

# Retinal Protezler

## Retinal Prosthesis

Dilek GÜVEN<sup>1</sup>

Derleme

Editorial Review

### ÖZ

Çevreden görsel uyarıyı alan ve bunu işlemekten geçiren, fonksiyonel olarak etkili bir görsel cevap oluşturmak amacıyla hastalıklı retina bölgesini uyaran cihazlar olan retinal protezler konusunda çeşitli araştırma gruplarının farklı yaklaşımları bulunmaktadır. Bunlar; epiretinal, subretinal, suprakoroidal ve ekstraoküler olarak sınıflandırılabilir. Bu yazıda retinal protez konusunda yol almış önemli uluslararası retinal protez çalışma gruplarının yaklaşımları ve bu projelerin son durumları ele alınacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Retinitis pigmentosa, retinal implant, retinal protez, elektriksel uyarım, epiretinal implant, subretinal implant.

### ABSTRACT

Several research groups have different approaches for retinal prosthesis which are devices that receive environmental visual stimulus, process it and stimulate degenerated retinal area in order to produce a functionally efficient visual perception. These approaches can be classified as; epiretinal, subretinal, suprachoroidal and extraocular. In this paper, these approaches of several experienced international retinal prosthesis research groups and latest advances in their projects will be provided.

**Key Words:** Retinitis pigmentosa, retinal implant, retinal prosthesis, electrical stimulation, epiretinal implant, subretinal implant.

Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:17-23

### GİRİŞ

Retinal görsel protezler, kohlear implantların bir benzeridirler. Dejenere durumdaki fotoreseptörlerden gelen uyarıları atlayarak, retina gangliyon hücreleri ve/veya bipolar hücreleri doğrudan elektriksel olarak uyarırlar. Retinal protezin işlev görebilmesi için sağlıklı retina gangliyon hücrelerinin bulunması gerekir. Son evre retinitis pigmentosa (RP) hastalarının retinalarının postmortem morfometrik analizinde, iç nükleer hücrelerin %78.4'ünün, gangliyon hücrelerinin %29.7'sinin, fotoreseptörlerin ise sadece %4.9'unun korunduğu görülmüştür.<sup>1</sup> Görmeleri 0.1 ve altında olan neovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansı(YBMD) olgularında gangliyon hücrelerinin %93'ünün korunduğu, iç nükleer kat hücreleri sayısında ise %10 oranında artış olduğu tespit edilmiştir.<sup>2</sup> YBMD'ye bağlı coğrafik atrofi gözler de, hücre dağılımı bakımından normal kontrollerle kıyaslan-

dığında bir fark bulunmamıştır.<sup>3</sup> Bu önemli çalışmaların ışığında günümüzde, retinal protezler için endikasyonları; YBMD'ye bağlı diskiform skar, coğrafik atrofi ve RP oluşturmaktadır.

Son 15 yılda fonksiyonel retinal protez geliştirilmesi konusunda laboratuvar tasarımdan klinik uygulamaya kadar uzanan çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir.<sup>4-6</sup> Bunun sağlanmasında yapılan çok kapsamlı prelinik deneylerin önemli katkısı bulunmaktadır. Kullanılan model denekler arasında sıçan, tavşan, kedi, köpek, domuz ve maymun yer almaktadır.<sup>7</sup> Laboratuvar çalışmaları ve prelinik deneylerden elde edilen veriler ve tecrübelerle retinal implantların tasarımı geliştirilmiş, implantta biyo-uyumlu materyaller kullanılmış, elektriksel uyarım parametreleri tespit edilmiş ve fonksiyonel cevaplar elde edilebilmiştir.

Geliş Tarihi : 16/06/2010

Kabul Tarihi : 25/06/2010

Received : June 16, 2010

Accepted : June 25, 2010

1- Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, İstanbul, Doç. Dr.

1- M.D. Associate Professor, Şişli Eftal Training and Research Hospital 1.st Eye Clinic İstanbul/TURKEY  
GUVEN D., dkguven@hotmail.com

Correspondence: M.D. Associate Professor, Dilek GÜVEN  
Şişli Eftal Training and Research Hospital 1.st Eye Clinic İstanbul/TURKEY

Retinal protezler için tasarım geliştirilirken, normal görmesi olan gönüllülerde yapılan uyarım testlerinde yön bulma yeteneği için en az 60 elektrodun gerekeceği, öğrenme aşamasında hastaya refakat edilmesine ve denemelere ihtiyaç olduğu ön görülmüştür.<sup>8</sup> Uyarım çalışmalarını topluca ele alındığında, yüz tanıma, okuma ve yardımsız yürüme için retinal protezin 600-1000 piksele sahip olması gerektiği düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Tüm retina implantları prensip olarak bozulmuş dış retina hücrelerini atlayarak uyarım yapmaktadırlar. Bunun gerçekleşebilmesi için; proksimal retina hücrelerinin uzun ömürlü olmaları, uygun ve tekrarlanabilir görsel algının sağlanabilmesi, implantasyonun yapılabilir olması ve göz içinde sabit durması, göz içi cihazların biyoyumlu olması, implantlara yeterli enerji sağlanabilmesi, dayanılır bir ısı yayılımı olması ve implantın uzun dönemde işlevselliğini koruyabilmesi gereklidir.<sup>10</sup>

Yeni kuşak implantlarda aksamaların çoğunun göz dışında ve bulbusun üzerinde olmasına dikkat edilmekte ve intraoküler kısımda sadece mikroelektrot, mikrokablo ve gerekli elektronik şebeke üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu aşamada iç kısım dış kısım arasındaki bağlantının sağlanması ileri teknoloji gerektirmektedir. Epiretinal ve subretinal yaklaşımda kablo ile veya kablosuz induktif bağlantı veya optoelektronik bağlantı ile sağlanabilmektedir. Suprakoroidal yaklaşımda, cihaz skleradaki bir cebe yerleştirilmekte, ekstraoküler yaklaşımda ise, episkleral olarak yerleştirilmekte ve transskleral ve/veya transkoroidal uyarım uygulanmaktadır.

Araştırma kuruluşları ve üniversiteler gizliliğe çok önem vermektedirler. Rekabetin söz konusu olduğu retinal protez teknolojisi ile ilgili son gelişmeler genellikle basın bildirileri ve uluslararası kongrelerde sözlü veya poster sunusu olarak açıklanmaktadır.

## EPİRETİNAL YAKLAŞIM

### Doheny Göz Enstitüsü-Second Sight "Intraocular Retinal Prosthesis" projesi

Argus I olarak adlandırılan, 16 elektrottan oluşan epiretinal implant 2002-2004 arasında 6 RP'li hastaya implante edilmiş ve implantasyon sonrası çeşitli elektriksel uyarım testleri yapılmıştır.<sup>11,12</sup> Üç olguda, uygulanan testlerin %83'ünde klinik olarak başarılı cevap elde edilmiş ve bunun tesadüfi bir başarıdan daha iyi olduğu görülmüştür. Video kamera ile objelerin yerini bilme ve sayısını söyleme %77-100, üç objeyi ayırt etme %63-73, "L" harfinin köşesinin oryantasyonunu bilme %50-77, ve dört hareket yönünü bilebilme %40-90 oranında elde edilmiştir. Yapılan testler ayrıca, retinadan 500 mikrondan uzak olduğu optik koherens tomografi (OKT) ile gösterilebilen elektrotlar için retinaya yakınlığın eşik değeri ve impedansı belirlediği gösterilmiş, eşik değerin elektrot çapı ile ilintili olmadığı düşünülmüştür.<sup>13,14</sup> Retinanın uyarımı tekrarlanabilir algı şekilleri oluşturmak-

tadır ve uyarım amplitüdündeki artış fosfenlerin büyüklük ve şekline önemli bir değişikliğe yol açmaktadır.<sup>15</sup> Hastaların 4'ünde implantlar halen çalışır durumdadır, iki hasta kaybedilmiştir. Kaza sonucu ölen 73 yaşındaki hasta implantasyondan sonra bir yıl boyunca elektriksel olarak stimüle edilmiş ancak konjunktivada delik oluşumu ve kablonun dışarı çıkması nedeniyle kablo kesilmiş ve cihaz inaktif hale getirilmiştir. Postmortem histolojik çalışmada 4 yıllık implantasyondan sonra retinal katlarda ve hücrelerde hasar bulgusu görülmemiştir (Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2009-4583).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından da desteklenen Argus II retinal uyarım sisteminin Faz II çalışması, 18 yaş ve üzerindeki RP'li hastaları kapsamaktadır. Hastalar 3 yıl süre ile takip edilecektir. (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00407602>) Argus II modeli 60 (10x6) elektrot içermektedir (Resim 1). İmplant tamamen orbitada konumlanmakta, bir kısmı sklera üzerine ve serklyaj bant ile yerleştirilmekte, uyarım kısmı ise epiretinal bölgeye bir retinal çivi ile tespit edilmektedir. Bu implantlar, hastalarda ömür boyu çalışır durumda kalacak şekilde tasarlanmıştır. Dünyada uzun süreli olarak planlanmış tek çalışmadır, Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 merkezde, Meksika'da, Fransa'da, İngiltere'de ve İsviçre'de yürütülmektedir. Meksika ve Avrupa'da endikasyonlara dış retina dejeneresansı dâhil edilmiştir. İlk implantasyon 2006'da Meksika'da gerçekleştirilmiştir. Çalışma devam ederken implantlı hastalardan alınan olumlu sonuçlardan dolayı Food and Drug Administration (FDA) tarafından hastalara evde de cihazı aktif olarak kullanma izni verilmiştir. Ayrıca FDA 20 hastaya daha Argus II implantasyonuna izin vermiştir.

ARVO'nun 2009 toplantısında Humayun ve ark. tarafından 17 implantlı hastanın 14 aylık takip sonuçları sunulmuş, 5 olguda konjunktival erozyon, 4 olguda hipotoni, 3 olguda endoftalmi görülmüş ve 6 ay içinde bu komplikasyonlar tamamen düzelmiştir (ARVO-2009-4744). Bir başka yaklaşımla sklerotomi bölgesine skleral flep oluşturulup, üzeri otolog temporal fascia transplante edilmiş ve bu olgularda postop hipotoninin ve konjunktival erozyonun görülmediği belirtilmiştir (ARVO 2010-3048).

ARVO 2010'da Humayun ve ark. 2009 Aralık itibarıyla 32 hastaya 11 merkezde Argus II implante edildiğini, 4-38 ay olmak üzere ortalama 16 ay süreyle takip edildiklerini ve hastaların 22'si üzerinde testler yapıldığını açıklamışlardır. Oryantasyon ve mobilite testlerinde hastalar kapıya doğru yönelmişler, çizgi boyunca yürüyebilmişlerdir. Bu testler yapılırken sistemin açık olması durumu kapalı olması durumundan anlamlı olarak daha fazladır ve bu oranlar 24 ay süresince istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır. İmplantlı gözlerin her bir şekil için beşer kere olmak üzere paralel çizgiler, kareler ve basit harfler ile elektriksel uyarımıyla şekil görmenin sağlandığına dair deliller mevcuttur (ARVO 2010-3020).

ARVO 2010'da da Cruz ve ark.'nın çalışmasında siyah üzerine 600 puntoluk beyaz harfleri 30 cm uzaktan 22 hastaya gösterilmiş, olgular sistem açıkken anlamlı olarak daha fazla harf belirleyebilmişlerdir. Sekiz implantlı hastanın 2.5 yıllık takibinde karanlık adaptasyonlu flaş eşikleri kontrol edilmiş implante göz ile diğer göz arasında fark görülmemiş, implantın dejenerasyondan korunmuş olan fotoreseptörler üzerinde olumsuz etkiye sahip olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (ARVO 2010-3029).

### "Intelligent Medical Implants"(IMI)

IMI Learning Retinal Implant Sisteminde görsel arayüz, dijital kamerayı taşır, kamera görüntüyü kaydeder ve bilgiyi kablo ile cep işlemleyiciye gönderir<sup>16</sup> (Resim 2). Cep işlemleyici aynı zamanda pille çalışmaktadır. Burada işleme tabi tutulan bilgi kablo ile yeniden görsel arayüze gönderilir. Arayüz ile retinal uyarıcı arasındaki enerji ve bilgi aktarımı elektromanyetik bir yaklaşımla sağlanmaktadır. Görsel arayüz infrared (IR) bilgiyi IR ışık salıcı diyot ile iletebilir, retinal implant da IR alıcıya sahiptir. Bu yaklaşımın özelliği olan adaptif retina kodlayıcı, her bir hasta için uyarım parametrelerinin ayarlanmasını sağlamaktadır. İmplant elektrot dizinin taşıyan fleksibl bir film den oluşur retinaya özel bir retinal çivi ile tespit edilir. Klipsli olan bu tespit sayesinde implant değiştirilebilir veya yeniden yerleştirilebilir. Elektrot içeren dizin tenon altında skleraya yerleştirilmiş stimülasyon ünitesi ile bağlantılıdır. Bu üniteye bilgi ve enerji aktarımı kablosuzdur.

Akut testler 20 RP hastası üzerinde yapılmıştır: 19 hasta küçük, farklı renk ve şekillerde fosfen algılamışlardır.<sup>16</sup> Kronik testler 2005'ten beri devam etmektedir. IMI ve Hamburg Üniversitesi'nin oluşturduğu Alman Konsorsiyumu, görmeleri ışık projeksiyonu veya daha az olan retinitis pigmentosa 56-66 yaşlarında 4 hastaya 49 elektrot içeren cihazı implante etmişlerdir (ARVO-2008-1785/1786). Kablosuz olan implantın enerji transferini sağlayan sarmal ekstraoküler olarak skleraya yerleştirilmiştir. Postoperatif 18 ay boyunca takip edilmişlerdir. Floresein anjiyografide (FA) iki olguda damar görüntüsünde ve dizin yerleşiminde sadece minimal bir deği-

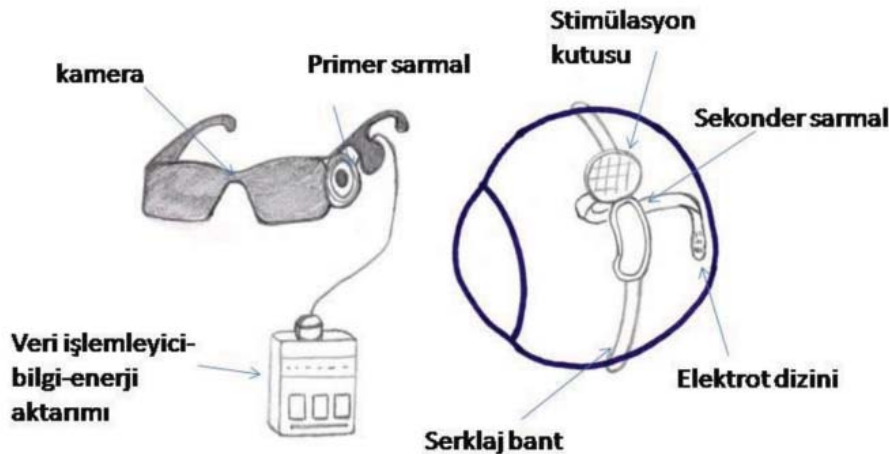
şiklik, bir olguda geçici ödem izlenmiştir. OKT ile retina ile elektrot yüzeyinin birbirlerine oldukça yakın oldukları izlenmiştir. Yirmi elektriksel uyarım seansı 12 ay süresince uygulanmıştır, vertikal, horizontal çizgi ve artı şekilleri ortalama %80 oranında hastalar tarafından algılanmıştır. Retinotopik persepsiyonlar ile elektrot dizini üzerinde aktive edilmiş elektrotlar korelasyon göstermiştir.

RP'li bir hastada implantasyon sonrası 4. aya kadar bilgisayar yoluyla kamera kullanmadan elektriksel stimülasyon ölçümleri yapılmış, testler sonucu tespit edilen thresholdlar 4 ay boyunca sabit seyretmiştir (ARVO 2009-4580).

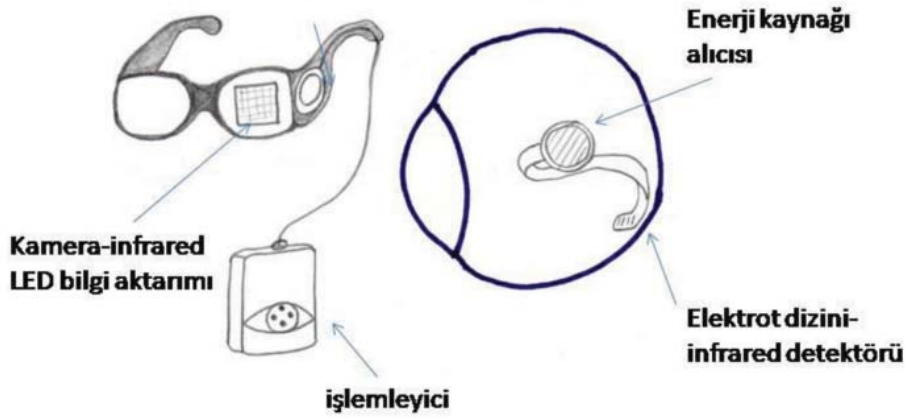
Avusturya'da Graz Medikal Üniversitesi ve Hamburg Üniversitesi tarafından yürütülen "IRIS PILOT - Extended Pilot Study With a Retinal Implant System" Faz II çalışması 2006'da başlatılmıştır, 2010 yılında bitirilmesi planlanan çalışmaya koroideremi, kon-rod distrofisi veya RP tanısı bulunan 30-79 yaşlarında görme alanı 40 dereceden dar, görme keskinliği 1/50'den az, glob uzunluğu 21-25 mm olan 20 hasta alınmaktadır. Temel amaç, hastaların implant yoluyla şekil tanıma durumlarının, stimülasyon parametrelerinin belirlenmesi, kamera kullanımı ve lokalizasyonun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00427180>).

### EPI-RET GmbH projesi

Enerji ve bilgi aktarımı göz dışından göz içindeki implanta indüktif bağlantı ile gerçekleşmektedir. Sistem; gözlüğe monte edilmiş transmitör (verici) bobin, lens kapsülü içine veya skleral sulkusa yerleştirilen alıcı bobin, alıcı çip, uyarıcı çip, mikrokablo, 25 adet platin uyarım elektrotlarını taşıyan dizin ve retina üzerine tespiti sağlayan iki adet retinal çividen oluşmaktadır (Resim 3). Elektrotlar üç halka üzerinde yerleştirilmiş, bu şekilde üç boyut elde edilerek retina üzerine daha iyi temas elde etmesi düşünülmüştür. Fakoemülsifikasyon, sonrasında vitrektomi yapılmakta ve perflorodekalin desteğinde epiretinal implant yerleştirilmektedir. Araştırmacılar öncelikle 24 prelinik deney ile mini-pig'lere başarılı implantasyonlar yapmışlardır.



Resim 1: Agrus II epiretinal protez.



**Resim 2:** Intelligent Medical Implants (IMI) epiretinal protez.

Kedilerde elektriksel retina uyarımı ile görme korteksinin lokal ve retinotopik aktivasyonu intrinsik sinyallerin optik görüntülenmesi ile kaydedilebilmiştir.<sup>17</sup>

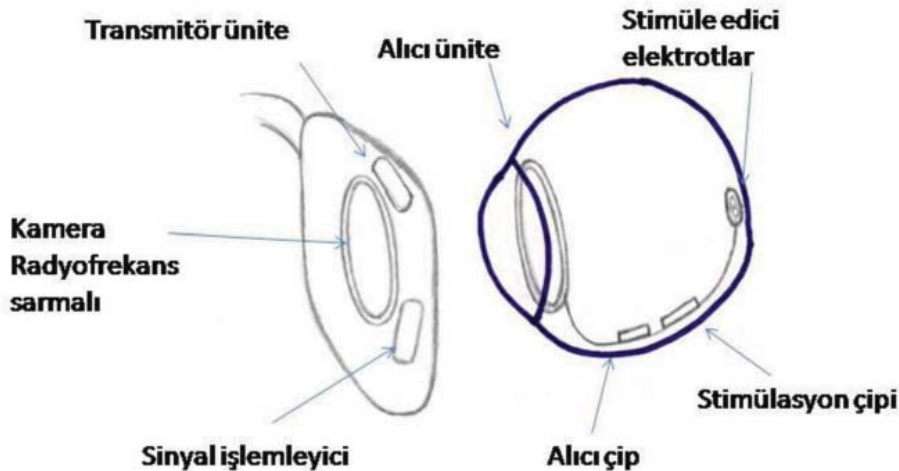
Üçüncü jenerasyon prototip olan EPİ-RET 3 cihazı Aachen ve Giessen’de görmeleri absolu-el hareketleri düzeyinde olan 6 RP’li hastaya implante edilmiş, protokol gereği 4 hafta sonra eksplante edilmiştir. İmplantlar, 7., 14. ve 27. günlerde birer saat aktifleştirilmiştir. Uyarım sırasında hastalar, değişik renk ve yoğunlukta nokta, yay veya çizgi gördüklerini ifade etmişlerdir.<sup>18,19</sup> Bu implant gözün duvarından herhangi bir kablonun geçirilmediği ilk implant olma özelliğini göstermektedir. Lens ekstraksiyonu ve pars plana vitrektomi cerrahisinden sonra implantasyon yapılan olguların birinde şiddetli steril hipopiyonlu bir enflamatuar cevap alınmış, birinde ise eksplantasyon sırasında oluşan retinal yırtık nedeniyle silikon tamponat gerekmiştir. Cihaz kısa dönemde biyoyumlu ve güvenli bulunmuştur. Bir hasta kanserden ölmüş, 5 hasta 2 yıl boyunca takip edilmiş, takipte görme seviyesi etkilenmemiş, GİB sabit seyretmiştir (ARVO 2010 3038/3022). İmplantasyon yapılan 6 hastaya bir gün önce, 4 hafta sonra ve eksplantasyon sonrası 5. ayda FA uygulanmıştır. Hafif epiretinal gliosis 6. ayda 2 hastada görülmüştür. Herhangi bir koroid neovaskülarizasyon

gelişimi izlenmemiştir.

İmplantasyon ve eksplantasyon sonrası histopatolojik değişikliklerin kontrolü için inaktif 25 elektrot içeren EPİRET3 protez 5 adet minipige implante edilmiştir (ARVO 2010-3028). Kapsüler alana alıcı sarmal yerleştirilmiş, stimülatör arka kutba epiretinal olarak retinal çivi ile tespit edilmiş ve 4 hafta sonra gözler enükle edilmiştir. İncelemede orta derecede kistik disagregasyon ve Müller hücrelerde orta derecede aktivasyon görülmüştür.

#### Minimal invasive retina implant (miRI)

Almanya’da Gerding Göz Araştırma Enstitüsü’nde Gerding tarafından geliştirilen bu yaklaşımda ön segmentte kapsüler bölgeye yerleştirilmiş intraoküler lens alıcı ve arka segmentte penetre olabilen elektrotlar taşıyan epiretinal mikroelektrot dizini mevcuttur. Bu dizin skleraya yerleştirilmekte ve zamanla elektrotlar sklerayı, koroidi ve retinayı penetre ederek vitreye kadar ulaşmaktadır. Amaçlanan hem cerrahinin daha kolay olması hem de elektrotlar ile hücrelerin yakın temasının sağlanmasıdır. Tavşan, domuz, maymun ve insan donör skleradaki uygulamalar başarılı bulunmuş, minimal retinal proliferatif değişiklik ve elektrot çevresinde fibröz reaksiyon izlenmiş, çevre retinanın korunduğu görülmüştür.<sup>20,21</sup>



**Resim 3:** EPİRET 3 epiretinal protez.

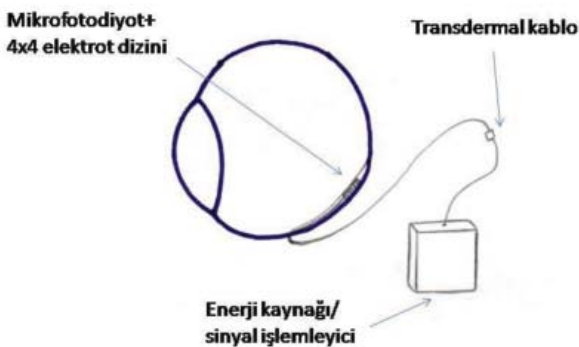
## SUBRETİNAL YAKLAŞIM

### Retina Implant AG

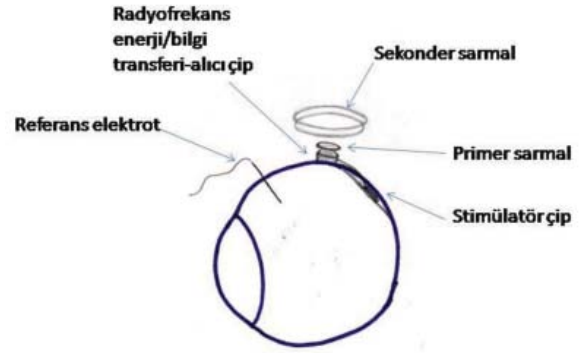
Güney Alman subretinal protez çalışması Tübingen Üniversitesi Göz Hastanesi'nce yürütülmektedir. Bu cihazın subretinal alandan retroauriküler alana bağlantısı bulunmaktadır (Resim 4). Subretinal olarak fovea komşuluğuna yerleştirilen implant, poliyimid kaplı silisyumdan oluşan 1500 mikrofotodiyot dizine (3x3x0.1mm), 4x4 olmak üzere 16 titanyum elektrottan oluşan ışığa bağımlı olmayan dizine ve amplifiye edici devreye sahiptir. Enerji ve sinyaller transkoroidal olarak implante edilmiş poliyimid folyodan almaktadır. Bu folyo da retroauriküler transdermal kabloya bağlı olup ucu ciltten dışarı uzanmaktadır. Enerji kaynağı retroauriküler bölgeye uzanan kablo yoluyla transdermal olarak sağlanmaktadır.

Bu implant transorbital/transkoroidal bir cerrahi yaklaşımla 8 RP'li hastaya implante edilmiştir. İnternal tamponat olarak silikon kullanılmıştır. Yedi hastanın altısında cihaz protokol gereği 4-5 hafta sonra eksplante edilmiştir, bir hasta eksplantasyona razı olmamıştır. Takip süresi boyunca implantlar sabit kalmıştır. İmplantasyondan sonra göz hareketleri aşağı bakış, addüksiyon ve abdüksiyon minimal kısıtlılık göstermiştir.<sup>22</sup> FA'da 5 hastada retinal iskemi, mikroanevrizma oluşumu, mikrofotodiyot dizini ve direkt uyarım bölgelerinde hipofloresans tespit edilmiştir. Bir hastada maküler ödem gelişmiştir. Bir gözde implant üzerinde hafif venöz dilatasyon, küçük retinal neovaskülarizasyon izlenmiştir. Dört hastada direkt elektriksel uyarım ile şekil algılama, iki hastada mikrofotodiyot dizini uyarımı yoluyla görsel algılama tespit edilmiştir. Çipin SLO mikropimetrisinde 100-400 um çapında tek ışık noktaları algılanabilmiş, bu da hastanın siyah masa üzerinde beyaz tabağı belirlemesini sağlamıştır. Otuz yıldır kör olan bir olguda ise güven sınırları içerisinde yapılan elektriksel uyarıya herhangi bir cevap alınamamıştır. Anjiyografide izlenen perfüzyon değişiklikleri fonksiyonel sonuçlar ile korelasyon göstermemiştir. İmplant edilen 3 hasta, yapılan testler sonunda 62 cm'den 8cm yüksekliğindeki U, C, O, I, L, Z, V gibi tek harfleri okuyabilmişlerdir (ARVO 2009-4581).

2005'te başlatılan Retina Implant pilot çalışması, 18-75 yaşlarında 15 RP hastasını kapsayacaktır. ARVO 2010'daki sunumlarında Zrenner, Bartz, Schmidt ve ark.



Resim 4: Retina Implant AG system subretinal protez.



Resim 5: Suprakoroidal transretinal stimülasyon sistemi (STS).

toplam 11 implantlı olgularının bulgularını açıklamışlardır. Transkoroidal mesafeye radyodiyatermi uygulanarak kanamaya neden olmadan yön gösterici folyo kullanılarak subretinal implant yerleştirilmiştir. Çip üzerindeki her bir elektrot bir subretinal yükselticiye bağlı komşu fotodiyotu uyaran ışıkla kontrol edilmiştir. Protokol gereği eksplantasyon 8'inde 30 gün, 3'ünde 3 ay sonra yapılmıştır. Bir olgu eksplantasyonu kabul etmemiş ve 4 yıl boyunca takip edilmiştir.

### The Boston Retinal Implant

Önceki yaklaşımları epiretinal olan araştırmacıların yeni subretinal yaklaşımı "Version III" olarak adlandırılmıştır.<sup>23</sup> İmplantın büyük kısmı göz dışına yerleşmektedir. Aksamaların yerleştirildiği materyal poliyimittir. On beş elektrotluk subretinal implantın, iridyum oksit elektrotları daha küçüktür, teorik olarak daha fazla yük taşıyacaklardır. Her bir elektrot ayrı ayrı kontrol edilebilmektedir. Tavşanda yapılan prelinik çalışmalarda katodal uyarımın daha düşük eşik değer ve daha lokalize algı sağladığı gösterilmiştir. Akut uyarım çalışmasını epiretinal elektriksel uyarım ile yapan grup, kör hastalarda eşik yük yoğunluğunun normal görmesi olan gönüllülerden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>24</sup> Akut uyarım sonrası karsinoma nedeniyle ekzentasyon yapılan gözün histopatolojik incelemesinde uyarım bölgesinde şişmiş fotoreseptör iç ve dış segmentleri izlenmiş ve özellik teşkil etmediği belirtilmiştir.

Prelinik çalışmada, minipiglere ikisi aktif, 10'u inaktif yeni kuşak retinal protez, subretinal ve sarmalı perilimbal olacak şekilde implante edilmiştir (ARVO 201-3052). Uygulamanın rahat olduğu belirtilmekle birlikte sarmalın veya elektronik kutunun ekstrüzyonu, retinal inkarasyon, anesteziye bağlı ölüm gibi komplikasyonlar görülmüştür. Aktif olan 2 implant 2 ay boyunca in vivo olarak fonksiyonel bulunmuştur.

### Optoelektronik Retinal Protez

Stanford Üniversitesi'nde Palanker, Stanford Üniversitesi'nden Blumenkratz ve arkadaşlarının yürüttüğü proje, ışık enerjisinin doğrudan elektrığe döndürülmesine dayanan optoelektronik bir sistemdir.<sup>25</sup> Bu yaklaşımda implant subretinal mesafeye yerleştirilmektedir

ancak, bu sistem epiretinal yaklaşımda da kullanılabilir özelliktedir. Bu sistem dağıntık yerleştirilebilme ve yüksek rezolüsyon özelliklerine sahiptir.

Gözlüğe monte edilmiş infrared projeksiyon sistemi vardır. İmplant edilmiş olan fotodiyotları aktive eder. Gözlük saydam normal ışığa geçirgen olduğu için bu sistem, fosfen persepsiyonu korunmuş olan görüşün takviyesi için kullanılabilir. Sistemde bulunan anında takip etme özelliği ile çip üzerindeki belli noktalar moniterize edilebilmektedir. İmplant 10 derecelik bir görme alanı kaplarken, projekte edilen IR imaj 30 derecelik bir alanı kapsamaktadır ve göz hareketlerinden etkilenmemesi beklenmektedir. Elektrotlar ile hücrelerin daha yakın olması için geliştirilen tasarımda dizin üzerinde bulunan porlar veya ince sütunların varlığı hücre migrasyonunu sağlamaktadır.<sup>26</sup>

### The Australian Vision Prosthesis Group (AVPG)

New South Wales Üniversitesi'nden Suaning ve ekibinin üzerinde çalıştıkları epiretinal görsel protez, 14 elektrodu aynı anda ayrı ayrı uyarım kapasitesindedir ve elektrotlar hegzagonal bir geometri ile yerleştirilmiştir.<sup>27</sup> Her bir uyarım noktasını çevreleyen hegzagonal bir elektrot matriksi bulunacak ve nöral retinada akımın yayılımının sınırlanmasına yardım edecektir. Böylece aynı anda birçok odağa birbirinden bağımsız bir şekilde yük gönderilebilecektir. Araştırmacılar, kedilerde suprakoroidal mesafeye yerleştirilen değişik yapılandırmadaki elektrotlar ile yapılan çalışmada görme korteksinden farklı lokalizasyon büyüklüğü ve derecesinde elektriksel olarak uyarılmış potansiyeller kaydedebilmiştir.<sup>28</sup>

### SUPRAKOROIDAL YAKLAŞIM

#### Japon Osaka Üniversitesi projesi

Bu yaklaşımda suprakoroidal bölgede anodik uyarıcı elektrot, vitrede katodik elektrot bulunmaktadır (Resim 5). Bu yaklaşımın avantajları; vitreoretinal ameliyata gerek olmaması, elektrotların doğrudan retinaya temas etmemesi, elektrotların yerinin değiştirilebilmesi veya yenilenebilmesi ve geniş bir retinal alanın uyarılabilmesidir.<sup>29</sup> Dezavantajları ise; uzaysal rezolüsyonun sınırlı olması, elektrotların uzakta olması, retina ile temas olmaması nedeniyle daha yüksek akım gerekliliğidir.

Araştırmacılar deneyleri rat, tavşan ve kedi üzerinde yapmışlardır. Kedi deneyleri sonrasında minimal suprakoroidal transretinal uyarım ile uyandırılan retinal eksitasyonun uygun bir şekilde lokalize edilebildiği görülmüştür, parmak sayma düzeyinde bir uzaysal rezolüsyonun elde edilebileceği sonucuna varılmıştır. Tavşan retinal dejenerasyon modelinde, dejenere retina bölgesinden fokal ERG ile cevap alınmazken, STS ile elektriksel olarak uyarılmış kortikal potansiyel kaydedilebilmiştir (ARVO 2008-3024).

Sadece ışık hissi olan retinitis pigmentosalı 2 hastada suprakoroidal-transretinal stimülasyon (STS) ile fosfen oluşumu incelenmiştir.<sup>30</sup> Stimulus iki komşu kanaldan iletilildiğinde iki izole fosfen veya halter şekilli fosfen algısı oluşmuştur.

Preklinik çalışmada mikroelektrod dizin ve ekstraoküler mikroelektrik cihaz içeren STS sistemi 2 köpeğin gözüne implante edilmiştir (ARVO 2010-3023). Skleral cebe 9 elektrotluk dizin yerleştirilmiş, referans iğne elektrot vitreye iletilmiş, ekstraoküler kısım subkütan olarak sağ temporal kas üzerine yerleştirilmiştir. Bir ay sonra da elektriksel olarak testler yapılmış ve cihazın çalıştığı ve klinik olarak ciddi komplikasyonun olmadığı bildirilmiştir.

### EKSTRAOKÜLER YAKLAŞIM

#### "Micro Electrode Array" (MEA) Mikro-elektrot dizini

Güney Kore projesidir. Silikon-poliyimid hibrid bükülebilir mikroelektrot dizini ile elektriksel uyarım öngörülmektedir.<sup>31</sup> İmplant edilebilir uyarım sistemi eksternal ve internal parçalardan oluşmaktadır. Dış parça, batarya şarj etmek ve parametreleri iletmekte kullanılmaktadır. Elektrotlar epiretinal veya subretinal olarak yerleştirilebilir. Mikron büyüklüğünde silikon çiviler ile tespit edilmektedirler. Tavşanlarda 2 yıllık çalışmalar sonrasında sistemin biyo-uyumlu olduğu, elektriksel olarak uyarılmış kortikal cevabın alınabildiği görülmüştür. Suprakoroidal implantasyon sonrası 4 hafta boyunca tavşanlarda optik koherens tomografi ile implantın sabit durduğu tespit edilmiştir.<sup>32</sup>

#### Australian Bionic Eye Foundation

Sidney'de Prince of Wales Hastanesi'nden Chowhudry'in yürüttüğü bu projede, RP'li hastalarda perifer görme alanını genişleterek oryantasyon ve mobiliteye yardımcı olmak amaçlanmaktadır. Episkleral olarak, 18 elektrotluk beyin sapı implantı yerleştirilmektedir. Cerrahi olarak kolaylık sağlamasına rağmen hedef hücreler ile elektrotlar arası mesafenin fazla oluşu, bunun düşük rezolüsyona yol açması ve daha yüksek yük gerektirmesi dezavantajları gibi görünmektedir. Kontakt lens, bilye ve disk şeklindeki elektrotları subtenon mesafede sklera üzerine yerleştirilerek yapılan elektriksel uyarım ile ışık hissi olmayan RP'li hastaların bazıları fosfen algılayabilmiş, bazıları ise cevap alamamıştır.<sup>33</sup> Kedilerde sklera üzerinden 1 mm ve 3 mm'lik elektrotlar ile yapılan retinal stimülasyon ile korteksten elektriksel olarak uyarılmış potansiyeller kaydedilmiştir.<sup>34</sup>

Kör insanlara tekrar görme yeteneği kazandırabilmek için kortikal, optik sinir ve retinal protezler alanında yıllardan beri çalışmalar yapılmıştır ve devam etmektedir. Eski yaklaşımlar geliştirilerek insanlara implantasyon serileri başlamıştır ve bu implantlar yakın zamanda ticari olarak temin edilebilir hale gelecektir. Bu durumda; elde

edilecek görsel algılar henüz oldukça dar ve sınırlı olacaktır için, hastaların oryantasyonu ve hareket edebilmeleri, implantasyon öncesi ve sonrası eğitimleri ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi konuları daha fazla önem kazanmaya başlayacaktır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, et al.: Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1634-1639.
2. Kim SY, Sadda S, Pearlman J, et al.: Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina.* 2002;22:471-477.
3. Kim SY, Sadda S, Humayun MS, et al.: Morphometric analysis of the macula in eyes with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Retina.* 2002;22:464-470.
4. Güven D.: Yapay göze doğru. *T K Oftalmol.* 1998;7:214-221.
5. Güven D, Weiland JD, Humayun MS.: Retinal protezler. *Ret-Vit.* 2005;13:247-256.
6. Güven D. Retinal protezler. In: Önoğlu M, Evren Ö, Özdemir Y, Aslan Ö, Atilla H, Gürdal C ve ark. Eds. *TOD. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu Retina: Güncel tanı ve tedavi.* 2008;189-206.
7. Bertschinger DR, Beknazar E, Simonutti M, et al.: A review of in vivo animal studies in retinal prosthesis research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1505-1517.
8. Dagnelie G, Keane P, Narla V, et al.: Real and virtual mobility performance in simulated prosthetic vision. *J Neural Eng.* 2007;4:92-101.
9. Dagnelie G.: Psychophysical evaluation for visual prosthesis. *Annu Rev Biomed Eng.* 2008;10:339-368.
10. Gerding H.: A new approach towards a minimal invasive retina implant. *J Neural Eng.* 2007;4:30-37.
11. Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, et al.: Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res.* 2003;43:2573-2581.
12. Yanai D, Weiland JD, Mahadevappa M, et al.: Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:820-827.
13. Mahadevappa M, Weiland JD, Yanai D, et al.: Perceptual thresholds and electrode impedance in three retinal prosthesis subjects. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2005;13:201-206.
14. de Balthasar C, Patel S, Roy A, et al.: Factors affecting perceptual thresholds in epiretinal prostheses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:2303-2314.
15. Nanduri D, Humayun MS, Greenberg RJ, et al.: Retinal prosthesis phosphene shape analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008;1785-1788.
16. Hornig R, Zehnder T, Velikay-Parel M, et al.: The IMI retinal implant system. In: Humayun MS, Weiland JD, Chader G, Greenbaum E, eds. *Artificial Sight, Basic Research, Biomedical Engineering, and Clinical Advances.* New York: Springer. 2007;111-128.
17. Alteheld N, Roessler G, Walter.: Towards the bionic eye-the retina implant: surgical, ophthalmological and histopathological perspectives. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97:487-493.
18. Mokwa W, Goertz M, Koch, et al.: Intraocular epiretinal prosthesis to restore vision in blind humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008;1:5790-5793.
19. Roessler G, Laube T, Brockmann C, et al.: Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3003-3008.
20. Gerding H, Benner FP, Taneri S.: Experimental implantation of epiretinal retina implants (EPI-RET) with an IOL-type receiver unit. *J Neural Eng.* 2007;2:38-49.
21. Gerding H.: Development of a minimally invasive retinal implant system. *Ophthalmology.* 2008;115:463-473.
22. Besch D, Sachs H, Szurman P, et al.: Extraocular surgery for implantation of an active subretinal visual prosthesis with external connections: feasibility and outcome in seven patients. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1361-1368.
23. Rizzo JF 3rd, Wyatt J, Loewenstein J, et al.: Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with microelectrode arrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:5355-5361.
24. Rizzo JF, Snebold L, Kenney M.: Development of a visual prosthesis. A review of the field and an overview of the Boston Retinal Implant Project. In: J Tombran-Tink, CJ Barnstable, J F Rizzo III, eds. *Visual Prosthesis and Ophthalmic Devices-New Hope in Sight.* Totowa New Jersey, Humana Pres. 2007;71-93.
25. Loudin JD, Simanovskii DM, Vijayraghavan K, et al.: Optoelectronic retinal prosthesis: system design and performance. *J Neural Eng.* 2007;4:72-84.
26. Butterwick A, Huie P, Jones BW, et al.: Effect of shape and coating of a subretinal prosthesis on its integration with the retina. *Exp Eye Res.* 2009;88:22-29.
27. Wong YT, Dommel N, Preston P, et al.: Retinal neurostimulator for a multifocal vision prosthesis. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2007;15:425-434.
28. Wong YT, Chen SC, Seo JM, et al.: Focal Activation of the Feline Retina via a Suprachoroidal Electrode Array. *Vision Res.* 2009;6.
29. Fujikado T, Sawai H, Tano Y.: Artificial vision: Vision of a newcomer. In: Humayun MS, Weiland JD, Chader G, Greenbaum E, eds. *Artificial Sight, Basic Research, Biomedical Engineering, and Clinical Advances.* New York: Springer. 2007;31-45.
30. Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, et al.: Evaluation of phosphene elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:1411-1419.
31. Seo J, Zhou J, Kim E, et al.: A Retinal Implant System Based on Flexible Polymer Microelectrode Array for Electrical Stimulation. In: J Tombran-Tink, CJ Barnstable, J F Rizzo III, eds. *Visual Prosthesis and Ophthalmic Devices-New Hope in Sight.* Totowa New Jersey, Humana Pres. 2007;107-119.
32. Kim ET, Kim C, Lee SW, et al.: Feasibility of Micro Electrode Array (MEA) Based on Silicone-Polyimide Hybrid for Retina Prosthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;5.
33. Chowdhury V, Morley JW, Coroneo MT.: Development of an extraocular retinal prosthesis: Evaluation of stimulation parameters in the cat. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006;34:59-68
34. Chowdhury V, Morley JW, Coroneo MT.: Development of an extraocular retinal prosthesis: evaluation of stimulation parameters in the cat. *J Clin Neurosci.* 2008;15:900-906.