

Retinal Protezler

Retinal Prosthesis

Dilek GÜVEN¹, James D. WEILAND², Mark S. HUMAYUN³

ÖZ

Görsel protezler, korteks, optik sinir, epiretinal veya subretinal yerleşimli olabilirler, görme yolunun çeşitli bölgelerinde sinirlerin elektriksel uyarımını sağlarlar. İşitme ile ilgili olarak kohlear implantların başarılı sonuçları, körlüğe yol açan retinitis pigmentosa ve yaşa bağlı makula dejeneresansı gibi dış retinal katların harap olduğu, ancak iç retinal katların kısmen korunmuş durumlarda, mevcut potansiyelin kullanılarak elektriksel uyarılarla yararlı görmenin sağlanabileceğini düşündürmektedir. Bu bölümde, retinal protezler, mevcut yaklaşımlar ve yeni gelişmeler ele alınmaktadır.

Ret-Vit 2005;13: 247-256

GİRİŞ

Retinitis pigmentosa (RP) ve yaşa bağlı retina dejenerasyonu (YBMD) gibi hastalıklardan dolayı olan fotoreseptör kaybı, özellikle gelişmiş ülkelerde körlüğün en önemli nedenlerindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ortalama 1.3 milyon insan, görmelerini RP veya YBMD sebebiyle kaybetmiş bulunmaktadır¹. RP, ABD'de 100,000 dünya çapında 1.5 milyon insanı etkilemektedir. RP'nin görülme sıklığı, canlı doğumda 1/3500 olarak bildirilmiştir². Gelişmiş ülkelerde YBMD 60 yaş üstü, RP 50 yaş altı en önemli körlük nedenidir. Dünya genelinde körlüğün en sık üç nedeni katarakt, trahom ve glom olmakla birlikte, tahminen 10 milyon insan RP veya YBMD gibi bir dejeneratif retina hastalığına bağlı olarak körlük geliştirmiştir. Türkiye'de RP ve YBMD ile ilgili kesin görülme sıklığı değerleri bulunmamakla birlikte, bazı araştırmalar fikir verebilmektedir. Görme engelli okullarında, 962 çocuğun göz taramasında %28.1 oranında makulo-retinopatinin tespit edildiği rapor edilmiştir³. Bir merkez referans hastanenin retina servisine 12 yıl boyunca başvuran olguların tanılarının retrospektif incelenme-

sinde, 5700 hastanın, %13.5'inde YBMD saptanırken, herediter ve konjenital retinal hastalıkların yüzdesi %6.6 olarak bulunmuştur⁴. Bir diğer çalışmada, az görenlere yardım aletlerinden faydalanmak için başvuran 121 hastanın %49.6'sında makula dejenerasyonu ve %4.1'inde RP saptanmıştır⁵. Yurdumuzda akraba evliliklerinin sıklığı, RP gibi herediter retina hastalıklardan dolayı az görme veya körlüğün görülme sıklığını arttırmaktadır. YBMD ise, yurdumuzda yaşam süresinin, okur-yazarlığın artması ve hastaların daha bilinçli olmaları sonucunda, önmüzdeki yıllarda görülme sıklığı gitgide artan potansiyel bir görme sorunu olarak karşımıza çıkacaktır.

2020'li yıllarda 2.95 milyon Amerikalının neovasküler YBMD veya jeografik atrofi geliştireceği tahmin edilmektedir⁶. A.B.D'de 2000 yılı itibarıyla 937,000 legal kör bulunurken 2.4 milyon kişi ise az görenleri oluşturmakta, körlerin %54'ünde YBMD bulunmaktadır⁷. Bu bulgular dikkate alındığında, soruna kısa süre içinde çözüm bulma çabaları oldukça yoğunlaşmıştır. Gen tedavisi ve ilaç tedavileri önleyici veya tedavi edici yönde umut veren çalışmalar olmakla birlikte,^{9,10} fotoreseptörlerin büyük oranda kaybedildiği durumlarda, kör bireylere görme sağlama konusunda görsel protezler, çok önemli bir yaklaşım olarak görünmektedir.

Elektriksel uyarım, sağırılık, Parkinson hastalığı tremoru ve kronik geçmeyen ağrı gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda güvenli ve etkili bir tedavi metodu olarak görülmektedir. Sinir hücrelerinin güvenli uyarımı, periferik sinir, serebral korteks ve omurilikte çalışılmıştır. Bu çalışmalar, sinire zarar vermeden sinir hücrelerinin etkili bir şekilde uyarılmasında kullanılan materyal ve metodları ortaya koymuştur. Kohlear implantlar, hasarlı duyu hücrelerini atlayarak kalan sağlam işitme sistemini elektriksel olarak uyarmakta ve sağır hastanın konuşmaları anlamasını sağlamaktadır.

Geliş Tarihi : 08/07/2005

Kabul Tarihi : 29/07/2005

Received : July 08, 2005

Accepted: July 29, 2005

- 1- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Göz Kliniği, Ankara, Op. Dr.
- 2- Doheny Retina Enstitüsü, Keck Tıp Fakültesi, Güney Kaliforniya Üniversitesi, Los Angeles, Kaliforniya, ABD, Yard. Doç Dr.
- 3- Doheny Retina Enstitüsü, Keck Tıp Fakültesi, Güney Kaliforniya Üniversitesi, Los Angeles, Kaliforniya, ABD, Prof. Dr.

- 1- M.D. Ankara Numune Education and Research Hospital 3. Eye Clinic, Ankara, Turkey GÜVEN D., dkguven@hotmail.com
- 2- M.D. Associate Professor, South California University Keck Medical Faculty Department of Ophthalmology Doheny Retina Institute L. Angelese, ABD WEILAND J.D.
- 3- M.D. Professor, South California University Keck Medical Faculty Department of Ophthalmology Doheny Retina Institute L. Angelese, ABD HUMAYUN M.S.

Correspondence: M.D. Dilek GÜVEN

Ankara Numune Education and Research Hospital 3. Eye Clinic, Ankara, Turkey

GÖRSEL PROTEZLER

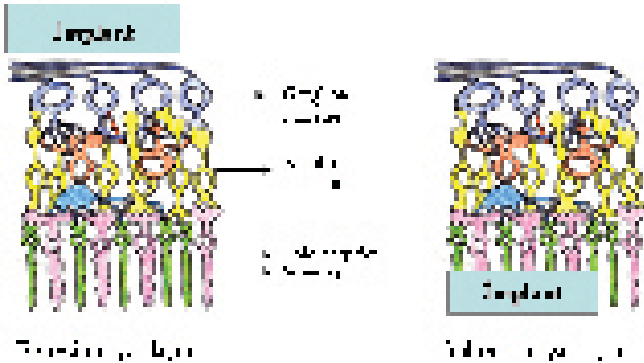
Görsel protezler, görme sisteminin sınırlarını elektriksel olarak uyarırlar. Genel olarak üç başlıkta sınıflandırılabilirler:

1. Retinal protez
2. Optik sinir protezi
3. Görme korteksi protezi

Retinal protezler de, epiretinal, ve subretinal olarak iki başlıkta incelenebilir. (Resim 1) Epiretinal protezler, retina iç limitan membran yüzeyine yerleştirilmektedirler. Bu konuda başlıca:

1. Doheny Retina Enstitüsü'nde, Mark Humayun,
2. Harvard/ Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT), Joseph Rizzo,
3. Alman Konsorsiyumu'nda (EPI-Ret projesi), Rolf Eckmiller ve Martin Stieglitz

çalışmaktadır. Çok merkezli yürütülen EPI-Ret projesinde, epiretinal yaklaşımla, pars plana vitrektomiye takiben esnek poliyimid temelli, kaplaması silikon ve "parylene" ile oluşturulan elektronik implant vitreusa iletilerek, iç limitan membran üzerine tespit edilmektedir¹⁰⁻¹². Humayun ve Rizzo gruplarının çalışmaları ileride daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.



Resim 1: Solda, epiretinal elektrot dizisinin, sağda ise subretinal elektrot dizisinin iç retinal katlar ile ilişkisinin şematik görünümü izlenmektedir.

Subretinal protez konusunda:

1. Optobionics'de, Alan Chow,
2. Alman Konsorsiyumu'nda, Eberhart Zrenner çalışmaktadır.

Subretinal yaklaşımda implant retina pigment epitel ile retina arasında oluşturulan boşluğa yerleştirilmektedir. Optik sinir protezi konusunda da, Belçika'dan Claude Veraart ve grubu araştırmalarda bulunmaktadır. Dört elektriksel temas yüzeyi, kelepçe tarzında optik sinire uygulanmış ve postoperatif 4. ayda hasta, elektriksel uyarıma bağlı, renkli fosfen algılayabilmiştir¹³. İntrakraniyal optik sinir çevresi yerine, yeni bir teknikte elektronik implant, transkonjunktival yol vasıtasıyla intraorbital optik sinir çevresine yerleştirilmiş, stimülasyon sonrasında RP'li olguda görme hissi ve kortikal elektriksel olarak uyarılmış cevap (EER) potansiyelleri tespit edilmiştir¹⁴.

Görme korteksi protezleri konusunda:

1. Dobbelle Enstitüsü'nde, William Dobbelle araştırmalarına devam etmektedir. Implante edilen 8x8 elektrotluk kortikal implantın, kör olan hastanın 20 yıldır dolaşabilmesini, basit işleri yapabilmesini, parmak sayabilmesini ve büyük harfleri seçebilmesini sağladığı bildirilmiştir¹⁵.
2. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde, W. Heetdeers,¹⁶
3. Utah Üniversitesi'nde, R.A. Norman,¹⁷
4. Michigan Üniversitesi'nde, A.C. Hoverer, K.D. Wise diğer araştırmacılar¹⁸.

RETİNAL PROTEZLER

Elektronik retinal protez, imajı alır, bunu elektriksel paterne (şekle) dönüştürür ve bu patern görme sisteminin nöronlarına uygulanır. Elektrot bölgesinden retinaya uygulanan kontrollü elektriksel pulslar, aktif elektroda karşılık gelen bölgede ışık noktası (fosfen) algılanmasını sağlar. Resim elemanları, piksel olarak adlandırılır. Bir elektrot, bir elektrofosfen gelişimine neden olmaktadır. Elektrot paternleri yoluyla elektriksel uyarım ile hastanın birçok ışık noktasını görmesi, bunları bir araya getirerek imaj görmesi mümkün olur.

Optik sinir ve kortikal implantlarla kıyaslandığında, cerrahi morbidite ve mortalite daha azdır. Postoperatif takibi ve muayenesi daha kolaydır. Retinal yaklaşım, mevcut proksimal fizyolojik görme yolunun yeniden aktif hale gelmesini sağlar, ancak sadece dış retina patolojilerinde etkili olabilir. Optik sinir protezi de, sağlam ganglion hücreleri gerektirmektedir. Diğer taraftan kortikal protezler, diyabetik retinopati ve glokomlu dahil olmak üzere daha fazla kör hasta için yarar vaat etmektedir.

Dış retina dejenerasyonu hastalıklarında, fotoreseptör kaybına rağmen iç retinal nöronların kısmen korunması söz konusudur. Son evre RP'li hastaların retinalarının postmortem incelenmesinde kontrolle kıyaslandığında, fotoreseptörler %4.9 korunurken, iç nükleer kat hücrelerinin %78.4, ganglion hücrelerinin ise %29.7 oranında korunmuş olduğu tespit edilmiştir¹⁹⁻²¹. YBMD'na bağlı jeografik atrofi retinaların incelenmesinde iç nükleer katların büyük oranda korunduğu, normal kontrol ile istatistiksel fark olmadığı gösterilmiştir²². Kanuni olarak kör (görme keskinliği < 1/10) diskiform YBMD hastalarının retinalarında ganglion hücrelerinin %93 oranında korunduğu tespit edilmiştir²³. Bu sonuçlar, korunmuş nöronal elemanların elektriksel olarak uyarılarak görme sağlanabilmesi fikrini destekler yöndedir.

Öncü çalışmalarda, kör hastaların retinalarının elektriksel uyarımı ile hastaların fosfen algılamaları, bu konu üzerine olan ilginin artarak devam etmesini sağlamıştır²⁴⁻²⁶.

Normal koşullarda, ışığın fotoreseptörler üzerine olan transdüksiyon yapıcı etkisi hücrede hiperpolarizasyona ve aksiyon potansiyeli oluşumuna sebep olmaktadır. Elektriksel uyarıda ise, hücre içine sodyum iyonu akımı ile birlikte depolarizasyon olmakta, bu da nöral cevaba yol açmaktadır²⁷. Konu ile ilgili bazı kavramları ve tanımları kısaca gözden geçirmek, hem konunun daha iyi anlaşılmasını sağlar.

şılması, hem de retinal protez konusundaki çalışmaların laboratuardan klinik uygulamaya kadar katettiği süreç hakkında fikir edinmede yararlı olacaktır^{27,28}.

Elektriksel stimülasyonda eşik (threshold) özellikleri:

1. Eşik değeri, elektriksel özelliklere, hedef nöral elemanların özelliklerine ve hücrenin hangi bölümünün uyarıldığına bağlıdır. Ganglion hücre soması, aksonunun uyarılmasından daha düşük eşığe ihtiyaç göstermektedir.

2. Eşik, elektrotlar ile hedef hücre arasındaki uzaklığa bağlıdır, bu azalır, uyarım için daha az elektriksel enerji gerekir. Elektrot dizisinin retinanın iç yüzeyinin eğimine uygun olabilmesi için çeşitli materyaller ve teknolojik yenilikler geliştirilmektedir. Bunlardan, litografi tekniği ile üretilen 50-60 mikrometre kalınlığındaki polidimetil siloksan elektrot dizisi, yüzey eğimine uyumlu özellik göstermekte, mikro-elektro mekanik sistem (MEMS) ile üretilen bir başka elektrot dizisinin ise, elektrotlarının bağlı olduğu yaylı yatak sayesinde retinanın iç yüzey eğimine uyum sağlayarak elektrotların retinal yüzey ile bire bir temas kurması öngörülmektedir. Bipolar stimülasyon sırasında eşik, puls süresinden etkilenmektedir²⁹⁻³¹.

3. Eşik, dokunun empedansından (bir çeşit direncinden) etkilenmektedir.

4. Nöronal aktivasyon için gerekli eşik akımı/yük (elektron yükü) ve stimulus puls süresi arasında iyi belirlenmiş bir ilişki mevcuttur: Puls süresi azalır, eşik akım artmaktadır. Yeni bir çalışmada, eşik akım yoğunluğunun puls süresinin karesi ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir³². Yük, hem puls amplitüdünü, hem de puls süresini temsil etmektedir.

5. Eşik, uyarının korteks ve optik sinirdeki tekrarlar hızından da etkilenmektedir.

6. Elektriksel uyarının polaritesi önemlidir. Görsel protezler için önce katodik olacak şekilde, bifazik pulsler daha düşük eşığe yol açarlar. Bifazik puls sayesinde dokuda geri dönüşümü olmayan elektroliz, pH değişiklikleri ve dokuda metal birikimi önlenmiş olmaktadır.

7. Sinuzoidal ve pulsatil (karesel) dalga şekillerinden, pulsatil olan daha tercih edilmektedir.

İnsanlarda yapılan testlere göre ileri RP'lı hastalarda, normal kontrollere göre veya dış retinal dejenerasyonlu hayvan modellerine göre eşik ölçümleri daha yüksek bulunmuştur³³. Epiretinal stimülasyon çalışmalarında RP'lı hastalarda fosfen persepsiyonuna yol açan eşik, 7×10^{-2} ile 1.6×10^{-4} C (Coulomb)/cm² arasında değişirken, normal olgularda bu değerler 4.8×10^{-3} ile 8×10^{-5} C/cm²'dir .

İntraoküler bir elektrot dizisi (implant) geliştirirken şu önemli konular ele alınır:

1. Elektrot materyali
2. İmplant edilebilir yüksek dansiteli kablo
3. İmplant edilebilir paketleme-kaplama
4. Entegre pasif aksamlar
5. Elektrot dizisinin dokuya tespiti
6. İmplant edilebilir bağlantılar

Elektrotların özellikleri:

Elektrotların yük transfer etkinliği, elektrot dansitesini ve güç ihtiyacını etkilemek suretiyle tüm protez sistemlerinde önemli bir yere sahiptir. Elektrotların, in vivo ortamda ve elektriksel uyarım durumunda korozyona, bozunmaya dirençli olması gerekmektedir. Bu nedenle, sıklıkla platin ve platin-iridyum alaşımları kullanılmaktadır. İridyum oksit, özellikle korozyona karşı dirençlidir. Titanyum nitrit, prelinik araştırma alanlarında kullanılmaktadır. Elektrot materyalinin güvenli yük yoğunluğu ölçümleri, elektrotun ebatlarının tayininde önem taşır. Konservatif yük enjeksiyon sınırları, platin için 100 mikro C/cm², iridyum oksit için 1 C/cm²'dir. Disk şeklindeki elektrotların çapı, RP'lı retina stimülasyonu söz konusu olduğunda, platin için en az 0.56 mm, iridyum oksit için 0.18 mm olmaktadır. İridyum oksit belli bir yük iletmek için daha az voltaja ihtiyaç göstermektedir, bu şekilde daha etkin bir elektrot olarak kabul edilmektedir.

Güç temini:

Gereken güç miktarı, elektriksel stimulus parametrelerine ve elektrot dizisinin elektrokimyasal özelliklerine bağlıdır. Gücün iletimi, fiziksel bağlantı olmaksızın, kablolu indüktif link ile olabilmektedir. Bu şekilde, bir sinyal ve enerji kaynağından yönetilen primer sargıdan geçen akım, sekonder sargıda akım oluşturmaktadır. Bu yol, bazı kalp pili ve kohlear implantlarda da kullanılmaktadır. İndüktif link oluşturulurken, primer ve sekonder halkaların çapı ve döngü sayıları, iki halkanın birbirine göre konumları ve radyo dalgasının frekansı önemli parametreleri oluşturmaktadır. Halkaların düzlemleri, birbirine paralel ve karşılıklı olduğunda, güç transferi maksimum olmaktadır. Bir başka seçenek ise, saydam intraoküler mesafeden infrared laser göndermek suretiyle retinal implantın fotodiyotlarını uyaraktır.

Elektriksel uyarımın güvenliliği:

İmplant edilen diğer tıbbi aygıtlarda olduğu gibi biyokompatibilite, retinal protezler için de önem taşımaktadır. Doku, elektriksel akımdan etkilenebileceği gibi, enfeksiyon ve enflamasyona da maruz kalabilir. İmplantların doku üzerine etkisi, polimer ve metallerin korozyonu, implantın mekanik olarak yer değiştirmesi, implant çevresinde fibröz ve glial doku gelişimi şeklinde olabilir. Korozyon ürünleri, ultraviyole spektroskopisi, korozyon etkileri ise elektrot yüzeyi üzerinde tarayıcı elektroz mikroskopisi ile gözlemlenebilmektedir.

Sinirsel uyarım için basit bir monofazik dalgaformu kabul edilemez, çünkü geri dönüşsüz kimyasal reaksiyonlara yol açar. Elektriksel pulsa maruz kalmış elektrotun kimyasal geri döndürülebilmesi için karşıt polaritede bir puls olmalıdır. Dokuya iletilen toplam yük düşünüldüğünde, elektrotların büyüklüklerinin de sınırları bulunmaktadır.

Elektrot dizisinin dizaynı ve büyüklüğü önemli olan bir diğer konudur. Elektrot dizisi, retina ile direkt olarak temasta olduğundan mekanik ve kimyasal olarak dokuya zarar verebilmektedir. Epiretinal implantların retinaya uyguladıkları basıncın ölçülebilmesi yönünde araştırmalar bulunmaktadır³⁴.

Görsel protezler, ısı açığa çıkarabildikleri için, ısı hasarı da göz önüne alınması gereken bir konudur.

Elektriksel direncinden dolayı, en fazla güç elektrot-doku arayüzünde harcanmaktadır³³. Köpek gözlerinde yapılan çalışmada, ısı probu ile retina üzerinde 1.4 mm²'lik bir alana 50 mW'tan daha az gücün bir saniyeden fazla zarar vermeden uygulanabildiği gösterilmiştir³⁵. Aynı ısıtıcı prob, vitre içinde tutularak 2 saat boyunca 500 mW güç uygulandığında, yine doku hasarı histolojik olarak görülmemiştir. Uzun süreli elektriksel stimülasyona maruz kalan, rod-kon distrofisi bulunan RCD-1 köpekler ve kontrollerde, histolojik incelemede stimülasyon bölgelerinde retina morfolojisinde değişiklik, enflamasyon bulgusu tespit edilmemiş, epiretinal retinal protezler için 0.1 mC/cm² değerinin retinaya zarar vermediğinin gözlemlendiği belirtilmiştir³⁶.

İmplant edilen bilgi-güç alıcısı ve stimülasyon işlemleyicisi gibi elektronik aksamaların korozif biyolojik sıvılardan korunması ve kaplanması gerekmektedir. Bu kaplama materyali, mikroelektronik cihaza su girmemesi için hidrofobik olmalı (enkapsülen), doku ile biyokompatibilesinin (biyolojik uyumluluk) sağlanması için de hidrofilik bir şekilde kaplanmalıdır³³. Sinirsel stimülasyon yapan implantlarda, çeşitli bağlantılar bulunduğu için kaplamadaki bu zayıf bölgeler, sızıntı riski taşıyabilmektedir. Titanyum, cam, seramik bu alanda kabul görmüş maddelerdir. Cam-silikon bağlantısı,³⁷ ultrananokristalin elmas film ile kaplama,³⁸ litografik olarak üretilen polidimetil siloksan implantlar,³⁰ esnek "parylene" multielektrot sistemi³⁹ geliştirilen yeni metotlar arasındadır.

Elektrot dizisinin epiretinal olarak tespiti için, biyoyapışkanlar, mıknatıslar ve retinal çiviler denenmiş, retinal çivilerin en uygun ve dayanıklı yöntem olduğu düşünülmüştür⁴⁰. İmplant hastalarda 5-33 aylık izlemde, sadece bir olguda travma sonucu çivi yerinden disloke olmuştur⁴¹.

Retinal ganglion hücreleri ve bipolar hücreler görme alanında topografik bir şekilde düzenlenmişlerdir. Retina üzerine yerleştirilen elektrot dizisindeki elektrotların da, bir ekrandaki ışıklarda olduğu gibi kolonlar ve sıralar halinde dizilmesi düşünülmüştür. Bu tarzda sunulan bir şekil ile uyarıldığında, hastalarda benzer şekil persepsiyonunu sağlanacağı öngörülmüştür. Düşük görmeyi kuvvetlendirme sistemi (LVES), Humayun ve grubu tarafından geliştirilmiştir²⁸. Bu sistem ile yapılan simülasyon çalışmalarında, görme alanının santral 10 derecesini kapsayan 4 ayrı gri derecesinde 25x25 fosfen gridinin yararlı bir görme fonksiyonu sağlayacağı sonucuna varılmıştır. Okuma yapabilmek için 3x2 mm²'lik implant alanı üzerinden en az yaklaşık 600 stimülasyon teması gerekmektedir⁴². Retinanın elektriksel stimülasyonu ile fosfen ve kaba görme hissi elde edilmeye çalışılırken, elektrotların düzeni de mükemmelleştirilmeye çalışılmakta, elektrotların hegzagonal şekilde yerleştirilmesini, farklı elektrotlarla aktive olan nöral dokunun birbiriyle etkileşmemesinin sağlanması önerilmektedir⁴³. Epiretinal implantların üretimi yoluyla şekil görmeyi sağlayacak stimulusun oldukça karmaşık olacağı öngörülmektedir⁴⁴. Eckmiller, 100-1000 ayarlanabilir filtreye sahip bir retina kodlayıcı ve 100-1000 elektrotun epiretinal uyarı yaptığı bir retina stimülatörü üzerinde çalışmaktadır⁴⁵. Bu şekilde herhangi bir retina kodlayıcı filtre, tek retina ganglion hücrelerini reseptif alan özellikleri açısından tak-

lit edecek, 400 mikrometre disk çapında elektrot için yük enjeksiyonu, binlerce ganglion hücrelerinin aktivasyonunu sağlayacaktır.

EPIRETİNAL PROTEZLER

Doheny Retina Enstitüsü Grubu

ABD'deki Yapay retina projesi (Artificial Retina Project)(ARP), üç üniversite (Güney Kaliforniya Üniversitesi, Kaliforniya Üniversitesi- Santa Cruz ve Kuzey Carolina Eyalet Üniversitesi), beş ulusal elektronik laboratuvar (Argonne (ANL), Oak Ridge (ORNL), Lawrence Livermore (LLNL), Sandia (SNL) ve Los Alamos National Laboratory (LANL) ve özel sektörün (Second Sight, LLC) işbirliği ile yürütülmektedir. ANL, elektrot dizisi için ultra-nanokristalin elmas film ile kaplama teknolojisi geliştirmektedir; bu şekilde, düşük sürtünme katsayısı, düşük yüzey adhezyonu, yüksek elektron emisyonu, yüksek kimyasal saflık ve yüksek geçirgenlik sağlanabilmektedir. ORNL'de elektrot materyallerinin test edilmesi ve fabrikasyonu yapılmakta, LLNL'de "soft-lithography" yöntemi ile polidimetil siloksan şekillendirilerek, elektrot ve kablolar entegre edilerek elektrot dizisi üretilmekte, SNL'de, mikro-elektro mekanik sistem (MEMS) kullanılmakta ve son derece ince silikon parçaları elektrot dizisi yüzeyine entegre edilmektedir. LANL ise ileri optik görüntüleme teknikleri geliştirerek retinal protez konusunda uygulanmasını temin etmektedirler. Güney Kaliforniya Üniversitesi Doheny Göz Enstitüsü, projenin tıbbi yönetimini yaparken, aynı zamanda implantların prelinik ve klinik testlerini yapmaktadır. Kuzey Carolina Eyalet Üniversitesi, implantların elektriksel ve termal modelini oluşturarak korunmuş olan dokuya ne kadar enerji gerektiğini tespit etmektedir. Kaliforniya Üniversitesi, kamera ve implant arasında kablosuz iletişim üzerinde çalışmaktadır. Proje, Amerikan Enerji Bakanlığı tarafından desteklenmektedir⁴⁶. Second Sight, retinal protez geliştirme konusunda yoğunlaşmış olup, halen 6 refinitis pigmentosali hastaya uygulanmış olan Model 1 elektrot dizisini üretmişlerdir. Model 1 elektrot dizisi 16 elektroda sahiptir. Halen prelinik deneyleri devam eden Model 2, 60 elektrottan oluşacaktır. Bu yeni modellerde elektrot sayısının artırılması, elektrot çapının azaltılması ve implantın tüm parçalarının, göz çevresi ve içine yerleştirilmesi hedeflenmiştir. Model 3'ün ise 1000 elektrot içermesi planlanmıştır.

Prelinik çalışmalar

İnsanlarda uygulanacak güvenli ve etkili implantasyon için çok sayıda deneysel çalışma, önce hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Model 1 epiretinal elektrot dizisinin köpek gözlerine implantasyonu sonrasında, elektriksel uyarım ile kortikal seviyede herhangi bir uyarılmış potansiyele yol açıp açmadığı, subdermal ve subdural elektrotların kullanıldığı elektriksel olarak uyarılmış potansiyellerin (EER) ölçülmesi ile test edilmiş ve subdural elektrotların daha hassas olduğu tespit edilmiştir⁴⁷. RP için hayvan modeli seçilen, rod-kon distrofisi bulunan RCD-1 köpeklerle ve kontrol grubuna elektrot dizisi implante edilmiş, 60-120 gün boyu elektriksel uyarı uygulanmıştır⁴⁸. Uzun süreli elektriksel uyarı almış iki kör gözün implantasyon bölgesi, kontrol diğer gözlerin aynı bölgesi ile postmortem morfolojik olarak karşılaştırıldığında, uyarı alan

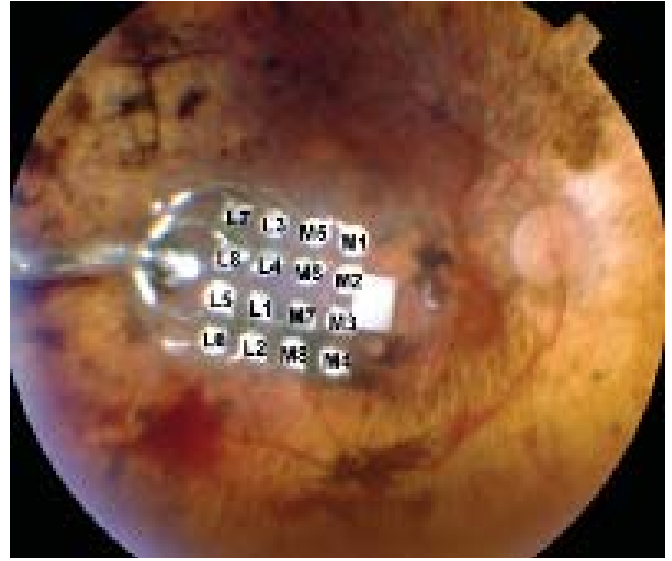
tarafında retinal kalınlığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir³⁶. Bu kör köpeklerden birine ve bir kontrol köpeğe, çalışmanın sonunda subdural elektrotlar implante edilmiş, EER uygulanmış ve potansiyel tespit edilerek, epiretinal elektriksel uyarı ile kortikal cevap elde edilebildiği gösterilmiştir⁴⁹. Kısa süreli elektriksel stimülasyona maruz kalmış köpeklerin retinal immünohistokimyasal incelemesi, ganglion hücreleri ve aksonlarında artmış nörotrofin reseptör ekspresyonu göstermiştir⁵⁰.

Klinik çalışmalar:

Son evre RP ve YBMD olan hastalarda yapılan yaklaşık bir saat süren testlerde, intraoküler kısa-dönem epiretinal elektriksel uyarım görsel persepsiyonlarına yol açmıştır^{51,52}. Topikal anestezi altında üçlü pars plana vitrektomiyi (PPV) takiben retina üzerine elektrot veya elektrot dizisi yerleştirilmiş, çeşitli frekansta uyarılar verilmiş ve hastaların tepkileri sözel olarak kaydedilmiştir. Bu deneyler ile elektriksel uyarım eşliğinin elektrot yerleşimine bağlı olduğu, periferal retina ile kıyaslandığında makula bölgesinde daha düşük eşik akımların görsel persepsiyon sağladığı tespit edilmiştir⁵¹. Daha az ilerlemiş YBMD veya RP'li olgularda, daha ileri evreye kıyasla daha düşük eşik akımları mevcuttur. Hastalar çeşitli kaba şekil ve harfleri seçebilmişlerdir, uyarı kesildiğinde fosfen algılanması da son bulmuştur.

Epiretinal protez implantasyonundan faydalanacak uygun aday hastaların muayenesinde, karanlık adaptasyonu ile parlak flaş ve 30 Hz fliker ERG, Burian-Allen korneal elektrodu kullanılarak EER ve psikofiziksel testler önem taşımaktadır⁵³. Aranılan bir özellik olan daha düşük intraoküler stimülasyon akımları, daha hassas psikofiziksel cevaplar ve düşük EER değerleri ile korelasyon göstermiştir. İç retinal katlardan menşee aldığı düşünülen EER'nin, mikroelektronik implantlar için uygun hasta seçiminde kullanılması uygun bulunmuştur.

2002 başında, Doheny Retina Enstitüsü'nde, Food Drug Administration (FDA)'nın araştırma amaçlı cihaz araştırması izniyle insan epiretinal implantasyonları başlatmıştır⁵⁴. Şimdiye kadar 6 RP'li olguya implante edilmiş olan Model I implant silikon lastik içine gömülmüş 4x4, 520 mikrometre çaplı platin elektrottan oluşmuştur, elektrotlar arası mesafe 200 mikrometredir. Gözlüğe monte edilmiş hafif bir kamera, hastanın belinde taşıdığı bir görsel işleme ünitesi (VPU) dış parçaları oluşturmaktadır. VPU, görsel bilgiyi kameradan alıp implante olan üniteye elektriksel stimülasyon komutları olarak iletmektedir. Bu bilgi transferi miknotis yoluyla dış elektronik kutu üzerinde tutulan bir dış anten veya sargı yoluyla gerçekleşmektedir. Kişisel bilgisayar temelli özel bir yazılım kullanılarak, VPU'dan giden komutlar aktif olarak kontrol edilebilmektedir. Küçük ebatları eksternal elektronik kutu ise temporal kemiğe monte edilmektedir. Buradan subkütan olarak uzanan kablo, göziçinde epiretinal olarak tespit edilen elektrot dizisine bağlanmaktadır. Elektronik kutu, güç ve bilgiyi toplarlar ve bunu anlamlı bir şekilde elektrot dizisine gönderir. İmplantasyondan iki hafta önce rektus kaslara, göz hareketlerinin hassas kabloya zarar vermesini önlemek için, botulinum toksini enjekte edilir. Genel anestezi altında yapılan ameliyatta temporal kemiğe monte edilen elektronik kutudan gelen kablo lateral kantotomi yoluyla perioküler mesafeye iletilir,

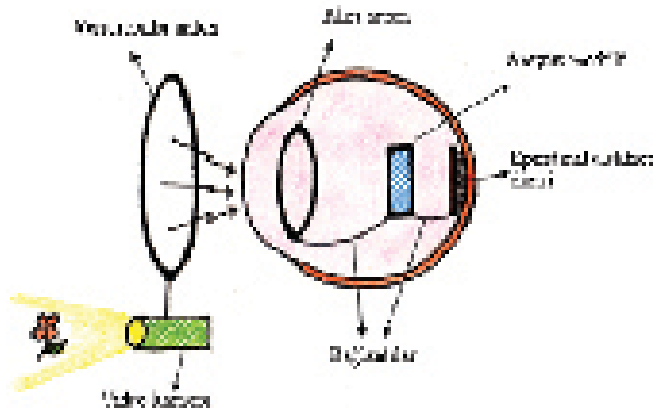


Resim 2: İleri evre retinitis pigmentosa hastası, persepsiyonu olmayan 70 yaşındaki olgunun, Model 1 epiretinal elektrot dizisi implantasyonu sonrası 2. hafta renkli fundus fotoğrafı. İmplant, retinal çivi ile skleraya tespit edilmiştir. Onaltı elektrotun her biri, üzerindeki kod ile adlandırılmakta, elektriksel stimülasyonlar ve hasta persepsiyonları bu kodlarla takip edilmektedir.

konjunktival peritomiye takiben rektus kaslarının altından dolaştırılarak dış rektus superiorundan PPV yapılan sklerotomi insizyonu 5 mm'ye genişletilerek göziçine iletilir. İllüminasyonlu infüzyon kanülü tercih edilmektedir. Maküler bölge üzerinde pozisyon verilir ve bir retinal çivi (Second Sight retinal tack) ile skleraya tespit edilir. (Resim 2) Hiçbir olguda, postoperatif dönemde enfeksiyon, enflamasyon veya vitre hemorrhajisi görülmemiştir.

Argon ve kripton laser yanıkları olan hastalar üzerinde yapılan akut elektriksel stimülasyon deneylerinde, implantlı hastaların görsel persepsiyonlarından iç retinal hücrelerin sorumlu olduğu düşünülmüştür⁵⁵. Kronik olarak implante edilmiş olan hastalarda yapılan testler sonucunda, elektriksel uyarı ile süperfiyal hücre aksonlarının uyarım almadan retinal hücrelerin uyarılabileceği anlaşılmıştır, zira olgularda bir elektriksel uyarı bir noktasal ışık persepsiyonuna yol açmıştır, oysa akson uyarılsaydı daha büyük ve daha az belirgin bir persepsiyona sebebiyet verecekti⁵⁶.

Hastalar ışığın açık veya kapalı olduğunu algılayabilmekte, basit şekilleri ve hareketi hissedebilmektedirler^{54,57}. Kasım 2004 itibariyle Model 1 array implante edilmiş olan 6 hasta 5-33 ay boyunca takip edilmiştir. Eşikler, hastanın kendisi ve hastalar arasında farklılık göstermiştir. Başta taşınan kamera ile hastalar, şekillendirilmiş elektriksel stimülasyonu algılayabilmektedirler. Yüksek kontrastlı nesnelere sayısının bilinmesi ve yerinin gösterilmesinde 3-4 cevap seçeneği sorulara %74-99, "L" harfinin oryantasyonu sorusuna da %61-80 oranında doğru cevap alınmıştır. Şekil tanıma, hasta eğitimi ile daha gelişmektedir. Takip süresince, travma sonrası elektrot dizisi disloke olan ve komplikasyonsuz bir şekilde skleraya tekrar retinal çivi ile tespit edilen bir olgu dışında diğerlerinde, elektrot dizisi konumunu korumuştur⁴¹.



Resim 3: Epiretinal protezin bölümleri. Video kameradan gelen sinyal, verici halka antene ulaşır. Alıcı anten, güç ve sinyali alır ve bağlantı kablosu ile arayüz modülüne ulaştırır. Elektriksel devreler içeren bu modül, sinyali retina ile temas halinde olan epiretinal elektrot dizisindeki elektrotlara iletir.

Epiretinal protezin parçaları şu şekilde sıralanabilir:²⁸ (Resim 3)

1. Video kamera: Son çalışmalarda, gözlük çerçevesine veya başa monte edilerek taşınan video kamerasının göziçi yerleştirilmesi gündeme gelmiştir. Minyatürize edilmiş 7x4 mm ebatlarındaki video kamera akut deney sırasında fakoemülsifikasyonu takiben köpek gözünün interkapsüler mesafesine implante edilmiş ve geniş açılı ve pikselize edilebilen görüntü sağlanabilmiştir⁵⁸.

2. Verici halka anten
3. Alıcı halka anten
4. Bağlantılar
5. Arayüz modülü
6. Epiretinal elektrot dizisi

Boston Retinal İmplant Projesi

Bu proje, Massachusetts Eye & Ear Infirmary'den Dr. Joseph Rizzo ve Massachusetts Institute of Technology'den Prof. John Wyatt tarafından yürütülmektedir. Güç ve sinyal iletimi için modifiye bir intraoküler lens içine intraoküler elektronik aksamın yerleştirilmesi düşünülmüştür, bu cihazdan şerit tarzında bir yapı ile elektrotlar retinal yüzeye ulaştırılmaktadır⁵⁹. Dış kamera, ışığı ve görüntüyü yakalar ve laser çıktısını modüle eder. Laser, intraoküler lensteki fotodiyotu stimüle eder. İntraoküler lenste bulunan stimülatör çip, bir şerit kablo ile iridyum oksit elektrotlara bağlanır. Katarakt cerrahisi yapıldıktan sonra cihazın haptikleri sulkusa yerleştirilir. Elektrot şeridi vitreye iletilir. Limbal kesi kapatılarak, arka segment girişleri hazırlanıp PPV yapılır, elektrot bölümü retina üzerine oturur ve retinal çiviler ile tespit edilir. Kısa süreli elektriksel stimülasyon testlerinde, görmesi daha kötü olan hastalarda retinal stimülasyon için daha yüksek yük yoğunluğu gerekmiş, bu testler sırasında klinik olarak bir patoloji izlenmemiştir^{60,61}. Orbital tümör nedeniyle enükleasyon indikasyonu bulunan ve kısa süreli elektriksel stimülasyona maruz kalan normal bir gözün histolojik incelemesinde ise, stimülasyon alanında şişkin iç ve dış fotoreseptör segmentlerinin bulunduğu rapor edilmiştir.

Epiretinal protezlerin avantajları:

-Elektronik aksamın oluşturduğu ısı, sıvı ile dolu vitre içinde, retinal yüzeyden uzakta tutulabilir, ısıya bağlı komplikasyonlar azaltılabilir.

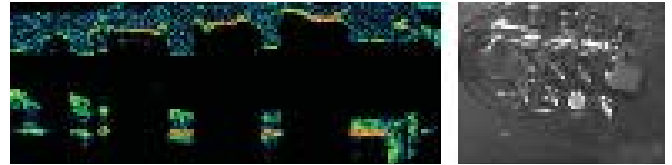
-Silikon mikrodevrelerin ve paket materyallerinin retina ile doğrudan teması ve dolayısıyla hasarı azaltılabilir.

-Göz dışı parçalar hafiftir, hasta tarafından rahatlıkla taşınmaktadır.

Epiretinal protezlerin dezavantajları:

-Daha karmaşık, daha çok sayıda elektrot içeren implantların, retinayı hasarlamadan tespit edilmesi için yeni cerrahi teknikler gerekebilir.

-Subretinal implantlar ile kıyaslandığında, epiretinal implantlar, ana hedef olan bipolar hücrelerden daha uzaktır. İmplant üzerindeki elektrotlar ile retina yüzeyi arasındaki mesafe arttıkça eşik de yükseldiği için implantın retinaya güvenli ve yakın bir mesafede olması gerekmektedir. Optik koherens tomografi (OCT) ile epiretinal implantın (Model 1) retinadan uzaklığı tespit edilebilmektedir. (Resim 4). OCT aynı zamanda, yeni geliştirilen polidimetil siloksan epiretinal elektrot dizisi implante edilmiş köpek gözlerinde 2-5 ay boyunca retina-implant ilişkisinin ve implantasyon bölgesinde retinal kalınlığın takibinde etkili bulunmuştur⁶².



Resim 4: Normal köpek gözüne, papilla üst temporaline implante edilmiş Model 1 epiretinal elektrot dizisinin optik koherens tomografi incelemesindeki video görüntüsü sağda izlenmektedir. Horizontal kesit elektrot dizisinin ikinci sırasından geçmektedir. Solda, elektrot dizisinden ve altta retinadan geçen kesitin görüntüsü izlenmektedir. Elektrotlar, altlarında laser ışını geçirmedikleri için gölgelenme yapmaktadırlar. İmplant altındaki retinanın durumu, ara bölgelerde silikon laser ışını geçirdiği için görüntülenebilmektedir. Epiretinal elektrot dizisi ve retina arasındaki mesafe ölçülerek değerlendirilebilmektedir.

SUBRETİNAL PROTEZLER

Chicaga Grubu

Yapay silikon retina (Artificial Silicon Retina) (ASR) 20x20 mikrometre alt ünitelerden oluşan bir protezdir, ışık enerjisini elektriksel impulslara dönüştürerek fonksiyonel retinal dokuyu stimüle etme prensibine dayanır⁶³. Silikon çip 2 mm çapta ve 25 mikrometre kalınlıktadır. Alt üniteler, 5000 adet silikon mikrofotodiyot (solar hücre) ve stimüle edici elektrottan oluşur. Kablo veya enerji kaynağı pil yoktur. 500-1100 nm dalgaboyundaki ışıktan güç almaktadır. Fotoreseptör gibi davranan bu solar hücreler aynı zamanda, komşu elektrotları aktive etmekte ve elektriksel akımın doğmasını ve retinal dokunun stimülasyonunu sağlamaktadır. Üç girişimli PPV ve Lambert kanülü ile retinotomi takiben, dengeli tuz solüsyonu (BSS) ile retina dekolmanı oluşturulmakta, bir

başka retinotomi 2.5 mm ye kadar mikromakas ile genişletilmekte, viskoelastik desteğinde bir kaydırıcı kullanılarak veya kullanmadan silikon çip subretinal mesafeye yerleştirilmektedir. Diğer teknikte ise, silikon çip dış yolla, sklera ve koroidden geçirilerek subretinal mesafeye yerleştirilmekte ve hava-sıvı değişimi yapılmaktadır. Rejeksiyon ve enflamasyon izlenmemekle birlikte, kedilerdeki implantasyon deneyleri sonucunda histopatolojik olarak önemli fotoreseptör ve dış nükleer kat hücre kaybı rapor edilmiştir^{64,65}.

ASR implantı şimdiye kadar 10 refinitis pigmentosali hastaya uygulanmış, olgular Kasım 2004 itibariyle 2-4.5 yıl boyunca takip edilmiştir^{66,67}. Yerleşimi makulanın temporalinde ortalama 20 derece superiordadır. Fakoemülsifikasyon uygulanan bir olguda ASR 0.5 mm superiora deplase olmuş ve lokal subretinal hemoraji kendiliğinden rezorbe olmuştur. Yüksek güçteki titreşimin bu duruma sebebiyet verdiği düşünülmüştür. ASR implante edilmiş olgularda, parlaklıkta, renkli görmeye, kontrastta ve hareket görmedeki subjektif fonksiyon iyileşmelerinin, implantın dolaylı etkilerinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Bu ya implantın fiziksel olarak o bölgede bulunması ya da ürettiği düşük düzey elektriksel akıma bağlı olabilir. Araştırmacılar, koruyucu bir nörotrofik faktör etkisinin rol oynadığını ve bu şekilde fotoreseptörlerin fonksiyonunun arttığı düşünülmektedir. Yapılan prelinik çalışmalar, nöroprotektif etkinin subretinal implantın elektriksel stimülasyonuna mı yoksa mekanik olarak implant varlığına mı yoksa birlikte mi etkin oldukları sorusuna kesin cevap verememektedir⁶⁸. Bazı hastalara implantasyon sırasında katarakt cerrahisi uygulanmış, bazısında ise implantasyon sonrasında intraoküler lens manipülasyonları yapılmıştır. Sonuçlar hastadan hastaya değişmektedir. Eğer ASR kalan reseptörlerin kurtarılması yoluyla etki ediyorsa tamamen fotoreseptör kaybının olduğu retinal patolojilerde faydalı olamayacağı düşünülebilir.

Tubingen Grubu

Dr. Eberhardt Zrenner ve grubunun subretinal implantı, mikrofotodiyot dizisi (Microphotodiode Array) (MPDA) olarak adlandırılmıştır⁶⁹. MPDA, silikon çip üzerinde üretilmiş bir dizi fotomikrodijot ve temas bölgesinde TiN içeren stimülasyon elektrotlarından oluşmaktadır. Görünen ışığın yeterli gücü sağlayamayacağı düşünülerek, ışık saçan diyotlardan (light emitting diode)(LED) temin edilen yakın infrared (NIR) ışık, mikrofotodiyotun solar hücrelerinin spektrumuna eklenmiştir⁷⁰. Subretinal implantların uygulanması, ab interno veya ab externo yolla olabilir. Ab internoda PPV'yi takiben retinotomi oluşturulup hidrodiseksiyon yapılmakta, retinotomi genişletilerek implant bu mesafeye yerleştirilmekte, intravitreal gaz tamponat uygulanmaktadır. Ab externada ise skleral yolla ekstraoküler olarak limbustan 6 mm'den skleral flep oluşturulmaktadır. İntraoküler basınç parasetez ile düşürülmekte, koroid isizyonu yapılmakta ve subretinal mesafeye implant yerleştirilmektedir. Prelinik implantasyon deneylerinde fonksiyonel subretinal stimülasyonun varlığı ve MPDA implantın biyolojik olarak uyumlu olduğu gösterilmiştir⁷¹.

Boston Retinal İmplant grubu, epiretinal protaz çalışmalarından farklı olarak, yeni subretinal mikro-işlemci bağlantılı subretinal implant geliştirmiştir⁷². Prelinik ça-

lışmada, sadece göziçi ve bulbus üzeri parçaları bulunan kablosuz, iridyum oksit içeren 15 elektrota sahip teflon kaplı poliyimid implantın cerrahi olarak uygulanabilir olduğu ve doku ile biyolojik uyumluluk gösterdiği bildirilmiştir⁷³.

Subretinal protezlerin avantajları:

-Retina pigment epitel ile retina arasındaki doğal yapışma kuvvetleri implantın yerinde stabil kalmasını sağlamaktadır. Ancak, implantın deplase olduğuna dair bilgi mevcuttur⁷⁴.

-Bipolar hücrelere, epiretinal protezlerden daha yakın yerleşimlidir.

Subretinal protezlerin dezavantajları:

- Kronik implantasyon sonrasında fibrotik ve RPE değişiklikleri izlenmiştir⁷⁴.

-Yerleşim yeri nedeniyle oluşturduğu dış retina ve koroid arası bariyer, dokunun beslenmesini bozabilmektedir. Bu dezavantajı gidermek için implantın delikli bir yapı haline getirilmesi düşünülmüştür⁷⁰.

-Doğal ışık şartlarında, solar hücrelerin akımı, fotoreseptörlerin uyarılması için yetersiz olduğu için, özellikle dejeneratif retinada, bu solar hücrelerin birkaç güneşten gelecek kuvvetli (yoğun) ışık ile uyarılması gerektiği saptanmıştır⁷⁵. Bu konu için çözüm, NIR ile stimüle olabilecek daha fazla elektronik devrenin sisteme eklenmesi olarak düşünülmüştür^{63,70}.

Genel olarak retinal protez implantasyonu komplikasyonları:

Başlıklar halinde ele alacak olursak; intraoperatif olarak retinal yırtık, retina dekolmanı, retinal, subretinal ve vitre kanamaları beklenebilir. Epiretinal elektrot dizisinin retina yüzeyine tespiti sırasında retinanın ezilmesi, retinal çivinin insersiyon bölgesinden koroid hemorajisi görülebilir. Bunun önlenmesi için, göziçi basıncının çivinin tespiti sırasında infüzyon şişesinin yükseltilmesi ile artırılması önerilir. Postoperatif olarak, endoftalmi, retina dekolmanı, kronik enflamasyon, gerek epiretinal gerekse subretinal implantın dislokasyonu, fibröz doku gelişimi ve buna bağlı traksiyonel retina dekolmanı, retinal katlantı gelişimi beklenebilir.

DİĞER YAKLAŞIMLAR

Yapay Sinaps Çipi (Artificial Synapse Chip)

Yapay sinaps çipi, retinal ganglion hücrelerinin kimyasal olarak uyarılmasına dayanan mikron düzeyinde üretilen (microfabricated) bir nörotransmitör salınım sistemidir⁷⁶. Nöronların aktivasyonu için gama amino bütirik asit gibi nörotransmitörleri taşıyan mikrofluidik pompalar geliştirilmektedir. Bu fikrin temelinde ışığa maruz kalan "caged" (hapsedilmiş) nörotransmitörlerin salınmasıdır, bu şekilde nöronlar, doğal olarak stimüle olmaktadır. Büyüme hormonu ile birlikte mikrofabrikasyon tekniği birleştirildiğinde, retinal ganglion hücrelerinin büyümesi yönlendirilebilmektedir⁷⁷. Bu çip, tekrarlanabilir ve kontrollü nörotransmitör salınımı sağlamaktadır⁷⁸. Cihaz, 4 adet 5 mikrometrelik dairesel açıklığa sahiptir. Sıvı akımını sağlamak için elektro-ozmoz kullanılmakta, bu açıklıklardan PC12 (rat feokromositoma) hücrelerine çok küçük miktarda bradikinin solüsyonu salınmaktadır.

Kalsiyum iyonuna hassas floresein ile hücrelerin ne derece stimüle oldukları ölçülebilmektedir. Elektro-ozmotik akımının kontrolü için, cihazda altın elektrotlar ve mikrofluidik kanallar mevcuttur. Cihazın boyutları 8x8 mm'dir.

Bu yöntemin önemli bir dezavantajı, bu mikrofluidik pompaların, glutamat salan rezervuarlar bulunduracak şekilde geliştirilmesi ancak uzaklaştırma sorununu halen çözülmemiş olmasıdır. Çünkü, eğer glutamat, retinal hücre veya implant tarafından yıkılmazsa veya ortamdan uzaklaştırılmazsa şiddetli eksituar glutamat toksisitesi ganglion hücrelerini öldürebilir⁷⁹. Mikrofluidik sisteme kontrol dışı doku büyümesi, zaman içinde fonksiyon kaybına yol açabilir⁸⁰.

Hybrid Microelectronic Microwire Glass Array

Hibrid mikroelektronik-mikrokablo cam array, 80x40 ünitelerden oluşmaktadır. Kabloların kalınlığı 5.6 mikrometredir ve cam matrisi içine gömülmüşlerdir. Yüzey temas elektrotları retina iç yüzeyine uygun olacak şekilde yuvarlatılmıştır⁸¹. Bu sistem, indiyumla oluşturulmuş bağlantı ve epoksi enkapsülasyon ile birleştirilmiş mikrokablo cam, mikroelektronik multipleksör ve mikrokablo konnektörden oluşmaktadır⁸². Preklinik kısa süreli stimülasyon güvenli bir şekilde uygulanabilmiştir⁸³. Bu sistemin en önemli özelliklerinden biri, sağlayacağı öngörülen yüksek rezolüsyonlu (3200 piksellik) imaj persepşiyonudur.

Suprakoroidal-transretinal Yaklaşım

Japonya'dan Yasuo Tano ve grubunun geliştirdiği bu yaklaşımda, polyimid plaka ve platin elektrottan oluşan düz elektrot dizisi, skleral insizyonu takiben doku aralığında ilerletilmek suretiyle arka kutupta suprakoroidal mesafeye yerleştirilmektedir. Vitre içinde tutulan platin elektrot ise referans elektrot görevi görmektedir⁸⁴. Preklinik çalışmalarda, implantasyon yapılmış tavşanlarda, elektriksel stimülasyon ile EER potansiyelleri gösterilmiştir⁸⁵. Suprakoroidal transretinal stimülasyon cevabı, lateral genikülat nukleus hücrelerinden erken ve geç deşarjlar şeklinde elde edilebilmiştir⁸⁶.

Retinaya Işığa Duyarlı Nanopartikül

Entegrasyonu

Bir diğer yaklaşım, ganglion hücre katı veya bipolar hücre katına, ışığa hassas nanopartikül entegre edilmesidir. Yeşil bitkiler, ışık enerjisini özellikli moleküler fotovolttaik yapılarında, (Fotosistem I ve II) foton soğurulması yoluyla kimyasal enerjiye dönüştürmektedir. PS-1 (fotosistem I) veya yapay rodopsin molekülleri, ganglion veya bipolar hücrelerin plazma membranına taşınabilir, bu şekilde ışığa maruz kalındığında bu nöronlar aktive olur^{87,88}. ORNL'da PS-1 molekülleri, lipozomlar içine inkorpore edilmiştir. Molekülün nöron tarafından rejeksiyonu, plazma membranına molekül insersiyonunun hücre ölümüne sebep olabilmesi, molekülün plazma membranına uygun olmayan yerleşimi gibi konular önem taşımaktadır. Preklinik bir çalışmada, ıspanaktan saflaştırılan PS-I proteolipozomları, normal ve retinal dejenerasyonu bulunan ratların vitrelerine veya subretinal aralığa enjekte edilmiş ve klinik ve histolojik olarak memeli retinal dokusu ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır⁸⁹.

SONUÇ

Görmeyen gözlere, geriye kalan doğal fizyolojik sistem kullanılarak fonksiyonel persepşiyon kazandırılması yolunda, bilimsel düşüncenin, araştırmanın ve teknolojik ilerlemenin sınırı yok gibi görünmektedir. Birçok araştırma grubu, son yıllarda, retinal elektronik protez geliştirilmesi konusunda çaba sarfetmektedir. Günümüzde, epiretinal elektriksel stimülasyonun, dış retina dejenerasyonundan dolayı kör hastalarda çeşitli fosfenlerin ve şekillerin algılanmasını sağladığı gösterilmiştir. Etki mekanizmasının elektriksel stimülasyonda farklı olduğu düşünülen subretinal yerleşimli implantlar ile ilgili çok merkezli implantasyon çalışması sonuçları beklenmektedir. Konu edilen diğer retinal protez modaliteleri henüz klinik olarak denenmemiştir, preklinik çalışmaları devam etmektedir. Bu bilgiler ışığında, dış retinal kat hasarına neden olan retinitis pigmentosa ve yaşa bağlı makula dejeneresansından dolayı çok az görmesi bulunan veya görmesini kaybetmiş hastalar için, yakın gelecekte, iyi rezolüsyona sahip, fonksiyonel görme sağlayabilecek implantların gelişiminin ve implantasyonunun çok ta uzak olmadığı ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ehrenman G.: New retinas for old. Mechanical Engineering 2003;125:42-46
2. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, et al.: Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. Am J Ophthalmol. 1984;97:357-365.
3. Turan A, Recep ÖF, Abdik O, ve ark.: Türkiye'de çocukluk çağı körlükleri: Görme engelliler okullarındaki tarama sonuçları. Türk Oftalmoloji Gazetesi 2002;32:397-400.
4. Turan A, Akı E, Kalaycı D, ve ark.: The evaluation of criteria for low vision retina patients. International Society for Low Vision Research and Rehabilitation (ISLRR) Vision 2005, April 2005, London.
5. Akyurt A.: Az görenlere yardım gerekliliği ve etkinliği. Türk Oftalmoloji Gazetesi 2003;33:154-160.
6. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al.: Eye Diseases Prevalence Research Group Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:564-72.
7. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al.: Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:477-485.
8. Sharma RK, Ehinger B.: Management of hereditary retinal degenerations: present status and future directions. Surv Ophthalmol. 1999;43:427-444.
9. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al.: A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol. 1993;111:761-772.
10. Walter P, Szurman P, Vobig M, et al.: Successful long-term implantation of electrically inactive epiretinal microelectrode arrays in rabbits. Retina. 1999;19:546-552.
11. Laube T, Schanze T, Brockmann C, et al.: Chronically implanted epidural electrodes in Gottinger minipigs allow function tests of epiretinal implants. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2003;241:1013-1019.
12. Richard G., Feucht M., Bornfeld N., et al.: Multicenter Study on Acute Electrical Stimulation of the Human Retina With an Epiretinal Implant: Clinical Results in 20 Patients. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005 46: E-Abstract 1143.
13. Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT, Delbeke J, et al.: Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. Brain Res. 1998;813:181-186.
14. Brelen M., De Potter P., Gersdorff M., et al.: Minimally Invasive Technique for the Implantation of a Spiral Cuff Electrode Around the Intra-orbital Section of the Optic Nerve. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005 46: E-Abstract 1487

15. Dobbelle WH.: Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIJ*. 2000;46:3-9.
16. Bak M, Girvin JP, Hambrecht FT, et al.: Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex. *Med Biol Eng Comput*. 1990;28:257-259.
17. Rousche PJ, Normann RA.: Chronic recording capability of the Utah Intracortical Electrode Array in cat sensory cortex. *J Neurosci Methods*. 1998;82:1-15.
18. Hoogerwerf AC, Wise KD.: A three-dimensional microelectrode array for chronic neural recording. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1994;1136-1146.
19. 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.
20. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, et al.: Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:511-515.
21. Humayun MS, Prince M, de Juan E Jr, et al.: Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:143-148.
22. 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.
23. 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.
24. Potts AM, Inoue J, Buffum D.: The electrically evoked response of the visual system (EER). *Invest Ophthalmol*. 1968;7:269-278.
25. Potts AM, Inoue J.: The electrically evoked response (EER) of the visual system. II. Effect of adaptation and retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol*. 1969;8:605-612.
26. Potts AM, Inoue J.: The electrically evoked response of the visual system (EER). 3. Further contribution to the origin of the EER. *Invest Ophthalmol*. 1970;9:814-819.
27. Margalit E, Maia M, Weiland JD, et al.: Retinal prosthesis for the blind. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:335-356.
28. Humayun MS.: Intraocular retinal prosthesis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:271-300.
29. Guven D, Fujii G, Maghribi MN, et al.: High-density High Electrode Count Retinal Stimulating Arrays. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003 44: E-Abstract 5060.
30. Weiland JD, Guven D, Maghribi M, et al.: Chronic implantation of an inactive epiretinal poly(dimethyl siloxane) electrode array in dogs. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004 45:E-Abstract 4210.
31. Ameri H, Guven D, Freda R, et al.: Surgical Implantation of Epiretinal Prosthesis With Spring-Mounted Electrodes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 46: E-Abstract 1484.
32. Vankov A, Huie P, Hakim I, et al.: Retinal Damage Induced by Chronic Electrical Stimulation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 46: E-Abstract 1141.
33. Loewenstein JI, Montezuma SR, Rizzo JF.: 3rd. Outer retinal degeneration: an electronic retinal prosthesis as a treatment strategy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:587-596.
34. Guven D, Weiland J, Hu Z, et al.: Measurement of pressure impact on retina due to two different types of epiretinal electronic arrays. The First DOE International Symposium on Artificial Sight, April 2003, Fort Lauderdale.
35. Piyathaisere DV, Margalit E, Chen SJ, et al.: Heat effects on the retina. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003;34:114-120.
36. Guven D, Weiland JD, Fujii G, et al.: Long-term stimulation by active epiretinal implants in normal and RCD1 dogs. *J Neural Eng*. 2005;2:S65-573.
37. Wise KD, Najafi K.: Microfabrication techniques for integrated sensors and microsystems. *Science*. 1991;254:1335-1342.
38. Xiao X, Auciello O, Carlisle JA, et al.: Ultrananocrystalline diamond films as hermetic coatings for artificial retina microchip implant. The First DOE International Symposium on Artificial Sight, April 2003, Fort Lauderdale.
39. Rodger R, Li W, Guven D, et al.: Flexible Parylene Multielectrode System for the Intraocular Retinal Prosthesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 46: E-Abstract 1503.
40. Majji AB, Humayun MS, Weiland JD, et al.: Long-term histological and electrophysiological results of an inactive epiretinal electrode array implantation in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2073-2081.
41. Freda R, Fujii G, Agrawal RJ, et al.: Epiretinal Prosthesis Implantation in Humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 46: E-Abstract 1493.
42. Sommerhalder J, Rappaz B, de Haller R, et al.: Simulation of artificial vision: II. Eccentric reading of full-page text and the learning of this task. *Vision Res*. 2004;44:1693-1706.
43. Hallum LE, Suaning GJ, Lovell NH.: Contribution to the theory of prosthetic vision. *ASAIJ*. 2004;50:392-396.
44. Eckmiller R.: Learning retina implants with epiretinal contacts. *Ophthalmic Res*. 1997;29:281-289.
45. Eckmiller R, Becker M, Hunerman R.: Owards a learning retina implant with epiretinal contacts. *Proceedings IEEE Systems, Man, and Cybernetics*. 1999;4:12-15.
46. Johnson RC.: Replaceable eyeball. *Electronic Engineering Times* 2004:33-39.
47. Margalit E, Weiland JD, Clatterbuck RE, et al.: Visual and electrical evoked response recorded from subdural electrodes implanted above the visual cortex in normal dogs under two methods of anesthesia. *J Neurosci Methods*. 2003;123:129-137.
48. Aguirre GD, Rubin LF.: Rod-cone dysplasia (progressive retinal atrophy) in Irish setters. *J Am Vet Med Assoc*. 1975;166:157-164.
49. Mahadevappa M, Weiland JD, Guven D, et al.: Cortical response after chronic electrical stimulation of canine retina. *IEEE-EMBS/BMES Meeting, September, 2003, Cancun, Mexico*.
50. Qiu G, Weiland J, Hinton D, et al.: Expression of Trk, Neurotrophin Receptors in Dog Retina After Electrical Stimulation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 46: E-Abstract 5268.
51. Humayun MS, de Juan E Jr, Weiland JD, et al.: Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res*. 1999;39:2569-2576.
52. Humayun MS, de Juan E Jr, Dagnelie G, et al.: Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:40-46.
53. Yanai D, Lakhnani RR, Weiland JD, et al.: The value of preoperative tests in the selection of blind patients for a permanent microelectronic implant. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003;101:223-228.
54. Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, et al.: Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res*. 2003;2573-2581.
55. Weiland JD, Humayun MS, Dagnelie G, et al.: Understanding the origin of visual percepts elicited by electrical stimulation of the human retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:1007-1013.
56. Greenberg RJ, Velte TJ, Humayun MS, et al.: A computational model of electrical stimulation of the retinal ganglion cell. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999;505-514.
57. Humayun MS, Freda R, Fine I, et al.: Implanted Intraocular Retinal Prosthesis in Six Blind Subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 46: E-Abstract 1144.
58. Nasiatka P, Ahuja A, Stiles N, et al.: Intraocular Camera for Retinal Prostheses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 46: E-Abstract 5277.
59. Rizzo JF III, Wyatt J.: Retinal prosthesis. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG, eds. *Age-Related Macular Degeneration*. St. Louis, Mo: Mosby; 1998:413-432.
60. 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
61. Rizzo JF 3rd, Wyatt J, Loewenstein J, et al.: Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a microelectrode array during short-term surgical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:5362-5369.
62. Guven D, Maghribi M, Weiland JD, et al.: Evaluation of an inactive epiretinal poly-dimethylsiloxane electrode array implanted in dogs by optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004 45: E-Abstract 4213.
63. Chow AY, Peachey NS.: The subretinal microphotodiode array retinal prosthesis. *Ophthalmic Res*. 1998;30:195-198.
64. Chow AY, Pardue MT, Chow VY, et al.: Implantation of silicon chip microphotodiode arrays into the cat subretinal space. *Implantation of silicon chip microphotodiode arrays into the cat subretinal space*. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2001;9:86-95.
65. Pardue MT, Stubbs EB Jr, Perlman JI, et al.: Immunohistochemical studies of the retina following long-term implantation with subretinal microphotodiode arrays. *Exp Eye Res*. 2001;73:333-343
66. Chow AY, Chow VY, Packo KH, et al.: The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:460-469.

67. Chow AY, Pollack JS, Packo KH, et al.: The Artificial Silicon Retina Microchip for the Treatment of Retinitis Pigmentosa: 2 to 4 1/2 Year Update. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 46: E-Abstract 1140.
68. Pardue MT, Phillips MJ, Yin H, et al.: Neuroprotective effect of subretinal implants in the RCS rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:674-682.
69. Zrenner E, Stett A, Weiss S, et al.: Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision Res.* 1999;39:2555-2567.
70. Schubert M, Hierzenberger A, Lehner H, et al.: Optimizing photodiode arrays for the use as retinal implants. *Sensors Actuators.* 1999;74:193-197.
71. Schwahn HN, Gekeler F, Kohler K, et al.: Studies on the feasibility of a subretinal visual prosthesis: data from Yucatan micropig and rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239:961-967.
72. Rizzo JF, Wyatt JL, Loewenstein J, et al.: Development of a wireless, ab externo retinal prosthesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004 45: E-Abstract 3399.
73. Wyatt L, Rizzo JF, Theogarajan L, et al.: Engineering Development of a Prototype Wireless Subretinal Prosthesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 46: E-Abstract 1146.
74. Peyman G, Chow AY, Liang C, et al.: Subretinal semiconductor microphotodiode array. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1998;29:234-241.
75. Gabel VP, Sachs HG, Gekeler F, et al.: Subretinal implant surgery in a series of 26 cat eyes to prove evidence of cortical activation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43:114.
76. Peterman MC, Mehenti NZ, Bilbao KV, et al.: The Artificial Synapse Chip: a flexible retinal interface based in directed retinal cell growth and neurotransmitter stimulation. *Artif. Organs.* 2003;27:975-985.
77. Leng T, Wu P, Mehenti NZ, et al.: Directed retinal nerve cell growth for use in a retinal prosthesis interface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:4132-4137.
78. Peterman MC, Noolandi J, Blumenkranz MS, et al.: Localized chemical release from an artificial synapse chip. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:9951-9954.
79. Lakhnopal RR, Yanai D, Weiland JD, et al.: Advances in the development of visual prostheses. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14:122-127.
80. Park RI. The bionic eye: retinal prostheses. *Int Ophthalmol Clin.* 2004;44:139-154.
81. Johnson L, Perkins FK, O'Hearn T, et al.: Electrical stimulation of isolated retina with microwire glass electrodes. *J Neurosci Methods.* 2004;137:265-273.
82. Johnson LJ, Scribner DA, Skeath P, et al.: Study of Curved Microwire Glass Electrodes for Use With a High Resolution Retinal Stimulation Array. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 46: E-Abstract 1498.
83. Panigrahi D, Sanders RJ, Johnson LJ, et al.: Surgical Approach and Initial Histological Results of an Implantable High Resolution Epiretinal Stimulation Array in the Porcine Model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 46: E-Abstract 1532.
84. Sakaguchi H, Fujikado T, Fang X, et al.: Transretinal electrical stimulation with a suprachoroidal multichannel electrode in rabbit eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;256-261.
85. Nakauchi K, Fujikado T, Ohta T, et al.: Safety and Effectiveness of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation by Chronically Implanted Electrode With Continuous Electrical Stimulation in Rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 46: E-Abstract 1530.
86. Kanda H, Miyoshi T, Morimoto T, et al.: Evaluation of Spatial Resolution of Suprachoroidal-transretinal Stimulation by Single-unit Recording. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 46: E-Abstract 1499.
87. Greenbaum E, Humayun MS, Kuritz T, et al.: Application of photosynthesis to artificial sight. 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, October 2001, İstanbul, Turkey.
88. Greenbaum E, Kuritz T, Owens E, et al.: Nanoscale photosynthesis, the photophysics of neural cells and artificial sight. The First DOE International Symposium on Artificial Sight, April 2003, Fort Lauderdale.
89. O'Hearn TM, Qiu G, Humayun MS, et al.: A Biocompatibility Study of the Implantation of Plant Photosystem I Reaction Centers in Normal and S334ter-3 Rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 46: E-Abstract 1500.