



Posterior Mikroftalmi İlişkili Maküler Kistoid Lezyonların Tedavisinde Topikal Brinzolamidin Etkinliği: Bir Olgu Serisi

Efficacy of Topical Brinzolamide Treatment in Posterior Microphthalmos-Related Macular Cystoid Lesions: A Case Series

© Ceren Durmaz Engin*, © Umut Baran Ekinci**, © Alper Selver***, © Ali Osman Saatci****

*Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Zonguldak, Türkiye

**Celal Bayar Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

***Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

****Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Posterior mikroftalmi (PM) tanılı dört hastada, topikal %1'lik brinzolamidin retinoskizise benzeyen maküler kistoid lezyonlar üzerindeki etkisini bildirmek. PM ilişkili foveoskizis tanısı ile topikal %1'lik brinzolamid tedavisi başlanan dört hastanın medikal kayıtları incelendi. Görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve kistoid lezyon alanı oranı tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanıldı. Hastaların üçünde, her iki gözde de izlemde santral maküla kalınlığı ve kistoid lezyon alanı oranında düşüş izlendi. Ancak bir hastanın her iki gözünde iki parametrede de artış mevcuttu. Görme keskinliği beş gözde stabil kalırken, üç gözde artış mevcuttu. Topikal brinzolamid tedavisi, seçilmiş olgularda maküler kistoid lezyonların tedavisinde etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Brinzolamid, maküler kistoid lezyon, retinoskizis, posterior mikroftalmi

Abstract

The aim of this study was to report the outcome of topical brinzolamide 1% treatment on macular cystoid lesions resembling retinoschisis in 4 patients diagnosed with posterior microphthalmia. The medical records of 4 patients with a clinical diagnosis of posterior microphthalmia who had started topical brinzolamide 1% treatment were reviewed. Visual acuity, central foveal thickness, and cystoid lesion area percentage were used to evaluate treatment response. In the follow-up, there was a decrease in central foveal thicknesses and cystoid lesion area percentages in both eyes of 3 of the patients. However, 1 patient showed increases in both parameters. Visual acuity remained stable in 5 eyes and increased in 3 eyes. Topical brinzolamide treatment may have some positive effects on macular cystoid lesions in selected cases.

Keywords: Brinzolamide, macular cystoid lesion, retinoschisis, posterior microphthalmos

Giriş

Mikroftalmi bir gelişimsel bir göz hastalığıdır ve gözüün toplam aksiyel uzunluğunun ilgili yaş grubu için normalden iki standart sapma kadar daha küçük olması ile karakterizedir. Posterior mikroftalmi (PM), hipermetropi, kısa aksiyel uzunluk, arka segmentin kısalığı ve normal veya normale yakın boyutlarda olağan görünen bir ön segmentin izlendiği bir mikroftalmi tipidir.^{1,2}

Retina katlantıları, maküler skizis, kistoid lezyonlar, foveal avasküler zonun azalması veya kaybolması, psödotapilödem ve üvea efüzyonu PM'de öne çıkan arka segment değişiklikleridir.^{2,3,4,5,6} PM hastalarının optik koherens tomografi (OKT) görüntüleri, nörosensöriyel retinada katlantılar olduğunu gösterirken, retina pigment epiteli (RPE) tabakası ve koroidde katlantı görülmez ve intakttır.^{7,8} Nörosensöriyel retinanın gelişimi diğer oküler dokulardan bağımsız olarak meydana gelirken, koroid ve RPE gelişimi kalınlaşmış sklera tarafından

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ceren Durmaz Engin, Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Zonguldak, Türkiye

Tel.: +90 534 685 84 22 E-posta: cerendurmaz@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-5797-6467

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.09.2019

Cite this article as: Durmaz Engin C, Ekinci UB, Selver A, Saatci AO. Efficacy of Topical Brinzolamide Treatment in Posterior Microphthalmos-Related Macular Cystoid Lesions: A Case Series. Turk J Ophthalmol. 2020;50:44-49

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

düzenlenir; bu nedenle, nörosensöriyel retina ile çevresindeki dokular orantısız olarak büyür ve bu retinal katlantılara neden olur.^{9,10} Maküler skizisin, trans-skleral dışa akıma engel olan kalınlaşmış skleradan kaynaklandığı düşünülmektedir.^{11,12}

Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ), subretinal boşluğu asidifiye ederek ve RPE'den sıvı geçişini arttırarak işlev görürler; bu nedenle, KAİ'ler çeşitli hastalıklara eşlik eden maküler skizisin tedavisinde kullanılmışlardır.¹³ Bu çalışmada 4 PM olgusu sunulmakta ve retinoskizise benzeyen kistoid kavitelere uygulanan topikal %1 brinzolamid tedavisinin etkinliği değerlendirilmektedir.

Olgu Sunumu

Kliniğimizde PM tanısı ile günde 3 kez %1 topikal brinzolamid (Azopt™; Alcon Inc., Belçika) ile tedavi edilen veya daha önce tedavi edilmiş olan tüm hastaların dosyaları incelendi. Çalışmaya Aralık 2016 - Mayıs 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde en az 6 ay tedavi gören dört hasta (8 göz) dahil edildi. Bu retrospektif çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. PM tanı kriteri, aksiyel uzunluğun kısa olduğu gözlerde, kornea çapı ve ön kamara derinliğinin normal olması olarak belirlendi. Literatür ile uyumlu şekilde yaşa bağlı olarak aksiyel uzunluğun 12,30 mm ile 20,36 mm arasında olması kısa aksiyel uzunluk olarak kabul edildi.¹⁴

Tüm hastalara görme keskinliği (GK), sikloplejik refraksiyon, kornea topografisi (Pentacam; Oculus, Wetzlar, Almanya), spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) - floresein anjiyografi (Spectralis; Heidelberg Engineering Ltd, Heidelberg, Almanya) ve oküler ultrason (US) (Nidek Co., Japonya) oluşan detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Snellen eşeli ile ölçülen ilk ve son GK karşılaştırıldı. OKT görüntüleri radyal tarama modunda elde edildi. Takipte, aynı maküler bölgeden geçen yatay kesitin OKT görüntülerindeki başlangıç

ve final merkezi fovea kalınlığı (MFK) değerleri ölçüldü ve karşılaştırıldı.

İlacın maküler kistoid lezyonlar üzerindeki etkisini daha doğru değerlendirmek için, 3x3 pikselden daha büyük herhangi bir intraretinal hiporeflektif boşluk olarak tanımlanan kistoid lezyon alanı (KLA) hesaplandı. OKT görüntülerinde doğru çizilmemiş veya sınırları belirsiz olan daha küçük alanlar değerlendirmeye dahil edilmedi. Vitreus-iç limitan membrane birleşim yerinden RPE'ye uzanan alan, toplam retina alanı (TRA) olarak tanımlandı. Bu alanlar elle tespit edildi ve gri tonlamalı görüntülere dönüştürüldü. Hesaplamalar MATLAB R2016b sürümü (MathWorks, Inc.) kullanılarak yapıldı. KLA yüzdesi, SD-OKT görüntülerinde kist segmentasyonu için MATLAB yazılımının kullanıldığı literatür ile uyumlu olarak KLA, TRA'ya bölünerek (CLA/TRA) hesaplandı.^{15,16} Belirlenen tüm sınırlar iki çalışmacı tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların tümü kliniğimize az görme öyküsü ile başvurmuştu. Tıbbi kayıtlarına göre sağlıklıydılar ve aile öykülerinde önemli bir özellik yoktu. Aile öyküsü ve akraba evliliği olmaması nedeniyle tüm olguların sporadik olduğu düşünüldü. Hastalar, her kontrol muayenesinde ilacın potansiyel yan etkileri açısından sorgulandı. Üç hastanın 5 gözünde GK stabildi. İki hastanın 3 gözünde GK son kontrolde artmıştı. Ancak, bu hastaların ilk ve son kontroldeki refraksiyon değerleri farklı olduğu için, tedavinin GK artışına direkt etkisi değerlendirilememektedir. Demografik bilgiler, ilk sikloplejik refraksiyon, başlangıç ve final GK değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların SD-OKT ile A ve B mod ultrason sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Üç hastanın 6 gözünde MFK ve KLA yüzdesinin azaldığı, bir hastanın her iki gözünde ise yükseldiği bulundu. Hasta 1, 2, 3 ve 4'e ait sonuçlar ve analiz edilen görüntüler sırasıyla Şekil 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmektedir. Renkli fundus fotoğrafları, FFA'nın geç fazı, ilk ve son OKT görüntüleri ve hasta 1'in B-mod US sonuçları Şekil 5'te gösterilmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri, görme keskinliği ve refraksiyon durumu

Demografik ve refraktif bilgiler		Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
Yaş		9	17	4	39
Cinsiyet		Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
İlk GK	Sağ	20/200 (+17,50 D)	20/200 (6,00 D)	5 metreden PS (+17,00 D)	10/200 (+14,00 D)
	Sol	20/100 (+17,50 D)	20/63 (5,50 D)	5 metreden PS (+16,50 D)	20/200 (+14,00 D)
Son GK	Sağ	20/200 (+17,50 D)	20/200 (6,00 D)	20/100 (+14,00 D)	10/200 (+14,00 D)
	Sol	20/100 (+17,50 D)	20/50 (+4,25 (+2,00x95) D)	20/100 (+13,00 D)	20/200 (+14,00 D)
Sikloplejik Refraksiyon	Sağ	+19,00 (+0,50x164) D	+6,50 (+0,75x74) D	+17,00 D	+14,00 (+0,50x156) D
	Sol	+19,25 (+0,50x173) D	+4,25 (+2,00x95) D	+16,50 D	+14,25 (+0,50x47) D
İzlem süresi		6 ay	10 ay	11 ay	8 ay

GK: Görme keskinliği, PS: Parmak sayma, D: Diyoptri

Tartışma

Karbonik anhidraz (KA), vücutta yaygın olarak bulunan bir grup enzimdir. KA izoenzimleri çeşitlilik gösterse de, vücutta en yaygın bulunan alt tipi hücre içi KA izoenzimi 2'dir. KA 2, retinada özellikle kırmızı/yeşil konilerin sitoplazmasında ve Müller hücrelerinde bulunur.¹⁷ Ancak, RPE'nin, hücrelerin metabolik aktivitesi sonucu ortaya çıkan ekstrasellüler ph gradyanını düzenleyen ve aynı zamanda bir bikarbonat kanalı olarak görev yapan membrana bağlı izoenzim 4 içerdiği görülmektedir.¹⁸

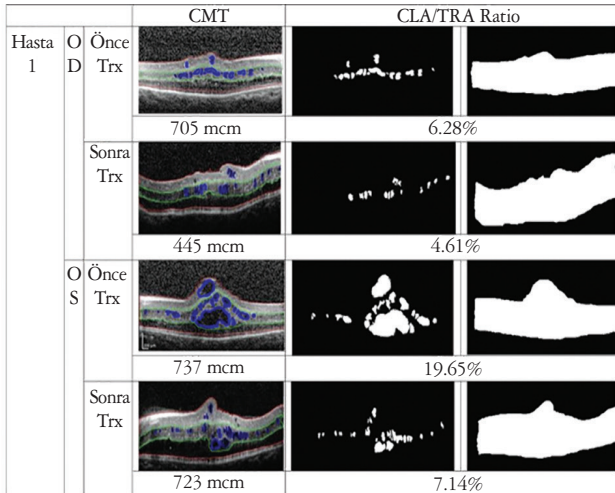
KAI'lerin retina adezyonunu arttırdığı, RPE hücre zarı üzerindeki sıvı taşıyıcının aktivitesini arttırdığı ve subretinal

asiditeyi değiştirdiği gösterilmiştir.¹³ KAI'lerin retina hastalıklarında kullanılması nadir değildir. İlk araştırmalar Cox ve ark.¹⁹ tarafından gerçekleştirilmiş ve çeşitli hastalıklara ikincil kistoid maküler ödem (KMÖ) olan 41 hastaya oral asetazolamid verilmiştir. Tedavi üveiti veya kalıtsal dış retina hastalıkları olan hastaların yarısından fazlasında etkili bulunmuş, ancak retinal vasküler hastalığı olanların hiçbirinde etkili bulunmamıştır. Yazarlara göre asetazolamid, RPE hücrelerine KA-4 reseptörleri aracılığıyla etki ederek vitreustan sıvı transportunu ve floresein temizlenme oranını arttırmıştır.¹⁹ Bir retina hastalığında topikal KAI ilk olarak retinitis pigmentosa (RP) hastalarında görülen kronik KMÖ için kullanılmış ve görmeye kısmi iyileşme sağlanmıştır.²⁰ İlk olarak 2006 yılında Apushkin ve ark.²¹

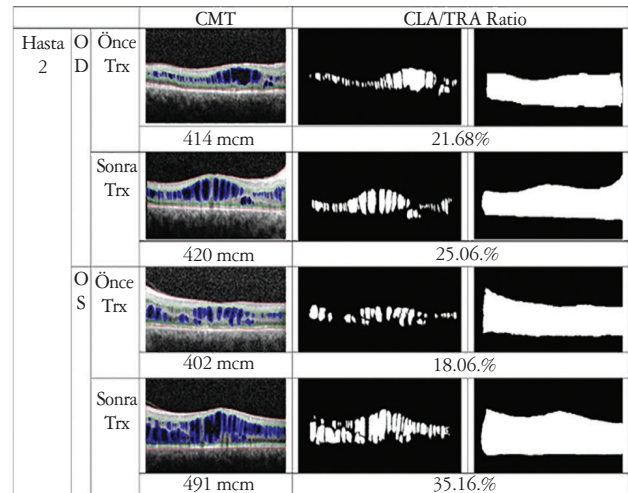
Tablo 2. Hastaların retina muayenesi sonuçları

Retina muayenesi	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
SD-OKT Morfoloji	Her iki gözde RPE-koroid bandı ve kistoid lezyonları etkilemeden özellikle nöral retinayı tutan retina katlantıları	Her iki gözde maküler kistoid lezyonlar	Her iki gözde sadece dış limitan membranın önündeki tabakaları tutan ve kistoid lezyonların eşlik ettiği retina katlantıları	Her iki gözde RPE-koroid bandı ve maküler kistoid lezyonları etkilemeden nöral retinayı tutan retina katlantıları
A scan USG (AU, ÖKD, LK, VK)	Sağ	14,57 mm, 2,67 mm, 4,39 mm ve 7,50 mm	20,69 mm, 3,72 mm, 3,57 mm ve 13,40 mm	15,96 mm, 2,85 mm, 4,49 mm ve 8,62 mm
	Sol	14,70 mm, 2,74 mm, 4,40 mm ve 7,56 mm	19,71 mm, 3,20 mm, 3,49 mm ve 13,03 mm	15,87 mm, 2,84 mm, 4,58 mm ve 8,45 mm
B scan USG	Bilateral koroid ve skleranın diffüz kalınlaşması ve orbitada kısıklık	Bilateral koroid ve skleranın diffüz kalınlaşması	Bilateral sıgı arka segment	Bilateral koroid ve skleranın diffüz kalınlaşması

SD-OKT: Spektral domain OKT



Şekil 1. Hasta 1'in sağ ve sol gözünde tedaviden önce ve sonra çekilen OKT kesitlerinde manuel segmentasyon çizgileri, kistoid lezyon alanı (KLA) ve toplam retina alanı (TRA) görüntüleri. Merkezi fovea kalınlığı (MFK) ve KLA/TRA değerleri karşılık gelen görüntülerle birlikte verilmiştir



Şekil 2. Hasta 2'nin sağ ve sol gözünde tedaviden önce ve sonra çekilen OKT kesitlerinde manuel segmentasyon çizgileri, kistoid lezyon alanı (KLA) ve toplam retina alanı (TRA) görüntüleri. Merkezi fovea kalınlığı (MFK) ve KLA/TRA değerleri karşılık gelen görüntülerle birlikte verilmiştir

özellikle %2 dorzolamid olmak üzere, topikal KAI'nin X'e bağlı retinoskiziste (XLRs) skizis ve kistik maküler kaviteler üzerindeki etkisini araştırmıştır. Yazarlar, olguların yaklaşık yarısında 2 ay içinde GK'de 7 harften fazla iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.

Foveoskizis, psödo KMÖ'nün en yaygın nedenlerinden biridir. KMÖ'den farklı olarak, foveoskiziste FFA'nın geç fazında sızıntı görülmez.²² Foveoskizisin ayırıcı tanısında, XLRs, Goldmann-Favre sendromu, gelişmiş S-koni sendromu ve RP gibi retina distrofileri; yüksek miyopi; mikroftalmi-nanoftalmi; ve yaşa bağlı retinoskizis bulunmaktadır. Kalıtsal distrofilerde skizis ve retina kistlerinin, hatalı protein sentezine neden olan gen mutasyonları (örneğin RS1, NR2E3) ile ilişkili olduğu

düşünülmektedir. Bu proteinler normal olmayan RPE ve PR hücre gelişimine, inefektif hücre adezyonuna ve dolayısıyla foveanın ayrılmasına neden olur. Ancak, PM'de maküler skizisin, trans-skleral dışa akışa engel olan kalınlaşmış skleradan kaynaklandığı düşünülmektedir. Retinada bunun sonucunda ortaya çıkan konjesyon, fizyolojik ve yapısal destek sağlayan Müller hücrelerinin kapasitesini aşarak kistik dejenerasyona neden olabilir.^{11,12} Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız bir KAI'nin PM'deki etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

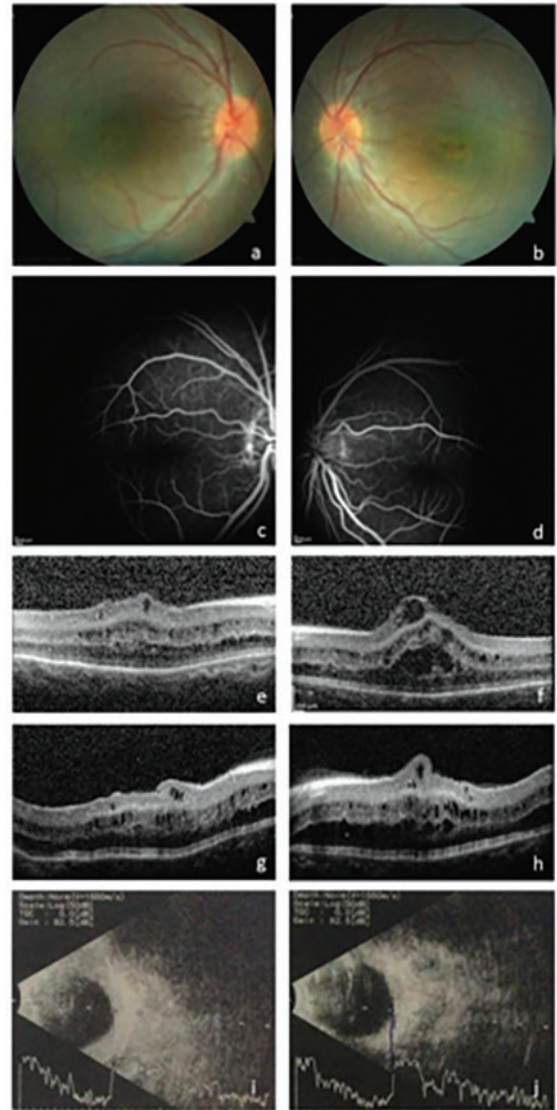
Çalışmamızda, topikal brinzolamid tedavisinin hem anatomik hem fonksiyonel sonuçlarını değerlendirdik. Üç hastanın her iki gözünde KLA yüzdesinde azalma olduğunu

Hasta	O	Önce	CMT	CLA/TRa Ratio	
3	D	Trx			
			717 mcm	7.13%	
	Sonra	Trx			
			684 mcm	1.28%	
	S	Önce			
		Trx	703 mcm	1.26%	
	Sonra	Trx			
			676 mcm	1.09%	

Şekil 3. Hasta 3'ün sağ ve sol gözünde tedaviden önce ve sonra çekilen OKT kesitlerinde manuel segmentasyon çizgileri, kistoid lezyon alanı (KLA) ve toplam retina alanı (TRA) görüntüleri. Merkezi fovea kalınlığı (MFK) ve KLA/TRA değerleri karşılık gelen görüntülerle birlikte verilmiştir

Hasta	O	Önce	CMT	CLA/TRa Ratio	
4	D	Trx			
			732 mcm	10.56%	
	Sonra	Trx			
			684 mcm	4.61%	
	S	Önce			
		Trx	640 mcm	7.25%	
	Sonra	Trx			
			632 mcm	1.36%	

Şekil 4. Hasta 4'ün sağ ve sol gözünde tedaviden önce ve sonra çekilen OKT kesitlerinde manuel segmentasyon çizgileri, kistoid lezyon alanı (KLA) ve toplam retina alanı (TRA) görüntüleri. Merkezi fovea kalınlığı (MFK) ve KLA/TRA değerleri karşılık gelen görüntülerle birlikte verilmiştir



Şekil 5. Renkli fundus fotoğrafı: Bilateral hafif retina pigment değişiklikleri ve yatay papillomaküler katlantılar (a, b). Fundus floressein anjiyografi: İki gözde de vasküler patoloji veya kistoid maküla ödemi mevcut değildir (c, d). Spektral domain optik koherens tomografi: tedaviden önce bilateral özellikle nöral retinayı etkileyen RPE-koroid bandını tutmayan retina katlantılar ve skizisi andıran maküler kistoid lezyonlar (e, f), ve tedaviden sonra kistoid lezyon alanında azalma (g, h), B-scan Ultrason: Koroid ve skleranın diffüz kalınlaşması ile her iki gözde orbitada kısıklık

gözlemledik. Ancak bir hastanın her iki gözünde de bu oranda artış mevcuttu. Bu hastanın KLA yüzdesinin diğer hastalardan daha yüksek olduğunu ve OKT görüntülerinde kistoid maküla dejenerasyonunun belirgin olduğunu izledik. Literatürle uyumlu olarak, retina anatomisi daha fazla korunmuş olan hastalarda tedavinin daha yararı olabileceğini düşünüyoruz. RPE ve Müller hücrelerinin daha sağlıklı olduğu hastalarda ilaca yanıt daha iyi olacaktır ve kistler daha hızlı küçülebilir.²¹

Görme keskinliği 5 gözde değişmedi ve 3 gözde arttı. KLA ve MFK'deki azalma, Hasta 3 hariç diğer hastalarda GK'deki değişim ile ilişkili değildi. XLRS ve RP ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda, MFK'de azalmanın GK'deki iyileşme ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.^{11,23}

Olgularımızın yaşları 4 ila 39 yıl arasındadır ve bu yaş aralığı ilaç etkinliği ve güvenliği değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Khandhadia ve ark.²⁴, çalışmalarında 3'ü çocuk XLRS tanılı 4 hastayı incelemiş ve topikal KAİ ile klinik iyileşmenin devamlılık gösterdiği tek hastanın, tedavi uyumunun yüksek olduğu düşünülen yetişkin hasta olduğunu belirtmiştir. Topikal brinzolamidin 6 yaşından küçük konjenital glokom olgularında günde iki kez verildiğinde etkili olduğu ve ciddi bir yan etkiye neden olmadığı bildirilmiştir.²⁵ Yang ve ark.²⁶, günde 3 kez topikal brinzolamid tedavisinin yaşları 4-10 arası değişen XLRS tanılı 4 hastada etkili ve güvenli olduğunu bildirmiştir. Ancak literatürde yetişkin ve pediatrik yaş grubunu, topikal brinzolamid pozolojisi ve yan etki profili açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Uzun süreli tedavi gerekebileceği için, olası sistemik yan etkiler nedeniyle oral asetazolamid tedavisi yapılamayabilir ve topikal bir ilaç tercih edilebilir. Yan etki profili daha iyi olduğu için çalışmamızda brinzolamid tercih edilmiştir.^{27,28} Karataş ve ark.²⁹ brinzolamid tedavisi alan 8 XLRS hastasında GK'de belirgin iyileşme ve MFK'de rölatif stabilizasyon izlendiğini bildirmiştir. XLRS olgu serilerinde Yang ve ark.²⁶, topikal brinzolamid tedavisi ile maküler kistlerde küçülme izlendiğini ve herhangi bir yan etki ile karşılaşılmadığını bildirmiştir. Hastalarımızın hiçbirisi önemli bir yan etki bildirilmemiştir.

XLRS ve RP'de maküla kisti ve skizisin tedavisinde topikal brinzolamide etkinliğini göz önüne alarak, henüz hiçbir tedavinin mevcut olmadığı PM'de görülen maküla skizisini andıran kistoid lezyonları brinzolamid ile tedavi etmeye çalıştık. Topikal %1 brinzolamid tedavisinin PM hastalarının kistoid lezyonlarında kısmi küçülmeye neden olduğunu gözlemledik. Tedavinin uzun dönem etkinliğini değerlendirmek için daha uzun izlem süresi ve daha çok sayıda hasta ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onam formları alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.D.E., A.O.S., Konsept: A.O.S., Dizayn: C.D.E., A.O.S., Veri Toplama veya İşleme: C.D.E., Analiz veya Yorumlama: C.D.E., U.B.E., A.S., Literatür Arama: C.D.E., Yazan: C.D.E.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bardakjian T, Schneider A, Weiss A. Microphthalmia/Anophthalmia/Coloboma Spectrum. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2007.
2. Spitznas M, Gerke E, Bateman VB. Hereditary posterior microphthalmos with papillomacular fold and high hyperopia. Arch Ophthalmol. 1983;101:413-417.
3. Khairallah M, Messaoud R, Zaouali S, Yahia SB, Ladjimi A, Jenzri S. Posterior segment changes associated with posterior microphthalmos. Ophthalmology. 2002;109:569-574.
4. Alkin Z, Ozkaya A, Karakucuk Y, Demirok A. Detailed ophthalmologic evaluation of posterior microphthalmos. Middle East Afr J Ophthalmol. 2014;21:186-188.
5. Nguyen AT, Johnson MA, Hutcheson KA. Good visual function in posterior microphthalmos. J AAPOS. 2000;4:240-242.
6. Tekin K, Teke MY, Citirik M. Clinical appraisal and retinal imaging in posterior microphthalmos. Semin Ophthalmol. 2018;33:412-418.
7. Kim JW, Boes DA, Kinyoun JL. Optical coherence tomography of bilateral posterior microphthalmos with papillomacular fold and novel features of retinoschisis and dialysis. Am J Ophthalmol. 2004;138:480-481.
8. Aras C, Ozdamar A, Ustundag C, Ozkan S. Optical coherence tomographic features of papillomacular fold in posterior microphthalmos. Retina. 2005;25:665-667.
9. Warburg M. Classification of microphthalmos and coloboma. J Med Genet. 1993;30:664-669.
10. Wright, Kenneth W, Spiegel PH. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2nd ed. New York: Springer-Verlag. 2013:12-13.
11. Park SH, Ahn YJ, Shin SY, Lee YC. Clinical features of posterior microphthalmos associated with papillomacular fold and high hyperopia. Clin Exp Optom. 2016;99:590-593.
12. Dharmi-Gavazi E, Schiff WM, Barile GR. Nanophthalmos and acquired retinoschisis. Am J Ophthalmol. 2009;147:108-110.
13. Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. Doc Ophthalmol. 1999;97:387-397.
14. Nowilaty SR, Khan AO, Aldahmesh MA, Tabbara KF, Al-Amri A, Alkuraya FS. Biometric and molecular characterization of clinically diagnosed posterior microphthalmos. Am J Ophthalmol. 2013;155:361-372.e7.
15. Wilkins GR, Houghton OM, Oldenburg AL. Automated segmentation of intraretinal cystoid fluid in optical coherence tomography. IEEE Trans Biomed Eng. 2012;59:1109-1114.
16. Slokom N, Ghorbel I, Zghal I, Belgacem R, Trabelsi H. Contribution to intra-retinal fluid segmentation in optical coherence tomography by using automatic personalized thresholding. J Clin Exp Ophthalmol. 2018;9:738.
17. Wistrand PJ, Schenholm M, Lonnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1986;27:419-428.
18. Wolfensberger TJ, Mahieu I, Jarvis-Evans J, Boulton M, Carter ND, Nogradi A, Hollande E, Bird AC. Membrane-bound carbonic anhydrase in human retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:3401-3407.
19. Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. Arch Ophthalmol. 1988;106:1190-1195.
20. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. Retina. 1997;17:222-231.
21. Apushkin MA, Fishman GA. Use of dorzolamide for patients with X-linked retinoschisis. Retina. 2006;26:741-745.

22. Molday RS, Kellner U, Weber BHE. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31:195-212.
23. Huang Q, Chen R, Lin X, Xiang Z. Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0186180.
24. Khandhadia S, Trump D, Menon G, Lotery AJ. X-linked retinoschisis maculopathy treated with topical dorzolamide, and relationship to genotype. *Eye (Lond).* 2011;25:922-928.
25. Whitson JT, Roarty JD, Vijaya L, Robin AL, Gross RD, Landry TA, Dickerson JE, Scheib SA, Scott H, Hua SY, Woodside AM, Bergamini MV; Brinzolamide Pediatric Study Group. Efficacy of brinzolamide and levobetaxolol in pediatric glaucomas: a randomized clinical trial. *J AAPOS.* 2008;12:239-246.e3.
26. Yang FP, Willyasti K, Leo SW. Topical brinzolamide for foveal schisis in juvenile retinoschisis. *J AAPOS.* 2013;17:225-227.
27. Silver LH. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: Results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv Ophthalmol.* 2000;44:141-145.
28. Stewart WC, Day DG, Stewart JA, Holmes KT, Jenkins JN. Short-term ocular tolerability of dorzolamide 2% and brinzolamide 1% vs placebo in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension subjects. *Eye (Lond).* 2004;18:905-910.
29. Karataş E, Ayhan Z, Yaman A, Saatci AO. X'e bağlı juvenil retinoskizisde topikal brinzolamid tedavisi sonuçlarımız. *Ret-Vitr.* 2019;28:32-36.