

DERLEME

REVIEW

Koroid Tümörlerinde Tedavi Komplikasyonları ve Radyasyon Retinopatisi**Treatment Complications of Choroidal Tumors and Radiation Retinopathy**¹ Caner KARA / ORCID No: 0000-0002-3628-547X¹ Doçent Doktor, SB Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 02/06/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10.37783/CRJ-0401**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Varlık Mahallesi, Halil Sezai Erkut Caddesi 6170, Yenimahalle / ANKARA**Tel./Phone:** +90 531 791 8540, **E-posta/E-mail:** canerkara@hotmail.com**ÖZ**

Koroidal tümörler, anatomik konumları ve görmeyle ilişkili potansiyel komplikasyonları nedeniyle önem arz eden bir onkolojik patolojidir. Bu tümörler, koroid tabakasında gelişen koroidal melanom, koroidal hemangiyom ve koroidal metastaz gibi çeşitli neoplastik oluşumları içerir. Koroidal tümörlerin yönetimi, görme yetisinin mümkün olduğu kadar korunması ve tedaviyle ilişkili komplikasyonların en aza indirgenmesi için oküler onkologlar, radyasyon onkologları, medikal onkologlar ve diğer uzmanlar arasında multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Koroidal tümörlerin tedavi seçenekleri zaman içinde gelişmiştir ve radyasyon tedavisi, cerrahi rezeksiyon, fotodinamik terapi, transpupiller termal terapi gibi çeşitli modaliteleri içermektedir. Bu tedavi yaklaşımları, tümör büyümesini kontrol altında tutmayı, görsel işlevleri korumayı ve oküler ile sistemik sağlığı sürdürmeyi hedefler. Ancak, her bir tedavi yöntemi belirli komplikasyon risklerine sahiptir ve bu komplikasyonlar dikkatlice değerlendirilmeli ve yönetilmelidir.

Anahtar kelimeler: Radyasyon, retinopati, komplikasyon, koroid, tümör, tedavi

Abstract

Choroidal tumors are an oncological pathology of significant importance due to their anatomical location and potential complications related to vision. These tumors includes choroidal melanoma, choroidal hemangioma, and choroidal metastasis. The management of choroidal tumors requires a multidisciplinary approach involving ocular oncologists, radiation oncologists, medical oncologists, and other specialists, with the primary goal of preserving visual function and minimizing treatment-related complications. The treatment options for choroidal tumors have evolved over time and include modalities such as radiation therapy, surgical resection, photodynamic therapy, and transpupillary thermotherapy. These therapeutic approaches aim to control tumor growth, preserve visual function, and maintain ocular and systemic health. However, despite advancements in these therapeutic strategies, each treatment modality carries specific risks of complications, which needs to be carefully assessed and managed.

Key words: Radiation, retinopathy, complication, choroid, tumor, treatment

Giriş

Koroidal tümörler, gözün koroid tabakasında ortaya çıkan neoplastik oluşumlar olup, tedavi süreçleri çeşitli potansiyel komplikasyonlar içerebilmektedir. Bu tümörlerin yönetimi hem tümörün kontrol altına alınmasını hem de görme fonksiyonlarının korunmasını hedeflerken, aynı zamanda tedaviyle ilişkili komplikasyonları en aza indirmeyi hedefler.

Koroid tümörlerinin tedavi seçenekleri zaman içinde evrim geçirmiş olup, çeşitli tedavi modalitelerini içermektedir.

Bunlar arasında radyasyon tedavisi, fotodinamik terapi ve transpupiller termal terapi gibi yöntemler bulunur. Radyasyon tedavisi koroidal tümörlerin tedavisinde en sık kullanılan yöntem olup, brakiterapi şeklinde veya eksternal olarak uygulanabilir.¹ Brakiterapi, radyoaktif kaynakların doğrudan tümörün çevresine yerleştirildiği bir yöntemdir. Bu şekilde, yüksek dozda iyonizan radyasyon tümöre yönlendirilir ve çevre dokulara minimal etki yapması amaçlanır. Eksternal radyoterapi, dışarıdan uygulanan iyonizan radyasyonla tümörün hedeflendiği bir tedavi şekli olup, proton ışık tedavisi, stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi gibi modaliteleri içerir.

Koroidal tümörlerinin tedavisinde kullanılan her bir tedavi yöntemiyle ilişkili potansiyel komplikasyonların bilinmesi, tedavi süreçlerinde ortaya çıkabilecek olası risklerin önceden belirlenmesini sağlayarak, daha iyi görsel ve sistemik sonuçların elde edilmesine ve koroidal tümörü olan hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasına katkı sağlayabilir.

Bu derlemenin amacı, koroid tümörlerinde tedaviyle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve yönetimiyle ilgili bilgilerin sunulmasıdır.

1. Radyasyon Tedavisi

Oküler melanom ortak çalışması (COMS) ile, enükleasyonun radyasyon tedavisine göre bir üstünlüğünün olmadığına gösterilmesi, oküler melanom tedavisinde daha çok göz koruyucu tedavilere kaymaya sebep olmuştur.^{2,3} Göz koruyucu tedavilerde ise en çok kullanılan seçenek radyasyon tedavisidir.

Radyasyon, DNA üzerinde direkt etki göstererek DNA sarmallarının birinde veya her ikisinde kırılmaya sebep olmakta ve bu sayede hücre bölünmesini durdurarak etki göstermektedir.^{4,5}

Tablo 1: Bazı intraoküler yapılara ait tolerans doz değerleri

Intraoküler bölüm	Toksisite göstergesi	TD5/5 (Gy)	TD50/5 (Gy)
Optik Sinir	Optik Nöropati	>55	>65
Retina	Retinopati	45-50	55
Oküler Yüzey	Kuru Göz	35	50
Lens	Katarakt	10	18

TD: Tolerans dozu, Gy: Gray

Radyasyon, neredeyse tüm oküler ve perioküler yapılar üzerinde olumsuz yan etkilere yol açmakta olup, radyasyon tedavisine bağlı olarak gelişen bazı komplikasyonlar aşağıda özetlenmiştir.

1.1. Perioküler Bölge

Özellikle eksternal perioküler radyasyona bağlı olarak gelişen en sık yan etkiler, erken dönemde göz kapaklarında ortaya çıkan radyasyon dermatiti ve madarosis iken, radyasyonun bu bölgedeki uzun dönem etkilerini ise atrofi, depigmentasyon ve telenjektaziler oluşturmaktadır.¹ Potent topikal steroid kremlerin kullanımı ile radyasyon dermatitinde gerileme olduğu bildirilmiştir.⁶

1.2. Oküler Yüzey

Radyasyon, konjonktival bezler, goblet hücreleri ve lakrimal bez üzerinde hasara sebep olarak kuru göze sebep olabilmektedir. Bu etkiler genellikle doz bağımlı etkiler olup, 40 Gy üstündeki dozlarda kuru göz görülme sıklığı artmaktadır.^{7,8} Düşük dozlarda genellikle 4-11 yıl arası bir sürede ortaya çıkmakta iken, yüksek doz radyasyon uygulamalarında 11 aylık kısa bir süre içinde bile kuru göz gelişebildiği bildirilmiştir.¹

Radyasyonun diğer bir etki mekanizması da hücre içinde özellikle su gibi intraoküler moleküller ile etkileşime girerek, serbest radikal oluşumuna sebep olması ve sonrasında bu serbest radikaller ile hem DNA üzerinde hem de hücre membranları üzerinde hasara sebep olmasıdır.⁵ Bu etki aynı zamanda radyasyonun indirekt etkisi olarak da adlandırılmaktadır.

Her bir dokunun normal işlevlerini sürdürebildiği, tolere edilebilir radyasyon dozu, doku tolerans dozu (TD) olarak adlandırılmaktadır. Doku tolerans dozları radyasyon tedavisinin planlanması ve dozajının ayarlanması sırasında dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Tedavi planlaması sırasında, belirli bir dokuya uygulanabilecek maksimum radyasyon dozu, o dokunun tolere edebileceği sınırlar içinde tutulur ve bu şekilde yan etkiler ve komplikasyonlar minimize edilmeye çalışılır. Beş yıllık süreçte %5 ve %50 oranında komplikasyona sebep olan radyasyon dozları ise TD5 ve TD50 olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak, retinanın TD5 ve TD 50 değerleri sırası ile 45 ve 60 Gray (Gy)'dir. Bazı intraoküler yapılara ait TD değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.¹

1.3. Kornea

Radyasyonun kornea üzerindeki direkt etkileri genellikle yüksek doz radyasyon uygulamalarında ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde en sık geçici punktat korneal erozyonlar izlenirken, uzun dönemde ise ortaya çıkan korneal ülserasyon en ciddi korneal komplikasyonu oluşturmaktadır.^{9,10} Korneal ülserasyon gelişiminde kuru göz ile birlikte rol oynayan diğer faktörler, radyasyon kaynaklı limbal kök hücre hasarı ve korneal desensitizasyondur.¹

1.4. Sklera

Sklera avasküler ve hiposellüler bir yapıya sahip olduğu için radyasyona karşı en dayanıklı intraoküler yapıdır. Bununla birlikte, skleral incelme ve nekroz, radyasyona bağlı olarak gelişen ana komplikasyonlardır.^{11,12} Görülme sıklığı nadirdir ve en sık brakiterapiye bağlı olarak ortaya çıkar.

Petrovich ve ark¹³, brakiterapi, eksternal radyoterapi (EBRT) ve enükleasyon yapılan gözleri histopatolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, EBRT ve sadece enükleasyon yapılan

gözlerde skleral incelme izlenmediğini, ancak brakiterapi yapılan gözlerde %33 oranında skleral incelme olduğunu tespit etmişlerdir. MacKenzie ve ark.¹⁴ brakiterapi sonrası 10 yıllık takipte skleral incelme oranını %13 olarak bulurken, Monteiro-Grillo ve ark.¹⁵ ise ortalama 49 aylık takiplerinde bu oranı %5 olarak bulmuşlardır. Fukushima ve ark.¹⁶ ise ortalama 17 aylık takip süresi boyunca bu oranı %0,5 olarak bildirmişlerdir.

Skleral incelme ve nekroz, temel olarak radyasyonun nekrotizan etkisine bağlı olarak gelişmekle birlikte, radyasyon kaynaklı lokal iskeminin de etkili olduğu düşünülmektedir. Radyasyon, skleral nekroz için en önemli risk faktörü olup ve 15 Gy'den daha yüksek radyasyon dozlarının sklerada hasara yol açabileceği gösterilmiştir.¹⁷ Diğer risk faktörleri arasında anterior yerleşimli tümörler, büyük tümör kalınlığı ve yüksek göz içi basıncı (GİB) bulunmaktadır. Kaliki ve ark.¹⁷, skleral nekroz insidansının <3 mm kalınlığındaki tümörler için %1'den az, 3-8 mm kalınlığındaki tümörler için %1 ve >8 mm kalınlığındaki tümörler için %5 olduğunu göstermişlerdir.

Skleral nekroz vakaları, genellikle asemptomatik olup tedaviden ortalama 70 ay sonra ortaya çıkarlar.¹⁸ Ancak, 20 yıl gibi uzun bir süre sonra bile ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.¹⁸ Bu durum, tanıda zorluklara neden olabilmektedir. Hafif skleral nekrozu olan hastalar takip edilebilir iken, daha ciddi vakalarda ise skleral yama ve/veya konjonktival flep gerekebilir. Çok ileri vakalarda ise tedavi seçeneği enükleasyondur.

1.5. İris ve Ön Kamera

Radyasyona bağlı en sık görülen iris ve ön kamera komplikasyonlarını iridosiklit, iris atrofisi ve glokom oluşturmaktadır.¹⁹⁻²¹ Glokom gelişimi hem neovasküler glokom şeklinde hem de sekonder açık açılı glokom şeklinde olabilmektedir. Yine nadir olarak, anterior yerleşimli tümörler açılı kapanması glokomuna sebep olabilirler.²²

Sekonder açık açılı glokom, açılı bölgesinin iris ve siliyer cisim tümörlerinde direk tümör invazyonu ile veya da tümör dokusundan dökülen hücrelerin açıda birikmesi sonucu gelişebilmektedir.²² Kim ve ark.²¹ İodine-125 brakiterapisi uyguladıkları 374 gözde 10 yıllık süreçte, sekonder açık açılı glokom oranını %8,6, neovasküler glokom oranını ise %6,7 olarak bildirmişlerdir. Sekonder açık açılı glokom için risk faktörlerini, ileri yaş, büyük tümör boyutu, iris ve siliyer cisim tutulumu, başlangıç GİB değerlerinin yüksek olması ve radyasyon atenuasyonu için uygulanan intravitreal silikon uygulaması olarak belirtmişlerdir.

Neovasküler glokom posterior yerleşimli tümörlerde radyasyon retinopatisine (RR), anterior yerleşimli tümörlerde ise iris ve siliyer cismin radyasyon kaynaklı hasarına bağlı olarak

gelişebilmektedir.^{4,23,24} İris ve siliyer cisim yerleşimli tümörlerde, uygulanan radyasyonun dokularda atrofi ile birlikte vasküler proliferasyona yol açmasının, neovasküler glokoma sebep olduğu düşünülmektedir. Kim ve ark.²¹ neovasküler glokom için risk faktörlerini büyük tümör boyutu, sigara içimi, psödofoaki ve radyasyon retinopatisi olarak bulmuşlardır. Yine plak uygulaması sırasında horizontal rektus kaslarının kesilmesi sonucu oluşabilen anterior siliyer vasküler hasarının da ön segment iskemisine yol açarak, neovasküler glokom gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.²³

Radyasyon retinopatisine bağlı gelişen neovasküler glokom, diyabetik retinopatiye (DR) bağlı gelişen neovasküler glokoma benzer olarak retinal iske mi sonucu gelişen iris neovaskülarizasyonu kaynaklıdır. Ek olarak radyasyon uygulanan tümör dokusundan da anjiyojenik faktörlerin salınımı gösterilmiş olup, bununda neovasküler glokom gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir.²⁵ Neovasküler glokom, radyasyon tedavisinde en önemli enükleasyon sebeplerinden birisi olup, görülme sıklığı %35'leri bulabilmektedir.^{11,12,26} Shields ve ark.²⁶ plak radyoterapisi uygulanan üveal melanomlu gözlerde tümör rekürrensinden sonra en sık enükleasyon sebebi olarak, %31'lik oran ile neovasküler glokomu bildirmişlerdir.

Glokom tedavisinde medikal tedavi çoğunlukla inefektif olup, sikloablasyon, filtrasyon cerrahisi ve glokom drenaj implantları sıklıkla uygulanan tedavi seçenekleridir. Filtrasyon cerrahisi ile genellikle GİB düşürülmesi mümkün olsa bile, tümör hücrelerinin ekstraskleral yayılımına ve lokal rekürrenslere sebep olma riski mevcuttur. Grossniklaus ve ark.²⁷ filtrasyon bleblerinde malign melanom hücrelerinin yayılımını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada da proton ışın tedavisi sonrası gelişen, dirençli GİB yüksekliği nedeni ile trabekülektomi uygulanan 15 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve altıncı ayda GİB'de %50'nin üzerinde bir azalma elde edilmesine rağmen, iki hastada lokal nüks geliştiği bildirilmiştir.²⁸

1.6. Lens

Radyasyon kaynaklı gelişen katarakt, radyasyon tedavisinin en sık görülen komplikasyonudur. Gelişiminde rol oynayan risk faktörleri yaş, büyük tümör boyutu, anterior yerleşimli tümörler ve radyasyon dozudur.²⁹

COMS çalışmasında >24 Gy kümülatif radyasyon dozu ile %92 oranında katarakt geliştiği bildirilmiş iken, bu oranın 16-24 Gy kümülatif dozda %88, 12-16 Gy kümülatif dozda %86, <12 Gy kümülatif dozda ise %65 olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada anterior yerleşimli tümörler için katarakt oranı %85 olarak bulunmuş iken, posterior yerleşimli tümörlerde bu oran %17 olarak tespit edilmiştir.³⁰ Bu durum tümör ile lens dokusunun yakın komşuluğundan kaynaklan-

makta olup, yine büyük boyutlu tümörlerde katarakt oranının artması büyük plak boyutu ile daha fazla radyasyon maruziyetinin bir yansıması olarak durmaktadır.

Lens epitel hücrelerinde radyasyon kaynaklı gelişen DNA hasarı katarakt gelişiminde rol oynayan temel faktör olup, radyasyon sonucu lens epitel hücrelerinin proliferasyonlarında ve bu hücrelerin lens liflerine diferansiyasyonlarında bozukluk meydana gelmektedir.³¹ Yine ek olarak lens liflerinde görülen deformasyon da radyasyonun diğer bir etkisidir.³² Lens epitelinde periferik bölüm santral bölüme göre daha radyosensitif olduğundan en sık posterior subkapsüler katarakt şeklinde görülür.³³

Radyasyon kaynaklı kataraktın tedavisi, standart katarakt cerrahisini içermekte olup, bu amaçla cerrahi uygulanan hastalarda %95 üzerinde bir görme artışı sağlandığı bildirilmiştir. Buna karşın bu hastalarda olması muhtemel rubeosis iridis, sekonder glokom ve posterior sineşi gibi preoperatif problemlere dikkat edilmelidir. Yapılan bir çalışmada radyasyon kaynaklı katarakt nedeni ile cerrahi uygulanan hastaların %12,5'inde arka kapsül açılması olduğu bildirilmiştir.³⁴

1.7. Retina

Radyasyon retinopatisi iyonizan radyasyona bağlı olarak gelişen kronik, geç başlangıçlı ve değişken latans dönemine sahip tıkaçıcı bir vasküler patolojidir. İlk olarak 1933 yılında Stallard tarafından retinoblastom nedeniyle radyasyon tedavisi uygulanan gözlerde tanımlanmıştır.³⁵

Temel klinik bulguları kapiller oklüzyon, dilatasyon, mikroanevrizmalar, telenjektazi, intraretinal mikrovasküler anormallikler, neovaskülarizasyon ve retina pigment epitel (RPE) değişiklikleridir.³⁶

Hastalık genellikle radyasyon uygulanmasından 6 ay ile 3 yıl sonra ortaya çıkar.³⁶ Bununla birlikte, Bianciotto ve ark.³⁷ kendi serilerinde %7 hastada RR'nin, tedaviden 10 yıl sonra geliştiğini bildirmişlerdir. Hastalık başlangıcı için latent dönemin bu kadar uzun olması, retinopati tespit edilen hastalarda baş-boyun bölgesi radyasyon hikayesinin sorgulanmasının önemini göstermektedir.

1.7.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Radyasyon retinopatisi prevalansı, radyasyon tedavisinin türü, dozu, çalışılan popülasyon ve takip süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte, %10 ila %60 arasında değişen RR oranları bildirilmiştir.^{12,36} Gündüz ve ark.³⁸, plak brakiterapi uygulanan posterior üveal melanomlu hastalarda 5 yıllık süreçte %42'lik bir RR sıklığı bildirmişlerken, Krema ve ark.³⁹ üveal melanom tedavisi için İodine-125 brakiterapisi uygulanan hastalarda bu oranın, ortalama ikinci yılda %30 olduğunu bildirmişlerdir.

Radyasyon retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri, kişiye bağlı risk faktörleri ve radyasyonla ilişkili eksternal risk faktörleri olarak ikiye ayrılabilir.

Kişiye bağlı risk faktörleri arasında, en önemli risk faktörü eşlik eden diyabettir.^{40,41} Bu durumun temel sebebi, diyabet kaynaklı vasküler hasar ile radyasyon kaynaklı vasküler hasarın birlikte oluşturduğu sinerjistik etkidir. Ek olarak diyabet neovasküler glokom riskini artırarak da sonuç görme keskinliğini azaltabilir.⁴² Yine eşlik eden hipertansiyon ve koroner arter hastalıklarının da RR gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir.^{40,41} Gebeliğin de RR gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁴³ Diğer önemli bir risk faktörü de eş zamanlı olarak alınan sistemik kemoterapidir.⁴³⁻⁴⁵ Sistemik kemoterapinin daha fazla düzeyde serbest oksijen radikali oluşmasına sebep olarak, vasküler hasarı artırdığı düşünülmektedir.⁴³

Kişiye bağlı diğer bir risk faktörü de tümör boyutu ve yerleşimidir. Büyük tümörlerde daha fazla radyasyon gereksinimi, RR gelişim riskini artırmaktadır.⁴⁶ Takeda ve ark.⁴⁷, 50 Gy radyasyonun %60'lık bir retina alanına uygulanmasının, RR gelişimine neden olduğunu bildirmişlerdir. Posterior yerleşimli tümörlerde de RR riskinin arttığı gözlemlenmiştir.³⁹

Radyasyon retinopatisi gelişiminde rol oynayan eksternal faktörler arasında, uygulanan radyasyonun tipi, uygulanma şekli, radyasyon dozu ile doz aralıkları yer alır. Genellikle eşlik eden diyabet olmadığı sürece 45 Gy'nin altında, RR görülmemektedir. Brakiterapi tedavisinde kullanılan radyoaktif maddelere ait penetrasyon yeteneklerinin de RR gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda düşük doku penetrasyonuna sahip Ruthenium-106'nın, İodine-125'e göre daha az oranda RR'ye sebep olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Bunun temel sebebinin de İodine-125'in daha fazla penetrasyona sahip olması sonucu retinaya daha fazla radyasyonun ulaşması ve retinal vasküler hasara yol açması olduğu düşünülmektedir. Proton ışık tedavisi uygulanan hastalarda da %85'in üzerinde bir RR gelişim oranı bildirilmiştir.⁴⁹ Özellikle posterior yerleşimli hastalarda bu risk artmaktadır ancak, radyasyon dozunun fraksiyone edilmesiyle hastalık insidansının azaldığı bildirilmiştir.⁵⁰

1.7.2. Patogenez

Radyasyon retinopatisi gelişiminde temel neden radyasyon kaynaklı endotel hasarıdır. Endotel hasarı sonucu gelişen trombozlar kapiller oklüzyona yol açarak retinal iskemi ve sonuçta da maküler ödem, neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi ve retinal dekolmana yol açar. Yine ek olarak endotel hasarına bağlı retinal arter dal tıkanıkları ve santral retinal arter oklüzyonu da oluşabilir.

Radyasyon kaynaklı endotel hasarında rol oynayan diğer bir mekanizma da serbest oksijen radikalleri kaynaklı endotel

hasardır. Bu durum RR'nin özellikle yüksek oksijen düzeyine sahip maküler alanda niye daha sık görüldüğünü açıklamaktadır. Yine bu sebepten dolayı radyasyona bağlı arteriyel hasar, venlere göre daha sık gözükmetedir.

Perisitler, radyasyondan endotel hücrelerine göre daha az etkilenirler. Bu sebeple hastalık patogenezinde perisit hasarı, rölaf olarak endotel hücre hasarına göre daha azdır. Bu durum hastalık patogenezinin, ilk olarak perisit hasarının görüldüğü DR patogenezinin ayrıştırmaktadır.

Radyasyon temel olarak DNA hasarı ile etki gösterdiğinden, retina içinde daha az bölünme oranına sahip fotoreseptör hücreleri ve RPE hücreleri, radyasyona görece daha dirençlidirler. Bununla birlikte RPE hücrelerinde melanin kaybı, lipofuskin birikiminde artma ve hiperplazi gelişebilmektedir.

1.7.3. Klinik Bulgular

Radyasyon retinopatisi klinik olarak DR ile benzer özellikler göstermektedir. Hastalık DR'ye benzer olarak non-proliferatif ve proliferatif aşamalara sahiptir. Non-proliferatif RR'de görülen başlıca klinik bulgular, mikroanevrizmalar, sert ve yumuşak eksudalar, retinal hemorajiler, retinal ödem, telenjektazi ve vasküler kılıflanmadır (Şekil 1). Bu bulguların fovea çevresindeki 3 mm'lik alanda görülmesi ise radyasyon makülopatisi (RM) olarak adlandırılır.⁵¹



Şekil 1: Radyasyon retinopatisi gelişmiş bir hastaya ait fundus görüntüsü. Hastada radyasyona bağlı gelişen optik diskte şişme peripapiller retinal hemorajiler yumuşak eksudalar, mikroanevrizmalar, vasküler kılıflanma ve maküla ödemi izlenebilmektedir. (Prof. Dr. Mehmet Çıtırık'ın arşivinden)

Mikroanevrizmalar ilk oluşan klinik bulgu olup tüm RR hastalarında görülen bir bulgudur ve DR 'ye göre çok daha sıklıkla izlenir. Hastalık bulguları yüksek oksijen düzeyleri sebebi ile arka kutupta daha sık ve daha şiddetli olarak izlenir.

İlerleyen aşamalarda kapiller non-perfüzyon alanlarının artması, iskemiyeye ve sonuçta da neovaskülarizasyona sebep olarak, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, rubeosis iridis ve neovasküler glom gibi proliferatif RR bulgularının oluşmasına yol açar. RR'de optik disk dışı neovaskülarizasyon (NVE) gelişme oranı DR'ye benzer olarak %43 seviyelerinde iken,

optik disk neovaskülarizasyonu (NVD) ile birlikte NVE görülme oranı, DR'ye göre çok daha nadirdir.⁴⁴ RR'de klinik bulguların erken dönemde ortaya çıkmasının non-proliferatif formdan proliferatif forma geçişte bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.⁴⁴

Radyasyon kaynaklı gelişebilen diğer klinik bulgular ise koroid damar oklüzyonuna bağlı olarak oluşan ve koroidal atrofi ile karakterize radyasyon koryoretinopatisi, koroidal neovaskülarizasyon, retinal anjiyomatöz proliferasyon, polipoidal koroidal vaskülopatidir.⁵²⁻⁵⁵

Radyasyon kaynaklı olarak retinada görülen diğer bir bulgu ise toksik tümör sendromudur. Toksik tümör sendromu, radyasyon tedavisinin hemen sonrasında tümör içindeki vasküler dokunun hasarına bağlı olarak gelişen ve eksudatif retina dekolmanına sebep olabilecek kadar yoğun eksuda oluşumu ile karakterize bir klinik tablodur.⁵⁶

1.7.4. Tanı

Radyasyon retinopatisi tanısı, detaylı bir hikâye alımı sonrası yapılan dilate fundus muayenesi ile konulabilir. Tanıda yardımcı diğer testler ise, floresein anjiyografi (FA), optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) gibi görüntüleme yöntemleridir. Ayırıcı tanıda en sık diyabetik retinopati, retina damar tıkanıklıkları ve hipertansif retinopati yer almaktadır.

Hastalığın çok uzun bir dönemde ortaya çıkabilmesi tanı koymayı zorlaştırabilir. Bu nedenle hastaların geçmişte radyasyon tedavisi geçirip geçirmediği sorgulanmalıdır.

1.7.4.1. Floresein Anjiyografi

Floresein anjiyografisi, radyasyon retinopatisinde temel patoloji olan vasküler değişiklikleri net bir şekilde gösteren bir görüntüleme yöntemidir. FA ile gözlemlenen bulgular arasında mikroanevrizmalar, kapiller non-perfüzyon bölgeleri, neovaskülarizasyon ve maküler ödem gibi bulgular yer alır.⁵⁷

Finger ve Kurli⁵⁸, FA bulgularına göre RR'yi aşağıdaki şekilde sınıflandırmışlardır;

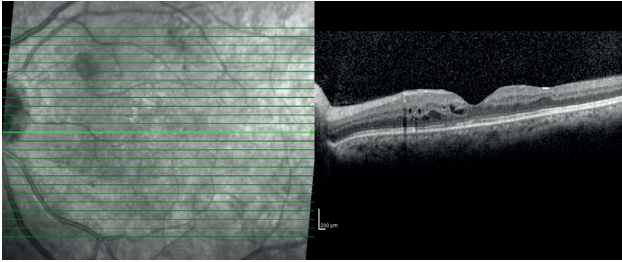
- **Evre 1:** Ekstramaküler iskemik değişiklikler
- **Evre 2:** Maküler iskemik değişiklikler
- **Evre 3:** Maküler ödem ve retina neovaskülarizasyonu
- **Evre 4:** Vitreus hemorajisi ve en az 5 disk alanı retinal iskemik içeren durumlar

Floresein anjiyografisinin RR yönetimindeki önemli bir rolü de iskemik ve non-iskemik RM tiplerinin ayırımıdır. Non-iskemik tipler genellikle tedaviye yanıt verirken, iskemik tipte ise görme artışı beklenmez. Ayrıca, maküler ödemin fokal, diffüz ve karışık tipleri de FA ile belirlenebilir. Bu testler, özellikle grid lazer tedavisi gibi tedavi yaklaşımlarında rol oynamıştır.⁵¹

1.7.4.2. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi özellikle maküler ödemden erken tanısında önemli bir role sahiptir. Horgan ve ark.⁵⁹, RR hastalarında görme keskinliğinde belirgin bir düşüş ve klinik olarak maküler ödem gelişmeden önce, OKT ile maküler ödem tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, radyasyon kaynaklı maküler ödem OKT bulgularına göre 5 dereceye ayrılmıştır.

- **Evre 1:** Ekstra foveal non-kistoid ödem
- **Evre 2:** Ekstra foveal kistoid ödem (Şekil 2)
- **Evre 3:** Foveal non-kistoid ödem
- **Evre 4:** Foveal kistoid ödem
- **Evre 5:** Seröz retina dekolmanı benzeri görüntü oluşturan şiddetli foveal kistoid ödem



Şekil 2: Radyasyon retinopatisi gelişmiş bir hastaya ait optik koherens tomografi görüntüsünde ekstrafoveal alanda yerleşik kistoid deşiklikler izlenmektedir. (Prof. Dr. Mehmet Çıtırık'ın arşivinden)

1.7.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Temel olarak, kapiller hasarla karakterize RR'de, sadece yüzeysel retinal kapillerleri gösteren FA'ya göre, derin kapiller alanları gösterebilen OKTA önemli bir role sahiptir. OKTA ile foveal avasküler zonun genişlemesi, parafoveal kapiller dansitede azalma, parafoveal non-perfüzyon, mikroanevrizma ve telanjiektatik damarlar tespit edilebilir.^{60,61} Ayrıca, radyasyonun eksternal olarak uygulanması sebebiyle, koroidal ve derin kapiller pleksusun daha fazla etkilenmesi OKTA'yı daha avantajlı bir duruma getirmektedir.

Shiedls ve ark.⁶⁰ çalışmalarında OKTA ile tespit ettikleri foveal avasküler zon genişlemesi ve parafoveal kapiller dansitesindeki azalmanın, klinik olarak anlamlı maküler ödem gelişmeden tespit edilebileceğini bildirmişlerdir. Skalet ve ark.⁶² ise peripapiller kapiller dansitede azalma olduğunu bildirmişler ve bu durumun da radyasyon dozuyla ters orantılı olduğunu tespit etmişlerdir.

1.7.5. Tedavi:

Radyasyon retinopatisi ve DR, patogenezi ve klinik özellikler açısından benzerlik göstermeleri gibi aynı zamanda tedavi seçenekleri açısından da benzerlikler gösterirler.

1.7.5.1. Lazer Fotokoagülasyon:

Başlıca lazer uygulamaları, sektöryel ve panretinal lazer fotokoagülasyonudur. Maküler ödem tedavisinde Anti-VEGF döneminden önce fokal ve grid lazer uygulamaları da kullanılmıştır. Chaudhuri ve ark.,⁶³ proliferatif RR'de lazer fotokoagülasyon uygulaması ile tedaviden iki hafta sonra neovaskülarizasyonun anjiyografik olarak gerilediğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Bianciotto ve ark.³⁷da proliferatif RR'de lazer fotokoagülasyon ile %66 oranında başarı sağladıklarını bildirmişlerdir. Ancak, bu hastalarda radyasyon kaynaklı gelişebilen optik nöropati, maküler iskemi ve katarakt gibi ek patolojiler sebebiyle, görme artışının sınırlı olabileceğini de belirtmişlerdir. Kinyoun ve ark.⁶⁴ lazer fotokoagülasyon tedavisinde eşlik edebilecek optik disk hasarının daha fazla artırılmaması için, lazer alanının ve spot boyutlarının daha küçük tutulmasını önermişlerdir.

Lazer fotokoagülasyon aynı zamanda profilaktik olarak da uygulanabilmektedir. Finger ve Kurli⁵⁸, RR için profilaktik lazer fotokoagülasyon uyguladıkları hastaların sadece %19'unda retinopati geliştiğini bildirmişlerdir.

1.7.5.2. Anti-VEGF Tedavi

Diyabetik retinopati ile benzer şekilde, RR'de de iskemi kaynaklı artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin, hastalık gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca üveal melanom hastalarında, tümör dokusundan yoğun miktarda VEGF salınımı gösterilmiş olup, bu durum bu hastalarda maküler ödem gelişimine neden olabilir. Hatta bu durum hastalığın ilk klinik bulgusu bile olabilir.⁶⁵

Genel olarak, birçok çalışmada bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept gibi anti-VEGF ilaçlarının kullanımı ile RR'de daha az oranda görme kaybı ve maküler ödem elde edildiği bildirilmiştir.⁶⁶⁻⁷⁰ Ancak bu tedavilerin etkinlikleri, özellikle uzun süreli ve kısa aralıklarla yapılan intravitreal uygulamalar ile mümkün gözükmektedir.^{68,71} Tedaviye dirençli vakalarda anti-VEGF ajanların yüksek dozlarının da kullanımı bir seçenek olup, bu şekilde başarılı sonuçlar elde edildiğini bildiren yayınlar vardır.^{72,73}

Shah ve ark.⁷⁴ tarafından yapılan bir çalışmada, tekrarlayan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası üçüncü yılda hastaların %50'sinde görme keskinliğinde stabilizasyon ve artış tespit edilmiştir. Shah ve ark.⁷⁵ tarafından yapılan diğer bir çalışmada da üveal melanom hastalarına brakiterapi sonrası 4 aylık aralıklarla profilaktik intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve ikinci yıl sonunda profilaksi yapılan grupta daha az oranda maküler ödem ve görme kaybı olduğu bildirilmiştir.⁷⁵ Kim ve ark.⁷⁶ da profilaktik ranibizumab enjeksiyonu ile benzer sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.

1.7.5.3. Steroidler

Triamsinolon ve dexametazon, RR'de kullanılan temel steroid grubu ajanlardır. İntravitreal steroidler, özellikle triamsinolon, Anti-VEGF ajanlara cevap alınamayan durumlarda etkili olabilir, ancak katarakt ve glokom gibi yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır.⁷⁷ Dexametazon implantlar özellikle yavaş salınım özellikleri sayesinde etkinliklerini 6. aya kadar sürdürebilir.^{78,79} RR gelişimine yönelik her 4 ayda bir uygulanan profilaktik subtenon steroid tedavisi ile de başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.⁸⁰

1.8. Radyasyon Optik Nöropatisi

Radyasyon optik nöropatisi (RON), nadir görülen bir komplikasyon olmasına rağmen gelişmesi durumunda, hastaların çoğunda görme keskinliğinin parmak sayma düzeyine kadar inmesine neden olabilir.⁸⁰ Temel gelişim nedeni, radyasyonun optik sinir üzerindeki doğrudan hasarı ve radyasyon kaynaklı ortaya çıkan vasküler oklüzyondur.⁸¹ Glial hücre hasarına bağlı olarak ortaya çıkan demiyelinizasyon ve nöronal dejenerasyon, genellikle vasküler değişikliklerden önce görülür. Optik sinir içinde nekroz alanları, lenfosit infiltrasyonu ve radyasyon kaynaklı oklüzyonla ilişkili vasküler yapıda değişiklikler izlenir.⁸²

Radyasyon retinopatisine benzer olarak diyabet ve sistemik kemoterapi, RON gelişim riskini de artırmaktadır. Genellikle 50 Gy ve üzeri radyasyon dozlarında ortaya çıkar ve tedaviden aylar veya yıllar sonra gelişebilir.⁴ Hastalık genellikle tek taraflı, ağrısız ve ani gelişen ağır görme kaybı ile kendini gösterir. Hastaların %85'inde görme keskinliği 20/200 'ın altındayken, %45'lik bir grupta ise ışık hissi kaybolabilir.⁸³

Klinik olarak iki şekilde görülebilir. İlk form, anterior iskemik nöropatiye benzer bulgularla karakterizedir. Akut dönemde optik diskte hiperemi ve şişme, peripapiller ödem, eksuda ve kanamalar, sinir lifi tabakasında infarktlar gözlenir. Bu klinik bulgulardan bir süre sonra optik atrofi gelişir. Diğer form ise posterior iskemik optik nöropati şeklindedir. Bu hastalarda fundus görüntüsü genellikle normaldir. Sonraki süreçte ise optik atrofi tablosu oturur.⁵¹

Tanı genellikle dışlamayla konulur. Ancak radyasyon öyküsü olan bir hastada belirli bir süre sonra ortaya çıkan, ani ve şiddetli görme azalması klinik olarak şüphe uyandırmalıdır. FA'da erken dönemde peripapiller hipofloresan alanlar izlenirken, geç dönemde peripapiller sızıntı gözlenebilir.⁸⁴ OKT bulguları arasında peripapiller retinal incelleme, optik disk kalınlığında artış ve optik diskte şişme izlenir.⁴

Radyasyon optik nöropatisinin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Ancak bazı tedavi seçenekleri kullanılabilir. Steroidler, özellikle intravitreal enjeksiyonlar şeklinde, optik sinir

üzerindeki inflamasyonu ve ödemi azaltmada etkili olabilir.⁸⁵ Hiperbarik oksijen tedavisi, optik sinirdeki oksijenlenmeyi artırarak iyileşmeye katkıda bulunabilir. ACE inhibitörleri, antihipertansif özellikleri sayesinde optik sinirdeki vasküler değişiklikleri hafifletebilir.⁴ Antikoagülanlar, radyasyon kaynaklı vasküler oklüzyon riskini azaltabilir. Anti-VEGF ajanlar, vasküler proliferasyonu ve sızıntıyı azaltarak optik sinirin korunmasına yardımcı olabilir.⁸⁶

1.9. Ekstraoküler Kas Disfonksiyonu

Radyasyona bağlı ekstraoküler kas disfonksiyonu, genellikle radyoterapi sırasında plak yerleştirilmesi sırasında oluşan kas hasarıyla ve radyasyonun kaslar üzerindeki direkt etkisiyle ilişkilendirilmektedir.⁸⁷

Şener ve ark.,⁸⁷ 20 hastadan oluşan serilerinde sadece 8 hastada ortofori olduğunu, diğer hastalarda ise belirli düzeylerde şaşılık olduğunu bildirmişlerdir. Dawson ve ark.⁸⁸ ise 929 kişilik hasta serilerinde, şaşılık oranını çok daha düşük bir oranda %1,7 olarak rapor etmişlerdir.

2. Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapi (TTT) tedavisi, genellikle uygulanan bölgeye sınırlı olan komplikasyonlarla ilişkilendirilir. Tedaviden hemen sonra geçici retinal ödem ve retinal hemorajiler görülebilir.⁸⁹ Retinal vasküler tıkanıklıklar ve retinal traksiyonlar en sık karşılaşılan komplikasyonlardır.⁸⁹ Retinal tıkanıklıkların nedeni, ısı kaynaklı olarak ortaya çıkan vasküler sklerozdur. Bu tıkanıklıklar genellikle TTT tedavisinden aylar sonra ortaya çıkar.

Bazı hastalarda retinal ven tıkanıklığına bağlı neovaskülarizasyonlar izlenebilir.⁸⁹ Kornea ve lens hasarı çoğu seride nadir olarak bildirilmiştir. Ancak, yüksek enerji kullanılan üveal melanom tedavilerinde bu tür hasarlar gözlenebilir. Görülebilen diğer komplikasyonlar iris atrofisi, retinal arter dal tıkanıklığı, maküler ödem, vitreus hemoraji, retina dekolmanı ve optik disk ödemidir.

3. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedaviye bağlı olarak hem lokal hem de sistemik yan etkiler görülebilir. Sistemik yan etkiler arasında en sık fotosensitivite ve alerjik reaksiyonlar bulunur.⁹⁰ En sık görülen lokal yan etkiler ise koroidal vazooklüzyona bağlı olarak ortaya çıkan koroidal iskemik, koroidal atrofi ve retinal pigment epiteli (RPE) atrofisidir.⁹¹ Bazı hastalarda subretinal fibrozis, maküler ödem ve koroidal neovaskülarizasyon gibi diğer komplikasyonlar da görülebilir.⁹⁰

4. Sonuç

Koroidal tümörlerin tedavisi kompleks bir süreç olup, her bir tedavi komplikasyonlar açısından belirli riskler taşımaktadır. Bu komplikasyonlar dikkatlice değerlendirilmeli ve etkili bir şekilde yönetilmelidir. Gelecekteki araştırmalar ve ilerlemeler, koroidal tümörlerinde tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlarının önlenmesi ve yönetimi için yeni stratejilerin geliştirilmesine fayda sağlayabilir.

Kaynaklar

- Durkin SR, Roos D, Higgs B, Casson RJ, Selva D. Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(3):240-250.
- Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(7):969-982.
- The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(12):1684-1693.
- Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond).* 2013;27(2):163-171.
- Archer DB, Gardiner TA. Ionizing radiation and the retina. *Curr Opin Ophthalmol.* 1994;5(3):59-65.
- Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;59(3):257-265.
- Parsons JT, Bova FJ, Mendenhall WM, Million RR, Fitzgerald CR. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park).* 1996;10(6):837-847; discussion 847-838, 851-832.
- Kennerdell JS, Flores NE, Hartsock RJ. Low-dose radiotherapy for lymphoid lesions of the orbit and ocular adnexa. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1999;15(2):129-133.
- Bedford MA. The corneal and conjunctival complications following radiotherapy. *Proc R Soc Med.* 1966;59(6):529-530.
- Linnell PC, Wolter JR. Corneal necrosis after x-ray treatment. *Eye Ear Nose Throat Mon.* 1967;46(3):328 passim.
- Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Freire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):648-656.
- Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaly B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology.* 2001;108(11):2116-2121.
- Petrovich Z, McDonnell JM, Palmer D, Langholz BM, Liggett PE. Histopathologic changes following irradiation for uveal tract melanoma. *Am J Clin Oncol.* 1994;17(4):298-306.
- MacKenzie FD, Hirst LW, Kynaston B, Bain C. Recurrence rate and complications after beta irradiation for pterygia. *Ophthalmology.* 1991;98(12):1776-1780.
- Monteiro-Grillo I, Gaspar L, Monteiro-Grillo M, Pires F, Ribeiro da Silva JM. Postoperative irradiation of primary or recurrent pterygium: results and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(3):865-869.
- Fukushima S, Inoue T, Inoue T, Ozeki S. Postoperative irradiation of pterygium with 90Sr eye applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(3):597-600.
- Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. Scleral necrosis after plaque radiotherapy of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1004-1011.
- Radin PP, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Dendale R, Sastre X, Desjardins L. Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas: report of 23 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(12):1731-1736.
- Brovkina AF, Kaplina AV, Zarubei GD. [Postradiation secondary glaucoma and prevention measures]. *Vestn Oftalmol.* 1991;107(5):16-20.
- Tarr KH, Constable IJ. Late complications of pterygium treatment. *Br J Ophthalmol.* 1980;64(7):496-505.
- Kim EA, Salazar D, McCannel CA, et al. Glaucoma After Iodine-125 Brachytherapy for Uveal Melanoma: Incidence and Risk Factors. *J Glaucoma.* 2020;29(1):1-10.
- Shields CL, Shields JA, Shields MB, Augsburger JJ. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology.* 1987;94(7):839-846.
- Detorakis ET, Engstrom RE, Jr., Wallace R, Straatsma BR. Iris and anterior chamber angle neovascularization after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology.* 2005;112(3):505-510.
- Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond).* 2009;23(6):1254-1268.
- Gragoudas ES, Seddon JM, Egan K, et al. Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology.* 1987;94(4):349-353.
- Shields CL, Shields JA, Karlsson U, Markoe AM, Brady LW. Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings. *Ophthalmology.* 1989;96(6):919-923; discussion 924.
- Grossniklaus HE, Brown RH, Stulting RD, Blasberg RD. Iris melanoma seeding through a trabeculectomy site. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(9):1287-1290.
- Riechardt AI, Cordini D, Rehak M, et al. Trabeculectomy in patients with uveal melanoma after proton beam therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(7):1379-1385.
- Finger PT, Chin KJ, Yu GP, Patel NS. Risk factors for cataract after palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):800-806.
- Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 27. *Ophthalmology.* 2007;114(7):1363-1371.
- Worgul BV, Merriam GR, Jr., Medvedovsky C. Cortical cataract development--an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens Eye Toxic Res.* 1989;6(4):559-571.
- Jacob S, Michel M, Brézin A, Laurier D, Bernier M. Ionizing radiation as a risk factor for cataract: what about low-dose effects. *J Clin Exp Ophthalmol S.* 2012;1-7.
- Markiewicz E, Barnard S, Haines J, et al. Nonlinear ionizing radiation-induced changes in eye lens cell proliferation, cyclin D1 expression and lens shape. 2015;5(4):150011.
- Wachtlin J, Bechrakis NE, Schueler AO, Helbig H, Bornfeld N, Foerster MH. Phacoemulsification following treatment of choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238(12):942-948.
- Stallard HB. Radiant energy as (a) a pathogenic and (b) therapeutic agent in ophthalmic disorders. Gifford Edmonds prize essay for. *Br J Ophthalmol (Suppl).* 1933;6:1-126.
- Sahoo NK, Ranjan R. Radiation Retinopathy: Detection and Management Strategies. 2021;15:3797-3809.

37. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, Mashayekhi A, Furuta M, Shields JA. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2010;117(5):1005-1012.
38. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(5):609-614.
39. Krema H, Xu W, Payne D, Vasquez LM, Pavlin CJ, Simpson R. Factors predictive of radiation retinopathy post (125) Iodine brachytherapy for uveal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(2):158-163.
40. Viebahn M, Barricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(10):629-632.
41. Packer S, Rotman M. Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. *Ophthalmology*. 1980;87(6):582-590.
42. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):838-843.
43. Kumar B, Palimar P. Accelerated radiation retinopathy in diabetes and pregnancy. *Eye (Lond)*. 2000;14 (Pt 1):107-108.
44. Kinyoun JL, Lawrence BS, Barlow WE. Proliferative radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1097-1100.
45. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation retinopathy. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1494-1501.
46. Stack R, Elder M, Abdelaal A, Hidajat R, Clemett R. New Zealand experience of I125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(5):490-494.
47. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(3):599-605.
48. Fili M, Trocme E, Bergman L, et al. Ruthenium-106 versus iodine-125 plaque brachytherapy of 571 choroidal melanomas with a thickness of ≥ 5.5 mm. 2020;104(1):26-32.
49. Seibel I, Cordini D, Hager A, et al. Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(9):1787-1792.
50. Monroe AT, Bhandare N, Morris CG, Mendenhall WM. Preventing radiation retinopathy with hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):856-864.
51. Gündüz K, Shields CL. Radiation retinopathy and papillopathy. In: Yanoff M, Duker J (eds). *Ophthalmology* 4th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders Co, 2014: 565-569.
52. Elmassri A. Radiation chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(5):326-329.
53. Spaide RF, Borodoker N, Shah V. Atypical choroidal neovascularization in radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):709-711.
54. De Salvo G, Hannan SR, James N, Lotery AJ. Retinal angiomatous proliferation occurring after radiotherapy. *Eye (Lond)*. 2013;27(3):447-449.
55. Pang CE, Freund KB. Intravitreal polypoidal choroidal vasculopathy in radiation retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(6):585-588.
56. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, Damato B. Trans-scleral local resection of toxic choroidal melanoma after proton beam radiotherapy. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(6):775-779.
57. Hayreh SS. Post-radiation retinopathy. A fluorescence fundus angiographic study. *Br J Ophthalmol*. 1970;54(11):705-714.
58. Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):730-738.
59. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Teixeira LF, Materin MA, Shields JA. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*. 2008;28(2):263-273.
60. Shields CL, Say EA, Samara WA, Khoo CT, Mashayekhi A, Shields JA. Optical Coherence Tomography Angiography of The Macula After Plaque Radiotherapy of Choroidal Melanoma: Comparison of Irradiated Versus Nonirradiated Eyes in 65 Patients. *Retina*. 2016;36(8):1493-1505.
61. Sellam A, Coscas F, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Features After Proton Beam Radiotherapy for Small Choroidal Melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:12-19.
62. Skalet AH, Liu L, Binder C, et al. Quantitative OCT Angiography Evaluation of Peripapillary Retinal Circulation after Plaque Brachytherapy. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(3):244-250.
63. Chaudhuri PR, Austin DJ, Rosenthal AR. Treatment of radiation retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(9):623-625.
64. Kinyoun JL, Zamber RW, Lawrence BS, Barlow WE, Arnold AM. Photocoagulation treatment for clinically significant radiation macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(2):144-149.
65. Garoon RB, Shields CL, Kaliki S, Shields JA. Cystoid macular edema as the initial manifestation of choroidal melanoma. *Oman J Ophthalmol*. 2012;5(3):187-188.
66. Finger PT, Chin K. Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (avastin) for radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(6):751-756.
67. Finger PT, Chin KJ. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for radiation maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(2):249-252.
68. Finger PT, Chin KJ, Semenova EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: a 10-year study. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(1):60-66.
69. Fallico M, Reibaldi M, Avitabile T, et al. Intravitreal aflibercept for the treatment of radiation-induced macular edema after ruthenium 106 plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1547-1554.
70. Murray TG, Latiff A, Villegas VM, Gold AS. Aflibercept for Radiation Maculopathy Study: A Prospective, Randomized Clinical Study. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(7):561-566.
71. Stacey AW, Demirci H. Serial Intravitreal Bevacizumab Injections Slow the Progression of Radiation Maculopathy Following Iodine-125 Plaque Radiotherapy. *Open Ophthalmol J*. 2016;10:103-110.
72. Finger PT, Chin KJ. High-dose (2.0 mg) intravitreal ranibizumab for recalcitrant radiation retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(6):850-856.
73. Khan MA, Mashayekhi A, Ferguson K, Shields JA, Shields CL. High-Dose (2.5 mg) Intravitreal Bevacizumab as Rescue Therapy for Persistent Postirradiation Cystoid Macular Edema. *Ocul Oncol Pathol*. 2017;3(3):168-175.
74. Shah NV, Houston SK, Markoe AM, Feuer W, Murray TG. Early SD-OCT diagnosis followed by prompt treatment of radiation maculopathy using intravitreal bevacizumab maintains functional visual acuity. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1739-1748.
75. Shah SU, Shields CL, Bianciotto CG, et al. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2014;121(1):269-275.
76. Kim IK, Lane AM, Jain P, Awh C, Gragoudas ES. Ranibizumab for the Prevention of Radiation Complications in Patients Treated With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016;114:T2.
77. Kaplan RI, Chaugule SS, Finger PT. Intravitreal triamcinolone acetate for radiation maculopathy recalcitrant to high-dose intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1694-1698.
78. Bonfiglio V, Reibaldi M, Fallico M, et al. Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2359-2372.

79. Frizziero L, Parrozzani R, Trainiti S, et al. Intravitreal dexamethasone implant in radiation-induced macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1699-1703.
80. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Periocular triamcinolone for prevention of macular edema after iodine 125 plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Retina*. 2008;28(7):987-995.
81. Fike J, Gobbel G. In Radiation Injury to the Nervous System. (R. H. Gutin, S. A. Leibel and G. E. Sheline, Eds.), pp. 91-111. Raven Press, New York, 1991
82. Levin LA, Gragoudas ES, Lessell S. Endothelial cell loss in irradiated optic nerves. *Ophthalmology*. 2000;107(2):370-374.
83. Ataides FG, Silva S, Baldin J. Radiation-Induced Optic Neuropathy: Literature Review. 2021;45(3):172-180.
84. Zhao Z, Lan Y, Bai S, et al. Late-onset radiation-induced optic neuropathy after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Neurosci*. 2013;20(5):702-706.
85. Genc M, Genc E, Genc BO, Kiresi DA. Significant response of radiation induced CNS toxicity to high dose steroid administration. *Br J Radiol*. 2006;79(948):e196-199.
86. Weintraub JA, Bennett J, Gaspar LE. Successful treatment of radiation-induced optic neuropathy. *Pract Radiat Oncol*. 2011;1(1):40-44.
87. Sener EC, Kiratli H, Gedik S, Sanac AS. Ocular motility disturbances after episcleral plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J aapos*. 2004;8(1):38-45.
88. Dawson E, Sagoo MS, Mehta JS, Comer R, Hungerford J, Lee J. Strabismus in adults with uveal melanoma following episcleral plaque brachytherapy. *J aapos*. 2007;11(6):584-588.
89. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology*. 1998;105(4):581-590.
90. van Dijk EHC, van Rijssen TJ, Subhi Y, Boon CJF. Photodynamic Therapy for Chorioretinal Diseases: A Practical Approach. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(2):329-342.
91. Tseng CC, Chen SN. Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1070-1077.



Doç. Dr. Caner KARA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2005 yılında mezun oldu. Sağlık Bakanlığı Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010 yılında uzmanlık eğitimini tamamladı. 2011 yılında Erzincan Asker Hastanesi'nde askerlik görevini yaptı. 2012-2013 yılları arısında Ankara Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi'nde devlet hizmet yükümlülüğü görevini tamamladı. 2014-2022 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Prematüre Retinopatisi Tanı ve Tedavi Merkezi'nde çalıştı. Nisan 2021 yılında doçentlik unvanı aldı. 2022 yılından beri Ankara Etlik Şehir Hastanesi Prematüre Retinopatisi Tanı ve Tedavi Merkezi'nde görevine devam etmektedir.