası indekslerde ve veri tabanında, derginin adı Turkish Journal Ophthalmology, İngilizce kısaltması Turk J Ophthalmol olarak kaydedilmiştir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise TJO'ya aittir. Yazıların içeriklerinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yayın Hakları Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar.

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilen tüm yazılar 'iThenticate' programı ile taranarak intihal kontrolünden geçmektedir. İntihal taraması sonucuna göre yazılar red ya da iade edilebilir.

Türk Oftalmoloji Dergisi'nde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Yayın, doğrudan ya da dolaylı olarak ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla

ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Tüm yazarlar, editör ve editör yardımcıları ile bağımsız hakemler tarafından incelenir.

Türk Oftalmoloji Dergisi bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli yayın bir organdır. Makale baş editöre ulaştıncaya değerlendirilir ve bölüm editörüne gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 3 hakeme gönderir. Hakemler, yazının konusuyla ilgili dergide belirtilen hakemler ve yurt içi/dışı konu ile ilgili uzmanlar arasından seçilmektedir. Hakemler 2 hafta içinde makaleyi değerlendirmeyi kabul veya reddeder. Kabul etmeleri durumunda 3 hafta içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir. Ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışıyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, biyoistatistik uzmanı ve İngilizce dil uzmanının düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılırlar.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düğün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>),

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>),

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>),

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>),

Meta-analizlerin ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational

Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

GENEL KURALLAR

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://journalagent.com/tjo/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir. Bu sistem çevrim-içi yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE, PubMed ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2,5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1,5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda noktadan hemen sonra üst simge olarak belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde üst simge olarak yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kongrelerde sunulan bildiriler, basılmamış yayınlar, tezler, internet kaynaklı adresler, kişisel görüşme ya da deneyimler kaynak olarak belirtilmemelidir. Adı geçen kaynaklardan bahsedilmek isteniyorsa, yazıda geçtiği cümlelerin sonunda kaynak numarası belirtilmeden, açık yazı ile parantez içine alınarak kaynağın niteliği belirtilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kaynaklarda tüm yazarlar belirtilmelidir. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmalıdır.

Kaynak yazılımları için örnekler:

Dergi: Yazar(lar)ın soy isim(ler)i ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, makale başlığı, dergi adı (dergide belirtilen orijinal kısaltması), yıl, cilt ve sayfa numaraları.

Örnek: Collin JR, Rathbun JE. Involuntal entropion: a review with evaluation of a procedure. Arch Ophthalmol. 1978;96:1058-1064.

Kitap: Yazar(lar)ın soy isim(ler)i ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, basıldığı şehir, basım yeri, yayınevi, basım yılı ve sayfa numaraları.

Örnek: Herbert L. The Infectious Diseases (1st ed). Philadelphia; Mosby Harcourt; 1999;11;1-8.

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

YAZARLARA BİLGİ

Kitap bölümü: Yazar(lar)ın soy isim(ler)i ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, bölüm ve kısım, editörün(lerin) ismi, kitap adı, basım yeri, yayınevi adı, basım yılı, sayfa numaraları.

Örnek: O'Brien TP, Green WR. Periocular Infections. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases (4th ed). Philadelphia; W.B. Saunders Company;1998:1273-1278.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitap: Yazar(lar)ın/ editör(ler)in soy ismi ve isim(ler)inin ilk harfi, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, baskı sayısı, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar.

Örnek: Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997:145-210.

RESİM, TABLO, GRAFİK VE ŞEKİLLER

Tüm görsel materyaller metnin sonunda ayrı birer sayfa olarak hazırlanmalıdır. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Resimler: Resimlere metindeki geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğrafların ayrıntıları seçilmeli, JPEG formatında ve en az 300 piksel/inç olarak kaydedilmelidir.

Tablolar, Grafikler, Şekiller: Tüm tablolara, grafiklere ve şekillere metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır.

BİYOİSTATİSTİK

Araştırma bulgularının denetlenebilirliğini sağlamak için, araştırma düzeni, örneklem, yöntem, bilimsel yaklaşımlar ve uygulamalar tanımlanarak kaynakları sunulmalıdır.

Anlamlılık sınırı olarak seçilen "p" değeri ile birlikte uygun hata ve belirsizlik payları (güven aralıkları, vs) belirtilmelidir. Kullanılan istatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalı, kullanılan yazılım (software) belirtilmelidir. İstatistik terminolojisi (random, signifikant, korelasyon, vs.) istatistik dışı anlamlarda kullanılmamalıdır.

Verilerin ve analizin tüm sonuçları tablo, şekil veya grafik olarak "Bulgular" bölümünde, kullanılan biyoistatistiksel yöntemler ve uygulama ayrıntıları yazının "Gereç ve Yöntem" bölümünde veya ayrı bir başlık altında sunulmalıdır.

YAZI ÇEŞİTLERİ

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, özet, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, çalışmanın kısıtlılıkları, sonuç, teşekkür, kaynaklar, tablolar, grafikler, resimler//// bölümlerini içermelidir. Başlık, özet ve anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Makale yukarıda belirtilen yazım kuralları ile yazılı 16 A4 sayfasını aşmamalıdır.

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır;

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, boşluklar dahil 135 karakteri geçmemeli, kısaltma içermemelidir.

2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce), en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.

3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve başlı bulunduğu kurumlar.

4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.

5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

6. Baskı öncesi (preprint) arşivlerinde yayınlanmış makaleler için online erişim linki ve tarihi verilmelidir.

Özet: Yazının ana hatlarını içeren, en fazla 250 kelimedenden oluşan Türkçe özet ve %15 fazlasını geçmeyecek şekilde İngilizce özet olarak hazırlanmalıdır. Özet bölümünde kaynak gösterilmemeli, kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde özet 5 alt başlık olarak hazırlanmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özetin sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings"e (MESH) uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

Araştırma makalelerinde ana metin aşağıdaki başlıkları içermelidir;

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablo ve resimler numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir. Görsel materyallerin yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Genel Kurallar" başlığı altında bulunan "Resim, Tablo, Grafik ve Şekiller" bölümünde bulunmaktadır.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Bu bölümde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, başış ve diğer editöryel (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Genel Kurallar" başlığı altında bulunan "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 150 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış Türkçe özet ve %15 fazlasını geçmeyecek İngilizce özet ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Sunum metni, giriş, olgu sunumu, tartışma ve kaynaklardan oluşmalıdır. Metnin tümü yukarıda bahsedilen yazım kuralları çerçevesinde 5 (A4) sayfayı geçmemelidir.

Derlemeler

Derlemeler, klinik veya temel oftalmolojinin herhangi bir konusunu ele alabilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Derlemelerin çoğu davet ile hazırlanmaktadır ancak daveti olmayan derleme başvuruları da kabul edilmektedir. Derleme başvurusu yapılmadan önce konunun editör ile görüşülmesi önerilir. Güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine inceleyen yazılardır. Yazının ilk bölümünde Türkçe ve İngilizce başlık, özet, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Özet bölümü yapılandırılmamalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmelidir. Tüm 25 A4 sayfayı geçmemelidir.

Editöre Mektuplar

Oftalmoloji alanında güncel gelişmeleri, bilimsel ve sosyal yönden irdeleyen veya özellikle Türk Oftalmoloji Dergisi'nde yayınlanan yazılarla ilgili soru veya katkı içerikli 1000 kelimeyi geçmeyen ve kaynak belirten yazılar olmalıdır. Başlık ve özet bölümleri içermez. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

YAZIŞMA

Tüm yazışmalar dergi sekreterliğinin aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılmalıdır.

Türk Oftalmoloji Derneği

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 Faks: +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: : www.ofthalmoloji.org

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

İÇİNDEKİLER

Özgün Araştırmalar

- 1 Serebral Görme Bozukluğu Olan Bebeklerde Görsel Uyarılara Karşı Oluşan Davranışsal Karakteristik Özelliklerin Değerlendirilmesi
Deniz Altınbay, İbrahim Taşkın; Adana, Mersin, Ankara, Türkiye
- 8 Prostaglandin İlişkili Periorbitopatinin Tedavi Kesildikten Sonra Gerilemesi
Jose Manuel Abalo-Lojo, Pedro Vázquez Ferreira, Maria Knight Asorey, Aida Estévez Colmenero, Francisco Gonzalez; Santiago de Compostela, A Coruña, İspanya
- 13 Kafa İçi Basınç Artışı Olan Hastalarda Optik Sinir Kılıf Fenestrasyonunun Etkinliği
Sait Coşkun Özcan, Nedime Deveci, Deniz Özarlan Özcan, Feyza Önder; Hatay, İstanbul, Türkiye
- 18 Duane Sendromu'nda Pupilla Etkilenmiş Olabilir mi? Statik ve Dinamik Pupillometri Özellikleri
Hande Taylan Şekeroğlu, Mehmet Ali Şekeroğlu, Meltem Özgül Yılmazoğlu, Jale Karakaya; Ankara, Türkiye
- 23 Sempatik Oftalmi: Demografik Özellikleri, Klinik Bulguları ve Tedavi Sonuçları
Kübra Özdemir Yalçınsoy, Yasemin Özdamar Erol, Pınar Çakar Özdal; Ankara, Türkiye
- 30 Diyabetik Maküla Ödemli Tedavi Naif Gözlerde Ranibizumab veya Aflibercept Monoterapileri: Gerçek Yaşam Deneyiminde Birebir Karşılaştırma
Mahmut Kaya, Taylan Öztürk, Nilüfer Koçak, Betül Akbulut Yağcı, Ferdane Atas, Süleyman Kaynak; İzmir, Türkiye
- 37 Koryokapillaris Akım Boşluklarının Artefakt Çıkarılmış Kantitatif Analizi
M. Giray Ersöz, Mümin Hocoaoğlu, Işıl Sayman Muslubaş, Serra Arf, Erdost Yıldız, Murat Karaçorlu; İstanbul, Türkiye

Davetli Derleme

- 44 İnfantlarda Avasküler Periferik Retina
Şengül Özdek, Ece Özdemir Zeydanlı, Caroline Baumal, Sandra Hoyek, Nimesh Patel, Audina Berrocal, Ashley Lopez-Cañizares, Hasenin Al-Khersan, Shunji Kusaka, Fukutaro Mano, Subhadra Jalali, Domenico Lepore, Solmaz Akar; Ankara, İstanbul, Türkiye, Boston, Miami, Amerika Birleşik Devletleri, Osaka, Japonya, Haydarabad, Hindistan, Roma, İtalya

Olgu Sunumları

- 58 Argus II Retinal Protez İmplantasyonu Yapılan 3 Olgunun Uzun Dönem Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi
Dilek Güven, Eyüp Düzgün, Oğuz Kaan Kutucu, Cengiz Gül; İstanbul, Türkiye
- 67 Ototreffli Pterijyum Cerrahisinde Greft Taşımada Çift Takla Tekniği
Emrah Öztürk, Abuzer Gündüz; Malatya, Türkiye
- 70 Sfenoid Kemik Diplazisi: Glokomu Taklit Eden Kompresif Optik Nöropatilerin Nadir bir Nedeni
Pelin Kıyat, Dilek Top Kartı, Özgür Esen, Ömer Kartı; İzmir, Türkiye

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

EDITÖRDEN

İlk Bakışta 2023-1

Değerli Meslektaşlarımız,

6 Şubat Pazartesi günü meydana gelen iki büyük depremle sarsıldık. Aralarında çok değerli meslektaşlarımızın da bulunduğu binlerce insanımızı kaybettik. Yaramız büyük. Depremde hayatlarını kaybeden vatandaşlarımıza Allah'tan rahmet, ailelerine baş sağlığı ve yaralılarına acil şifalar diliyoruz.

Türk Oftalmoloji Dergisi 2023 yılının birinci sayısında, 7 özgün araştırma, 1 derleme ve 3 olgu sunumu yer almaktadır.

Altınbay ve Taşkın'ın düzenlediği "Serebral Görme Bozukluğu Olan Bebeklerde Görsel Uyarılara Karşı Oluşan Davranışsal Karakteristik Özelliklerin Değerlendirilmesi" başlıklı retrospektif çalışmada serebral görme bozukluğu olan bebeklerde görsel uyarılara karşı davranışsal karakteristik özellikler ve bu özelliklerin görülme sıklığı değerlendirilmiş ve olguların %84'ünde uzağı görmede zorluk, %72'sinde görsel gecikme, %69'unda hareket ihtiyacı, %69'unda görme kılavuzluğunda ulaşmanın yokluğu, %66'sında görsel karmaşıklıkta zorluk, %50'sinde görsel yenilikte zorluk, %50'sinde amaçsız bakış ve %47'sinde atipik görsel refleksler gözlenmiştir. Olguların %25'inde fiksasyon tespit edilemezken, beyin plastisitesi sayesinde görsel rehabilitasyona iyi cevapların alınabildiği ve bu kritik dönemin kaçırılmaması açısından, bebeklerde görsel uyarılara karşı oluşan davranışsal karakteristik özelliklerin tespitinin önemli olduğu vurgulanmıştır. (bakınız sayfa 1-7).

Abalo-Lojo ve ark, "Prostaglandin İlişkili Periorbitopatinin Tedavi Kesildikten Sonra Gerilemesi" başlıklı çalışmada prostaglandin ilişkili periorbitopati gelişen glokom hastalarının prostaglandin analogu göz damlasının kesilmesinden sonraki klinik seyirleri incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde tedavi edilen göz ile diğer göz arasında perioküler bölgede başta üst göz kapağı sulkusunun derinleşmesi ve göz kapağı yağ yastığının küçülmesi olmak üzere belirgin farklılıklar tespit edilirken, ilacın kesilmesinden bir yıl sonra bu bulgularda iyileşme gözlenmiştir. (bakınız sayfa 8-12).

Özcan ve ark'nın, "Kafa İçi Basınç Artışı Olan Hastalarda Optik Sinir Kılıf Fenestrasyonunun Etkinliği" başlıklı çalışmada, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, serebral venöz sinüs trombozu veya intrakraniyal kist nedeniyle kafa içi basınç artışı gelişmiş olan ve optik sinir kılıf fenestrasyonu (OSKF) uygulanan 17 hastanın 24 gözüne ait tıbbi kayıtlar incelenmiş, tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında tedavi sonrası 3. ayda, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 20 (%83,3) gözde iyileşme gözlenmiştir. Görme alanı ortalama standart

sapmasında 10 gözde (%90,9) iyileşme tespit edilirken, tüm gözlerde optik disk ödeminin gerilediği izlenmiştir. Yazarlar OSKF'nin artmış kafa içi basıncı nedeniyle ilerleyici görme kaybı olan hastalarda görsel fonksiyonlara yararlı etkileri olduğu sonucuna vardıklarını ifade etmişlerdir. (bakınız sayfa 13-17).

Şekeroğlu ve ark, "Pupilla Duane Sendromu'nda Etkilenmiş Olabilir mi? Statik ve Dinamik Pupillometri Özellikleri" başlıklı çalışmalarında Duane sendromlu (DS) hastalarda statik ve dinamik pupillometri özelliklerini incelemiş ve sağlıklı gözler ile karşılaştırmışlardır. Tek taraflı izole DS'si olan ve daha önce hiç göz cerrahisi geçirmemiş hastaların dahil edildiği bu çalışmada, kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada statik ve dinamik pupillometri parametrelerinin hiçbirinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonuçları ışığında, DS'de pupillanın etkilenmediğini ifade eden yazarlar, farklı yaş ve DS tiplerini içeren veya izole olmayan DS'li hastaların yer aldığı daha geniş çalışmaların farklı bulguları ortaya çıkarabileceğini vurgulamışlardır. (bakınız sayfa 18-22).

Özdemir Yalçınsoy ve ark, "Sempatik Oftalmi: Klinik ve Demografik Özellikleri, Tedavi Sonuçları" başlıklı çalışmalarında, sempatik oftalmi tanısıyla izlenen 14 hastanın kayıtlarını, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini, detaylı oftalmolojik muayenesini, optik koherens tomografisi (OKT), derin görüntüleme-OKT ve fundus floressein anjiyografi bulguları ile tedavi yaklaşımlarını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Ortalama takip süresinin 55,1±48,7 ay olduğu çalışmada 10 hastada (%71) oküler travma, 4 hastada (%29) oküler cerrahi öyküsü tespit edilmiştir. Optik disk ödemi (%36) ve eksudatif retina dekolmanı (%36) saptanan hastaların tedavisinde 8 hastaya (%57) yüksek doz sistemik kortikosteroid, 7 hastaya (%50) azatiyoprin, 7 hastaya (%50) azatiyoprin ve siklosporin ve 3 hastaya (%21) anti-tümör nekrozis faktörü ajan tedavisi uygulanmıştır. Takiplerde 4 hastada (%29) nüks görüldüğü ifade edilen bu çalışma konuyla ilgili hekimler için oldukça faydalı olacaktır. (bakınız sayfa 23-29).

Kaya ve ark'nın "Diyabetik Maküla Ödemli Tedavi Naif Gözlerde Ranibizumab veya Aflibercept Monoterapileri: Gerçek Yaşam Deneyiminde Birebir Karşılaştırma" başlıklı retrospektif kohort çalışmada diyabetik maküla ödemli gözler ranibizumab (308 göz) monoterapisi uygulanan ya da aflibercept (204 göz) monoterapisi uygulananlar olmak üzere iki grupta değerlendirilmiş ve pro re nata protokolüne göre uygulanan ranibizumab ve aflibercept monoterapileri arasında, aflibercept kolunda biraz daha iyi fonksiyonel ve anatomik prognoz eğilimi olmasına rağmen, 12 aylık takipte görsel sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (bakınız sayfa 30-36).

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

EDITÖRDEN

Ersöz ve ark'nın, "Koryopakillaris Akım Boşluklarının Artefakt Çıkarılmış Kantitatif Analizi" başlıklı çalışmasında, vitreus opasiteleri, retina pigment epiteli altı sıvı ve birikintileri ve subretinal sıvı nedeniyle oluşan artefaktları dış retinanın en-face OKT görüntüsünün eşiklenmesi yoluyla çıkarabilen yeni bir OKT anjiyografi (OKTA) görüntü işleme stratejisiyle koryopakillaris akım boşluklarını (KAB) araştırmak amaçlanmıştır. Önerilen strateji kullanılarak elde edilen KAB sayısı, ortalama alanı ve maksimum alanı ve perfüze olmayan koryopakillaris alanının yüzdesi, karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Literatürde ilk defa tarif edilen bu yeni artefakt çıkarma stratejisinin, subretinal sıvı, drusen, drusen benzeri birikintiler ve pigment epitel dekolmanı olan gözlerde KAB'nın değerlendirilmesi için kullanılabilmesi vurgulanmıştır. (bakınız sayfa 37-43).

Özdek ve ark'nın "İnfantlarda Avasküler Periferik Retina" başlıklı derlemesinde bebeklerde avasküler periferik retinanın, birçok pediatrik retinal vasküler hastalığın ortak bulgusu olarak ortaya çıkabildiği ve tanısının güç olduğu vurgulanmıştır. Prematüre retinopatisinden, ailesel eksüdatif vitreoretinopati, Coats hastalığı, inkontinentia pigmenti, Norrie hastalığı ve persistan fetal damar sendromuna ve diğer nadir hematolojik durumlara ve telomer bozukluklarına kadar avasküler periferik retina ayırıcı tanısında yer alan her bir hastalığın temel özelliklerinin detaylı bir şekilde işlendiği bu derlemeye yurt dışından da konusunda uzman çok değerli hekimlerin yazar olarak katkı yaptığı görülmektedir. (bakınız sayfa 44-57).

Olgu sunumları bölümündeki ilk olgu Güven ve ark. tarafından "Argus II Retinal Protez İmplantasyonu Yapılan 3 Olgunun Uzun Dönem Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi" başlığı ile sunulmuş olup, çalışmada,

görme düzeyi ışık persepsiyonu ve projeksiyonu olan ve gözlerine Argus II retinal protez implantasyonu yapılmış, son evre retinitis pigmentosa 3 hastanın uzun dönem klinik sonuçları değerlendirilmiştir. (bakınız sayfa 58-66).

Öztürk ve Gündüz tarafından kaleme alınan "Otogreftli Pterijyum Cerrahisinde Greft Taşımada Çift Takla Tekniği" başlıklı olgu sunumunda ise pterijyum cerrahisinde otogreftin sütürasyonunu kolaylaştırmak ve ameliyat sırasında doğru greft oryantasyonu sağlamak için yeni bir otogreft taşıma tekniği kullanılan iki hastanın klinik sonuçları sunulmuş ve tarif edilen yeni tekniğin otogreftin kolay taşınmasına ve doğru yönlendirilmesine katkı yaptığı ifade edilmiştir. (bakınız sayfa 67-69).

Kıyat ve ark'nın "Sfenoid Kemik Diplazisi: Glokomu Taklit Eden Kompresif Optik Nöropatilerin Nadir bir Nedeni" başlıklı olgu sunumunda, optik sinire bası yapan sfenoid displazi nedeniyle tek gözde glokomu taklit eder biçimde optik disk çukurlaşması olan 45 yaşında bir kadın hasta tanımlanmış ve optik diskte çukurlaşmaya neden olan kompresif etiyolojilerin glokom ayırıcı tanısında yer almasının önemi vurgulanmıştır. (bakınız sayfa 70-73).

Bu sayımızda yayınlanan makalelerin ilginizi çekeceğini ve okumaktan keyif alacağınızı umuyoruz.

Saygı ve Sevgilerimizle,

Editöryel Kurul Adına
Dr. Hakan Özdemir



Serebral Görme Bozukluğu Olan Bebeklerde Görsel Uyarılara Karşı Oluşan Davranışsal Karakteristik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Behavioral Characteristics in Response to Visual Stimuli in Infants with Cerebral Visual Impairment

Deniz Altınbay*,**,***, İbrahim Taşkın*

*Özel Nivgöz Merkezi, Adana, Türkiye

**Toros Üniversitesi SHMYO Optisyenlik Programı, Mersin, Türkiye

***Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Serebral görme bozukluğu (SGB) olan bebeklerde görsel uyarılara karşı oluşan davranışsal karakteristik özellikleri ve bu özelliklerin görülme sıklıklarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 2019-2021 tarihleri arasında az görme birimine yönlendirilen ve demografik özellikleri, sistemik bulguları, standart ve fonksiyonel görme muayenesi ile SGB tanısı alan, 8-37 aylık arasındaki 32 bebek değerlendirildi. SGB olan bebeklerde görsel uyarılara karşı oluşan ve Roman-Lantzy tarafından tanımlanan davranışsal karakteristik on özelliğin, olgularımızdaki görülme sıklığı araştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaş $23,46 \pm 11,45$ ay, ortalama doğum ağırlığı 2.550 ± 944 g ve ortalama doğum haftası $35,39 \pm 4,68$ hafta idi. Olguların %22'sinde hipoksik iskemik ensefalopati, %59'unda prematürite, %16'sında periventriküler lökomalazi, %25'inde serebral palsi, %50'sinde epilepsi, %68,7'sinde strabismus mevcuttu. Fiksasyon için renk tercihi %40 olguda, görme alan tercihi %46 olguda gözlemlendi. En sık tercih edilen renk kırmızı (%69), en sık tercih edilen görme alanı sağ görme alanı (%47) idi. Olguların %84'ünde uzağı görmeye zorluk, %72'sinde görsel gecikme, %69'unda hareket ihtiyacı, %69'unda görme kılavuzluğunda ulaşmanın yokluğu, %66'sında görsel karmaşıklıkta zorluk, %50'sinde görsel yenilikte zorluk, %50'sinde ışığa bakış, amaçsız bakış ve %47'sinde atipik görsel refleksler gözlemlendi. Olguların %25'inde fiksasyon yoktu.

Sonuç: SGB olan bebeklerin çoğunda görsel uyarılara karşı oluşan davranışsal karakteristik özellikler gözlemlendi. Bu karakteristik özelliklerin göz hekimleri tarafından bilinmesi ve tanınması, erken dönemde teşhisin konmasına, görsel rehabilitasyon için yönlendirilmesine ve rehabilitasyon tekniklerinin planlanmasına yardımcı olacaktır. Beyin plastisitesinin olduğu ve görsel rehabilitasyona iyi cevapların alınabildiği bu kritik dönemin kaçırılmaması açısından bu karakteristik özelliklerin önemli olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Serebral görme bozukluğu, kortikal görme bozukluğu, az görme, görsel rehabilitasyon, görme bozukluğu

Abstract

Objectives: To evaluate the behavioral characteristics of infants with cerebral visual impairment (CVI) in response to visual stimuli and the frequency of these features.

Materials and Methods: In this retrospective study, 32 infants aged 8-37 months who were referred to the low vision unit in 2019-2021 and diagnosed with CVI based on their demographic characteristics, systemic findings, and standard and functional visual examinations were evaluated. The frequency of ten behavioral characteristics exhibited by infants with CVI in response to visual stimuli as defined by Roman-Lantzy was examined in the patients.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Deniz Altınbay, Özel Nivgöz Merkezi, Adana, Türkiye

E-posta: enizaltinbay01@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3976-4361

Geliş Tarihi/Received: 29.12.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.04.2022

Cite this article as: Altınbay D, Taşkın İ. Evaluation of Behavioral Characteristics in Response to Visual Stimuli in Infants with Cerebral Visual Impairment. Turk J Ophthalmol 2023;53:1-7

Results: The mean age was 23.46±11.45 months, the mean birth weight was 2,550±944 g, and the mean gestational age at birth was 35.39±4.68 weeks. There was hypoxic-ischemic encephalopathy in 22%, prematurity in 59%, periventricular leukomalacia in 16%, cerebral palsy in 25%, epilepsy in 50%, and strabismus in 68.7% of the patients. Color preference for fixation was observed in 40% and visual field preference was observed in 46% of the patients. The most preferred color was red (69%) and the most preferred visual field was right visual field (47%). Difficulty with distance viewing was observed in 84% of patients, visual latency in 72%, need for movement in 69%, absence of visually guided reach in 69%, difficulty with visual complexity in 66%, difficulty with visual novelty in 50%, light-gazing/nonpurposeful gaze in 50%, and atypical visual reflexes in 47%. There was no fixation in 25% of the patients.

Conclusion: Behavioral characteristics in response to visual stimuli were observed in most infants with CVI. Knowing and recognizing these characteristic features by ophthalmologists will assist in early diagnosis, referral to visual habilitation, and planning habilitation techniques. These characteristic features are important in order to not miss this critical period in which the brain is still plastic and good responses to visual habilitation can be obtained.

Keywords: Cerebral visual impairment, cortical visual impairment, low vision, visual habilitation, visual impairment

Giriş

Serebral görme bozukluğu (SGB), retro-kiazmal görme ve görmeyle ilişkili yolların hasarı sonucunda oluşan bir işlevsel görme eksikliğidir.^{1,2,3} Gelişmiş ülkelerde çocuklardaki az görmenin en sık sebebidir ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı giderek artmaktadır.^{2,4,5,6,7} Yenidoğan bakım hizmetlerinin artması, erken doğan bebeklerin yaşatılabilmesi ve infertilite tedavisi ile çoğul gebeliklerin artması gibi pek çok sebebin SGB görülme sıklığını artırdığı düşünülmektedir.^{2,3,8}

SGB ile kortikal görme bozukluğu literatürde genellikle birbiri yerine kullanılsa da SGB'de olguların çoğunda etkilenme korteks ile sınırlı değildir. Bu yüzden "serebral görme bozukluğu" ifadesinin daha doğru olduğu düşünülmektedir.^{1,3,8,9} Ayrıca hemen hemen tüm olgularda bir miktar görme olduğu için kortikal körlük yerine kortikal görme bozukluğu ifadesinin daha uygun olacağı belirtilmektedir.¹⁰

SGB'de en sık neden perinatal ve postnatal hipoksik iskemik ensefalopatidir.^{1,2,3,9,11} Beyinde postgenikülat görsel yollarda hasar vardır.^{1,2,3} Algısal görsel sistem, yani görüleni anlama yeteneğinde etkilenme vardır. Hasar, beynin görme yolları ve görsel bilgiyi işleme merkezlerindedir. Görsel bilgiyi işleme merkezlerinden dorsal akım (okspitoparietal yolak) "nerede" yolağı, ventral akım (okspitotemporal yolak) "ne" yolağı olarak bilinmektedir. Bu yolaklarda bozulma olduğunda, objeleri ve nesnelere tanıma, karmaşık ortamda nesnelere bulma, uzayda yönelim ve algısal görme bozuklukları oluşmaktadır.^{2,3,12}

Görme bozukluğunun bilateral olması, standart oftalmolojik muayenede oküler yapıların genellikle normal olması ya da derin görme kaybını açıklayacak kadar bir patoloji tespit edilememesi ve altta yatan serebral bir patoloji olması bize SGB'yi düşündürür.^{1,2,3} Tanı koymak için standart bir protokol yoktur. Beyin, gözden daha çok etkilenmiştir ve genelde görme bozukluğu dışında ek sistemik sorunlar mevcuttur.^{2,3,10} Serebral hasarı göstermede bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri gibi standart yapısal beyin görüntüleme teknikleri SGB tanısını koymada bize yardımcıdır. İşlevsel görmenin değerlendirilmesinde ise fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri ve difüzyon tensör MRG yöntemleri gibi yeni görüntüleme yöntemleri beyindeki yapı-fonksiyon ilişkisi hakkında bize daha fazla bilgi sağlayabilir.¹¹

SGB şüphesi olan olgularda ilk değerlendirmede standart oftalmolojik muayene yapılarak gerekiyorsa kırma kusuru ve

akomodasyon eksikliği düzeltilmelidir.² Ancak standart görme muayenesi yapmak her zaman mümkün değildir ve SGB'nin şiddetini belirlemek için yeterli değildir.¹³ Bu olgularda görsel ve davranışsal tepkilerin gözlenmesi özellikle konuşma öncesi ve konuşma yetenekleri sınırlı olan olgularda görsel sistemi değerlendirmenin en uygun yöntemi olarak kabul edilmektedir.¹⁴

Roman-Lantzy¹⁵ tarafından SGB'li olgularda görsel uyaranlara karşı oluşan davranışsal karakteristik on tane özellik tanımlanmıştır. SGB'de görülen karakteristik özellikler, beyinde etkilenen bölgeye göre değişebilir. Oksipitoparietal yolak ve periventriküler beyaz cevher hasarı sonucu oluşan dorsal akım disfonksiyonunun, hareket algılama bozukluğuna, kompleks ortamlarda görme zorluğuna ve uzağı görmede zorluğa sebep olduğu,¹⁶ oksipitotemporal yolak bozukluklarına bağlı ventral akım disfonksiyonunun, görsel hafızayı etkilediği ve objeleri tanımda ve görsel yeniliklerde zorlanmaya sebep olduğu¹⁷ ve özellikle prematürelde karşılaştığımız periventriküler lökomalazinin (PVL) lateral ventriküllerde genişleme yaparak optik radyasyonun üst liflerine hasar verdiği ve binoküler alt görme alanı defektine sebep olduğu bildirilmiştir.^{17,18} Görme kılavuzluğunda uzanmanın ise görsel sistemin hem dorsal hem de ventral akımındaki fonksiyon bozukluklarına işaret edebildiği ifade edilmiştir.³ Muayenede bu özelliklerin araştırılması, tanının atlanmaması ve erken dönemde müdahale edilmesi için önemlidir. Ancak SGB'li olgularda, bazen gösterilen hedefe, bazen bulunulan ortama bazen de bebeğe ait faktörlere bağlı alınan cevaplarda tutarsızlık görülebilir.^{2,3,15,19,20} Bu yüzden bu davranışsal karakteristik özellikler açısından hekim tarafından yapılan işlevsel görme muayenesi ile elde edilen bilgiler, ebeveynin gözlemlerinden alınan bilgilerle birlikte değerlendirilmelidir.^{2,3,11,15,19}

Görme duyusu, beynin plastisitesinden dolayı öğrenilebilir ve geliştirilebilir bir duyuudur.^{21,22} SGB'de işlevsel görme ve yaşam kalitesi düşer.^{10,23} Bu yüzden mümkün olan en kısa zamanda tanı konmalı ve görsel rehabilitasyon başlanmalıdır.^{2,3} Erken dönemde yapılacak görsel rehabilitasyonla, SGB olan olgularda görsel potansiyel daha üst düzeye çıkarılabilir.^{2,3,10,16,21,24} Planlanan görsel rehabilitasyon, multidisipliner ve bireyselleştirilmiş olmalı, kullanılacak yöntemler etkilenme derecesine göre bireye özgü planlanmalıdır.^{2,3,19,25} Özellikle eğer varsa, fiksasyon için tercih edilen renk ve görme alanı belirlenmelidir.^{3,19} SGB'de, kalabalıklaşmayı en aza indiren, basitleştirilmiş görsel bir ortamda odaklanma ve takip çalışmaları ile bu olgularda görsel

dikkatin artırılabilirdiği^{1,3,26} ve bu amaçla renkli, yüksek kontrastlı ve hareketli nesnelerin kullanılabilirdiği bildirilmiştir.^{3,25,26}

Bu çalışmada amacımız, SGB tanısı konulan bebeklerde gözlenen davranışsal karakteristik özellikleri ve bu özelliklerin görülme sıklıklarının değerlendirmektir. SGB'de görsel uyarılara karşı oluşan davranışsal karakteristik özellikleri araştıran çalışmalar literatürde sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu kesitsel retrospektif klinik çalışmanın etik kurulu Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 02.12.2021/1655). Çalışmanın tüm adımları ve prosedürleri Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi ve katılımcıların ebeveynlerinden aydınlatılmış onam formları alındı.

Çalışmaya Ağustos 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında az görme birimine başvuran 8-37 aylık arasında 32 SGB'li bebek dahil edildi. Ayrıntılı prenatal, perinatal ve postnatal anamnez alındıktan sonra standart ve işlevsel oftalmolojik muayene yapıldı. Pediyatrik nöroloji tarafından refere edilmeyen, kendisi direkt başvuran tüm olgulardan pediyatrik nöroloji konsültasyonu istendi. Toplanan tüm veriler eşliğinde tek göz hekimi (D.A.) tarafından SGB tanısı kondu. Ebeveynler, SGB karakteristikleri açısından bilgilendirildi ve bebeklerini 1 hafta gözlemedikten sonra kontrole gelmeleri istendi. Ebeveynler, göz hekimi (D.A.) tarafından bu karakteristik özellikler açısından sorgulandı.

Bu çalışmada SGB'li olgularda Roman-Lantzy¹⁵ tarafından SGB'ye özgü tanımlanmış davranışsal karakteristik on tane özellik değerlendirildi. Tanımlanan bu özellikler fiksasyon için renk tercihi, fiksasyon için görme alan tercihi, uzağı görmede zorluk, atipik görsel refleksler (göz kırpma ve tehdite yanıt reflekslerinin tam gelişmemesi), görsel yeniliklerde zorluk, görsel gecikme, görmeyi başlatmada hedefi hareket ettirme ihtiyacı, görme kılavuzluğunda ulaşmanın olmaması, görsel kompleksitede zorluk, ışığa bakma ve amaçsız bakıştır. Bu on karakteristik özelliği sorgulamak için 0-3 yaşa özel standardize bir soru formu yoktur. Biz bu olgulara her bir karakteristik için basit bazı sorular sorduk. Örneğin; renk tercihi için "Bebeğiniz oyuncaklara ya da bir objeye bakarken herhangi bir renge karşı daha çok ilgi duyuyor mu?", görme alanı tercihi için "Bebeğinize bir oyuncak gösterdiğinizde başka bir taraftan bakıyor mu? Başını sağa, sola vb çeviriyor mu?", uzağı görmede zorluk için "Sizi ne kadar uzaktan fark ediyor?", yeniliklerde zorluk için "Yeni bir oyuncak aldığınızda hemen oynar mı?", görsel gecikme için "Oyuncağı, biberonu görmesinde gecikme var mı?", hareket ihtiyacı için "Oyuncağı görmediğinde salladığınızda gördüğü oluyor mu?", görme kılavuzluğunda hedefe ulaşmanın olmaması için "Gösterdiğiniz oyuncuğa hemen uzanır mı?" görsel kompleksitede zorluk için "Eviniz kalabalık olunca, akrabalarınız, komşularınız vb. geldiğinde huzursuzlanır mı?", ışığa bakış için "Evinizde tavandaki lambaya vb. uzun süre bakar mı?" sorularını sorduk.

Roman-Lantzy¹⁹ tarafından SGB, faz 1, faz 2 ve faz 3 olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Faz 1 ilk fazdır. Bakış fazıdır. Bu fazda çocuk objelere bakmak için görme duyusunu kullanmaya başlar. Objelerin rengi, büyüklüğü ve şekli bu fazda çok önemlidir. Faz 2'de bakış daha fonksiyonelleşir. Görmesini kullanarak objeye veya ışığa uzanma vardır. Faz 3'te artık görsel çözümler olur. Bu fazda karakteristik özellikler daha az belirgindir ve görme gelişmiştir.¹⁹ SGB'li olguların fazlarını tespit etmek için multidisipliner bir yaklaşım ve özel eğitim gereklidir. Bu yüzden çalışmamızdaki olgular, fazlarına göre gruplandırılmadı.

Muayene sırasında, görme duyusu dışındaki duyuların uyarılmamasına, yaşa ve SGB şiddetine uygun obje (çeşitli renklerde toplar) seçilmesine, bebeğin kendisine, bulunduğu ortama ve seçilen objeye göre değişebilen görsel cevaplardaki tutarsızlıklara ve altta yatan nörolojik defisitlere dikkat edildi. Bazı hastalarda objeye uzanma hareketi, obje görülemediği için değil, üst ekstremitedeki motor fonksiyon kayıplarından dolayı yapılamamaktadır. Bu duruma dikkat edilerek eşlik eden serebral palsi, hemipleji vb. nedenle uzanma hareketini yapamayanlar çalışmadan dışlandı. SGB'de fiksasyonda gecikme olabildiğinden dolayı bebeğe odaklanabilmesi için muayene sırasında yeterli süre (en fazla 3 dakika) tanındı.

SGB'de uzağı görmede zorluğu değerlendirmek için, standart objektif görme keskinliği muayene yöntemleri (tercihli bakış testleri, optokinetik nistagmus, görsel uyarılmış potansiyel vb.) yeterli ve güvenilir değildir.¹³ Göz hekimi tarafından bebeğin belirli uzaklıktaki görsel uyarılara olan davranışsal cevaplarının da değerlendirilmesi gereklidir. Çalışmamızda fiksasyonu olmayan bebeklerin uzağı görmede zorluk yaşadıkları kabul edildi. Fiksasyonu olan bebeklere ise belirli uzaklıklarda (50 cm, 1 metre, 1,5 metre, 2 metre ve 3 metre) renkli toplar (eğer renk tercihi varsa tercih ettiği renk, renk tercihi yoksa kırmızı renk ve öncelikle 9 cm'lik top) gösterilerek, bebeklerin hedefe odaklanmaları ve hedefi takip etmeleri değerlendirildi. Fiksasyonu olup, 3 metreden daha yakın mesafede gösterilen hedefi takip edemeyenlerin uzağı görmelerinin yetersiz olduğu kabul edildi.¹⁷

Renk tercihini belirlemek için özellikleri büyüklük, parlaklık ve şekil açısından aynı, sadece renkleri farklı olan toplar kullanıldı.^{2,15,19} Bu amaçla 0-5 yaş için üretilmiş, 6 cm ve 9 cm boyutlarında, kırmızı, sarı, mavi ve yeşil renkli plastik havuz toplarından her renk için iki boyut olmak üzere toplam 8 top kullanıldı.

Çalışmaya, ebeveynleri tarafından veya pediyatrik nöroloji tarafından az gördüğü ifade edilen, 8-37 aylık arasında olan, göz muayenesinde oküler yapıları normal ya da görme bozukluğunu açıklayacak kadar derin bir oküler patolojisi olmayan, pediyatrik nöroloji tarafından beyin hasarı tespit edilen, SGB tanısı konulan 32 bebek dahil edildi. Sekiz aydan küçük ve 37 aydan büyük bebekler, görme azlığını açıklayacak oküler patolojisi bulunanlar, pediyatrik nöroloji tarafından değerlendirilmeyenler, beyin hasarından dolayı iki kolunda da kuvvet kaybı olup objeye uzanma hareketini motor kayıptan dolayı yapamayanlar ve 1 haftalık gözlem sonrası kontrole gelmeyenler çalışmadan çıkartıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics versiyon 20,0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Olguların 10'u kız, 22'si erkekti. Ortalama yaş $23,46 \pm 11,45$ ay, ortalama doğum ağırlığı 2.550 ± 944 g, ortalama doğum haftası $35,39 \pm 4,68$ hafta idi. On dokuz (%59) olguda prematürite (37 hafta ve altı), 7 (%22) olguda hipoksik iskemik ensefalopati, 5 (%16) olguda PVL, 3 (%9,4) olguda hidrosefali, 2 (%6) olguda intrakraniyal hemoraji, 1 (%3) olguda neonatal hipoglisemi vardı. Olguların 16'sında (%50) ilaç kullanımını gerektiren epilepsi, 8'inde (%25) serebral palsi klinik tabloya eşlik ediyordu.

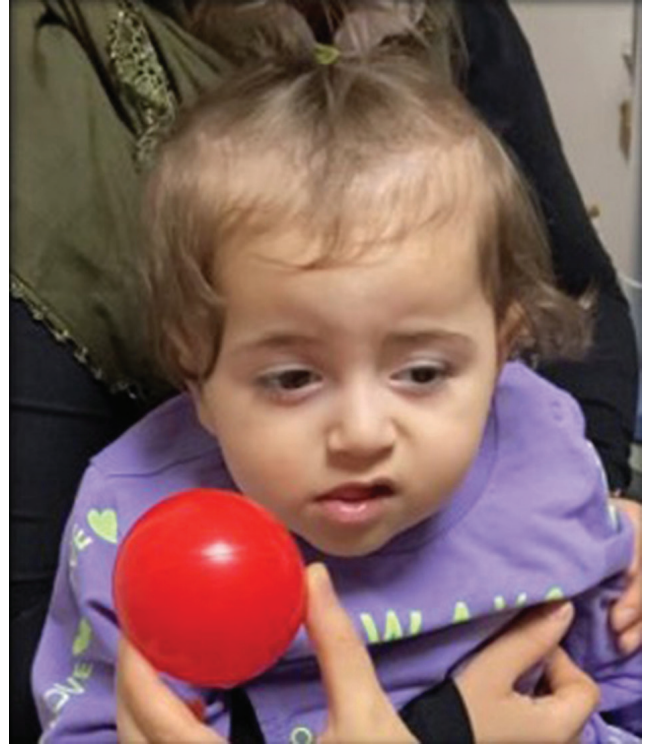
Göz muayenesi sonucunda olguların 8'inde (%25) nistagmus, 22'sinde (%68,7) şaşılık (19'u [%86,3] ezotropya, 3'ü [%13,7] ekzotropya) ve 13'ünde (%40) optik diskte solukluk olduğu görüldü. Sekiz (%25) olguda fiksasyon yoktu (Resim 1). Fiksasyonu olanlar için ortalama fiksasyon süresi $6,25 \pm 6,83$ saniye olarak bulundu.

Olgulardaki görsel uyarana karşı oluşan SGB'ye özgü davranışsal karakteristik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların 14'ünde (%43) fiksasyon 5 saniyenin üstünde, 5'inde (%15) 10 saniyenin üstünde idi. On üç (%40) olguda fiksasyon için renk tercihi olduğu, 15 (%46) olguda görme alan tercihi olduğu görüldü. Fiksasyon için 9 (%69) olguda kırmızı, 3 (%23) olguda sarı renk, 7 (%47) olguda sağ görme alanı, 5 (%33) olguda sol görme alanı, 2 (%13) olguda üst görme alanı tercihi vardı. Alt görme alanını tercih eden olgu yoktu.

Tartışma

SGB olan olgularda işlevsel görme muayenesi ve ebeveyn gözlemleri SGB tanısını ve şiddetini belirlemede ve uygulanacak görsel rehabilitasyon tekniklerinin planlamasında yol göstericidir.^{2,3,13,15,19} Bu çalışmada SGB'li bebeklerde, görsel uyarılara karşı oluşan ve Roman-Lantzy¹⁵ tarafından tanımlanmış davranışsal karakteristik on tane özellik değerlendirildi ve bu karakteristik özelliklerin SGB'li olgularda %40-84 arasında görüldüğü gözlemlendi. Olguların %40'unda fiksasyon için renk tercihi olduğu ve en sık tercih edilen rengin kırmızı renk (%69) olduğu, olguların %46'sında fiksasyon için görme alanı tercihi olduğu ve en sık periferik görme alanının (%80) tercih edildiği gözlemlendi. Olguların %25'inde fiksasyon tespit edilemedi.

Literatürde SGB'de en sık neden perinatal hipoksi ve iskemi olarak bildirilmiştir.^{9,11,24} SGB'de hipoksik iskemik ensefalopati oranı Huo ve ark.²⁴ tarafından %22, Chong ve Dai⁹ tarafından %25 oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada benzer şekilde SGB etiolojisindeki en sık neden hipoksik iskemik ensefalopati (olguların %22'sinde) olarak bulundu. Altta yatan hipoksi ve iskemiden dolayı SGB'ye sıklıkla serebral palsi, epilepsi gibi nörolojik sorunların eşlik ettiği^{3,10,11,24,27} ve SGB'li



Resim 1. Serebral görme bozukluğunda fiksasyonun olmaması

Tablo 1. Serebral görme bozukluğu olan olgularda görsel uyarılara karşı oluşan karakteristik özelliklerin görülme sıklıkları

Davranışsal karakteristikler	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Renk tercihi	13	40
Görme alan tercihi	15	47
Uzağı görmede zorluk	27	84
Atipik görsel refleksler	15	47
Görsel yeniliklerde zorluk	16	50
Görsel gecikme	23	72
Görmeyi başlatmada hareket ihtiyacı	21	69
Görme kılavuzluğunda ulaşmanın olmaması	21	69
Görsel kompleksitede zorluk	21	66
Işığa bakma, amaçsız bakış	16	50

olgularda serebral palsi oranının %26-%47,7 arasında olduğu bildirilmiştir.^{24,28,29} Huo ve ark.²⁴ tarafından olgularının %53'ünde epilepsinin, %26'sında serebral palsinin kronik kortikal görme bozukluğuna eşlik ettiği bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların %50'sinde epilepsi, %25'inde serebral palsi mevcuttu. Serebral palsi için prematüritenin önemli bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir.^{30,31} Çalışmamızda SGB'li olguların %59'unun prematür olması, SGB'ye serebral palsinin eşlik ettiği olgularda ise %75'inin prematüre olması bu ifadeyi desteklemektedir. Ortalama doğum haftası tüm olgular için $35,39 \pm 4,68$ iken, serebral palsinin eşlik ettiği olgularda $32,35 \pm 5,44$ olarak bulundu. Prematüre olan olguların

%26'sında prematüreye bağlı PVL mevcuttu. Özellikle doğum haftası 24 hafta ile 34 hafta arası olan prematür bebeklerde doğum hareketinin periventriküler alana zarar vererek PVL'ye yol açtığı⁸ ve özellikle optik radyasyonun üst liflerini etkileyerek SGB'ye neden olduğu bildirilmiştir.^{32,33}

Beyin plastisitesinden dolayı SGB'de görsel iyileşmenin olabileceği bildirilmiştir.^{2,3,10,16,21,24} Malkowicz ve ark.³⁴ yaptıkları kohort çalışmasında 1-13 yaş arası 21 kortikal görme kaybı olan çocuğa ev programı vermişler, 4-6 ay takip etmişler ve bu programın beyin nöroplastisitesi üzerindeki etkisini MRG ve BT taramaları ile incelemişlerdir. Sonuçta kortikal görme kaybı olan bu çocuklarda görsel iyileşme ve reintegrasyon olduğunu, beyin plastisitesinin korunduğunu ve plastisite ile görsel becerilerin geliştirilebileceğini ifade etmişlerdir. Ancak yaşın, SGB'de prognostik bir faktör olduğu unutulmamalıdır. Özellikle tanının 3 yaşından sonra konması prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu yüzden mümkün olan en kısa zamanda tanı konmalı ve erken dönemde görsel rehabilitasyon başlanmalıdır.^{16,24,35,36}

Görsel işlevlerin artırılması için yapılacak olan bu eğitimler, çocuğun bireysel ihtiyaçlarına göre planlandığında daha verimli olmaktadır.^{2,37} Bu aşamada SGB'de gözlenen davranışsal karakteristik özellikler bize yardımcı olur.^{3,13,15,19,25} Bu özelliklerin varlığına göre bebeğin/çocuğun SGB'den etkilenme durumu belirlenerek SGB şiddetine ve olgunun yaşına göre planlanmış sistematik görsel uyarılarla görme duyusu geliştirilmeye çalışmalıdır.^{2,3} Görsel rehabilitasyon planlanmadan önce bu karakteristik özellikler değerlendirilmeli, varsa ve tespit edilebilirse özellikle renk tercihi ve görme alan tercihi eğitim sırasında kullanılmalıdır.^{3,19,25}

SGB'de gözlenen davranışsal karakteristik özellikler ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır.^{15,18,19,25} SGB'li olgularda çok geniş bir serebral hasar yoksa renk görmeye özgü kortikal alanlar genellikle korunmaktadır ve renk görme genellikle normaldir.^{25,26} Fakat fiksasyon için renk tercihleri vardır.¹⁷ Renkleri tanıma yetenekleri, şekil algılama yeteneklerinden çok daha güçlüdür.^{1,20,25} Çünkü renk algısı şekil algısının aksine görme korteksinde bilateral olarak temsil edilmektedir ve renk görme için daha az nörona ihtiyaç duyulmaktadır.^{20,38} Çalışmamızda olguların %40'ında renk tercihi olduğu ve fiksasyon için en sık tercih edilen rengin kırmızı (%69), ikinci rengin sarı (%23) olduğu gözlemlendi. Roman-Lantzy¹⁷ tarafından 6 ay-15 yaş arasındaki 76 çocuğun renk tercihi araştırıldığında en sık tercih edilen rengin kırmızı (%55), ikinci rengin sarı (%34) olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda fiksasyon için kırmızı veya sarı gibi parlak renklerin SGB'de daha çok tercih edildiği ifade edilmektedir.^{3,17,20,39,40} Kırmızı ve sarı renginin daha çok tercih edilmesinin, uzun dalga boylarından dolayı insan gözünde bu renkler için daha fazla fotoreseptör bulunması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.³ SGB'li bebek ve çocukların, renklerin adını öğrenebildikleri ve renklerle objeleri ilişkilendirebildikleri bildirilmektedir.²⁵ Bu yüzden renk algısı, şekil algısı iyi olmayan bu tür çocuklarda görsel rehabilitasyon sırasında görmenin öğretilmesi amacıyla kullanılabilir.^{3,15,19,25}

Görsel bilgiyi işlemeye yardımcı olan değişkenlerden hareket algısı da renk algısı gibi SGB'de genellikle korunur. Bu olgular retino-koliküler yolların korunmasından dolayı veya görme alanlarındaki sağlam alanlardan dolayı çoğunlukla hareketi algılayabilirler.^{20,41} Objeye hareketsiz objeyi algılamakta zorlanabilirler. Olguların çoğunda görmeyi başlatmak için hedefin hareket ettirilmesi gerekir.^{17,25,42} Çalışmamızda olguların %69'unda görmeyi başlatmada hedefi hareket ettirme ihtiyacı olduğu görüldü. Cohen-Maitre ve Haerich²⁵ tarafından kortikal görme bozukluğu olan olgularda fiksasyon için renklerin ve hedefi hareket ettirmenin, çocuğun görsel dikkatini devam ettirmede önemli olduğu ve bu olgularda görsel öğrenmede motivasyonu artırmak için bu özelliklerin kullanılmasının faydalı olabileceği bildirilmektedir.

Görme alanı tercihi de SGB'li olgularda görsel heblitasyon tekniklerinin planlanması açısından önemlidir.^{3,14,17} Bu olgularda genelde sağ ya da sol görme alanı tercihi vardır. Çalışmamızda olguların %46'sında görme alanı tercihi olduğu ve %80'inin periferik görme alanını tercih ettiği görüldü. Olguların hiçbirisi alt görme alanını tercih etmedi. Literatürde de, SGB'de en az tercih edilen görme alanının alt kadran olduğu bildirilmektedir.^{3,17} Bu durum, özellikle prematür olgularda PVL'ye bağlı optik radyasyonun üst liflerinin etkilenmesi ve alt görme alanında defekt oluşturması ile ilişkilendirilmektedir.^{32,33} Çalışmamızda olguların %54'ünde görme alanı tercihi gözlenmedi. Dutton ve ark.'³² yaptıkları çalışmada her olguda görme alanı tercihi olmadığını, olgularının yaklaşık üçte birinde görme alanı tercihi tespit etmediklerini bildirmektedir.

Ortamda görsel bir uyarı varken ışığa bakış, SGB'li olgularda sık karşılaşılan ve görsel gelişimin geciktirildiğini gösteren SGB'ye özgü gözlenen davranışsal bir cevaptır.¹⁷ Çalışmamızda olguların %50'sinde ışığa bakış davranışının olduğu görüldü. Jan ve ark.,¹⁸ SGB olan 153 olguda ışığa bakış davranışının %60 oranında görüldüğünü ve ışığa bakan ve bakmayan grup arasında nöroanatomik bir farklılık olmadığını bildirmektedir. Bu davranışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ışığın, görsel dikkati toplamak ve görsel motivasyonu artırmak için kullanıldığı düşünülmektedir.²

SGB'li olguların çoğu kompleks ortamda objeleri algılamakta zorluk çekerler ve kalabalıklaşma fenomeninden kaçtıkları için objelere yakın mesafeden bakarlar.²⁰ Van Genderen ve ark.⁴³ bu özellik için kalabalıklaşma oranını (tek optotip görme keskinliğinin lineer görme keskinliğine oranı) hesaplamış ve SGB olan çocukların %41'inde, SGB olmayan çocukların ise %4'ünde bu oranı $\geq 2,0$ olarak bulmuşlardır. Yine bu çalışmayı destekler şekilde Little ve Dutton⁴⁴ tarafından görsel rehabilitasyon sırasında desensiz tek renkli çadırın kullanılmasının, görsel dağınıklığı ortadan kaldırdığı ve çocuğun sırayla sunulan tekli uyarılara odaklanmasını sağladığı, görsel dikkati ve öğrenmeyi teşvik etmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bizim olgularımızda kompleks ortamlarda görmede zorluk %66 oranında, uzağı görmede zorluk %84 oranında gözlemlendi. Uzağı görmede zorluk olarak belirlediğimiz oranın, gerçek bir görme keskinliği azalması olmayabileceği, obje uzağa gittikçe bebeğin/çocuğun görme alanına giren objelerin artması ve artan

kompleksitenin objenin algılanmasını zorlaştırması ile ilgili olabileceği düşünüldü.⁴³

SGB'li çocuklarda görsel olarak odaklanmak ve bakmak için genellikle zamana ihtiyaç vardır. Fiksasyon için genellikle 15-30 saniye arasında beklemek gerekebilir.² Fiksasyonda gecikme ve fiksasyon süresi çocuğa, ortama ve hedefe göre tutarsızlık gösterebilir.^{2,3,15,19,20} Fiksasyon süresi çoğu olguda kısadır. Çalışmada yeterli süre beklenmesine rağmen %25 olguda fiksasyon yoktu ve sadece %43 olguda fiksasyon süresi 5 saniyenin üstündeydi.

Yapılan kapsamlı bir derlemede SGB'de, şaşılık %31-94 arasında, nistagmus %11-92 arasında ve optik atrofi %16-42 arasında bildirilmektedir.¹¹ Bizim çalışmada literatürle uyumlu olarak olguların %68,7'sinde şaşılık, %25'inde nistagmus ve %40'ında optik disk solukluğu olduğu görüldü. Optik disk solukluk oranları, çalışmalara dahil edilen olguların hipoksik kaldığı süreye göre değişiklik gösterebilmektedir. Çünkü optik sinir perinatal dönemde hipoksiye dirençlidir ve optik diskte atrofi olması, hipoksiden etkilenmenin fazla olduğuna ve prognozun kötü olduğuna bir işaretir.³

Roman-Lantzy'e¹⁹ göre olgular, SGB'den etkilenme şiddetine göre giderek azalan şekilde 3 faza ayrılmaktadır. Faz 1 ilk faz, faz 2 orta faz ve faz 3 son fazdır. SGB tanısını koymada ve rehabilitasyon stratejilerini planlamada davranışsal karakteristik özellikler yol göstericidir. Roman-Lantzy'e¹⁹ göre her bir faz, davranışsal karakteristik özelliklerin çözülmesine göre puanlanarak belirlenmektedir. Görsel iyileşme oldukça, karakteristikler çözülmekte ve faz 1'den faz 2'ye ve sonra da faz 3'e geçilmektedir. Ancak puanlama için özel eğitim gereklidir. SGB fazları ve puanlama sisteminin, görsel terapiye rehberlik etmek ve tedavi yanıtını izlemek için kullanılabilirliğini bildiren bazı çalışmalar mevcuttur.^{15,19,45} Ancak bu puanlama sisteminin klinikteki rolünü desteklemek için daha fazla araştırma ve kanıt gerektiği de ifade edilmektedir.¹¹

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmada SGB'de gözlenen davranışsal karakteristik özellikler, SGB tanısını koyduğumuz olgularda değerlendirilmiştir. Ancak benzeri bir araştırma, bu yaş grubundaki oküler görme azlığı olan olgular ve görme problemi olmayanlar da dahil edilerek yapılabilir. Değerlendirilen bu özellikler SGB, oküler görme azlığı ve normal görenler arasında karşılaştırılabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla ebeveynlere sorulacak sorular için 0-3 yaşa özel standardize bir soru formu oluşturulabilir. Literatürde bu konuda yapılan araştırmalar sınırlı sayıda ve bu araştırma ülkemizde yapılan bir ön çalışmadır. Bu yüzden SGB'de gözlenen davranışsal karakteristik özelliklerin görülme sıklıklarının ve özelliklerini tespit etmek için daha fazla sayıda olguya ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

SGB için standart bir tedavi yoktur ancak multidisipliner yaklaşımla ve erken dönemde yapılacak görsel rehabilitasyon desteği ile yaşam kaliteleri artırılmaktadır. Standart görme muayenesinin yetersiz olduğu bu tür olgularda, işlevsel görme

muayenesi yapmak, fonksiyonel görmeyi değerlendirmek ve SGB'de gözlenen davranışsal karakteristik özellikleri araştırmak, teşhisin erken dönemde konabilmesi, görsel rehabilitasyon için erken dönemde yönlendirilebilmesi, görsel rehabilitasyon tekniklerinin planlanması ve bebeğin/çocuğun görsel ve sistemik gelişimi açısından önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu kesitsel retrospektif klinik çalışmanın etik kurulu Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 02.12.2021/1655).

Hasta Onayı: Ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.A., Konsept: D.A., Dizayn: D.A., Veri Toplama veya İşleme: D.A., İ.T., Analiz veya Yorumlama: D.A., Literatür Arama: D.A., Yazan: D.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Good WV, Jan JE, DeSa L, Barkovich AJ, Groenvel M, Hoyt CS. Cortical visual impairment in children. *Surv Ophthalmol.* 1994;38:351-364.
2. Peher NK, Jacob N. Understanding low functioning cerebral visual impairment: An Indian context. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67:1536-1543.
3. İdil ŞA, Altunbay D, Şahlı E, Kızıltunç PB, Timlioğlu-İper HS, Turan KE, Acar DE, Bektaş FM. Ophthalmologic approach to babies with cerebral visual impairment. *Turk J Pediatr.* 2021;63:1-10.
4. Chong C, McGhee CNJ, Dai SH. Causes of childhood low vision and blindness in New Zealand. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47:165-170.
5. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 – the right to sight. *Bull World Health Organ.* 2001;79:227-232.
6. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *JAAPOS.* 2012;16:501-507.
7. Rahi JS, Cable N; British Childhood Visual Impairment Study Group. Severe visual impairment and blindness in children in the UK. *Lancet.* 2003;362:1359-1365.
8. Dutton GN, Jacobson LK. Cerebral visual impairment in children. *Semin Neonatol.* 2001;6:477-485.
9. Chong C, Dai S. Cross-sectional study on childhood cerebral visual impairment in New Zealand. *J AAPOS.* 2014;18:71-74.
10. Hoyt CS. Visual function in the brain-damaged child. *Eye (Lond).* 2003;17:369-384.
11. Chang MY, Borchert MS. Advances in the evaluation and management of cortical/cerebral visual impairment in children. *Surv Ophthalmol.* 2020;65:708-724.
12. Macintyre-Beon C, Ibrahim H, Hay I, Cockburn D, Calvert J, Dutton G. Dorsal stream dysfunction in children: a review and an approach to diagnosis and management. *Curr Pediatr Rev.* 2010;6:166-182.
13. Chang MY, Borchert MS. Methods of visual assessment in children with cortical visual impairment. *Curr Opin Neurol.* 2021;34:89-96.
14. Jan JE, Groenvel M. Visual behaviors and adaptations associated with cortical and ocular impairment in children. *Journal of Visual Impairment Blindness.* 1993;87:101-105.

15. Roman-Lantzy C. Functional Vision Assessment: The CVI Range. In: Cortical Visual Impairment. New York, NY: AFB Press; 2007:50-113.
16. Matsuba CA, Jan JE. Long-term outcome of children with cortical visual impairment. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:508-512.
17. Roman-Lantzy C. Visual and Behavioral Characteristics of Children with Cortical Visual Impairment. Cortical Visual Impairment. New York, NY: AFB Press; 2007:20-30.
18. Jan JE, Groenvelde M, Sykanda AM. Light-gazing by visually impaired children. *Dev Med Child Neurol.* 1990;32:755-759.
19. Roman-Lantzy C. Program Planning and Intervention. In: Cortical Visual Impairment. New York, NY: AFB Press; 2007:113-173.
20. Jan JE, Groenvelde M, Sykanda AM, Hoyt CS. Behavioural characteristics of children with permanent cortical visual impairment. *Dev Med Child Neurol.* 1987;29:571-576.
21. Ostrovsky Y, Andalman A, Sinha P. Vision Following Extended Congenital Blindness. *Psychol Sci.* 2006;17:1009-1014.
22. Guzzetta A, D'Acunzio G, Rose S, Tinelli F, Boyd R, Cioni G. Plasticity of the visual system after early brain damage. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:891-900.
23. Mitry D, Williams C, Northstone K, Akter A, Jewel J, Khan N, Muhit M, Gilbert CE, Bowman R. Perceptual visual dysfunction, physical impairment and quality of life in Bangladeshi children with cerebral palsy. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:1245-1250.
24. Huo R, Burden SK, Hoyt CS, Good WV. Chronic cortical visual impairment in children: aetiology, prognosis, and associated neurological deficits. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:670-675.
25. Cohen-Maitre SA, Haerich P. Visual Attention to Movement and Color in Children with Cortical Visual Impairment. *Journal of Visual Impairment Blindness.* 2005;99:389-402.
26. Good WV, Jan JE, Burden SK, Skoczenski A, Candy R. Recent advances in cortical visual impairment. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:56-60.
27. Sakki HEA, Dale NJ, Sargent J, Perez-Roche T, Bowman R. Is there consensus in defining childhood cerebral visual impairment? A systematic review of terminology and definitions. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:424-432.
28. Schenk-Rootlieb AJ, van Nieuwenhuizen O, van Waes PF, van der Graaf Y. Cerebral visual impairment in cerebral palsy: relation to structural abnormalities of the cerebrum. *Neuropediatrics.* 1994;25:68-72.
29. Lagunju IA, Oluleye TS. Ocular abnormalities in children with cerebral palsy. *Afr J Med Med Sci.* 2007;36:71-75.
30. Nelson KB. Causative factors in cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51:749-762.
31. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:779-788.
32. Dutton GN, Saeed A, Fahad B, Fraser R, McDaid G, McDade J, Mackintosh A, Rane T, Spowart K. Association of binocular lower visual field impairment, impaired simultaneous perception, disordered visually guided motion and inaccurate saccades in children with cerebral visual dysfunction-a retrospective observational study. *Eye (Lond).* 2004;18:27-34.
33. Merabet LB, Devaney KJ, Bauer CM, Panja A, Heidary G, Somers DC. Characterizing Visual Field Deficits in Cerebral/Cortical Visual Impairment (CVI) Using Combined Diffusion Based Imaging and Functional Retinotopic Mapping: A Case Study. *Front Syst Neurosci.* 2016;10:13.
34. Malkowicz DE, Myers G, Leisman G. Rehabilitation of cortical visual impairment in children. *Int J Neurosci.* 2006;116:1015-1033.
35. Watson T, Orel-Bixler D, Haegerstrom-Portnoy G. Longitudinal quantitative assessment of vision function in children with cortical visual impairment. *Optom Vis Sci.* 2007;84:471-480.
36. Handa S, Saffari SE, Borchert M. Factors associated with lack of vision improvement in children with cortical visual impairment. *J Neuroophthalmol.* 2018;38:429-433.
37. Vervloed MP, Janssen N, Knoors H. Visual rehabilitation of children with visual impairments. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27:493-506.
38. Wiesel TN. The postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Biosci Rep.* 1982;2:351-377.
39. Baker-Nobles L, Rutherford A. Understanding cortical visual impairment in children. *Am J Occup Ther.* 1995;49:899-903.
40. Jan JE, Wong PKH. The Child with Cortical Visual Impairment. *Semin Ophthalmol.* 1991;6:194-200.
41. Benton S, Levy I, Swash M. Vision in the temporal crescent in occipital infarction. *Brain.* 1980;103:83-97.
42. Merabet LB, Mayer DL, Bauer CM, Wright D, Kran BS. Disentangling How the Brain is "Wired" in Cortical (Cerebral) Visual Impairment. *Semin Pediatr Neurol.* 2017;24:83-91.
43. van Genderen M, Dekker M, Pilon F, Bals I. Diagnosing cerebral visual impairment in children with good visual acuity. *Strabismus.* 2012;20:78-83.
44. Little S, Dutton GN. Some children with multiple disabilities and cerebral visual impairment can engage when enclosed by a 'tent': Is this due to Balint syndrome? *Br J Vis Impair.* 2014;33:66-73.
45. Lantzy CAR, Lantzy A. Outcomes and Opportunities: A Study of Children with Cortical Visual Impairment. *Journal of Visual Impairment Blindness.* 2010;104:649-653.



Prostaglandin İlişkili Periorbitopatinin Tedavi Kesildikten Sonra Gerilemesi

Improvement of Prostaglandin-Associated Periorbitopathy after Discontinuing Treatment

© Jose Manuel Abalo-Lojo*, © Pedro Vázquez Ferreiro**, © Maria Knight Asorey*,
© Aida Estévez Colmenero*, © Francisco Gonzalez***

*Santiago de Compostela Üniversitesi Hastane Kompleksi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Sağlığı Araştırma Enstitüsü, Santiago de Compostela, İspanya

**Virxen da Xunqueira Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, A Coruña, İspanya

***Santiago de Compostela Üniversitesi, Cerrahi Anabilim Dalı ve Moleküler Tıp ve Kronik Hastalıklar Araştırma Merkezi, Santiago de Compostela, İspanya

Öz

Amaç: Prostaglandin analogu (PGA) göz damlalarının neden olduğu periorbital değişikliklerin tedavinin kesilmesinden sonra kısmen geri dönüşümlü olduğunu bildirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya sekiz tek taraflı glokom ve bir bilateral açık açılı glokom hastası olmak üzere prostaglandin ilişkili periorbitopati gelişen ve oküloplastik kliniğine sevk edilen 9 hasta dahil edildi. Hastaların hepsi kozmetik nedenlerle tedavi kesilmeden önce en az bir yıl boyunca topikal PGA'ları ile tedavi edilmişti.

Bulgular: Tüm olgularda, tedavi edilen göz ile diğer göz arasında perioküler bölgede başta üst göz kapağı sulkusunun derinleşmesi ve göz kapağı yağ yastığının küçülmesi olmak üzere belirgin farklılıklar vardı. PGA göz damlaları kesildikten bir yıl sonra bu bulgularda iyileşme gözlemlendi.

Sonuç: Klinisyenler ve hastalar, topikal PGA tedavisinin periorbital dokular üzerindeki yan etkilerinin farkında olmalı ve bu yan etkilerin ilacın kesilmesinden sonra kısmen gerileyebileceğini akılda bulundurmalarıdır.

Anahtar Kelimeler: Periorbitopati, prostaglandin analogu, prostaglandin ilişkili periorbitopati, periorbital değişiklikler

Abstract

Objectives: To report that the periorbital changes induced by prostaglandin analogue (PGA) eye drops are partially reversible after discontinuing treatment.

Materials and Methods: Nine patients with prostaglandin-associated periorbitopathy seen in a referral oculoplastic practice were included in this study, eight with unilateral glaucoma and one with bilateral open-angle glaucoma. All of them had been treated with topical PGA for at least one year, before the treatment was discontinued for cosmetic reasons.

Results: In all cases, there were evident periocular differences between the treated eye and the fellow eye, consisting mainly of deepening of the upper eyelid sulcus and eyelid fat pad reduction. One year after discontinuing the PGA eye drops, improvement of these features was observed.

Conclusion: Clinicians and patients should be aware of the side effects of topical PGA therapy on periorbital tissues, and that these side effects can partially regress after discontinuation of the medication.

Keywords: Periorbitopathy, prostaglandin analogue, prostaglandin-associated periorbitopathy, periorbital changes

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Jose Manuel Abalo-Lojo, Santiago de Compostela Üniversitesi Hastane Kompleksi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Sağlığı Araştırma Enstitüsü, Santiago de Compostela, İspanya

E-posta: jmabalolojo@yahoo.es ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-4922-190X

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.02.2022

Cite this article as: Abalo-Lojo JM, Ferreiro PV, Asorey MK, Colmenero AE, Gonzalez F. Improvement of Prostaglandin-Associated Periorbitopathy after Discontinuing Treatment. Turk J Ophthalmol 2023;53:8-12

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

Giriş

Prostaglandin analogları (PGA), göz içi basıncını düşürücü etkileri ve sistemik yan etkilerinin az olması nedeniyle glokomda birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.¹ Ancak PGA'lar sadece gözde değil yakın göz çevresinde de yan etkilere neden olmaktadır.² 2004 yılında, topikal PGA'lar on yıldan fazla süre süredir klinik kullanımdayken, Peplinski ve Smith³ bimatoprost kullanan hastaların üst göz kapağı sulkusunda derinleşme (ÜGKSD) meydana geldiğini ve bunun prostaglandin F2 alfa analoglarının bir yan etkisi olduğunu bildirmiştir. Daha sonra travoprost, tafluprost, izopropil unoproston ve latanoprost gibi diğer PGA'ları kullanan hastalarda da ÜGKSD görüldüğü bildirilmiştir.^{4,5,6,7,8,9,10,11} Bu gözlemler yayımlandığı için ÜGKSD, topikal PGA'ların sık karşılaşılan kozmetik bir yan etkisi haline gelmiştir.

Ancak alt göz kapaklarında benzer değişiklikler gözlemlendiğinden "prostaglandin ilişkili periorbitopati" (PİP) terimi göz kapakları çevresinde meydana gelen PGA yan etkileri için genel bir terim olarak önerilmiştir.^{12,13,14} PİP artık, üst göz kapağı pitozu, ÜGKSD, dermatoşalazis involüsyonu, orbital yağ atrofisi, hafif enoftalmi, alt göz kapağı torbalarının düzleşmesi, alt sklera gözükmeleri ve sıkı orbitayı ifade eden bir klinik durum haline gelmiştir.¹⁰ Bu yan etkiler genellikle PGA tedavisine başladıktan birkaç hafta ila birkaç yıl sonra ortaya çıkmaktadır.¹³

Göz damlası tedavisi kesildikten sonra bile geri dönüşü olmayan ÜGKSD ile karşılaşıldığı bildirilmiştir.¹⁵ Ancak, diğer birçok çalışmada, tedavinin kesilmesinden veya latanoprost tedavisine geçilmesinden sonra PİP'nin tam veya kısmi olarak iyileştiği gösterilmiştir.^{3,4,5,16,17,18,19} Bu çalışmalarda bildirilen iyileşme süresi bir ay ile birkaç yıl arasında değişmektedir.

Bu çalışmanın amacı, en az bir yıl boyunca topikal PGA'larla tedavi edilen hastalarda PGA tedavisi kesilmeden önce ve sonra çekilen fotoğrafları karşılaştırarak PİP'nin gerilemesini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirildi ve çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı. Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Daha önce oküloplastik kliniğine sevk edilen hastalardan PGA'ların kullanımına bağlı olduğu düşünülen göz kapağı ve orbital değişiklikleri olan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmaya dahil edilen dokuz hastanın hepsi (10 göz) en az 1 yıldır topikal PGA göz damlası kullanıyordu ve PİP gelişmişti. Sekiz hastada tek taraflı ve bir hastada bilateral glokom saptandı. Hastalar PGA tedavisini kozmetik nedenlerle bırakmışlardı. Hastaların PGA tedavisini bırakmasından hemen önce ve 1 yıl sonra izlenen perioküler değişiklikler aynı gözlemci (J.M.A.-L.) tarafından değerlendirildi. Tüm hastalara eksternal muayene ve biyomikroskopik değerlendirme yapıldı. PGA kesilmeden önce ve sonra perioküler bölgenin fotoğrafları çekilerek değişiklikler kaydedildi. Dermatoşalazi ve alt göz kapağında steatoblefaron Shah ve ark.¹⁴ tarafından tanımlanan evreleme sistemine göre değerlendirildi. Ayrıca üst kapak

pitozisi, levator kas fonksiyonu ve alt sklera gözükmeleri de not edildi.

Bulgular

Hastaların yaşları 58 ile 93 yıl (ortalama 75,7 yıl) arasında değişmekte olup; 5'i kadın, 4'ü erkekti. Sekiz hastaya tek taraflı ve bir hastaya bilateral (hasta 9) tedavi verildi. İki gözde katarakt cerrahisi ve vitrektomi, iki gözde katarakt cerrahisi ve bir göze katarakt ve pitozis cerrahisi öyküsü vardı. Dört gözde cerrahi öyküsü yoktu. Çalışma verileri ve sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların en az 1 yıl PGA tedavisi kullandıktan sonra ve tedavi kesildikten 1 yıl sonra çekilen fotoğrafları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Dört gözde psödoeksfolyasyon glokomu, üç gözde açık açılı glokom, iki gözde posttravmatik glokom ve bir gözde oküler hipertansiyon mevcuttu. Bir gözde %0,03 bimatoprost (Lumigan, Allergan Inc., Dublin, İrlanda), dört gözde %0,03 bimatoprost ve %0,5 timolol (Timabak, Thea Pharma Inc., Barcelona, İspanya), bir gözde %0,004 travoprost (Travatan, Alcon AG, Geneva, İsviçre) ve dört gözde %0,004 travoprost ve %0,5 timolol günde bir kez kullanıldı. Hastaların tedavisi 12 ila 60 ay boyunca (ortalama 24 ay) devam etti. PGA tedavisi tüm gözlerde kesildi ve sekiz göze günde iki kez %1 brinzolamid (Azopt, Alcon AG, Geneva, İsviçre) ve %0,1 brimonidin (Alphagan, Allergan Inc., Dublin, İrlanda) ve bir göze günde iki kez %1 karteolol (Arteoptic, Bausch & Lomb, Madrid, İspanya) başlandı ve bir göze tedavi başlanmadı.

Periorbital bölgedeki değişiklikler Shah ve ark.¹⁴ tarafından bildirilen dermatoşalazis ve steatoblefaron (alt adneksiyal ekstrakonal orbital yağ herniasyonu) evreleme şeması kullanılarak değerlendirildi.

Topikal PGA tedavisinden sonra dokuz gözde ÜGKSD (Şekil 1: 1A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A, 8A, 9A), beş gözde dermatoşalazis involüsyonu (Şekil 1: 1A, 4A, 5A, 6A, 7A) ve dört gözde (Şekil 1: 2A, 4A, 9A) alt göz kapağında düzleşme ile sonuçlanan yağ yastığı kaybı olduğu görüldü.

PGA tedavisinin kesilmesinden bir yıl sonra, sekiz hastada ÜGKSD geriledi (Şekil 1B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B, 8B, 9B), dört gözde alt göz kapağı torbasında düzleşme en azından kısmen azaldı (Şekil 1, 2B, 4B, 9B) ve yedi gözde üst göz kapağında dermatoşalazis (Şekil 1B, 4B, 5B, 6B, 7B, 9B) artış göstererek daha simetrik ve kozmetik olarak kabul edilebilir bir görünüm kazandı. Üst kapak pitozisi, levator kas fonksiyonu ve alt sklera gözükmeleri açısından fark izlenmedi.

Tartışma

Tarihsel olarak, PGA'ların kabul edilebilir bir yan etki profiline sahip olduğu ve en yaygın olarak iris pigmentasyonunda artış ve kirpiklerde uzatmaya neden olduğu düşünülmüştür.²⁰ Oküler hipertansiyon tedavi çalışmasında, PGA kullanan hastaların %17'sinde (65/380) iris, kirpikler veya ciltte değişiklik meydana geldiği bulunmuştur.²¹ ÜGKSD ve orbital yağ atrofisi gelişimi 1 aydan 5 yıla kadar sürebilir.¹⁵

Tablo 1. Olguların özellikleri							
Olgu	Göz	Cerrahi öyküsü	Tanı	Tedavi	PİP bulguları	Geçilen tedavi	PGA'dan 1 yıl sonra
1	Sağ	Katarakt, vitrektomi	Posttravmatik glokom	Bima + Timo 15 ay	Derматоşalazis involüsyonu ÜGKSD	Brinz + Brimo	Derматоşalaziste artış ÜGKSD'de azalma
2	Sol	Yok	Oküler hipertansiyon	Travo 18 ay	Alt yağ yastığı kaybı	Yok	Alt yağ yastığı geri geldi
3	Sağ	Katarakt	Psödoeksfolyasyon glokom	Travo + Timo 18 ay	ÜGKSD	Brinz + Brimo	ÜGKSD'de azalma
4	Sağ	Katarakt, vitrektomi	Posttravmatik glokom	Travo + Timo 14 ay	Derматоşalazis involüsyonu ÜGKSD Alt yağ yastığı kaybı	Brinz + Brimo	Derматоşalaziste artış ÜGKSD'de azalma Alt yağ yastığı toplandı
5	Sol	Katarakt	Psödoeksfolyasyon glokom	Bimo 60 ay	Derматоşalazis involüsyonu ÜGKSD	Karteolol	Derматоşalaziste artış ÜGKSD'de azalma
6	Sağ	Yok	Açık açılı glokom	Bimo + Timo 15 ay	Derматоşalazis involüsyonu ÜGKSD	Brinz + Brimo	Derматоşalaziste artış ÜGKSD'de azalma
7	Sol	Katarakt, her iki gözde pitoz	Psödoeksfolyasyon glokom	Bimo + Timo 12 ay	Derматоşalazis involüsyonu ÜGKSD	Brinz + Brimo	Derматоşalaziste artış ÜGKSD'de azalma
8	Sağ	Yok	Psödoeksfolyasyon glokom	Bimo + Timo 56 ay	ÜGKSD	Brinz + Brimo	ÜGKSD'de azalma
9	Sağ	Yok	Açık açılı glokom	Travo + Timo 16 ay	ÜGKSD Alt yağ yastığı kaybı	Brinz + Brimo	Derматоşalaziste artış ÜGKSD'de azalma Alt yağ yastığı toplandı
	Sol	Yok	Açık açılı glokom	Travo + Timo 16 ay	ÜGKSD Alt yağ yastığı kaybı	Brinz + Brimo	Derматоşalazis Artışı ÜGKSD'de azalma Alt yağ yastığı toplandı

Geçilen Tedavi: Periorbitopati gelişikten sonra başlanan yeni tedavi, PIP: Prostaglandin ilişkili periorbitopati, ÜGKSD: Üst göz kapağı sulkusunun derinleşmesi, Bima: Bimatoprost, Timo: Timolol, Travo: Travoprost, ay: tedaviye devam edilen süre (ay), Brinz: Brinzolamid, Brimo: Brimonidin

Peplinski ve Smith,³ 2004 yılında tek taraflı bimatoprost kullanan, dermatoşalazis ve ÜGKSD'de ipsilateral azalma gelişen üç hasta tanımlamışlardır. Bu bulgular daha sonra beş hastadan oluşan bir olgu serisinde, tedavi edilmeyen göze kıyasla, periorbital yağ atrofisi, ÜGKSD, rölatif enoftalmi, alt göz kapağı dolgunluğunun kaybı ve dermatoşalazis involüsyonu gibi topikal bimatoprost ile ilişkili periorbital değişiklikler izlendiğini bildiren Filippopoulos ve ark.¹⁶ tarafından doğrulanmıştır. Yazarlar bu değişikliklerde primer mekanizmanın yağ atrofisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Maruyama ve ark.,⁶ birkaç yıl önce piyasaya sürülen yeni bir PGA olan tafluprost ile tedavi edilen hastaların %19'unda tedaviye başladıktan sonraki 90 gün içinde ÜGKSD geliştiğini, ancak etkilenen hastaların sadece %17'sinin bu durumun farkında olduğunu bildirmiştir.

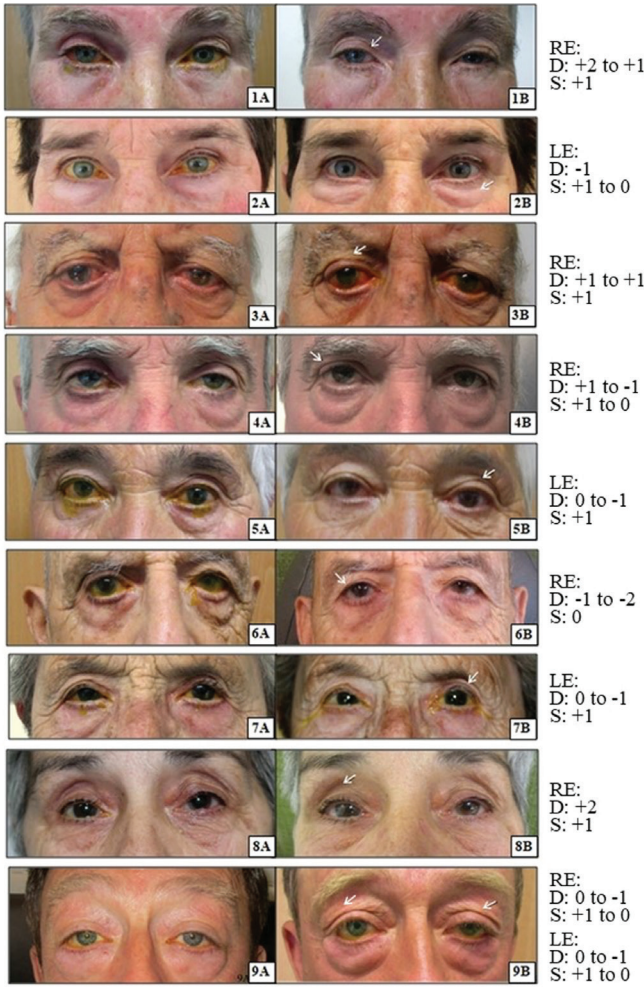
PGA ile tedavi edilen hastalardan alınan orbital yağ biyopsilerinin analizi, adiposit yoğunluğu artarken adiposit boyutunun azaldığını göstermiştir. Adiposit yoğunluğu üzerinde en belirgin etkiye bimatoprost neden olurken bunu travoprost ve latanoprost izlemiştir.¹⁹ Sistemik prostaglandinler, başta yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri olmak üzere serum lipid düzeylerinde değişikliklere neden olur ve adipogenezde rol oynar.²² Prostaglandin F2 alfa'nın en güçlü preadiposit diferansiyasyon inhibitörü olduğu bulunmuş ve prostanoid FP2 reseptörünün prostaglandin aktivitesine aracılık ettiği düşünülmüştür.²³

Bimatoprostta bağlı orbital ve göz kapağı yağ hacmi kaybı 2010 yılında Jayaprakasam ve Ghazi-Nouri²⁴ tarafından manyetik rezonans görüntüleme ile doğrulanmıştır. Daha sonra tek taraflı PGA tedavisi gören hastalar ile yapılan retrospektif bir çalışmada, bimatoprostun travoprost veya latanoprosttan daha fazla değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir.⁷ Son yıllarda yapılan çalışmalar periorbital yağ kaybının en sık izlenen bulgu olduğunu, bunu dermatoşalazis involüsyonu, ÜGKSD, enoftalmi ve pitozisin izlediğini göstermektedir.²⁰ Hastalarımız bimatoprost ya da travoprost kullanıyordu ve bu bulguların bazıları hastalarımızda az ya da çok gelişti. Ancak olgu sayımız az olduğu için farklı PGA'lar ile PİP derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

PGA kullanıcılarında pitozun mekanizması bilinmemektedir. Levator kasının üst tarsal plakadan kimyasal ayrılmasına yol açabilecek matriks metaloproteinazlarda artış olası bir mekanizmadır.¹⁴ PAG tedavisinin belirgin üst kapak pitozuna neden olduğuna işaret eden bir bulguya rastlamadık.

Bu çalışmaya dahil edilen gözlerin bazılarında katarakt, vitrektomi veya pitozis cerrahi öyküsü olmasına rağmen, bu girişimler ilk değerlendirmemizden çok önce yapılmış olduğundan perioküler gözlemlerimizi etkilemediğini düşünüyoruz.

PGA'ların perioküler yan etkileri, en azından kısmen, geri dönüşümlü görünmektedir. Bazı çalışmalarda ÜGKSD ve



Şekil 1. PGA tedavisi kesilmesinden önce (A) ve sonra (B) izlenen değişiklikler. Bir yılda meydana gelen değişiklikler B panellerinde oklarla işaretlenmiştir. 1A-B) Üst göz kapağı sulkusunda derinleşmenin (ÜGKSD) azalması ve sağ gözde dermatoşalaziste artış. 2A) Özellikle alt göz kapağında periorbital yağ kaybı; 2B) Alt orbital yağ dokusu kısmen geri kazanıldı. 3A-B) Sağ ÜGKSD kısmen geriledi. 4A-B) Sağ ÜGKSD ve alt göz kapağı orbital yağ yastığı kaybı geriledi. 5A-B) Sol ÜGKSD ve dermatoşalazis kısmen geriledi. 6A) Sağ ÜGKSD ve dermatoşalazis involüsyonu; 6B) Dermatoşalaziste artış ve ÜGKSD'de azalma. 7A-B) Sol ÜGKSD kısmen iyileşti ve dermatoşalazis arttı. 8A-B) Sağ ÜGKSD kısmen düzeldi. 9A) Bilateral ÜGKSD ve alt yağ yastığı kaybı; 9B) ÜGKSD ve orbital yağ yastığı düzeldi ve dermatoşalazis arttı. D: Dermatoşalazis skoru. S: Alt yağ yastığı (steatoblefaron) skoru. Shah ve ark.¹⁴ tarafından bildirilen S ve D evrelemesi kullanılmıştır

orbital yağ yastığı kaybının bimatoprostun kesilmesinden 1 ila 24 ay sonra iyileştiği gösterilmiştir.^{3,15,16,17,25} Yam ve ark.¹⁷ bimatoprosttan travoprost/timolol kombinasyonuna geçtikten sonra ÜGKSD'de kısmi bir iyileşme olduğunu bildirilmiştir. Sakata ve ark.,²⁶ latanoprosttan bimatoprostta geçtikten sonraki 6 ay içinde Japon hastaların %60'ında ÜGKSD geliştiğini, ancak etkilenen hastaların %85'inde latanoprostta geri döndükten sonraki 2 ay içinde ÜGKSD'nin iyileştiğini bulmuşlardır. Bulgularımız literatürdeki mevcut raporlarla büyük ölçüde uyumludur. PGA'ların kesilmesinden 1 yıl sonra hastalarımızda PİP bulgularının çoğunda iyileşme gözlemledik.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız kısıtlılıkları arasında retrospektif yapısı, hasta sayısının az olması ve PGA'ların neden olduğu perioküler değişiklikleri objektif olarak kaydetmeye yönelik ortak birleşik bir yöntemin kullanılmamış olması sayılabilir. Bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise hastaların PGA tedavisine başlamadan önceki fotoğraflarının mevcut olmamasıdır. Ancak, dokuz olgudan sekizinde tedavi almamış olan göz, insan perioküler dokularının doğal yaşlanma sürecini yansıtan mükemmel bir kontroldü.

Sonuç

Sonuç olarak, hastalar ve hekimlerin, uzun süreli PGA kullanımı ile PİP gelişebileceğini ve özellikle tedavi tek taraflı kullanıldığında belirtilerin daha belirgin olabileceğini bilmeleri önemlidir. PGA'ların neden olduğu değişiklikler, göz kapağı anatomisinde önemli bir asimetriye ve ilaç uyumunda azalmaya yol açabilecek kozmetik sorunlara neden olabilir. Ancak, PGA'ların kozmetik etkilerinin gelecekte orbital yağ yastığı prolapsusu için yeni tedavilerin geliştirilmesini sağlaması mümkündür. Bu yan etkilere yol açan biyolojik mekanizmaları belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Galiçya Etik Kurulu (kayıt no: 2019/485).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: J.M.A-L., P.V.F., M.K.A., A.E.C., **Konsept:** J.M.A-L., F.G., **Dizayn:** J.M.A-L., F.G., P.V.F., **Veri Toplama veya İşleme:** J.M.A-L., F.G., **Analiz veya Yorumlama:** J.M.A-L., F.G., **Literatür Arama:** J.M.A-L., F.G., P.V.F., **Yazan:** J.M.A-L., F.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma kısmen ISCIII (RETICS, Oftared, RD16/0008/003), Xunta de Galicia (Centro Singular de Investigación, 2019 -2022) ve Avrupa Birliği (European Regional Development Fund - ERDF) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:45-52.
- Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(Suppl 1):93-105.
- Peplinski LS, Smith KA. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci*. 2004;81:574-577.
- Yang HK, Park KH, Kim TW, Kim DM. Deepening of eyelid superior sulcus during topical travoprost treatment. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53:176-179.
- Nakamura S, Tabuchi H, Kiuchi Y. Latanoprost therapy after sunken eyes caused by travoprost or bimatoprost. *Optom Vis Sci*. 2011;88:1140-1144.
- Maruyama K, Shirato S, Tsuchisaka A. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after topical use of travoprost ophthalmic solution in Japanese. *J Glaucoma*. 2014;23:160-163.

7. Kucukevcilioglu M, Bayer A, Uysal Y, Altinsoy HI. Prostaglandin associated periorbitopathy in patients using bimatoprost, latanoprost and travoprost. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42:126-131.
8. Inoue K, Shiokawa M, Wakakura M, Tomita G. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs. *J Glaucoma*. 2013;22:626-631.
9. Sakata R, Shirato S, Miyata K, Aihara M. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus on treatment with a tafluprost ophthalmic solution. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58:212-217.
10. Tan J, Berke S. Latanoprost-induced prostaglandin-associated periorbitopathy. *Optom Vis Sci*. 2013;90:245-247.
11. Yoshino T, Fukuchi T, Togano T, Seki M, Ikegaki H, Abe H. Eyelid and eyelash changes due to prostaglandin analog therapy in unilateral treatment cases. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57:172-178.
12. Nakakura S, Yamamoto M, Terao E, Nagatomi N, Matsuo N, Fujisawa Y, Fujio Y, Tabuchi H, Kiuchi Y. Prostaglandin-associated periorbitopathy in latanoprost users. *Clin Ophthalmol*. 2014;9:51-56.
13. Pasquale LR. Prostaglandin-associated periorbitopathy. *Glaucoma Today*. 2011;9:51-58.
14. Shah M, Lee G, Lefebvre DR, Kronberg B, Loomis S, Brauner SC, Turalba A, Rhee DJ, Freitag SK, Pasquale LR. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS One*. 2013;8:61638.
15. Aydin S, İşıklıgil I, Tekşen YA, Kir E. Recovery of orbital fat pad prolapsus and deepening of the lid sulcus from topical bimatoprost therapy: 2 case reports and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010;29:212-216.
16. Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, Hatton MP, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2008;24:302-307.
17. Yam JC, Yuen NS, Chan CW. Bilateral deepening of upper lid sulcus from topical Bimatoprost therapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:471-472.
18. Aihara M, Shirato S, Sakata R. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after switching from Latanoprost to bimatoprost. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55:600-604.
19. Park J, Cho HK, Moon JI. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55:22-27.
20. Custer PL, Kent TI. Observations on prostaglandin orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2016;32:102-105.
21. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:701-713.
22. Steinhäuser SL. Decreased high-density lipoprotein serum levels associated with topical bimatoprost therapy. *Optometry*. 2006;77:177-179.
23. Casimir DA, Miller CW, Ntambi JM. Preadipocyte differentiation blocked by prostaglandin stimulation of prostanoid FP2 receptor in murine 3T3-L1 cells. *Differentiation*. 1996;60:203-210. ,
24. Jayaprakasam A, Ghazi-Nouri S. Periorbital fat atrophy - an unfamiliar side effect of prostaglandin analogues. *Orbit*. 2010;29:357-359.
25. Tappeiner C, Perren B, Iliev ME, Frueh BE, Goldblum D. Orbital fat atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost--can bimatoprost cause enophthalmos? *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2008;225:443-445.
26. Sakata R, Shirato S, Miyata K, Aihara M. Recovery from deepening of the upper eyelid sulcus after switching from bimatoprost to latanoprost. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57:179-184.



Kafa İçi Basınç Artışı Olan Hastalarda Optik Sinir Kılıf Fenestrasyonunun Etkinliği

Efficacy of Optic Nerve Sheath Fenestration in Patients with Increased Intracranial Pressure

© Sait Coşkun Özcan*, © Nedime Deveci**, © Deniz Özarslan Özcan*, © Feyza Önder**

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Kafa içi basınç artışı (KİBA) olan hastalarda optik sinir kılıf fenestrasyonunun (OSKF) görme fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, serebral venöz sinüs trombozu veya intrakraniyal kist nedeniyle KİBA gelişmiş olan ve görme kaybının artmasını önlemek amacıyla OSKF cerrahisi uygulanan 17 hastanın 24 gözüne ait tıbbi kayıtlar incelendi. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği, optik disk görüntüleri ve görme alanı bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $30,4 \pm 8,5$ yılı ve %88,2'si kadındı. Ortalama vücut kitle indeksi $28,67 \pm 6,1$ kg/m^2 idi. Ortalama takip süresi $24 \pm 12,1$ (aralık: 3-44) aydı. Tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında tedavi sonrası 3. ayda, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20 gözde (%83,3) iyileşme gösterdi ve 4 gözde (%16,7) sabit kaldı. Görme alanı ortalama standart sapmasında 10 gözde (%90,9) iyileşme görüldü ve 1 gözde (%9,1) sabit olarak kaldı. Optik disk ödemi tüm hastalarda azaldı.

Sonuç: Bu çalışma OSKF'nin artmış kafa içi basıncı nedeniyle hızlı ilerleyen görme kaybı olan hastalarda görsel fonksiyonlara yararlı etkileri olduğu sonucuna varmıştır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, optik sinir kılıf fenestrasyonu, psödotümör serebri, görme alanı

Abstract

Objectives: To evaluate the effectiveness of optic nerve sheath fenestration (ONSF) on visual functions in patients with increased intracranial pressure (İİP).

Materials and Methods: The medical records of 24 eyes of 17 patients who had İİP due to idiopathic intracranial hypertension, cerebral venous sinus thrombosis, or intracranial cyst and underwent ONSF surgery to prevent visual loss were evaluated. Pre- and postoperative visual acuity, optic disc images, and visual field findings were reviewed.

Results: The mean age of the patients was 30.4 ± 8.5 years, and 88.2% were female. The patients' mean body mass index was 28.67 ± 6.1 kg/m^2 . The mean follow-up time was 24 ± 12.1 months (range: 3-44). At postoperative 3 months, the mean best-corrected distance visual acuity had improved in 20 eyes (83.3%) and stabilized in 4 eyes (16.7%) compared to preoperative values. In visual field mean deviation, an improvement was observed in 10 eyes (90.9%), while 1 eye (9.1%) eye remained stable. Optic disc edema decreased in all patients.

Conclusion: This study indicates that ONSF has beneficial effects on visual function in patients with rapidly progressive visual loss caused by increased intracranial pressure.

Keywords: Idiopathic intracranial hypertension, optic nerve sheath fenestration, pseudotumor cerebri, visual field

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sait Coşkun Özcan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

E-posta: saitcoşkunozcan@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0608-9371

Geliş Tarihi/Received: 23.12.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 05.04.2022

Cite this article as: Özcan SC, Deveci N, Özarslan Özcan D, Önder F. Efficacy of Optic Nerve Sheath Fenestration in Patients with Increased Intracranial Pressure. Turk J Ophthalmol 2023;53:13-17

Giriş

Papilödem, kafa içi basıncı artışının (KİBA) neden olduğu ve tedavi edilmediği takdirde geri dönüşü olmayan görme kaybı ve görme alanı defektleri ile karakterize optik sinir ödemidir.¹ İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), intrakraniyal yer kaplayan lezyonlar ve serebral venöz sinüs trombozu papilödem için iyi bilinen nedenlerdir.^{2,3} Medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri, görme kaybını önlemeyi ve klinik KİBA bulgularını azaltmayı amaçlamaktadır. Medikal tedavi diyet değişikliği, kilo verilmesi, karbonik anhidraz inhibitörleri ve diüretiklerden oluşur.⁴ Persistan baş ağrısı olan ve maksimum tıbbi tedaviye dirençli hızlı ilerleyen görme kaybı gelişen hastalarda optik sinir kılıfı fenestrasyonu (OSKF), nöroşirürjik şant cerrahisi (lumboperitoneal veya ventriküloperitoneal şant) ve venöz sinüs stentleme yapılır.^{5,6,7}

OSKF, ilk olarak 1872'de DeWecker⁸ tarafından tanımlanmış ve 1964'te Hayreh⁹ tarafından papilödem için olası bir yöntem olabileceği bildirilmiştir. Retrobulber optik sinir bölgesinde dural-araknoid zarın insizyonu ile beyin omurilik sıvısı basıncını düşüren cerrahi bir işlemdir. OSKF cerrahisinin başlıca avantajları komplikasyon oranının düşük olması, anestezi ve yatış sürelerinin kısa olması ve tek taraflı dekompresyon sonrası papilödemde bilateral iyileşmedir.

Bu çalışmada, deneyimimizi paylaşıyor ve KİBA gelişen hastalarda OSKF'nin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya kliniğimizde KİBA nedeniyle OSKF yapılan hastalar dahil edildi. Uygun hastaları belirlemek için Ocak 2011'den Haziran 2014'e kadar olan tıbbi kayıtlar gözden geçirildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütüldü ve çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı.

Tüm hastalar İİH ve KVST veya intrakraniyal kist tanısı ile OSKF açısından değerlendirilmek üzere üçüncü basamak merkezimize yönlendirilmişti. Nöroloji konsültasyonu ile nörolojik muayene, nörogörüntüleme ve lomber ponksiyonu yapılarak tanı doğrulandı. Persistan baş ağrısı ve/veya maksimal tıbbi tedaviye veya nöroşirürjik şant açılmasına rağmen artmış KİBA ile ilişkili hızlı ilerleyen görme kaybı, OSKF endikasyonları olarak belirlendi. Tüm hastalar genel anestezi altında aynı cerrah tarafından standart medial transkonjonktival orbitotomi tekniği kullanılarak ameliyat edildi (Şekil 1).

Ameliyat öncesi ve ameliyattan sonra 3. ve 6. aylarda elde edilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), optik disk fotoğrafları ve otomatik Humphrey perimetrisi ile yapılan standart 30-2 görme alanı testi sonuçlarını içeren oftalmolojik muayene bulguları analiz edildi. Yanlış pozitif ve negatiflerin %33'ten az olması ve üçten az fiksasyon kaybı görülmesi durumunda görme alanı sonuçlarının güvenilir olduğu kabul edildi. Ayrıca tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), opere olan taraf ve nöroşirürjik şant açılması öyküsü kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

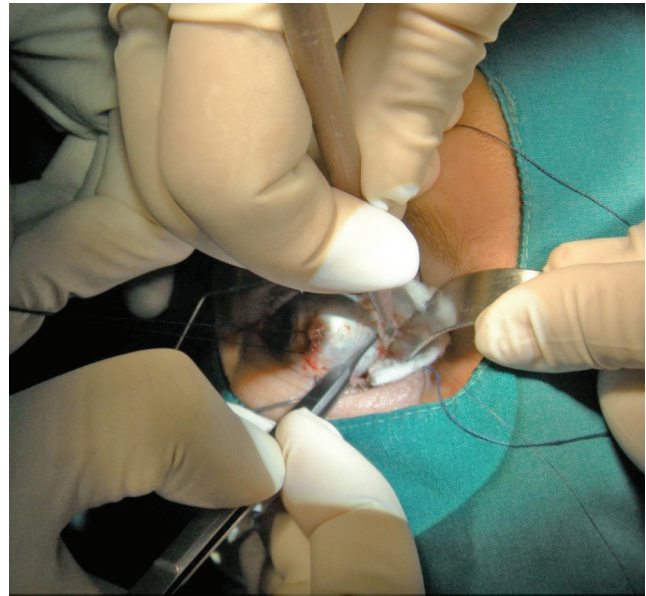
İstatistiksel analizler, SPSS sürüm 21 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı.

Bu çalışmada, ameliyattan sonra EİDGK'de iki veya daha fazla Snellen satırı artış iyileşme, iki veya daha fazla Snellen satırı azalma görme kaybı ve iki Snellen satırından az değişim stabil seyir olarak tanımlandı. Görme alanı ortalama deviasyonunda, 5 dB'den büyük bir artış iyileşme, 5 dB'den büyük bir azalma kötüleşme ve 5 dB'ye kadar bir değişim stabil seyir kabul edildi. Ameliyat öncesi değerlere göre ameliyattan sonra 3. ayda EİDGK ve/veya görme alanında iyileşme veya stabilizasyon cerrahi başarı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 17 hastanın 24 gözü dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 30,4±8,5 yıldır (aralık: 13-47 yıl). Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğu (%88,2) kadındır. Etiyolojik olarak 11 olguda (%64,7) İİH, 4 olguda (%23,5) KVST, 2 olguda (%11,7) ise KVST ve intrakraniyal kiste bağlı KİBA vardı. On hastaya tek taraflı (%58,9) ve yedi hastaya ise bilateral (%41,1) OSKF yapıldı. Hastaların VKİ ortalaması 28,67±6,1 kg/m² idi. Yedi hasta normal kilolu, 4 hasta fazla kilolu, 5 hasta obez, 1 hasta morbid obezdi. Beş hastaya daha önce şant yapılmıştı. Tanıdan ameliyata kadar geçen süre 2-12 hafta arasında değişmekte olup ortalama süre 6±3 haftaydı.

Olguların ameliyat öncesi oftalmolojik bulguları Tablo 2'de sunulmuştur. On bir gözde (%54,1) EİDGK 20/200'den düşüktü. Adaptasyon sorunu ve az görme nedeniyle on üç gözün görme alanı verisi mevcut değildi. On üç gözde (%54,1) papilödem ve 11 gözde (%45,9) optik atrofi vardı. Hastaların ortalama izlem süresi 24±12,1 aydır (aralık: 3-44 ay).



Şekil 1. Optik sinir kılıfı fenestrasyonu yapılan hastanın ameliyat sırasında çekilen fotoğrafı

Ameliyattan sonra 3. ayda, papilödemli gözlerin 13'ünde (%100) EİDGK'de iyileşme gözlemlendi (Tablo 3). Ameliyattan sonra 3. ayda optik atrofisi olan 7 gözde (%63,6) EİDGK'de iyileşme, 4 gözde (%36,4) stabil seyir olduğu izlendi (Tablo 3). Hiçbir hastada ameliyat sonrası görme kaybı olmadı. Ameliyattan sonra 3. ayda ortalama görme alanı deviyasyonunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (p=0,003). Şekil 2'de OSKF sonrası görme alanında iyileşmeye bir örnek gösterilmiştir. Görme alanı ortalama deviyasyonu ameliyattan sonra 10 gözde (%90,9) yükseldi ve 1 gözde (%9,1) stabil seyretti. Tüm gözlerde ameliyattan sonra papilödem geriledi (Şekil 3). Olguların %100'ünde cerrahi başarı sağlandı. İzlem süresi boyunca hiçbir hastaya sekonder OSKF cerrahisi yapılması gerekmedi.

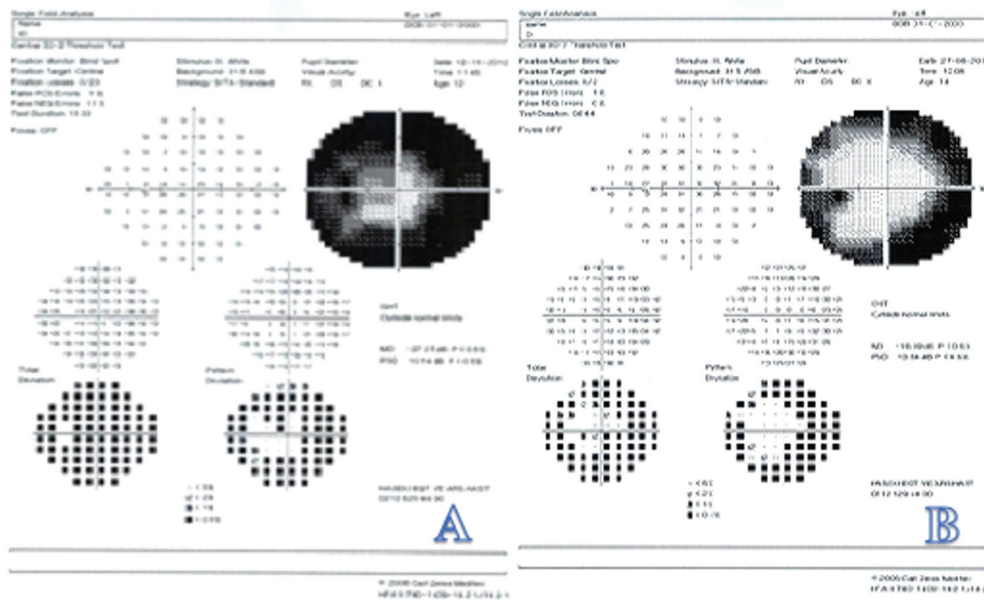
Tartışma

Papilödemnin erken tanı ve tedavisi, progresif ve kalıcı görme kaybına neden olabileceğinden önemlidir. Papilödemden optik atrofiye progresyon zamanını etkileyen en önemli faktörlerin başında KİBA düzeyi ve süresi gelmektedir. Bu çalışmada, progresif görme kaybı olan hastalarda KİBA nedeniyle yapılan OSKF cerrahi tedavisinin klinik sonuçlarına odaklanılmıştır. OSKF'nin etkinliğini EİDGK ve görme alanı ortalama deviyasyonu ölçümlerini kullanarak araştırdık. Ameliyat öncesi verilerle karşılaştırıldığında, ameliyattan 3 ay sonra gözlerin %83,3'ünde EİDGK'de artış ve %90,9'unda görme alanı ortalama deviyasyonunda artış olduğu izlendi.

OSKF'de retrobulber dolaşımında artış sağlayan olası mekanizmalardan biri lokal filtrasyon etkisidir.¹⁰ Ameliyat sonrası erken dönemde manyetik rezonans görüntüleme ile ameliyat edilen alanda beyin omurilik sıvısı filtrasyon mekanizmasıyla uyumlu sıvı toplanması olduğu bildirilmiştir.¹¹

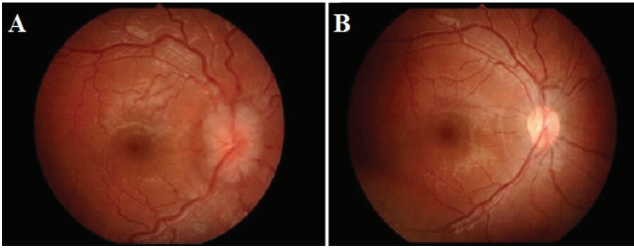
Tablo 1. Olguların başlangıçtaki klinik ve demografik özellikleri (n=17)	
Yaş (yıl) (ortalama ± SS, min-maks)	30,4±8,5 (13-47)
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	15 (%88,2)
Erkek	2 (%11,8)
VKİ (kg/m ²) (ortalama ± SS, min-maks)	28,67±6,1 (20,9-42,2)
Şant öyküsü (n, %)	5 (%29,4)
Primer KİBA (İİH) (n, %)	11 (%64,7)
Sekonder KİBA (n, %)	
SVST	4 (%23,5)
SVST + intrakraniyal kist	2 (%11,7)
VKİ: Vücut kitle indeksi, KİBA: Kafa içi basıncı artışı, İİH: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, SVST: Serebral venöz sinüs trombozu	

Tablo 2. Gözlerin ameliyat öncesi oftalmolojik muayene sonuçları (n=24)	
EİDGK (n, %)	
20/20-20/40	4 (%16,6)
20/40-20/200	9 (%37,5)
<20/200	11 (%45,9)
Görme alanı ortalama deviyasyonu (n, %)	
<20 dB	2 (%8,3)
≥20 dB	9 (%37,5)
Güvenilmeyen sonuç	13 (%54,1)
Optik disk bulguları (n, %)	
Papilödem	13 (%54,1)
Optik atrofi	11 (%45,9)
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği	



Şekil 2. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan bir hastanın optik sinir kılıf fenestrasyonundan önce (A) ve sonra (B) görme alanları

Tablo 3. OSKF sonrası iyileşme gösteren, stabil seyreden veya kötüleşen gözlerin dağılımı		
	Papilödemli gözler (n=13)	Optik atrofi gözler (n=11)
EİDGK (n, %)		
İyileşme	13 (% 100)	7 (%63,6)
Stabil	0	4 (%36,4)
Kötüleşme	0	0
Görme alanı ortalama deviyasyonu (n, %)		
İyileşme	10 (%90,9)	-
Stabil	1 (%9,1)	-
Kötüleşme	0	-
OSKF: Optik sinir kılıfı fenestrasyonu, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği		



Şekil 3. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan bir hastanın optik sinir kılıfı fenestrasyonundan önce (A) ve sonra (B) çekilen fundus fotoğrafları

İkinci bir olasılık, subaraknoid boşlukta oluşan fibröz skarın, optik sinir başına beyin omurilik sıvısı akışını bloke etmesidir.¹⁰ OSKF sonrası KİBA'nın genel olarak azalması bir diğer olası mekanizmadır.¹² Ancak, OSKF'nin ana etki mekanizması halen belirsizliğini korumaktadır.

OSKF'nin KİBA'da etkin ve güvenli olduğu birçok klinik çalışmada gösterilmiş ve görme fonksiyonunda bile anlamlı düzelmeye olduğu bildirilmiştir.^{6,13,14,15,16,17} Bugüne kadar yapılan en büyük çalışmada 578 gözde aynı merkezde tek bir cerrah tarafından yapılan OSKF cerrahilerinin etkinliği değerlendirilmiş ve çalışmamızla benzer şekilde hastaların %94,4'ünde görme keskinliğinde ve %96,9'unda görme alanında artış olduğu veya stabil seyrettiği bildirilmiştir.¹⁵ Ayrıca daha önce yapılan bir çalışmada İİH tedavisinde OSKF ile diğer cerrahi tekniklerden daha başarılı sonuçlara ulaşıldığı öne sürülmüştür.¹⁴ Şant yapıldıktan sonra sıklıkla revizyon cerrahisi gerekir. Rosenberg ve ark.¹⁸ İİH tedavisinde tekrar cerrahi oranının yüksek olduğunu ve şant başarısızlığının %64 olduğunu bildirmiştir. Lumboperitoneal şant sonrası görme fonksiyonunda azalma olan hastalarda OSKF sonrası görme keskinliğinin arttığı bildirilmiştir.^{13,19} Bizim çalışmamızda da hastaların %29,4'ünde şant öyküsü vardı. EİDGK ve görme alanı ortalama deviyasyonu tüm hastalarda yükseldi veya stabil seyretti. Cerrahi tedavi kararları deneyimli cerrahların tercihlerine ve mevcudiyetine bağlı olabilir.⁶ Ancak çalışmamızın sonuçları şant cerrahisi sonrası progresif görme kaybı olan hastalarda OSKF'nin görme fonksiyonunu iyileştirmede etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Ameliyat öncesi optik disk solukluğu ve görme keskinliği OSKF cerrahisinin sonuçlarını öngörmeye yararlı değildir.^{19,20} Bu nedenle, optik disk solukluğu OSKF'ye bir kontrendikasyon değildir. Ancak Spoor ve ark.²¹ tarafından yapılan bir çalışmada akut papilödem hastalarında görme sonuçlarının kronik atrofik papilödem hastalarına göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha iyi olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 11 gözde (%45,9) ameliyattan önce optik disk atrofisi mevcuttu ancak bu gözlerin tamamı OSKF cerrahisi sonrası stabil seyretti veya iyileşme gösterdi.

İİH, etiyojisi bilinmeyen, sıklıkla genç, fazla kilolu kadınlarda görülen bir KİBA sendromudur.^{2,3} Çalışmamızda OSKF yapılan hastaların %88,2'sinde etiyojistik faktör İİH idi. Çalışmamıza dahil edilen İİH hastaları yaş, cinsiyet ve kilo açısından literatürle uyumluydu. İİH ve KVST gibi patolojilere sekonder KİBA gelişen hastalarda OSKF'nin faydalı olduğunu gördük.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Tek merkezli olması, retrospektif olması, örneklem sayısının az olması, papilödem derecelendirmesinin olmaması ve takip süresinin göreceli olarak kısa olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmada KİBA ve hızlı ilerleyen görme kaybı olan hastalarda OSKF cerrahisi sonrası görmenin iyileşme gösterdiği veya stabil seyrettiği bulunmuştur. Bununla birlikte, daha güçlü kanıtlar elde etmek için daha geniş hasta serileri ve daha uzun takipli, ileriye dönük, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 25.11.2020/karar no: 2020-220).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.D., **Konsept:** F.Ö., **Dizayn:** F.Ö., **Veri Toplama veya İşleme:** S.C.Ö., **Analiz veya Yorumlama:** S.C.Ö., N.D., **Literatür Arama:** D.Ö.Ö., **Yazan:** S.C.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Zamecki KJ, Frohman LP, Turbin RE. Severe visual loss associated with idiopathic intracranial hypertension (IIH) in pregnancy. Clin Ophthalmol. 2007;1:99-103.
2. Raof N, Sharrack B, Pepper IM, Hickman SJ. The incidence and prevalence of idiopathic intracranial hypertension in Sheffield, UK. Eur J Neurol. 2011;18:1266-1268.
3. Dağdelen S, Aykan Ü. Dural ectasia of the optic nerve and unilateral proptosis-two rare comorbidities associated with idiopathic intracranial hypertension. Turk J Ophthalmol. 2013;43:297-300.

4. Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2004;24:138-145.
5. Bioussé V, Bruce BB, Newman NJ. Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:488-494.
6. Spitze A, Malik A, Al-Zubidi N, Golnik K, Lee AG. Optic nerve sheath fenestration vs cerebrospinal diversion procedures: what is the preferred surgical procedure for the treatment of idiopathic intracranial hypertension failing maximum medical therapy? *J Neuroophthalmol.* 2013;33:183-188.
7. Kulhari A, He M, Fourcand F, Singh A, Zacharatos H, Mehta S, Kirmani JF. Safety and Clinical Outcomes after Transverse Venous Sinus Stenting for Treatment of Refractory Idiopathic Intracranial Hypertension: Single Center Experience. *J Vasc Interv Neurol.* 2020;11:6-12.
8. DeWecker L. On incision of the optic nerve in cases of neuroretinitis. In: Power H, ed. Report of the Fourth International Ophthalmological Congress. London: Savill, Edwards and Co; 1873:11-14.
9. Hayreh SS. Pathogenesis of oedema of the optic disc (papilloedema). A Preliminary Report. *Br J Ophthalmol.* 1964;48:522-543.
10. Keltner JL. Optic nerve sheath decompression. How does it work? Has its time come? *Arch Ophthalmol.* 1988;106:1365-1369.
11. Yazıcı Z, Yazıcı B, Tuncel E. Findings of magnetic resonance imaging after optic nerve sheath decompression in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:429-435.
12. Mitra RA, Sergott RC, Flaharty PM, Lieb WE, Savino PJ, Bosley TM, Hedges TR Jr. Optic nerve decompression improves hemodynamic parameters in papilledema. *Ophthalmology.* 1993;100:987-997.
13. Guy J, Johnston PK, Corbett JJ, Day AL, Glaser JS. Treatment of visual loss in pseudotumor cerebri associated with uremia. *Neurology.* 1990;40:28-32.
14. Feldon SE. Visual outcomes comparing surgical techniques for management of severe idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurg Focus.* 2007;23:e6.
15. Moreau A, Lao KC, Farris BK. Optic nerve sheath decompression: a surgical technique with minimal operative complications. *J Neuroophthalmol.* 2014;34:34-38.
16. Nithyanandam S, Manayath GJ, Battu RR. Optic nerve sheath decompression for visual loss in intracranial hypertension: report from a tertiary care center in South India. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56:115-120.
17. Anzeljc AJ, Frias P, Hayek BR, Canter Weiner N, Wojno TH, Kim HJ. A 15-year review of secondary and tertiary optic nerve sheath fenestration for idiopathic intracranial hypertension. *Orbit.* 2018;37:266-272.
18. Rosenberg ML, Corbett JJ, Smith C, Goodwin J, Sergott R, Savino P, Schatz N. Cerebrospinal fluid diversion procedures in pseudotumor cerebri. *Neurology.* 1993;43:1071-1072.
19. Sergott RC, Savino PJ, Bosley TM. Modified optic nerve sheath decompression provides long-term visual improvement for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:1384-1390.
20. Kelman SE, Heaps R, Wolf A, Elman MJ. Optic nerve decompression surgery improves visual function in patients with pseudotumor cerebri. *Neurosurgery.* 1992;30:391-395.
21. Spoor TC, Ramocki JM, Madion MP, Wilkinson MJ. Treatment of pseudotumor cerebri by primary and secondary optic nerve sheath decompression. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:177-185.



Duane Sendromu'nda Pupilla Etkilenmiş Olabilir mi? Statik ve Dinamik Pupillometri Özellikleri

Is the Pupil Involved in Duane Syndrome?: Static and Dynamic Pupillometry Characteristics

© Hande Taylan Şekeroğlu*, © Mehmet Ali Şekeroğlu**, © Meltem Özgül Yılmazoğlu**, © Jale Karakaya***

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

**Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

***Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Duane sendromu (DS) tipik olarak abdüksiyon ve/veya addüksiyon defektinin eşlik ettiği göz kapağı ve oküler motilite bozuklukları ile karakterizedir. Neden olarak altıncı sinirin yokluğu veya anormal gelişimi gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı DS'li hastalarda statik ve dinamik pupillometri özelliklerini incelemek ve sağlıklı gözler ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tek taraflı izole DS'si olan ve daha önce hiç göz cerrahisi geçirmemiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 1,0 ve üzerinde olan sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm bireylere tam oftalmolojik muayene ve statik-dinamik pupilla değerlendirmesini içeren pupillometri ölçümü (MonPack One, Vision Monitor System, Metrovision, Perenchies, Fransa) yapıldı.

Bulgular: Yirmi iki DS'li hasta ve 52 sağlıklı birey olmak üzere toplam 74 hasta çalışmaya dahil edildi. DS'li hastaların ortalama yaşı $11,05 \pm 5,19$ yıl, sağlıklı bireylerin ise $12,54 \pm 4,05$ yıl idi ($p=0,188$). Cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p=0,502$). EİDGK açısından hem DS'li gözler ile sağlıklı kontroller hem de DS'li gözler ile hastaların sağlıklı diğer gözleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Statik ve dinamik pupillometri parametrelerinin hiçbirinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmanın sonuçları ışığında, DS'de pupillanın etkilenmiyor olduğu gözükmektedir. Farklı yaş ve DS tiplerini içeren veya izole olmayan DS'li hastaların yer aldığı daha geniş çalışmalar farklı bulguları ortaya çıkarabilir.

Anahtar Kelimeler: Duane sendromu, dinamik pupillometri, pupilla, altıncı sinir, statik pupillometri

Abstract

Objectives: Duane syndrome (DS) is typically characterized by abduction and/or adduction deficiency accompanied by eyelid and ocular motility disturbances. Maldevelopment or absence of the sixth nerve has been shown to be the causative factor. The aim of the present study was to investigate static and dynamic pupillary characteristics in patients with DS and compare the results with those of healthy eyes.

Materials and Methods: Patients with unilateral isolated DS and no history of ocular surgery were enrolled in the study. Healthy subjects with a best corrected visual acuity (BCVA) of 1.0 or higher were assigned to the control group. All subjects underwent complete ophthalmological examination and pupillometry measurements (MonPack One, Vision Monitor System, Metrovision, Perenchies, France) including static and dynamic pupil evaluation.

Results: A total of 74 patients (22 with DS and 52 healthy subjects) were included in the study. The mean age of the DS patients and healthy subjects was 11.05 ± 5.19 and 12.54 ± 4.05 years, respectively ($p=0.188$). There was no difference in sex distribution ($p=0.502$). Mean BCVA differed significantly between eyes with DS and healthy eyes, and between healthy eyes and the fellow eyes of DS patients ($p<0.05$). No significant difference was found in any static or dynamic pupillometry parameters ($p>0.05$ for all).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hande Taylan Şekeroğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: h_taylan@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-4783-522X

Geliş Tarihi/Received: 01.10.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 12.02.2022

Cite this article as: Taylan Şekeroğlu H, Şekeroğlu MA, Özgül Yılmazoğlu M, Karakaya J. Is the Pupil Involved in Duane Syndrome?: Static and Dynamic Pupillometry Characteristics. Turk J Ophthalmol 2023;53:18-22

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

Conclusion: In the light of the results of the present study, the pupil seems to be not involved in DS. Larger studies including more patients with different types of DS in different age groups or comprising patients with non-isolated DS may reveal different findings.

Keywords: Duane syndrome, dynamic pupillometry, pupil, sixth nerve, static pupillometry

Giriş

Duane sendromu (DS), yakın zamanda konjenital kranial disinervasyon bozuklukları (KKDB) arasında sınıflandırılmaya başlanan ve şaşılığı olan hastaların %1-5'inde karşılaşılan özel bir şaşılık tipidir.^{1,2} Bu sendrom, doğumdan itibaren abduksiyon ve/veya addüksiyon yetmezliği, addüksiyonda bulbus retraksiyonu, palpebral fissürün daralması ve addüksiyonda abartılı elevasyon/depresyon ile karakterizedir. Altra yatan patoloji, nükleer veya supranükleer düzeyde altıncı kranial sinirin yokluğu ve/veya sinirin kendisinin veya abduksiyon çekirdeğinin motor nöronlarının gelişim bozukluğu ve anormal göz hareketlerinden esasen sorumlu olan lateral rektus kasının anormal inervasyonudur.¹ İç ve dış rektus kasları eş zamanlı inerve olur ve dış rektus kası kısmen okülomotor sinirin dalları tarafından da inerve edilir.¹ Elektromiyografi ile mediyal ve lateral rektus kaslarının ve hatta üst ve alt rektus kaslarının farklı bakış pozisyonlarında birlikte kasıldığı ve aralarında sinerjik inervasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca anormal inervasyonun ekstraoküler kaslarda ileride fibrotik değişikliklere neden olduğu bulunmuştur.³ Motilite, elektromiyografi bulguları ve anormal şekilde birlikte kasılan ekstraoküler kasları temel alan farklı DS sınıflandırmaları önerilmiştir.⁴

Pupiller dinamikler sempatik ve parasempatik modülasyona işaret ettiğinden aslında üçüncü kranial sinir büyük ölçüde tutulmaktadır. KKDB'de pupil tutulumu olduğu gösterilmiştir.⁵ DS, bir KKDB olarak da kategorize edildiğinden, pupil tutulumu olacağı varsayılmış ve pupillometri ile objektif olarak değerlendirilmiştir. DS'de okülomotor inervasyondaki hatalı bağlantılar nedeniyle, bu farklı inervasyonun statik ve dinamik pupiller özellikleri etkileyebilir. Pupiller değerlendirme genellikle sadece subjektiftir. Ancak, otomatik pupillometri statik ve dinamik koşullarda kantitatif ölçüm yapılmasına olanak sağlar ve çeşitli hastalıklarda pupil tutulumu olup olmadığı ve varsa kapsamı hakkında daha objektif bilgiler sunabilir.

Bu çalışmanın amacı DS hastalarında pupilin dinamik ve statik özelliklerini belirlemek ve DS'de dinamik ve statik pupillometrik özelliklerin etkilenip etkilenmediğini değerlendirmek için sonuçları sağlıklı bireyler ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (E-19-82) tarafından onaylandıktan sonra Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü. Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam alındı.

Tek taraflı izole DS'li 22 hasta ile 52 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin ondalık cinsinden en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 1,0 veya daha yüksekti. Eşlik eden oküler veya sistemik hastalıkları yoktu. Kontrol grubunda sağlıklı bireylerin yalnızca sağ

gözlerinden elde edilen veriler istatistiksel analizlerde kullanıldı. DS grubunda, etkilenen gözler ve etkilenmeyen diğer gözler ayrı ayrı analiz edildi. Oküler veya sistemik komorbiditesi, oküler yapısal bozukluğu, oküler cerrahi öyküsü, yakın zamanda veya halen uyuşturucu veya alkol kullanımı öyküsü veya testlerle uyumu zayıf olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Hiçbir DS hastasında eş zamanlı sistemik hastalık yoktu. Sferik eşdeğer refraksiyon kusuru $\geq 1,00$ diyoptri (D) olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Yaşın pupillometri ölçümleri üzerindeki kanıtlanmış etkisi göz önünde bulundurularak grupların yaş ortalamasının uyumlu olması sağlandı. Ayrıca sigara kullanımının pupil boyutuna etkileri nedeniyle her iki gruba da sigara içmeyen bireyler dahil edildi.⁶

Tüm hastalara EİDGK, biyomikroskopi ve dilate fundus muayenesinden oluşan tam oftalmolojik muayene yapıldı. Glokom veya diğer göz hastalıkları olan veya olduğundan şüphelenilen hastalar, $\geq 1,00$ D hipermetropi veya miyopi ve $\geq 1,00$ D astigmatizması olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. DS, Huber sınıflamasına göre kategorize edildi.⁷ Özetle, abduksiyonda belirgin kısıtlılık veya tam abduksiyon yokluğu, normal veya hafif kısıtlı addüksiyon ve addüksiyonda bulbus retraksiyonu tip 1 olarak; addüksiyonda kısıtlılık ve normal veya hafif kısıtlı abduksiyon tip 2 olarak; ve abduksiyon ve addüksiyonda kısıtlılık tip 3 olarak tanımlandı.⁷ Aynı deneyimli göz hekimi (M.A.S.), aynı pupillometri cihazı (MonPack One, Vision Monitor System, Metrovision, Perenchies, Fransa) ile statik ve dinamik pupillometri ölçümlerini, günün aynı saatinde ve aynı çevre koşullarında aydınlatma kontrolü olan bir ortamda gerçekleştirdi ve hastalara ölçümden önce pupil dilatasyonu veya temas gerektiren oftalmolojik muayene yapılmadı. Tüm hastalardan merkezde bulunan hedefe fikse olmaları istendi. Çalışmada sadece yüksek kaliteli ve artefakt içermeyen görüntüler kullanıldı. Aşırı göz hareketi ve artefakt izlenen kayıtlar çalışmaya dahil edilmedi. Pupillometri sistemi, farklı, önceden belirlenmiş ve kesin aydınlatma koşulları altında her iki pupilin aynı anda değerlendirilmesini sağlayan yüksek çözünürlüklü bir kameraya sahiptir. Kantitatif ve doğru statik ve dinamik değerlendirme yapılmasına olanak sağlar.⁸ Ardışık üç ölçümden elde edilen ortalama değerler analizlerde kullanıldı.

Pupil konturları yazılım tarafından otomatik olarak tanımlandı. Statik pupillometrik analizde, fotopik yüksek (100 cd/mm^2) ve düşük (10 cd/mm^2), mezopik (1 cd/mm^2) ve skotopik ($0,1 \text{ cd/mm}^2$) olmak üzere dört farklı ortam aydınlanma koşulunda pupil çapı değerlendirildi. Dinamik pupillometri ölçümleri, beş dakika süre ile karanlık adaptasyonundan sonra beyaz ışık flaşları ile gerçekleştirildi. Her iki pupil trasesi eş zamanlı olarak ölçüldü. Dinamik analizde, pupil dinlenim çapı (mm); konstrüksiyon amplitüdü (mm), latansı (ms), süresi (ms) ve hızı (mm/s) ile dilatasyon latansı (ms), süresi (ms) ve hızı (mm/s) ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS sürüm 23,0 (SPSS, Inc. IBM, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler veri dağılımına göre ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grubun ortalamaları bağımsız örnekler t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için eşleştirilmiş örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırması Yates ki-kare testi ile yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplamda 74 kişi dahil edildi. Çalışma grubunda izole DS'li 22 hasta (14 kadın, 8 erkek) ve kontrol grubunda sağlıklı 52 birey yer aldı (27 kadın, 25 erkek; cinsiyet için $p=0,502$). Grupların yaş ortalaması sırasıyla $11,05 \pm 5,19$ yıl ve $12,54 \pm 4,05$ yıldır ($p=0,188$). Hastaların çoğunda tip 1 DS (19 hasta, % 86,4) görülürken bunu tip 2 (2 hasta, %9,1) ve tip 3 (1 hasta, %4,5) izledi. DS hastalarının 16'sında (% 72,7) sol göz tutulmuştu.

EİDGK ortalaması DS'li gözlerde $0,94 \pm 0,17$ (0,3-1,0), diğer gözlerde $0,97 \pm 0,61$ ve kontrol grubunda $1,0 \pm 0,0$ idi. EİDGK açısından DS'li gözler ile kontrol grubu arasında ($p=0,007$) ve diğer gözler ile kontrol grubu arasında ($p=0,007$) anlamlı fark saptandı.

Tüm statik ve dinamik pupillometri sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2'de detaylı olarak verilmiştir. Statik veya dinamik pupillometri parametrelerinin hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0,05$).

Tartışma

DS, KKDB'ler arasında sınıflandırılmaktadır.⁹ DS'de iskelet bozuklukları, üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinirleri içeren nöral defektler ve katarakt, optik sinir ve pupiller bozuklukları içeren oküler tutulum olduğu gösterilmiştir.^{9,10} KKDB'ler arasında Moebius sendromu, DS, monoküler elevasyon yetmezliği, Brown sendromu, ekstraoküler kasların konjenital

fibrozu ve yatay bakış felci sayılabilir.⁹ Bu grupta altta yatan temel patoloji bir veya daha fazla kranial sinirin gelişimsel bozukluğudur.⁹

DS, ön ve arka segment bozukluklarının yanı sıra renal, vertebral ve kardiyak hastalıklar gibi sistemik bozukluklarla ve spesifik sendromlarla (örneğin, Goldenhar sendromu) da ilişkili olabilir.^{10,11} Yakın zamanlarda birçok KKDB'nin moleküler etiyojisi tanımlanmıştır. Klinik tablo esas olarak kranial sinirlerde hatalı bağlantılar, migrasyon yetmezliği, aksonal kılavuzluk anomalisi ve takip eden fibrozis gibi kas değişikliklerinden kaynaklanmaktadır.⁹

DS'de üçüncü kranial sinir lateral rektus kası invazyonu ile ilişkili olduğundan pupil fonksiyonunda bir değişiklik olabileceği varsayılmıştır. Çalışmamızda pupiller fonksiyonu objektif bir şekilde değerlendirmek için otomatik statik ve dinamik pupillometri tercih edilmiştir.

Pupil çapı, parasempatik (kolinerjik) ve sempatik (adrenajik) otonom sinir sistemleri arasındaki denge ile hassas bir şekilde ayarlanır. Bununla birlikte, günlük yaşamda arka plan aydınlatması, solunum (inspiratuar midriyazis ve ekspiratuar miyozis), duygusal uyarılma ve yaş gibi pupil çapına etki eden birçok olası faktör vardır.^{12,13,14,15} Pupil çapı, yaş (senil miyozis), akomodasyon ve çevresel ışık koşullarından etkilenebilir, ancak cinsiyet, refraksiyon kusuru veya iris rengine bağlı farklılık olmayabilir.¹⁶ Ayrıca antikolinerjik ve semptomimetik ajanlar, antihistaminikler ve anti-epileptikler pupilla dilatasyonuna neden olabilir. Otonomik nöropati gibi otonom bozukluklar, sifiliz gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, oküler/kranial travma, serebrovasküler olaylar ve oküler enflamasyon pupil çapını etkileyebilmektedir.

Otomatik pupillometri ile statik ve dinamik pupiller fonksiyon objektif ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Tekin ve ark.¹⁷ sağlıklı bireylerde normatif dinamik ve statik pupillometri değerlerini bildirmiş ve 155 hastadan oluşan bir kohortta yaş ve cinsiyetin etkisini araştırmışlardır. Pupil çapının adolesan grupta en büyük olduğunu ve cinsiyete göre farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.¹⁷ Pupil dinlenim çapı ve daralma/dilatasyon hızı ile yaş arasında negatif korelasyon saptanırken, pupil daralma latansı ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur.¹⁷

Çeşitli sistemik hastalıklarda pupillometri sonuçları incelenmiştir ve literatürde otonom disfonksiyonun saptanmasındaki rolü tartışmalıdır. Nörodejeneratif hastalıklarda

Tablo 1. Tüm gruplarda statik pupillometri bulguları

	DS'li gözler (ortalama \pm SS) N=22	DS'li hastaların diğer gözleri (ortalama \pm SS) N=22	Kontrol grubu (ortalama \pm SS) N=52	p*	p**	p***
Yüksek fotopik PÇ (mm)	3,23 \pm 0,36	3,39 \pm 0,86	3,17 \pm 0,92	0,320	0,338	0,792
Düşük fotopik PÇ (mm)	4,06 \pm 0,75	4,12 \pm 0,84	4,06 \pm 0,69	0,293	0,762	0,972
Mezopik PÇ (mm)	5,44 \pm 1,05	5,51 \pm 1,09	5,62 \pm 0,89	0,284	0,648	0,444
Skotopik PÇ (mm)	6,66 \pm 1,01	6,64 \pm 1,20	7,06 \pm 0,78	0,881	0,075	0,072

PÇ: Pupil çapı, SS: Standart sapma, p*: DS'li gözler ile DS'li hastaların diğer gözlerinin karşılaştırması (eşleştirilmiş t-testi), p**: DS hastalarının diğer gözleri ile kontrol grubunun karşılaştırması (bağımsız örneklem t-testi); p***: DS'li gözler ile kontrol grubunun karşılaştırması (bağımsız örneklem t-testi)

Tablo 2. Tüm gruplarda dinamik pupillometri parametreleri						
	DS'li gözler (ortalama ± SS) N=22	DS'li hastaların diğer gözleri (ortalama ± SS) N=22	Kontrol grubu (ortalama ± SS) N=52	p*	p**	p***
Dinlenim çapı	6,12±0,92	6,24±0,82	6,37±0,66	0,064	0,484	0,193
Pupil daralması						
Amplitüt (mm)	1,97±0,32	1,96±0,34	2,35±2,65	0,862	0,502	0,512
Latans (ms)	242,18±53,75	247,04±49,58	242,90±61,44	0,687	0,781	0,962
Süre (ms)	604,59±75,02	601,86±80,23	618,29±83,78	0,879	0,438	0,510
Hız (mm/s)	6,24±1,03	6,07±0,84	6,12±1,03	0,400	0,853	0,645
Pupil dilatasyonu						
Latans (ms)	846,77±48,50	858,00±70,30	861,19±69,59	0,479	0,858	0,380
Süre (ms)	1603,73±129,28	1592,77±102,86	1619,15±65,64	0,568	0,190	0,498
Hız (mm/s)	2,37±0,50	2,41±0,34	2,36±0,81	0,630	0,756	0,954

SS: standart sapma, p*: DS'li gözler ile DS'li hastaların diğer gözlerinin karşılaştırması (eşleştirilmiş t-testi), p**: DS hastalarının diğer gözleri ile kontrol grubunun karşılaştırması (bağımsız örneklem t-testi), p***: DS'li gözler ile kontrol grubunun karşılaştırması (bağımsız örneklem t-testi)

pupil profillerinin incelenmesi, pupil dinamiklerinin anlamlı düzeyde etkilendiğini ve bu dinamiklerin hastalığın erken tanısı, progresyonunun değerlendirilmesi ve takibinde kullanılabileceğini göstermiştir. Alzheimer hastalığında ışığa bağlı pupil yanıtlarını araştıran çalışmalar, tekrar dilatasyon hızı/oranının değişiklik gösteren en tutarlı özellik olduğunu ortaya koymuştur.¹⁸

Park ve ark.,¹⁹ belirgin otonomik disfonksiyonun ayırtedici özellik olduğu multipl sistem atrofisi hastalarında pupil fonksiyonunu dinamik pupillometri ile değerlendirmiştir. Bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre ortalama daralma ve dilatasyon hızlarının daha düşük olduğunu tespit etmişler ve semptom skorları arttıkça bu parametrelerin yavaşladığını göstermişlerdir.¹⁹

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlı olduğu bazı yönleri vardır. Arka plan aydınlatması ve ölçüm saati gibi tüm çevresel koşullar, karıştırıcı faktörlerin etkilerini en aza indirmek için mümkün olduğunca standartlaştırıldı. Bununla birlikte, hastanın duygusal durumu veya önceki gece uykusu gibi çeşitli faktörleri uygulanabilir şekilde standartlaştırmak mümkün değildir. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise pupil özelliklerinin analizinin kesitsel olmasıdır. Zaman ve ekstraoküler kas cerrahisinin dinamik ve statik pupillometri ölçümlerine etkisi halen bilinmemektedir. Ayrıca, elektromiyografi ile ekstraoküler kaslar değerlendirilerek inervasyon paterni ve aberan inervasyon araştırılmamıştır. Farklı DS tiplerinden daha fazla sayıda hasta incelendiğinde bu değerlendirme önem kazanabilir. Oküler cerrahi öyküsü olmayan ve ölçüm sırasında kooperasyon kurulabilen tek taraflı izole DS'li az sayıda hasta olması ve yaş, cinsiyet ve refraksiyon kusuru açısından uyumlu sağlıklı kontrol grubu oluşturmanın zorluğu çalışmaya dahil edilen hastaların sayısını kısıtlamıştır. Her gruba daha fazla sayıda ve farklı DS tiplerinden hastaların dahil edildiği daha büyük çalışmalar ile farklı sonuçlara ulaşılabilir. DS'li hasta sayısının göreceli olarak az olması çalışma sonuçlarının geçerliliğini ve anlamlılığını etkileyebilir.

Sonuç

Bu çalışmada, tek taraflı DS hastaları ve sağlıklı kontrollerde statik ve dinamik pupillometri parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Pupiller muayene genellikle klinisyen tarafından yapıldığı ve gözlemciler arası değişkenliğe eğilimli olduğu için hemen hemen her zaman subjektiftir. Ancak, otomatik pupillometri ile kantitatif ölçümler elde edilebilir. Özellikle dinamik değerlendirme, pupil özelliklerinin gerçek hayata yakın koşullarda değerlendirilmesine olanak sağlar.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız DS'li hastalarda statik ve dinamik pupillometrik özelliklerin kantitatif olarak araştırıldığı ilk çalışmadır. Statik ve dinamik pupillometri parametreleri DS'li gözler, DS'li hastaların diğer gözleri ve kontrol grubu arasında benzer bulundu. Bu da DS'de pupiller tutulumu gösteren objektif pupillometrik parametre olmadığı anlamına gelmektedir. Ancak, DS ve diğer KKDB'lerde pupiller özelliklerinin değerlendirildiği daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (E-19-82) tarafından onaylandıktan sonra Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A.Ş., Konsept: H.T.Ş., M.A.Ş., Dizayn: H.T.Ş., Veri Toplama veya İşleme: H.T.Ş., M.Ö.Y., Analiz veya Yorumlama: J.K., H.T.Ş., Literatür Arama: H.T.Ş., Yazan: H.T.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Andrews CV, Hunter DG, Engle EC. Duane Syndrome. 2007 May 25 [Updated 2015 Mar 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
2. Gurwood AS, Terrigno CA. Duane's retraction syndrome: literature review. *Optometry*. 2000;71:722-726.
3. Assaf AA. Congenital innervation dysgenesis syndrome (CID)/congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs). *Eye (Lond)*. 2011;25:1251-1261.
4. Kekunnaya R, Negalur M. Duane retraction syndrome: causes, effects and management strategies. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1917-1930.
5. Muni I, Kumar B. Duane Retraction Syndrome. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
6. Erdem U, Gundogan FC, Dinc UA, Yolcu U, Ilhan A, Altun S. Acute effect of cigarette smoking on pupil size and ocular aberrations: a pre- and postsmoking study. *J Ophthalmol*. 2015;2015:625470.
7. Huber A. Electrophysiology of the retraction syndromes. *Br J Ophthalmol*. 1974;58:293-300.
8. Martucci A, Cesareo M, Napoli D, Sorge RP, Ricci F, Mancino R, Nucci C. Evaluation of pupillary response to light in patients with glaucoma: a study using computerized pupillometry. *Int Ophthalmol*. 2014;34:1241-1247.
9. Vivian AJ. Congenital fibrosis of the extra-ocular muscles (CFEOM) and the cranial dysinnervation disorders. *Eye (Lond)*. 2020;34:251-255.
10. Kekunnaya R, Negalur M. Duane retraction syndrome: causes, effects and management strategies. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1917-1930.
11. Pehlivanoglu S, Gokyigit B, Akar S, Yilmaz OF. Results of Surgery in Patients with type 1 Duane Retraction Syndrome. *Turk J Ophthalmol* 2011;41:156-163.
12. Ohtsuka K, Asakura K, Kawasaki H, Sawa M. Respiratory fluctuations of the human pupil. *Exp Brain Res*. 1988;71:215-217.
13. Bradley MM, Miccoli L, Escrig MA, Lang PJ. The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. *Psychophysiology*. 2008;45:602-607.
14. van den Brink RL, Murphy PR, Nieuwenhuis S. Pupil Diameter Tracks Lapses of Attention. *PLoS One*. 2016;11:e0165274.
15. Lobato-Rincón LL, Cabanillas-Campos Mdel C, Bonnin-Arias C, Chamorro-Gutiérrez E, Murciano-Cespedosa A, Sánchez-Ramos Roda C. Pupillary behavior in relation to wavelength and age. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:221.
16. Winn B, Whitaker D, Elliott DB, Phillips NJ. Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:1132-1137.
17. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Doguizi S, Inanc M, Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. *Clin Exp Optom*. 2018;101:659-665.
18. Chougule PS, Najjar RP, Finkelstein MT, Kandiah N, Milea D. Light-Induced Pupillary Responses in Alzheimer's Disease. *Front Neurol*. 2019;10:360.
19. Park KW, Choi N, Ryu HS, Kim MS, Lee EJ, Chung SJ. Pupillary dysfunction of multiple system atrophy: Dynamic pupillometric findings and clinical correlations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;65:234-237.



Sempatik Oftalmi: Demografik Özellikleri, Klinik Bulguları ve Tedavi Sonuçları

Sympathetic Ophthalmia: Demographic Characteristics, Clinical Findings, and Treatment Results

© Kübra Özdemir Yalçınsoy, © Yasemin Özdamar Erol, © Pınar Çakar Özdal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Sempatik oftalmi (SO) tanısıyla izlenen hastaların demografik özelliklerinin, klinik bulgularının ve tedavi yaklaşımının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: 2000-2020 yılları arasında SO tanısıyla izlenen 14 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), detaylı oftalmolojik muayene, optik koherens tomografi (OKT), artırılmış derinlik görüntüleme-OKT (EDI-OKT), fundus florescein anjiyografi bulguları ve tedavi yaklaşımları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 14 SO hastasının (7 kadın, 7 erkek) 14 sempatize gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $48,5 \pm 15,4$ yıl (aralık: 28-75), ortalama takip süresi $55,1 \pm 48,7$ aydı (aralık: 6-204). On hastada (%71) oküler travma, 4 hastada (%29) oküler cerrahi öyküsü vardı. Oküler travma veya cerrahi sonrası sempatize gözde semptomların ortaya çıkma süresi 15 gün ile 60 yıl arasında değişmekteydi. En sık arka segment bulguları optik disk ödemi (%36) ve eksüdatif retina dekolmanı (%36) idi. Akut dönemde hastaların ortalama koroid kalınlığı değeri $716,5 \pm 63,6$ μm (aralık: 635-772) olarak tespit edilirken, tedavi sonrası ortalama koroid kalınlığı değeri $296 \pm 81,6$ μm 'a (aralık: 240-415) geriledi. Tedavide 8 hastaya (%57) yüksek doz sistemik kortikosteroid, 7'sine (%50) azatioprin, 7'sine (%50) azatioprin ve siklosporin-A kombinasyonu, ve 3'üne (%21) tümör nekrozis faktörü-alfa inhibitörleri verildi. Takiplerde 4 hastada (%29) nüks görüldü. Son takipte sempatize gözlerin EİDGK değerleri 11 gözde (%79) 20/50'den daha iyi idi. On üç hastada (%93) remisyon sağlandı, ancak 1 hasta (%7) akut retinal nekroz nedeniyle görmesini kaybetti.

Sonuç: SO, oküler travma veya cerrahi sonrası granüloamatöz panüveit ile ortaya çıkan bilateral enflamatuvar bir hastalıktır. Erken teşhis ve doğru tedavinin uygulanması ile iyi görsel ve anatomik sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Görüntüleme, optik koherens tomografi, sempatik oftalmi, tedavi, Vogt-Koyanagi-Harada

Abstract

Objectives: To evaluate the demographic characteristics, clinical findings, and treatment approach of patients with sympathetic ophthalmia (SO).

Materials and Methods: The records of 14 patients with SO between 2000 and 2020 were retrospectively reviewed. The patients' Snellen best corrected visual acuity (BCVA), detailed ophthalmological examination, optical coherence tomography (OCT), enhanced depth imaging-OCT (EDI-OCT), fundus fluorescein angiography findings, and treatment approaches were recorded.

Results: The study included the 14 sympathizing eyes of 14 patients with SO (7 female, 7 male). The mean age was 48.5 ± 15.4 years (range: 28-75), and the mean follow-up duration was 55.1 ± 48.7 months (range: 6-204). Ten patients (71%) had a history of ocular trauma and 4 (29%) had a history of ocular surgery. The time to symptom onset in the sympathizing eye after trauma or ocular surgery ranged from 15 days to 60 years. The most common posterior segment findings were optic disc edema (36%) and exudative retinal detachment (36%). In the acute period, the mean choroidal thickness value on EDI-OCT was 716.5 ± 63.6 μm (range: 635-772) and decreased to 296 ± 81.6 μm (range: 240-415) after treatment. Treatment with high-dose systemic corticosteroid was given to 8 patients

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kübra Özdemir Yalçınsoy, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

E-posta: kubraozdemir250@gamil.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3352-9547

Geliş Tarihi/Received: 28.11.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.03.2022

Cite this article as: Özdemir Yalçınsoy K, Özdamar Erol Y, Çakar Özdal P. Sympathetic Ophthalmia: Demographic Characteristics, Clinical Findings, and Treatment Results. Turk J Ophthalmol 2023;53:23-29

(57%), azathioprine (AZA) to 7 (50%), AZA and cyclosporine-A combination to 7 (50%), and tumor necrosis factor-alpha inhibitors to 3 patients (21%). Recurrence was observed in 4 patients (29%) during follow-up. At last follow-up, BCVA values were better than 20/50 in 11 (79%) of the sympathizing eyes. Remission was achieved in 13 patients (93%), but 1 patient (7%) lost her vision due to acute retinal necrosis.

Conclusion: SO is a bilateral inflammatory disease that presents with granulomatous panuveitis after ocular trauma or surgery. Favorable functional and anatomical results can be obtained with early diagnosis and initiation of appropriate treatment.

Keywords: Imaging, optical coherence tomography, sympathetic ophthalmia, treatment, Vogt-Koyanagi-Harada

Giriş

Sempatik oftalmi (SO), bir gözün travma veya oküler cerrahisi sonrası gelişen bilateral granülatöz panüveittir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, göze karşı gelişen otoimmün aşırı duyarlılık reaksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.¹ Travmatize veya ameliyattan sonraki ilk birkaç gün içinde veya yıllar sonra bile gelişebilir. Literatürde 5 gün ila 66 yıl aradan sonra gelişen olgular bildirilmiştir.^{2,3} Penetran travma önceleri SO'nun ana nedeni olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda özellikle vitreoretinal cerrahiler olmak üzere intraoküler cerrahinin önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.^{2,4} İntravitreal enjeksiyon, lazer iridotomi, kriyo-siklodestrüktif işlemler, plak tedavisi ve nadiren fungal keratit sonrası gelişen SO olguları da literatürde bildirilmiştir.^{1,2}

SO, nadir görülen bir hastalık olduğundan, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu olgu serileridir. Bu nedenle farklı çalışmalarda insidansın yaralanma sonrası %0,2 ile %0,5 arasında değiştiği, intraoküler cerrahi sonrası ise %0,01 olduğu bildirilmiştir.¹ Bu çalışmada, bir üçüncü basamak merkezde SO tanısı alan hastaların klinik ve demografik özellikleri, tedavi yaklaşımı ve görme sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üvea Birimi'nde 2000-2020 yılları arasında SO tanısıyla takip edilen 14 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak gerçekleştirildi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik onay alındı. SO tanısı bilinen diğer nedenler dışlandıktan sonra tipik klinik bulgular ve travma ve/veya cerrahi öyküsü olmasına dayanarak konuldu.^{5,6}

SO için tanı kriterleri; koyun yağı keratik presipitatları (KP), ön segmentte hücre ve bulanıklık, arka segmentte akut evre bulguları (multifokal retinokoroidal nodüler lezyonlar, koroidal kalınlaşma, vitrit, papillit, eksüdatif retina dekolmanı [RD]) ve kronik evre bulguları (subretinal fibrozis, optik ve retinokoroidal atrofi, orta ekvatorial bölgede yer alan çoklu sarı-beyaz yuvarlak subretinal lezyonlar [Dalen-Fuchs (D-F) nodülleri] ve fundusta gün batımı görünümü) idi. Ayırıcı tanıda sifiliz, tüberküloz, sarkoidoz ve Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığı gibi granülatöz üveit diğer nedenleri göz önünde bulundurularak gerektiğinde ilgili klinik ve laboratuvar tetkikleri yapılarak bu tanılar dışlandı.

Hastaların tıbbi dosyalarından travma veya oküler cerrahi öyküsü, yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler, takip süresi, ayrıntılı oküler muayene bulguları (Snellen eşeli ile görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, aplanasyon tonometresi ve dilate funduskopi), fundus floresin anjiyografi (FA), optik koherens tomografi (OKT), artırılmış derinlik görüntüleme-OKT (EDI-OKT) sonuçları ve uygulanan tedaviler kaydedildi. İlk ve son en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) düzeyleri not edildi. Tüm hastalara takipleri sırasında düzenli olarak hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapıldı. İndosiyenin yeşili anjiyografi görüntüleme yapılamadı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 22,0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Nitel veriler yüzde, nicel veriler ise ortalama ± standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin frekans ve yüzde karşılaştırmaları Pearson ki-kare testi ve grup ortalamalarının karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 7 kadın (%50) ve 7 erkek (%50) olmak üzere 14 SO hastanın 14 gözü dahil edildi. Ortalama başvuru yaşı 48,5±15,4 (28-75) yıl idi. Ortalama takip süresi 55,1±48,7 aydı (aralık: 6-204 ay). Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Sekiz hastada (%57,1) penetran göz yaralanması ve cerrahi onarım öyküsü, 2 hastada ise (%14,3) künt göz travması öyküsü vardı. Künt göz travması olan olguların birine (%7,1) (olgu 10) RD gelişmesi nedeniyle vitreoretinal cerrahi ve bir diğerine (%7,1) (olgu 3) takip sırasında katarakt cerrahisi yapıldı. Kalan 4 hastanın birinde (%7,1) vitreoretinal cerrahi, üçünde (%21,4) eviserasyon cerrahisi öyküsü (endoftalmi, konjenital katarakt cerrahisi ve üveit nedeniyle) vardı. Travma sonrası SO gelişen hastaların yaş ortalaması 49,6±17,1 yıl, cerrahi sonrası SO gelişen hastaların yaş ortalaması ise 46,0±11,6 yıldır. Travma sonrası ve cerrahi sonrası SO olan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,571 ve p=0,559). Sempatik göz 7 hastada sol göz (%50), 7 hastada sağ gözü (%50). Travma veya oküler cerrahiden sempatize gözdeki semptomların başlangıcına kadar geçen süre 15 gün ile 60 yıl arasında değişmekte olup ortalama süre 202,6± 289,0 ay (aralık: 0,5-720) idi. SO başlangıcı travmadan 211,1±278,4 ay sonra ve oküler cerrahiden 181,1±359,0 ay sonra idi. Travma veya oküler cerrahi sonrası semptom ortaya çıkış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,352). Hiçbir olguda ekstraoküler bulgu izlenmedi.

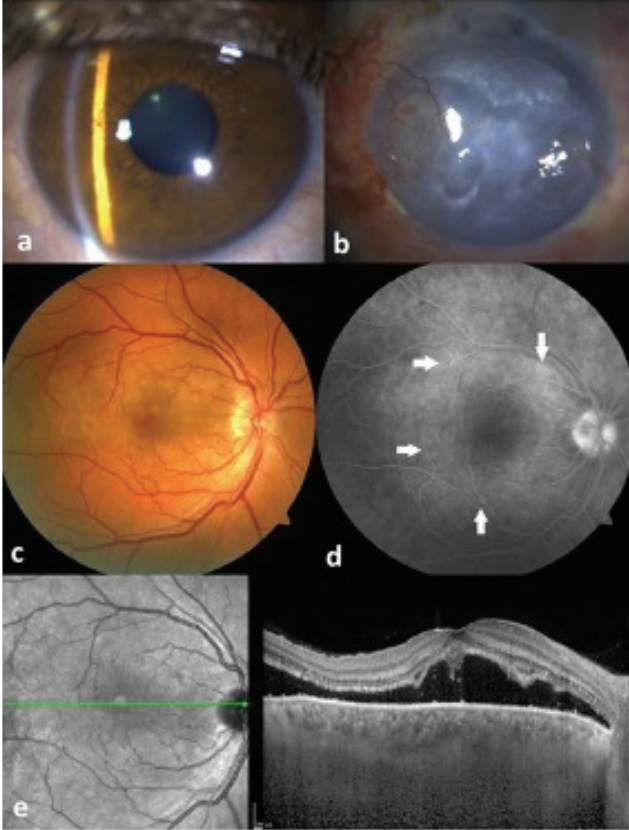
Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri									
Hasta/cinsiyet	Yaş	Yaralanma türü	SO'nun gelişme zamanı travma/ cerrahiden sonra	Snellen eşeline göre ilk görme keskinliği		İlk muayenede sempmatize gözün klinik özellikleri		Takip süresi	Snellen eşeline göre görme keskinliği
				Sempatik göz	Sempmatize göz	Ön kamara	Fundus		Sempmatize göz
1/E	68	Penetran travma	60 yıl	IH-	20/200	Aktif granüloamatöz KP, +1 hücre	Seröz RD, disk ödemi	14 ay	20/32
2/E	75	Penetran travma	35 yıl	IH+	20/32	Granüloamatöz KP	D-F nodülleri	9 yıl	20/25
3/E	44	Künt travma ve katarakt cerrahisi	30 yıl	IH-	20/200	-	Seröz RD, disk ödemi	15 ay	20/25
4/E	68	Penetran travma	2 yıl	IH-	20/25	Granüloamatöz KP	Fundusta gün batımı kızılılığı	2 yıl	20/63
5/K	58	Vitrektomi	4 ay	IH+	20/200	Aktif granüloamatöz KP, +2 hücre	+2 VB	21 ay	20/40
6/E	43	Penetran travma	8 yıl	IH+	20/200	-	Fundusta gün batımı kızılılığı, D-F nodülleri	2 yıl	20/25
7/K	62	Penetran travma	15 gün	IH-	20/200	Aktif granüloamatöz KP, +1 hücre	+2 VB	7 yıl	IAY
8/K	29	Penetran travma	10 ay	IH-	20/25	Aktif granüloamatöz KP, +1 hücre	Vitrit +2, seröz RD, disk ödemi	7 yıl	20/20
9/K	42	Penetran travma	1 ay	IH+	20/200	Granüloamatöz KP	D-F nodülleri	17 yıl	20/800
10/E	37	Künt travma ve vitreoretinal cerrahi	21 ay	IH-	20/100	-	Seröz RD, disk ödemi	2 yıl	20/20
11/K	54	Eviserasyon	1 ay	IH-	20/25	-	Fundusta gün batımı kızılılığı	6 ay	20/25
12/K	28	Penetran travma	5 yıl	EH	20/200	-	Seröz RD, disk ödemi	6 yıl	20/50
13/E	36	Eviserasyon	1 ay	IH-	20/25	+1 hücre	D-F nodülleri	14 yıl	20/20
14/K	66	Eviserasyon	60 yıl	IH-	20/100	Aktif granüloamatöz KP, +2 hücre	+2 VB	6 ay	20/25

SO: Sempatik oftalmi, E: Erkek, K: Kadın, IH- Işık hissi negatif IH+ Işık hissi pozitif, EH: El hareketi, KP: Keratik presipitatlar, RD: Retina dekolmanı, VB: Vitreus bulanıklığı, D-F: Dalen-Fuchs

Dört gözde (%28,6) ilk EİDGK değeri 20/25, 1 gözde (%7,1) 20/32, 2 gözde (%14,3) 20/100 ve 7 gözde (%50,0) 20/200 idi (Tablo 1). Travma sonrası sempatize gözlerde (Şekil 1a) ilk EİDGK 2 gözde (%14,3) 20/25, 1 gözde (%7,1) 20/32, 1 gözde (%7,1) 20/100 ve 6 gözde (%42,8) 20/200 idi. Cerrahi sonrası sempatize gözlerde ilk EİDGK 2 gözde (%14,3) 20/25, 1 gözde (%7,1) 20/100 ve 1 gözde (%7,1) 20/200 olarak saptandı (Tablo 1).

Sempatik gözde EİDGK (Şekil 1b, 2a, 3a) 1 hastada (%7,1) el hareketi, 4 hastada (%28,6) ışık hissi düzeyinde iken 9 hastada (%64,3) ışık hissi yoktu.

Başvuru anında 14 sempatize gözün 9'unda (%64,3) ön segmentte enflamasyon (1 gözde ön kamarada hücreler, 5 gözde aktif granüloamatöz KP ve ön kamarada hücreler ve 3 gözde pigmentli koyun yağı KP) olduğu görüldü. İlk başvurudaki dilate fundus muayenesinde 8 gözde (%57,1) akut evre (Şekil 1c-e, 2b-d) ve 6 gözde (%42,9) kronik evre (Şekil 3b-e) bulguları vardı. Akut evre bulguları arasında 5 gözde (%35,7) optik disk ödemi, 5 gözde (%35,7) eksüdatif maküla dekolmanı (Şekil 1c, 2c), 3 gözde (%21,4) +2 vitreus bulanıklığı ve 1 gözde (%7,1) vitreus bulanıklığı olmaksızın +2 vitritis gözlemlendi. Kronik evre

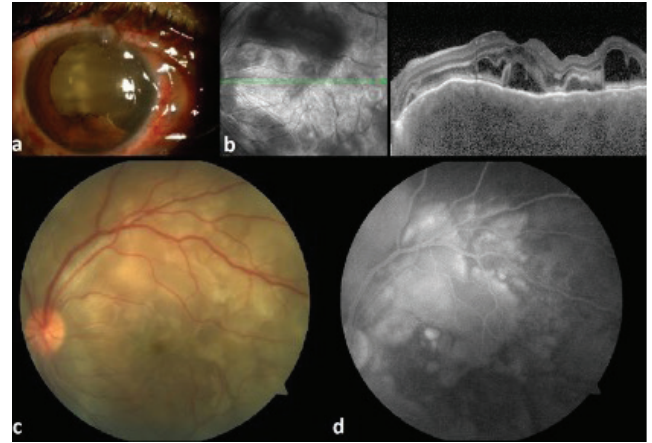


Şekil 1. Olgu 3: Sempatize (a) ve sempatik (b) gözün ön segment görüntüleri. Akut dönemde sempatize gözün fundus görüntüsünde optik diskte hiperemi ve ödem ve eksüdatif maküla dekolmanı izlendi (c). Floresein anjiyografide birden çok toplu iğne başı sızıntı alanı, optik diskte hiperfloresans ve göllenme bulgusu izlenen eksüdatif retina dekolmanı (beyaz oklar) görüldü (d). Artırılmış derinlik görüntüleme-optik koherens tomografide seröz maküla dekolmanı ve yaygın koroid kalınlaşması izlendi (e)

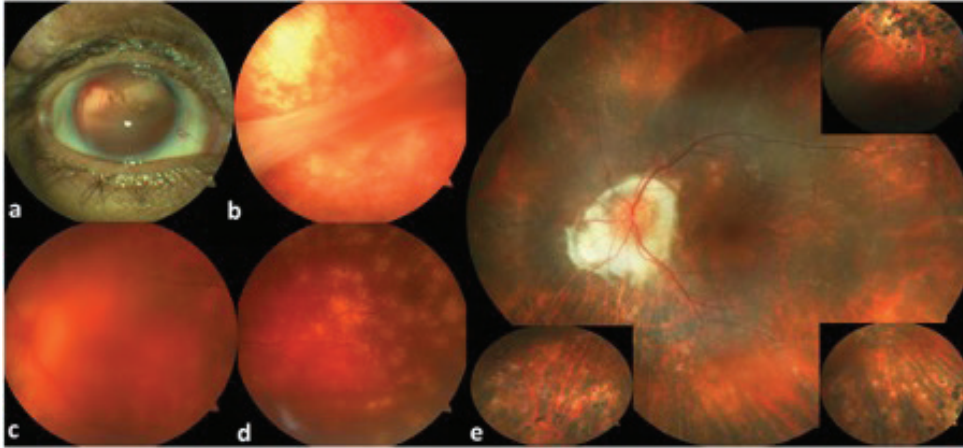
bulguları olarak 4 gözde (%28,6) D-F nodülleri, 3 gözde (%21,4) fundusta gün batımı kızılılığı izlendi (Şekil 3b, 3c, 3d, 3e).

Akut evrede fundus FA bulguları arasında 2 gözde (%14,3) çok sayıda vasküler sızıntı alanları, 5 gözde (%35,7) optik disk hiperfloresansı ve eksüdatif RD'li 5 gözde (%35,7) göllenmeye bağlı hiperfloresans yer aldı (Şekil 1d, 2d). OKT'de 5 gözde (%35,7) seröz maküla dekolmanı ve koroid katlantıları saptandı (Şekil 1e, 2b). İlk ve son muayenede ortalama koroid kalınlığı değerleri akut evre hastalığı olan hastalarda sırasıyla $716,5 \pm 63,6$ μm (aralık: 635-772 μm) ve $296 \pm 81,6$ μm (aralık: 240-415 μm) idi. Kronik evre hastalığı olan hastalarda, ilk ve son muayenede ortalama koroid kalınlıkları sırasıyla $302,0 \pm 9,8$ μm (aralık: 295-309 μm) ve $258,3 \pm 64,6$ μm (aralık: 166-341 μm) idi.

Ön segment enflamasyonu olan hastalara topikal kortikosteroid (KS) (prednizolon asetat, Allergan, Co. Mayo, İrlanda) ve sikloplejik (siklopentolat HCL, Abdi İbrahim İlaç, İstanbul, Türkiye) damla başlandı. Akut evre hastalığı olan 8 hastaya (%57,1) intravenöz pulse metilprednizolon (Mustafa Nevzat İlaç, İstanbul, Türkiye) 1 mg/gün (ilk 3-5 gün) sonrası oral tedavi veya oral yüksek doz (1,5-2 mg/kg/gün) metilprednizolon (Mustafa Nevzat İlaç, İstanbul, Türkiye) tedavisi başlandı. Takip sırasındaki klinik bulgulara dayanarak, sistemik KS tedavisinin dozu 6 ay boyunca haftada 5-10 mg olacak şekilde kademeli olarak azaltıldı. Hastalarımızın hepsine KS tedavisi ile eş zamanlı olarak sistemik immünosupresif ajanlar verildi. Yedi hastaya (%50) azatioprin (AZA; Aspen Port Elizabeth (Pty) İlaç, Port Elizabeth, Güney Afrika) (100-150 mg/gün), 7 hastaya (%50) AZA (100-150 mg/gün) ve siklosporin A (CSA; Novartis, Eberbach, Almanya) (200-300 mg/gün) kombinasyon tedavisi verildi. Kombine immünosupresif tedaviye rağmen dirençli ve/veya tekrarlayan enflamasyon nedeniyle 2 hastada (%14,3) infliksimab (Merck Sharp Dohme İlaç, Singapur) (5-10 mg/kg) ve 1 hastada (%7,1) adalimumab (AbbVie, Ravensburg, Almanya) (40 mg) olmak üzere anti-tümör nekrozis faktörü- α (TNF- α) tedavisine geçildi (olgu 6, 7 ve 11).



Şekil 2. Olgu 10: Sempatik gözün ön segment görüntüsü (a). Artırılmış derinlik görüntüleme-optik koherens tomografi ile akut dönemde sempatize gözde septa ve koroidal katlantıların eşlik ettiği seröz maküla dekolmanı ve diffüz koroidal kalınlaşma izlendi (b). Fundus fotoğrafında optik diskte hiperemi ve eksüdatif retina dekolmanı görüldü (c). Floresein anjiyografide eksüdatif retina dekolmanı nedeniyle göllenmeye bağlı hiperfloresans ve optik disk hiperfloresansı izlendi (d)



Şekil 3. Olgu 6: Sempatik gözün ön segment (a) ve fundus (b) görüntüleri. Sempatize gözün kronik evre fundus görüntülerinde gün batımı kızılılığı (c) ve Dalen-Fuchs (D-F) nodülleri (d) izlenmektedir. Tedaviden 2,5 yıl sonra çekilen fundus görüntülerinde peripapiller koryoretinal atrofi, retina pigment epiteli değişiklikleri ve hiperpigmente D-F nodülleri (e) görülmektedir

İzlemin ilk 4 ayında 4 hastada (%28,5) nüks izlendi. Tedaviden 3 ay sonra 1 hastada (%7,1) (olgu 6) optik disk ödemi, seröz maküla dekolmanı ve vitreus bulanıklığı gözlemlendi. Bir başka hastada (%7,1, olgu 7) 4 aylık tedaviden sonra vitreus bulanıklığı ile nüks etti. Hem anti-TNF tedavisi alan hem de takiplerinde vitreus bulanıklığı gelişen bu 2 hastada (%14,3) sistemik tedaviye AZA eklenerek intravitreal deksametazon implantı (Allergan, Co. Mayo, İrlanda) uygulandı. Vitreus bulanıklığı tedavinin ilk ayında geriledi. AZA alan bir hastada (%7,1, olgu 9) 2 aylık tedavi sonrası ön segment enflamasyonu ile nüks izlendi. Tedavisine topikal KS ve CSA eklendi. Tedaviye uyumu iyi olmayan KS ve AZA kullanan 1 (%7,1) olguda (olgu 10) 3 aylık tedavi sonrası koroid kalınlığı arttı ve tedaviye CSA eklendi. Altı ay ile 10 yıl arasında değişen takip süresi boyunca 14 hastanın 13'ünde remisyon sağlandı ve nüks gözlenmedi. Bir hastada ise (olgu 7) herpes simpleks virüs 2'ye bağlı akut retina nekrozu (ARN) gelişti. Sistemik immünosupresif tedaviye 11 hastada (%78,6) azaltılmış dozlarla devam edilirken sadece 3 hastada (%21,4) tedavi kesildi. Bu hastalardan biri ARN gelişen hastaydı (olgu 7). Diğer 2 hasta 5 yıldan uzun süredir ilaç kullanmadan remisyonda kaldı (olgu 9 ve 13).

Son EİDGK sempatize gözlerin 11'inde 20/50'den daha yüksekti. Hasta serimizde en sık görülen oküler komplikasyonlar komplike katarakt (4 hasta, %28,5) ve glokomdu (3 hasta, %21,4). Glokom gelişen bir hastada (%7,1) (olgu 4) son EİDGK 20/63 idi. Korneal dellen ve lökom gelişen ve ardından kornea nakli gereken 1 hastada (%7,1) (olgu 9) son BCVA 20/800 idi. Bir hasta (%7,1, olgu 7) hastalık seyrinde ARN gelişmesi nedeniyle görmesini kaybetti.

Tartışma

SO, bilateral diffüz granümatöz üveit ile karakterize nadir görülen fakat ciddi bir oküler enflamatuvar hastalıktır. Gözün kendi antijenlerine karşı otoimmün reaksiyon sonucu ortaya çıkar. Son yıllarda, çalışmalar insan lökosit antijenleri ile

olan ilişki ve genetik duyarlılığa odaklanmıştır.¹ Enflamatuvar süreç öncelikle koroid veya ön segment tutulumu ile başlar ve panüveite progresyon gösterir.^{5,6}

İntraoküler cerrahi girişimler son yıllarda SO için önemli bir risk faktörü haline gelmesine rağmen, klasik olarak penetran travmanın SO'nun en sık nedeni olduğu kabul görmektedir.^{2,6,7,8,9} Çok merkezli bir SO olgu serisinin analizinde hastaların %72'sinde oküler travma ve %28'inde intraoküler cerrahi öyküsü olduğu bildirilmiştir.⁷ Cerrahi ile ilişkili SO olguları arasında vitreoretinal cerrahi (%36) en sık neden olup, bunu katarakt cerrahisi (%30) ve glokom cerrahisi (%16) izlemektedir.⁷ Başka bir çalışmada ise başta retina cerrahisi olmak üzere oküler cerrahi öyküsünün SO'yu en sık tetikleyen etken olduğu bildirilmiştir.⁸ Galor ve ark.¹⁰ travma sonrası SO gelişme oranının %38 olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda travma sonrası SO (%71) oranı, cerrahi sonrası SO'dan (%29) daha yüksekti. Bu sonuçlar travmanın SO'nun önemli bir nedeni olmaya devam ettiğine işaret etmektedir.

Vitreoretinal cerrahinin son yıllarda SO'nun bir diğer önemli nedeni olduğu bildirilmiştir. Dutta Majumder ve ark.¹¹ 197 hastanın 14'ünde cerrahi sonrası SO geliştiğini ve SO ile en sık ilişkili cerrahi girişimin vitreoretinal cerrahi (%57) olduğunu göstermiştir. Hastanemiz çok sayıda hastaya oküler ve vitreoretinal cerrahi (yılda ortalama 3 bin, 23-25 gauge vitreoretinal cerrahi) yapılan üçüncü basamak bir referans merkezi olmasına rağmen sadece bir hastada vitreoretinal cerrahiden sonra SO geliştiği görüldü. Bu durum son yıllarda minimal invaziv vitreoretinal cerrahi tekniğinin kullanılması ile ilişkili olabilir.

Çoğu çalışmada, SO'nun oküler yaralanmaya daha fazla maruz kalmaları nedeniyle erkeklerde daha yaygın olduğu bildirilmiştir.^{2,12,13} Guzman-Salas ve ark.¹³ hastaların %65'inin erkek olduğunu bildirmiş ve bunu erkeklerde daha sık travma görülmesine bağlamışlardır.¹ Galor ve ark.¹⁰ travma sonrası SO gelişen hastaların, cerrahi sonrası SO gelişen hastalara göre daha genç olduğunu bildirmişlerdir. Ancak serimizde travma sonrası SO gelişen hasta sayısı daha fazla olmasına rağmen kadın erkek

oranı eşitti. Ayrıca travma sonrası veya cerrahi sonrası SO gelişen hastaların yaş ortalamaları da benzerdi.

SO travma veya cerrahi sonrası ilk birkaç günde veya yıllar sonra bile gelişebilmektedir.^{5,14} Olguların %80'inin tetikleyici olay sonrası ilk 3 ay içinde, %90'ının ise ilk yıl içinde geliştiği bildirilmektedir.^{1,15} Ancak literatürde SO gelişimi için bildirilen en uzun süre travma sonrası 66 yıldır.³ Çalışmamızda tetikleyici olay ile hastalığın başlangıcı arasındaki sürenin 15 gün ile 60 yıl arasında değiştiği izlendi. Serimizde bir olguda 35 yıl sonra, iki olguda 60 yıl sonra SO gelişti. SO gelişiminde zaman aralığının değişken olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. SO nadir görülen bir patolojidir, ancak göz travması veya cerrahi öyküsü olan hastalar yaşamları boyunca dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Bu hastaların çoğunun sadece bir gözünün gördüğü dikkate alındığında SO gelişme olasılığı her zaman akıldan bulundurulmalıdır.

SO, klinik olarak akut ve kronik oküler bulgular ile ortaya çıkar.^{1,5,16} Farklı evrede izlenen klinik özellikler VKH'de olduğu kadar iyi tanımlanmamıştır. Yang ve ark.² literatürü özetledikleri çalışmalarında, diğer raporlarla uyumlu olarak en sık eşlik eden klinik bulgunun %69 oranında ön kamara enflamasyonu olduğunu bildirmişlerdir.^{12,13} Serimizde en sık gözlenen klinik bulgu da çoğu olguda granülatöz olarak izlenen ön segment enflamasyonuydu. Çalışmamızda en sık görülen ikinci klinik bulgu ise seröz maküla dekolmanı ve optik disk ödemi idi. SO genellikle akut ve kronik bulgularının benzerliği nedeniyle VKH hastalığı ile karıştırılır. VKH'nin ayırıcı tanısında travma veya cerrahi öyküsü olmaması önemlidir, ayrıca SO'da tinnitus, baş ağrısı, sensorinöral sağırılık ve vitiligo gibi ekstraoküler bulgular daha az görülür.⁵ Çalışmamızda hiçbir hastada ekstraoküler bulguya rastlanmamıştır.

Fundus bulgularının multimodal görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi hem tanı hem de izlemede önemli bir yer tutmaktadır.⁶ Fundus FA, akut ve kronik evredeki retina değişikliklerinin değerlendirilmesinde yardımcıdır.^{1,6} OKT ve EDI-OKT ise seröz RD'yi göstermek, koroid kalınlığını ölçmek ve tedaviye yanıtı izlemek için mutlaka kullanılmalıdır.^{17,18,19} Mahajan ve ark.⁶ VKH hastalığında olduğu gibi, SO hastalarında EDI-OKT'de koroidal kalınlaşma ve OKT'de septa ve koroidal katlantıların eşlik ettiği seröz RD görüldüğünü bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda SO hastalarında EDI-OKT görüntülemenin hem eksüdatif RD ile başvuran hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede hem de asemptomatik hastalarda erken değişiklikleri saptamada önemi vurgulanmıştır.^{17,19,20} VKH'de hastalık aktivitesini izlemek için koroid kalınlığının da iyi bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Behdad ve ark.¹⁹ SO'lu genç bir erkekte akut fazda koroidal kalınlaşma tespit etmişler ve tedavi ile koroid kalınlığının azaldığını gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada 6 akut SO hastasında kontrol gözlerle kıyaslandığında koroid kalınlığında anlamlı bir artış saptanmış, hastaların tanı ve takibinde koroid kalınlığının değerlendirilmesinin kantitatif bir parametre olabileceği bildirilmiştir.²⁰ Son yıllarda yaygın olarak kullanılan ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan EDI-OKT tüm SO hastalarımızın takibinde kullanılmıştır. Akut dönemde koroid kalınlığındaki artışın tedavi ile belirgin olarak gerilediğini

gözlemledik. Bu nedenle, EDI-OKT ile koroid kalınlığının değerlendirilmesinin, özellikle indosiyanın yeşili anjiyografinin bulunmadığı durumlarda, SO hastalarının hastalık aktivitesinin ve tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı olduğunu düşünüyoruz.

Yüksek doz sistemik KS kullanımı, SO'nun başlangıç tedavisinde hala altın standarttır. Enflamasyon kontrol altına alındıktan sonraki 3-6 ay içinde doz dikkatle azaltılarak KS tedavisinin kesilmesi önerilmiştir.^{1,5} Yang ve ark.² hastaların %96'sına sistemik KS tedavisi verildiğini ve %48'inin ayrıca immünosupresif tedavi de kullandığını bildirmiştir. Hastaların %77'sinde son muayenede görme keskinliğinde iyileşme gözlenmiştir.² Daha önceki çalışmalara benzer şekilde merkezimizde tüm hastalarda akut dönemde başlangıç tedavisi olarak sistemik KS'ler tercih edilmiş ve idame tedavi için immünosupresif ajanlar kullanılmıştır. Hastanın genel durumu ve klinik bulgularına bağlı olarak yedi hastada tek immünosupresif ajan (AZA) ve yedi hastada kombinasyon tedavisi (AZA + CSA) tercih edildi.

Yapılan çalışmalarda immünosupresif tedaviye dirençli olguların ve/veya enflamatuvar atağı tekrarlayan olguların biyolojik ajanlarla (anti-TNF-a) başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir.^{5,21} Gupta ve ark.²² kombine immünosupresif tedaviye yanıt vermeyen 7 yaşındaki SO hastasında infliksimab tedavisi ile 2 yıl süren remisyon ve görmede iyileşme elde edildiğini göstermiştir. Benzer şekilde diğer çalışmalarda da dirençli SO hastalarında adalimumab tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edildiği izlenmiştir.^{23,24} İntravitreal KS'ler tedavide kullanılabilir ve sistemik tedavilere olan ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir.^{25,26} Serimizde kombine immünosupresif tedaviye yanıt vermeyen üç hastada sistemik anti-TNF-a tedavisine geçildi. Sistemik tedavilerine ek olarak iki hastaya intravitreal KS yapıldı. Halen takibi devam eden hastalarda 6 ay ile 10 yıl arasında değişen süre boyunca nüks gözlenmedi. Sonuçlarımız, immünosupresif ve/veya anti-TNF ajanlarla kombine KS kullanımının intraoküler enflamasyonun kontrolünde ve nükslerin önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir.

SO'lu gözlerde sistemik tedavi süresi ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Payal ve Foster²¹ SO hastalarının basamaklı tedavi yaklaşımı sonucu elde edilen uzun dönem (>5 yıl) ilaçsız remisyon sonuçlarını sunmuşlardır. On ila 36 ay boyunca immünosupresif ajanlarla tedavi edilen bir grup hastada tam ilaçsız remisyon bildirmişlerdir.²¹ Yazarlar, KS'lerin ciddi olumsuz etkilerinden kaçınmak ve steroidsiz remisyon sağlamak için KS ile başlanan ilk tedaviden sonra immünosupresif ajanlara (yaygın olarak kullanılan antimetabolitler; AZA, mikofenolat mofetil, metotreksat veya CSA) geçilmesini önermişlerdir.²¹ İki hastamızda 5 yıldan uzun süren tedavinin ardından ilaçsız remisyon sağlanabilmiştir.

Doğru tedavi edilmezse SO'da katarakt, glokom, koroidal neovaskülarizasyon, koryoretinal atrofi, optik sinir atrofi, fitizis bulbi ve ciddi görme kaybı gibi komplikasyonlar gelişebilir.^{1,5} Glokom ve katarakt gibi komplikasyonlar hem kronik üveite hem de topikal ve sistemik KS'lerin uzun süreli kullanımına bağlı ortaya çıkabilir. Serimizde, iki hastada 5 yıldan uzun süren tedavinin ardından ilaçsız remisyon sağlanabilmiştir.^{7,12} Ayrıca bir hastada korneal dellen ve lökom gelişirken, bir hastada

ise ARN gelişti. ARN karakteristik olarak immüno-suprese hastalarda ortaya çıkar. Nadir de olsa ilaç, malignite veya diğer sistemik hastalıklara bağlı immün disfonksiyon gelişen olgularda da görüldüğü bildirilmiştir.^{27,28} Sims ve ark.²⁸ metotreksat ve mikofenolat mofetil kullanan ve iyatrojenik immüno-supresyon gelişen iki hastada ARN görüldüğünü bildirmişlerdir. ARN gelişen olgumuz sistemik AZA ve infliksimab tedavisi kullanılıyordu. ARN için sistemik ve intravitreal antiviral tedavi yapılmasına rağmen, takip sırasında görme kaybı gelişti.

Hastalarımızın %93'ünde uygun tedavi ve takip ile remisyona sağlandı. Ayrıca, hastaların %79'unda son BCVA 20/50'den daha iyiydi. Payal ve Foster²¹ tarafından bildirilen olgu serisinde hastaların %57,9'unda tedavi sonrası EİDGK düzeyinin 20/40'ın üzerinde olduğu bulunmuştur. Yang ve ark.² ise hastaların %81,3'ünde tedavi sonrası EİDGK'de artış görüldüğünü bildirmiştir. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak, sonuçlarımız SO'da görsel prognoz hızı ve uygun tedavi ile olumlu olabileceğini göstermiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, bulgularımız travmanın SO etiyojisinde hala önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Erken tanı ve agresif tedavi ile iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilebilir. Bu hastaların tek gören gözü olduğu dikkate alındığında, remisyona elde etmek, görmeyi iyileştirmek ve mevcut görmeyi sürdürmek için uzun süreli tedavi ve yakın takip şarttır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (E-20-521).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.Ç.Ö., Y.Ö.E., Konsept: P.Ç.Ö., Y.Ö.E., Dizayn: P.Ç.Ö., Y.Ö.E., Veri Toplama veya İşleme: K.Ö.Y., Analiz veya Yorumlama: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Y.Ö.E., Literatür Arama: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Y.Ö.E., Yazan: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Y.Ö.E.

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. Yang J, Li Y, Xie R, Li X, Zhang X. Sympathetic ophthalmia: Report of a case series and comprehensive review of the literature. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31:3099-3109.
3. Zaharia MA, Lamarche J, Laurin M. Sympathetic uveitis 66 years after injury. *Can J Ophthalmol.* 1984;19:240-243.
4. Gasch AT, Foster CS, Grosskreutz CL, Pasquale LR. Postoperative sympathetic ophthalmia. *Int Ophthalmol Clin.* 2000;40:69-84.
5. Chang GC, Young LH. Sympathetic ophthalmia. *Semin Ophthalmol.* 2011;26:316-320.
6. Mahajan S, Invernizzi A, Agrawal R, Biswas J, Rao NA, Gupta V. Multimodal Imaging in Sympathetic Ophthalmia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25:152-159.
7. Tan XL, Seen S, Dutta Majumder P, Ganesh SK, Agarwal M, Soni A, Biswas J, Aggarwal K, Mahendradas P, Gupta V, Ling HS, Teoh S, Pavesio C, Agrawal R. Analysis of 130 Cases of Sympathetic Ophthalmia - A Retrospective Multicenter Case Series. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27:1259-1266. Erratum in: *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27:1365.
8. Kilmartin DJ, Dick AD, Forrester JV. Prospective surveillance of sympathetic ophthalmia in the UK and Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:259-263.
9. Aydın R, Kaynak S, Koçak N, Örel T, Kaynak T, Ergin M. Sympathetic ophthalmia after pars plana vitrectomy: Case report. *Türk Oftalmoloji Gazetesi.* 2008;38:264-268.
10. Galor A, Davis JL, Flynn HW Jr, Feuer WJ, Dubovy SR, Setlur V, Kesen MR, Goldstein DA, Tessler HH, Ganelis IB, Jabs DA, Thorne JE. Sympathetic ophthalmia: incidence of ocular complications and vision loss in the sympathizing eye. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:704-710.
11. Dutta Majumder P, Anthony E, George AE, Ganesh SK, Biswas J. Postsurgical sympathetic ophthalmia: retrospective analysis of a rare entity. *Int Ophthalmol.* 2018;38:2487-2493.
12. Chawla R, Kapoor M, Mehta A, Tripathy K, Vohra R, Venkatesh P. Sympathetic Ophthalmia: Experience from a Tertiary Care Center in Northern India. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018;13:439-446.
13. Guzman-Salas PJ, Serna-Ojeda JC, Guinto-Arcos EB, Pedroza-Seres M. Characteristics of Sympathetic Ophthalmia in a Single International Center. *Open Ophthalmol J.* 2016;10:154-159.
14. Kavuncu S, Özdal P, Köklü G. Delayed onset sympathetic ophthalmia presenting with two different causes: two cases. *MN Oftalmoloji.* 2011;18:135-138.
15. Manav G, Sansoy N, Urgancıoğlu M. Sempatik oftalmide medikal tedavinin geç sonuçları. *Türk Oftalmoloji Gazetesi.* 1993;23:40-42.
16. Cunningham ET Jr, Kilmartin D, Agarwal M, Zierhut M. Sympathetic Ophthalmia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25:149-151.
17. Khan Z, Bergeron S, Burnier M, Kalin-Hajdu E, Aubin MJ. Optical coherence tomography as a tool to detect early sympathetic ophthalmia in an asymptomatic patient. *Can J Ophthalmol.* 2020;55:e9-e13.
18. Jap A, Chee SP. The role of enhanced depth imaging optical coherence tomography in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:186-189.
19. Behdad B, Rahmani S, Montahaei T, Soheilian R, Soheilian M. Enhanced depth imaging OCT (EDI-OCT) findings in acute phase of sympathetic ophthalmia. *Int Ophthalmol.* 2015;35:433-439.
20. Agrawal R, Jain M, Khan R, Jaisankar D, Xin W, Ding J, Testi I, Raman R, Biswas J. Choroidal Structural Changes in Sympathetic Ophthalmia on Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29:537-542.
21. Payal AR, Foster CS. Long-Term Drug-Free Remission and Visual Outcomes in Sympathetic Ophthalmia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25:190-195.
22. Gupta SR, Phan IT, Suhler EB. Successful treatment of refractory sympathetic ophthalmia in a child with infliximab. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:250-252.
23. Hiyama T, Harada Y, Kiuchi Y. Effective treatment of refractory sympathetic ophthalmia with glaucoma using adalimumab. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2019;14:1-4.
24. Kim JB, Jeroudi A, Angeles-Han ST, Grossniklaus HE, Yeh S. Adalimumab for pediatric sympathetic ophthalmia. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1022-1024.
25. Wu XN, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Viral retinitis: diagnosis and management in the era of biologic immunosuppression: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47:381-395.
26. Özdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetonide in sympathetic ophthalmia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:734-736.
27. Mahajan VB, Gehrs KM, Goldstein DA, Fischer DH, Lopez JS, Folk JC. Management of sympathetic ophthalmia with the fluocinolone acetonide implant. *Ophthalmology.* 2009;116:552-557.
28. Sims JL, Yeoh J, Stawell RJ. Acute retinal necrosis: a case series with clinical features and treatment outcomes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37:473-477.



Diyabetik Maküla Ödemli Tedavi Naif Gözlerde Ranibizumab veya Aflibercept Monoterapileri: Gerçek Yaşam Deneyiminde Birebir Karşılaştırma

Ranibizumab or Aflibercept Monotherapies in Treatment-Naive Eyes with Diabetic Macular Edema: A Head-to-Head Comparison in Real-Life Experience

✉ Mahmut Kaya, ✉ Taylan Öztürk, ✉ Nilüfer Koçak, ✉ Betül Akbulut Yağcı, ✉ Ferdane Ataş,
✉ Süleyman Kaynak

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

Öz

Amaç: Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) olan tedavi naif gözlerde pro re nata (PRN) protokolüne göre uygulanan ranibizumab ve aflibercept monoterapilerinin fonksiyonel ve anatomik sonuçlarını gerçek verileri ortamında karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmasında, hastanemize başvuran DMÖ'lü tedavi naif olguların tıbbi çizelgeleri gözden geçirildi. DMÖ'lü toplam 512 tedavi naif göze ranibizumab (Grup 1; 308 göz) veya aflibercept (Grup 2; 204 göz) monoterapisi uygulandı ve 462 hasta kaydedildi. On iki ay boyunca görsel kazanımları birincil sonuç olarak değerlendirildi.

Bulgular: Birinci yılın sonunda ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı Grup 1 ve 2'de sırasıyla $4,34 \pm 1,83$ ve $4,39 \pm 2,12$ idi ($p=0,260$). On iki ayda ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) iyileşmesi Grup 1 ve 2'de sırasıyla $+5,7$ ve $+6,5$ ETDRS harfleriydi ($p=0,321$); bununla birlikte, EİDGK skoru 69 ETDRS harfinin altında olan gözlerde (çalışma popülasyonunun %54'ü) Grup 2'de görme kazanımı daha belirgindi ($+12,1$ 'e karşı $+15,2$ ETDRS harfleri; $p<0,001$). Ranibizumab veya aflibercept monoterapisi alan gözlerde merkezi fovea kalınlığında istatistiksel anlamlı düşüş gözlemlendi ($p<0,001$). İki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Sonuç: PRN protokolüne göre uygulanan ranibizumab ve aflibercept monoterapileri arasında, aflibercept kolunda biraz daha iyi fonksiyonel ve anatomik prognoz eğilimi olmasına rağmen, 12 aylık takipte görsel sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, diyabetik maküla ödemi, pro re nata protokolü, ranibizumab

Abstract

Objectives: To compare the functional and anatomical outcomes of ranibizumab and aflibercept monotherapies given according to a pro re nata (PRN) protocol in treatment-naive eyes with diabetic macular edema (DME) in a real-life clinical setting.

Materials and Methods: The medical charts of treatment-naive patients with center-involved DME retrieved from our institutional database were reviewed in this retrospective cohort study. A total of 512 treatment-naive eyes with DME underwent either ranibizumab (Group I; 308 eyes) or aflibercept (Group II; 204 eyes) monotherapy and 462 patients were included. The primary outcome was visual gain over 12 months.

Results: The mean number of intravitreal injections within the first year was 4.34 ± 1.83 and 4.39 ± 2.12 in Group I and II, respectively ($p=0.260$). The mean best corrected visual acuity (BCVA) improvement at 12 months was $+5.7$ and $+6.5$ ETDRS letters in Group I and II, respectively ($p=0.321$). However, among eyes with a BCVA score less than 69 ETDRS letters (54% of the study population),

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mahmut Kaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: mahmutkaya78@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6255-3020

Geliş Tarihi/Received: 24.10.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.03.2022

Cite this article as: Kaya M, Öztürk T, Koçak N, Akbulut Yağcı B, Ataş F, Kaynak S. Ranibizumab or Aflibercept Monotherapies in Treatment-Naive Eyes with Diabetic Macular Edema: A Head-to-Head Comparison in Real-Life Experience. Turk J Ophthalmol 2023;53:30-36

visual gain was more prominent in Group II (+15.2 vs. +12.1 ETDRS letters; $p < 0.001$). Statistically significant decreases in central foveal thickness were observed with both ranibizumab and aflibercept monotherapy ($p < 0.001$), with no significant difference between the groups. ($p = 0.148$).

Conclusions: No statistically significant difference was found in visual outcomes at 12-month follow-up between ranibizumab and aflibercept monotherapies using a PRN protocol, although there was a tendency toward slightly better functional and anatomic prognosis in the aflibercept arm.

Keywords: Aflibercept, diabetic macular edema, pro re nata protocol, ranibizumab

Giriş

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diabetes mellitusun (DM) en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir ve çalışma çağındaki popülasyonda görme bozukluğunun önde gelen nedenidir.¹ Dünya genelinde yaklaşık 21 milyon insan DMÖ'den muzdariptir ve bu sayının 2030 yılına kadar 100 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir.² Tüm diyabet hastalarının yaklaşık %7'sinde DMÖ gelişir. Görülme sıklığı tam olarak tip 1 DM hastalarında %8,9 ve tip 2 DM hastalarında %4,7'dir.^{1,3} Daha önce 2005 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre Türkiye'de DMÖ prevalansı tüm diyabetiklerde %3,4, tip 1 DM'de %9,7 ve tip 2 DM'de %2,4 olarak bulunmuştur.⁴ Acan ve ark.⁵ 2012 yılında retinopati tanısı olan ve olmayan diyabet hastalarının optik koherens tomografi (OKT) görüntülerine göre DMÖ prevalansının %15,3 olduğunu bildirmişlerdir. DMÖ, enflamasyonun eşlik ettiği kapiller endotel disfonksiyonu, hücrel hipoksi ve buna bağlı oksidatif stres, kapiller iskemiye sekonder enflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve kan-retina bariyeri yıkımını içeren multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir. Ancak diyabetik makülopatinin en önemli nedeni vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) aşırı ekspresyonudur.^{6,7}

DMÖ tedavisinde yıllar içinde gelişim göstermiştir. Geçtiğimiz yüzyılın sonlarında lazer fotokoagülasyon tedavisi DMÖ ve proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) standart tedavisiydi ancak bu tedavi ile görmede uzun dönem iyileşme sağlanamamıştır.^{8,9} DMÖ olgularının artması nedeniyle başlayan yeni tedavi arayışları sonucunda, hastalık patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan VEGF'yi bloke eden ajanlar geliştirilmiştir. Maküla ödeminde intravitreal anti-VEGF ajanların etkin ve güvenli olduğunu kanıtlayan randomize klinik çalışmaların ışığında, bu ajanların DMÖ tedavisinde lazer tedavisinden daha üstün oldukları kabul edilmektedir.^{10,11,12,13,14,15} Günümüzde DMÖ için ilk basamak tedavi, bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept gibi anti-VEGF ilaçların intravitreal enjeksiyonudur.^{13,14,15} Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı'nda ("Diabetic Retinopathy Clinical Research Network", DRCR.net) elde edilen yirmi dört aylık sonuçlar, tüm anti-VEGF ajanlarının görme keskinliğini artırmada ve merkezi fovea kalınlığını ajanların (MFK) azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. DMÖ tedavisinde anatomik ve fonksiyonel sonuçların daha iyi olması için ilk yıl içinde yaklaşık 7-12 enjeksiyon, ikinci yıl 3-6 enjeksiyon yapılması önerilmiştir.^{11,16,17} Ancak, randomize klinik çalışmalar dışında kalan gerçek yaşam verileri, hasta komorbiditeleri nedeniyle daha az sayıda yıllık intravitreal enjeksiyon yapıldığını göstermiştir ve bu durum tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilir.^{18,19} Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin batısında bulunan üçüncü basamak sevk merkezimizde DMÖ için ranibizumab veya aflibercept ile

intravitreal monoterapi alan tedavi naif gözlerde 12 aylık takip sonunda elde edilen anatomik ve fonksiyonel gerçek yaşam deneyimi sonuçlarını sunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif, tek merkezli, gözlemsel çalışmaya Ocak 2015 ile Aralık 2019 arasında ranibizumab veya aflibercept monoterapisi alan ve en az 12 ay takip edilen 512 tedavi naif DMÖ hastasının kriterleri karşılayan 565 gözü dahil edildi. Tüm hastalardan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmadan önce ilacın yan etkileri ve enjeksiyon prosedürü hakkında yazılı onam alındı. Bu çalışmanın protokolü kurumsal etik kurul tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkeleri ve yerel düzenlemelere bağlı kalındı.

Çalışmaya 18 yaşından büyük, tip 1 veya tip 2 DM tanısı olan hastalar dahil edildi. Daha önce DMÖ nedeniyle intravitreal steroid veya anti-VEGF enjeksiyonu veya grid/fokal lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen hastalar, maküla iskemisi ve refraksiyon kusuru dışında oftalmolojik hastalığı olanlar, fakoemülsifikasyon dışında herhangi bir intraoküler cerrahi öyküsü olan hastalar ve son 12 ay içinde katarakt cerrahisi geçiren hastalar dahil edilmedi. Yılda 3 veya daha fazla kontrolüne gelmeyen 50 hasta daha çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 462 hastanın 512 gözü ile çalışma tamamlandı. Çalışma popülasyonu aldıkları intravitreal anti-VEGF monoterapiye göre iki gruba ayrıldı. PDR'li hastalarda ihtiyaç duyulduğunda, Volk TransEquator kontakt lens kullanılarak saçılma paterninde panretinal fotokoagülasyon (PRP) 2 haftalık aralıklarla dört seans olacak şekilde kurtarma lazer tedavisi yapıldı. Beş yüz on iki gözün bir yıllık anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirildi.

Her hasta için DM süresi, glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri ve diğer komorbiditeleri içeren demografik verileri kaydedildi. ETDRS ("Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study") eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), biyomikroskopik muayene, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, 90D temassız lens veya indirekt binoküler oftalmoskop ile dilate fundoskopisi ve ilk muayenede ve 4 haftalık aralıklarla planlanan izlemlerde yapılan spektral-domain (SD) OKT taramaları (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve gerektiğinde başlangıç ve izlemlerde yapılan floreseın anjiyografideki (FA) bulgulardan oluşan tüm oftalmolojik muayene ve tetkik sonuçları ayrıntılı olarak kaydedildi. DMÖ tanısı klinik muayeneye göre kondu ve FA ve SD-OKT taramaları ile başlangıçta tanı doğrulandı. Tüm çalışma gözlerine üç yükleme dozundan sonra pro re nata (PRN) protokolüne göre intravitreal anti-VEGF monoterapi yapıldı. Persistan maküla ödemi olan veya ardışık iki izlem

arasında 5 ETDRS harfi veya daha fazla EİDGK kaybı olan ve ayrıca MFK'si 300 µm'den fazla veya MFK'de %10'dan fazla artış olan gözlerle ek enjeksiyonlar yapıldı. Tüm intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları %0,5 proparakain hidroklorür (Alcon Laboratories, Inc., Ft. Worth, TX, ABD). ile topikal anestezi altında ameliyathanede yapıldı. Enjeksiyondan önce %5'lik povidon iyodun alt fornikse damlatılarak en az beş dakika beklendi. Perioküler deri ve göz kapakları %10'luk povidon iyot çözeltisi ile silindikten sonra steril göz spekulumu yerleştirildi. 0,5 mg/0,05 mL ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, İsviçre) veya 2 mg/0,05 mL aflibercept (Eylea®, Bayer, Leverkusen, Almanya) 30G iğne ile limbustan 3,5 ila 4,0 mm mesafede üst temporal kadrana enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra steril pamuklu çubuk ile giriş yerine bası uygulanarak iğne çekilirken ilaç reflüsü ve vitreus prolapsı önlenmeye çalışıldı. Enjeksiyondan sonra oküler yüzeye %5 povidon iyot uygulandı ve hastaya 4 gün boyunca günde 4 kez kullanılmak üzere topikal %0,3 ofloksasin (Exocine; Allergan Laboratories, İstanbul, Türkiye) damla reçete edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar veri tabanında depolandı ve SPSS 22,0 istatistik yazılımı (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Hastaların tanımlayıcı verileri ortalama, standart sapma veya yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uyumadığı Kolmogorov-Smirnov analizi ile kontrol edildikten sonra ranibizumab ve aflibercept ile tedavi edilen gözlerin temel özelliklerini karşılaştırmak için Wilcoxon sıralı toplam testi, Student t-testi, ki-kare testi ve Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Yaş ve cinsiyet uyumlu şekilde gruplar arasındaki farklılıkları test etmek için sabit değişkenler olarak tanı ve cinsiyet ile eş değişken olarak yaş alınarak kovaryans analizi yapıldı. Başlangıça göre EİDGK ve MFK'deki ortalama değişim, eşleştirilmiş t-testi kullanılarak %95 güven aralığı (GA) ve nominal p değerleri ile hesaplandı. İstatistiksel açıdan olasılık değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Başlangıç Bulguları

Yaş ortalaması 63,7±9,8 yıl olan toplam 462 tedavi naif hastanın (aralık, 21-79 yıl), 209'u (%45,2) kadın ve 253'ü (%54,8) erkekti. Ortalama DM süresi 14,1±7,8 yıl (aralık, 1-40 yıl) ve ortalama HbA1c konsantrasyonu %7,5±1,3 (aralık, %8,6-6,2) idi. İntravitreal ranibizumab monoterapisi alan 280 hastanın 308 gözü (%60,2) Grup 1'i ve intravitreal aflibercept monoterapisi alan 182 hastanın 204 gözü (%39,8) Grup 2'yi oluşturdu. Planlanan tüm izlemlere tam katılım olarak tanımlanan hasta uyumu, 12. aya kadar her iki çalışma kolunda da %90'ın üzerindeydi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,815 ve p=0,642). İntravitreal ranibizumab ve aflibercept monoterapileri ile tedavi edilen gözler arasında ortalama DM süresi veya ortalama HbA1c düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0,215 ve p=0,312). Benzer şekilde, DM başlangıcından DMÖ tanısına kadar geçen ortalama süre

tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0,463). Başlangıçta ortalama EİDGK ve MFK skorları tüm çalışma popülasyonunda sırasıyla 55,7±10,8 ETDRS harfi (aralık, 38-75) ve 426,9±160,5 µm (aralık, 301-823 µm) idi. Tedavi gruplarına dahil edilen gözler arasında başlangıç EİDGK ve MFK skorları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,647 ve p=0,586). Demografik veriler ve başlangıç oftalmolojik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

On İkinci Ayda Görme Sonuçları

Her iki tedavi kolunda da görme keskinliği, ilk intravitreal enjeksiyondan 1 ay sonra planlanan ilk vizitte iyileşme göstermeye başladı. EİDGK açısından başlangıç skorları ile karşılaştırıldığında hem ranibizumab monoterapi grubu (+3,1 ETDRS harfi; %95 GA: 1,2-5,8) hem de aflibercept monoterapi grubunda (+3,7 ETDRS harfi; %95 GA: 1,4-6,5) istatistiksel anlamlı artış olduğu görüldü (sırasıyla p=0,020 ve p=0,010). Her iki tedavi kolunda da son izleme kadar ortalama EİDGK istikrarlı bir şekilde artmaya devam etti (tüm zaman noktalarında p<0,05). On ikinci ayda EİDGK'de ortalama iyileşme aflibercept monoterapisi ile daha yüksek olmasına rağmen (+6,5 ETDRS harfi; %95 GA: 4,1-7,6) ranibizumab monoterapisi ile (+5,7 ETDRS harfi; %95 GA: 3,4-6,8) aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,321). Şekil 1'de her iki tedavi grubunda ilk bir yılda yapılan aylık tüm izlemlerde

Tablo 1. Her tedavi kolundaki hastaların temel özellikleri

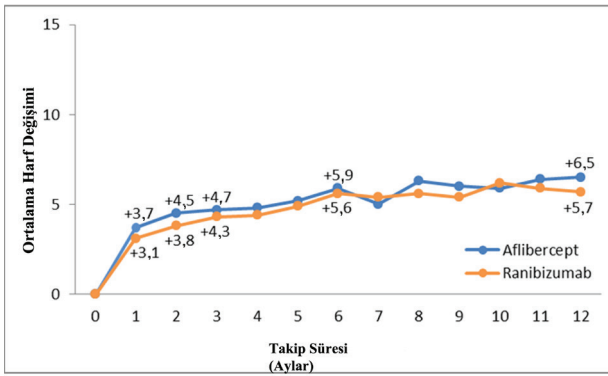
	Grup 1 ranibizumab kolu	Grup 2 aflibercept kolu	Toplam
Hasta sayısı	280	182	462
Göz sayısı	308	204	512
Yaş (yıl), ortalama (SS)	64,7 (10,4)	63,1 (10,6)	63,8 (10,5)
Kadın, n (%)	124 (46)	85 (44)	209 (45)
Diyabet süresi (yıl), ortalama (SS)	14,2 (8,1)	13,9 (7,4)	14,1 (7,8)
HbA1c (%), ortalama (SS)	7,6 (1,3)	7,4 (1,2)	7,5 (1,3)
Diyabet tipi, n (%)			
Tip 1	32 (12)	19 (10)	45 (10)
Tip 2	236 (88)	175 (90)	411 (90)
Diyabetik retinopati evresi, n (%)			
Proliferatif olmayan	276 (90)	182 (89)	458 (90)
Proliferatif	32 (10)	22 (11)	54 (10)
Kurtarıcı PRP lazer gereksinimi, n (%)	32 (10)	22 (11)	54 (10)
Başlangıç EİDGK (harf), ortalama (SS)	54,6 (11,6)	56,8 (9,9)	55,7 (10,8)
Başlangıç EİDGK (harf) ≤69, n (%)	162 (53)	116 (57)	278 (54)
MFK (µm), ortalama (SS)	431,3 (158,4)	422,6 (162,5)	426,9 (160,5)
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MFK: Merkezi fovea kalınlığı, PRP: Panretinal lazer fotokoagülasyon, SS: Standart sapma			

elde edilen ortalama ETDRS harf kazanımları gösterilmektedir.

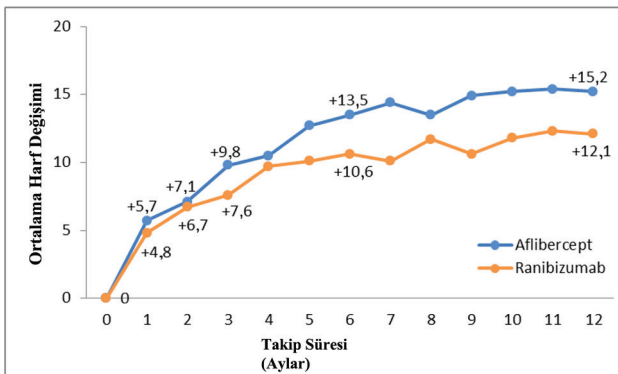
Snellen eşdeğerinde <20/50'ye karşılık gelen 69 ETDRS harfinden daha düşük başlangıç EİDGK'si olan gözleri (çalışma popülasyonunun %54'ü) içeren bir alt grup analizinde başlangıca göre ranibizumab ile kıyaslandığında aflibercept monoterapisi ile elde edilen görme kazanımının 6. ayda (sırasıyla +10,6'ya kıyasla +13,5 ETDRS harfi; $p=0,023$) ve 12. ayda (sırasıyla +12,1'e kıyasla +15,2 ETDRS harfi, $p<0,001$) istatistiksel anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 2).

On İkinci Ayda Anatomik Sonuçlar

Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, tüm izlemlerde her iki çalışma grubunda da MFK'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (tüm zaman noktalarında $p<0,05$). Aflibercept monoterapisinde MFK skorundaki azalma ranibizumab monoterapisine göre daha belirgin olmasına rağmen, iki çalışma kolu arasında MFK'deki ortalama değişim, herhangi bir izlemede anlamlı farklılık göstermemiştir (tüm zaman noktalarında $p>0,05$). Her iki tedavi grubunda izlemin ilk yılında ortalama MFK değerlerindeki aylık değişimler Şekil 3'te yer almaktadır.



Şekil 1. Her iki tedavi kolunda başlangıçtan 12. aya kadar ETDRS harf skoru cinsinden ortalama görme keskinliği değişimi
ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması



Şekil 2. Başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 69 ETDRS harfinden daha düşük olan gözlerde her iki tedavi kolunda başlangıçtan 12. aya kadar harf skoru cinsinden ortalama görme keskinliği değişimi
ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

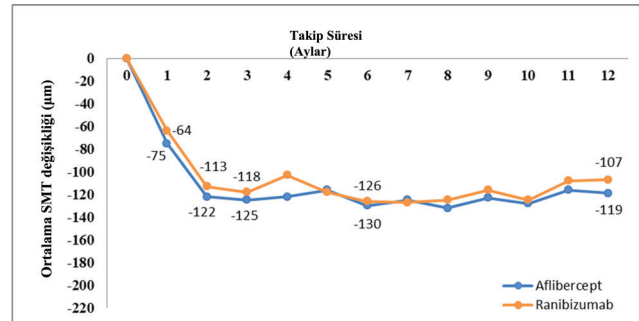
Başlangıç EİDGK'si 69 ETDRS harfinden düşük olan gözlerin alt grup analizinde ranibizumab ve aflibercept monoterapisi yapılan gözlerde ortalama MFK'deki azalma sırasıyla $156,4\pm 128,5$ μm ve $198,7\pm 134,3$ μm idi. İki tedavi kolu arasında MFK azalmasındaki farklılıklar 8. ayda ve takip eden aylarda istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4).

On İki Aylık Takip Süresince Yapılan Tedaviler ve İzlemler

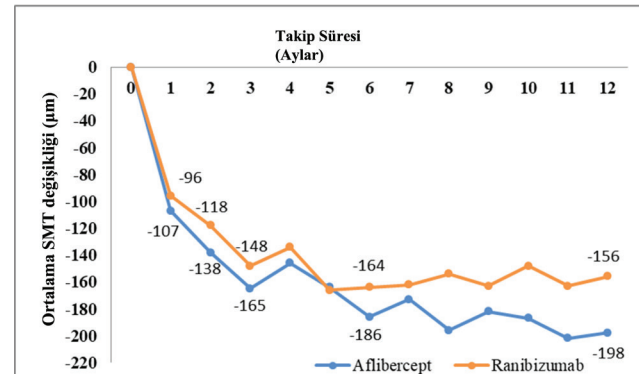
On iki aylık izlemi tamamlayan gözlerde ortalama intravitreal enjeksiyon ve takip sayısı, ranibizumab kolunda $4,34\pm 1,83$ enjeksiyon (aralık, 3-8) ve $6,8\pm 2,1$ izlem (aralık, 5-12), aflibercept kolunda ise $4,39\pm 2,12$ enjeksiyon (aralık, 3-8) ve $6,7\pm 1,9$ izlem (aralık, 5-11) idi (sırasıyla $p=0,260$ ve $p=0,160$). İzlem sırasında 42 PDR hastasının 44 gözüne dört seansta tamamlanan PRP ile kurtarma lazer tedavisi yapıldı. Tedavi grupları arasında kurtarma lazer tedavisi ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,124$).

On İkinci Ayda Devamsızlık Oranı

Elli hastanın toplam 53 gözü (%9,3) ilk bir yıl içinde ikiden fazla izleme gelmedi. Ranibizumab grubunda devamsızlık oranı (29 göz, %9,4) aflibercept grubuna (24 göz, %11,8) göre daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,560$). Ranibizumab ve aflibercept gruplarında ilk kez



Şekil 3. Her iki tedavi kolunda 12 ay boyunca izlenen ortalama merkezî fovea kalınlığı değişimi



Şekil 4. Başlangıç düzeltilmiş görme keskinliği 69 ETDRS harfinden düşük olan gözlerde her iki tedavi kolunda 12 ay boyunca izlenen ortalama MFK değeri karşılaştırması
MFK: Merkezî fovea kalınlığı, ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

izleme gelinmeme süresi sırasıyla ortalama 136,2±16,4 gün (65-202 gün) ve 128,5±11,7 (62-196 gün) gündü.

Sistemik ve Oküler Yan Etkiler

On iki aylık izlem sonunda her iki tedavi grubu arasında ciddi yan etki oranı benzerdi (p=0,460). Ranibizumab monoterapisi alan gözlerin birinde (%0,36) ve aflibercept monoterapisi alan gözlerin birinde (%0,55) kardiyak ve serebrovasküler olayları içeren tromboembolik problemler gelişti (p=0,840). Enfeksiyöz endoftalmi sadece intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan bir gözde gelişti. Aflibercept enjeksiyonu yapılan bir gözde enfeksiyöz olmayan enflamasyon izlendi. Her iki çalışma kolunda da tedaviye bağlı retina dekolmanı veya vitreus kanaması saptanmadı. On iki aylık takipte, intravitreal ranibizumab monoterapisi ile tedavi edilen 308 gözün 22'sinde (%7,1) ve intravitreal aflibercept monoterapisi alan 204 gözün 14'ünde (%6,9) 5 mmHg veya daha fazla GİB artışı görüldü, ancak hiçbir göze filtrasyon cerrahisi yapılması gerekmedi.

Tartışma

Çeşitli randomize kontrollü klinik çalışmalarda DMÖ'lü gözlerde intravitreal anti-VEGF tedavisi sonrası anatomik prognozun iyi olduğu ve fonksiyonel açıdan iyileşme izlendiği bildirilmiştir.^{16,20,21,22} Bununla birlikte, randomize klinik çalışmalar haricindeki gerçek yaşam verileri yılda daha az sayıda intravitreal enjeksiyon yapılarak anatomik ve fonksiyonel açıdan olumlu sonuçlar elde edilebildiğini göstermiştir.^{15,21,23,24,25,26} Tedavi naif DMÖ'lü gözlerin dahil edildiği gerçek yaşam OCEAN çalışmasında, yazarlar izlemin ilk yılında ortalama 4,5 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile görme keskinliğinde ortalama +4,1 ETDRS harf artış olduğunu bildirmişlerdir.²⁶ Bir başka gerçek yaşam deneyimine göre, ortalama 7,6 intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılan DMÖ'lü gözlerde 12. ayda EİDGK ortalama +7,8 ETDRS harfi iyileşme olduğu görüldü.¹⁵ Bu çalışmada, tedavi naif DMÖ'lü gözlerden oluşan bir kohortta ranibizumab ve aflibercept monoterapilerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Üçüncü basamak sevk merkezimizdeki gerçek yaşam deneyimlerimiz, ranibizumab ve aflibercept tedavi gruplarındaki gözlerle 12 aylık izlem süresince benzer sayıda intravitreal enjeksiyon (sırasıyla 4,34'e kıyasla 4,39) yapıldığını ve her iki tedaviyle de DMÖ hastalarında başarılı fonksiyonel ve anatomik sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Ranibizumab ve aflibercept monoterapileri ile 12 aylık takipte elde edilen fonksiyonel sonuçlar benzer olmasına rağmen (sırasıyla +5,7'ye kıyasla +6,5 ETDRS harfi görme kazanımı), başlangıç görme keskinliği daha kötü olan gözlerin alt grup analizi, tedavinin ilk yılının sonunda afliberceptin ranibizumaba göre istatistiksel anlamlı düzeyde üstün olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla +15,2'ye kıyasla +12,1 ETDRS harfi).

Sonuçlarımız, aflibercept ile tedavinin 1 yıllık takipte DMÖ'lü hastalarda ranibizumaba göre görme kazanımı ve anatomik sonuçlar açısından bazı avantajlar sağladığını gösteren bir Cochrane meta-analizi sonuçlarını desteklemektedir.¹⁸ Protokol T kohortuna dayanarak DRRCR.net, ilk yılının sonunda DMÖ olan gözlerde ranibizumab koluna kıyasla aflibercept

kolunda görme sonuçlarının biraz daha üstün olduğunu bildirmiştir (sırasıyla +11,2 ve +13,3 ETDRS harfi).¹⁶ Ayrıca, başlangıç görme keskinliği 69 ETDRS harfinden (Snellen eşdeğeri 20/50) daha düşük olan çalışma gözlerinde, aflibercept enjeksiyonları ile tedavi edilen gözlerde, ranibizumab ile tedavi edilenlere göre 12. ayda görme prognozunun istatistiksel anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir (sırasıyla +18,9'a kıyasla +14,2 ETDRS harfi).¹⁶ Tüm çalışma popülasyonlarının değerlendirilmesine göre DRRCR.net Protokol T çalışması ile gerçek yaşam sonuçlarımız görme keskinliği kazanımları açısından yaklaşık 1 ETDRS satırı farklılık göstermiştir. Bununla birlikte, 1 yıllık görme sonuçlarımız, başlangıç EİDGK düzeyi 69 ETDRS harfinden düşük olan gözlerde DRRCR.net Protokol T çalışmasındaki sonuçlarla benzerdi.

Gerek büyük randomize kontrollü klinik çalışmalarda ve gerek gerçek yaşam deneyimlerine dayanan çalışmalarda DMÖ'lü gözlerde hem ranibizumab hem de aflibercept monoterapileri ile MFK'de anlamlı azalma görüldüğü bildirilmiştir.^{15,16,18,20,21,23,27} Her iki ilacın intravitreal enjeksiyonun MFK üzerinde benzer etkileri olmasına rağmen, Bhandari ve ark.²³ ve Protokol T çalışmasının ilk yıl sonuçları¹⁶ aflibercept ile ranibizumabtan daha iyi anatomik sonuçlar (ortalama MFK'de azalma) elde edildiğini göstermiştir. Biz de literatürle uyumlu olarak, afliberceptin 8 aylık takipten sonra başlangıç EİDGK düzeyi 69 ETDRS harfinden düşük olan gözlerde MFK'de anlamlı ölçüde daha fazla azalma sağladığını bulduk.

Daha fazla sayıda intravitreal enjeksiyon yapılması, daha sık izlemi gerektirir, maliyeti artırır ve hasta konforunu azaltır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda DMÖ hastalarının yaklaşık %20'sinin birinci yıldan sonra rutin poliklinik randevuları ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile tedaviye uyum göstermediği bildirilmiştir.^{19,23,24,25,26,28} Kötü uyuma katkıda bulunan faktörler hastalığa ve topluma göre farklılık gösterebilir. Planlanan tüm vizitlere tam katılım olarak tanımlanan hasta uyumu, çalışmamızın ranibizumab kolunda %92,2 ve aflibercept kolunda %90,2 idi. Hastaların izlemlerin dördüncü ayından sonra ilk planlanan kontrol izlemlerine gelmediklerini gözlemledik. Olası uyumsuzluk nedenleri arasında komorbiditeler, hasta yaşı, DMÖ veya PDR'li hastalarda sık diyabet izlemi ihtiyacı nedeniyle izlem yükü ve ayrıca ortaya çıkan ekstra tıbbi maliyetler yer almaktadır.^{19,29} Holeykamp ve ark.,³⁰ hastaların sağlık sigortası geri ödemesi ve kişisel finansmanla ilgili sorunlarla karşılaştıklarında planlı izlemlere katılma motivasyonunu kaybedeceğini öne sürmüştür. Bu nedenle, daha önce yayımlanan gerçek yaşam çalışmaları, yaşamın gerçeklerinin, randomize kontrollü klinik çalışmalarda tanımlandığı şekilde sürekli ve yoğun tedavi protokollerine her zaman izin vermediğini göstermiştir. Birçok randomize klinik çalışmanın aksine, doktorlar genellikle sabit doz rejimi yerine esnek bir doz rejimini tercih ettiklerinden, bazı gerçek yaşam klinik çalışmalarında bildirilen yıllık intravitreal enjeksiyon sayıları daha düşük olmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması, randomizasyon yapılamaması, tek merkezli olması ve 12 ay ile

sınırlı bir izlem süresine sahip olmasıdır. Sadece büyük miktarda hasta verisi bulunan ranibizumab ve aflibercept tedavilerini karşılaştırdık. Ayrıca hastaları proliferatif olmayan diyabetik retinopatinin şiddetine ve evresine göre gruplamadık. Randomize klinik çalışmalardan farklı olarak, rutin klinik uygulamada tedavi kararları, klinisyenlerin DMÖ hastaları için kullandıkları farklı tedavi rejimleriyle ilgili klinik deneyimlerine dayanarak verilir. Çalışmamızın güçlü yanı, tedavi naif DMÖ gözlerde ranibizumab ve aflibercept monoterapilerinin karşılaştırılmasını sağlayan tek merkezli büyük bir kohortta gerçek yaşam deneyimlerinin bildirilmiş olmasıdır.

Sonuç

Gerçek yaşam deneyimimiz, DMÖ tedavisinde bir PRN protokolü kullanılarak yapılan ranibizumab ve aflibercept monoterapilerinin etkin ve güvenli olduğunu ortaya koymuştur, ancak randomize kontrollü klinik çalışmalarda önerilenden daha az intravitreal enjeksiyon yapılmıştır. Bu çalışmada ranibizumab ve afliberceptin doğrudan karşılaştırılması, aflibercept monoterapisi ile tedavi edilen DMÖ'de 12. ayda daha iyi fonksiyonel ve anatomik prognoz eğilimi olduğuna işaret etmektedir. Başlangıç görme keskinliği düşük olan gözlerde intravitreal aflibercept tedavisi ranibizumab monoterapisine göre anlamlı üstünlük göstermiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarların Katkıları

Cerrahi ve Medikal İşlemler: S.K., N.K., Konsept: M.K., Tasarım: T.Ö., Veri Toplama veya İşleme: B.A.Y., F.A., Analiz veya Yorumlama: S.K., N.K., Literatür Araştırması: T.Ö., B.A.Y., F.A., Yazım: M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için maddi destek alınmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-564.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:4-14.
3. Sivaprasad S, Gupta B, Gulliford MC, Dodhia H, Mohamed M, Nagi D, Evans JR. Ethnic variations in the prevalence of diabetic retinopathy in people with diabetes attending screening in the United Kingdom (DRIVE UK). *PLoS One*. 2012;7:e32182.
4. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. *Gulhane Med J*. 2005;47:164-174.
5. Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, Kocak N, Bayraktar F, Kaynak S. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:91.
6. Bandello F, Cicinelli MV, Parodi MB. Anti-VEGF Molecules for the management of diabetic macular edema. *Curr Pharm Des*. 2015;21:4731-4737.
7. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res*. 2016;103:149-157.
8. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1173-1179.
9. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology*. 1991;98:1594-1602.
10. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, Peto T, Egan C, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:972-979.
11. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122:375-381.
12. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4:151-169.
13. Fong DS, Luong TQ, Contreras R, Jimenez JJ, Custis PH, Patel V, Campbell JH. Treatment Patterns and 2-year vision outcomes with bevacizumab in diabetic macular edema: an analysis from a Large US. Integrated Health Care System. *Retina*. 2018;38:1830-1838.
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
15. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-2254.
16. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-1203.
17. 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.
18. V Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007419.
19. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreutzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, KortUEm KU. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina*. 2018;38:2293-2300.
20. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vittori R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Ruckert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS,

- da Vinci Study G. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:1658-1665.
21. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-2405.
 22. Dugel PU, Hillenkamp J, Sivaprasad S, Vögeler J, Mousseau MC, Wenzel A, Margaron P, Hashmonay R, Massin P. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1103-1110.
 23. Bhandari S, Nguyen V, Fraser-Bell S, Mehta H, Viola F, Baudin F, Gabrielle PH, Creuzot-Garcher C, Gillies M, Barthelmes D. Ranibizumab or Aflibercept for Diabetic Macular Edema: Comparison of 1-Year Outcomes from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmology*. 2020;127:608-615.
 24. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:1179-1187.
 25. Shimura M, Kitano S, Muramatsu D, Fukushima H, Takamura Y, Matsumoto M, Kokado M, Kogo J, Sasaki M, Morizane Y, Utsumi T, Koto T, Sonoda S, Hirano T, Ishikawa H, Mitamura Y, Okamoto F, Kinoshita T, Kimura K, Sugimoto M, Yamashiro K, Suzuki Y, Hikichi T, Washio N, Sato T, Ohkoshi K, Tsujinaka H, Kusuhara S, Kondo M, Takagi H, Murata T, Sakamoto T; Japan Clinical Retina Study (J-CREST) group. Real-world management of treatment-naïve diabetic macular oedema: 2-year visual outcome focusing on the starting year of intervention *from STREAT-DMO study*. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:1755-1761.
 26. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, Voegeler J, Koch M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G; OCEAN study group. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther*. 2018;9:2271-2289.
 27. Maggio E, Sartore M, Attanasio M, Maraone G, Guerriero M, Polito A, Pertile G. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema in a Real-World Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:209-222.
 28. Habib AE, Abdel-Kader AA, Eissa IM, Awadein A. Adherence to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) Drugs in Diabetic Macular Edema in an Egyptian Population: A Health Belief Model. *Curr Eye Res*. 2019;44:303-310.
 29. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:13-20.
 30. Holekamp NM, Campbell J, Almony A, Ingraham H, Marks S, Chandwani H, Cole AL, Kiss S. Vision Outcomes Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Edema in Clinical Practice. *Am J Ophthalmol*. 2018;191:83-91.



Koryokapillaris Akım Boşluklarının Artefakt Çıkarılmış Kantitatif Analizi

Artifact-Removed Quantitative Analysis of Choriocapillaris Flow Voids

✉ M. Giray Ersöz*, ✉ Mümin Hocaoğlu**, ✉ Işıl Sayman Muslubaş**, ✉ Serra Arf**, ✉ Erdost Yıldız***,
✉ Murat Karaçorlu**

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

**İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

***Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Translasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Vitreus opasiteleri, retina pigment epiteli altı sıvı ve birikintileri ve subretinal sıvı (SRS) nedeniyle oluşan artefaktları dış retina en-face optik koherens tomografi (OKT) görüntüsünün eşiklenmesi yoluyla çıkarılabilen yeni bir OKT-anjiyografi (OKTA) görüntü işleme stratejisiyle koryokapillaris akım boşluklarını (AB) araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Drusenli hastaların ve aktif santral seröz koryoretinopati (SSKR) hastaların tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak inceledik. Önerilen strateji kullanılarak elde edilen AB sayısı (ABs), ortalama alanı (ABa) ve maksimum alanı (ABmaks) ve perfüze olmayan koryokapillaris alanının yüzdesi (POKAY), sadece yüzeysel kapiller pleksus (YKP) nedeniyle oluşan artefaktların çıkarılmasıyla elde edilenlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: SRS grubuna aktif SSKR'li 21 göz, drusen grubuna ise non-eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu 29 göz dahil edildi. İki grupta da algoritmamız kullanılarak elde edilen ABs, ABa, ABmaks ve POKAY, sadece YKP nedeniyle oluşan artefaktların çıkarılmasıyla elde edilenlerden anlamlı olarak düşüktü (tüm p'ler<0.05). Algoritma ayrıca vitreus opasitelerine bağlı artefaktların %96,9'unu ve seröz pigment epitel dekolmanlarına bağlı tüm artefaktları çıkarabildi.

Sonuç: Retina pigment epiteli anormallikleri ve SRS olan gözlerde artefaktlar nedeniyle koryokapillaris OKTA görüntülerinde non-perfüzyon alanları olduğundan fazlaymış gibi değerlendirilebilir. Koryokapillaris OKTA görüntülerindeki bu artefakt alanları, dış retina en-face OKT taramalarının eşiklenmiş görüntüleri kullanılarak çıkarılabilir. Yeni artefakt çıkarma stratejimiz, SRS, drusen, drusen benzeri birikintiler ve pigment epitel dekolmanı olan gözlerde koryokapillaris AB'nin değerlendirilmesi için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Artefakt çıkarılması, koryokapillaris akım boşlukları, drusen, optik koherens tomografi anjiyografi, subretinal sıvı

Abstract

Objectives: To investigate choriocapillaris flow voids (FV) with a new optical coherence tomography angiography (OCTA) image processing strategy that can eliminate artifacts caused by vitreous opacities, sub-retinal pigment epithelium fluid and deposits, and subretinal fluid (SRF) by thresholding the en-face OCT image of the outer retina.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed medical records of patients with drusen and patients with active central serous chorioretinopathy (CSC). FV number (FVn), average area (FVav), and maximum area (FVmax) and the percentage of nonperfused choriocapillaris area (PNPCA) obtained using the proposed strategy were compared with those obtained by removing only artifacts caused by the superficial capillary plexus (SCP).

Results: The SRF group included 21 eyes with active CSC and the drusen group included 29 eyes with nonexudative age-related macular degeneration. FVav, FVmax, FVn, and PNPCA obtained using the algorithm were significantly lower than those obtained by removing only SCP-related artefacts in both groups (all p<0.05). The algorithm was also able to remove 96.9% of artefacts secondary to vitreous opacities and all artefacts secondary to serous pigment epithelial detachments.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat Karaçorlu, İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

E-posta: mkaracorlu@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-5561-3339

Geliş Tarihi/Received: 07.01.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2022

Cite this article as: Ersöz MG, Hocaoğlu M, Sayman Muslubaş I, Arf S, Yıldız E, Karaçorlu M. Artifact-Removed Quantitative Analysis of Choriocapillaris Flow Voids. Turk J Ophthalmol 2023;53:37-43

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

Conclusion: Choriocapillaris nonperfusion areas on OCTA images may be overestimated in eyes with RPE abnormalities and SRF due to artifacts. These artifact areas on choriocapillaris OCTA images can be removed using thresholded images of the outer retina en-face OCT scans. Our new artifact-removal strategy is useful in the assessment of choriocapillaris FV in eyes with SRF, drusen, drusen-like deposits, and pigment epithelial detachment.

Keywords: Artifact removal, choriocapillaris flow voids, drusen, optical coherence tomography angiography, subretinal fluid

Giriş

Koroid, vücudun en yoğun damarlanmaya sahip dokularından biridir. Başlıca işlevi, retinanın avasküler katmanlarına ve retina pigment epiteline (RPE) oksijen ve besin sağlamaktır. Koroidin skleral taraftan başlayarak, büyük boyutlu damarlardan oluşan Haller tabakası, orta boyutlu damarlardan oluşan Sattler tabakası ve koryokapillaris olmak üzere üç vasküler tabakası vardır. Koryokapillaris, yüksek oranda anastomoz gösteren, lobüler, tek katmanlı bir kılcak damar ağıdır. Foveada 10 µm ve periferde 7 µm kalınlığa sahiptir.¹

Koroid ve koryokapillaris bozuklukları, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), santral seröz koryoretinopati (SSKR) ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) gibi çeşitli retina hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır.^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12} Histolojik çalışmalar, YBMD'li gözlerde koryokapillaris kalınlığının azaldığını ve drusen benzeri birikimlerin kapiller yıkım ("dropout") bölgeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.^{8,10} McLeod ve ark.,⁷ coğrafik atrofi izlenen eksüdatif olmayan YBMD'de koryokapillaris dejenerasyonu ile RPE atrofi arasında yakın ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca koryokapillaris dejenerasyonuna bağlı iskeminin koroid neovaskülarizasyonunu uyardığını bulmuşlardır. İndosyanin yeşili anjiyografi ile yapılan çalışmalarda SSKR'li ve PKV'li gözlerde koroidal hiperpermeabilite ve dolun defekti olduğu gösterilmiştir.^{2,9,11} SSKR'li gözlerde ve bu hastaların diğer gözlerinde drusen benzeri birikintiler ve RPE bozuklukları ile koryokapillaris dolun gecikmesi ve koroid hiperpermeabilitesi kolokalizdir.^{4,6} Artırılmış derinlik görüntüleme ("enhanced depth imaging", EDI) spektral domain optik koherens tomografi (OKT) ve swept source OKT, SSKR'li ve PKV'li gözlerde iç koroid incelirken tüm koroid kalınlığının arttığını ortaya koymuştur.^{2,3,5,12}

Sık görülen retina hastalıklarının patojenik mekanizmasında koryokapillaris bozuklukları yer almasına rağmen, OKT-anjiyografi (OKTA) geliştirilene kadar koryokapillarisin *in vivo* görüntülenmesi mümkün olmamıştır. Koryokapillarisin OKTA görüntülerinde kan akımı parlak alanlar olarak ve akım (sinyal) boşlukları (AB) ise karanlık bölgeler olarak karşımıza çıkar.¹³ Ancak maskeleme, maskelemeyi kaldırma, hareket, projeksiyon ve geri saçılma gibi artefaktlar hatalı sinyallere neden olabilir.^{14,15} Drusene bağlı maskeleme artefaktı görülen bölgeler, pigment epitel dekolmanı (PED) ve bazı RPE lezyonları elimine edilebilir,¹³ veya bu artefaktlara sekonder sinyal kaybı farklı stratejilerle kompanse edilebilir.¹⁶ Ancak subretinal sıvı (SRS), RPE altı sıvı ve birikintileri ve vitreus opasiteleri nedeniyle tüm maskeleme ve maskelemeyi kaldırma artefaktlarını ortadan kaldırmak için uygun bir yöntem bulunmamaktadır.

SRS ve RPE altı sıvı veya birikintilerin birikmesine bağlı artefaktları ortadan kaldırmak için yeni bir strateji olan dış

retinanın en-face OKT görüntüsünün eşiklenmesi yöntemini kullandık. Bu çalışmada, SRS'li ve drusenli gözlerde yeni stratejimizi kullanılarak elde ettiğimiz koryokapillaris AB ölçümlerini, sadece yüzeysel kapiller pleksusun (YKP) neden olduğu artefaktların çıkarılmasıyla elde edilen ölçümler ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2018-Kasım 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve OKTA görüntülemesi yapılan 83 non-eksüdatif YBMD (drusen grubu) ve 46 aktif SSKR (SRS grubu) olgusunun tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak inceledik. Her olgunun sadece bir gözü çalışmaya dahil edildi. Her iki gruptaki gözlerde PED ve vitreus opasiteleri mevcuttu. SRS grubunda ayrıca drusen benzeri RPE altı birikintileri olan gözler vardı.

Hastaların tıbbi öyküsü, refraksiyon kusuru ölçümleri ve OKTA görüntüleri (RTVue-XR Avanti, Optovue, Fremont, CA, ABD) tıbbi kayıtlarından elde edildi. Çalışma için Şişli Memorial Hastanesi (İstanbul) Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı.

OKTA Görüntüleme

Yüzeysel pleksus (iç limitan membrandan iç pleksiform katman -10 µm'ye kadar), dış retina (dış pleksiform katmanın dış kenarı +10 µm'den Bruch membranı -10 µm'ye kadar) ve koryokapillaris (Bruch membranı -10 µm'den Bruch membranı +30 µm'ye kadar) en-face OKTA görüntüleri ve dış retinanın (dış pleksiform katmanın dış kenarı +10 µm'den Bruch membranı -10 µm'ye kadar) en-face yapısal OKT görüntüleri split-spektrum-amplitüd-dekorelasyon algoritması ile RTVue XR Avanti cihazı kullanılarak (AngioVue Yazılımı, sürüm 2017,1.0,151; Optovue Inc.) elde edildi. Tüm görüntüler 6x6 mm olup fovea üzerinde merkezlendi. Dış retinanın OKTA görüntüsü "projeksiyonu kaldır" seçeneği kullanılarak değerlendirildi.

Görüntü İşleme

1. adım. Yüzeysel pleksus, dış retina ve koryokapillarisin en-face OKTA görüntüleri ve dış retinanın en-face yapısal OKT görüntüleri .jpg dosyası olarak dışa aktarıldı. Görüntüler daha sonra MATLAB (sürüm 9,8.0 [R2020a], MathWorks Inc., Natick, MA, ABD) programına aktarıldı. MATLAB tabanlı bağımsız program ve analiz koduna <https://github.com/erdosty/OCRA/releases/tag/1,46> adresinden ulaşılabilir. Görüntüler, AngioVue yazılımı kaynaklı resim üstü işaretleri kaldırmak için kırıldı ve görüntü analizi için fovea merkezli 5x5 mm görüntüler kullanıldı. Bu 5x5 mm görüntüler 500x500 piksel (1 piksel = 10 µm) idi.

2. adım. Hiperreflektif ve hiporeflektif lezyonlara bağlı artefaktları belirlemek için dış retinanın en-face yapısal OKT görüntüleri kullanıldı. Dış retinanın en-face yapısal OKT görüntülerinde, MATLAB tabanlı algoritma hiperreflektif artefaktları Gauss dağılımı eşikleme ile, hiporeflektif artefaktları ise maksimum entropi eşikleme ile belirlemiştir (<https://github.com/erdosty/OCRA/releases/tag/1,46> adresinde mevcuttur).¹⁷ Yüzeysel pleksus OKTA görüntülerine maksimum entropi eşikleme yapıldı (Şekil 1 ve 2). Tüm artefaktları içeren görüntüler elde etmek için dış retinanın eşiklenmiş en-face yapısal OKT görüntüleri ile yüzeysel pleksusun OKTA görüntüsü birleştirildi (Şekil 1,2,3,4). Artefaktlar çıkarıldıktan sonra kalan alanı belirlemek için partikül fonksiyon analizi kullanıldı.

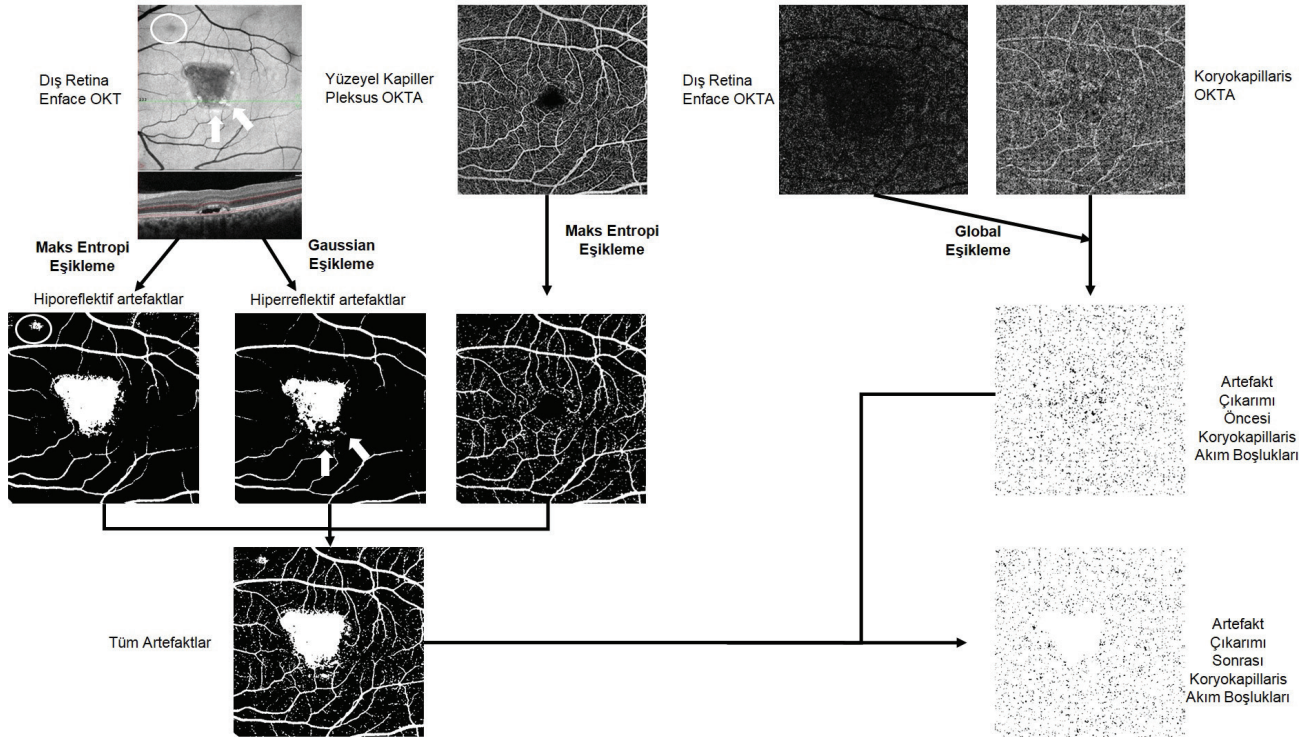
3. adım. Perfüze olmayan alanların global eşişini belirlemek için dış retinanın en-face OKTA görüntüsündeki tüm piksel değerlerinin ortalaması hesaplandı. Eşikleme, daha önce tanımlanan şekilde perfüze olmayan alanların global eşişini kullanılarak koryokapillaris görüntüsüne uygulandı (Şekil 1).¹³ Bu eşik noktasının altındaki koryokapillaris piksellerin perfüze olmadığı kabul edildi.

4. adım. Tüm artefaktları içeren görüntü ile perfüze olmayan koryokapillaris görüntüsü birleştirildi ve binarize edildi (Şekil 1). AB'nin sayısı (ABs), toplam alanı ve ortalama alanı (ABa) elde edildi. En büyük AB alanı (ABmaks) ise "sonuçların" bir .xls dosyası olarak kaydedilmesi ve ardından AB alanlarının sıralanmasıyla belirlendi. Koryokapillarisdeki piksellerin perfüzyon olmayan global eşişin altındaki yüzdesi olarak tanımlanan perfüze olmayan koryokapillaris alanlarının yüzdesi (POKAY) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı: $POKAY = (\text{toplam AB alanı} / \text{artefakt çıkarılmış analiz alanı}) \times 100$.^{18,19} Tüm bu adımlar algoritmamızın MATLAB tabanlı uygulaması ile otomatik olarak gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 4).

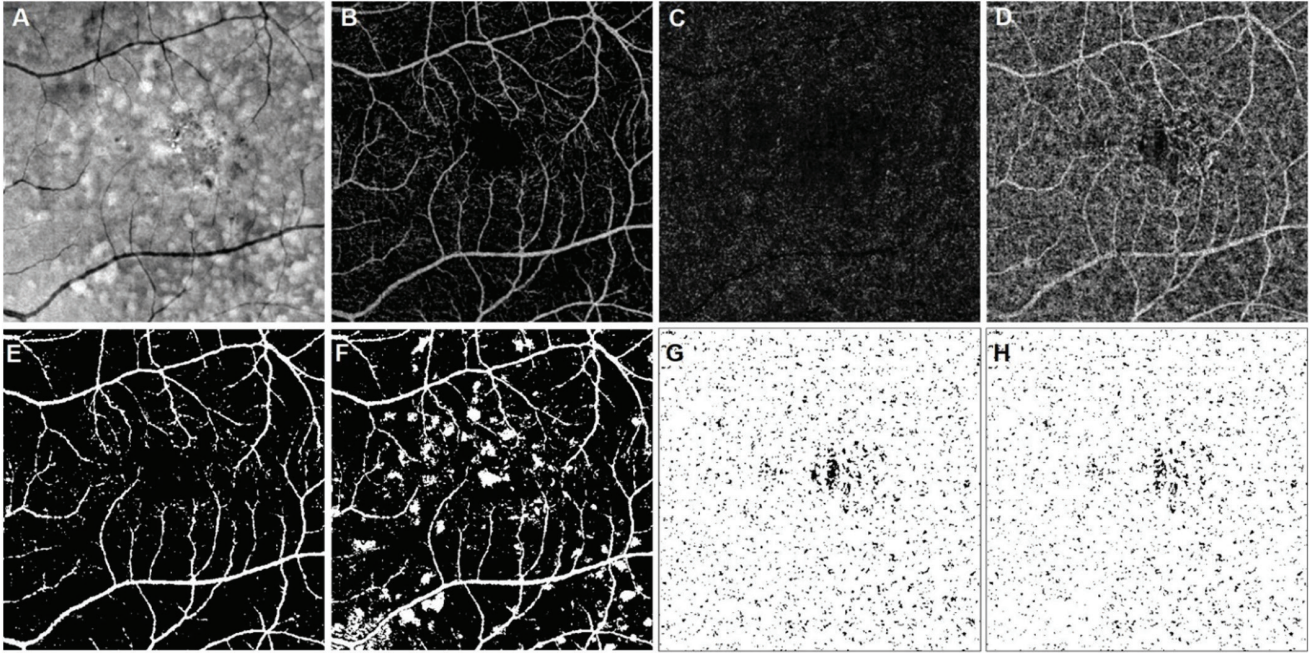
Sadece yüzeysel pleksusun neden olduğu artefaktlar çıkarıldıktan sonra AB görüntüsü elde etmek için dış retinanın en-face yapısal OKT görüntüsünün binarize edilmesi dışındaki tüm adımlar tekrarlandı (Şekil 2).

Dışlama Kriterleri

Sferik eşdeğer refraksiyon kusuru $\geq 4,0$ diyoptri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kalite skoru < 8 olan OKTA



Şekil 1. Aktif akut santral seröz koryoretinopati olan bir gözde artefakt çıkarılmış koryokapillaris (KK) akım boşluklarını (AB) belirlemek için kullanılan algoritmanın gösterimi. Görüntüler işlenmeden önce kırıldı ve fovea üzerine merkezlenmiş 5x5 mm görüntüler MATLAB'a aktarıldı. Görüntü işleme için, önce dış retinanın en-face optik koherens tomografi (OKT) görüntülerine iki farklı eşikleme algoritması uyguladık: hiperreflektif artefaktlar Gauss dağılımı eşikleme ile ve hiporeflektif artefaktlar maksimum entropi eşikleme ile tanımlandı. Retina damarları, subretinal sıvı ve vitreus opasitelerine bağlı hiporeflektif alanlar (orijinal ve eşiklenmiş dış retina en-face OKT görüntülerinde beyaz daireler ile işaretlenmiştir) ve retina pigment epiteli lezyonlarına ve yoğun madde birikimine bağlı hiperreflektif alanlar (orijinal ve eşiklenmiş dış retina en-face OKT görüntülerinde beyaz oklar ile gösterilmiştir) bu eşiklenmiş görüntülerde beyaz renktedir. Daha sonra yüzeysel kapiller pleksus (YKP) OKT anjiyografi (OKTA) görüntüsüne maksimum entropi eşikleme yaptık. Bu üç eşiklenmiş görüntüyü birleştirdik (dış retina en face OKT'de hiporeflektif artefaktlar + hiperreflektif artefaktlar + YKP). Daha sonra bu birleştirilmiş görüntüyü binarize ettik ve tüm artefaktların beyaz görüldüğü bir görüntü elde ettik. Perfüze olmayan alanların global eşişini belirlemek için dış retina en-face OKTA görüntüsündeki tüm piksel değerlerinin ortalamasını hesaplayarak bu değeri KK görüntüsünde global eşikleme için kullandık. Son olarak artefaktların eşiklenmiş görüntüleri ve perfüze olmayan KK görüntüsü birleştirildi ve AB'nin siyah görüldüğü bir artefakt çıkarılmış KK AB görüntüsü elde etmek için binarize edildi. AB'nin artefaktlarla birlikte lokalize olduğu dikkati çekmektedir



Şekil 2. Drusenli bir gözde koryokapillaris (KK) akım boşluğu analizi sırasında yapılan görüntü işleme. A) En-face yapısal optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü. B) Yüzeysel pleksusun en-face OKT anjiyografi (OKTA) görüntüsü. C) Dış retinanın en-face OKTA görüntüsü. D) KK'nin en-face OKTA görüntüsü. E) Yüzeysel pleksusun en-face OKTA görüntüsünün maksimum entropi yöntemi ile eşiklenmiş görüntüsü. Bu görüntü aynı zamanda sadece yüzeysel pleksusa sekonder artefaktları (beyaz alanlar) içeren görüntüyü temsil etmektedir. F) Tüm artefaktları içeren görüntü (beyaz alanlar). G) Sadece yüzeysel pleksusun (E) neden olduğu artefaktların çıkarılmasından sonra görülen akım boşlukları (siyah alanlar). H) Tüm artefaktlar (F) çıkarıldıktan sonra görülen akım boşlukları (siyah alanlar)

görüntüleri analizden çıkarıldı. Her iki gruba da koroid neovaskülarizasyonu olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca retiküler psödodrusen hastaları drusen grubundan çıkarıldı. Bu görüntü işleme yöntemi için önemli noktalardan biri, Henle lif tabakasının OKT görüntülerinde retina taranırken OKT ışınının merkezden uzak bir pupil giriş pozisyonunda olması durumunda hiperreflektif görünebileceğini bilmektir.²⁰ Dış retinanın en-face yapısal OKT görüntülerinde hiperreflektif Henle lif tabakası nedeniyle segmentasyon hataları oluşabilir ve sağlıklı doku daha hiperreflektif görünebilir. Bu nedenle pupil giriş pozisyonu merkezden uzak olan OKT ışını ile taranan görüntüler çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS (sürüm 21, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Algoritmamız kullanılmadan önce ve sonra elde edilen AB ölçümlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

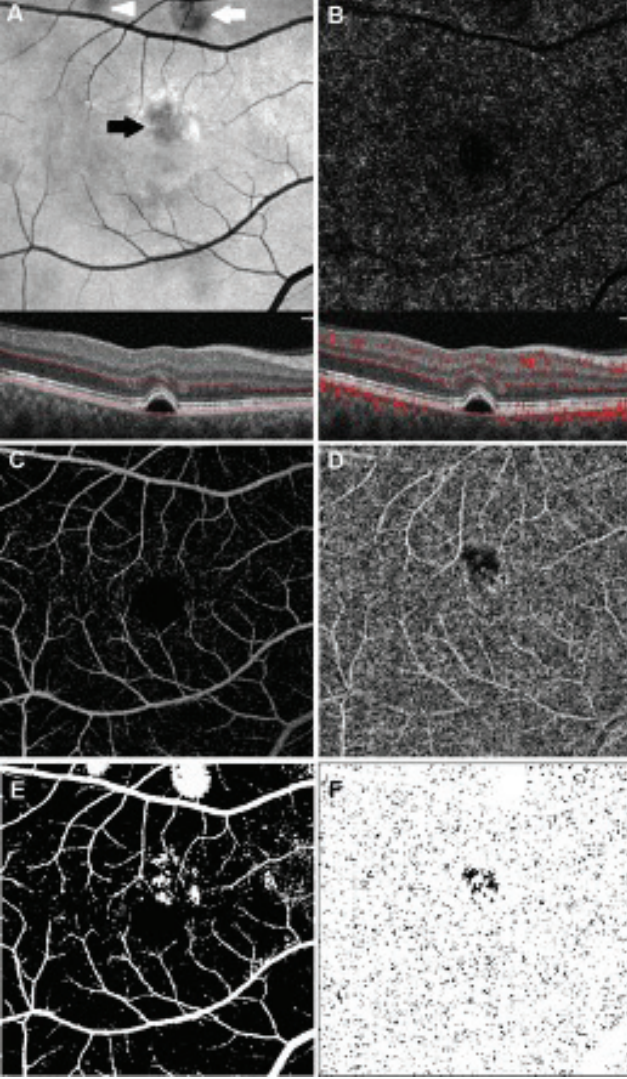
Uygun olmayan hastalar dışlandıktan sonra, SRS grubuna aktif SSKR'li 21 göz ve drusen grubuna eksüdatif olmayan YBMD'li 29 göz dahil edildi. SRS izlenen hastaların yaş ortalaması 45,6±9,4 yıl (35-65 yıl), drusen izlenen hastaların yaş ortalaması 69,1±8,5 yıl 56-83 yıl idi. SRS grubunda 7 (%33,3), drusen grubunda 15 (%51,7) hasta kadındı.

Algoritmamız ile elde edilen ABs, ABa, ABmaks ve POKAY değerleri sadece YKP çıkarılarak elde edilen değerlerden her iki grupta da anlamlı derecede düşüktü (hepsi için $p < 0,05$) (Tablo 1).

Çalışmamıza dahil edilen 50 gözün 32'sinde gölgeleme artefaktına neden olan vitreus opasiteleri vardı. Algoritmamız 31 gözde (%96,9) bu artefaktları çıkarabildi. Buna ek olarak, 18 gözde seröz PED mevcuttu ve algoritmamız koryokapillarisin gölgelemesine neden olan tüm seröz PED'leri çıkardı.

Tartışma

OKTA ile YKP, derin kapiller pleksus ve koryokapillaris ayrı ayrı görüntülenebilir. OKTA kesitsel görüntüler verse de, özellikle koryokapillaris olmak üzere derin tabakaların görüntülenmesi, diğer dokulardan ve bu dokuların değişikliklerden etkilenmektedir. Bu artefaktlar koryokapillarisin perfüze olmayan bölgelerinin olduğundan fazla hesaplanmasına neden olabilir.^{16,21,22} OKTA cihazlarındaki ticari yazılım, YKP'ye bağlı artefaktları çıkarabilir, ancak diğer artefaktları çıkaramamaktadır. En-face OKT, retinadaki yapısal değişiklikleri göstermek için çok yararlıdır. Hiperreflektif ve hiporeflektif artefaktları çıkarmak için dış retinanın en-face yapısal OKT görüntülerini kullandık, çünkü fovea sadece dış retina katmanlarını içerirken, diğer katmanların en-face OKT görüntüleri nispeten daha yüksek hiporeflektif foveal görünüme sahiptir ki bu da bu katmanlara ait görüntünün binarize edilmesine engel olur. Ayrıca, dış retinanın en-face yapısal OKT görüntülerinde bulunan izoreflektif lezyonların



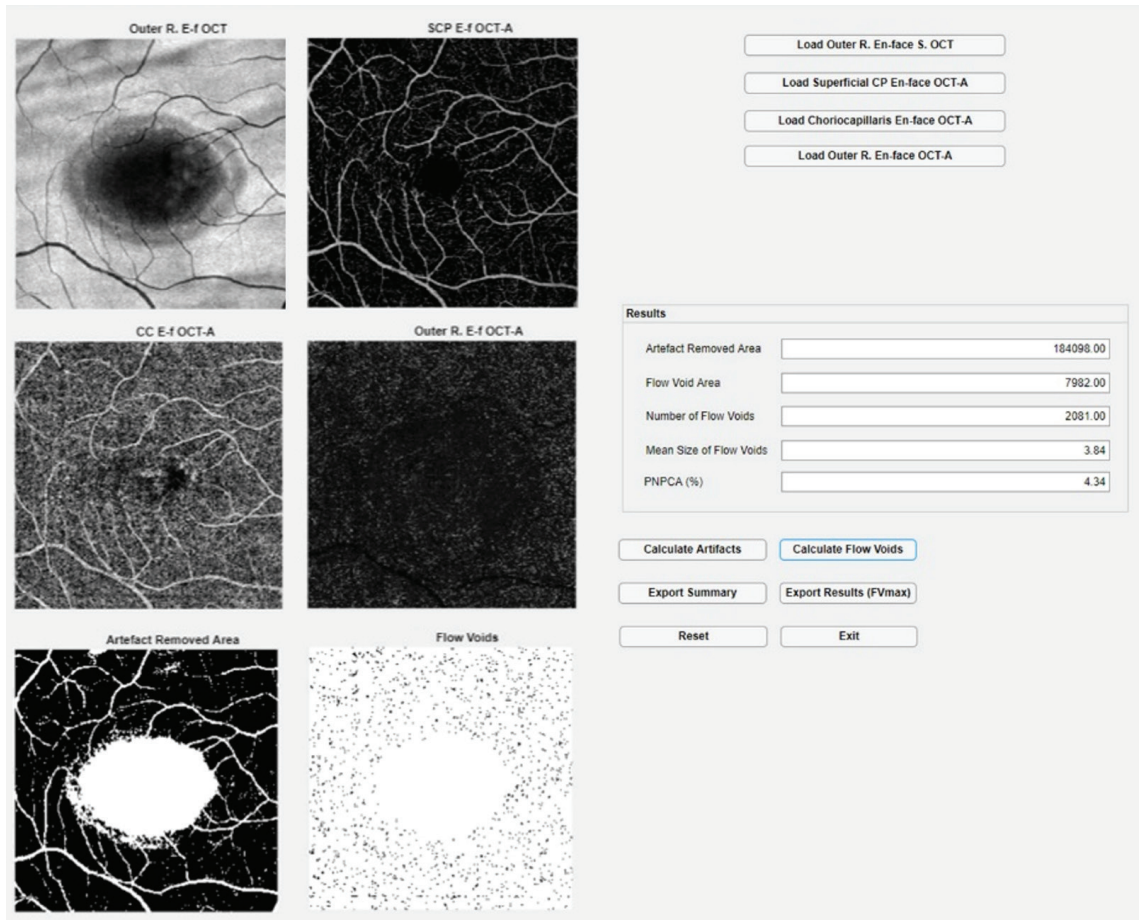
Şekil 3. Subretinal sıvı (beyaz ok), pigment epitel dekolmanı (siyah ok) ve vitreus opasitesi (beyaz ok ucu) izlenen bir gözde koryokapillaris (KK) akım boşluğu analizi sırasında yapılan görüntü işleme. A) Dış retinanın en-face yapısal optik koherens tomografi (OKT) ve B-tarama yapısal OKT görüntüleri. B) Dış retinanın en-face OKT anjiyografi (OKTA) ve B -tarama yapısal OKT görüntüleri. C) Yüzeysel pleksusun en-face OKTA görüntüsü. D) KK'nin en-face OKTA görüntüsü. E) Tüm artefaktları içeren görüntü (beyaz alanlar). Subretinal sıvı, pigment epitel dekolmanı ve vitreus opasitesilerine sekonder artefaktlar beyaz görünmektedir. F) Tüm artefaktlar çıkarıldıktan sonra akım boşlukları (siyah alanlar)

maskeleme veya maskelemeyi kaldırma artefaktlarına yol açmadığını gözlemledik. Beklendiği gibi, çalışmamız, YKP'ye sekonder artefaktlara ek olarak dış retinanın en-face yapısal OKT görüntülerinde hiperreflektif ve hiporeflektif artefaktların çıkarılmasının, sadece YKP'nin çıkarılmasıyla elde edilenden daha düşük bir ABs verdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca drusen ve SRS'li gözlerde yöntemimiz ile POKAY, ABa ve ABmaks değerlerinde azalma olduğunu bulduk.

Aggarwal ve ark.²¹ SSKR'li gözlerde, üst üste binen SRS, RPE altı sıvı ve birikintilerin gölgeleme etkisinin gerçek koryokapillaris AB'nin belirlenmesini engellediğini bildirmiştir.

Yang ve ark.²² SRS'li SSKR gözlerinde gölgeleme etkisine bağlı olarak santral alan altı kalınlığı ile koryokapillaris AB arasında pozitif korelasyon olduğunu ve SRS'siz SSKR gözlerinde ise bunun tersinin geçerli olduğunu bulmuşlardır. SSKR'li gözlerde koryokapillaris akım değişiklikleri birçok çalışmada araştırılmış ancak OKTA görüntüleme artefaktlarının üstesinden gelinmemiştir.^{15,21,22,23,24,25,26}

YBMD'li hastalarda drusen artefaktları çıkarılmış koryokapillaris görüntülerini elde etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.^{13,16,18,19} Borrelli ve ark.¹⁸ drusenli alanları çıkarmak için binarize edilmiş RPE elevasyon görüntülerini kullanmıştır. Ancak, bu yöntemin kullanılması tüm RPE lezyonlarının dışlanmasına neden olur ve bu lezyonların bir kısmı artefaktlara yol açmaz. Nesper ve ark.¹³ RPE tabakasının binarize edilmiş en-face yapısal OKT görüntüleri ile drusen artefaktları çıkarılmış koryokapillaris görüntülerini elde etmişlerdir. Kullandıkları yöntem ile sadece en-face yapısal OKT'deki hiporeflektif artefaktlar çıkarılabilir, ancak RPE lezyonlarının çoğu RPE veya dış retinanın en-face yapısal OKT görüntülerinde hiperreflektif artefaktlara neden olur. Zhang ve ark.,¹⁶ bir RPE elevasyon haritası kullanarak, herhangi bir alanı dışlamadan drusene sekonder sinyal azalmasını kompanse etmeyi başarmıştır. Sinyal kompanzasyonu yapıldıktan sonra AB'de azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, çok yoğun ve sık lezyonlara bağlı artefaktlar, hafif ve yüksek lezyonlara bağlı artefaktlar kadar kompanse edilemez, çünkü kullandıkları yöntem RPE değişikliklerinin yoğunluğunu değil yüksekliğini dikkate almıştır. Kullandıkları yöntem, RPE altı sıvıya bağlı artefaktlarda kullanılabilir, ancak SRS ve vitreus opasitesine bağlı artefaktlarda yararlı olmaz. Yakın zamanda, Hwang ve ark.²⁷ SRS'ye sekonder artefaktları kompanse etmek için aktif SSKR'li gözlerde Zhang ve ark.'nın¹⁶ yönteminin modifiye edilmiş bir versiyonunu kullanmıştır. Bununla birlikte, çalışmalarında belirttikleri gibi, kompanse görüntüler ile orijinal görüntüden anlamlı bir fark görülmemiştir.²⁷ Bildiğimiz kadarıyla, daha önce tanımlanan otomatik yöntemlerin hiçbiri SRS, PED, hiperreflektif RPE lezyonları ve vitreus opasiteleri nedeniyle ortaya çıkan tüm artefaktları ortadan kaldıramamakta veya kompanse edememektedir. Dış retinanın en-face yapısal OKT görüntülerinden hiperreflektif ve hiporeflektif artefaktları çıkarıp artefakt oluşturmayan izoreflektif lezyon alanlarını tutarak bu artefaktları aştık. Koryokapillarisste perfüze olmayan alanları ortaya çıkarmak için global eşikleme yaptık (3. adım). Phansalkar eşikleme gibi diğer eşikleme yöntemleri, 3. adım yerine artefakt çıkarma işlemimiz ile kullanılabilir. Çok yakın zamanda bildirilen bir çalışmada, Burnasheva ve ark.²⁸ SSKR'li gözlerde AB'yi değerlendirmek için tüm retina kesitinin en-face yapısal OKT görüntüsünü kullanarak hiporeflektif ve hiporeflektif artefaktları manuel olarak çıkarmıştır. Ancak, sağlıklı alanlar ve artefaktlar, tüm retina kesiti yerine dış retinanın en-face yapısal OKT görüntüleri kullanıldığında daha net şekilde ayrılabilir. Ayrıca, otomatik bir yöntem kullanmak, kullanıcıya bağımlı yanlılığı önlemektedir.



Şekil 4. Subretinal sıvı olan bir göze ait görüntülerin MATLAB tabanlı bir uygulama kullanılarak stratejimizle otomatik olarak işlenmesi. Kullanıcı, dış retinanın en-face yapısal optik koherens tomografi (OKT) görüntüsünü, yüzeysel kapiller pleksus (YKP) OKT-anjiyografi (OKTA) görüntüsünü, koryokapillaris OKTA görüntüsünü ve dış retina OKTA görüntüsünü programa yükler. "Artefaktları hesapla" seçeneği, artefaktların beyaz görüldüğü bir "artefakt çıkarılmış alan" görüntüsü oluşturur. Ayrıca artefakt çıkarılan alanı piksel cinsinden hesaplar (1 piksel = 10 µm, 1 piksel² = 100 µm²). "Akım boşluklarını hesapla" seçeneği bir "akım boşlukları (artefaktlar çıkarıldıktan sonra)" görüntüsü oluşturur ve ayrıca akım boşluğu alanını, sayısını, ortalama boyutunu ve perfüze olmayan koryokapillaris alanının yüzdesini hesaplar. Akım boşluğu alanlarının maksimum boyutu "Sonuçları dışa aktar (ABmaks)" seçeneği kullanılarak elde edilebilir

Tablo 1. Mevcut algoritma kullanılarak elde edilen koryokapillaris akım boşlukları ve perfüze olmayan alan değerlerinin sadece yüzeysel kapiller pleksusun çıkarılmasıyla elde edilen değerler ile karşılaştırılması

Parametre	Subretinal sıvı			Drusen		
	Yalnızca YKP çıkarıldı n=21	Algoritmamız n=21	P	Yalnızca YKP çıkarıldı n=29	Algoritmamız n=29	P
POKAY (ortalama)	6,1±1,8	5,8±1,8	<0,001	7,4±3,2	6,9±2,9	<0,001
Koryokapillaris AB						
ABs (n) (ortalama)	2807,7±385,2	2639,4±390	<0,001	2542,8±328,5	2444,6±332,8	<0,001
ABa (µm ²) (ortalama)	476±97,6	439,6±83,8	<0,001	637,7±235,8	581,7±205,6	<0,001
ABmaks (µm ²) (ortalama)	37938,1±80997,3	10266,7±10993,7	0,001	77289,9±157329,4	60727±127921,8	0,001

YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, ABA: Ortalama akım boşluğu alanı, ABmaks: Maksimum akım boşluğu alanı, ABs: Akım boşluklarının sayısı, POKAY: Perfüze olmayan koryokapillaris alanının yüzdesi

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma sadece SRS'li ve RPE bozukluğu olan gözlerde artefakt çıkarmanın AB parametreleri üzerindeki etkisine odaklanmıştır. Spesifik retina hastalıklarında AB değişikliklerini araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak RPE bozukluğu ve SRS olan gözlerde koryokapillarisin perfüze olmayan alanları olduğundan fazla hesaplanabilir. Bu alanlar, dış retina en-face OKT görüntülerinin

eşiklenmesi yoluyla çıkarılabilir. Yeni artefakt çıkarma stratejimiz SRS, drusen, drusen benzeri birikintiler ve RPE altı sıvı olan gözlerde koryokapillaris AB'nin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca stratejimiz ile vitreus opasitelerine sekonder artefaktlar da çıkarılabilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Özel Memorial Şişli Hastanesi Etik Kurulu (tarih: 24.12.2021/karar no: 008).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K., S.A., M.G.E., M.H., I.S.M., **Konsept:** M.K., S.A., M.G.E., **Dizayn:** M.K., M.G.E., E.Y., **Veri Toplama veya İşleme:** M.G.E., E.Y., **Analiz veya Yorumlama:** M.K., M.G.E., **Literatür Arama:** M.G.E., M.H., I.S.M., **Yazan:** M.G.E., M.K., S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:144-168.
- Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond).* 2019;33:14-33.
- Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011;118:840-845.
- Ersöz MG, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Karacorlu M. Indocyanine Green Angiography of Pachychoroid Pigment Epitheliopathy. *Retina.* 2018;38:1668-1674.
- Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2009;29:1469-1473.
- Matsumoto H, Mukai R, Morimoto M, Tokui S, Kishi S, Akiyama H. Clinical characteristics of pachydrusen in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:1127-1132.
- McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luty GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:4982-4991.
- McLeod DS, Luty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:3799-3811.
- Prünte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:26-34.
- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:2857-2864.
- Sasahara M, Tsujikawa A, Musashi K, Gotoh N, Otani A, Mandai M, Yoshimura N. Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:601-607.
- Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina.* 2013;33:1659-1672.
- Nesper PL, Soetikno BT, Fawzi AA. Choriocapillaris Nonperfusion is Associated With Poor Visual Acuity in Eyes With Reticular Pseudodrusen. *Am J Ophthalmol.* 2017;174:42-55.
- Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44:388-399.
- Matet A, Daruich A, Hardy S, Behar-Cohen F. Patterns Of Choriocapillaris Flow Signal Voids In Central Serous Chorioretinopathy: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Retina.* 2019;39:2178-2188.
- Zhang Q, Zheng F, Motulsky EH, Gregori G, Chu Z, Chen CL, Li C, de Sistiernes L, Durbin M, Rosenfeld PJ, Wang RK. A Novel Strategy for Quantifying Choriocapillaris Flow Voids Using Swept-Source OCT Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:203-211.
- Gargouri F. Thresholding the Maximum Entropy. *MATLAB Central File Exchange.* Vol 2020. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/35158-thresholding-the-maximum-entropy2020>.
- Borrelli E, Souied EH, Freund KB, Querques G, Miere A, Gal-Or O, Sacconi R, Sadda SR, Sarraf D. Reduced Choriocapillaris Flow in Eyes with Type 3 Neovascularization and Age-Related Macular Degeneration. *Retina.* 2018;38:1968-1976.
- Borrelli E, Uji A, Sarraf D, Sadda SR. Alterations in the Choriocapillaris in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:4792-4798.
- Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology.* 2014;121:1572-1578.
- Aggarwal K, Agarwal A, Deokar A, Mahajan S, Singh R, Bansal R, Sharma A, Dogra MR, Gupta V; OCTA Study Group. Distinguishing features of acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute central serous chorioretinopathy on optical coherence tomography angiography and en face optical coherence tomography imaging. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2017;7:3.
- Yang HS, Kang TG, Park H, Heo JS, Park J, Lee KS, Choi S. Quantitative evaluation of choriocapillaris using optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in patients with central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy. *PLoS One.* 2020;15:e0227718.
- Cakir B, Reich M, Lang S, Bühler A, Ehlken C, Grundel B, Stech M, Reichl S, Stahl A, Böhringer D, Agostini H, Lange C. OCT Angiography of the Choriocapillaris in Central Serous Chorioretinopathy: A Quantitative Subgroup Analysis. *Ophthalmol Ther.* 2019;8:75-86.
- Gal-Or O, Dansingani KK, Sebrow D, Dolz-Marco R, Freund KB. Inner choroidal flow signal attenuation in pachychoroid disease: Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2018;38:1984-1992.
- Rochepeau C, Kodjikian L, Garcia MA, Coulon C, Burillon C, Denis P, Delaunay B, Mathis T. Optical Coherence Tomography Angiography Quantitative Assessment of Choriocapillaris Blood Flow in Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2018;194:26-34.
- Demirel S, Özcan G, Yanık Ö, Batioğlu F, Özmert E. Vascular and structural alterations of the choroid evaluated by optical coherence tomography angiography and optical coherence tomography after half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:905-912.
- Hwang BE, Kwak JH, Kim JY, Kim RY, Kim M, Park YG, Park YH. Quantitative analysis of choroidal blood flow parameters in optical coherence tomography and angiography in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:2111-2120.
- Burnasheva MA, Kulikov AN, Maltsev DS. Artifact-Free Evaluation of Choriocapillaris Perfusion in Central Serous Chorioretinopathy. *Vision (Basel).* 2020;5:3.



İnfanlarda Avasküler Periferik Retina

Avascular Peripheral Retina in Infants

Şengül Özdek*, Ece Özdemir Zeydanlı**, Caroline Baumal***, Sandra Hoyek****,
Nimesh Patel****, Audina Berrocal*****, Ashley Lopez-Cañizares*****,
Hasenin Al-Khersan*****, Shunji Kusaka*****, Fukutaro Mano*****,
Subhadra Jalali*****, Domenico Lepore*****, Solmaz Akar*****

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

**Ankara Retina Klinik, Ankara, Türkiye

***Tufts Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

****Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi, Massachusetts Göz ve Kulak Hastalıkları, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

*****Miami Miller Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bascom Palmer Göz Enstitüsü, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Miami, Amerika Birleşik Devletleri

*****Kindai Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Osaka, Japonya

*****LV Prasad Göz Enstitüsü, Anant Bajaj Retina Enstitüsü, Haydarabad, Hindistan

*****Katolik Kutsal Kalp Üniversitesi, A. Gemelli Vakfı IRCSS, Roma, İtalya

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

Öz

Bebeklerde avasküler periferik retina, birçok pediatrik retinal vasküler hastalığın ortak bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir ve tanısı sıklıkla güç olmaktadır. Bu derlemede, prematüre retinopatisinden, ailesel eksüdatif vitreoretinopati, Coats hastalığı, inkontinentia pigmenti, Norrie hastalığı ve persistan fetal damar sendromuna, diğer nadir hematolojik durumlara ve telomer bozukluklarına kadar ayırıcı tanıda yer alan her bir hastalığın temel özelliklerinin alanında deneyimli oftalmologlar tarafından tartışılması planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Avasküler retina, prematüre retinopatisi, ailesel eksüdatif vitreoretinopati, Coats hastalığı, inkontinentia pigmenti, persistan fetal damar sendromu, Norrie hastalığı

Abstract

Avascular peripheral retina in an infant is a common characteristic of numerous pediatric retinal vascular disorders and often presents a diagnostic challenge to the clinician. In this review, key features of each disease in the differential diagnosis, from retinopathy of prematurity, familial exudative vitreoretinopathy, Coats disease, incontinentia pigmenti, Norrie disease, and persistent fetal vasculature, to other rare hematologic conditions and telomere disorders, will be discussed by expert ophthalmologists in the field.

Keywords: Avascular retina, retinopathy of prematurity, familial exudative vitreoretinopathy, Coats disease, incontinentia pigmenti, persistent fetal vasculature, Norrie disease

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şengül Özdek, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: sengulozdek@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-7494-4106

Geliş Tarihi/Received: 08.11.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.11.2022

Cite this article as: Özdek Ş, Zeydanlı Özdemir E, Baumal C, Hoyek S, Patel N, Berrocal A, Lopez-Cañizares A, Al-Khersan H, Kusaka S, Mano F, Jalali S, Lepore D, Akar S. Avascular Peripheral Retina in Infants. Turk J Ophthalmol 2023;53:44-57

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

Giriş

Pediyatrik retinal vasküler hastalıklar, tüm dünyada çocukluk çağında ortaya çıkan körlüğün önde gelen nedenleridir.¹ Bu nedenle retinal vasküler hastalık ile başvuran bir bebeğin doğru ve zamanında tanı alması büyük önem taşımaktadır. Ancak bu genellikle zor olabilir.

Avasküler periferik retina birçok pediyatrik retinal vasküler hastalığın ortak özelliğidir. Hekimler, bu şekilde ortaya çıkabilecek çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısına yardımcı olacak temel özellikleri araştırmalıdır. Klinik değerlendirmeye, gebelik yaşı, kilo, doğum öyküsü, neonatal seyir ve sistemik bir bulgu olup olmadığının sorgulandığı ayrıntılı bir tıbbi öykü ile başlanmalıdır. Aile öyküsünde akraba evliliği ve yakın aile veya yakın akrabalarda bilinen oküler hastalık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Daha sonra kapsamlı bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Ayrıca, aile bireylerinin muayene edilmesi genellikle doğru tanı için önemli ipuçları sağlar.

Bu derlemede, alanında deneyimli göz hekimleri, avasküler periferik retina ile başvuran bir çocuk hastanın ayırıcı tanısında yer alan hastalıkların anahtar özelliklerini gözden geçirecektir. Majör ayırıcı tanıda; prematüre retinopatisi (ROP), ailesel eksüdatif vitreoretinopati (AEVR), Coats hastalığı, inkontinentia pigmenti (İP), Norrie hastalığı ve persistan fetal damar sendromu (PFDS) yer alır. Ayrıca, hematolojik ve enflamatuvar hastalıklar ve telomer bozuklukları gibi avasküler periferik retina ile ortaya çıkabilecek diğer nadir hastalıklar da tartışılacaktır.

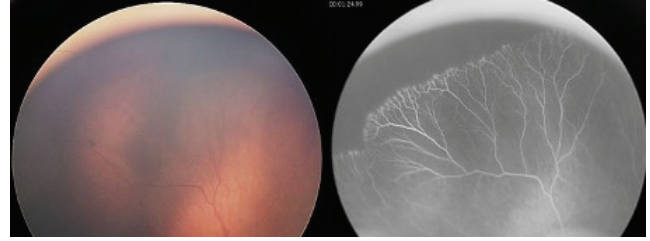
Prematür Retinopatisi (ROP)

Normal retinal vasküler ağın gelişiminin temel mekanizmaları hakkındaki bilgilerimiz, 1948'de Michaelson² ve daha sonra kedi yavrusuna mürekkep enjeksiyonu yapılarak hazırlanan düz retina preparatlarında doğumda periferik retinada vaskülerize olmayan büyük alanların varlığını gözlemleyen Flower ve ark.³ tarafından yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Michaelson,² Flower ve ark.³ Smith⁴ ve Chan-Ling⁵ tarafından yapılan çalışmalar, papillayı çevreleyen arka alanların vaskülogenezi, daha periferik damarların anjiyogenezi ve bunu takiben vasküler ağın periferik retinaya doğru ilerlemesi gibi vasküler ağın gelişiminin altında yatan mekanizmaların tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Retinal vasküler ağın oluşumu 14.-15. gebelik haftaları arasında optik disk çevresinde patent yüzeyel kapiller pleksus görünümü ile başlar ve gelişimine anjiyogenezi aracılık eder. İç vasküler pleksus hızla gelişir ve 32 haftada sınırlarına ulaşır, geriye küçük bir avasküler retina alanı kalır.⁶ Daha derin vasküler pleksus gelişimi, aktivitenin başlangıcına karşılık gelecek şekilde, gebeliğin yaklaşık 24. haftasında perifoveal bölgede başlar. Retinal derin pleksus anjiyogenezi fovea çevresinden başlar ve fotoreseptörlerin matürasyonu ve buna bağlı metabolik talepteki artış ile yönlendirilir. Derin pleksus doğumda sınırlarına ulaşır.⁵ Normal gelişim sırasında retinal vasküler yapı, retinanın metabolik gereksinimlerini karşılamak için kapiller damar yoğunluğunu artırarak sürekli yeniden modellenir.

Retinal vasküler gelişim hakkında bilgi sahibi olmak, hekimlerin erken doğumdan sonra ROP'un ilk fazını karakterize eden gecikmiş retinal vaskülarizasyonun (ekstansiyon, topografi,

damar dallanması, kapiller dansite) özelliklerini tanımalarına olanak sağlar.⁴ Bunu takiben, persistan avasküler retina, ROP'nin ikinci fazının dönüm noktası olan VEGF aracılı vazoproliferasyonu uyarır (Şekil 1).⁴ Lazer fotokoagülasyon, VEGF'nin üretildiği avasküler retinayı ortadan kaldırmak için yapılır. Diğer taraftan, faz 2'de vazoproliferasyonun inhibisyonu için anti-VEGF ilaçların kullanılması, avasküler retinanın anormal şekilde persistan kalmasına yol açar (Şekil 2). Persistan avasküler retina, şiddetli ROP nedeniyle bevacizumab ile tedavi edilen preterm bebekler ile yapılan çalışmalarda kanıtlandığı gibi, vazoproliferasyonun reaktivasyonunu veya nüksünü uyarabilir.⁷

Persistan periferik avasküler retina, yeni ICROP 3'te ("International Classification of Retinopathy of Prematurity") "PAR" olarak tanımlanmaktadır,⁸ ve akut fazdaki ROP şiddeti ile veya fotokoagülasyon (skip alanlar) veya anti-VEGF enjeksiyonundan sonra ROP'nin reaktivasyon ve nüks riski ile ilişkili olabilir. Ayrıca spontan gerileyen ROP'da akut fazdan sonra ve hatta ROP olmayan veya herhangi bir patolojik bulgusu olmayan prematüre doğan bebeklerde avasküler retinanın persistansını gözlemek mümkündür (Şekil 3). Bu gözlem, periferik avasküler retina alanlarının persistan olmasının



Şekil 1. Doğum ağırlığı 890 gram olan 27. gebelik haftasında doğan bir preterm bebekte, postmenstrüel 35. haftada periferik avasküler retinanın renkli fundus görüntüsü ve buna karşılık gelen floresein anjiyografi görüntüsü (Dr. Domenico Lepore'nin arşivinden)



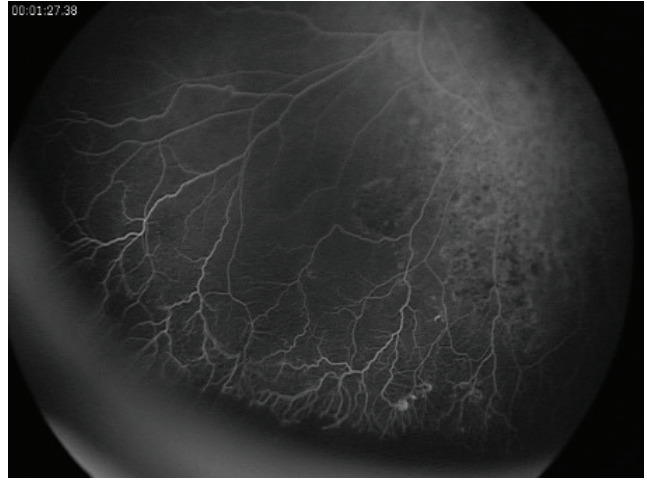
Şekil 2. Tip 1 prematüre retinopatisi nedeniyle postmenstrüel 34. haftada 0,2 mg/0,02 mL ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve preterm (25. gebelik haftası, doğum ağırlığı 650 g) doğan 2 yaşındaki bir çocukta periferik avasküler retinayı gösteren floresein anjiyografi görüntüsü (Dr. Domenico Lepore'nin arşivinden)

patojenik bir durum değil, metabolik olarak iyi tolere edilen bir vasküler “anomali” olabileceğini düşündürmektedir. Bu anomaliyi karakterize eden özelliklerin daha iyi anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

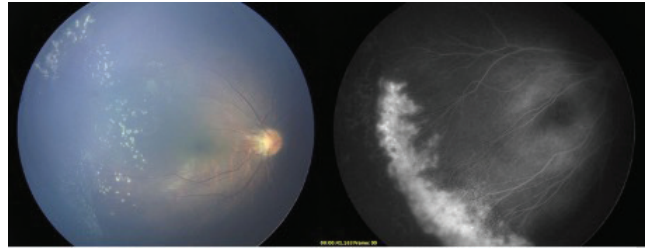
Ailesel Eksüdatif Vitreoretinopati (AEVR)

Bilateral periferik avasküler retina ve ilişkili vitreus değişiklikleri, ARVR olarak adlandırılan ve konjenital körlüğe neden olan nadir bir retina bozukluğunun ayırıcı özelliğidir.^{9,10} Genetik bozukluk, sıklıkla gebeliğin son trimesterinde, retinal anjiyogenezin durması olarak ortaya çıkar ve yaşam boyu devam eder (Şekil 4, 5). Avasküler retina, her bileşenin farklı şiddette görülebildiği çok çeşitli fenotipik varyasyonları tetikler.⁹ Bunlar arasında retina neovaskülarizasyonu, eksüdasyon, retina katlantıları ve takiben gelişen vitreus kanaması, lökokoriye neden olan retina dekolmanı (RD), iris neovaskülarizasyonu, neovasküler glokom, sekonder retinoskizis, maküla heterotropisi ve vazoproliferatif tümör benzeri periferik retinal lezyonlar sayılabilir. Ayrıca, retinal vasküler patolojinin yanı sıra duran anjiyogenezin kenarında vitreus kondansasyonu (Şekil 5), epiretinal membranlar, vitreoskizis, vitreomaküler traksiyon değişen düzeylerde izlenir.

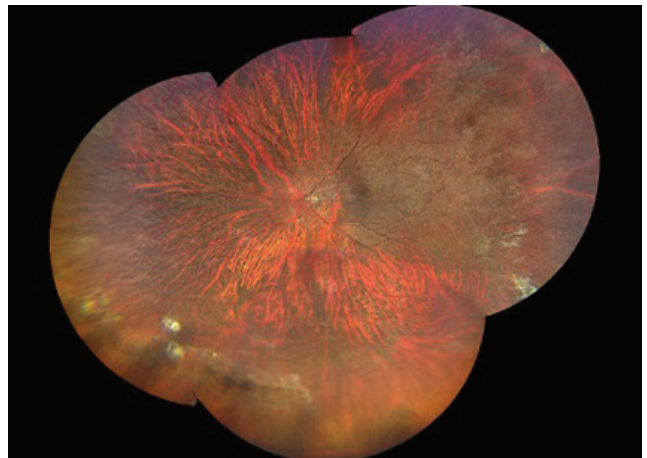
Klinik Tanı: Her iki cinsiyette de görülür. Semptomlar arasında şaşılık, parmağı ile gözünü dürtme davranışı (okulodijital refleks), az görme, lökokori, ani başlangıçlı görme kaybı, yenidoğanlarda, küçük çocuklarda veya genç yetişkinlerde hızlı katarakt veya glokom gelişimi bulunur. Asemptomatik olan bazı olgularda, miyopi, aile taraması, diğer gözde RD veya etiyojisi bilinmeyen neovasküler glokom gelişmesi nedeniyle yapılan retina muayenesi sırasında lezyonlar saptanır. Daha şiddetli fenotipler, doğumdan kısa bir süre sonra ilişkili retinal displazi ile ortaya çıkar.⁹ Term doğan bir çocukta AEVR'nin klinik tanısı periferik retinal avasküler alanların varlığı ve kenarda minimal vitreus kondansasyonu ile konulabilir. Bir veya her iki gözde mevcut olabilir ve tanı sırasında ek retina değişiklikleri ile ilişkili olabilir veya olmayabilir (Şekil 4). Bununla birlikte, bu gözlerin bazılarında bu hastalığa özel olarak arka hyaloid sarı depozitleri görülebilir (Şekil 4). Hastalık seyri ROP ile uyumlu olmayan ancak benzer özellikler gösteren prematür bir çocuğa AEVR tanısı konabilir.^{9,10,11} John ve ark.¹¹ büyük ölçüde floresein anjiyografi (FA) bulgularına ve hastalık seyrine dayanarak, prematüre bebeklerde retina anomalilerinin ROP'tan daha ziyade AEVR'nin tipik özelliklerine benzediği durumlar için ROPER kavramını tanımlamışlardır. ROPER'in ayırıcı FA bulguları arasında vasküler/avasküler bileşkede düzensiz vaskülarizasyon filizleri (ROP'un daha uniform ilerleyen yapısına karşı), damarların olağandışı budanmış görüntüsü, noktasal hiperfloresan alanlar ve segmental vasküler kaçak alanları yer alır. ROPER tanısının tedaviye etkisi olabilir, çünkü AEVR gibi, bu hastalar da ROP'lu hastalara göre daha öngörülemez ve uzun vadeli bir seyir gösterebilmektedir. Bir diğer ipucu ise vaskülarizasyonun AEVR'de hiçbir zaman avasküler retinaya doğru ilerleme göstermemesidir. Bu, ROP'tan ayırıcı tanısında önemlidir çünkü ROP'ta ilk başta görülen avasküler retinada ilk birkaç hafta ile ilk aylarda vaskülarizasyon değişen



Şekil 3. Prematüre doğan (28 gebelik haftası, doğum ağırlığı 980 g) 32. haftada evre 2 zon 2 prematüre retinopatisi tanısı konan ve tamamen regrese olan 2 yaşındaki bir çocukta periferik avasküler retinayı gösteren floresein anjiyografi görüntüsü (Dr. Domenico Lepore'nin arşivinden)



Şekil 4. AEVR'li yenidoğan bir bebekte neovaskülarizasyon (NV) ve tipik arka hyaloid sarı depozitlerinin eşlik ettiği avasküler periferik retina. Karşılık gelen floresein anjiyografide damarların avasküler periferik retinaya doğru düzleştiği ve vasküler-avasküler retina bileşkesinde NV'den ciddi sızıntı olduğu görülmektedir (Dr. Şengül Özdek'in arşivinden)



Şekil 5. Yirmi yaşında bir kadın hastaya ait fundus fotoğrafı. AEVR'de periferik avasküler retina tüm yaşam boyunca asla ileriye doğru büyüme göstermez; kenarda ince ama yatışık vitreus yoğunlaşması vardır ve genellikle temporal rafe bir “çentik” gibi daha arkada tutulur. Avaskülarite her yerde görülür, ancak temporal bölgede daha belirgindir. Hayalet damarlar yoktur (Dr. Subhadra Jalali'nin arşivinden)

düzeyleme göstermektedir. Tıkanmış/hayalet damarlar bu nedenle retinanın avasküler bölümünde görülmez (Şekil 4, 5). Benzer şekilde, AEVR'de tipik olarak koryoretinal skar görülmemesi vaskülit veya viral retinit gibi benzer görünümü sahip durumlardan ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bilateral ileri hastalığı olan gözlerde retrolental fibroblastik proliferasyon ve RD'ye bağlı bilateral lökokori mevcut olup ROP'tan farklıdır. Bununla birlikte, eksüdatif bileşen genellikle AEVR'de ROP'ta görüldenden daha belirgindir.

Ailesel Tutulum: Kalıtsal bir retinopati olduğu için ailesel değerlendirme sonucunda en sık görülen otozomal dominant kalıtım paterni ile karşılaşmakla birlikte değişken penetrasyon gösteren X'e bağlı veya resesif kalıtım paternleri de görülebilir.^{9,10,12} Aile üyeleri farklı düzeylerde retina problemleri ile başvurabilir ve her zaman detaylı şekilde araştırılmalıdır.⁹ Şiddetli fenotipe sahip proband hastalar, doğumdan hemen sonra veya yenidoğan döneminde bilateral körlükle sonuçlanan RD ile başvurur. Daha önce Norrie hastalığı olarak sınıflandırılan NDP geninde bir mutasyona sahip olma olasılıkları yüksektir. Bununla birlikte, AEVR ve Norrie'nin benzer hastalıklar olduğu ve aynı Wnt sinyal yolağı mutasyonları spektrumunda yer aldıkları tespit edilmiştir.^{9,10,12} Bir sonraki gebelikte benzer mutasyonlar görülebilir ve bu nedenle bebek doğumsal RD nedeniyle kör doğabilir veya doğumdan çok kısa bir süre sonra RD gelişebilir. Retinopatiyi en erken şekilde teşhis ve tedavi etmek için doğumdan sonraki ilk bir veya iki gün içinde değerlendirme yapılabilir. Bazı hastalarda sistemik tutulum görülür; bu nedenle, bir yenidoğan uzmanı/çocuk hekimi tarafından kapsamlı sistemik değerlendirme yapılması gereklidir. İşitme kaybı, kognitif bozukluklar, osteogenezde bozulma, hipotoni, mikrosefali ve nadiren hematolojik bozukluklar yaygın sistemik bulgulardır.

Sınıflandırma: Hastalık şiddeti halen 1998 yılında Pendergast ve Trese¹³ tarafından tanımlanan evrelere göre yapılmaktadır (Tablo 1). Geniş alan fundus FA'nın geliştirilmesi ile ortaya çıkan AEVR'ye ilişkin yeni bilgiler 2014 yılında Kashani ve ark.¹⁴ tarafından yeni bir sınıflandırma oluşturulmasına olanak sağlamıştır (Tablo 2).

Tetikler: Retina değişikliklerinin düzenli olarak izlenmesi ve kaydedilmesi, yaşamın çeşitli aşamalarında değişim gösterebilen hastalık seyri ve progresyonunu takip edebilmek için gereklidir. İlk muayenede ve yıllık takiplerde periferik retina değişikliklerini görüntülemek için geniş alan fundus fotoğraflarının çekilmesinin yanı sıra mümkün oldukça geniş alan FA yapılması şiddetle önerilmektedir. Geniş alan optik koherens tomografi (OKT) ayrıca vitreoretinal adezyonlar, traksiyon, sığ RD, retinoskizis, maküla ödemi veya maküla deliği hakkında bilgiler verir ve cerrahi kararların verilmesine yardımcı olur. Aile bireylerinin mümkünse fundus fotoğrafları ve FA görüntülerinin değerlendirilmesi de önerilir. Mutasyonlar için genetik testlerin yapılması hastanın ve ailenin tanı ve tedavisinde çok yardımcıdır.

Hastalık Seyri: AEVR evresi her zaman bir evreden diğerine ilerlemez. Aksine, farklı başlangıç tablolarına sahip fenotipler ve her tablonun kendi doğal seyri vardır. Fenotipe göre bu doğal seyrinde hiç ilerleme görülmeyebileceği gibi progresif kötüleşme

Tablo 1. AEVR'nin Pendergast ve Trese'ye¹³ göre evreleri

Evre	Özellikler
1	Periferik avasküler retina*
2	A: Eksüdasız retina neovaskülarizasyonu B: Eksüdal retina neovaskülarizasyonu
3	A: Makülayı içine almayan eksüdasız retina dekolmanı B: Makülayı içine almayan eksüdal retina dekolmanı
4	A: Makülayı içine alan eksüdasız subtotal retina dekolmanı B: Makülayı içine alan eksüdal subtotal retina dekolmanı
5	Total retina dekolmanı

*AEVR'de periferik avasküler retina hemen hemen her zaman vaskülarize retinanın kenarında ince ama yapışık vitreus kondansasyonu ile ilişkilidir; sıklıkla temporal rafe "çentik" şeklinde daha arkada tutulur ve bu nedenle diğer periferik avasküler retina patolojilerinden ayırtedilebilir.

Tablo 2. Kashani ve ark.¹⁴ tarafından FA'dan yararlanılarak revize edilmiş AEVR evrelemesi

Evre	Özellikler
1	Avasküler perifer veya anormal intraretinal vaskülarizasyon 1A: Eksüda veya sızıntı yok 1B: Eksüda veya sızıntı var
2	Ekstraretinal vaskülarizasyonun eşlik ettiği avasküler retina periferi 2A: Eksüda veya sızıntı yok 2B: Eksüda veya sızıntı var
3	Makülayı içine almayan retina dekolmanı 3A: Eksüda veya sızıntı yok 3B: Eksüda veya sızıntı var
4	Makülayı içine alan retina dekolmanı 4A: Eksüda veya sızıntı yok 4B: Eksüda veya sızıntı var
5	Total retina dekolmanı 5A: Açık huni 5B: Kapalı huni

izlenebilir veya uzun bir süre sessiz kaldıktan sonra aktif hastalık ortaya çıkabilir. Eksüdasyon olan gözler genellikle daha kötü prognoza sahiptir. RD olguların %21-64'ünde görülebilmektedir ve cerrahi girişim için en sık endikasyondur.¹³ Traksiyonel, regmatojen, eksüdatif veya kombine olabilir. Retinal displazi görülen ve görülmeyen erken başlangıçlı AEVR'li gözlerde, tedavi edilmediğinde, genellikle ön kamarada progresif sığlaşma, korneolitik adezyonlar ve sonuçta kornea skarı ile ilişkili glokom veya fitizis bulbi gelişir. Bu evredeki bebeklerde genellikle çok güçlü ve durdurulması zor bir okülodijital refleks görülür.

Tedavi: Erken evreler, avasküler retinanın lazer fotokoagülasyonu ile tedavi edilir, ancak bu bazen epiretinal membran/traksiyonel dekolman/retina yırtıkları gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilir veya progresif eksüdasyonla hiçbir etkisi olmayabilir. İleri olgularda, tedavi ve daha ileri progresyona karşı profilaksi amacıyla skleral çökertme ile kombine veya çökertmesiz vitrektomi yapılması gerekebilir. Lazer ablasyonun sorunlara neden olma potansiyeli olan veya etkisiz kalma olasılığının yüksek olduğu düşünülen seçilmiş olgularda erken vitrektomi, profilaksi amacıyla da yapılabilir. Retinal displazi

görülen veya görülmeyen erken başlangıçlı şiddetli AEVR, cerrahi ile yönetilir; ancak, sonuçlar az sayıda olguda sadece minimal ambulator görme sağladığını göstermektedir.^{13,15}

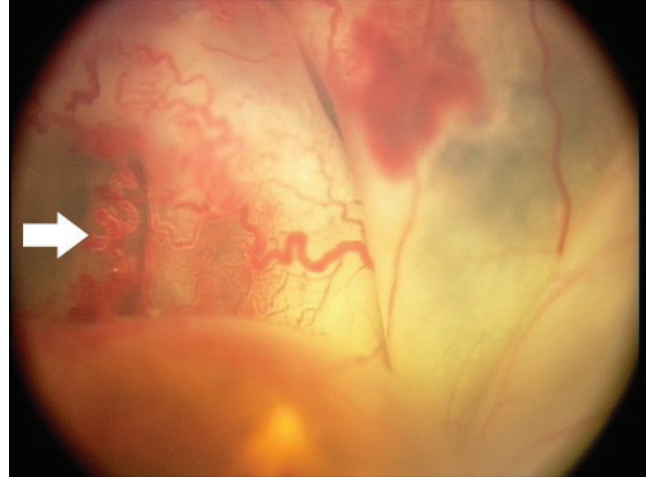
Özetle, AEVR'de sıklıkla ailesel, konjenital ve bilateral olan periferik avasküler retinanın karakteristik özellikleri arasında kenarlarda vitreus kondansasyonu, hayalet damarların yokluğu, anjiyogenezin durma süresi sayılabilir ve eksüdasyon görülen veya görülmeyen ve değişken progresyon potansiyeli olan farklı fenotipleri vardır.

Coats Hastalığı

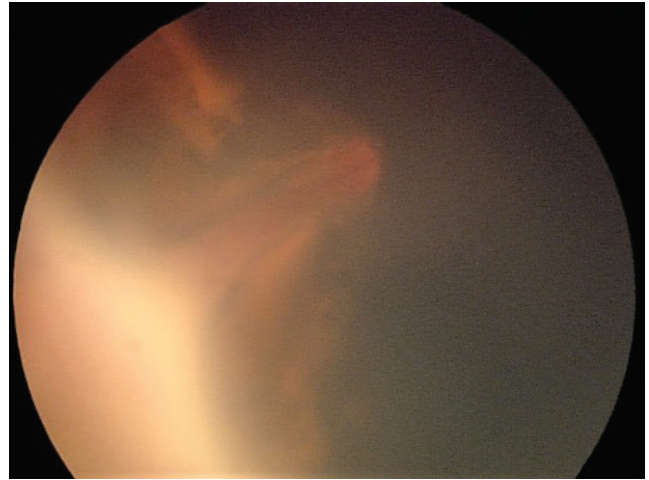
Coats hastalığı, intraretinal ve subretinal eksüdatif değişikliklere neden olan anormal retina damarlarının oluşumu ile karakterize kalıtsal olmayan bir hastalıktır. Ağırlıklı olarak 5 yaş civarındaki erkek çocuklarda tek taraflı tutulum izlenirken, nadiren kız çocuklarında veya bilateral tutulum da görülebilir.^{16,17} Hastalık, okul sağlık kontrollerinde minör görme kaybı veya görme alanı kayıpları ile tespit edilebilirken, erken çocukluk döneminde beyaz veya sarımsı pupilla ve/veya şaşılık ile tespit edildiğinde genellikle ileri evrededir. Coats hastalığı progresiftir ve uygun şekilde tedavi edilmezse, RD ve neovasküler glom gelişebilir ve sonuçta gözün enükleasyonu gerekebilir. 2001 yılında Shields ve ark.¹⁶ tarafından önerilen sınıflamada eksüdatif değişiklikler olmaksızın retinal vasküler anevrizma oluşumu evre 1, eksüdatif değişikliklerin eşlik etmesi evre 2, parsiyel RD görülmesi evre 3A, total RD olması evre 3B, neovasküler glom izlenmesi evre 4 ve fitizis bulbi gelişmesi evre 5 kabul edilmektedir. Retinal vasküler bozukluk esas olarak periferde meydana geldiği için geniş alan renkli fundus fotoğrafları ve FA son derece faydalıdır. Aşağıdaki paragraflarda, Coats hastalığının periferik avasküler retina görülen retinoblastom, ROP, AEVR, PFDS ve Norrie hastalığından ayırıcı tanısına odaklanılmıştır.

Coats hastalığı genellikle tek taraflı periferik retinal telanjiektaziler ve kapiller non-perfüzyon alanları ile çevrili ampül şeklindeki mikroanevrizmalar ile karakterizedir. Ancak, diğer gözde periferik vasküler değişiklikler olması nedeniyle Coats hastalığının aslında bilateral olduğunu savunanlar da vardır.¹⁸ Coats hastalığının en önemli ayırıcı tanısı retinoblastom ile yapılmalıdır. Yanlış tanı konması durumunda hayatı tehdit eder. Büllöz RD olan ileri Coats hastalığı, subretinal alanda kolesterol kristalleri birikimi nedeniyle beyaz yerine sarımsı pupilla (ksantokori) ile ortaya çıkabilir. Ayrıca Coats hastalığında retinal telanjiektaziler tipik olarak RD yüzeyinde görülebilmektedir (Şekil 6). Aksine retinoblastomda beyazımsı-gri pupilla görülebilir ve genellikle retinal telanjiektazi görülmez.

ROP'un aksine Coats hastalığında vasküler-avasküler sınır nadiren görülür. Ancak, agresif ROP veya eksüdatif değişiklikler görülen zon 1 plus hastalığı, Coats ile karışabilir (Şekil 7). Coats hastalığında ampül şeklindeki periferik vasküler değişiklikler, bu hastalıkların ayırıcı tanısı için önemli bileşenlerdir. Coats hastalığında RD tipik olarak eksüdatiftir, ancak bazen regmatojen veya traksiyonel olabilir. Traksiyonel RD görülen Coats hastalığında fibrovasküler membran görülebilir ve bu nedenle AEVR ve Norrie hastalığından ayırıcı tanısı gerekebilir (Şekil 8). Sürüklenmiş disk ve maküla AEVR'yi



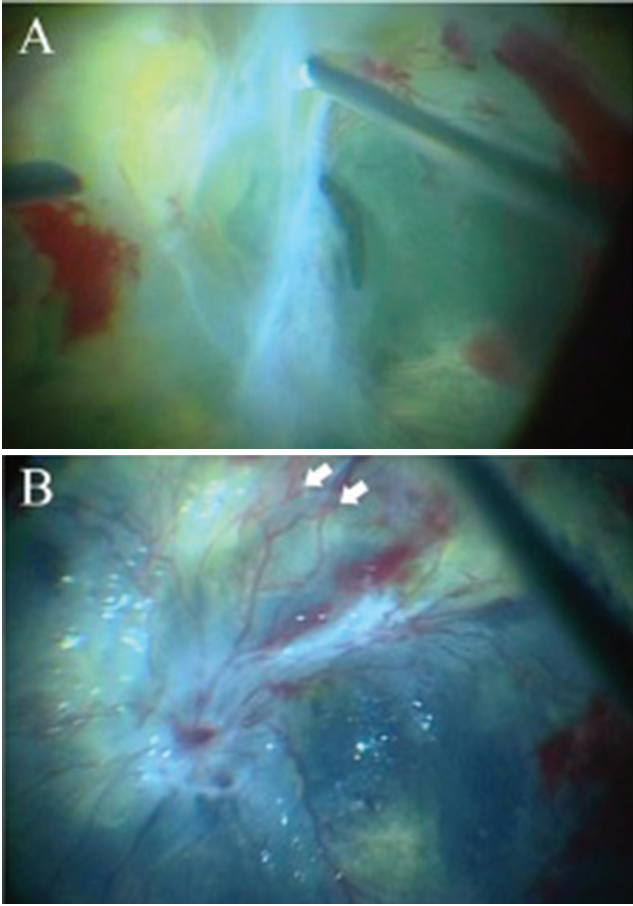
Şekil 6. Büllöz retina dekolmanını örten ampül şekilli retina telanjiektazisi (beyaz ok), retinoblastomdan ziyade Coats hastalığı tanısını düşündürmektedir (Dr. Shunji Kusaka'nın arşivinden)



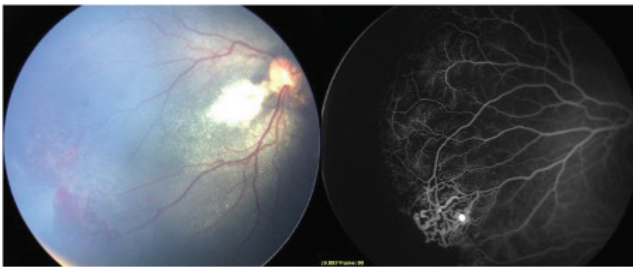
Şekil 7. Eksüdatif değişiklikler gösteren bir prematüre retinopati (ROP) olgusu. Evre 5A ROP'lu bir hastada subretinal eksüdatayonlu falsiform retina dekolmanı Coats hastalığını taklit edebilir (Dr. Shunji Kusaka'nın arşivinden)

düşündürürken, subretinal eksüdatayon ve ampül şeklindeki retina telanjiektazileri Coats hastalığını düşündürmektedir (Şekil 9). Hastalığa neden olan AEVR genlerinin (yani FZD4, NDP, LRP5 ve TSPAN12) saptanması ve bilateral olgular AEVR tanısını destekleyecektir. Temel olarak, eğer varsa, Coats hastalığında fibrovasküler membran posterior yerleşimliken AEVR'de temporal yerleşimlidir. Coats hastalığının ayırıcı tanısında PFDS'de yer alır. Ancak PFDS'de fibrovasküler membran genellikle retrolental ve daha çok nazal yerleşimlidir ve ampül şeklinde retina telanjiektazileri ile karışmaya çıkmaz.

Tedavi: Erken evrelerde, vasküler anevrizmaların dikkatli izlemi veya fotokoagülasyonu tedavinin temelini oluşturur. Ablasyona refrakter progresif RD olan olgularda (evre 3 veya üstü) sıklıkla cerrahi tedavi gerekir. Başlıca cerrahi yöntemler arasında vitrektomi ve subretinal sıvı drenajı yer alır.^{19,20} Coats hastalığında intraoküler VEGF konsantrasyonlarının son derece



Şekil 8. Fibrovasküler membranın eşlik ettiği Coats hastalığının operasyon sırasında çekilen görüntüsü. Coats hastalığı olan bir olguda arka yerleşimli fibrovasküler membran lokalize edildi (A). Fibrovasküler membran çıkarıldıktan sonra ampül şeklinde teranjektaziler (beyaz oklar) ve subretinal eksüda perflorokarbon sıvısı altında belirginleşti (B) (Dr. Shunji Kusaka'nın arşivinden)



Şekil 9. AEVR'yi taklit eden periferik avasküler retina izlenen bir Coats hastalığı olgusu. Coats hastalığının renkli fundus fotoğrafında periferik vasküler proliferasyon ve dallanmış damarlar ve arka kutupta eksüdatif değişiklikler görülmektedir. Aynı olgunun floresein anjiyografisinde ampül şeklinde teranjektazilerin izlendiği periferik avasküler retina görülmesi Coats hastalığı tanısını düşündürmektedir (Dr. Şengül Özdek'in arşivinden)

yüksek olduğu bilindiğinden,²¹ subretinal boşlukta bulunan büyük miktarda VEGF'yi göz dışına boşaltmak için cerrahi işlem yapılması mantıklıdır.²² Diğer yöntemler, vitrektomisi tekniğiyle trans-skleral drenaj ve lazer fotokoagülasyon veya

kombine skleral çökertme cerrahisidir.^{23,24} Anti-VEGF ajanların geliştirilmesi bize Coats hastalığı için çeşitli tedavi seçenekleri sunmuş olsa da, ileri Coats hastalığı olan hastalarda görme prognozu hala kötüdür.¹⁷ Coats hastalığının progresif olduğunun kabul edilmesi önemlidir ve uygun tedavi endikasyonunu belirlemek için sürekli izlem yapılmalıdır.

İnkontinentia Pigmenti (İP)

Bloch-Sulzberger sendromu olarak da adlandırılan İP, ektodermal dokuların yaygın ve retina ile merkezi sinir sisteminin değişen derecelerde tutulumu ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. İP, tipik olarak bilateral ancak asimetrik prezentasyon gösterir ve özellikle deri, göz, beyin ve dişleri tutar. İnsidansının 100,000 canlı doğumda 0,7 olgu olduğu tahmin edilmektedir.^{25,26,27,28,29,30}

İP, *Xq28* gen lokusunda bulunan *NEMO* genindeki (esansiyel modülatör gen) bir mutasyonun neden olduğu X'e bağlı dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır.^{25,26,27,28,29,30} Ortaya çıkan protein, NF-κB'nin aktivitesini düzenleyerek hücreleri apoptotik sinyallere daha duyarlı hale getirir ve endotel hücre ölümünün artmasına neden olur. Bazı nadir olgularda Xp11'de translokasyon izlenir. Hastalığın taşıyıcısı sadece kadınlardır, çünkü erkeklerde ölümcüldür. Ancak, sporadik erkek olgular da bildirilmiş olup, bu büyük olasılıkla de novo mutasyonların bir sonucudur.^{25,26,27,28,29,30}

Bu hastalığın ilk belirtileri, doğumdan hemen sonra bebeklerde gözlenen deride veziküllerdir.^{25,26,27} İP'nin progresyon aşamaları şunlardır:

Evre 1 veziküller veya veziküller-büllöz olarak adlandırılır. Doğumdan sonraki ilk iki ay boyunca ortaya çıkan ve yüziün göreceli olarak korunduğu lineer enflamatuvar büller ve veziküller ile karakterizedir. Bu aşama haftalar ile aylar arasında sürebilir.

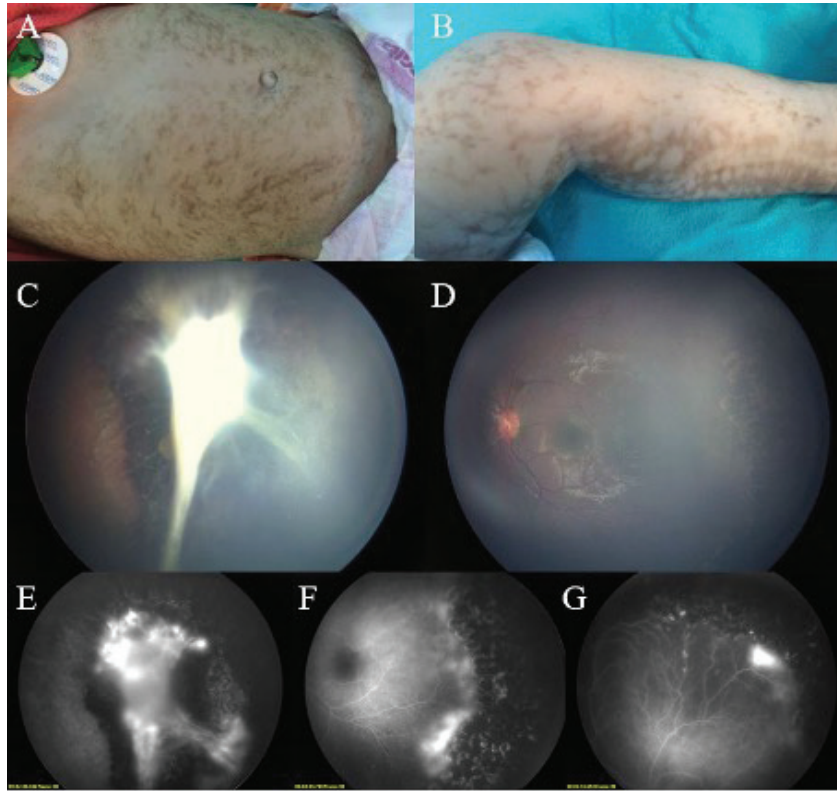
Evre 2 verrüköz olarak adlandırılır. Bu aşamada, distal ekstremitelerde ve kafa derisinde lineer hiperkeratotik papüller gelişir ve değişen süreler boyunca devam eder.

Evre 3 hiperpigmentasyon evresidir. Bebeklik döneminde lineer hiperpigmente çizgiler (Şekil 10) ile başlar ve yetişkinlik döneminde giderek kaybolur.

Evre 4 son aşamadır ve hipopigmente maküller ve tüysüz bölgeler ile karakterizedir. Bu hastaların deri biyopsilerinde diskeratoz, akantoz, pigment inkontinansı ve eozinofil infiltrasyonu görülmektedir.^{25,26,27}

Ekstrakutanöz bulgular yaygındır ve İP olgularında %80'e varan oranda görülür. Bunlar arasında:^{25,26,27,30,31,32}

- İP olgularının %77'sinde bildirilen göz hastalıkları (retina ve kornea hastalıkları, mikroftalmi, katarakt, iris hipoplazisi, üveit, nistagmus, şaşılık).
- Olguların %80'inde görülen diş hastalıkları (gecikmiş erüpsiyon, diş malformasyonları, hipodonti, anodonti, gecikmiş dentasyon).
- Tırnak bozuklukları (hafif tırnak distrofisi, çizgilenme veya bozulma).
- Saç tutulumu (alopesi ve kellik).



Şekil 10. İnkontinentia pigmenti ve gövde ve alt ekstremitelerde hiperpigmente döküntüsü olan 2 aylık bir kız bebek (A,B). Sağ gözün fundus fotoğrafı, merkezde ön-arka traksiyona neden olan periferik avasküler retina ve fibrovasküler membranların eşlik ettiği total traksiyonel retina dekolmanını göstermektedir (C). Sol gözün fundus fotoğrafında arka kutbun yaklaşık normal olduğu ve lazer yapılan periferik avasküler alanları görülmektedir (D). Floresein anjiyografide normal olmayan damar yapısı izlenmektedir. Sağ gözde fibrovasküler membranlardan ve tamamen avasküler olan periferden ciddi sızıntı olduğu görülmektedir (E). Sol gözde avasküler-vasküler bileşkede, lazer skarlarının arkasında patolojik damarlardan sızıntı izlenmektedir (F,G). (Dr. Şengül Özdek'in arşivinden)

- Santral sinir sistemi tutulumu (konvülsiyonlar, nöbetler, mental retardasyon, iskemik inme, hidrosefali). İP hastalarının yaklaşık %30'unda nörolojik bozukluk görülür. Etkilenen çocuklarda hemipleji, zihinsel yetersizlik ve serebellar ataksi gelişebilir. Bu belirtiler, İP hastalarının normal yaşam beklentisi için önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

- İskelet bozuklukları (sindaktili, kranial deformiteler, küçüklük, kosta sayısının fazla olması, hemiatrofi ve kısa ekstremiteler).

- Meme anormallikleri (hipoplazi, tek taraflı aplazi, meme ucu sayısının fazla olması).

- Hatalı nötrofil kemotaksisi ve lenfosit fonksiyonuna bağlı immünolojik değişiklikler. Hematolojik neoplazmlar, Wilms tümörü ve retinoblastom gibi maligniteler de görülebilir.

Retina Bulguları: İP'de retina tutulumunun ayırt edici özelliği neovaskülarizasyon, vitreus kanaması ve traksiyonel RD'ye neden olan periferik retina iskemisidir. Traksiyonel RD, retrolental kitle oluşumunun eşlik ettiği kapalı huni RD'ye ilerleyebilir ve sonunda fitizis bulbi gelişebilir.^{26,27,33} Eksüdatif RD'de ortaya çıkabilir.

ROP ve AEVR'den farklı olarak iskemik, gelişimsel vasküler paterni takip etmez ve posteriodaki vaskülarize retina ile anteriodaki avasküler retina arasında net bir ayrım yoktur. Daha ziyade, periferik iskemiyeye sıklıkla posterior vaskülarize

retinada iskemik eşlik eder. İkisi arasındaki bu sınırdaki epiretinal neovaskülarizasyon gelişerek vitreus kanaması, kontraksiyon ve traksiyona neden olabilir. Bazı olgularda foveal avasküler bölge progresif kapiller kayıp nedeniyle büyüyebilir veya düzensizleşebilir. İP'li yaklaşık dört çocukta birinde traksiyonel RD vardır ve bebeklik ile çocukluk döneminde risk en yüksektir.

İP'li hastalarda görmenin azalmasının bir diğer nedeni de foveal hipoplazi, RPE bozuklukları, maküla pigmentasyonunda artış, subretinal pigmenter değişiklikler, epiretinal membran, maküla iskemisi, anevrizmalar ve optik diskin neovaskülarizasyonu gibi maküler patolojilerdir. Ayrıca periferik retinadaki değişiklikler arka kutba doğru ilerleyebilir. Bunlar arasında periferik avasküler retina, anevrizma benzeri dilatasyonlar, arteriyovenöz anastomoz, agresif ROP'de görülenlere benzer vasküler anslar, retinal ve ekstraretinal yeni damar oluşumları, preretinal fibrovasküler proliferasyon, vitreus kanaması, RD (traksiyonel veya eksüdatif) ve eksüdatlar yer almaktadır.^{27,34,35,36}

Daha az görülen oküler bulgular arasında şaşılık, katarakt, konjonktival pigmentasyon, optik atrofi, retina pigment anormallikleri, foveal hipoplazi, foveal dezorganizasyon ve mikroftalmi bulunur. Görmede azalma da kortikal körlüğe yol açan serebral hastalıklar ile ilişkili olabilir.^{26,34}

Hastalığın Evreleri: Hastalığın seyri sırasında meydana gelen vitreoretinal değişiklikler beş aşamada sınıflandırılabilir:

Evre 1 retina pigment epiteli değişikliklerinden oluşur.

Evre 2 retinal vasküler bozuklukları (neovaskülarizasyon hariç) kapsar.

Evre 3, neovaskülarizasyonun eşlik ettiği retinopati veya retina eksüdasyonu, epiretinal membran/proliferasyon ve vitreus kanaması gibi retinal vaskülopatiye sekonder diğer patolojileri kapsar.

Evre 4, son evre değişikliklerin görülmediği RD'yi içerir. Alt evreleri 4a (kısmi RD) ve 4b'dir (total RD).

Evre 5, fitizis bulbi ve sekonder glokom gibi ciddi oküler komplikasyonların görüldüğü son evredir.

Tetikler: El cihazları kullanılarak yapılan son OKT çalışmalarında İP'de iç ve dış retinada incelleme, kistoid maküla ödemi, fovea çukurunda küntleşme ve foveanın temporalinde iç retinada incelenin eşlik ettiği düzensiz dış pleksiform tabaka gibi maküla bozuklukları gösterilmiştir.^{35,36} Ultra geniş alan OKT eşzamanlı olarak maküler ve periferik vitreoretinal değişiklikleri gösterebilir. Kapiller perfüze olmayan alanlar ve retina neovaskülarizasyonunu saptamak için OKTA önemli bir araçtır.^{35,36}

Hastalığın Yönetimi: İP, çoklu organ sistemlerinin tutulumu nedeniyle multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Kütanöz lezyonlar için pediyatrik dermatolojiye, nöbetler ve nörolojik görüntüleme yönetimi için pediyatrik nörolojiye danışılmalıdır. Genetik testler tanıyı doğrulayabilir. Olguların yaklaşık %25-35'i ailesel iken geri kalanı sporadiktir. Progresif periferik retinal non-perfüzyon alanları ve neovaskülarizasyon riski göz önüne alındığında, körlüğü önlemek için doğumdan itibaren yakın oftalmolojik izlem yapılmalıdır. Bu gözler yaşam boyu risk altındadır, çünkü retinopatinin ortaya çıkış zamanı değişkenlik göstermektedir. Retinal vasküler hastalık yaşamın ilk haftalarında hızla ilerleyebileceğinden, doğumdan 4. aya kadar her ay ve daha sonra 1 yaşına kadar her 3 ayda bir muayene edilmesi önerilir. Muayeneler, durum stabilse bu tarihten itibaren her 6 ayda bir yapılabilir. Herhangi bir iskemik izlenmesi durumunda, bu potansiyel olarak progresif olabileceğinden ve neovaskülarizasyona ve ardından dekolmana neden olabileceğinden dikkatle izlenmelidir.^{26,27,33} İP hastalarında avasküler retinanın belirlenmesi için erken FA yapılmasını ve terminal komplikasyonları önlemek için maküla dışındaki alanlara erken ve agresif lazer tedavisi yapılmasını öneriyoruz.³⁴ RD ve vitreus kanaması pars plana vitrektomi yapılmasını gerektirebilir.

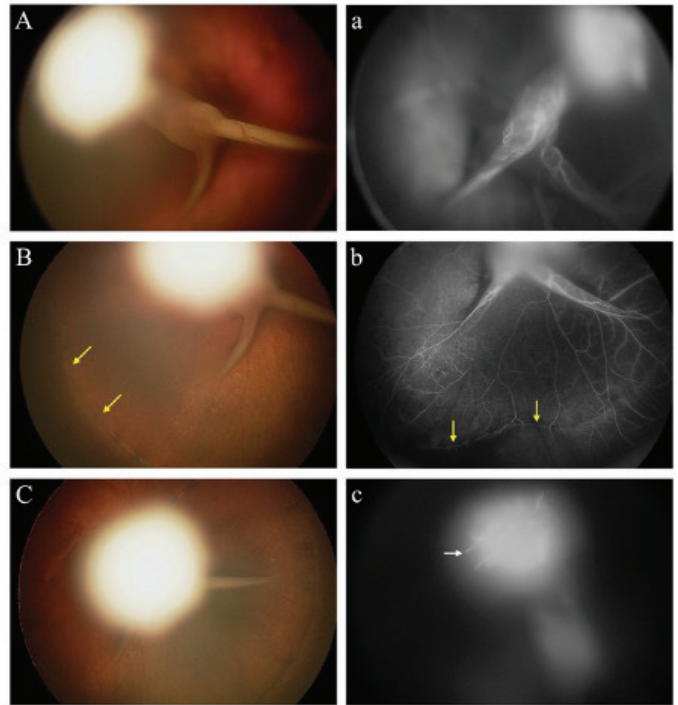
Prognoz deri ve organ tutulumunun derecesine bağlı olarak değişkendir. Önemli oftalmolojik veya nörolojik bozukluğu olmayan hastalar iyi prognoza ve normal yaşam beklentisine sahiptir.³⁷ Nöbet ve yapısal santral sinir sistemi tutulumu olan hastalar gelişimin gecikmesi ve hasar açısından en yüksek risk grubunu oluşturur.³⁷

Persistan Fetal Damar Sendromu

Daha önceleri persistan hiperplastik primer vitreus olarak bilinen PFDS, Amerika Birleşik Devletleri'nde %5'e varan oranlarda çocuklarda körlüğe yol açan konjenital bir göz

hastalığıdır.³⁸ Bu gelişimsel hastalık, fetal hayatta embriyonik hyaloid vasküler ağın involüsyonundaki başarısızlıktan kaynaklanır ve çeşitli derecelerde konjenital arka kutup belirtileri ile ortaya çıkar. İlk kez 1818'de Cloquet tarafından tanımlanan PFDS, çoğunlukla tek taraflı ve sporadiktir. Olguların en çok %10'unda bilateral tutulum dikkat çekebilir ve bu bulgu, alta yatan genetik etiolojinin yanı sıra ek oküler ve sistemik komorbiditelerin araştırılması gerektiğine işaret eder.

Persistan fetal damar sendromunda anatomik tutulum çeşitlidir ve yerleşimine göre ön, arka veya kombine olarak sınıflandırılabilir. Ön PFDS, tunika vasküloza lentsinin bir bölümünün persistan kalması ile karakterizedir. Bu nedenle retrolental opasite, katarakt, uzamış siliyer uzantılar, sığ ön kamara ve ayrıca bazı olgularda ön vitreus yüzeyinin membranöz dönüşümü ile birlikte periferik retinanın sekonder traksiyonu gibi bulguların bir kısmı veya tamamı görülebilir. Arka PFDS, bazı olgularda optik sinirden vitreusa ve retrolental bölgeye kadar uzanan fibrovasküler bir sap oluşturan hyaloid arter kalıntılarından kaynaklanır (Şekil 11). Bu, retina katlantılarına, retina veya optik sinir displazisine, traksiyona ve/veya fokal dekolmana ve ayrıca retina veya vitreus kanamasına neden olabilir. PFDS'nin intraoküler progresyonu, retina, lens ve siliyer uzantılarda traksiyonel değişikliklere neden olan göz büyümesinin devam etmesiyle ilişkilidir. Hem ön hem de arka



Şekil 11. Sağ gözde lökokori ve ekzotropiya ile başvuran 6 aylık bir erkek bebekte persistan fetal damar ağı.⁴⁰ Sağ gözün renkli fundus fotoğrafında optik sinirden arka lens kapsülüne uzanan fibrovasküler sap izlenmektedir (A, B, C). Sağ gözün florescein anjiyografisinde arka retina katlantılarında retina damarlarının önde sapa içine arkada kadar çekildiği (a, c) ve periferik retina kapiller damarlarının perfüze olmadığı görülmektedir (b). Pictures & Perspectives, 124/4, Jeng-Miller KW, Joseph A, Bauml CR, Fluorescein Angiography in Persistent Fetal Vasculature, Sayfa 455, Telif Hakkı (2016), Elsevier'den izin alınarak kullanılmıştır

Tablo 3. Persistan fetal damar ağının temel özellikleri	
Ortak	Mikroftalmi, lökokori, katarakt, şaşılık
Ön	Persistan pupiller membran, dilate iris damarları, retroental fibrovasküler membran, sığ ön kamara, uzamış siliyer uzantılar, ektrapiyon üvea, kolobom, periferik traksiyonel retina dekolmanı, intralentiküler kanamalar, açığı kapanması glokomu, kornea opasifikasyonu
Arka	Vitreus membranı ve sapı, hipoplastik/displastik optik sinir, maküler pigmenter bozukluk veya hipoplastik maküla, retina katlantısı/dekolmanı, retina veya vitreus hemorajisi, periferik avasküler retina

PFDS'nin ek oküler bulguları arasında mikroftalmi, lökokori, şaşılık, ambliyopi, kornea opasifikasyonu, açığı kapanması glokomu ve ileri olgularda fitizis bulbi sayılabilir (Tablo 3).³⁹

PFDS tanısı genellikle kliniklidir ve önemli retina bulgularından biri periferik retinada perfüze olmayan alanlardır. Periferik kapiller perfüzyon yokluğu ilk kez FA'da, tek taraflı PFDS'li 6 aylık bir çocuk hastada tanımlanmıştır (Şekil 11).⁴⁰ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, retinal vasküler bozukluğun tek taraflı PFDS'li hastaların sadece etkilenen gözlerinde değil, aynı zamanda funduskopik olarak normal diğer gözlerinde de mevcut olduğu görülmüştür.^{41,42} Diğer gözlerde FA ile ortaya konabilen hafif değişiklikler izlenmiştir.^{42,43} Spesifik olarak, periferik avaskülaritenin, tek taraflı PFDS'li hastaların diğer gözlerinin %67 ila %90'ında izlenen en sık bulgu olduğu bildirilmiştir.^{41,42} Ancak, bu anjiyografik bulgular PFDS'ye özgü değildir ve başta AEVR olmak üzere diğer pediatrik retinal vasküler hastalıklar ile benzerlik gösterebilir. Yakın tarihli bir olgu sunumunda, AEVR'li 13 aylık bir erkek hastada bilateral periferik avasküler retina ve PFDS'yi taklit eden tek taraflı fibrovasküler sap izlendiği bildirilmiştir.⁴⁴ Bununla birlikte, vasküler anomaliler AEVR'ye kıyasla PFDS'de daha az belirgindir, bu nedenle PFDS'de avasküler retina için tedavi eşiği daha yüksektir. PFDS'deki periferik avasküler retina ve anormal damar ağının altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Unutulmamalıdır ki, PFDS'den sorumlu düzenleyici mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır. Bilateral PFDS'de *ATOH7*, *NDP*, *CoX15*, *ZNF408* ve *FZD4* genlerinin patojenik varyantları bildirilmiştir ve kalıtım paternleri farklılık göstermektedir. PFDS ile ilişkili hücre defektlere yol açan bu patojenik varyantların retinal vaskülogenez ve anjiyogenez bozukluklarının ortaya çıkışında rol oynaması olasıdır.⁴⁵ Ayrıca, PFDS'nin AEVR ve diğer retinal vasküler hastalıklardan ayırıcı tanısına yardımcı olabilecek klinik özellikler arasında mikroftalmi, konjenital göz hastalıkları, aile öyküsü olmaması, lateralite ve genetik testler yer alır.

PFDS'de tedavi, hastalığın görme potansiyeline ve yerleşimine, özelliklerine ve ciddiyetine bağlı olarak izlem veya cerrahidir. Ayrıca, PFDS tipi, maküler ve optik sinir hastalıkları, mikroftalmi düzeyi, ambliyopi derecesi, santral lens opasifikasyonu varlığı ve izlemlere devam durumuna bağlı olan görme prognozu ve hasta yaşı dikkate alınmalıdır. Progresif olmayan ve görme eksenini etkilenmeyen hastaların yanı sıra görme potansiyeli düşük, ileri yaşta başvuran, aksiyel uzunluğu 15 mm'den küçük ileri mikroftalmuslu, aksiyel

uzunluk asimetri miktarı 3,5 mm'nin üzerinde olan,⁴⁵ ön ve arka kutupta yaygın konjenital anatomik tutulum görülen, kapalı huni şeklinde RD, retinal displazi ve kontralateral göz normalden şiddetli optik hipoplazi saptanan olgularda izlem düşünülebilir. Bu olgularda, cerrahi tedavi fayda sağlamayabilir ve vitreus kanaması veya progresif fitizisin eşlik ettiği RD'yi de içeren postoperatif komplikasyon riskini artırabilir. Bununla birlikte, müdahale edilmeyen PFDS'li bazı gözler, sonunda RD veya glokom nedeniyle görmeyi tamamen kaybedebildiği için cerrahi yaklaşım bir seçenek olabilmektedir (%27 ile %70 arasında görüldüğü bildirilmiştir).³⁹ Retroental membrana bağlı opasite veya katarakt, sığ ön kamara, kontrolsüz glokom, siliyer cismin traksiyonuna bağlı oküler hipotoni, vitreus kanaması ve vitreoretinal traksiyona sekonder RD görülen olgularda cerrahi endikedir. Amaç, fibrovasküler sapı kesmek, aksiyel uzamaya izin vermek, arka kutup ve/veya siliyer uzantı traksiyonunu azaltmak ve traksiyonel RD, glokom, fitizis ve görme kaybı gelişmesini önlemektir.^{46,47} Endike olduğunda, görmeyi en üst düzeye çıkarmak ve glokomatöz komplikasyonları önlemek için erken müdahale yapılmalıdır.⁴⁸

Norrie Hastalığı

Norrie hastalığı, Norrie Hastalığı Psödoglioma (NDP) ile ilişkili retinopatiler spektrumundaki en ciddi fenotip olup, X'e bağlı olarak kalıtım gösteren ve NDP geni olarak da bilinen Norrie sistin düğüm büyüme faktörü genindeki mutasyonların neden olduğu bir hastalıktır.⁴⁹ Hastalığın karakteristik özellikleri Warburg⁵⁰ tarafından kapsamlı bir şekilde çalışılmış ve hastalık konjenital progresif okülo-akustiko-serebral dejenerasyon olarak adlandırılmıştır.⁵⁰ Oküler prezentasyon her zaman şiddetlidir. Retina dejenerasyonu doğumdan önce veya çok kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve tipik olarak bilateraldir.⁵¹ Etkilenen hastalar, X'e bağlı resesif kalıtımı nedeniyle erkek bebeklerdir. Hastalar sıklıkla bilateral lökokori ile başvururlar. Doğumda ışık algısı yoktur veya doğumdan hemen sonra kaybolur.⁵² Mikroftalmi, sığ ön kamara ve sineşi, iris atrofi, katarakt ve uzun siliyer uzantılar sıklıkla görülür. Klasik fundus bulgusu, lensin arkasındaki fibrovasküler maddeden oluşan grimsi sarı renkli, vaskülarize, olgunlaşmamış retinal hücre kütesidir. Bu displastik retina kitleleri, görünümleri nedeniyle "psödogliomlar" olarak isimlendirilmiştir.^{52,53,54} Kitle alanı dışındaki periferik retina genellikle tamamen avaskülerdir ve bazı pigmenter değişiklikler eşlik edebilir. Doku displazisi ve retroental fibrovasküler proliferasyon ilerledikçe, retina üzerindeki traksiyon kötüleşir ve bu da sonunda fitizis bulbi ve gözün kaybına yol açar. Tedavi stratejileri arasında bulbusu korumak ve mümkünse genellikle ışık algısı düzeyinde olan görmeyi yeniden kazanmak için erken lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi yer alır.^{52,53}

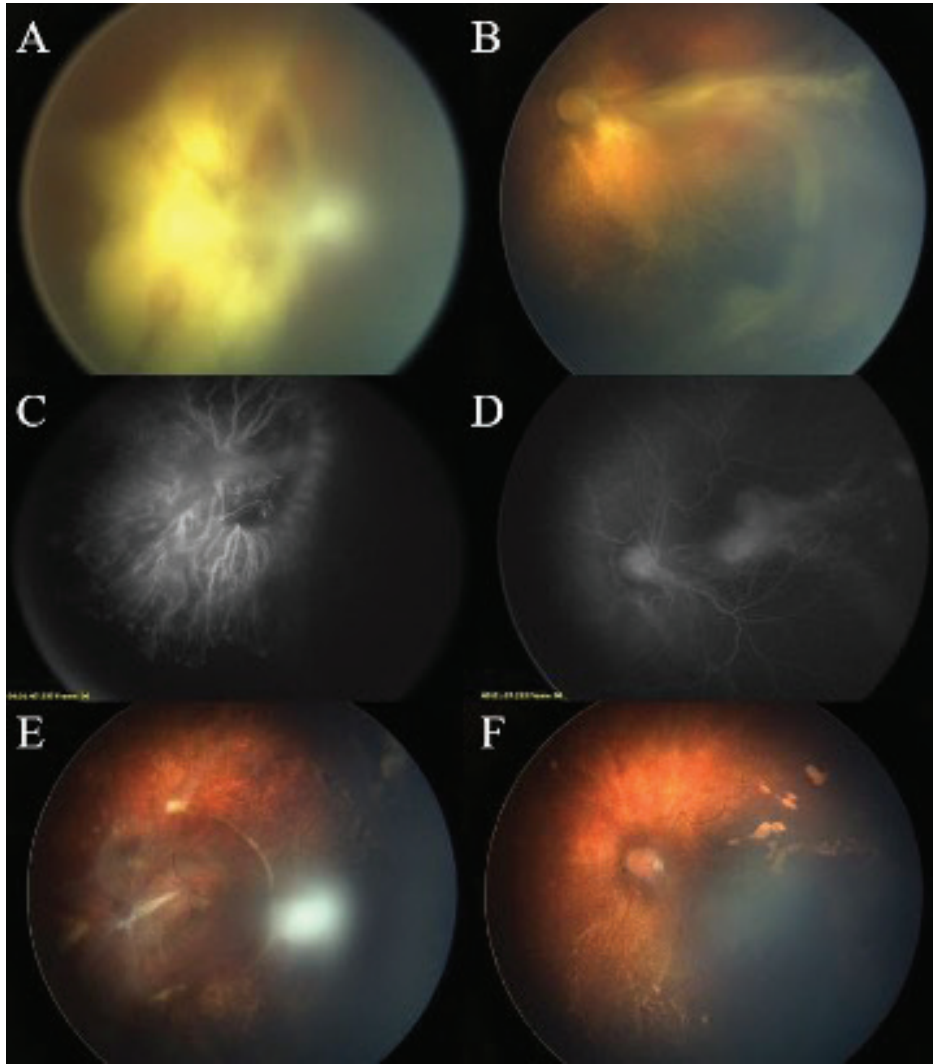
Norrie hastalığı periferik avasküler retina ayırıcı tanısında önemli bir hastalıktır. Hastalık fenotipi, NDP ile ilişkili retinopatilerle önemli ölçüde benzerlik gösterebilir. Bunlar içinde X'e bağlı AEVR, NDP'ye bağlı ileri ROP, bazı Coats hastalığı olguları ve özellikle şiddetli PFDS tipleri sayılabilir.^{47,55,56,57}

Norrie hastalığının önemli bir farkı, bilateral ve simetrik tutulum göstermeye yatkınlığıdır. Ayrıca, Norrie hastalığında

RD sıklıkla hemorajiktir ve vasküler lezyonlar daha belirgindir.⁵² Bir diğer ipucu ise ilişkili sistemik bulgulardır. Bilişsel-psikososyal bozukluklar %50'lere varan oranlarda bildirilmiştir.^{49,58} Genellikle ergenlik döneminde başlayan sensörinöral işitme kaybı, başlangıçta Norrie hastalığı olan hastaların %30'undan fazlasında bildirilmiştir;⁵⁰ ancak, daha yeni çalışmalarda, hastaların %100'ünde sonunda bir dereceye kadar işitme kaybı görüldüğü ileri sürülmektedir.^{58,59} Bununla birlikte, Norrie hastalığında meydana gelen retina displazisi, klinik olarak trizomi 13, Walker-Warburg sendromu ve huni şeklinde RD'nin eşlik ettiği şiddetli arka PFDS formlarından ayırtedilemeyebilir ve ayırıcı tanı genetik testler ile yapılmalıdır.

Avasküler Periferik Retina ile İlişkili Diğer Hastalıklar
Protein C eksikliği, otozomal kalıtım gösteren, doğal

antikoagülan protein C'nin eksikliğinden kaynaklanan nadir bir genetik hastalıktır.⁶⁰ Protein C, spesifik plazma faktörlerini inaktive etmek ve sonrasında protrombinin trombine dönüştürülmesini engellemek için K vitaminine bağımlıdır.⁶⁰ Hastalık PROC ("Protein C, nactivator of Coagulation Factors Va And VIIIa") genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve hastalar ölümcül tromboembolik ataklara ve çeşitli oftalmolojik tutulumlara yatkın hale gelir.⁶⁰ Bu hastalıkla ilişkili olarak bildirilen yaygın oküler bulgular arasında ön ve arka segment disgenезisi, lökokori, mikroftalmi, katarakt, anormal retinal vasküler dallanma, amorozis fugaks, retina hemorajileri, santral retinal ven ve arter oklüzyonu, RD, periferik avasküler retina ve retina neovaskülarizasyonu sayılabilir.^{60,61} FA'da vasküler ve avasküler retina bileşkesinde sızıntı olduğu saptanmıştır.⁶¹



Şekil 12. Her iki gözde traksiyonel retina dekolmanı ile başvuran Adams Oliver sendromlu 40 günlük kız bebek hasta (A,B). Fundoskopik muayenesinde sağ gözde optik sinir ve arka kutbu tutan geniş fibrozis mevcuttu (A). Sol gözde maküladan temporal periferie uzanan radyal falsiform retinal katlantı izlendi (B). Floresein anjiyografide sağ gözde merkezde dilate sızıntıya neden olan damarlar ve orta periferde ampül şeklinde uçlarla aniden sonlanan damarlar görüldü (C). Sol gözde kıvrımlı damarlar ve kapiller perfüze olmayan alanlar izlendi. Temporal maküлада vaskülarizasyonun aniden sonlandığı, damarların düzleştiği ve posterior sızıntı olduğu görüldü (D). Hastanın her iki gözünde membran soyularak lensin korunduğu vitrektomi ve endolaser yapıldı ve bunun sonucunda retina yatıştı (E, F). Genetik testler *DOCK6* geninde homozigot mutasyon olduğunu gösterdi (Olgu ve şekil için Dr. Şengül Özdek'ten izin alınmıştır)

Homozigot bireylerde oküler bulgular bebeklik döneminde tek taraflı veya bilateral olabilirken ilk oftalmolojik bulgular arasında lökokori ve RD yer almaktadır.^{60,61} Tedaviye hemen başlanırsa ciddi vital organ komplikasyonları önenebilir. Bu nedenle hastaların hayatını ve görme yetisini kurtarabileceğinden erken tanı çok önemlidir. Tedavi ekzojen protein C tedavisi ve semptom yönetimi üzerine odaklanmaktadır. Oftalmolojik tedavi, periferik avasküler retina için lazer fotokoagülasyon ve neovaskülarizasyon için intravitreal anti-vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonudur.^{61,62}

Adams-Oliver Sendromu (AOS), aplazia kutis ve ekstremite defektleri ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır.⁶³ Hastalar nörolojik, kardiyak, kütanöz ve oküler tutulum ile başvurabilir.⁶³ Hastalığa *ARHGAP31*, *DLL4*, *DOCK6*, *EOGT*, *NOTCH1* ve *RBPJ* genlerinde mutasyonlar neden olur.⁶⁴ Semptomlar mutasyon olan gene bağlıdır ve hastaların sadece yaklaşık %50'sinde bu genlerde mutasyon vardır.⁶⁴ *ARHGAP31* ("Rho GTPase Activating Protein 31") veya *DOCK6* ("Dedicator of cytokinesis 6") genlerindeki mutasyonlar, anjiyogenez için kritik bir yol olan Cdc42/Rac1 sinyal yolağında fonksiyon bozukluğuna neden olur.⁶⁵ Bozuklukların genetik kaynaklı vasküler yapıdaki stabilitenin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir, bu da perfüzyonu etkiler ve iskemi ile sonuçlanır.⁶⁵ Oküler defektler arasında mikroftalmi, mikrokornea, konjenital vaskülopati, iskemik-proliferatif retinopati, rubeozis iridis, gliozisin eşlik ettiği periferik avasküler retina ve intravitreal neovaskülarizasyon bulunmaktadır.^{63,66} Hastalar kısa veya hiç olmayan ekstremite ile başvurabilirler.^{63,66} AOS'li çocuklarda oftalmolojik muayene ve fundoskopi gereklidir. Bazı hastalarda ROP, AEVR veya Norrie hastalığı olan bebeklerdeki retina bulgularına benzer bulgular görüldüğü bildirilmiştir (Şekil 12).⁶⁶ Bu nedenle, AOS şüphesi olan hastalarda iskemik retinopatiyi tespit etmek ve mümkünse tedavi etmek için FA'yı da içeren oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. AOS'nin tedavisi yoktur ve tedavide semptomların yönetimine odaklanılır. Bu amaçla deri grefti, deri lezyonlarını ve kafatası anormalilerini onarmak için cerrahi, ekstremite malformasyonları için protezler, iskemiden neovaskülarizasyona ilerlemeyi durdurmak için avasküler retinaya lazer fotokoagülasyonu ve neovaskülarizasyon için intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılır.^{62,66}

Nadir görülen bir diskeratozis konjenita tipi olan **Revesz sendromu**, otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır.⁶⁷ Hastalığa, telomerlerin kısalmasına karşı koruma sağlayan telomer ilişkili sığınma kompleksinin bir bileşeni olan *TINF2* ("ERF1 Interacting Nuclear Factor 2") genindeki mutasyonlar neden olur.⁶⁸ Telomerler kısalduğunda, hücrel apoptoz deride, kemik iliğinde ve retinal damar ağında anormal büyüme yol açar.⁶⁹ Hastalık tırnak distrofisi, anormal deri pigmentasyonu ve oral lökoplazi ile karakterizedir.⁶⁷ Retina bulguları eksüdatif retinopatiye benzerdir ve periferik avasküler retina, telanjektazik damarlar, neovaskülarizasyon ve traksiyonel RD görülebilir.^{67,68,69,70} Aşırı subretinal sıvı, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve postural instabiliteye yol açan beyin anormalileri, Revesz sendromunu diğer diskeratozis konjenita tiplerinden ayırmak için önemli özelliklerdir.^{67,68,71} Subretinal sıvı sıklıkla küçük çocuklarda teşhis edilir çünkü hastalar lökokori ile başvururlar.⁶⁹ Retina hastalığının derecesine bağlı olarak ciddi görme kaybı ve körlük gelişebilir.⁷⁰ Revesz sendromunun yaygın doğası nedeniyle tanı ve tedavisi başta çocuk hekimleri, göz hekimleri, hematologlar, dermatologlar ve nörologlar olmak üzere multidisipliner bir ekip gerektirmektedir.^{67,69,70,71} Tedavi, spesifik semptomların tedavi edilmesinden oluşur. Oküler tedavi, avasküler retinaya lazer fotokoagülasyon, neovaskülarizasyon için intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ve RD için pars plana vitrektomidir.^{62,70} Sistemik ve oküler hastalıkların ömür boyu izlenmesi gerekir.^{69,70}

Sonuç

Özetle, periferik avasküler retinanın en sık nedeni ROP'tur. Oftalmoskopik özellikler diğer retinal vasküler hastalıklarla benzerlik gösterse de ROP gelişen hastalar hemen hemen her zaman prematürdür ve doğum ağırlıkları düşüktür. Ayrıca, geç bebeklik döneminde aktif neovaskülarizasyon, anlamlı asimetri ve ailede hastalık öyküsü olması beklenmemektedir. Termde doğan veya belirgin asimetrisi, eşlik eden sistemik bulguları veya yakın akrabalarında benzer hastalık öyküsü olan bebeklerde ayırıcı tanıda benzer klinik gösteren daha nadir hastalıklar düşünülmelidir. Tablo 4'te bu hastalıkların ayırt edici temel özellikleri özetlenmiştir.

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

Tablo 4. Periferik avasküler retina görülen hastalıkların temel ayırt edici özellikleri	
ROP	<ul style="list-style-type: none"> • Prematürite/düşük doğum ağırlığı/neonatal oksijen tedavisi öyküsü/aile öyküsü olmaması • Bilateral, hafif asimetrik olabilir • Tipik özellikleri arasında periferik avasküler retina, vasküler arkatların maküla ve optik disk sürüklenmesiyle düzleşmesi, yükselti oluşturacak şekilde vasküler proliferasyon, konkav yapıda traksiyonel RD sayılabilir. • Rutin hastalık evrelerinde eksüda beklenmez. • Hastalık seyri genellikle ilerleyicidir ve yaşamın ilk birkaç ayında kronolojik sırayla belirli evreler görülür. <p>Spontan regresyon veya skatrizasyon sık görülür.</p>
AEVR	<ul style="list-style-type: none"> • Çoğunlukla OD kalıtım. • Aile öyküsü sadece hastaların yarısında vardır. Asemptomatik aile üyelerinin muayene edilmesinde yarar vardır. • Bilateral ve sıklıkla asimetrikdir • Tipik özellikler arasında temporal periferik avasküler retina, maküler ve optik disk sürüklenmesi ve arkat damarların düzleşmesi (ROP benzeri görünüm ancak daha yavaş ve öngörülemeyen progresyon) bulunur ve retina katlantıları (falsiform retina katlantıları çoğunlukla temporal periferiye ve lensin arkasına uzanır) görülebilir veya görülmeyebilir. • Damarların düzleşmesi, görünür bir traksiyon olmadığında bile tipik bir bulgudur. • Pre -, intra - veya subretinal eksüdasyon sık görülür • Arka hyaloid sarı birikintileri ile birlikteliği AEVR'ye özel bir bulgudur. • Durmuş vaskülarizasyon, herhangi bir dönemde avasküler retinaya doğru ilerleme göstermez. • RD tipik olarak traksiyoneldir, ancak daha sonra eksüdatif ve/veya regmatojen bileşenler gelişebilir. • FA doğru tanı için gereklidir - periferik perfüze olmayan alanlar, damarların düzleşmesi ve anastomozlar, telanjektaziler ve neovaskülarizasyon. <p>ROP gözlerde yükseltide görülen daha homojen ve düzenli vaskülarizasyon paterninin aksine genellikle geçiş bölgesinin ötesinde düzensiz vasküler filizlenme izlenir. Foveal avasküler zon tipik olarak çok küçüktür. İnaktivite ve rekürrens dönemleri yaşam boyunca tipiktir.</p>
Coats Hastalığı	<ul style="list-style-type: none"> • Sporadik, tek taraflı (%90), erkek (%80). • Pupiller beyazdan çok sarıdır (ksantokori). • Tipik özellikler arasında periferik retinal telenjektaziler, ampul şeklinde mikroanevrizmalar, bol miktarda intra ve subretinal lipid eksüdatları, subfoveal nodül, subretinal fibrozis, FA'da periferik kapiller perfüze olmayan alanlar yer alır. • RD tipik olarak eksüdatiftir, ileri evre olgularda büllöz elevasyon görülür. • Son evre hastalıkta ağırlı kırmızı göz ile sonuçlanan rubeozis iridisin eşlik ettiği neovasküler glokom görülebilir
İP	<ul style="list-style-type: none"> • X'e bağlı dominant kalıtım, esas olarak kadınlarda görülür (erkeklerde ölümcül), annelerde aynı hastalık olabilir. • Multisistemik bir hastalıktır - Neonatal deri lezyonları tipiktir (genellikle geçicidir ve spontan geriler); dental hipoplazi, alopesi ve MSS tutulumu görülebilir. • Bilateral ve sıklıkla belirgin şekilde asimetrikdir. • Tipik özellikler arasında neovaskülarizasyona yol açan periferik avasküler retina, retina kanamaları, RD ve en sonunda retrolental fibrovasküler kitle gelişimi yer alır. • RD traksiyonel veya eksüdatif olabilir. • Fovea çukurunun düzleşmesi, normal bir parafoveal damar ağının olmaması ve optik atrofi yaygın olarak görülür.
PFDS	<ul style="list-style-type: none"> • Çoğunlukla sporadik ve tek taraflıdır (%90) • Mikroftalmi, mikrokornea • Tipik özellikler arasında belirgin iris damarları, uzun siliyer uzantılar, retrolental fibrovasküler membran, diskten çıkan hyaloid sap (genellikle retina katlantıları ve RD eşlik eder) sayılabilir. • RD traksiyoneldir ve genellikle çadır şeklindedir ve periferik retina yatışıktır (nadiren huni şeklinde RD görülebilir). Lens arkasına fibrotik yapışma daha çok nazal tarafta yer alır. • Retrolental damarlar tipik olarak radyal oryantasyondadır ve iris, siliyer cisim veya lens çevresinde diğer damarlar ile anastomoz yapabilir.
Norrie Hastalığı	<ul style="list-style-type: none"> • Doğumda veya doğumdan sonraki haftalarda tanı konur • Bilateral, simetrik, X'e bağlı resesif kalıtım, erkek • Çoğunlukla progresif işitme kaybı ve mental retardasyon görülür. • Mikroftalmi, iris atrofi ve sineşi, sığ ön kamara • İleri displastik retina (sıklıkla ciddi subretinal kanama ve lipid birikimi) • RD sıklıkla hemorajiktir ve vasküler lezyonlar PFDS'den daha belirgindir. • Moleküler genetik testler ile doğrulanmalıdır

ROP Prematüre retinopatisi, RD Retina dekolmanı, TVL: Tunika vasküloza lentis, PFDS: Persistan fetal damar sendromu, AEVR: Ailesel eksüdatif vitreoretinopati, OD: Otozomal dominant, FA: Floresein anjiyografi, İP: İnkontinentia pigmenti, MSS: Merkezi sinir sistemi

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.Ö., Dizayn: Ş.Ö., E.Ö.Z., Veri Toplama veya İşleme: Ş.Ö., E.Ö.Z., Analiz veya Yorumlama: Ş.Ö., E.Ö.Z., Literatür Arama: Ş.Ö., E.Ö.Z., C.B., S.H., N.A.P., A.M., A.L-C., H.A., S.K., F.M., S.J., D.L., S.A., Yazan: Ş.Ö., E.Ö.Z., C.B., S.H., N.A., A.M., A.L-K., H.A., S.K., F.M., S.J., D.L., S.A.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Spandau U, Kim SJ. Pediatric Retinal Vascular Diseases. 2019. doi:10.1007/978-3-030-13701-4
- Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948;68:137-180.
- Flower RW, McLeod DS, Luty GA, Goldberg B, Wajer SD. Postnatal retinal vascular development of the puppy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:957-968.
- Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. 2003;8:469-473.
- Chan-Ling T. Vasculogenesis and Angiogenesis in Formation of the Human Retinal Vasculature. In: Penn JS, ed. *Retinal and Choroidal Angiogenesis*. 1st ed. Springer; 2008:119-138. doi:10.1007/978-1-4020-6780-8_6
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1217-1228.
- Lepore D, Ji MH, Quinn GE, Amorelli GM, Orazi L, Ricci D, Mercuri E. Functional and Morphologic Findings at Four Years After Intravitreal Bevacizumab or Laser for Type 1 ROP. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020;51:180-186.
- Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, Binenbaum G, Blair M, Peter Campbell J, Capone A Jr, Chen Y, Dai S, Ellis A, Fleck BW, Good WV, Elizabeth Hartnett M, Holmstrom G, Kusaka S, Kychenthal A, Lepore D, Lorenz B, Martinez-Castellanos MA, Özdek Ş, Ademola-Popoola D, Reynolds JD, Shah PK, Shapiro M, Stahl A, Toth C, Vinekar A, Visser L, Wallace DK, Wu WC, Zhao P, Zin A. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128:51-68.
- Gilmour DE. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. 2015;29:1-14.
- Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118:2070-2075.
- John VJ, McClintic JI, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47:14-19.
- Musada GR, Syed H, Jalali S, Chakrabarti S, Kaur I. Mutation spectrum of the FZD-4, TSPAN12 AND ZNF408 genes in Indian FEVR patients. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:90.
- Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy: Results of surgical management. *Ophthalmology*. 1998;105:1015-1023.
- Kashani AH, Learned D, Nudleman E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121:262-268.
- Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, Perumalsamy N. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51:323-328.
- Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:561-571.
- Shields CL, Udyaver S, Dalvin LA, Lim LS, Atalay HT, L Khoo CT, Mazloumi M, Shields JA. Coats disease in 351 eyes: Analysis of features and outcomes over 45 years (by decade) at a single center. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:772-783.
- B Blair MP, Ulrich JN, Elizabeth Hartnett M, Shapiro MJ. Peripheral retinal nonperfusion in fellow eyes in coats disease. *Retina*. 2013;33:1694-1699.
- Kusaka S. Surgical management of coats disease. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7:156-159.
- Ucugul AY, Ozdek S, Ertop M, Atalay HT. External Drainage Alone Versus External Drainage With Vitrectomy in Advanced Coats Disease. *Am J Ophthalmol*. 2021;222:6-14.
- He YG, Wang H, Zhao B, Lee J, Bahl D, McCluskey J. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1519-1521.
- Mano F, Matsushita I, Kondo H, Utamura S, Kondo C, Kusaka S. Vitrectomy and external drainage of subretinal fluid containing high concentration of vascular endothelial growth factor for advanced coats disease. *Sci Rep*. 2021;11:19333.
- Cai X, Zhao P, Zhang Q, Jin H. Treatment of stage 3 Coats' disease by endolaser photocoagulation via a two-port pars plana nonvitrectomy approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:999-1004.
- Li AS, Capone A Jr, Trese MT, Sears JE, Kychenthal A, De la Huerta I, Ferrone PJ. Long-Term Outcomes of Total Exudative Retinal Detachments in Stage 3B Coats Disease. *Ophthalmology*. 2018;125:887-893.
- Marques GF, Tonello CS, Sousa JM. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis. *An Bras Dermatol*. 2014;89:486-489.
- Ferrone PJ, Awner S. Proliferative retinopathies in children. in *Pediatric Retina* (2011). doi:10.1007/978-3-642-12041-1_15.
- Lee TC, Chiang MF. Pediatric retinal vascular diseases. *Retina* 5th ed. 2012. doi:10.1016/B978-1-4557-0737-9.00061-8.
- Buinauskiene J, Buinauskaite E, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41:496-499.
- Pereira MA, Mesquita LA, Budel AR, Cabral CS, Feltrim Ade S. X-linked incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. *An Bras Dermatol*. 2010;85:372-375.
- Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2013;17:1-8.
- Cammarata-Scalisi F, Fusco F, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110:273-278.
- Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:25.
- Peng J, Zhang Q, Long X, Zhang J, Huang Q, Li Y, She K, Zhao P. Incontinentia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinentia pigmenti patients in China. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:265-272.
- Narang S, Sindhu M, Jain S, Jinagal J. Retinal imaging in incontinentia pigmenti. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:944-945.
- K Kim SJ, Yang J, Liu G, Huang D, Campbell JP. Optical Coherence Tomography Angiography and Ultra-Widefield Optical Coherence Tomography in a Child With Incontinentia Pigmenti. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:273-275.
- Sen A, Shenoy P, Mitra A, Jain T. Multimodal retinal imaging of a 6-year-old male child with incontinentia pigmenti. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:942-943.
- Martínez-Gayosso A, García-Romero MT. Incontinentia pigmenti: multisistemic genodermatosis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77:112-118.
- Chen C, Xiao H, Ding X. Persistent fetal vasculature. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8:86-95.
- Prakhunhungsit S, Berrocal AM. Diagnostic and Management Strategies in Patients with Persistent Fetal Vasculature: Current Insights. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:4325-4335.
- Jeng-Miller KW, Joseph A, Bauml CR. Fluorescein Angiography in Persistent Fetal Vasculature. *Ophthalmology*. 2017;124:455.
- Laura DM, Staropoli PC, Patel NA, Yannuzzi NA, Nolan RP, Al-Khersan H, Fan KC, Flynn HW Jr, Acon D, Negron CI, Berrocal AM. Widefield Fluorescein Angiography in the Fellow Eyes of Patients with Presumed Unilateral Persistent Fetal Vasculature. *Ophthalmol Retina*. 2021;5:301-307.
- Shen JH, Liu L, Wang NK, Hwang YS, Chen KJ, Chao AN, Lai CC, Chen TL, Wu WC. Fluorescein Angiography Findings In Unilateral Persistent Fetal Vasculature. *Retina*. 2020;40:572-580.
- Peripheral vascular abnormalities detected by fluorescein angiography in contralateral eyes of patients with persistent fetal vasculature. *Ophthalmic Surg*. 2020;51:506-511.

44. Staropoli PC, Yannuzzi NA, Patel NA, Negron CI, Prakhunhungsit S, Berrocal AM. Novel Frizzled-4 Mutation Is Associated With Familial Exudative Vitreoretinopathy Mimicking Persistent Fetal Vasculature. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2020;57:4-7.
45. Sisk RA, Berrocal AM, Feuer WJ, Murray TG. Visual and anatomic outcomes with or without surgery in persistent fetal vasculature. *Ophthalmology*. 2010;117:2178-2183.
46. Zahavi A, Weinberger D, Snir M, Ron Y. Management of severe persistent fetal vasculature: case series and review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019;39:579-587.
47. Ozdemir Zeydanli, E. & Ozdek, S. Surgical Results of Posterior Persistent Vasculature Syndrome. in *Turkish Ophthalmological Association Virtual National Congress and Live Surgery Compound Meeting*; (2020).
48. Bosjolie A, Ferrone P. Visual outcome in early vitrectomy for posterior persistent fetal vasculature associated with traction retinal detachment. *Retina*. 2015;35:570-576.
49. Sims KB. NDP-Related Retinopathies. *GeneReviews*; 1993.
50. Warburg M. Norrie's disease. A congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration. *Acta Ophthalmol(Copenh)*. 1966;(Suppl 89):1-47.
51. Warburg M. Norrie's disease--differential diagnosis and treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975;53:217-236.
52. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early vitrectomy effective for Norrie disease. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:456-460.
53. Spandau UHM, Kim SJ. *Pediatric Retinal Vascular Diseases*. Springer International Publishing; 2019:15-18. doi:10.1007/978-3-030-13701-4_2
54. Duke JR. Pseudoglioma in children: Aspects of clinical and pathological diagnosis. *South Med J*. 1958;51:754-759.
55. Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, FitzGerald LM, Wheatley CM, Burdon KP, Craig JE, Tengtrisor S, Carden SM, Maclean H, Mackey DA. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34:682-688.
56. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Norrie disease vs familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:819-820.
57. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early vitrectomy effective for bilateral combined anterior and posterior persistent fetal vasculature syndrome. *Retina*. 2010;30(4 Suppl):2-8.
58. Smith SE, Mullen TE, Graham D, Sims KB, Rehm HL. Norrie disease: extraocular clinical manifestations in 56 patients. *Am J Med Genet A*. 2012;158:1909-1917.
59. Halpin C, Owen G, Gutiérrez-Espeleta GA, Sims K, Rehm HL. Audiologic features of Norrie disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:533-538.
60. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Report on the Diagnosis and Treatment of Homozygous Protein C Deficiency. *Thromb Haemost*. 1989;61:529-531.
61. Ghassemi F, Abdi F, Esfahani M. Ophthalmic manifestations of congenital protein C deficiency: a case report and mini review. *BMC Ophthalmol*. 2020;20:282.
62. T Taher NO, Ghaddaf AA, Al-Ghamdi SA, Homsy JJ, Al-Harbi BJ, Alomari LK, Almarzouki HS. Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injection for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:884608.
63. Adams FH, Oliver CP. Hereditary deformities in man: Due to arrested development. *J Hered*. 1945;36:3-7.
64. Lehman A, Stittrich AB, Glusman G, Zong Z, Li H, Eydoux P, Senger C, Lyons C, Roach JC, Patel M. Diffuse angiopathy in Adams-Oliver syndrome associated with truncating DOCK6 mutations. *Am J Med Genet A*. 2014;164:2656-2662.
65. Tan W, Palmby TR, Gavard J, Amornphimoltham P, Zheng Y, Gutkind JS. An essential role for Rac1 in endothelial cell function and vascular development. *FASEB J*. 2008;22:1829-1839.
66. Peralta-Calvo J, Pastora N, Casa-Ventura YG, Hernandez-Serrano R, Abelairas J. Peripheral ischemic retinopathy in Adams-Oliver syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1078-1080.
67. Revesz T, Fletcher S, al-Gazali LI, DeBuse P. Bilateral retinopathy, aplastic anaemia, and central nervous system abnormalities: a new syndrome? *J Med Genet*. 1992;29:673-675.
68. Gupta MP, Talcott KE, Kim DY, Agarwal S, Mukai S. Retinal findings and a novel TINF2 mutation in Revesz syndrome: Clinical and molecular correlations with pediatric retinal vasculopathies. *Ophthalmic Genet*. 2017;38:51-60.
69. McElnea EM, van der Spek N, Smith O, Fitzsimon S, Patel CK, O'Marraig A. Revesz syndrome masquerading as bilateral cicatricial retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17:634-636.
70. Asano M, Tsukamoto S, Sonoda KH, Kondo H. Revesz syndrome with bilateral retinal detachments successfully treated by pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;23:101137.
71. Riyaz A, Riyaz N, Jayakrishnan MP, Mohamed Shiras PT, Ajith Kumar VT, Ajith BS. Revesz syndrome. *Indian J Pediatr*. 2007;74:862-863.



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

✉ Dilek Güven*, ✉ Eyüp Düzgün**, ✉ Oğuz Kaan Kutucu***, ✉ 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 retinoschisis 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 protezdır, dış ve iç aksamından 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 yapılabilmisti,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 µA, orta 234-452 µA, yüksek 453-677 µA, persepsiyon yokluğu, olarak sınıflandırıldı.

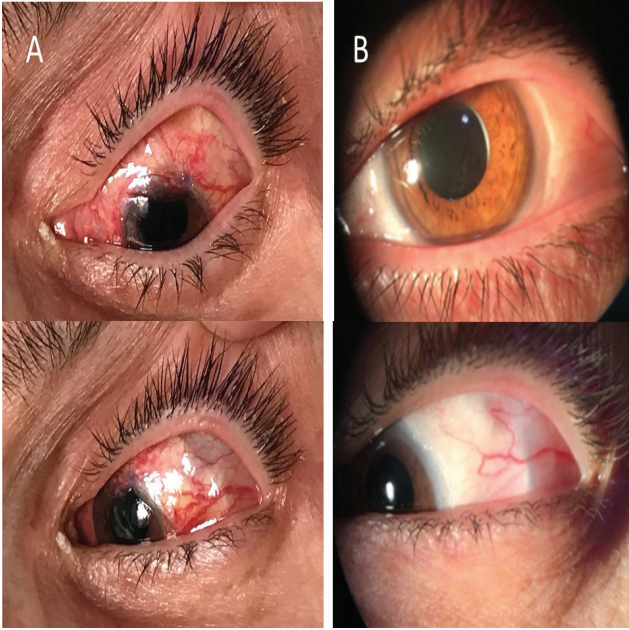
Ameliyattan sonraki birinci ayda cihazın hasta tarafından nasıl kullanılacağına öğretilmesi ve günlük hayatı içerisine entegre edebilmelerinin sağlanması amaçlı ergoterapist eşliğinde rehabilitasyon seansları başladı. Hastalar, ilk aydan sonraki 3 ay her iki haftada bir, sonrasında bir yıl olana kadar 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.

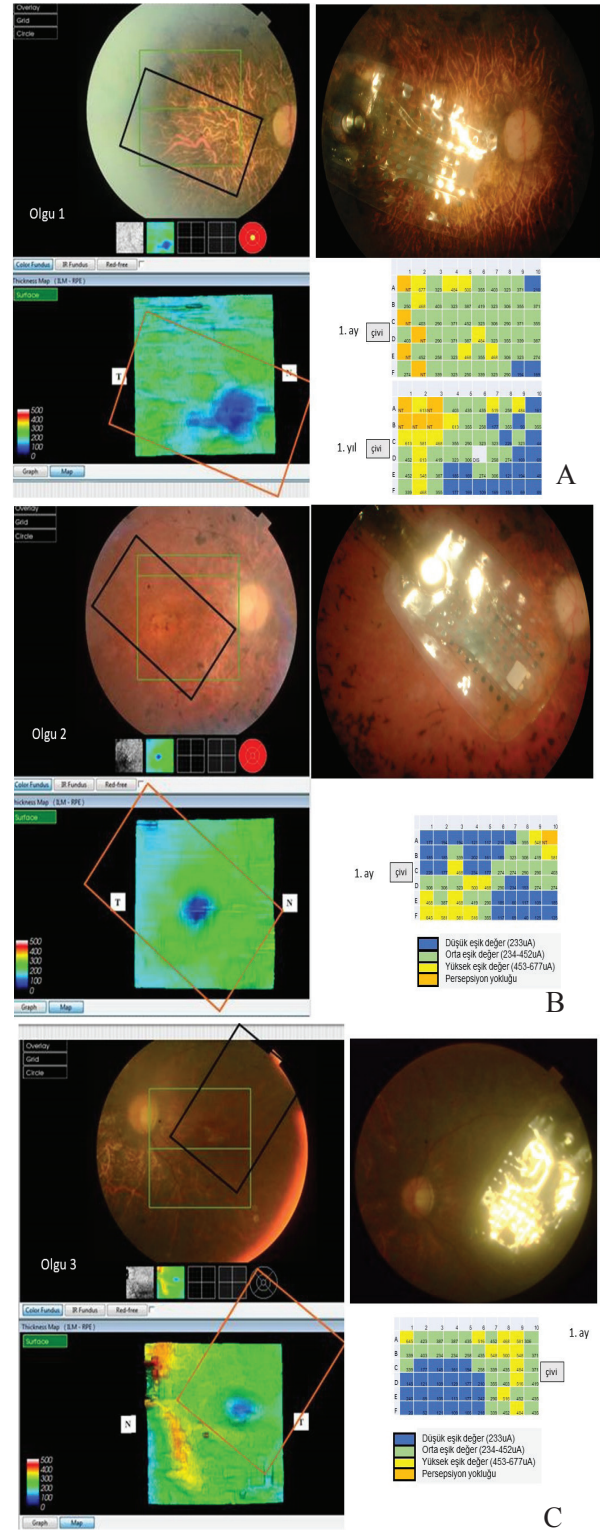
Tüm implantasyon cerrahileri sırasında ekstraoküler olumsuz bir olay yaşanmadı. Tüm olgularda, ameliyat öncesi, ortası ve bitiminde yapılan elektriksel uyarı testlerinde tüm elektrotlar aktif durumdaydı. Postoperatif takipte hiçbir olguda konjonktival yüzeyde erozyon veya hipotoni görülmedi (Resim 1). 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 göz yaşı 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 yerleştirdikleri lokalizasyonda stabil durdular. İmplant kenarı-retina temas bölgelerinde "snow bank" diye tabir edilen lokal sığ tümsek oluşumu izlendi. Bu temas Olgu 3'te sadece çivi

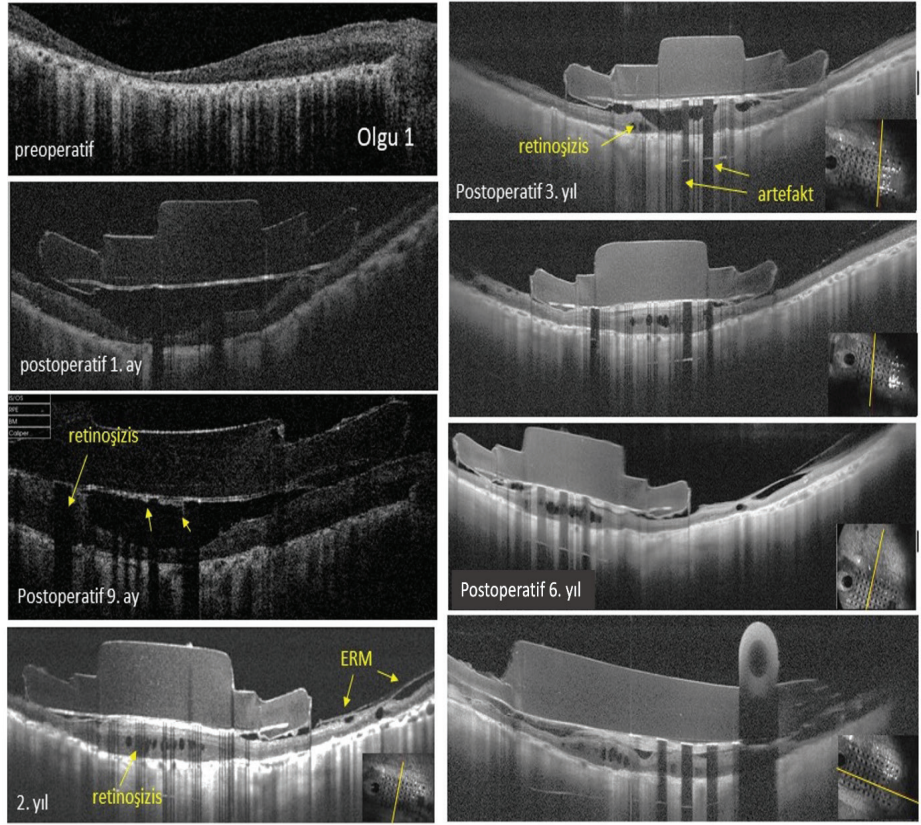


Resim 1. Olgu 3'ün Argus II epiretinal protez implantasyonundan 1 gün sonra konjunktiva hiperemik, sütürleri intakt (A), 2 yıl sonraki ön segment görüntüsü, konjunktiva intakt, konjunktiva altında elektronik kutunun kenarı görülüyor (B)

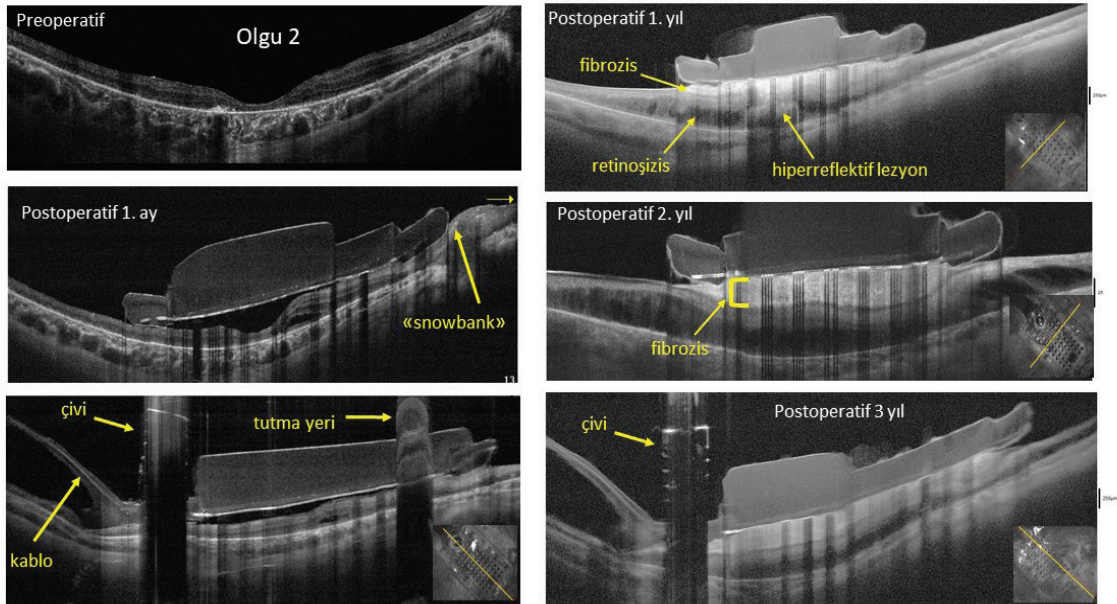
bölgesi ve diğer kısa kenardaydı. Olgu 1'de implantasyon sonrası 6. ayda başlayan 9. ayda belirginleşen atrofik fovea alanını çevreleyen ve implantın elektrot içeren bölgesi ile temas halinde olan retinada kalınlaşma, temas alanında genişleme ve retina içi kist oluşumu dikkati çekti, implant çevresinde 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 floresin 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 bölüme değildi, cihazın günlük kullanım saati diğer olgulara göre daha azdı (1-2 saat/gün). Takip boyunca epiretinal membran gelişimi, retinada



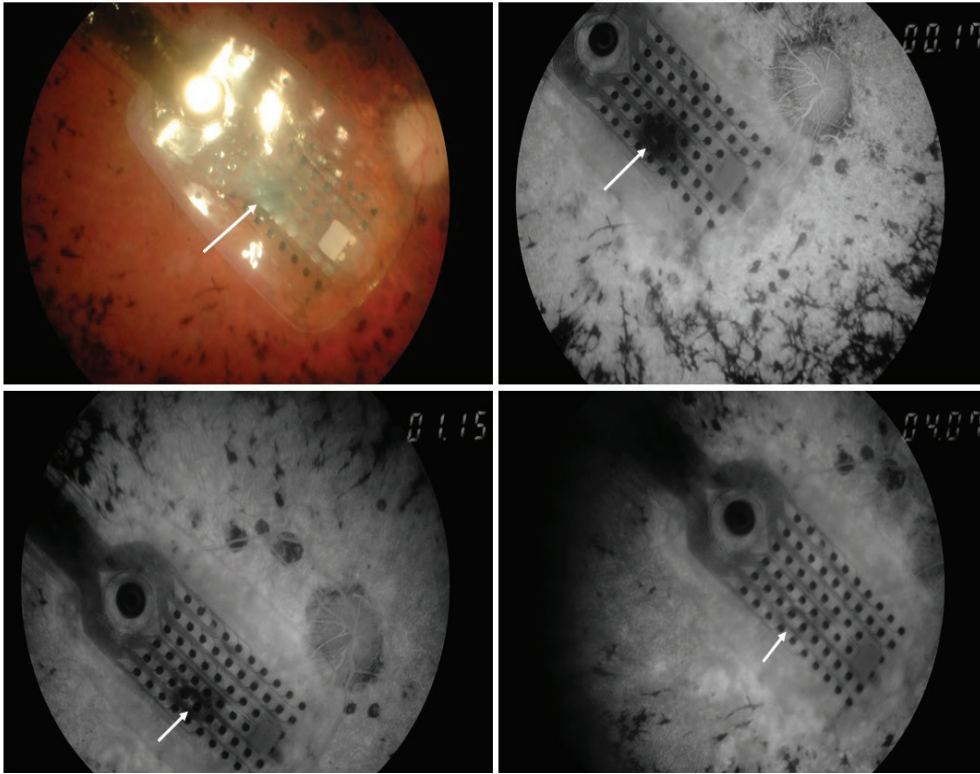
Resim 2. Olguların implantasyon öncesi fundus fotoğrafları, optik koherens tomografi retina kalınlığı haritaları, implantasyon sonrası renkli fundus fotoğrafları ve implant yerleşim alanı temsili işaretlemeleri. Olgu 1'in implantasyondan 1 ay ve 1 yıl sonra (A), Olgu 2 ve Olgu 3'ün implantasyondan 1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



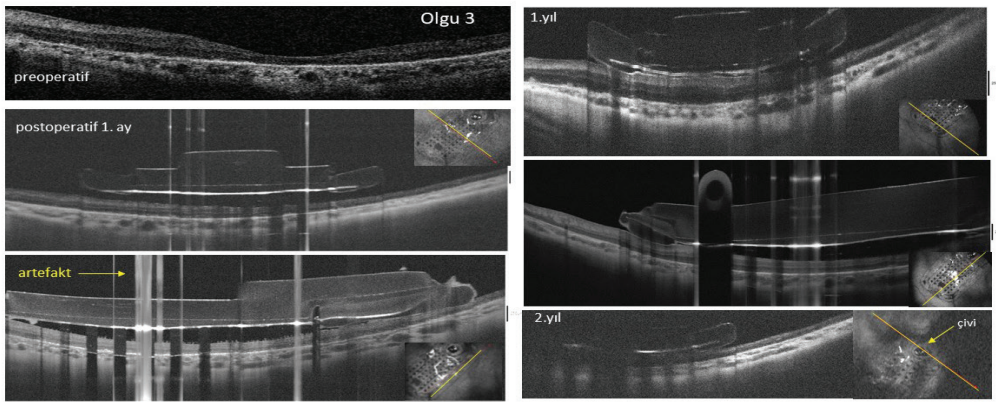
Resim 3. Olgu 1'in implantasyondan sonra 1. ay, 9. ay, 2. yıl, 3. yıl ve son optik koherens tomografi kesitlerinde, 9. aydan itibaren retina içi küçük kistlerin oluşumu ve retina üzerinde ince fibril oluşumundan sonra takipte 1. yılda implantın retina yüzeyine değdiği bölgelerde belirgin olarak retinosizis 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



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

alanda 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 değerinde 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 kablonun bağlantı bölgesi aşındığı için kablo yenilendi. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi sırasında aynı kablo problemi olduğu ve kontrole gelemeyi için hasta bu dönemde sistemi aktif olarak kullanmadığını 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 kadranlarına 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 gözlendi.

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.

Elektriksel uyarım eşliği 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 hücrese gövdesi bulunuyorsa o kadar düşüktür.¹⁴ Daha düşük eşik değer, 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 konsekütif 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 neovaskülarizasyon 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 çalışmalarını 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

- Bloch E, Luo Y, da Cruz L. Advances in retinal prosthesis systems. *Ther Adv Ophthalmol.* 2019;11:2515841418817501.
- Luo YH, da Cruz L. The Argus(®) II Retinal Prosthesis System. *Prog Retin Eye Res.* 2016;50:89-107.
- Humayun MS, Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, Filley E, Dagnelie G, Salzmänn 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Luo YH, Zhong JJ, Cleo 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.
- 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.
- da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale PO, Sahel JA, Stanga PE, Hafezi F, Safran AB, Salzmänn 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.
- 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, Kirchoff B, Hahn P, Vajzovic L, Jazzi 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.
- 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, Kirchoff B, Hahn P, Vajzovic L, Jazzi 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, Salzmänn 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.
- Ahuja AK, Behrend MR. The Argus™ II retinal prosthesis: factors affecting patient selection for implantation. *Prog Retin Eye Res.* 2013;36:1-23.
- Parmeggiani E, De Nadai K, Piovano 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.



Otogreftli Pterijyum Cerrahisinde Greft Taşımada Çift Takla Tekniği

Double Flip Technique for Graft Transfer in Autograft Pterygium Surgery

Emrah Öztürk, Abuzer Gündüz

Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Nüks pterijyumu olan 50 yaşında erkek hasta ve primer pterijyumu olan 46 yaşında kadın hasta opere edildi. Otogreftin sütürasyonunu kolaylaştırmak ve ameliyat sırasında doğru greft oryantasyonu sağlamak için yeni bir otogreft taşıma tekniği kullanıldı. Pterijyum eksize edildikten sonra ilk olarak otogreftin üç kenarı kesildi. Daha sonra kesilmemiş kenar üzerinden ilk takla atırıldı ve otogreft alıcı yatağın üst sınırına iki suture ile sabitlendi. Daha sonra, kesilmemiş son kenar kesildi ve otogreftte suture kenar üzerinden ikinci takla atırıldı. Doğru yüzey ve yan yönelime sahip otogreft, alıcı yatağa suture edildi. Bu basit teknik, otogreftli pterijyum cerrahisinde otogreftin hem kolay taşınmasını hem de doğru yönlendirilmesini sağlar.

Anahtar Kelimeler: Çift takla tekniği, konjunktiva, kornea, otogreft, pterijyum

Abstract

A 50-year-old man with recurrent pterygium and a 46-year-old woman with primary pterygium underwent surgery using a novel autograft transfer technique that facilitates autograft suturing and ensures correct graft orientation. After removing the pterygium, three edges of the autograft were cut. The autograft was flipped first over the uncut edge and secured to the superior margin of the recipient bed with two sutures. Afterward, the fourth side of the graft was cut and the second flip was done over the sutured edge. Thus, the autograft was in correct surface and side orientation and was sutured to the recipient bed. This simple technique provides both easy transfer and correct orientation of the graft in autograft pterygium surgery.

Keywords: Double flip technique, conjunctiva, cornea, autograft, pterygium

Giriş

Pterijyum, kanat şeklinde fibrovasküler konjunktivanın kornea üzerine uzantısıdır.¹ Pterijyum sık görülen bir hastalık olduğundan pterijyum cerrahisi en sık yapılan göz cerrahilerinden biridir.² İdeal koşullarda, pterijyum cerrahisi nüksü önlemelidir, çünkü operasyondan sonra nüks hem hastalar hem de cerrahlar için rahatsızlık verici bir sorundur.³ Günümüzde nüks oranları daha düşük olduğu için pterijyum cerrahisinde tercih edilen yöntem pterijyum eksizyonundan sonra konjunktival otogreftlemedir.^{1,4} Ancak konjunktival otogreftlerde greft ödemi,

korneoskleral dellen, konjunktival inklüzyon kisti, greft nekrozu gibi birçok komplikasyon görülebilmektedir.^{5,6} Konjunktival otogreftleme sırasında greftin büzülmesi ve ters implantasyonu gibi zorluklarla karşılaşılabilir.⁵ Tüm kenarları kesilmiş olan bir konjunktival otogreftin, nakil esnasında, suture veya tampon ile temasından sonra oryantasyonu kolayca kaybedilebilir.⁶ Serbest konjunktival greft inversiyonu greft nekrozuna neden olarak cerrahi başarıyı azaltabilir. Ayrıca greftin limbal-forniks oryantasyonunun karışmasının konjunktival greft ödemiye neden olabileceği bildirilmiştir.⁵

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emrah Öztürk, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

E-posta: marmaraemrah@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-3590-3213

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.09.2022

Cite this article as: Öztürk E, Gündüz A. Double Flip Technique for Graft Transfer in Autograft Pterygium Surgery.

Turk J Ophthalmol 2023;53:67-69

©Telif Hakkı 2023 Türk Oftalmoloji Derneği

Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Greftin sütüre edilmesini kolaylaştıran, limbus-forniks ve epitelyal yüzeyin yukarı oryantasyonunu koruyan yeni bir greft transfer tekniği geliştirilerek hastalarımızda uyguladık.

Olgu Sunumu

İlk hastamız 5 yıl önce pterijyum eksizyonu yapılarak primer kapatma yapılan 50 yaşında erkek hastaydı. Pterijyum, cerrahiden 1 yıl sonra tekrarladı ve reküran pterijyum dokusu kornea üzerine yaklaşık 3 mm uzamıştı. İkinci hastamız olan 46 yaşında kadın olguda ise korneaya yaklaşık 2 mm uzanan primer pterijyum vardı. Her iki olguya da pterijyum eksizyonu ve yeni otogreft transfer tekniği kullanılarak limbal konjonktival otogreft transplantasyonu (LKOT) yapıldı (Şekil 1). Her iki olguda da ameliyattan sonra 6. ayda nüks gözlenmedi.

Ameliyat Tekniği

Oküler yüzey sterilizasyonu için topikal %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine, Alcon, İsviçre) ve takiben %5 povidon-iyot çözeltisi kullanıldı. Kirpikler ve göz kapakları %5'lik povidon-iyot çözeltisi ile temizlendikten sonra cerrahi drep örtüldü ve oküler spekulum takıldı. Pterijyum ve üst temporal bulber konjonktiva bölgesine 27G iğne kullanılarak subkonjonktival anestezi (1 mL 20 mg lidokain HCl ve 0,0125 mg epinefrin; Jetokain, Adeka AS, Samsun, Türkiye) yapıldı. Şekil 2'de çift takla tekniğinin aşamaları gösterilmiştir. Pterijyumun başı ve başlığı bir spatula kullanılarak künt diseksiyon ile kornea yüzeyinden ayrıldı. Rezidüel pterijyum dokusu çıkarıldıktan sonra kornea yüzeyi pürüzsüzleştirildi. Pterijyum dokusu Westcott makası ile eksize edildi. Kanamayı kontrol etmek için minimal koterizasyon yapıldı.

Limbal defektin boyutu bir Castroviejo kaliperi kullanılarak ölçüldü ve kaliper uçları bir cerrahi işaretleyici kalemle işaretlendi. İşaretli kaliper ile üst temporal yönde iki takla atılarak otogreft yeri belirlendi. Otogreftin alıcı yataktan en uzaktaki dikey kenarı ve ardından fornikse yakın olan üst kenarı makas ile kesildi. Konjonktival otogreft tenon dokusuna zarar vermemek için dikkatlice diseke edildi. Daha sonra, limbal kenar kesildi ve otogreft dokusu kesilmemiş kenar (alıcı yatağa en yakın) üzerinde takla atıldı. Otogreft hazırlanırken, alıcı yatakla orantılı olacak şekilde forniks kenarının daha geniş olmasına ve fazladan 1 mm yüzeyel limbal epitel kaplamasına dikkat edildi.

İlk takladan sonra, otogreftin serbest dikey kenarı, alıcı yatağın üst kenarındaki konjonktival kenara, iki aralıklı 8-0

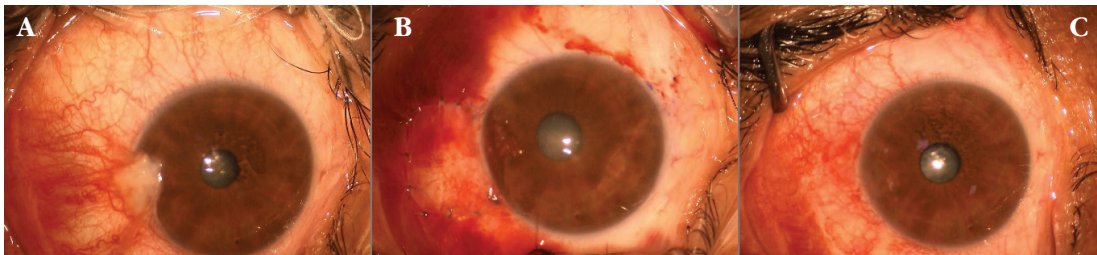
Vicryl sütür (Johnson & Johnson, Livingston, UK) ile sütüre edildi. Bu iki sütürün kenarlara dik, köşelerden hafif uzakta ve çok sıkı olmayan bir şekilde yapılması otogreftte ikinci kez takla atılmasını kolaylaştırır ve otogreftin küçülmesini ve kılmasını önler. Daha sonra dördüncü kenar kesildi ve otogreft ikinci kez dikişli kenar üzerinde takla atılarak alıcı yatak üzerine yerleştirildi. Önce köşeler, ardından otogreftin kenarları komşu konjonktiva ve episkleraya aralıklı 8-0 Vicryl sütür ile sabitlendi.

Bu çift takla tekniği otogreftin alıcı yatağa doğru limbal-forniks oryantasyonunda ve epitel yüzeyin yukarıda olacak şekilde aktarılmasını sağlamaktadır (Şekil 2H). Oküler spekulum çıkarıldıktan sonra antibiyotik içeren göz merhemi sürüldü ve göz kapatıldı.

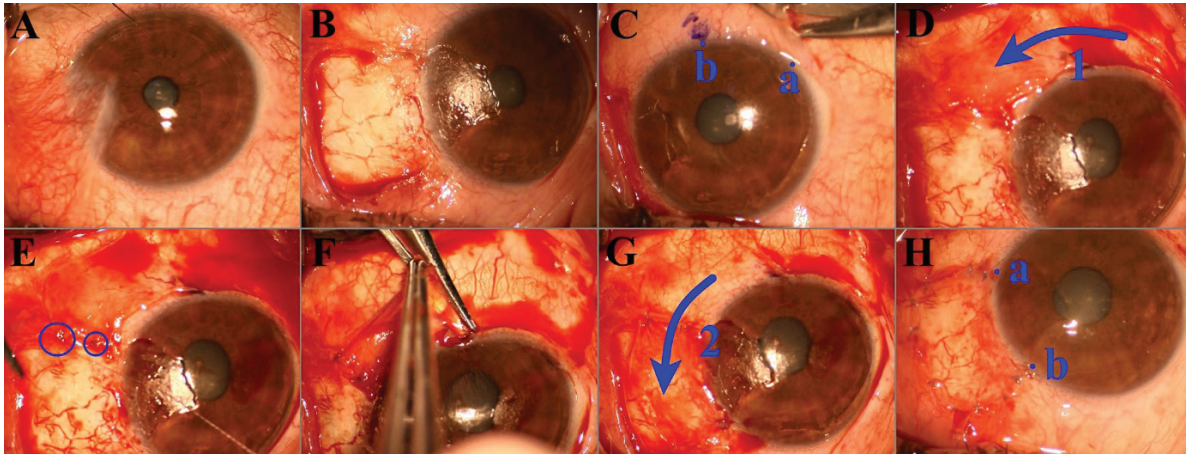
Tartışma

Pterijyum tedavisinde ve pterijyum nüksünün önlenmesinde çok çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Çıplak sklera tekniğinde, pterijyumun basit eksizyonundan sonra yeniden epitelize olması için skleral yatak açık bırakılır. Bu yaklaşım cerrahi sürenin kısa olması ve kolay uygulanması nedeniyle avantajlıdır ancak yüksek nüks riski (%24-89) nedeniyle günümüzde nadiren kullanılmaktadır.⁷ Konjonktival otogreftleme, pterijyum eksizyonu sonrası açığa çıkan skleral yatağın konjonktivadan serbest otogreft ile kapatılmasıdır. Konjonktival otogreftleme, pterijyum nüksünü önemli ölçüde önlediği için yaygın olarak kullanılmaktadır ancak teknik uzmanlık gerektirir ve operasyon süresi daha uzundur.⁸ Ayrıca pterijyum eksizyonu sonrası açık kalan skleral yatağı örtmek için amniyon membranı da kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda amniyotik membran, çıplak sklera tekniğine göre daha az nüks ile ilişkili bulunurken nüks oranının konjonktival otogreftte göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{9,10}

Pterijyumun, olasılıkla kronik ultraviyole ilişkili limbal kök hücre hasarının neden olduğu lokal limbal yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.¹¹ Sağlıklı limbal doku kornea üzerine subkonjonktival doku invazyonunu engelleyen bir bariyer görevi görmektedir. Pterijyum cerrahisinde limbal fonksiyonu restore ederek pterijyum nüksünü azaltmak için LKOT kullanılmaktadır.⁴ Yapılan bir meta-analizde LKOT'nin bulber konjonktival otogreft dahil diğer tüm cerrahi teknik ve yaklaşımlardan daha düşük nüks oranına (%0-17) sahip olduğu saptanmıştır.¹² Bu sonuç limbal hücrelerin önemini



Şekil 1. Çift takla tekniği ile opere edilen ikinci hasta. A) Ameliyat öncesi pterijyum görünümü. B) Otogreftin erken postoperatif görünümü. C) Postoperatif 1. ayda otogreftin görünümü



Şekil 2. Çift takla tekniğinin aşamalarının ilk hastada gösterimi. A) Preoperatif pterijyum görünümü. B) Pterijyum eksizyonu sonrası hazırlanan alıcı yatak. C) Ototogreftin limbal kenarının uzunluğunun işaretlenmesi. D) Ototogreftin ilk üç tarafını kestikten sonra kesilmemiş nazal kenarı üzerinde ilk takla. E) Ototogreftin serbest dikey kenarını alıcı yatağın üst konjonktival kenarına sabitleyen ilk iki sütür. F) Ototogreftin nazal kenarının Westcott makas ile kesilmesi. G) Ototogreftin sütürlü kenar üzerinde atılan ikinci takla işlemi. H) Alıcı yatağa sütüre edilmiş, a-b oryantasyonu korunmuş otogreft

destekler niteliktedir. Bu nedenle cerrahi başarıyı artırmak ve komplikasyonları azaltmak için greftin yönü (limbal ve yüzeyel epitelyal) ve yüzey oryantasyonu doğru olacak şekilde alıcı yatağa taşınması çok önemlidir.¹³

Greftin ters dönmesi ve limbal-forniks oryantasyon bozukluğunu önlemek için greft kenarının işaretlenmesi veya koterize edilmesi, greftin “G” harfi ile işaretlenmesi ve fibrin yapıştırıcı yöntemi gibi çeşitli yöntemler tarif edilmiştir.^{6,13} Bu yöntemlerde greftin dört tarafı kesilerek serbest bir greft elde edilir. “G” işaretleme tekniği dışında, serbest greftin transferi ve sütüre edilmesi sırasında otogreftin limbal veya yüzeyel oryantasyonu bozulabilir. Tekniğimiz, greftin alıcı yatak üzerine doğru limbal-forniks oryantasyonunda ve epitelyal yüzey yukarıda olacak şekilde aktarılmasını sağlamaktadır. Yukarıda açıklanan yöntemlerden farklı olarak, en az bir greft kenarı her zaman sabit olduğundan (“G” işaretleme tekniğine üstünlüğü) transferi ve sütüre edilmesi daha kolaydır. Tekniğimizin diğer avantajları, ilk iki sütürün ikinci takladan sonra gömülü hale gelmesi ve farklı greft fiksasyon yöntemleri ile (örneğin, sütür, fibrin yapıştırıcı, kandan otolog fibrin, elektrokoter kalemi) kolayca kullanılabilmesidir.

Çift takla tekniği, greftin hem kolay transferini hem de doğru oryantasyonunu sağladığı için komplikasyonları azaltabilir ve cerrahi başarıyı artırabilir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Ö., Konsept: A.G., Dizayn: E.Ö., Veri Toplama veya İşleme: E.Ö., Analiz veya Yorumlama: A.G., Literatür Arama: E.Ö., A.G., Yazan: E.Ö., A.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fonseca EC, Rocha EM, Arruda GV. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:748-756.
2. Liu L, Wu J, Geng J, Yuan Z, Huang D. Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2013;3:e003787. Erratum in: *BMJ Open.* 2017;7:e003787corr1.
3. Ozdamar Y, Mutevelli S, Han U, Ileri D, Onal B, Ilhan O, Karakaya J, Zilelioglu O. A comparative study of tissue glue and vicryl suture for closing limbal-conjunctival autografts and histologic evaluation after pterygium excision. *Cornea.* 2008;27:552-558.
4. Chu WK, Choi HL, Bhat AK, Jhanji V. Pterygium: new insights. *Eye (Lond).* 2020;34:1047-1050.
5. Starck T, Kenyon KR, Serrano F. Conjunctival autograft for primary and recurrent pterygia: surgical technique and problem management. *Cornea.* 1991;10:196-202.
6. Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M, Sakarya R. Discrimination of Epithelial Face of Conjunctival Autograft in Pterygium Surgery with Fibrin Glue. *Eye Contact Lens.* 2015;41:e18-e19.
7. Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, Deng SX, Rosenblatt MI, Shtein RM. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2013;120:201-208.
8. Nuzzi R, Tridico F. How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:2347-2362.
9. Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea.* 2004;23:458-463.
10. Ozer A, Yildirim N, Erol N, Yurdakul S. Long-term results of bare sclera, limbal-conjunctival autograft and amniotic membrane graft techniques in primary pterygium excisions. *Ophthalmologica.* 2009;223:269-273.
11. Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. *Eye (Lond).* 1989;3:141-157.
12. Zheng K, Cai J, Jhanji V, Chen H. Comparison of pterygium recurrence rates after limbal conjunctival autograft transplantation and other techniques: meta-analysis. *Cornea.* 2012;31:1422-1427.
13. Figueira EC, Coroneo MT, Francis IC. Preventing conjunctival autograft inversion in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:83-84.



Sfenoid Kemik Displazisi: Glokomu Taklit Eden Kompresif Optik Nöropatilerin Nadir Bir Nedeni

Sphenoid Bone Dysplasia: A Rare Cause of Compressive Optic Neuropathy Mimicking Glaucoma

✉ Pelin Kıyat*, ✉ Dilek Top Kartı**, ✉ Özgür Esen***, ✉ Ömer Kartı*

*İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

**Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

***Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Fibröz displazi, kemik dokunun yerini fibröz-kemik dokusunun aldığı, benign, nadir görülen bir kemik hastalığıdır. Fibröz-kemik dokunun yaptığı bası miktarına göre farklı bulgular ortaya çıkabilmektedir. Hastalar genellikle asemptomatiktir ancak kranial sinirlere bası ile ilişkili semptomlar da görülebilir. Bu olgu sunumunda, optik sinire bası yapan sfenoid displazi nedeniyle tek gözde glokomu taklit eder biçimde optik disk çukurlaşması olan 45 yaşında bir kadın hasta tanımlanmaktadır. Olgumuz, optik diskte çukurlaşmaya neden olan kompresif etiolojilerin glokom ayırıcı tanısında yer almasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kompresif optik nöropati, glokom, sfenoid kemik displazisi

Abstract

Fibrous dysplasia is a benign, rare bone disease in which bone is replaced by fibro-osseous tissue to varying degrees. It can present differently depending on the amount of compression caused by the fibro-osseous tissue. Patients are usually asymptomatic, but symptoms related to cranial nerve compression may occur. In this case report, we describe a 45-year-old woman with sphenoid bone dysplasia which compressed the optic nerve and caused unilateral optic disc cupping that mimicked glaucoma. Our case highlights the importance of including compressive etiologies associated with optic disc cupping in the differential diagnosis of glaucoma.

Keywords: Compressive optic neuropathy, glaucoma, sphenoid bone dysplasia

Giriş

Fibröz displazi, düzensiz osteoblast farklılaşması sonucu kemik dokunun yerini değişen derecelerde fibröz-kemik dokusunun aldığı, etiyojisi bilinmeyen iyi huylu, nadir bir kemik hastalığıdır.¹ Hastalık genellikle kraniofasiyal kemikleri tutar ve fibröz-kemik dokunun neden olduğu bası miktarına göre farklı bulgular ortaya çıkabilir.² Hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak baş ağrısı veya kranial sinir sıkışması bulgularıyla başvurabilirler.^{3,4}

Bu yazıda, optik sinire bası yapan ve glokomu taklit eden optik disk çukurlaşmasına neden olan sfenoid kemik displazisi görülen bir kadın hasta bildirilmektedir. Amacımız optik diskte çukurlaşmaya neden olan kompresyon etiyojilerinin glokomun ayırıcı tanısında yer almasının önemini vurgulamaktadır.

Olgu Sunumu

Sağ gözde optik disk solukluğunun detaylı araştırılması için 45 yaşında kadın hasta kliniğimize yönlendirildi. Sağ

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Pelin Kıyat, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: pelinkiyat@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-3581-7059

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.09.2022

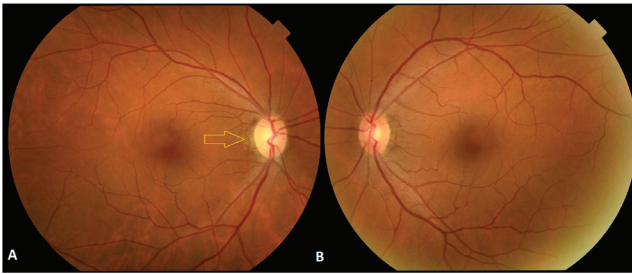
Cite this article as: Kıyat P, Top Kartı D, Esen Ö, Kartı Ö. Sphenoid Bone Dysplasia: A Rare Cause of Compressive Optic Neuropathy Mimicking Glaucoma. Turk J Ophthalmol 2023;53:70-73

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

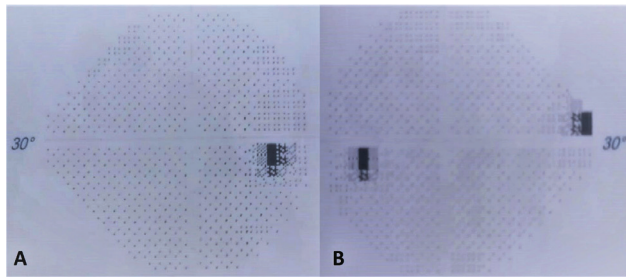
göz ve çevresinde ağrı şikayeti nedeniyle başka bir kliniğe başvurmuştu. Sistemik veya oftalmolojik hastalık öyküsü yoktu. Diğer merkezde yapılan muayenesinde sağ gözde disk solukluğu izlenmiş olup göz içi basıncı (GİB) sağ ve sol gözde sırasıyla 24 ve 25 mmHg olarak ölçülmüştür. Glokom şüphesiyle hastaya topikal anti-glokom tedavi (brimonidin tartarat; Alphagan P %0,15; Allergan, Inc., Irvine, CA, ABD) reçete edilerek optik disk solukluğunun daha ileri değerlendirilmesi için hasta kliniğimize yönlendirildi.

Hastanın kliniğimizde yapılan kapsamlı muayenesinde her iki gözde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 10/10 ve Ishihara testi ile değerlendirilen renkli görme 15/15 idi. Direkt ve indirekt pupil refleksleri bilateral olarak normal olup rölatif afferent pupil defekti izlenmedi. Biyomikroskopide ön segment normaldi ve hasta %0,15 brimonidin tartarat kullanırken Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçülen GİB, sağ ve sol gözde sırasıyla 19 ve 18 mmHg idi. Gonyoskopik muayenede bilateral olarak açının açık (evre 3-4) olduğu izlendi. Pakimetri ile ölçülen kornea kalınlığı her iki gözde 580 µm idi. Fundus muayenesinde sağ gözde optik diskin temporal kenarda soluk olduğu görüldü (Şekil 1A) ve çukur/disk oranı 0,4 idi. Sol gözde optik disk normaldi (Şekil 1B).

Sağ ve sol gözde 30-2 SITA Standart görme alanı testi (Humphrey Görme Alanı Ölçüm Cihazı, Carl-Zeiss Meditec, Model 745i, Dublin, CA, ABD) sonuçları normal sınırlardaydı (Şekil 2). Sağ gözde optik sinir başı optik koherens tomografide (OKT) (*Triton DRI OCT, Topcon, Tokyo, Japonya*) tüm kadranlarda retina sinir lifi tabakasında (RSLT) inceleme ve ganglion hücre kompleksi analizi ile ganglion hücre tabakasında diffüz kayıp olduğu izlendi (Şekil 3A). Optik disk parametreleri sol gözde normaldi (Şekil 3B).



Şekil 1. Hastanın sağ (A) ve sol (B) gözlerine ait renkli fundus fotoğrafları. Sağ gözde optik disk temporalinde optik diskin soluk olduğu (sarı ok) izlendi



Şekil 2. Sağ (A) ve sol (B) göze ait görme alanı testi sonuçları normal sınırlardaydı

Asimetrik optik disk patolojisi nedeniyle sağ gözde etiyojide basıdan şüphelenildi. Paranasal sinüslerin bilgisayarlı tomografisinde (BT) sfenoid kemik displazisi saptandı (Şekil 4A). Orbitanın manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) istendi ve görüntüleme sfenoid kemik displazisinin sağ optik sinire bası yaptığı görüldü (Şekil 4B). Tanı konulduktan sonra topikal brimonidin tedavisi kesildi. Nöroşirürji ve kulak burun boğaz konsültasyonları ile basıya yönelik cerrahi için planlama yapılması istendi. Olgudan bilgilendirilmiş onayı alındı.

Tartışma

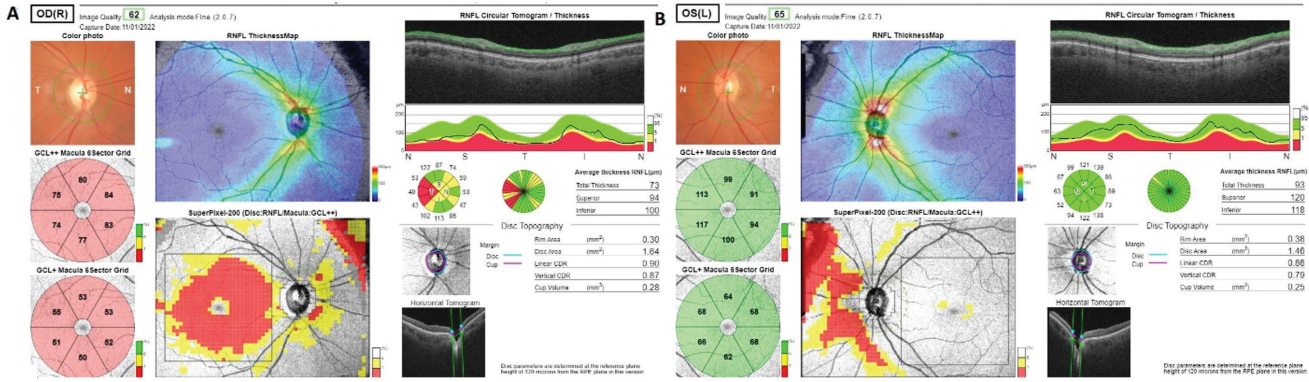
Glokom, optik sinir lifi tabakasının giderek incelenmesi nedeniyle erişkinlerde geri dönüşü olmayan görme kaybının başlıca nedenidir.^{5,6} Glokomu, kompresif optik nöropatiler gibi glokomu taklit eden hastalıklardan ayırt etmek zordur. Ayırıcı tanıda hasta yaşı (50 yaş altı), baş ağrısı veya göz çevresinde ağrı gibi şikayetler, vertikal orta hattı tutan görme alanı defektleri, görme keskinliğinde hızlı azalma, disk çukuruna göre nöretinal kenarda orantısız solukluk, asimetrik görme keskinliği ve/veya görme alanı kaybı, asimetrik çukurlaşma gibi faktörlerin değerlendirilmesi yararlı olabilir.⁷ Bu faktörler intrakraniyal bası yapan lezyonu saptama olasılığını artırabilir.

Olgumuzda başka bir klinikte yapılan ilk muayenede GİB sağ ve sol gözde sırasıyla 24 ve 25 mmHg olarak ölçülmüş ve anti-glokom göz damlası reçete edilmişti. Bu öyküye ek olarak kliniğimizde sağ gözde çukur/disk oranının 0,4 olduğunu saptadık. Bu bulgular hatalı glokom teşhisine katkıda bulunmuş olabilir. GİB yüksekliği, pakimetri ile ölçülen kornea kalınlığı (bilateral 580 µm) ile açıklanabilir. Ancak hastanın genç yaşta (45 yaş) olması, göz çevresinde ağrı olması ve en önemlisi temporal nöretinal kenarda optik disk solukluğu olması glokomatöz olmayan etiyojilerin daha ileri değerlendirilmesinin gerekli olacağını düşündüren uyarı işaretleriydi. Olgumuzda da görüldüğü gibi pakimetri ile saptanan kornea kalınlığında artışın eşlik ettiği optik sinir basısı, optik disk çukurlaşması nedeniyle glokom ile kolaylıkla karıştırılabilmektedir.

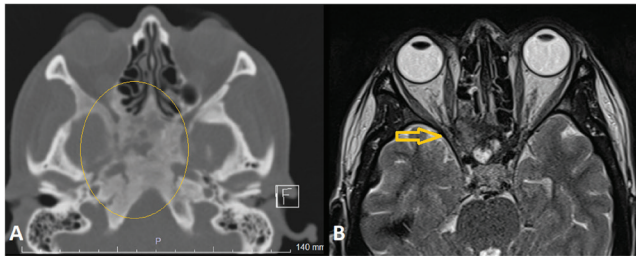
Bası lezyonlarıyla ilişkili glokomatöz olmayan optik nöropatide genellikle optik atrofi gelişir ancak glokomatöz tipte çukurlaşma da görülebilir.⁶ Bianchi-Marzoli ve ark.⁸ bası lezyonu olan hastalarda çukur/disk oranının arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca Ahmed ve ark.⁹ tarafından yapılan bir çalışmada başlangıçta normal tansiyonlu glokom tanısı alan hastaların %6,5'inde klinik olarak anlamlı intrakraniyal bası lezyonları olduğu gösterilmiştir.

Sfenoid displazi, spesifik semptomları olmayan nadir görülen bir hastalıktır ve özellikle bu nedenle tanısı zordur. BT'de fibröz displazi, buzlu cam paterni (%50), homojen yoğun patern (%25) ve kistik patern (%20) gibi karakteristik görünümlere sahiptir.¹⁰ MRG'de kemik trabekülasyon miktarı T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunu etkileyebilir.¹¹ Bununla birlikte, karakteristik olarak fibröz displazinin sinyal yoğunluğu düşüktür ve keskin sınırları vardır.

Glokomda izlenen tipik görme alanı defektleri arkuat, parasantral ve biarkuat defektler ve nihayetinde tünel görüşüdür.



Şekil 3. Her iki optik diskin optik koherens tomografi görüntüleri. Sağ optik diskte (A) tüm kadrantlarda diffüz gangliyon hücre tabakası kaybı ve peripapiller retina sinir lifi tabakasında incelmeye olduğu görüldü. Sol optik disk (B) ölçümleri normaldi



Şekil 4. Hastanın radyolojik görüntüleri. Paranasal sinüslerin bilgisayarlı tomografisinde (A) sfenoid kemik ekspansiyonu ve fibröz displazi (sarı daire) ile ilişkili buzlu cam görünümü saptandı. Orbitanın aksiyel T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde (B), sfenoid kemik hipointens görüntüde olup, optik kanal düzeyinde kemik ekspansiyonuna sekonder obliterasyona bağlı sağ optik sinir basısı izlendi (sarı ok)

Bu defektler ganglion hücresi ve RSLT hasarının sonucudur ve bu nedenle glokomatöz olmayan birçok bozukluk ve nörooftalmolojik hastalıkta görülebilmektedir. Örnek olarak, iskemik optik nöropati, optik disk kolobomu, optik disk drusenleri veya optik disk piti arkuat defektler görülebilir. Retinitis pigmentosa, panretinal fotokoagülasyon ve karsinoma bağlı retinopatide biarkuat defektler veya tünel görüşü izlenirken, herediter veya nutrisyonel/toksik optik nöropatide parasantral defektler görülebilir.¹² Glokomu taklit eden görme alanı defektlerinin ayırıcı tanısında, glokomun yatay rafeyi tutmaması, arkuat defektlerin varlığı ve ileri vakalarda temporal adanın korunması kuralı genellikle yararlıdır. Öte yandan, kompresif optik nöropatiler dikey meridyeni tutmaz. Ayrıntılı bir oftalmolojik muayene ile görme keskinliğinde ciddi azalma ve disk çukurlaşmasına göre orantısız nöroretinal kenarda solukluk ortaya konabilir.¹²

OKT ile RSLT ölçümü glokomda progresyonu göstermek ve izlemek için yararlıdır. Ancak glokomatöz olmayan birçok optik nöropati ve santral sinir sistemi hastalığında da glokomu taklit eder şekilde RSLT’de incelmeye görülebilir. Bu patolojiler arasında optik nevrit, optik sinire bası yapan etiyolojiler, herediter veya travmatik optik nöropatiler, multipl skleroz ve Alzheimer ve Parkinson gibi dejeneratif hastalıklar sayılabilir.¹³

Bock ve ark.¹⁴ multipl skleroz hastaları ve glokomatöz optik sinir değişiklikleri olan hastalarda RSLT’yi OKT ile

analiz etmiş ve optik nevritli hastalarda temporal kadranın daha fazla etkilendiğini bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Kim ve Hwang¹⁵ toksik ve nutrisyonel optik nöropatiyi değerlendirmişler ve RSLT’de incelmeye olduğunu ancak ilk olarak temporal liflerin etkilendiğini bildirmişlerdir. Gupta ve ark.¹⁶ benzer ortalama RSLT kalınlığına sahip hastalardan glokomatöz olmayan optik sinir çukurlaşması olanların glokomatöz optik sinir çukurlaşması olanlara göre daha düşük maküla kalınlığı ve maküla hacmine sahip olduğunu saptamışlardır. Ayrıca glokomatöz olmayan optik sinir çukurlaşması olan hastalarda, nazal ve temporal RSLT kalınlığının glokomatöz çukurlaşma olan hastalara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

OKT’de RSLT incelmeye, glokomatöz olmayan çukurlaşma görülen hastaları değerlendirirken merkezi ve renkli görme ile orantısız optik sinir solukluğu gibi veriler ile birlikte kullanılmalıdır. Glokomda, RSLT ölçümlerinde üst ve alt vasküler arkatlar boyunca kama defektleri daha sık görülmektedir. Ancak glokomatöz olmayan etiyolojilerde RSLT incelmeye etiyolojiye bağlı olarak sektörel, temporal veya diffüz olabilmekte ve papillomaküler demette sinir lifi kaybı daha sık görülmektedir.¹²

Sfenoid kemik displazisinin tedavisi tartışmalı bir konudur. Çeşitli çalışmalara göre optik sinir tutulum oranları %50 ile %90 arasında değişmektedir.¹⁷ Asemptomatik sfenoid kemik displazisinin hem klinik hem de radyolojik olarak yakından takip edilmesi gerektiği, ancak biyopsi veya cerrahi gerektirmediği genel kabul görmektedir. Sinir basısı ile ilgili semptomları olan hastalara cerrahi dekompresyon yapılabilir. Radyolojik görüntülemeye optik sinir basısı bulguları olan asemptomatik hastaların cerrahi dekompresyonu tartışmalıdır.¹⁸ Bizim olgumuzda optik sinir basısının varlığı nedeniyle beyin cerrahisi konsültasyonu istenmiş ve sonuçta daha fazla bası ve hasarı önlemek için cerrahi kararı alınmıştır.

Olgumuz, glokom tanısının çok dikkatli konulması gerektiğini göstermektedir. Olgumuzda olduğu gibi glokom benzeri optik disk çukurlaşmasına neden olan, kompresyon etiyolojileri gibi glokomatöz olmayan hastalıklar glokomu taklit edebilir. Bu gibi olgularda yanlış tanı ve uygun tedaviye başlamada yaşanacak gecikmeler uzun dönem görme sonuçlarını kötü etkileyebilir. Göz hekimleri, glokomatöz olmayan optik

nöropatinin ayırtecdi özellikleri hakkında bilgi sahibi olmalı ve glokomu taklit eden bası lezyonlarını dışlamak için kraniyal görüntüleme yöntemlerinden yararlanmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.K., Ö.K., Ö.E., Konsept: P.K., Ö.K., D.T.K., Dizayn: Ö.K., D.T.K., Veri Toplama veya İşleme: P.K., D.T.K., Analiz veya Yorumlama: P.K., Ö.K., D.T.K., Ö.E., Literatür Arama: P.K., Yazan: P.K., Ö.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Singh H, Mohan C. Fibrous dysplasia of Sphenoid bone. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;59:157-159.
2. Amit M, Fliss DM, Gil Z. Fibrous dysplasia of the sphenoid and skull base. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44:891-902, vii-viii.
3. Becelli R, Perugini M, Cerulli G, Carboni A, Renzi G. Surgical treatment of fibrous dysplasia of the crano-maxillo-facial area. Review of the literature and personal experience form 1984 to 1999. *Minerva Stomatol.* 2002;51:293-300.
4. Rahman AM, Madge SN, Billing K, Anderson PJ, Leibovitch I, Selva D, David D. Craniofacial fibrous dysplasia: clinical characteristics and long-term outcomes. *Eye (Lond).* 2009;23:2175-2181.
5. Marvasti AH, Tatham AJ, Zangwill LM, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN, Medeiros FA. The relationship between visual field index and estimated number of retinal ganglion cells in glaucoma. *PLoS One.* 2013;8:e76590.
6. Pellegrini F, Marullo M, Zappacosta A, Liberali T, Cuna A, Lee AG. Suprasellar meningioma presenting with glaucomatous type cupping. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31:NP36-NP40.
7. Pincelli Netto M, Ferrari PV, Herreras BT, Hirai FE, Gracitelli CPB. Internal carotid artery aneurysm mimicking normal-tension glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2018;81:148-152.
8. Bianchi-Marzoli S, Rizzo JF 3rd, Brancato R, Lessell S. Quantitative analysis of optic disc cupping in compressive optic neuropathy. *Ophthalmology.* 1995;102:436-440.
9. Ahmed II, Feldman F, Kucharczyk W, Trope GE. Neuro-radiologic screening in normal-pressure glaucoma: study results and literature review. *J Glaucoma.* 2002;11:279-286.
10. Brown EW, Megerian CA, McKenna MJ, Weber A. Fibrous dysplasia of the temporal bone: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164:679-682.
11. Jee WH, Choi KH, Choe BY, Park JM, Shinn KS. Fibrous dysplasia: MR imaging characteristics with radiopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:1523-1527.
12. Senthil S, Nakka M, Sachdeva V, Goyal S, Sahoo N, Choudhari N. Glaucoma Mimickers: A major review of causes, diagnostic evaluation, and recommendations. *Semin Ophthalmol.* 2021;36:692-712.
13. Pasol J. Neuro-ophthalmic disease and optical coherence tomography: glaucoma look-alikes. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22:124-132.
14. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, Pfueller CE, Herges K, Radbruch H, Ohlraun S, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:647-652.
15. Kim YK, Hwang JM. Serial retinal nerve fiber layer changes in patients with toxic optic neuropathy associated with antituberculosis pharmacotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:531-535.
16. Gupta PK, Asrani S, Freedman SF, El-Dairi M, Bhatti MT. Differentiating glaucomatous from non-glaucomatous optic nerve cupping by optical coherence tomography. *Open Neurol J.* 2011;5:1-7.
17. Chen YR, Breidahl A, Chang CN. Optic nerve decompression in fibrous dysplasia: indications, efficacy, and safety. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99:22-30; discussion 31-33.
18. Lee JS, FitzGibbon E, Butman JA, Dufresne CR, Kushner H, Wientroub S, Robey PG, Collins MT. Normal vision despite narrowing of the optic canal in fibrous dysplasia. *N Engl J Med.* 2002;347:1670-1676.