

DERLEME

REVIEW

Kanserle İlişkili Retinopati (CAR) ve Melanomla İlişkili Retinopati (MAR)**Cancer-Associated Retinopathy (CAR) And Melanoma-Associated Retinopathy (MAR)**¹ Semih ÇAKMAK / ORCID No: 0000-0003-2638-0569² Merih ORAY / ORCID No: 0000-0003-2830-6311¹ Doktor Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul² Doçent Doktor, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul**Geliş Tarihi/Received:** 31/05/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10.37783/CRJ-03402**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Hırkai Şerif Mh Vatan Caddesi, 29 Mayıs Sok, 34250 Fatih/İstanbul**Tel./Phone:** +90 (212) 414 2000, **E-posta/E-mail:** emerih@yahoo.com**ÖZ**

Kanserle ilişki retinopati (CAR) ve melanomla ilişkili retinopati (MAR) görme kayıplarına neden olabilen, primer tümörden veya metastazdan bağımsız antikorların retinal antijenlere karşı yönlendiği nadir görülen paraneoplastik sendromlardır. Bu antijenlerin farklı kanser türlerine göre farklılık göstermesi, gelişen retinopatinin ve buna bağlı olarak semptomların da heterojen olmasına neden olmaktadır ve tanı ile tedavide zorluklara yol açmaktadır. Bu konuda literatür az sayıda olgu sunumu ve olgu serileri ile sınırlıdır. Kontrollü klinik çalışmaların olmaması bu sendromun yönetimini klinisyen için ayrıca zorlaştırmaktadır. Paraneoplastik sendromlar, henüz teşhis edilmemiş malignitelerin tanısını koydurabilmesi veya tedavi edilmiş malignitelerin nüks etmesini işaret edebilmesi açısından önemlidir. CAR ve MAR'ın semptomlarının ortaya çıkması, primer veya metastatik tümöre ait bulgulardan önce gelişebileceği için kanserin prognozu açısından büyük önem taşır. Ayrıca erken tanı ile geri dönüşsüz retinal hasarlar da minimum olacaktır. Bu derlemede CAR ve MAR patofizyolojisi, klinik bulguları ve tedavileri vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Paraneoplastik sendromlar, otoimmün hastalık, immünoterapi, metastaz

Abstract

Cancer-associated retinopathy (CAR) and melanoma-associated retinopathy (MAR) are rare paraneoplastic syndromes in which antibodies are directed against retinal antigens, independent of primary tumor or metastasis, that can cause vision loss. The fact that these antigens differ according to different types of cancer causes the developing retinopathy and accordingly the symptoms to be heterogeneous and causing difficulties in diagnosis and treatment. The literature on this subject is limited with few reported case reports and case series. The lack of controlled clinical studies also makes it difficult for clinicians to manage these cases. Paraneoplastic syndromes are important because they can diagnose undiagnosed malignancies or indicate recurrence of treated malignancies. The appearance of the symptoms of CAR and MAR is of great importance for the prognosis of cancer, as it may precede cancer findings. In addition, with early diagnosis, irreversible retinal damage will be minimal. In this review, the pathophysiology, clinical findings and treatments of CAR and MAR are emphasized.

Key words: Paraneoplastic syndromes, autoimmune disease, immunotherapy, metastasis

Giriş

Paraneoplastik sendrom, tümörlerin sistemik etkilerine bağlı olarak görülen klinik sendromlar olarak tanımlanır. Bu sendromların tümörün evresi ve invazyonu ile ilişkisi yoktur.¹ Tümörlerin teşhis edilmesinden önce veya sonra ortaya çıkabilir. Kanser varlığında retina proteinlerine karşı oluşan sistemik

dolaşımdaki antikorların neden olduğu görme kaybına kanserle ilişkili retinopati (CAR) denilmektedir. Diğer kanserlerden farklı olarak melanom ile bu durumun meydana gelmesi melanomla ilişkili retinopati (MAR) olarak tanımlanmaktadır. Hem CAR hem de MAR, paraneoplastik otoimmün retinopati (PAIR) hastalıklarının bir alt grubu olarak sayılmaktadır.² PAIR hastalık grubu, malignite ile ilişkili olmayan, daha çok otoimmün hastalıklarda ortaya çıkan non-paraneoplastik otoimmün

retinopati (nPAIR) ile birlikte otoimmün retinopati (AIR) hastalıklar spektrumunu oluşturmaktadır.³ Sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, skleroderma, dermatomiyozit gibi otoimmün hastalıklarda, takayasu arteriti gibi vaskülitik hastalıklarda otoimmün retinopati gelişebilmektedir.⁴ Ayrıca retinitis pigmentosa ve travma gibi durumlara sekonder olarak da AIR bulguları gelişebilmektedir.⁵

Antiretinal antikorların (ARA) PAIR etiyolojisinde rol oynadığına inanılmaktadır. Spesifik PAIR hastalık alt gruplarında antikorlar farklı retinal antijenleri hedefler. PAIR'ın herhangi bir subtipine patognomonik olarak izole edilmiş olan ARA henüz bulunmamaktadır.⁶ Ayrıca hiçbir ARA'nın bulunmadığı bazı AIR tipleri bildirilmiştir.⁶ Belirti ve semptomları spesifik olmadığı için PAIR tanısı koymak zordur, ayrıca kalıtsal retina bozuklukları, çeşitli retinal dejeneratif bozukluklar, enfeksiyöz ve enflamatuvar retina bozuklukları ile ayırıcı tanıya girmektedir.⁷ PAIR tanısı, ayrıntılı bir anamnez sonrasında kapsamlı bir oftalmolojik muayene ve ek ileri incelemeler ile konulur.

Kanserle ilişkili Retinopati (CAR)

En sık küçük hücreli akciğer kanseri ile birliktelik tanımlanmış olsa da küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri, endometriyum kanseri, serviks kanseri, lenfoma, endometrioid sarkom, miyelom, skuamöz ve bazal hücreli karsinom, kolon kanseri, böbrek kanseri, lösemi, mikst Müllerian tümör, prostat kanseri, pankreas kanseri ile CAR birlikteliği tanımlanmıştır.^{3,8-13} CAR'ın kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir.³ Ortalama başlangıç yaşı olarak 45 ile 65 arasında değişmektedir.^{14,15}

CAR patofizyolojisinin temelinde otoimmün teori yer almaktadır. Keltner ve arkadaşları¹⁶ akut görme kaybı gelişen ve retina dejenerasyonu bulunan lenfoma hastalarında serumda retinal fotoreseptörlere karşı antikorlar saptamışlar. Kanserli dokuda retinal antijen ekspresyonu olmakta, buna karşı sistemik immün yanıt meydana gelmekte ve bu yanıt ile oluşan antikorlar hastanın retinasında bulunan antijenler ile çapraz reaksiyona girmektedir. Thirkill ve arkadaşları⁸ ise küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında recoverin benzeri proteinlerin varlığını tanımlamıştır. Recoverin, CAR hastalarında en sık görülen retinal antijen olarak kabul edilir ve aydınlık ve karanlık adaptasyonundan sorumlu bir guanilat siklaz aktivatörüdür.¹⁷ Recoverin üzerindeki kalsiyum bağlayıcı alanların aktivasyonu ile indüklenen reaksiyonların anti-recoverin antikorlar bağlanması sonucu ortaya çıkması, patofizyolojide önemli rol oynamaktadır.¹⁸ Kanser hastalarında ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin normale

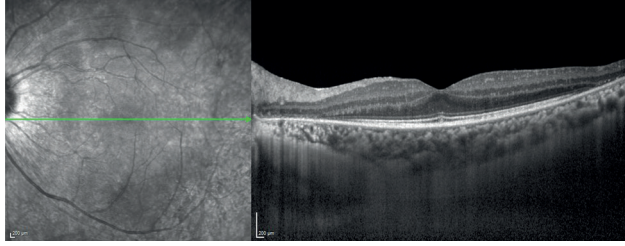
göre artmış olması kan retina bariyerinde bozulmaya ve anti-recoverin antikorların etkilerinin daha da artmasına sebep olmaktadır. CAR patogeneğinde ayrıca anti- α -enolaz antikorlar, ısı şok proteini 70, anti-karbonik anhidraz 2 gibi antijenlerin de rol oynayabileceği çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁹⁻²²

CAR, retina dejenerasyonu ile rod ve koni disfonksiyonunun neden olduğu bilateral akut veya subakut görme kaybı ile klinikte kendini göstermektedir. Genelde bilateral ve simetrik tutulum görülmektedir ancak nadiren tek taraflı veya asimetrik CAR olguları da bildirilmiştir.²³ Koni disfonksiyonu, görme keskinliğinde azalma, ışıklarda parlama (glare), renk görme bozukluğu, ışığa duyarlılık ve santral skotom ile sonuçlanır. Rod hücrelerinin disfonksiyonu, karanlığa adaptasyonun bozulmasına, gece körlüğüne, ring skotom ve diğer periferik alan kusurlarına neden olabilir. Işık hassasiyeti, ışıklı ortamlarda görmede azalma, uçuşmalar (floaters), fotopsi ve geçici görsel kararmalar gibi nonspesifik şikayetler de sıkça görülmektedir. Jacobson ve arkadaşları^{24,25} fotosensitivite, halka şeklinde skotom ve retinal arterlerde atenüasyon triadı olan hastalarda PAIR ön tanısı konulması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

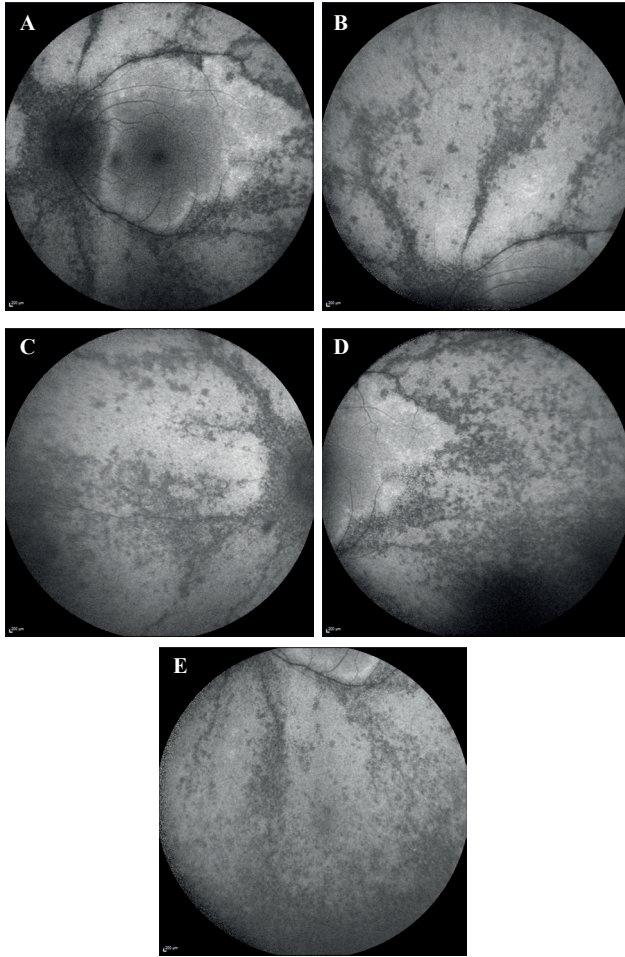
Biyomikroskopik incelemede ön kamarada hafif inflamasyon görülebilir.³ Ayrıca ön vitrede de enflamatuvar hücreler görülebilir. Vitrit, CAR hastalarının %20 kadarında görülmektedir.³ Fundus muayenesinde maküлада ödem, kemik spekülleleri, retina pigment epitelinde atrofi, retinal damarlarda atenüasyon, optik disk solukluğu, vasküler kılıflanma, koryoretinal atrofi gibi bulgular görülebilir. CAR hastalarında fundus otofloresans (FAF) incelemesinde içerisinde normal otofloresans, dışarısında hipootofloresans bulunan; maküla ve peripapiller alanda lokalizasyon gösteren hiperotofloresans gösteren ring oluşumu görülmektedir.^{26,27} Lezyonların fundus muayenesinde saptanmasından önce FAF bulguları görüldüğü için bu hastalarda FAF incelemesi önemlidir.²⁸ Optik koherens tomografi (OCT) incelemesinde dış retinal katlarda kayıp görülmektedir.²⁹ Elipsoid zonda bozulma, fotoreseptör tabakada kayıp görülebilir.²⁹ Tam alanlı elektroretinografi (ffERG) incelemelerinde hem a, hem b dalgalarında anormallikler görülebilir ve bu bulgular hastalığın çok erken evrelerinde bile anormaldir. Bu nedenle ERG, OCT'den daha hassas bir tanı aracı olarak kabul edilebilir.

Şekil 1, 2 ve 3'te CAR nedeniyle takip edilmekte olan nöroendokrin meme kanseri tanılı 43 yaşında kadın olguya ait FAF, OCT ve görme alanı tetkikleri görülmektedir. Şekil 1'de OCT görüntüsünde submaküler retina katmanları normal olarak görülürken, maküla nazalinde ve temporalinde retina dış katlarında kayıp görülmekte. Şekil 2'de FAF görüntülemesinde arka kutupta (2-A) maküla çevresinde maküla santralinin etkilenmediği hiperotofloresans halka

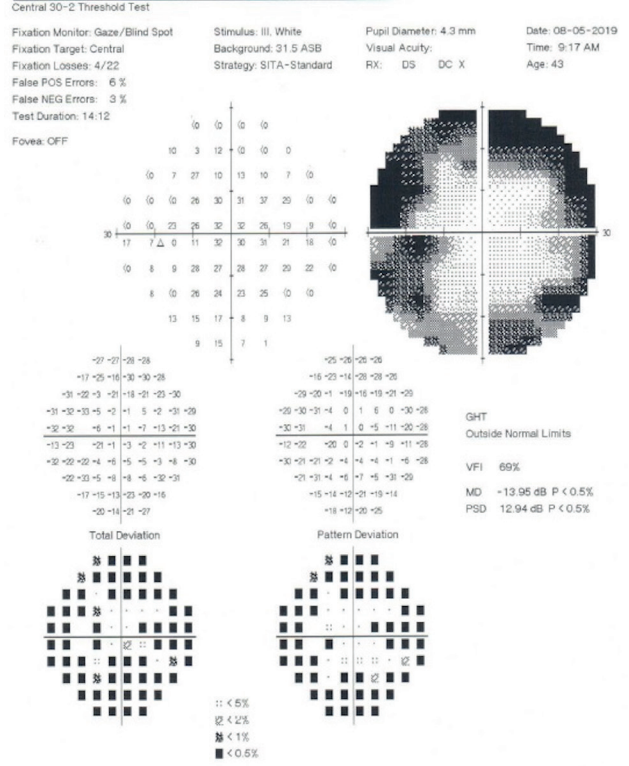
görülmekte. Peripapiller alanda, damarlar boyunca ve periferde (2- B-E) yaygın hipooftofloresan odaklar görülmekte. Şekil 3'te 30-2 görme alanı incelemesinde jeneralize depresyon ve merkezin korunduğu konsantrik daralma görülmekte.



Şekil 1: Nöroendokrin meme kanseri tanılı 43 yaşında kadın olgu, kanser ilişkili retinopati nedeniyle takip edilmekte. Optik koherens tomografi görüntüsünde submaküler retina katmanları normal olarak görülürken, maküla nazalinde ve temporalinde retina dış katlarında kayıp görülmekte.



Şekil 2: Nöroendokrin meme kanseri tanılı 43 yaşında kadın olgu, kanser ilişkili retinopati nedeniyle takip edilmekte. Fundus otoftofloresans görüntülemesinde arka kutupta (A) maküla çevresinde maküla santralinin etkilenmediği hiperotoftofloresans halka görülmekte. Peripapiller alanda, damarlar boyunca ve periferde (B-E) yaygın hipooftofloresan odaklar görülmekte.



Şekil 3: Nöroendokrin meme kanseri tanılı 43 yaşında kadın olgu, kanser ilişkili retinopati nedeniyle takip edilmekte. 30-2 görme alanı incelemesinde merkezin korunduğu jeneralize depresyon ve konsantrik daralma görülmekte.

CAR tedavisinde temel amaç oküler duruma yönelik olmalıdır. Altta yatan sistemik malignitenin tedavisinin daha iyi görsel sonuçlara yol açtığı gösterilmemiştir.¹⁸ Ayrıca tedaviye rağmen CAR ilerlemesi olabilmektedir. CAR tedavisi; kortikosteroidleri, diğer immünosupresif ajanları, intravenöz immünoglobulini (IVIG) ve antioksidanları içerir.⁷ Fotoreseptörlerde meydana gelen hasar tedavi sonucunu belirlemektedir. Kortikosteroid ile tedavi edilen olgularda semptom başlangıcından tedavinin başlamasına kadar geçen süre ve steroid dozunun görsel sonucu etkilemediği bildirilmiştir.³⁰ 100 mg/gün siklosporin, 100 mg/gün azatiyoprin ve 20-40 mg/gün prednizon başlangıç dozundan oluşan üçlü tedavinin, görme keskinliğinde veya görme alanında artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.² Bununla birlikte perioküler veya intraoküler olarak uygulanan 40-60 mg triamsinolon da diğer bir steroid uygulama yolu olarak tanımlanmıştır.³¹ İntravitreal deksametazon implant tedavisi uygulanan AIR olgularından oluşan bir seride AIR'in deksametazon implant ile tedavisinin, ilk tedavi için iyi bir seçenek veya sistemik tedaviye dirençli olgularda lokal tedavi olarak iyi bir alternatif olduğu bildirilmiştir.³² Steroid dışında da çok sayıda immünomodülatör tedavi CAR tedavisinde uygulanmış, ancak hiçbirinde tekrarlanabilirlik veya uzun

sürelili etki gösterilmemiştir. Sistemik azatiyoprin (100 mg/gün), siklosporin (100 mg/gün) ve mikofenolat mofetil (2 g/gün) uygulanan tedavi yöntemleri arasındadır.³³ Ayrıca IVIG 5 gün boyunca 400 mg/kg/gün olarak kullanıldığında görme keskinliğinde iyileşme olabilir.³⁴ Alemtuzumab veya rituksimab gibi monoklonal antikorlar da tedavi alternatifleridir.^{35,36} Barbosa ve arkadaşları³⁰, yüksek doz kortikosteroid sonrası plazma değişimi ile görme düzeyinde dramatik iyileşme gözlenen bir olgu sunmuşlardır. Plazma değişimi ile anti-recoverin antikorlarının kandan uzaklaştırılması, fotoreseptörler üzerindeki immün sistem saldırısını durdurabilir ve görsel işlevi potansiyel olarak iyileştirebilir. Bu nedenle steroidlere ek olarak düşünülebilir. Ancak tedavi protokolü oluşturmak ve farklı yaklaşımların etkinliğini daha fazla belirlemek için kontrollü ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Melanomla ilişkili Retinopati (MAR)

Literatürde MAR, ilk kez Berson ve Lessell tarafından 1988 yılında bildirilmiştir.³⁷ Sonrasında retinanın bipolar hücreleriyle çapraz reaksiyona giren melanom antijenine karşı üretilmiş otoantikorlar bulunmuştur.³⁸ Literatürde bipolar hücrelerin yanı sıra bestrofin, enolaz, miyelin temel proteini, aldolaz, rodopsin ve arrestin antijenlerine karşı otoantikor üretildiği de belirtilmiştir.³⁹ Lu ve arkadaşları⁴⁰ bu çapraz reaksiyonların melanositlerin ve retinal hücrelerin ortak nöroektodermiden gelmesiyle meydana geldiğini öne sürmüşlerdir. Otoimmün reaksiyon sonucu retina hücrelerinde meydana gelen hasar sonucunda fotoreseptör ve sinyal ileten diğer hücrelerde disfonksiyon ve buna bağlı olarak görme bozuklukları meydana gelmektedir.^{38,41,42} CAR'da olduğu gibi semptom ve bulgular, tümörün boyutu ve evresinden bağımsız olduğu için erken tanınması tümörün erken evrede yakalanabilmesine olanak sağlayabileceği için önemlidir. Ancak MAR daha sık olarak tanı konulup metastaz yapmış melanom hastalarında görülür.³⁹ MAR, en yaygın olarak kutanöz veya uveal kökenli melanomlar ile ilişkilidir.³⁹ Primer tümörün saptanamadığı durumlarda orofarenks, burun boşluğu, barsak mukozası gibi bölgelerden mukozal melanom araştırılabilir.³⁹ MAR görülme yaşı, literatürde 30 ile 78 arasında bildirilmiştir ve CAR'ın aksine erkeklerde kadınlardan daha yaygındır.^{10,15,39}

Klinik olarak MAR triadı; gece körlüğü, pozitif görsel fenomenler veya görme alanı defekti gibi görsel problemler, ERG'de b dalgası amplitüdünde azalma, retina bipolar hücreleriyle reaktif olan otoantikorların serumda varlığı olarak tanımlanmıştır.^{43,44}

Görsel problemlerin, genellikle birkaç gün veya ay içerisinde bilateral olma eğiliminde olduğu bilinse de^{38,45,46} nadiren tek taraflı⁴⁷ olabilmektedir. MAR'da diğer AIR'lerden farklı

olarak görme keskinliği ve renkli görme genellikle korunmaktadır.^{15,47} Vitrede enflamatuvar hücreler görülebilmektedir.^{15,38,48,49} Fundus muayenesi normal olabilmekle birlikte retina pigment epitelinde kayıplar, makülada granüler görünüm, beyaz ve atrofik retina alanları, retinal damarlarda atenuasyon da bildirilmiştir.^{40,48,50,51}

Tedavi planlamasında tümör yükünü azaltmak, antijen üretiminin azalmasıyla sonuçlanacağı için sitoredüktif tedavi birinci basamak tedavidir ve metastazektomi, kemoterapi ve radyoterapiyi içerir.^{42,43} İmmünoterapi, immünomodülasyonu ve otoantikorların, dolaşımdaki immün komplekslerin ve sitokinlerin uzaklaştırılmasını amaçlar ve tedavinin ikinci kısmını oluşturur. Tedavi seçenekleri kortikosteroid, plazmaferez, IVIG ve diğer immünosüpresif ajanları içerir. Kortikosteroid, oral, intravenöz, peri ve intraoküler olarak uygulanabilmektedir, ancak genellikle üveitik reaksiyonu olan olgularda düşünülmektedir.^{42,43,52,53} Plazmaferez, plazmada bulunan ve patogeneze yer alan sitokinleri ve antikorları kandan uzaklaştırmak amacıyla uygulanabilir.⁵³ IVIG, antikorların yarı ömrünü kısaltmak amacıyla günde iki kere 1 g/kg dozunda kullanılabilir. Takipte morbiditeyi azaltmak için interdisipliner bir yaklaşımla her 3-6 ayda bir dilate fundus muayenesi, renkli fundus fotoğrafı çekilmesi ve OCT görüntülemesinin yapılması önerilmiştir.^{54,55}

Tablo 1'de CAR ve MAR'a ait bilgiler özetlenmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak CAR ve MAR edinilmiş bir otoimmün retinopatiye bağlı nadir neoplastik sendromlardır. Antikor aracılı retinal hasarın hedefleri olarak çeşitli antijenlerin tanımlanması, retinal dejenerasyon mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olmuştur. Henüz teşhis edilememiş kanserlerde de ortaya çıkabilmesi yönüyle önemlidir. Paraneoplastik sendromların ve ilişkili otoimmün aracılı retinopatinin moleküler mekanizması hakkında artan bilgi, kanserlerin daha erken teşhis ve tedavisine olanak sağlayabilecektir.

Açıklama

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Tablo 1: Kanser ilişkili retinopati ve melanom ilişkili retinopati.

	CAR	MAR
Etiyoloji	Maligniteler (Akciğer kanserleri, jinekolojik kanserler, lenfoma, lösemi, miyelom, skuamöz ve bazal hücreli karsinom, kolon kanseri, böbrek kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri) Malignite tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilir	Melanom (Daha sık olarak kutanöz ve uveal kökenli melanomlar) Genelde melanom tanısı konulduktan sonra ortaya çıkar
Cinsiyet	Kadınlarda 2 kat daha sık	Erkeklerde daha sık
Yaş	Genelde >45 yaş	30-78 yaş arası vakalar bildirilmiş
İlişkili antikorlar	Recoverin, alfa-enolaz, ısı şok proteini 70, gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenaz, anti-karbonik anhidraz-2	Bipolar hücre otoantikoru, enolaz, transdusin, arrestin, bestrofin, anti-aldolaz A ve C, rodopsin, karbonik anhidraz-2, myelin temel protein, interfotoreseptör retinoid bağlayıcı protein
Bulgular	Bilateral, simetrik, progresif, akut veya subakut görme kaybı, görme alanı daralması, fotosensitivite ve halka şeklinde skotom	Bilateral görme alanı defektleri, gece körlüğü, pozitif görsel fenomenler
Tanı	ERG’de a ve b dalgası anomalileri; OCT’de dış tabakalarda kayıp FAF’ta içerisinde normo- dışarısında hipootofloresans bulunan hiperotofloresan ring	ERG’de b dalgası amplitüdünde azalma, Retina bipolar hücreleriyle reaktif olan otoantikorların serumda varlığı
Tedavi	Steroid, IVIG, immünsüpresif ajanlar, antioksidanlar, monoklonal antikorlar	1. basamak: Sitoredüktif tedavi (metastazektomi, kemoterapi, radyoterapi) 2. basamak: İmmünoterapi (kortikosteroid, plazmaferez, IVIG, immünsüpresif ajanlar)

CAR: kanser ilişkili retinopati, MAR: melanom ilişkili retinopati, ERG: elektroretinografi, OCT: optik koherens tomografi, FAF: fundus otofloresans, IVIG: intravenöz immünglobulin

Kaynaklar

- Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):204-210.
- Grewal DS, Fishman GA, Jampol LM. Autoimmune retinopathy and antiretinal antibodies: a review. *Retina.* 2014;34(5):1023-1041.
- Singh D, Tripathy K. Cancer associated retinopathy. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2022.
- Pangal E, Bayram N. Otoimmün Hastalıklar ve Retina. *Güncel Retina Dergisi.* 2023;7(2)
- Oray M, Kir N, Tuncer S, Onal S, Tugal-Tutkun I. Autoimmune retinopathies: A report of 3 cases. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2013;21(6):424-433.
- Ten Berge JC, van Rosmalen J, Vermeer J, et al. Serum autoantibody profiling of patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmune retinopathy. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167909.
- Grange L, Dalal M, Nussenblatt RB, Sen HN. Autoimmune retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):266-272. e1.
- Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(3):372-375.
- Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(5):606-613.
- Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(1):12-38.
- Dot C, Guigay J, Adamus G. Anti- α -enolase antibodies in cancer-associated retinopathy with small cell carcinoma of the lung. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(4):746-747.
- Wagley S, Tran TM, Mallory PW, et al. Cancer-associated retinopathy due to clear cell renal carcinoma. *Ocular Oncology and Pathology.* 2021;7(1):31-35.
- Sayman C, Tireli H, Gürleyik GM. Yeni Tanılı Meme Tümörlü Hastalarda Kanser İlişkili Retinopati. *Noro-Psikiyatri Arsivi.* 2021;58(4):278-282.
- Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2004;4(1):1-9.
- Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *Journal of neuro-ophthalmology.* 2001;21(3):173-187.
- Keltner JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor degeneration: possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(4):564-569.
- Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1117-1119.
- Maeda T, Maeda A, Maruyama I, et al. Mechanisms of photoreceptor cell death in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(3):705-712.
- Adamus G, Brown L, Weleber RG. Molecular biomarkers for autoimmune retinopathies: significance of anti-transducin-alpha autoantibodies. *Experimental and molecular pathology.* 2009;87(3):195-203.
- Ohguro H, Ogawa K-i, Nakagawa T. Recoverin and Hsc 70 are found as autoantigens in patients with cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(1):82-89.

21. Adamus G, Karren L. Autoimmunity against carbonic anhydrase II affects retinal cell functions in autoimmune retinopathy. *Journal of autoimmunity*. 2009;32(2):133-139.
22. Querques G, Thirkill CE, Hagege H, Soubrane G, Souied EH. Choroidal neovascularization associated with cancer-associated retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(5):571-575.
23. Almeida DR, Chin EK, Niles P, Kardon R, Sohn EH. Unilateral manifestation of autoimmune retinopathy. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2014;49(4):e85-e87.
24. JACOBSON D. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol*. 1996;28:120-129.
25. AYHAN Z, ÜNLÜ B, SEYMENOĞLU G, SAATÇI AO. Kanser İlişkili Retinopati ve Klinik Özellikleri. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*. 2017;26(1)
26. Lima LH, Greenberg JP, Greenstein VC, et al. Hyperautofluorescent ring in autoimmune retinopathy. *Retina*. 2012;32(7):1385-1394.
27. Eldred GE, Katz ML. Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: separation and spectral characterization. *Experimental eye research*. 1988;47(1):71-86.
28. Pepple KL, Cusick M, Jaffe GJ, Mruthyunjaya P. SD-OCT and autofluorescence characteristics of autoimmune retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):139-144.
29. Abazari A, Allam SS, Adamus G, Ghazi NG. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(4):750-756. e1.
30. Brossard-Barbosa N, Dezard V, Margolin E. Treatment of Cancer Associated Retinopathy: A Systematic Literature Review. *Ophthalmol Retina*. 2023;
31. Huynh N, Shildkrot Y, Lobo A-M, Sobrin L. Intravitreal triamcinolone for cancer-associated retinopathy refractory to systemic therapy. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*. 2012;2:169-171.
32. Hou S-M, Liu Q, Peng X-Y, Li Y-B, Li Z-H, Zeng H-Y. Management of autoimmune retinopathy treated with intravitreal dexamethasone implant. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(5):1381-1389.
33. Ferreyra HA, Jayasundera T, Khan NW, He S, Lu Y, Heckenlively JR. Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(4):390-397.
34. Guy J, Aptsiauri N. Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin: report of 3 cases. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(4):471-477.
35. Mahdi N, Faia LJ, Goodwin J, Nussenblatt RB, Nida Sen H. A case of autoimmune retinopathy associated with thyroid carcinoma. *Ocular immunology and inflammation*. 2010;18(4):322-323.
36. Shildkrot Y, Sobrin L, Gragoudas E. Cancer-associated retinopathy: update on pathogenesis and therapy. *Seminars in Ophthalmology*. 2011;26(4-5):321-328.
37. Berson EL, Lessell S. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(3):307-311.
38. Milam AH, Saari JC, Jacobson SG, Lubinski WP, Feun LG, Alexander KR. Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(1):91-100.
39. Braithwaite T, Vugler A, Tufail A. Autoimmune retinopathy. *Ophthalmologica*. 2012;228(3):131-142.
40. Lu Y, Jia L, He S, et al. Melanoma-associated retinopathy: a paraneoplastic autoimmune complication. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(12):1572-1580.
41. Pföhler C, Preuss KD, Tilgen W, et al. Mitofilin and titin as target antigens in melanoma-associated retinopathy. *International journal of cancer*. 2007;120(4):788-795.
42. Powell SF, Dudek AZ. Treatment of melanoma-associated retinopathy. *Current treatment options in neurology*. 2010;12:54-63.
43. Elsheikh S, Gurney S, Burdon M. Melanoma-associated retinopathy. *Clinical and experimental dermatology*. 2020;45(2):147-152.
44. Ladewig G, Reinhold U, Thirkill C, Kerber A, Tilgen W, Pföhler C. Incidence of antiretinal antibodies in melanoma: screening of 77 serum samples from 51 patients with American Joint Committee on Cancer stage I-IV. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(5):931-938.
45. Dobson R, Lawden M. Melanoma associated retinopathy and how to understand the electroretinogram. *Practical neurology*. 2011;11(4):234-239.
46. Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Severe course of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(8):746-752.
47. Janáky M, Pálffy A, Kolozsvári L, Benedek G. Unilateral manifestation of melanoma-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):866-869.
48. Potter MJ, Thirkill CE, Dam OM, Lee AS, Milam AH. Clinical and immunocytochemical findings in a case of melanoma-associated retinopathy. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2121-2125.
49. Potter MJ, Adamus G, Szabo SM, Lee R, Mohaseb K, Behn D. Autoantibodies to transducin in a patient with melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):128-130.
50. Singh AD, Milam AH, Shields CL, De Potter P, Shields JA. Melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(3):369-370.
51. Handler MZ, Mruthyunjaya P, Nelson K. Melanoma-associated retinopathy: a presenting sign of metastatic disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1):e9-e11.
52. Morita Y, Kimura K, Fujitsu Y, et al. Autoantibodies to transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 1 in a Japanese patient with melanoma-associated retinopathy. *Japanese journal of ophthalmology*. 2014;58:166-171.
53. Fox AR, Gordon LK, Heckenlively JR, et al. Consensus on the diagnosis and management of nonparaneoplastic autoimmune retinopathy using a modified Delphi approach. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:183-190.
54. Lin AC, Park SJ, Daniels GA, Borooah S. Pigmentary retinopathy associated with immune therapy for advanced cutaneous melanoma. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2023;30:101849.
55. Elsayed MEA, Kozak I. Pharmacologically induced uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(5):781-801.



Dr. Öğr. Üyesi Semih ÇAKMAK

Tıp eğitimini İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nde tamamladı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde asistanlık eğitimini tamamlayarak 2020 yılında göz hastalıkları uzmanı oldu. Sağlık Bakanlığı Karapınar Devlet Hastanesi'nde 2 yıl çalıştı. Aralık 2022'den beri İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doktor Öğretim Üyesi olarak çalışmaktadır. 20'den fazla ulusal ve uluslararası bilimsel çalışması bulunmaktadır.