



Retinal Protezler ve Yapay Görme

Retinal Prostheses and Artificial Vision

© Emin Özmert*, © Umut Arslan**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina-Vitreus-Biyonik Göz ve Yapay Görme Birimi, Ankara, Türkiye

**Bio-Retina Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Retinitis pigmentosa, koroideremi ve coğrafik atrofi gibi dış retina dejenerasyonu yapan retina hastalıklarında, maküladaki ganglion hücre tabakasının %30'u sağlam kalır. Bu iç retinal hücreler; subretinal alana yerleştirilen mikrofotodiyot dizini veya epiretinal bölgeye çivilenen mikroelektrot dizini vasıtasıyla uygulanan kontrollü elektrik akımı ile uyarılır. Beyinde oluşan fosfen dizilimlerinin yorumlanmasının öğrenilmesi ve özel rehabilitasyon çalışmaları sonucu, hastanın oryantasyonu, mobilitesi ve hayat kalitesi artar. Ganglion hücrelerinin ve optik sinirin tamamen tahrip olduğu hastalıklarda ise, lateral genikular nükleusu veya oksipital korteksi stimüle eden implantlar üzerinde çalışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yapay görme, biyonik göz, görsel protezler, Argus II, retinal protezler, dış retinal dejenerasyonlar, retinitis pigmentosa, fosfen

Abstract

In outer retinal degenerative diseases such as retinitis pigmentosa, choroideremia, and geographic atrophy, 30% of the ganglion cell layer in the macula remains intact. With subretinal and epiretinal prostheses, these inner retinal cells are stimulated with controlled electrical current by either a microphotodiode placed in the subretinal area or a microelectrode array tacked to the epiretinal region. As the patient learns to interpret the resulting phosphene patterns created in the brain through special rehabilitation exercises, their orientation, mobility, and quality of life increase. Implants that stimulate the lateral geniculate nucleus or visual cortex are currently being studied for diseases in which the ganglion cells and optic nerve are completely destroyed.

Keywords: Artificial vision, bionic eye, visual prosthesis, Argus II, retinal prosthesis, outer retinal degeneration, retinitis pigmentosa, phosphene

Giriş

Dünyadaki tüm görme engellilerin yaklaşık yarısı, retina hastalıkları nedeniyle oluşmaktadır. Retinitis pigmentosa (RP), koroideremi ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gibi dejeneratif retina hastalıkları, genellikle dış retinal tabakalardan başlayarak tedrici olarak ilerler; buna karşın iç retinal tabakalar hastalığın ileri aşamalarına kadar çok etkilenmeden kalır. Yapılan histopatolojik çalışmalarda; YBMD'de fotoreseptörlerin %70'i kaybolurken, retinal ganglion hücrelerinin (RGC) %93'ü sağlam kalır. RP'de de esas olarak fotoreseptör tabakası etkilenir; maküla bölgesindeki iç nükleer tabakanın (INL) %78-88'i, ganglion hücre tabakasının (GCL) ise yaklaşık %30'u hasarlanmadan sağlam kalır. RP'de maküla dışı alanda ise, tüm retinal tabakalarda hücre kaybı vardır; INL ve GCL tabakaları,

maküler bölgedekine oranla daha az korunur. Maküler bölgedeki hücre kaybı açısından, RP'nin farklı genetik tipleri arasında bir fark yoktur. Maküla dışı alanda ise, otozomal dominant RP'de daha çok hücre korunur.^{1,2,3}

Neovasküler YBMD günümüzde intravitreal anti-VEGF ilaç enjeksiyonları ile önemli oranlarda tedavi edilirken, kuru tip YBMD'nin ileri aşaması olan coğrafik atrofinin (GA) henüz kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. RP'nin tedavisinde; *RPE65* gen tedavisi, yavaş salımlı implant formunda siliyer nörotrofik faktörün kullanılması ve kök hücre çalışmaları devam etse de henüz kanıtlanmış kesin bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Son yıllarda geliştirilen retinal protezler ise, dış retinal dejenerasyona bağlı olarak görmesi ileri derecede azalmış olan gözlerde bir umut oluşturmaktadır.^{2,4}

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emin Özmert, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina-Vitreus-Biyonik Göz ve Yapay Görme Birimi, Ankara, Türkiye Tel.: +90 532 354 60 94 E-posta: eozmert56@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-7561-5075

Geliş Tarihi/Received: 13.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Retinanın Elektriksel Olarak Uyarılabilirlik Yaklaşımı

Dejeneratif süreçten nispeten etkilenmemiş olan iç retinadaki nöral ağ, retinanın altına veya makülanın üstüne yerleştirilen mikroelektrot dizinler ile elektriksel olarak kontrollü bir şekilde uyarılır. Çoklu retinal lokasyonların aynı anda patern stimülasyonu ile uzaysal görme algısı oluşturulabilir. RGC'de oluşan aksiyon potansiyelleri, sağlam olan optik sinir ve görme yolları ile beyne iletilerek fosfen olarak algılanır; bunlar, uyarılmış retinal alana göre lokalize edilebilirler. Fosfenler genellikle farklı büyüklükte beyaz, yuvarlak veya oval ışık noktaları olarak görülür ve rahatsız edici değildir.^{2,5}

Günümüzde vizüel protez ve yapay görme ile ilgili araştırma ve geliştirmeler daha çok retinal implantlar (epiretinal, subretinal, suprakoroidal) ve kortikal implantlar ile yapılmaktadır. Retinal implantlar; retinanın dış katlarını dejenere eden RP, koroideremi ve GA gibi hastalıklarda çalışılmaktadır. Primer vizüel kortekse yerleştirilen kortikal implantlar ise, çeşitli nedenlere bağlı olarak görmesini tamamen kaybetmiş olan hastalarda bir seçenek olarak araştırılmaktadır.⁶

Subretinal alana yerleştirilen mikroelektrot dizini, yapay fotoreseptör tabakası gibi daha doğal pozisyonunda olup fototransdüksiyon vazifesini görse de mevcut cerrahi ve teknik sorunlar henüz tam olarak çözülememiştir.⁷ Skleral insizyondan, suprakoroidal alana yerleştirilen protezler ise, dejenere olmuş olan retinal dokuya dokunmadan, koroid tabakası aracılığı ile indirekt olarak dış retina katlarındaki bipolar hücreleri stimüle eder.²

A. Subretinal İmplant

Bu retinal protez, ışığa hassas mikrofotodiyot dizinlerden meydana gelmiştir. Duyu retinanın altına yerleştirilerek, retina pigment epitel tabakası ile dejenere olmuş fotoreseptör tabakası arasında daha fizyolojik bir pozisyonunda bulunur. İmplantın subretinal alana yerleştirilmesi ya skleral insizyonla eksternal ya da vitrektomi ve retinotomi yoluyla internal olarak yapılır. Mikrofotodiyot dizini, diod-yükseltici-mikroelektrot elemanlarını içeren binlerce ışığa hassas küçük birimlerden oluşur ve bunlar silikon matris içine gömülüdür. Titanyum nitrit ve altından yapılmış mikroelektrotları, nispeten sağlam kalan retinal nöral ağ ile temastadır. Işığın kazanımı, sinyalin işlenmesi, amplifikasyonu ve sinir hücrelerinin uyarılması bu dizin tarafından yapılır. Çevreden göze gelen doğal ışığın kristale düşmesi ile oluşan fotovoltaj işlemi sayesinde elektrik akımı oluşur ve temas halinde olduğu dejenere fotoreseptörleri ve bipolar hücreleri direkt ve hassas olarak uyarır. İşlemler sağlam kalan rezidü iç retinal tabakalar tarafından yapılır; bu nedenle visual cevap oluşturmak için küçük bir eşik yeterlidir. Fakat doğal ışık, ışığa duyarlı multifotodiyot dizinde yeterli enerji sağlayamaz, bu nedenle eksternal elektroniklerle güç sağlanması gerekir. Bunun için, retro-auricular bölgede deri altına indüksiyon bobini gömülür ve bir kablo ile mikrofotodiyot dizine güç gelir. Bu implantın bazı avantajları vardır: Daha fizyolojik bir uyarılma şekli olup dizinin submaküler alana

yerleştirilmesi kolaydır. Subretinal implantlar hastanın kendi optik sistemini kullanır; bu nedenle, imajı yakalamak için eksternal kamera veya eksternal imaj işlem ünitesine gerek yoktur. Objeleri lokalize etmek için mevcut göz hareketleri ve bakış yeterli olup, epiretinal implantlarda olduğu gibi tarayıcı baş hareketlerine gerek yoktur. Alpha-IMS, 1500 piksel içeren bir subretinal implant olup, 2013 yılında Avrupa'da CE Mark onayını almıştır.^{2,7}

B. Epiretinal İmplant

Epiretinal implantlarda, subretinal dizinde olduğu gibi doğal ışığın etkisiyle elektrik akımı üreten mikrofotodiyot üniteleri bulunmaz. Hastanın takıp-çıkarıldığı gözlükte bulunan mikrokamera ile elde edilen visual bilgi, video işlemcide işlenerek, uzaysal elektrik potansiyeli paternleri şeklinde şifrelenir ve bunlar, ganglion hücrelerini ve sinir liflerini direkt olarak uyarır. Stimülasyon alanı geniş olduğu için, kesin olmayan malforme fosfenler oluşur; bunların şekli elektronik olarak işlenerek düzeltilir. Rezidü iç retinal tabakalar bypass edilerek doğrudan ganglion hücreleri uyarıldığı için, nöral ağın işlemi yerine, elektronik devrelerle çok karışık imaj işlem teknikleri gerekir.^{2,8}

RGC ve aksonlarının hasarlandığı glom ve optik sinir patolojilerine bağlı görme kayıplarında epiretinal protezler faydasızdır. Her türlü nedene bağlı tam görme kayıplarında; optik sinir, lateral genikulat nükleus ve vizüel korteste stimülasyon hedefi olarak kullanılabilir. Vizüel kortikal stimülatörler ile ilgili insan çalışmaları 2017 yılında başlamıştır (ORION projesi, Second Sight, Sylmar).^{2,6,9}

Epiretinal implantlar ile ilgili çeşitli merkezlerde farklı dizaynlar üzerinde çalışılmaktadır. Fakat şu anda hem Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (2013 yılında) ve hem de CE Mark (2011 yılında) ticari onaylarını almış olan ilk ve tek ürün Argus® II epiretinal protez sistemidir (Second Sight Medical Products, Inc., Sylmar, CA, ABD).³

Argus II Epiretinal Protez

Bununla ilgili ilk çalışmalar 1990 yılında başlamıştır. On altı elektrotlu Argus I ile 2002 yılında başlatılan fizibilite çalışmalarından sonra, 2007 yılında 60 elektrotlu Argus II ile prospektif çok merkezli çalışmalar başlatılmıştır. Sistemin biyoyumluluğunun, güvenilirliğinin ve hastaya olan faydalarının gösterilmesinden sonra, bugüne kadar Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede en çok implantasyonu yapılmış olan görsel protezdir.³

Bu sistem epiretinal bir yaklaşım olup, mikroelektrot dizini cerrahi olarak iç maküler yüzeye, yani sinir lifi tabakasına çok yakın olarak implante edilir. Böylece kısmen fonksiyonel kalmış olan iç retinal nöral ağa, RGC ve/veya bipolar hücrelere direkt ve kontrollü elektrik stimülasyonu uygulanmış olur. Bu iç retinal hücrelerden oluşan aksiyon potansiyelleri, optik sinir ve görme yollarıyla visual kortekse giderek fosfen denen temel görsel algıyı ortaya çıkartır.¹⁰

1. Sistemin Bileşenleri

A. Takılıp çıkartılabilen göz dışı kısım (eksternal parça):

İki parçası bulunur;

- Hastanın takıp-çıkarttığı gözlük: Ortasında bir video mikrokamera vardır; gözlüğün sapında ise eksternal bağlantı bobini bulunur. Aktarım bobini, VPU'dan (video processing unit) gelen bilgileri ve eksternal gücü, radyo frekans bağlantısı vasıtasıyla kablosuz olarak implant bobine aktarır.

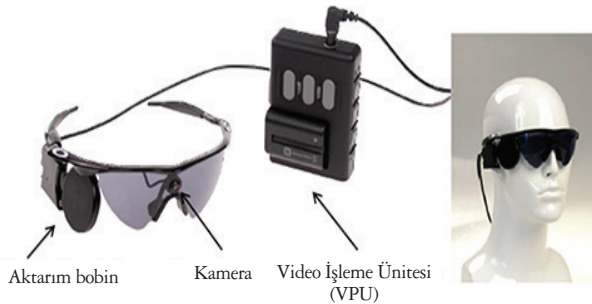
- Hastanın kemerine taktığı veya cebinde taşıdığı bir taşınabilir bilgisayar (VPU) vardır.

Hasta gözlüğünü takıp sistemi çalıştırdığı zaman, video mikrokamera baş hareketleri ile etrafı tarayarak çevredeki görüntüleri alır ve bunları kablo aracılığı ile VPU'ya gönderir. Bu imaj işlemcisi, görüntülerin çözünürlüğünü azalttıktan sonra, bunları eş zamanlı olarak elektrik atımlarına çevirerek dijital uyarın oluşturur. Bir seri stimülasyon kumandaları oluşturulur. VPU, kişiye özel olarak programlanır ve diğer hastalar tarafından kullanılamaz. Sonuçta, görsel imajlar elektrik stimülasyonları şablonuna çevrilmiş olur ve aynı kablo ile eksternal aktarım bobinine gelir. Bu sinyaller radyofrekans bağlantısıyla wireless olarak, skleraya sütüre edilmiş olan alıcı bobin tarafından alınır (Resim 1).

B. Göze ameliyatla implante edilip, devamlı olarak gözde kalan parça (implante parça): Retina dekolman ameliyatlarında kullanılan silikon banda benzer bir materyal üzerine monte edilmiş ve birbirleri ile ilişkili olan şu elektronik parçalardan oluşur;

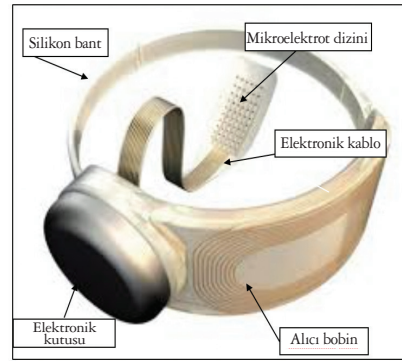
- **Alıcı coil (bobin):** Konjonktiva ve tenon kapsülünün diseksiyonundan sonra skleraya sütüre edilen ve lateral rektus kası altına yerleştirilen alıcı coildir. Gözlüğün sapındaki eksternal transmitter coilden gelen elektrik gücünü ve vizüel sinyal bilgilerini wireless olarak alır. Elektrik gücü ile, görsel imaj oluşturmak için retinayı kontrollü olarak stimüle eden mikroeletrotlar ve elektronik devreler beslenir.

- **Elektrot kutusu:** Kod çözme devrelerini içeren bu parça da skleraya sütüre edilir ve içinden çıkan elektronik kablo ile maküler yüze çivilenecek olan mikroeletrot dizine bağlanır. İçerdiği dekoder devreleri ile, radyo frekans sinyalleri içine kodlanmış olan komutlar çözülür. Bu komutlara göre gerekli olan pikselize stimülasyon çıktısı oluşturularak intraoküler dizine gönderilir.

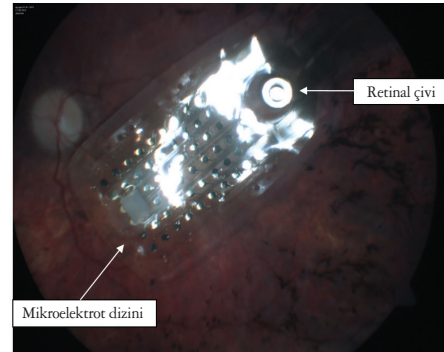


Resim 1. Argus II epiretinal protez sisteminin takıp-çıkartılan eksternal parçası¹³

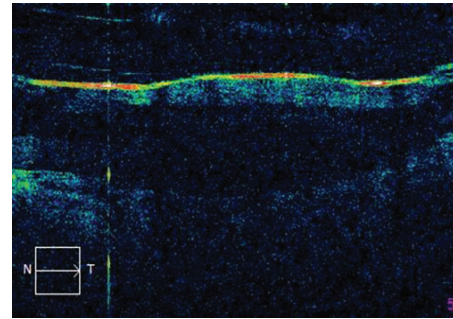
- **Mikroeletrot dizini:** 5,2 mm'lik pars plana kesinden vitrektomize vitreus kavitesine sokulan elektronik kablunun ucunda bulunur. Bu dizin, sızdırmaz silikon matriks içine gömülü, 6x10 grid şeklinde düzenlenmiş 60 adet bağımsız aktif platin mikroeletrottan oluşur; boyutu 4,7 mmx7,1 mm'dir (Resim 2). Buraya gelen uzaysal ve geçici stimülasyon paternleri ile, makülanın iç yüzündeki nispeten sağlam kalmış olan nöral ağ stimüle edilir (Resim 3, 4). Oluşan aksiyon potansiyelleri, RGC'lerin aksonlarının oluşturduğu optik sinir yoluyla beyne giderek, ışık spotlarının (fosfen) dizini şeklinde görsel duyu oluşur.^{3,7,11}



Resim 2. Argus II epiretinal protez sisteminin göze implante edilip daimi kalan parçası: elektronik case, receiving coil ve bunları tutan silikon band, elektronik kablo ve mikroeletrot dizini¹³



Resim 3. Argus II epiretinal protezin, maküla üstüne yerleştirilen ve retinal çivi ile koroidi delip skleraya tutturulan 60 elektrotlu dizini (cerrahi E.Ö. tarafından yapılmıştır)



Resim 4. Makülanın iç yüzüne yerleştirilmiş olan mikroeletrot dizinin cross-sectional spektral domain-optik koherens tomografi görünümü (cerrahi E.Ö. tarafından yapılmıştır)

Argus II sistemini oluşturan elektronik parçalar, 3-Tesla alan kuvvetine kadar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile uyumludur (gözlük ve VPU muayene sırasında çıkartılmalıdır). Fakat implante edilen parçalar, MRG filmi üzerinde, 50x50 mm'lik imaj artefaktı oluşturarak orbital yapıların incelenmesini zorlaştırır.³

2. Stimülasyon Stratejileri

Mikroelektrot dizindeki her bir elektrodun çapı 200 µm'dir. RGC'lerin gövde çapı ise 15 µm'dir. Bu nedenle her elektrot, temas ettiği nöral ağda birçok RGC ile birlikte bunların aksonlarını da uyarır. Bu nedenle oluşan fosfenlerin şekli noktasal değil çizgiseldir; bu durum ise, görüntünün netliğini bozan bir faktördür. Çizgisel fosfen oluşumunu önleyebilmek için çeşitli stimülasyon stratejileri geliştirilmiştir;

- Elektriksel stimülasyon için çeşitli akım kontrollü stimülasyon vuruları kullanılır. Bunlardan dengeli, bifazik, katodal ilk vuru sıfır şarj injeksiyon ağı kullanılırsa, retinal hasar olmadan daha çok ganglion hücresinin gövdesi uyarılabilir. Daha çok gövdenin olduğu bölge uyarılınca da fosfen oluşma eşiği düşer ve daha çok küçük-noktasal fosfenler oluşur.

- Epimaküler dizin elektrotlarından birinin dönüşlü elektrot olarak kullanıldığı bipolar stimülasyon tekniği ile, uyarılan retina alanı daha küçük olur ve böylece küçük noktasal fosfenlerin oluşma olasılığı artar.

- Kabul edilebilir bir hasta mobilitesi yaklaşık 600 elektrot ile sağlanabilir, fakat bunun için de elektrotların çapının küçülmesi gerekir. Elektrotun yüzey alanı azalınca, akım yoğunluğu ve şarj yoğunluğu hızla artar; oluşan elektrokimyasal reaksiyonlarla retinal doku hasarı gelişir. Argus II'deki mevcut donanımı değiştirmeden piksel sayısını artırabilmek için, "current focusing" ve "current steering/virtual electrode" gibi stimulation strateji yazılımları geliştirilmektedir. Bu sanal uygulamalarla, şu anda 209 adet çok küçük çaplı elektrik stimülasyonu mümkün olduğundan, daha az sayıdaki ganglion hücresinin özellikle gövdesinin uyarılabilme olasılığı artar. Böylece daha çok sayıda ve daha küçük noktasal fosfen elde edilebileceğinden imajın netliği artacaktır.^{2,12}

3. Argus II İmplantasyon Sürecin Aşamaları

- Uygun adayların seçimi: Medikal, psikolojik ve motivasyon durumlarının yeterli olması; hastanın ameliyattan beklentilerinin belirlenmesi hastanın implantasyonun sağlayacağı faydaları ve kısıtlılıkları benimsenmesi; hasta ve aile bireylerinin, uzun sürecek zahmetli süreçleri yapabilecek durumda olmaları,

- Ameliyat öncesi cerrahın, sağlık personelinin ve teknik elemanların implantasyon ile ilgili özel eğitimi,

- Hastanın, sistemin parçalarını tanıması ve kullanmayı öğrenmesi,

- Özel ameliyat malzemelerinin temini ve hazırlanması, kontrol listelerinin yapılması,

- Özel teknik desteğin eşliğinde implantasyon cerrahisinin yapılması,

- Postoperatif dönemde; konjonktival açılma/erozyon,

endoftalmi, ciddi hipotoni, koroid/retina dekolmanı, dizinin pozisyonu yönünden hastanın yakın takibi,

- İmplantasyon cerrahisinden 15 gün sonra ayarlama işleminin yapılması: Elektrotlar aktive edilerek, her elektrot için fosfen algısı oluşturan ama retina hasarı yapmayan minimal ve maksimal eşik değerleri saptanır. Hastaya özel stimülasyon programları oluşturularak, hastanın kemerinde taşıdığı VPU'ya yüklenir. Gözlüğe takılı olan video mikrokameranın ayarı ve hizalanması yapılır. İmplant edilen hastaların görme alanı 20° ile sınırlı olduğu için hastaya, baş tarama hareketleri ile objelerin pozisyonunu ve şeklini tanıma öğretilir.

- Rehabilitasyon süreci: Ayarlama sürecinden 1 ay sonra, uzmanların kontrolünde uygulanacak özel yöntemlerle yapay görmenin öğretilmesi için uzun ve zorlu bir rehabilitasyon süreci gereklidir. Ameliyat öncesi, hastaya ve ailesine bu durum iyice açıklanmalıdır. Rehabilitasyon sürecinin sonunda: hareketlerin yönünü ayırt edilebilir; hastanın oryantasyon, mobilite ve bağımsız hareket edebilme kapasitesi artar; büyük harfleri görme ve kısa kelimeleri okuma mümkün olabilir; koyu ve açık renkler, grinin tonları şeklinde ayırt edilebilir; genel olarak hastanın yaşam kalitesi artar.^{2,3,13}

4. Argus II Retinal Protez İçin Optimal Adaylar

Bu epiretinal protez, ileri dış retina dejenerasyonu ile birlikte nisbeten korunmuş bir iç retinanın bulunduğu hastalar için uygundur. Elektrik uyarısını vizüel kortekse ileterek fosfen algısı oluşturmak için, iç retinada önemli miktarda canlı RGC bulunmalıdır.¹⁴ Dolayısı ile bu implantasyonun uygulanabileceği retinal dejenerasyonlu hastalar, ileri evre RP, koroideremi ve ileri evre kuru YBMD'dir. Coğrafi atrofi ile ilgili, sistemin yapılabilirliğini ve potansiyel faydasını test etmek için bir ön klinik çalışma da yürütülmektedir.¹⁵

Hasta ve ailesinin implantasyondan olan beklentileri iyice anlaşılmalı, aletin potansiyel yararları ve sınırlılıkları kabul edilmelidir. Ayrıca hasta ve ailesinin, ayarlama ve rehabilitasyon süreçlerini yapabilecek durumda ve istekte olmaları çok önemlidir. Yapılacak oftalmolojik muayene bulguları, implantasyon için uygun sınırlarda olmalıdır; bunlar:¹³

- Hastanın görmesi ışık hissi derecesinde olmalı, kamera flash testi pozitif olmalıdır. Işık hissi şüpheli ise, yapılacak VER testi normal olmalıdır,

- Hastanın engelli olmadan önce, şekilleri görebilen bir görmesi olmalıdır,

- Şu anda üretilen implant tek tip ve standart ölçülerde olduğundan, dizinin maküla üstüne uygun pozisyonda yerleştirilebilmesi için, hasta 25 yaş ve üstü olmalı, bulbusun ön-arka uzunluğu 20,5-26 mm arasında bulunmalıdır,

- Eksternal coil ile implant coil arasındaki wireless iletişimi bozacak derecede ileri şaşılık ve nistagmus olmamalıdır,

- Sistemin parçalarını uygun ve emniyetli bir şekilde implante etmeye engel olacak derecede konjonktiva, sklera hastalıkları ve maküler stafilom bulunmamalıdır,

- Genel anestezi uygulamaya ve kullanılacak ilaçları almaya engel bir durum bulunmamalıdır.

5. Cerrahi Yöntem

Göz, skleral çevreleme ile birlikte yapılan pars plana vitrektomi ameliyatına benzer şekilde hazırlanır. Silikon bant ve alıcı implant coil, dört rektus kasının altından geçirildikten sonra, bandın uçları üst-nazal kadranda Watzke Sleeve ile bağlanır. Elektronik kutu üst-temporal kadrana, alıcı coil ise dış rektusun altında alt-temporal kadrana, daha önceden belirlenmiş limbus uzaklıklarına göre sütüre edilir. Pars plana vitrektomi, total arka hiyaloid soyulması ve eksizyonu, vitreus bazı temizliği yapıldıktan sonra, elektronik kablo ve ucunda bulunan epiretinal dizin, limbustan 3,5 mm uzaklıktan yapılan 5,2 mm'lik pars plana kesiden vitreus boşluğuna sokularak maküla üstüne yerleştirilir. Skleral insizyon sızdırmaz şekilde sütüre edildikten sonra dizin, maküla bölgesi üzerine getirilerek silikon matriks üzerinde bulunan delikten geçirilen bir çivi ile skleraya tutturulur (Resim 3). Ameliyatın değişik aşamalarında, elektronik parçaların hasarlanıp-hasarlanmadığını test etmek için özel bilgisayar sistemi ile empedans ölçümleri yapılır. Pars plana sklerotomileri kapatıldıktan sonra, elektronik case ve receiving coilin üstü perikart, allograft sklera veya otolog aponöz ile örtülerek, konjonktival iritasyon ve erozyon riski azaltılır. Tenon kapsülü ve konjonktiva sütüre edilir, intravitreal profilaktik antibiyotik verilerek ameliyat bitirilir.^{12,14,16,17}

6. Argus II ile İlgili Yapılmış Klinik Çalışmalar

Bu ürünün uygulanabilirliği ve emniyeti ile ilgili faz II klinik çalışmalar 2007-2009 yılları arasında yürütüldü. Daha önceden şekil görmesi olan 18-25 yaşlarındaki 30 hastanın kötü gören gözlerine implantasyon yapıldı ve implantın güvenilirliği 1. ve 3. yıllarda değerlendirildi.¹⁴ 2014 yılında, ortalama 6,2±0,9 yıllık takibi olan 30 hasta analiz edildi; 3 hastada implantın çıkartılması gerekmişti, kalan 27 hastanın 24'ünde ise implant fonksiyone idi.²

Yan etkiler, komplikasyonlar: Argus II epiretinal protez sistemi, implantasyondan 3 yıl sonra kabul edilebilir uzun süreli bir emniyet profili ve fayda gösterdi. Olguların %37'sinde toplam 23 ciddi yan etki vardı. Bunların %61'i cerrahiden sonraki ilk 6 ay içinde, %22'si ise 12 aydan sonra görüldü. En sık görülen ciddi yan etkiler; hipotoni, konjonktival açılma veya erozyon, endoftalmi idi. Bütün bu yan etkiler, standart oftalmik yaklaşımlarla tedavi edilebildi. Ameliyat sonunda profilaktik intravitreal antibiyotiklerin kullanılması, cerrahi tekniğin ve alet dizaynlarının modifikasyonu ile bu ciddi yan etkiler önemli derecede azaldı.^{13,14,18}

Normal gözlerin %47'sinde ora serrata ve pars planada anatomik varyasyonlar bulunur. Bu nedenle 5,2 mm'lik skleral kesiden dizin ve elektronik kablonun sokulması sırasında koroid/retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlar oluşabilir. Bu komplikasyonlar, sklero-koroidal kesi yapılmadan önce, pars plana ve ora serratanın oftalmik mikroskop ile değerlendirilmesiyle azaltılabilir (Resim 5).¹⁹

Vizüel fonksiyon testleri: Protezler ile oluşturulan görme seviyesi yetersiz olduğundan, standart görme fonksiyon testleri ile değerlendirilemezler. Hastalar objektif olarak; hedef

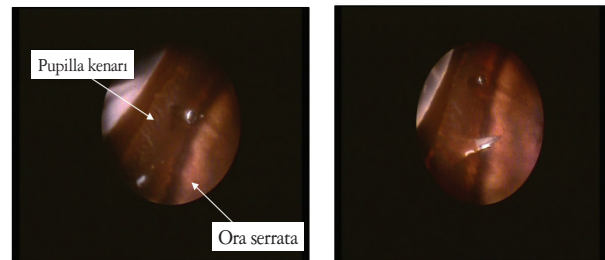
lokalisasyon (yüksek-kontrast kare lokalisasyon), hareket yönü, kafes görme keskinliği, harf tanıma, oryantasyon ve hareket testleri gibi özel geliştirilmiş bilgisayar tabanlı az görme testleri ile değerlendirilir. Argus II epiretinal protez sistemi çalışırken, bu testler ile tespit edilebilen performans oranları genel olarak arttı.¹⁴ Ortalama kafes görme keskinliği değerleri 1. ve 3. yılda 2,5 LogMAR olup, elde edilen en iyi görme keskinliği ise 1,8 LogMAR (20/1262 snellen) idi. Ameliyattan ortalama 19,9 ay sonra 21 hastada harf tanıma testi yapıldı. Bazı özelliklere göre oluşturulmuş harf grupları, sistem çalışırken %51,7-72,3 olguda, sistem kapalı iken %11,8-17,7 olguda doğru olarak okundu. Altı hasta, 0,9 cm'lik en küçük harfi 30 cm'den okuyabildi.² Oryantasyon ve hareket testleri, hastanın gerçek uzaysal durumlarındaki performansını değerlendirir ve kapalı ortamda yapılan "kapı bulma" ve "çizgi takip oryantasyon" testlerini içerir. Sistem çalışırken bu testler, sırasıyla %54,2 ve %67,9 oranlarında başarıyla yapıldı (sistem kapalı iken bu oranlar sırasıyla %19 ve %14,3 idi).¹⁴

FLORA testi (Functional Low-vision Observer Rated Assessment): Argus II retinal protezin, hastanın rutin günlük yaşamına olan etkilerini değerlendirir. İmplantasyondan 1 ay sonra, vizüel rehabilitasyon uzmanı hastalarla görüşerek, ev ortamındaki günlük yaşamlarında oryantasyon, hareket ve sosyal etkileşim gibi görevleri yapabilme yeteneklerini değerlendirdi. Sistemin, implante edilen hastaların hayat kalitesine olan etkileri, 1. yılda %80 ve 3. yılda ise %65,2 oranında pozitif ve orta-pozitif olarak bulundu (Resim 6).^{2,3}

7. Argus II Sistemi ile İlgili Mevcut Sorunlar

Henüz en iyi implantasyon adayını belirleyen ve kalan retinanın fonksiyonel kapasitesini tanımlayan uygun ve objektif testler yoktur. Yaşın, az görme süresinin ve RP'nin genetik tipinin implantasyon sonuçlarına olan etkileri henüz kesin olarak bilinmemektedir. Fakat yakın gelecekte adaptif optik optik koherens tomografilerin kullanıma girmesi, bu sorunların aydınlatılmasında faydalı olabilecektir.²

Sistemin elektronik parçalarının uzun süreli sağlamlığı ve uzun dönemde retinaya olan etkileri iyi bilinmemektedir. Elektronik kablo ve mikroelektrot dizin, uzun süre vitreus içindeki kimyasal ortamda kalacağı için, bunların performanslarında değişiklik olabilmesi mümkündür. Elektrik stimülasyonu sırasında dejenere retinanın hasarlanmaması için,



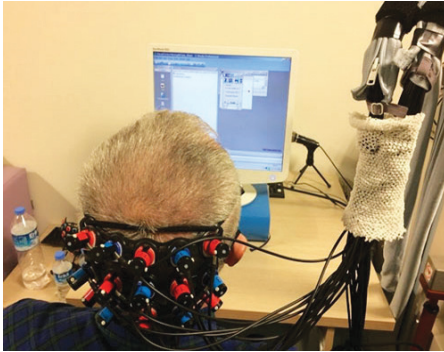
Resim 5. Skleral insizyondan önce, retroiridal bölgenin endoskopik olarak görüntülenmesi¹⁹

dizin tarafından oluşturulan ısının en aza indirilmesi ve uygun bir şekilde dağıtılması da önemli bir konudur.

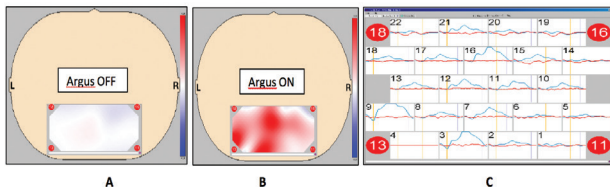
Hastalar, elektrik stimülasyonu ile oluşan fosfenleri, vizüel enformasyon olarak yorumlamayı öğrenmelidir. Hasta, gözlükte bulunan video kamera ile 20°'lik alanda bulunan objeleri lokalize edebilir. Bunu başarabilmek için hasta, göz hareketleri yerine, baş hareketleri ile etrafını taramalıdır. Bu ise zor ve öğrenilmesi gereken bir süreçtir.



Resim 6. Son evre retinitis pigmentosa hastasının Argus II retinal protez implantasyonundan 6 ay sonra basketbol potasını fark edebilmesi; belindeki siyah kutu "VPU'dur (Video Processing Unit) (cerrahi E.Ö. tarafından yapılmıştır)



Resim 7. fNIRS (functional near-infrared spectroscopy): Vizüel korteks uyarıldığı zaman, beyin korteksindeki oksijen ve deoksi hemoglobin arasındaki relatif değişiklikleri ölçerek, kortikal aktivite hakkında bilgi veren noninvasif optik bir yöntemdir²⁰



Resim 8. (A) Argus II sistemi çalışmadığı zaman (Argus OFF), oksipital korteks üzerinde fNIRS (functional near-infrared spectroscopy) ile saptanan aktivite. (B) Argus II sistemi çalıştığı zaman (Argus ON), oksipital korteks üzerinde fNIRS ile artan aktivite. (C) Mavi dalga: Argus ON, Kırmızı dalga: Argus OFF²⁰

Fonksiyonel MRG görüntüleme yöntemi ile sanal görme görevleri yapılırken hangi kortikal alanların aktive olduğu ve kullanıldığı görüntülenebilir. Fakat bu yöntemin, vücudunda metalik bir implant bulunan hastalarda kullanılmasının çeşitli zorlukları ve dezavantajları mevcuttur. Bu dezavantajlar; uygulanması kolay olan, kapalı bir ortam gerektirmeyen ve metal implantlar ile etkileşmeyen fNIRS'nin (functional near-infrared spectroscopy) geliştirilmesi ve kullanıma sokulmasıyla giderilebilir. Böylece, ameliyat sonrası daha iyi bir fonksiyonel değerlendirme ve daha rafine vizüel rehabilitasyon imkanları mümkün olabilir (Resim 7, 8).^{20,21}

8. Argus II ile İlgili Olası Gelişmeler

Normal gözde milyonlarca fotoreseptör bulunduğu düşünülürse, şu anda kullanılan dizinlerde çok az sayıda elektrot bulunur. Bu nedenle hastalar, henüz çevresi ile ilgili genel bir duyuya sahip değildir. Bu nedenle, Argus II sisteminin mevcut performansının artırılması gerekmektedir:

- Mevcut sistem; gözlük, VPU, pil, dijital kamera dizaynındaki gelişmeler, sisteme göz takip, termal algı ve derinlik bilgisinin ilavesi ile daha da iyi hale gelecektir.
- Yazılım, imaj ve sinyal işleme algoritmindeki gelişmeler, mevcut donanımda herhangi bir değişiklik yapmadan, görsel algıyı, oryantasyon ve mobilitayı daha da artırabilir.²² Bunlara ilaveten, donanımdaki gelişmelerle de görsel algının iyileşmesi ve görme alanının genişlemesi mümkündür.²³
- Kazanılmış imajın magnifikasyonu ve minimizasyonu görme keskinliğini daha da artırabilir. Elle tutulan kumanda ile imaj 0,4X ile 16X sınırlarında ayarlanabilir. 16 misli büyütme ile kafes görme testinde 20/200'e denk bir görme elde edildi; 4 misli büyütme ile de 2,3 cm büyüklüğündeki harfler 30 cm'den okundu.²⁴
- Yüz tanıma algoritmasının sisteme ilave edilmesiyle, 2-3 m mesafeden yüzü lokalize etmek mümkün olabilir.²⁵
- 3-D iğne elektrotların kullanıma girmesi ile, retinal nöral ağ stimüle edilirken, gerçek zamanlı olarak retina içinde gelişen elektrokimyasal olaylar da değerlendirilebilecektir.

Sonuç

Argus II epiretinal protez ile ilgili günümüze kadar yürütülen çalışmalar; RP, Koroideremi ve Coğrafi Atrofi gibi dış retina dejenerasyonu sonucu görmeleri ileri derece azalan hastalarda, kontrollü kronik elektrik stimülasyonunun uzun süreli emniyetini ve potansiyel faydalarını gösterdi. Yapay görme ile elde edilen bilgilerin bazı eksik parçaları, önceki deneyimler düşünülerek beyin tarafından doldurulur. Argus II sistemi dışındaki diğer çeşitli retinal protezlerle yapılan sınırlı klinik çalışmalarda da ümit verici sonuçlar elde edilmektedir. Fakat her tip protezin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Ön klinik çalışmaları yapılmakta olan kortikal implantlar ile, retinanın ve optik sinirin tamamen tahrip olduğu durumlarda hastaya yapay bir vizyon sağlanabilecektir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Emin Özmert, Umut Arslan, **Konsept:** Emin Özmert, **Dizayn:** Emin Özmert, Umut Arslan, **Veri Toplama veya İşleme:** Emin Özmert, Umut Arslan, **Analiz veya Yorumlama:** Emin Özmert, **Literatür Arama:** Emin Özmert, Umut Arslan, **Yazan:** Emin Özmert.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Kien TT, Maul T, Bargiela A. A review of retinal prosthesis approaches. *Int J Mod Phys.* 2012;9:209-231.
- Rachitskaya AV, Yuan A. Argus II retinal prosthesis system: An update. *Ophthalmic Genet.* 2016;37:260-266.
- Falabella P, Nazari H, Schor P. Argus II retinal prosthesis system. In: Gabel VP ed. *Artificial Vision: A Clinical Guide.* Springer, 2017:49-63.
- Chuang AT, Margo CE, Greenberg PB. Retinal implants: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:852-856.
- Asher A, Segal WA, Baccus SA, Yaroslavsky LP, Palanker DV. Image processing for a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007;54:993-1004.
- ORION Cortical visual prosthesis. Second Sight Medical Products, Sylmar, CA-USA.
- Khanna VK. *Retinal Prostheses. Implantable Medical Electronics.* Springer International Publishing Switzerland: 2016:393-408.
- Rao C, Yuan X-H, Zhang SJ, Wang QL, Huang YS. Epiretinal prosthesis for outer retinal degenerative diseases. *Int J Ophthalmol.* 2008;1:273-276.
- Coussa RG, Traboulsi EI. Choroideremia: a review of general findings and pathogenesis. *Ophthalmic Genet.* 2012;33:57-65.
- Luo YH, da Cruz L. The Argus II retinal prosthesis system. *Prog Retin Eye Res.* 2016;50:89-107.
- Argus II retinal prosthesis system-H110002. Last updated 13 Jan 2015. <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm343162.htm>. Accessed 7 Feb 2015
- Verlag AG. *Retina Implant.* In: Walter P, ed. *Care-Basics, Procedures and Follow-up* UNI-MED Bremen, London, Boston; 2014.
- Argus II Retinal Prosthesis System: Surgical Manual, Second Sight Medical Products, Inc. 2014.
- Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Handa J, Barale PO, Sahel JA, Stanga PE, Hafezi F, Safran AB, Salzmann J, Santos A, Birch D, Spencer R, Cideciyan AV, de Juan E, Duncan JL, Elliott D, Fawzi A, Olmos de Koo LC, Brown GC, Haller JA, Regillo CD, Del Priore LV, Ardit A, Geruschat DR, Greenberg RJ; Argus II Study Group. Long-term results from an epiretinal prosthesis to restore sight to the blind. *Ophthalmology.* 2015;122:1547-1554.
- Stanga P. Implantation of Argus II in patients with advanced dry AMD. Manchester Eye Hospital, U.K. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227498>
- Retinal Prosthesis: A Clinical Guide to Successful Implementation. Eds: Humayun MS, de Koo LCO, Springer; 2018.
- 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, Ardit 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.
- Rizzo S, Belting C, Cinelli L, Allegrini L, Genovesi-Ebert F, Barca F, di Bartolo E. The Argus II Retinal Prosthesis: 12-month outcomes from a single-study center. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:1282-1290.
- Özmert E, Demirel S. Endoscope-assisted and controlled Argus II epiretinal prosthesis implantation in late-stage retinitis pigmentosa: A report of 2 cases. *Case Rep Ophthalmol.* 2016;7:315-324.
- Özmert E, Baskak B, Arslantaş R, Kır Y, Kuşman A, Baran Z. Measurement of visual cortex activity with near-infrared spectroscopy after endoscope assisted Argus II epiretinal prosthesis implantation in retinitis pigmentosa patients. *Artificial Vision, The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen University - Germany;* 2017:14.
- Scarapicchia V, Brown C, Mayo C, Gawryluk JR. Functional magnetic resonance imaging and functional near-infrared spectroscopy: insight from combined recording studies. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:419.
- Humayun MS, Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, Filley E, Dagnelie G, Salzmann J, Santos A, Duncan J, daCruz L, Mohand-Said S, Elliott D, McMahon MJ, Greenberg RJ. Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;4566-4568.
- Ahuja AK, Yeoh J, Dorn JD, Caspi A, Wuyyuru V, McMahon MJ, Humayun MS, Greenberg RJ, Dacruz L. Factors affecting perceptual threshold in Argus II retinal prosthesis subjects. *Transl Vis Sci Technol.* 2013;2:1.
- Sahel J, Mohand-Said S, Stanga P, Caspi A, Greenberg R., Acubost: enhancing the maximum acuity of the Argus II retinal prosthesis system. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1389.
- Stanga P, Sahel J, Mohand-Said S, daCruz L, Capi A, Francesco M, Greenberg R; Argus II Study Group. Face detection using the Argus II retinal prosthesis system. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1766.