

DERLEME

REVIEW

Radyasyon Optik Nöropatisi

Radiation Optic Neuropathy

¹İlter İRİTAŞ / ORCID No: 0000-0003-1789-4787²Eşay KIRAN YENİCE / ORCID No: 0000-0002-7164-4837³Pınar ALTIAYLIK ÖZER / ORCID No: 0000-0002-6298-6501¹Op Dr, Pendik Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye²Op. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye³Prof. Dr, Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hast. ABD, Ankara, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 29/05/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0442**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Pendik Doğu Mah. Bilezik Sokak Cadde 4b/45 34890 İstanbul/Türkiye**Tel./Phone:** +905063007937 **E-posta/E-mail:** ilteriritas@gmail.com

ÖZ

Radyasyon optik nöropatisi (RON) hızlı başlangıçlı, ciddi, tedavisi zor, unilateral veya bilateral görme kaybına sebep olabilen ve radyoterapiden yıllar sonra ortaya çıkabilen bir optik nöropatidir. Bu klinik durumun tanı ve tedavi sürecinin yönetilmesi, en güncel teknolojik gelişmelere rağmen göz hekimleri için halen büyük bir zorluk taşımaktadır. RON çoğunlukla görme aksına gelecek şekilde 50 Gy'yi aşan radyasyon tedavisi ile ortaya çıkmaktadır. 50-60 Gy arasındaki radyasyon dozlarında RON oluşma riski 10 yıl içinde %5 oranındadır. RON akut, geri dönüşümsüz, tek ya da çift taraflı derin görme kaybına sebep olabilmesi nedeniyle bu açıdan risk taşıyan hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. Erken tanı ve tedavi ciddi görme kaybını önlemek amacıyla oldukça önemlidir. RON'dan şüphelenen hastalarda yapılacak testlerin başında yağ baskılı, kontrastlı, 3 mm ve daha ince kesitlerde çekilmesi önerilen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gelmektedir. Bununla birlikte spectral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OCT-A) bu hastaların tanı ve takibinde kullanılan diğer önemli tekniklerdir. RON tanısı alan hastalar için çeşitli tedaviler önerilmiş ve kullanılmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi bu yöntemlerden biridir. İntravitreal

uygulanan Anti-VEGF moleküllerinin de güncel tedavide yer aldığı görülmektedir. Bu tedavide ödem ve retinal kanamaların azaltılması amaçlanmaktadır. Bu yöntemlerin hiç birisi kanıtlanmış bir tedavi şekli olarak kabul edilmemektedir ancak değişen oranlarda etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. RON tedavisinde başarı oranlarının sunulduğu çalışmalarda sonuçlar değişken ve çalışma sayısı oldukça sınırlı sayıdadır. Çalışmalarda RON tedavisinde sistemik kortikosteroidler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, heparin, varfarin ve diğer antikoagülasyon tedavileri de kullanılmış ancak hiçbir yöntemin kanıtlanmış bir başarısı gösterilememiştir. RON uzun vadede görme fonksiyonuna en çok zarar veren optik nöropatilerin başında gelmektedir. Prognoz genellikle kötüdür. Radyoterapi sonrası hastanın ve hekimin RON konusunda farkındalığının olması erken tanı ve kalıcı hasar ihtimalinin en aza indirilmesi açısından önemlidir. RON riski taşıyan olguların multidisipliner takibinde korucuyu hekimlik önem kazanmakta, radyoterapi protokollerinde literatür bilgileri eşliğinde tanımlanmış güvenli doz limitlerine bağlı kalınması ise en güvenilir önlem olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Optik nöropati, radyoterapi, anti-VEGF, hiperbarik oksijen tedavisi

Abstract

Radiation optic neuropathy (RON) is a rapid-onset, severe, difficult-to-treat optic neuropathy that can cause unilateral or bilateral vision loss and may occur years after radiotherapy. Management of the diagnosis and treatment process of this clinical condition still poses a great challenge for ophthalmologists, despite the most current technological developments. RON mostly occurs with radiation therapy exceeding 50 Gy to the visual axis. The risk of RON occurring at radiation doses between 50-60 Gy is 5% within 10 years. Since RON can cause acute, irreversible, unilateral or bilateral profound vision loss; patients at risk need to be carefully monitored in this concern. Early diagnosis and early treatment plan is very important to prevent serious vision loss. The primary test to be performed in patients with suspected RON is fat-suppressed, contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI), which is recommended to be performed in 3 mm and thinner sections. However, spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and optical coherence tomography angiography (OCT-A) are other important techniques used in the diagnosis and follow-up of these patients. Various treatments have been recommended and used for patients diagnosed

with RON. Hyperbaric oxygen therapy is one of these methods. Anti-VEGF molecules administered intravitreally also appear to be included in the current treatment protocols. This treatment aims to reduce edema and retinal hemorrhages. None of these methods is considered a proven form of treatment, but there are studies showing that they have varying effects. In studies presenting the success rates in RON treatment, the results are variable and the number of studies is quite limited. In studies, systemic corticosteroids, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, heparin, warfarin and other anticoagulation treatments have also been used in the treatment of RON, but no method has been shown to have a yet proven success. RON is one of the optic neuropathies that chronically damages visual function with a poor prognosis. It is important both for the patient and the physician to be aware of RON after radiotherapy, in terms of early diagnosis. Preventive medicine is gaining importance in the multidisciplinary follow-up of cases at risk of RON, and adhering to the literature based dose limits in radiotherapy protocols is seen as the most reliable precaution.

Keywords: Optic neuropathy, radiotherapy, anti-VEGF, hyperbaric oxygen treatment

Giriş

Radyasyon terapisi günümüzde malign veya benign olabilen baş boyun tümörlerinde, intraoküler, intraorbital ve intrakraniyal tümörlerde oldukça sık kullanılabilen bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavinin sık kullanılmaya başlanması, çeşitli tedavi komplikasyonlarını da karşımıza getirmektedir. Bu komplikasyonlar arasında hızlı başlangıçlı, ciddi, tedavisi zor, unilateral veya bilateral görme kaybına sebep olabilmesi nedeniyle radyasyona bağlı optik nöropati en korkulanlar arasında yer almaktadır.^{1,2} Radyasyon optik nöropatisi (RON) tedaviden yıllar sonra bile ortaya çıkabilir. Tanı ve tedavi aşamaları hasta ve hekim için oldukça zorlu olup, prognozu genelde yüz güldürücü değildir.¹⁻³

Etyoloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

RON oluşmasını engellemek için güvenli kabul edilen belirli bir radyasyon doz aralığı belirlenmemiştir, ancak

RON riskini artıran bir takım radyasyon parametreleri bildirilmiştir. RON çoğunlukla görme aksına gelecek şekilde toplamda 50 Gy'yi aşan radyasyon tedavisi ile ortaya çıkmaktadır.¹ Oluşumu, 50 Gy'nin üzerindeki kümülatif radyasyon dozları, eşlik eden sistemik hastalıkların varlığı ve eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. 50-60 Gy arasındaki radyasyon dozlarında RON oluşma riski 10 yıl içinde 5% oranındadır. Bununla birlikte, RON'un çoğu radyasyon tedavisinden sonraki ilk 3 yıl içinde ortaya çıkmakta olup, insidansı ilk 1,5 yılda zirveye ulaşmaktadır.⁴⁻⁶ Seregard ve arkadaşlarının çalışmasına göre optik sinirdeki hasar toplam doz, ışınlanan optik sinir hacmi ve fraksiyonasyonla ilişkilidir. Ön görme yolunun 50 Gy'den büyük kümülatif dozları ve 2 Gy'den büyük fraksiyonel dozları tolere etmediği hali hazırda gösterilmiştir.⁷

Güncel çalışmalar 12 Gy'den daha düşük tek bir dozun hastaların %1'inde RON oluşturabileceğini göstermektedir.⁸⁻⁹ Ayrıca ön optik yollara 8 Gy'den daha az radyoterapi alan

hiçbir hastada RON gelişmediğini, ancak stereotaktik radyocerrahi sonrası doz 15 Gy veya daha fazla olduğunda frekansın hızla %78'e yükseldiğini bildirilmiştir.^{7,10} Bu nedenle RON'un güvenli dozunun 8-10 Gy kabul edildiğini bilinmektedir.⁷⁻¹⁰

Fraksiyonlama (dozların bölerek uygulanması), radyasyon toksisitesini önemli ölçüde azaltır. Her bir doz <1,8 Gy'lik seanlar ile uygulandığında toplam dozun 60 Gy'den fazla olması durumunda radyasyon hasarı insidansı artmış bulunmuştur.⁷

Bhandare ve arkadaşları, baş ve boyundaki bazı tümörler için RT alan 273 hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışmasında, geleneksel günlük doza kıyasla tedavi şemasında hiperfraksiyone RT (birden fazla günlük doz) uygulanması ile RON gelişme riskinin düştüğünü bildirmiş ve bu tedavi protokolünün kullanımının daha güvenli olduğunu rapor etmiştir.¹¹ Eş zamanlı uygulanan kemoterapinin hastalarda RON gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.¹² Vinkristin, nitrozüre ve sisplatin gibi kemoterapötiklerin doğrudan toksik optik nöropatiye sebep olabildiği ve ayrıca dokuları radyasyona hassas hale getirebildiği bildirilmiştir.¹³⁻¹⁵ Ayrıca vasküler hastalıkları, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı da RON oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.^{16,17}

Kafa ve orbita bölgesine radyoterapi alan hastaların %2'sinde RON bildirilmiştir.¹⁸ Radyoterapi alan hastalarda diabetes mellitus olması, daha önce radyoterapi ve kemoterapi öyküsü olması da RON gelişmesine yatkınlığa neden olan faktörler olarak rapor edilmiştir.¹⁸

Patofizyoloji

Günümüzde RON'un patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte esas olarak santral sinir sistemi beyaz cevher hasarı ile ilişkili iskemik değişiklikler suçlanmaktadır. Hücrelerde oluşan hasarın radyasyonun tetiklediği serbest radikallerin salınımı ile oluştuğu ve bu radikallerin sağlıklı dokulara zarar verdiği düşünülmektedir.³ Hücresel hasarın yeri tam olarak bilinmemekle birlikte iyonize radyasyonun, hem glia hücrelerine hem de vasküler endotelial hücrelere zarar vererek iskemik değişikliklere sebep olduğu ve RON'un gecikmiş iskemik değişikliklerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir.^{19,20} Bu gecikmiş iskemik değişiklikler 'radyonekroz' olarak tanımlanmaktadır. İyonize radyasyon maruziyeti sonucu oluşan nöroglial hücre hasarı nedeniyle glianın destekleyici işlevini sürdüremeyerek beyaz cevher hasarına neden olduğu ve bunun da demiyelinizasyon ve

nöronal dejenerasyon ile sonuçlandığına inanılmaktadır. Nekroz ve inflamasyona neden olan iskemik değişiklikler, iskemik-spesifik sitokinlerin salgılanmasına yol açmaktadır.²¹ Damar duvarlarından ve doku örneklerinden alınıp incelenen patoloji preparatları inflamatuvar sitokinlerin, reaktif gliozisin ve fibrozisin varlığını göstermiştir.^{1,4} Bu değişikliklerin yanı sıra glial hücre harabiyetine, endotel hücrelerinin demiyelinizasyonuna ve nöronal hasara yol açan somatik mutasyonların da RON'un patofizyolojisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.³

Klinik Bulgular

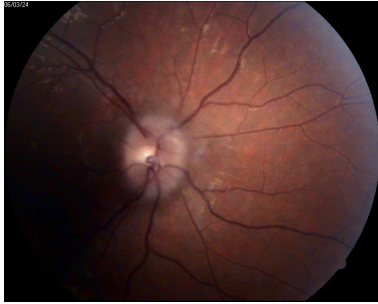
RON tablosunun akut, geri dönüşsüz, unilateral veya bilateral derin görme kaybına sebep olabilmesi nedeniyle, radyoterapi alanı ve dozu itibarı ile RON açısından yüksek riskli hastaların ortaya çıkacak optik nörit bulguları açısından dikkatli bir şekilde takibi gerekir. Erken tanı ve tedavinin yönetilmesi, ciddi görme kaybını önlemek amacıyla oldukça önemlidir.^{3,22}

RON gelişimi sürecinde optik sinir atrofiksi geç dönemde ortaya çıktığından, erken dönemde hastalarda ciddi görme kaybıyla korele olmayacak şekilde, tamamen normal fundus bulguları görülebilmektedir.¹⁸ Optik sinirdeki nöropati tablosu genelde öncelikle retrobulber olarak gelişmektedir. Bu durum uzun süre optik sinirin fundus muayenesinde normal gözlenmesine sebep olur. Hastaların yaklaşık %75'inde tutulum bilateralidir. Görme kaybı ilerleyicidir ve 4-6 hafta içinde optik diskte soluklaşma gözlenir. RON olgularının %85-90'ında görme düzeyi 20/200 veya altında bildirilmiştir, yaklaşık %45'inde ise ışık hissinin kaybı gözlenmektedir.¹

Radyasyon optik nöropatisine eşlik eden sık bir tablo da radyasyon retinopatisidir. Bu retinopati peripapiller sert eksüda, hemoraji, subretinal sıvı birikimi, yumuşak eksüda, arterlerde daralma, maküla ödemi, kapiller iskemik alanları, kapiller telanjiektazi, mikroanevrizma, optik disk ve retinada yeni damarlanma, damarlarda kılıflanma, intravitreal kanama, sekonder neovasküler glom, santral retinal arter ve ven tıkanıklığı ile seyredebilir.¹⁸

Akut RON sıklıkla ani, ağrısız, monoküler görme kaybıyla ortaya çıkar ve buna diskromatopsi de sıklıkla eşlik eder. Retinal muayenede disk ödemi ile birlikte optik disk hiperemisi, peripapiller subretinal sıvı, sert eksudalar ve mikroanevrizmalar görülür.⁵ Erken evredeki optik disk kabarıklığı kronik evrede yerini optik disk solukluğu veya optik disk atrofiksinde bırakır (Şekil 1-4). Fundus florescein anjiyografide (FFA) sıklıkla optik diskte erken ve geç

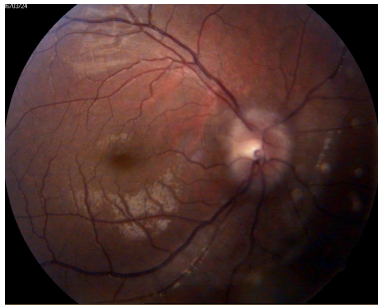
eksüdasyona neden olan retinal ve peripapiller iskemi tespit edilir. Bu non-perfüzyon alanlara ilerleyen zamanlarda makula da katılır ve sonuç olarak santral görmeye ciddi bir azalma meydana gelir.



Şekil 1: radyasyon optik nöroatisindeki optik disk görüntüsü



Şekil 2: Sol göz radyasyon optik nöropatisindeki renkli fundus görüntüsü



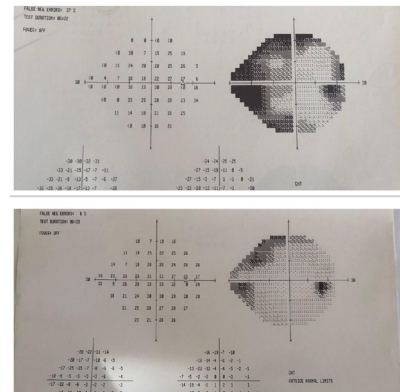
Şekil 3: Sağ göz radyasyon optik nöropatisindeki renkli fundus görüntüsü



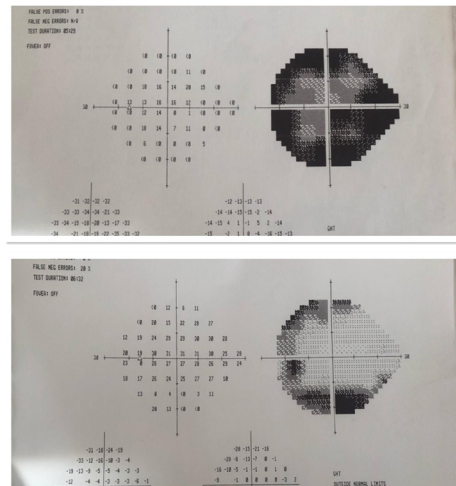
Şekil 4: Radyasyon optik nöroatisindeki optik disk görüntüsü

RON şüphesi olan hastaların bilgisayarlı görme alanı değerlendirmesinde konsantrik daralma, kör noktada genişleme ve non spesifik skotomlar görülebilen, görme keskinliğinin ciddi oranda etkilendiği gözlerde bilgisayarlı görme alanı testine kooperasyon güç olduğundan görme

alanı incelemesinin tanısal değeri düşüktür. Bu hastalarda periferik görme bir miktar korunabilir ancak çoğunlukla santral görme 20/100'den daha az olur (Şekil 5, 6).^{5,22}



Şekil 5: Radyasyon optik nöropatisindeki sağ göz görme alanı görüntüsü



Şekil 6: radyasyon optik nöropatisindeki sol göz görme alanı görüntüsü

Tanısal Testler ve Ayırıcı Tanılar

RON radyasyon maruziyeti sonrası görme kaybı meydana gelen hastalarda şüphelenilmesi gereken ve diğer optik nöropati nedenlerinin dışlama ile tanısı koyulabilecek bir tablodur. RON'dan şüphelenen hastalarda yapılacak testlerin başında yağ baskılı, kontrastlı, 3 mm ve daha ince kesitlerde çekilmesi önerilen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gelmektedir.¹ Wang Y. ve ark.²³ yaptıkları retrospektif çalışmada, RON tanısı alan 43 hastanın 69 gözüne ait kayıtları incelemiş, MRG yapılan 40 gözün 33'ünde (%82.5) tutulan optik sinirde kontrastlanma gözlemlenmiştir. Gadolinium kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntülerinde kontrastlanma en sık intrakranyal segmentte (%69.7) gözlenmiş, %36.4 (12/33) gözde ise sinir kılıfında genişleme rapor edilmiştir. Kimi olgularda özellikle

T2 ağırlıklı görüntülerde kontrastlanmanın daha yoğun gözlemlendiği de bildirilmiştir.

RON şüphesi olan hastalarda LP ile ayırıcı tanıda düşünülen meningeal karsinomatozis ve buna neden olan etiyolojik faktörler değerlendirilebilir ve paraneoplastik sendrom düşünülen olgularda bu yolla sitolojiye bakılabilir.¹

Radyasyon optik nöropatisi düşünülen her hastada dilate fundus muayenesine eşlik edecek şekilde Spectral Domain Optik koherens tomografi (SD-OCT) ve Optik koherens tomografi-anjiyografi (OCT-A) çekimi önerilmektedir. Her iki yöntem de tanı ve progresyon takibinde yardımcı olan non-invaziv ve pratik tetkiklerdir.

Radyasyon optik nöropatisi düşünülen olgularda en sık SD-OCT bulguları optik disk ödemine sekonder peripapiller retina sinir lifi kalınlığı (RNFL) artışı ve optik cup derinliğinde azalmadır. İlerleyen dönemlerde ganglion hücre tabakasındaki kayıp nedeni ile submaküler ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GCIP) kalınlık ölçümlerinde düşük değerler gözlenir. Yousef YA çalışmasında taranan 10 hastanın ortalama RNFL kalınlığı 341.6 µm ve ortalama cup derinliği 168 µm olarak bildirilmiştir. Retinal arter çaplarında %32.5 azalma rapor edilmiştir.²⁴

Wang Y ve ark.,²³ radyasyon optik nöropatisi tanısı alan ve 6 ay boyunca takip edilen 37 hastanın SD-OCT analiz sonuçlarını retrospektif olarak sundukları çalışmalarında, peripapiller RNFL üst kadranı ve internal limitan membran-retina pigment epiteli tabakası (ILM-RPE) üst kadrantının ilk ay sonunda anlamlı ölçüde incelendiğini göstermiştir. Bu sonuç, RNFL ve ganglion hücre katmanındaki yapısal hasarın ilk ay içinde eş zamanlı olarak meydana geldiğini göstermesi açısından önemli bir sonuç olarak vurgulanmıştır. ILM-RPE tabakasında üçüncü aydan altıncı aya kadar kalınlaşma gözlenmiş ve 6. aydan sonra kalıcı bir incelmeye not edilmiştir. Bu geçici kalınlaşma; vasküler endoteldeki inflamatuvar değişikliklere sekonder ganglion hücrelerinde iskemik hipoksi gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Peripapiller RNFL tabakası ölçümleri, temporal kadrana hariç her kadranda 6 ay sonunda anlamlı ölçüde incelmeye bildirilmiştir. Bunun nedeni; radyasyon hasarı ile mutasyona uğramış glial hücrelerin, RON ve demiyelinizasyonun başlamasından sonra kademeli olarak artması ve nöronal dejenerasyona yol açması olarak açıklanmıştır. RON tanısı alan hastalarda peripapiller RNFL değerleri, başlangıçtan 6 ay boyunca incelmeyle devam ederken, submaküler ganglion hücre sayımı ile korele olan ILM-RPE katmanında değişen derecelerde kalınlaşma ve sıklıkla radyasyon makülopatisi görülmektedir.²³ Optik nörit, iskemik optik nöropati,

Leber'in kalıtsal optik nöropatisi (LHON) ve iskemik optik nöropati gibi birçok optik nöropatide RNFL kalınlığı ILM-RPE değerlerinden birkaç ay sonra azaldığı için; RON olgularında sıklıkla görülen bu durum klinik uygulamada ayırıcı tanı için kullanılabilir.²³

Koroidal melanom için uygulanan plak radyoterapi sonrasında hastalara OCT-A ile yapılan tarama sonucunda, olgularda henüz radyasyona bağlı retinal hasar bulgusu görülmeden bile radyal peripapiller kapiller ağlarda yoğunluk azalması saptanmıştır. Radyal peripapiller kapiller yoğunluğundaki bu azalma, plak konumu ve optik sinir başına verilen radyasyon dozu ile ilişkili bulunmuştur.²⁵

RON hastalarında OCT-A ile radyal peripapiller kapiller ağlardaki değişiklikler akut dönemde tespit edilebilir ve böylece RON için bir sınıflama yapılabilir. Bu sınıflama '0-4' arasında olup, bu sınıflamada '0', peripapiller kılcal damarlarda düzenli bir radyal dağılımı, '4' ise tüm kadrantlarda hipoperfüzyon alanların varlığını temsil eder.²⁶ Bu sınıflama ile olguların takipteki seyri objektif olarak analiz edilebilir.

VEP ve ERG gibi elektrofizyolojik testlerin görme yolundaki radyasyon hasarının erken belirtilerini tespit ettiği de gösterilmiştir.³

RON tanısı koyabilmek için hastaya bütüncül yaklaşmak gerekir. Optik nöropatilerin fundus görüntüleri benzer olmak ile birlikte en sık ayırıcı tanıya giren optik nöropatiler; infiltratif optik nöropati, toksik optik nöropati, kompresyona sekonder optik nöropati, meningeal karsinomatozis ve paraneoplastik optik nöropatidir. Özellikle yaşlı hastalarda temporal arteriti de akılda bulundurmak gerekir.¹ Bu nedenle RON tanısı için MR ve OCT'nin görüntüleme özelliklerinin iyi karakterize edilmesi, erken tanı ve kliniğin doğru izlemi açısından önemlidir.

Tedavi Seçenekleri

RON tanısı alan hastalarda uygulanan güncel tedavi seçenekleri, tedavilerin başarı oranlarındaki değişkenlik nedeni ile standart bir protokole sahip değildir. Görme keskinliğinin genelde ciddi oranda düştüğü bir klinik tablo ile karşımıza gelen bu hastalarda, patofizyolojinin geri döndürülmesi hedeflenerek deneysel amaçlı da çeşitli tedaviler önerilmekte ve denenmektedir. Bu tedaviler genellikle anti-inflamatuvar ve vazo-oklüziv durumun düzeltilmesine yöneliktir. Bu seçeneklerin, herhangi bir tedavi verilmeden izlenen hasta grubuna üstünlüğünü kanıtlayan tıbbi çalışmalar ne yazık ki az sayıdaki vaka

serileriyle sınırlıdır ve çalışmalar retrospektiftir.²⁷

RON tedavisi tartışmalı olmakla birlikte, hastalığın patofizyolojisi göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda sistemik kortikosteroidler, heparin, varfarin ve diğer antikoagülasyon tedavileri, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) değerlendirilmiş ancak tedavide kanıtlanmış bir başarı gösterilememiştir.²⁸⁻³⁰

Kortikosteroidlerin ödemi azaltarak radyasyona bağlı toksisiteyi azalttığı düşünülmektedir. Çalışmalarda Dekametazon 4-10 mg/gün (oral veya intravenöz) dozunda kullanılıp, 5-7 günde 2-4 mg'a düşürülmüştür. Beyin radyasyon nekrozunda etkili olduğu gösterilmiş olsa da, RON'da faydası kanıtlanmamıştır.³¹

Antikoagülanlar (heparin ve varfarin başta olmak üzere) damar endotel hasarını önleyerek ve radyasyona maruz kalmış dokuların kan akımını artırarak hasarı azaltması nedeniyle kullanılmakta olup kanıtlanmış etkinliği bulunmamaktadır.³²

ACE inhibitörlerinden Ramipril'in proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak radyasyona bağlı hasarı önleyebileceği belirtilmiştir. 30 Gy'lik tek doz radyasyona maruz bırakılan sıçanlarla yapılan bir çalışmada, optik sinir demiyelinizasyonu gelişen tedavi edilmemiş sıçanlarla karşılaştırıldığında erken tedavi edilen sıçanlarda RON gelişiminde koruyucu bir etkinlik geliştiği görülmüştür. Ancak insanlarda etkili olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır.^{3,32-35}

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin etkinliği doku oksijenizasyonunu artırması ve anjiogenezi uyarması sonucu iskemi alanlarında yeni damar oluşumunu tetikleyerek ve oksijenizasyonu artırarak radyasyon nekrozunun etkilerini azaltması ile ilişkilendirilmiştir. Etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmasına rağmen bu konudaki çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. HBO tedavisi, 2 atmosferik (atm) bir odada, tercihen semptomların başlangıcından itibaren 72 saat içinde başlamak üzere, 1 ay boyunca yaklaşık 20 ila 30 seans %100 oksijen verilerek uygulanmaktadır ve her seans en fazla 2 saat sürmektedir. RON açısından etkinliği kanıtlanmış bir tedavi şekli olarak kabul edilmemekle beraber seçilmiş hastalarda kullanımı sürmektedir.^{29,36} Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin radyasyon maruziyeti sonrası hasarın erken döneminde damarlarda meydana gelen tıkanma ve buna bağlı iskemiye durumunda, dokuda yeni damar oluşumunu uyararak dokuda oksijenizasyonu artırmakta olduğu ve radyasyon hasarı olan dokuyu iskemiye karşı bu yolla koruduğu düşünülmektedir.³⁶

Wang Y ve ark.²³ çalışmasında HBO ile yüksek doz

intravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavisi arasında tedavi sonu görme keskinliği ya da mevcut görme keskinliğini artırma açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir. HBO tedavisinin erken dönemde, özellikle görme azalmasının fark edildiği ilk 72 saatte ve 2,4 atm gibi yüksek atmosferik basınçlarda uygulandığında, uygun olgularda sınırlı da olsa iyileşme sağladığı düşünülmektedir.

RON tanısı alan hastalarda, anti-VEGF moleküllerinin intravitreal kullanımı da güncel tedavi protokollerinde yer almaktadır. Bu tedavinin amacı ödemi ve kanamaları gerileterek radyasyona bağlı doku nekrozunu azaltmaktır. Sistemik bevacizumab 3 haftada bir, tek doz olmak üzere toplam 4 doz uygulanırken, intravitreal bevacizumab en az 2 doz olmak üzere 6-8 haftada bir vitreusa enjekte edilir. Bu tedavinin 3 yıl boyunca görme keskinliğini ve renkli görmeyi istikrarlı bir şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir.^{32,33} Finger ve ark.³⁷ koroidal melanom için uygulanan plak radyoterapisine bağlı RON'u gelişen 14 hastanın tedavisinde intravitreal bevacizumab'ı değerlendirdikleri prospektif bir çalışmada, hastaların %100'ünde optik disk hemorajisi ve ödem gibi RON'un klinik bulgularında azalma olduğunu ve hastaların %64'ünde görme keskinliğinin sabit kaldığı veya iyileştiği belirtmiştir. Yu ve ark.⁶ nın yapmış olduğu meta-analizde, iyonize radyasyon ile tedavi edilen uveal melanom hastalarında intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının RON insidansını azalttığı, sistemik kortikosteroid, sistemik bevacizumab ve varfarin tedavilerinin tek başına uygulandığında ise etkili olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, hiperbarik oksijen tedavisinin de intravitreal anti-VEGF ajanlar gibi etkili bulunan tedaviler arasında sayıldığı görülmektedir. Eckstein ve ark.²⁸ tarafından yayınlanan retrospektif karşılaştırmalı olgu serisinde, 24 ay boyunca takip edilen ve radyasyon optik nöropatisi nedeniyle intravitreal tedavi uygulanan hastalarda, sadece gözlem uygulanan hastalara kıyasla görme keskinliği veya optik atrofi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir.

İnvitro çalışmalar, bir metilksantin türeviden olan Pentoksifilin'in reaktif oksijen üretiminde azalmaya yol açtığını ve fibrozisi azaltarak ve dolaşımı iyileştirmeye yardımcı olabileceğini gösteren umut verici sonuçlara sahiptir.³⁸ Farooq O³³ ve Chahal HS³⁸ tarafından bildirilen birer olgu ile de, insanda pentoksifilin kullanımının altta yatan etiyolojik mekanizmaları hedef alarak ön görme yollarında radyasyona bağlı hasarı potansiyel olarak geri döndürebilir olduğu öne sürülmektedir.

RON'un tedavisinde vasküler oklüzyon ve inflamasyonu içeren karma patofizyolojisi göz önüne alınarak kombine

tedaviler de denenmiştir.^{39,40} Roelofs ve ark.,⁴⁰ uveal melanom için uygulanan plak brakiterapisine bağlı radyasyon papillopati gelişen 11 hastayı değerlendirdikleri prospektif çalışmada; hastalara tanı anında ve tanının 1. ayında, 1 hafta ara ile intravitreal bevacizumab (1.25 mg) ve intravitreal triamsinolon enjeksiyonu (2 mg) uygulanmıştır. RON düzelinceye kadar aylık bevacizumab monoterapisi uygulanmaya devam edilmiş; tanı anında görme keskinliğinde anlamlı düşüş saptanan 4 hastanın hepsinde tedavi ile iyileşme sağlanırken kombine tedavi görenlerde en büyük oranda iyileşme (%44) ve en az kötüleşme (%11) görüldüğü belirtilmiştir.

Sonuç

RON uzun vadede görme fonksiyonuna en çok zarar veren optik nöropatilerin başında gelmektedir. Radyoterapi sonrası hastanın ve hekimin RON konusunda farkındalığının olması kalıcı hasar ihtimalinin en aza indirilmesi için önemlidir. RON tedavisinde etkinliği kesinleşmiş tedavi protokollerinin olmaması nedeni ile korucuyu hekimlik büyük önem taşımaktadır. RON gelişmesini önlediği tespit edilen kesin klinik yönlendirmeler de mevcut olmadığından, radyoterapi protokollerinde literatür bilgileri eşliğinde tanımlanmış güvenli doz limitlerine bağlı kalınması en güvenilir önlem olarak görülmektedir. İlerleyen yıllarda, geniş serileri kapsayan çalışmalarda RON'un ortaya çıkışıyla ilişkili risk faktörlerinin daha kesin bir şekilde tanımlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu faktörlerin belirlenmesi, RON gelişme riskini azaltmak amacıyla baş ve boyun tümörleri için daha güvenli RT protokollerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

- Ataides FG, Silva SFBR, Baldin JJCMC. Radiation-induced optic neuropathy: literature review. *Neuroophthalmology*. 2020;45(3):172-180.
- Thakkar JP, Slevin JT, Smith CD, Sudhakar P, St. Clair W, Villano JL. Bilateral radiation optic neuropathy following concurrent chemotherapy and radiation in glioblastoma. *Neuro-Ophthalmol*. 2017;41(5):287-290.
- Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci*. 2008;15(2):95-100.
- Levin LA, Gragoudas ES, Lessell S. Endothelial cell loss in irradiated optic nerves. *Ophthalmology*. 2000;107(2):370-374.
- 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.
- Yu CW, Joarder I, Micieli JA. Treatment and prophylaxis of radiation optic neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(6):3129-3141.
- Seregard S, Pelayes DE, Singh AD. Radiation therapy: posterior segment complications. *Dev Ophthalmol*. 2013;52: 114-123.
- Jiangt GL, Tucker SL, Guttenberger R, et al. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol*. 1994; 30(1):17-25.
- Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(5):1177-1181.
- Topkan E, Ozyilkan A. Radiation-induced optic neuropathy. *Troia Med J*. 2019;1(2):56-62.
- Bhandare N, Monroe AT, Morris CG, Bhatti MT, Mendenhall WM. Does altered fractionation influence the risk of radiation-induced optic neuropathy?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(4):1070-1077.
- Guy J, Mancuso A, Beck R, et al. Radiation-induced optic neuropathy: a magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg*. 1991;74(3):426-432.
- Schreiber S, Prox-Vagedes V, Eloff E, et al. Bilateral posterior RION after concomitant radiochemotherapy with temozolomide in a patient with glioblastoma multiforme: a case report. *BMC Cancer*. 2010;10(1):0-4.
- Griffin JD, Garnick M. Eye toxicity of cancer chemotherapy: a review of the literature. *Cancer*. 1981;48:1539-1549.
- Sanderson PA, Kuwabara T, Cogan DG. Optic neuropathy presumably caused by vincristine therapy. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(2):146-150.
- Ferguson I, Huecker J, Huang J, McClelland C, Van Stavern G. Risk factors for radiation-induced optic neuropathy: a case-control study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(6):592-597.
- Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1571-1578.
- Savar F, Yenice O, Kazokoglu H, Koç A. Radyasyon optik nöropatisi. *T Oft Gaz*. 2008;38:533-537.
- Kline LB, Kim JY, Ceballos R. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1985;92(8):1118-1126.
- Myers R, Rogers MA, Hornsey S. A reappraisal of the roles of glial and vascular elements in the development of white matter necrosis in irradiated rat spinal cord. *Br J Cancer Suppl*. 1986;7:221-223.
- Oakey Z, Yeşiltaş YS, Singh AD. Radiation optic neuropathy: management options. *Ocul Oncol Pathol*. 2023;9(5-6):166-171.
- Carey AR, Page BR, Miller N. Radiation-induced optic neuropathy: a review. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(6):743-749.
- Wang Y, Fu J, Zhou H, Li H, Xu Q, Wei S. Clinical characteristics of radiation induced optic neuropathy-a single center retrospective study. *Ophthalmol Pract Res*. 2023; 29;3(3):141-146.
- Yousef YA, Finger PT. Optical coherence tomography of radiation optic neuropathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(1):6-12.
- Chien JL, Sioufi K, Ferenczy SR, Say EAT, Shields CL. Optical coherence tomography angiography detects subclinical radial peripapillary capillary density reduction after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina*. 2020;40(9):1774-1782.
- Parrozzani R, Frizziero L, Londei D, Trainiti S, Modugno RL, Leonardi F, et al. Peripapillary vascular changes in radiation optic neuropathy: an optical coherence tomography angiography grading. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(9):1238-1243.

27. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1489-1493.
28. Eckstein D, Riechardt AI, Heufelder J, et al. Radiation-induced optic neuropathy: observation versus intravitreal treatment: can visual acuity be maintained by intravitreal treatment. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:289-290.
29. Lee MS, Borruat FX. Should patients with radiation-induced optic neuropathy receive any treatment. *Neuro-Ophthalmol*. 2011;31(1):83-88.
30. Azzam P, Mroueh M, Francis M, Daher AA, Zeidan YH. Radiation-induced neuropathies in head and neck cancer: prevention and treatment modalities. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1133.
31. Zhuo X, Zhao H, Chen M, et al. A radiomics model for predicting the response to methylprednisolone in brain necrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol*. 2023;18(1):43.
32. Indaram M, Ali FS, Levin MH. In search of a treatment for radiation-induced optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(1):325.
33. Farooq O, Lincoff NS, Saikali N, Prasad D, Miletich RS, Mechtler L. Novel treatment for radiation optic neuropathy with intravenous bevacizumab. *J Neuro-Ophthalmol*. 2012; 32(4):321-324.
34. Kim JH, Brown SL, Kolozsvary A, et al. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. *Radiat Res*. 2004;161(2):137-142.
35. Kinaci-Tas B, Alderliesten T, Verbraak FD, Rasch CRN. Radiation-induced retinopathy and optic neuropathy after radiation therapy for brain, head, and neck tumors: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):1999.
36. Levy RL, Miller NR. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced optic neuropathy. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35(3):151-157.
37. Finger PT, Chin KJ. Antivascular endothelial growth factor bevacizumab for radiation optic neuropathy: secondary to plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):789-798.
38. Chahal HS, Lam A, Khaderi SK. Is pentoxifylline plus vitamin E an effective treatment for radiation-induced optic neuropathy?. *J Neuroophthalmol*. 2013;33(1):91-93.
39. Giuliani GP, Sadaka A, Hinkle DM, Simpson ER. Current treatments for radiation retinopathy. *Acta Oncol*. 2011;50(1): 6-13.
40. Roelofs K, Larocque MP, Murtha A, Weis E. The use of intravitreal anti-VEGF and triamcinolone in the treatment of radiation papillopathy. *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(6):395-400.


Op. Dr. İlter İritiş

Eğitim Yüksek Lisans: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007-2013 Göz Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi: Ankara Ufuk Üniversitesi, 2016-2020 Klinik Deneyim Pratisyen Hekim: Mardin Kızıltepe Devlet Hastanesi, 2013-2014 Nöroloji uzmanlığı: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2015-2016 Uzman Göz Doktoru: Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, 2020-2022 Uzman Göz Doktoru: Pendik Devlet Hastanesi, 2022-halen Gözlemci: Kopenhag Üniversitesi Göz Kliniği, Glostrup, Tıbbi ve Cerrahi Retina 2018 Şubat Fellow: Refraktif Cerrahi Birliği, 2022 Haziran-2024 Haziran Sertifikalar 1) 2020 ICO Uluslararası Oftalmoloji Konseyi (ICO) Oftalmolojide Temel Bilim Değerlendirmesi Optik ve Refraksiyon Sertifikası dahil 2) 2020 ICO Uluslararası Oftalmoloji Konseyi (ICO) Oftalmoloji Sertifikasında Klinik Bilimler Sınavı 3) 2021 İleri - 180 Uluslararası Oftalmoloji Konseyi ICO İleri Sınavı 4) FICO, Fellow of International Council of Ophthalmology (FICO) Diploması 5) FRCSEd, Edinburg Kraliyet Cerrahlar Koleji Üyesi Diploması 6) Katarakt ve Refraktif Cerrahi Fellow'u, Refraktif Cerrahi Birliği