



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEREDİTER RETİNA DİSTROFİLİ HASTALARDA
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARI
VE GANGLİYON HÜCRE TABAKASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eşay YENİCE

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN

ANKARA
2015

ÖNSÖZ

Oftalmoloji eğitimi ve disiplinini kazanmamdaki katkılarından dolayı anabilim dalı eski başkanımız sayın hocam Prof. Dr. M. Erol TURAÇLI'ya; asistanlık eğitimimde büyük katkısı olan, tüm bilimsel gelişmeleri takip ederek bilgilerini ve tecrübelerini bizden hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN'e; bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitime sunduğu değerli katkılarından dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. Sertaç ÖZTÜRK'e ve sayın Yrd. Doç. Dr. Gülizar DEMİROK'a, asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde her zaman bana destek olan ve hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan sevgili aileme, eşime ve doğumuyla bana dünyaları veren sevgili oğlum Emir'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eşay YENİCE

Ankara, 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA ANATOMİSİ	3
2.1.1. İç Limitan Membran.....	4
2.1.2. Retina Sınır Lifi Tabakası.....	4
2.1.3. Gangliyon Hücre Tabakası.....	5
2.1.4. İç Pleksiform Tabaka.....	6
2.1.5. İç Nükleer Tabaka.....	6
2.1.6. Dış Pleksiform Tabaka.....	6
2.1.7. Dış Nükleer Tabaka.....	6
2.1.8. Dış Limitan Membran.....	6
2.1.9. Fotoreseptör Tabaka.....	6
2.1.10. Retina Pigment Epiteli.....	7
2.2. RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ	7
2.2.1. Makula.....	8
2.2.2. Periferik Retina.....	9
2.3. HEREDİTER RETİNA DİSTROFİLERİ	9
2.3.1. Tanım.....	9
2.3.2. Epidemiyoloji.....	10
2.3.3. Rod-Kon Distrofisi.....	10
2.3.3.1. Tipik Retinitis Pigmentoza.....	10
2.3.3.1.2. Atipik Retinitis Pigmentoza.....	13
2.3.3.1.3. Sendromik Retinitis Pigmentoza.....	13
2.3.3.1.4. X-Bağımlı Retinitis Pigmentoza.....	14
2.3.3.1.5. Tedavi.....	14
2.3.4. Kon-Rod Distrofisi.....	18
2.3.5. Durağan Retinal Bozukluklar.....	19

2.3.5.1.	Konjenital Durağan Gece Körlüğü	19
2.3.5.1.1.	Normal fundus ile birlikte olan KD GK.....	19
2.3.5.1.2.	Oguchi Hastalığı	19
2.3.5.1.3.	Fundus Albipunktatus	20
2.3.5.2.	Kon Reseptörlerinin Konjenital Yokluğu- Rod Monokromatizmi	20
2.3.5.3.	Kon Fonksiyonunun Konjenital Yokluğu- Kon Monokromatizmi	20
2.3.5.4.	Oküler Albinizm	21
2.3.6.	Maküler Distrofiler	21
2.3.6.1.	Stargardt Hastalığı ve Fundus Flavimakulatus.....	21
2.3.6.1.1.	Tedavi.....	24
2.3.6.2.	Vitelliform Maküler Distrofi (Best Hastalığı).....	24
2.3.6.3.	Adult Vitelliform Maküler Distrofi	25
2.3.6.4.	Familyal Dominant Drusen	26
2.3.6.5.	Pattern Distrofi	27
2.3.6.6.	Dominant Kistoid Maküler Ödem	27
2.3.6.7.	Santral Areolar Koroidal Distrofi	28
2.3.7.	Hereditör Retina Distrofileri Tanı Yöntemleri.....	28
2.3.7.1.	Renkli Fundus Fotoğrafi	28
2.3.7.2.	Fundus Floresein Anjiografi (FFA).....	29
2.3.7.3.	Bilgisayarlı Görme Alanı.....	29
2.3.7.4.	Elektrofizyolojik Testler.....	29
2.3.7.5.	Optik Koherens Tomografi.....	31
2.3.8.	Optik Koherens Tomografi Sistemleri.....	32
2.3.8.1.	Zamana Bağımlı Standart OKT (Time Domain OKT,TD-OKT).....	32
2.3.8.2.	OKT Oftalmoskop (OKT/SLO).....	33
2.3.8.3.	Spektral Domain OKT (Fournier-Domain OKT).....	33
2.3.8.4.	Spektralis (HRA/OKT).....	33
2.3.8.5.	Çok Yüksek Çözünürlüklü OKT Sistemleri (hsUHR- OKT).....	34

2.3.9. Herediter Retina Distrofilerinde Optik Koherens Tomografi	
Bulguları	34
2.3.10. Optik Koherens Tomografi ile Gangliyon Hücre Analizi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ.....	59
7. ÖZET.....	61
8. SUMMARY	63
9. KAYNAKLAR	65

SİMGELER ve KISALTMALAR

DLM	: Dış Limitan Membran
DNT	: Dış Nükleer Tabaka
DPT	: Dış Pleksiform Tabaka
DS	: Dış Segment
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
EOG	: Elektrookülografi
ERG	: Elektoretinografi
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
GH	: Gangliyon Hücre
GHA	: Gangliyon Hücre Analizi
GHK	: Gangliyon Hücre Kompleksi
GHT	: Gangliyon Hücre Tabakası
GİB	: Göz İçi Basıncı
HT	: Hipertansiyon
I	: İnférieur
ILM	: İç Limitan Membran
INT	: İç Nükleer Tabaka
IPT	: İç Pleksiform Tabaka
mERG	: Multifokal Elektoretinografi
min	: Minimum
mm	: Milimetre
msn	: Milisaniye
NI	: Nazalinferior
nm	: Nanometre
NS	: Nazalsuperior
OD	: Otozomal Dominant
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OR	: Otozomal Resesif
ort	: Ortalama
RPE	: Retina Pigment Epiteli

RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
S	: Superior
SD-OKT	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
TD-OKT	: Time Domain Optik Koherens Tomografi
TI	: Temporalinferior
TS	: Temporalsuperior
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyeller
µm	: Mikrometre (mikron)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Retinanın histolojik görünümü.....	4
Şekil 2.2.	Retina sinir liflerinin dağılımı.....	5
Şekil 2.3.	Retinanın topografik dağılımı	7
Şekil 2.4.	Makülanın topografik olarak görüntülenmesi.....	8
Şekil 2.5.	Retinitis Pigmentoza	12
Şekil 2.6.	Stargardt Hastalığı ve Fundus Flavimakulatus.....	23
Şekil 3.1.	Gangliyon hücre analizi ve makülanın segmentasyonu	39
Şekil 3.2.	Gangliyon Hücre Analiz Çıktısı.....	40
Şekil 4.1.	Hastaların dağılımı (%).....	41
Şekil 4.2.	Grupların cinsiyet dağılımı	42
Şekil 4.3.	Grupların yaş ortalamaları (yıl).....	42
Şekil 4.4.	Grupların ortalama GİB değerleri (mmHg)	43
Şekil 4.5.	Grupların GHT+IPT-TS, GHT+IPT-S, GHT+IPT-NS, GHT+IPT- NI, GHT+IPT-I, GHT+IPT-TI değerlerinin ortalaması (µm).....	46
Şekil 4.6.	Fotoreseptör iç/dış segment (ıs/os) tabakasında kesinti (Grade 1).....	47
Şekil 4.7.	Anormal fotoreseptör iç/dış segment tabakası (Grade 2).....	48
Şekil 4.8.	Normal fotoreseptör iç/dış segment tabakası (Grade 3).....	48
Şekil 4.9.	GHT+IPT segment kalınlıklarının, grade 1,2,3 hastalarda değerlendirilmesi.....	50

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1. Hasta gruplarının demografik özellikleri ve muayene bulguları.....	44
Tablo 4.2. Grupların GHT+IPT ortalama, minimum ve 6 segmentteki ortalama değerleri.....	46
Tablo 4.3. OKT bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hereditör retina distrofileri çocukluk ya da genç erişkin dönemde ortaya çıkarak ciddi görme kayıplarına neden olan genetik geçişli hastalıklardır (1).

Retinal distrofilerin oluşumundan sorumlu pek çok gen mevcuttur: ABCA4, ELOVL4 (1), PROM1, VMD2, periferin/RDS, TIMP3 ve XLR5. Bu genlerdeki mutasyonlar sonucu farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır (2,3). Retinitis Pigmentoza (RP), Stargardt Hastalığı (STGH) ve Fundus Flavimakulatus, Rod-Kon Distrofi (RKD), Kon-Rod distrofi (KRD), Konjenital Durağan Gece Körlüğü (KDGK), Fundus Albipunktatus (FA), Best Hastalığı, Familial Dominant Drusen, Pattern Distrofi, Santral Areolar Koroidal Distrofi ve makülayı etkileyen diğer kalıtsal dejeneratif hastalıklar bu gruba girmektedir (4,5,6).

Kalıtım paterni ya da genetik mutasyona göre yapılan sınıflamanın yanı sıra retinal distrofilerini lezyonun anatomik lokalizasyonuna göre sınıflamak da mümkündür (6,7).

Hereditör retina distrofilerinin erken tanısı ve takibi mevcut görme keskinliğinin korunması, oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Bu aşamada subjektif ve objektif tanısal testler kullanılmaktadır. Subjektif tanısal testler renkli görme testi, karanlık adaptasyonu, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), görme alanı testlerinden oluşmaktadır. Objektif tanısal testler ise detaylı oftalmoskopik muayene, elektroretinografi (ERG), elektrookülografi (EOG), fundus floresan anjiyografi (FFA), fundus otofloresans (FOF) optik koherens tomografi (OKT) ve genetik analiz testlerinden oluşmaktadır (2,8,9). Klinik değerlendirme subjektif ve objektif testlerin birlikte kullanımı ile olmaktadır.

Optik koherens tomografi (OKT) retina tabakalarının incelenmesinde son yıllarda kullanılan yeni bir metodur. Klinik değerlendirme ile birlikte ele alındığında faydalı olur. Bunun yanında artan çözünürlük ile birlikte makülayı ilgilendiren değişikliklerin belirlenmesinde önemlidir. Yeni geliştirilen yüksek rezolüsyonlu Spektral Domain OKT (SD-OKT) üç boyutlu olarak otomatik segmentasyon yaparak her bir retina katmanının kalınlığını ayrı ayrı ölçebilmektedir. Bu sayede makülayı etkileyen bir çok hastalıkta olduğu gibi hereditör retina distrofilerinde de retinanın dış

ve iç katmanlarında oluşacak değişikliklerin değerlendirilmesinde detaylı bilgi vermektedir (10,11).

Bu çalışmanın amacı herediter retina distrofili hastaların OKT ile elde edilen gangliyon hücre analizlerini (GHA) değerlendirmek, retina katmanlarında oluşan değişiklikleri saptamak ve bu sonuçlara göre güncel ve gelecekte kullanılacak tedavi yöntemlerinin retinal distrofili hastalardaki etkinliği hakkında çeşitli öngörülerde bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

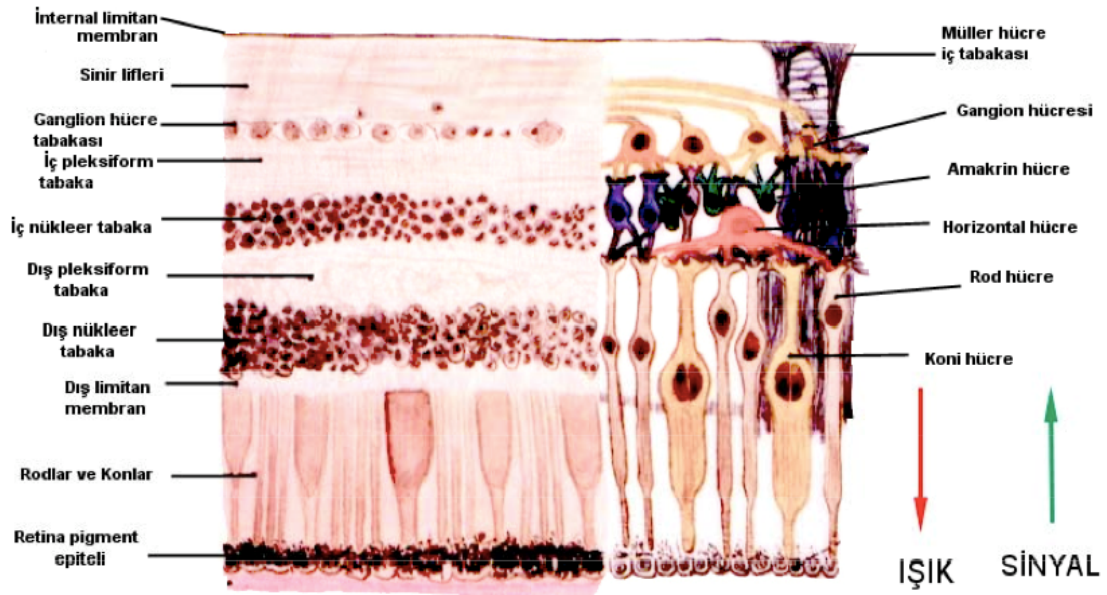
2.1. RETİNA ANATOMİSİ

Retina gözün sklera ve koroidden sonra en içteki üçüncü tabakası olup ince ve şeffaf bir membrandır. Optik sinir başından ora serrata'ya kadar uzanan yaklaşık 1206 mm² alana sahip bir yapıdır. Kalınlığı ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm ve optik disk kenarında 0.56 mm'dir. En ince yeri fovea merkezi olup 0.25 mm'dir (12,13). İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi retina pigment epitelinden (RPE) potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Retina, altında yer alan pigment epiteline sadece optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır (14).

Retina histolojik olarak incelendiğinde on tabakadan oluşur (Şekil 2.1).

Bu tabakalar içten dışa doğru:

1. İç limitan membran (ILM)
2. Retina sinir lifi tabakası (RSLT)
3. Gangliyon hücre tabakası (GHT)
4. İç pleksiform tabaka (IPT)
5. İç nükleer tabaka (INT)
6. Dış pleksiform tabaka (DPT)
7. Dış nükleer tabaka (DNT)
8. Dış limitan membran (DLM)
9. Fotoreseptör tabaka
10. Retina pigment epiteli (RPE)



Şekil 2.1. Retinanın histolojik görünümü

2.1.1. İç Limitan Membran

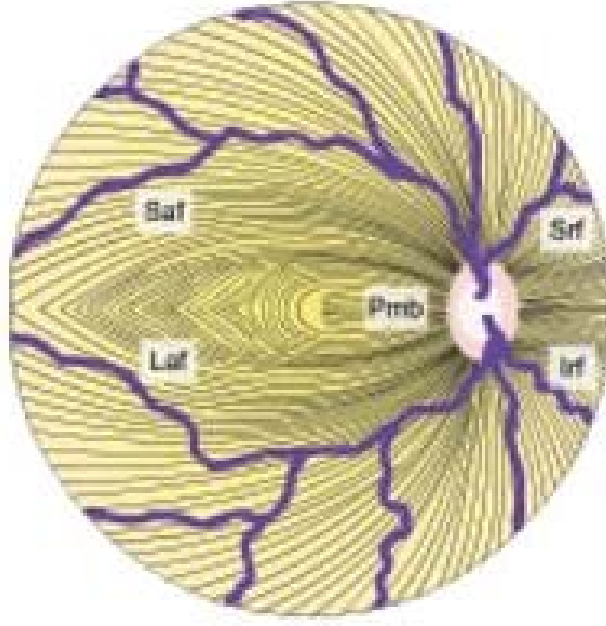
Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarınca oluşturulan dayanıklı bir membrandır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzü düzgün, müller hücrelerinin uçlarından dolayı dış yüzü pürtüklüdür. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişken olup optik disk yüzeyinde, fovea yüzeyinde, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir (13).

2.1.2. Retina Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücre aksonları tarafından oluşturulur. Optik disk kenarında kalın olan sinir lifi tabakası perifere doğru gittikçe incilir.

Fovea merkezinden gelen aksonlar mediale uzanarak optik diske katılır, fovea temporalinden gelen aksonlar ise foveanın etrafını dolaşıp arkuat fibrilleri oluşturarak optik diske katılırlar.

Santral retinal arter ve venin dalları ile astrositler, mikroglial hücreler ve oligodendrositler de bu tabakada yer alır (12,13).



Şekil 2.2. Retina sinir liflerinin dağılımı

Saf: superior arkuat fibril, **Iaf:** inferior arkuat fibril, **Pmb:** papillomaküler bant, **Srf:** superior retinal fibril, **Irf:** inferior retinal fibril

2.1.3. Gangliyon Hücre Tabakası

Gangliyon hücrelerinin (GH) hücre gövdelerinin bulunduğu bu tabaka, yaklaşık 1.5 milyon hücre içermektedir. Gangliyon hücreleri multipolardır, dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerin aksonları ile ilişki içerisindedir.

Gangliyon hücreleri, fotoreseptörlerce oluşturulan elektrik sinyallerinin beyindeki görme merkezine taşınmasında görevlidir. Gangliyon hücre tabakası foveolada bulunmaz (13,14).

İnsanda en az 3 çeşit GH olduğu bilinmektedir.

1. X Hücreleri: Gangliyon hücrelerinin %55'ini oluştururlar. Orta boydadır ve orta hızda ileti yaparlar (14m/sn). Renkli görme ve form görme mesajlarını taşırlar. Lateral genikulat cisimde parvosellüler tabakada sinaps yaparlar.

2. W Hücreleri: Gangliyon hücrelerinin %40'ını oluştururlar. Küçük çapta hücrelerdir ve yavaş ileti yaparlar (8m/sn). Belli yönlerdeki hareketi fark etmeyi ve karanlıkta görmeyi sağlayan sinyalleri taşırlar.

3. Y Hücreleri: Gangliyon hücrelerinin %5'ini oluştururlar. Büyük hücrelerdir ve hızlı ileti yaparlar (50m/sn). Görsel uyarılardaki hızlı değişimler, hızlı hareket ve ışık şiddetindeki değişimlere ait mesajları taşıyan hücrelerdir (12,13).

2.1.4. İç Pleksiform Tabaka

Foveolada bulunmayan iç pleksiform tabakada bipolar hücreler ile amakrin hücreler sinaps yapar. Nöronal sinyalin gangliyon hücrelerine iletilmesine yardımcı olur.

2.1.5. İç Nükleer Tabaka

Bipolar, amakrin, müller ve horizontal hücrelerin hücre gövdelerinin bulunduğu bölgedir.

2.1.6. Dış Pleksiform Tabaka

Fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücreler arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Foveada kenara çekilerek Henle katını oluşturur.

2.1.7. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptör hücre nükleuslarının bulunduğu bölgedir.

2.1.8. Dış Limitan Membran

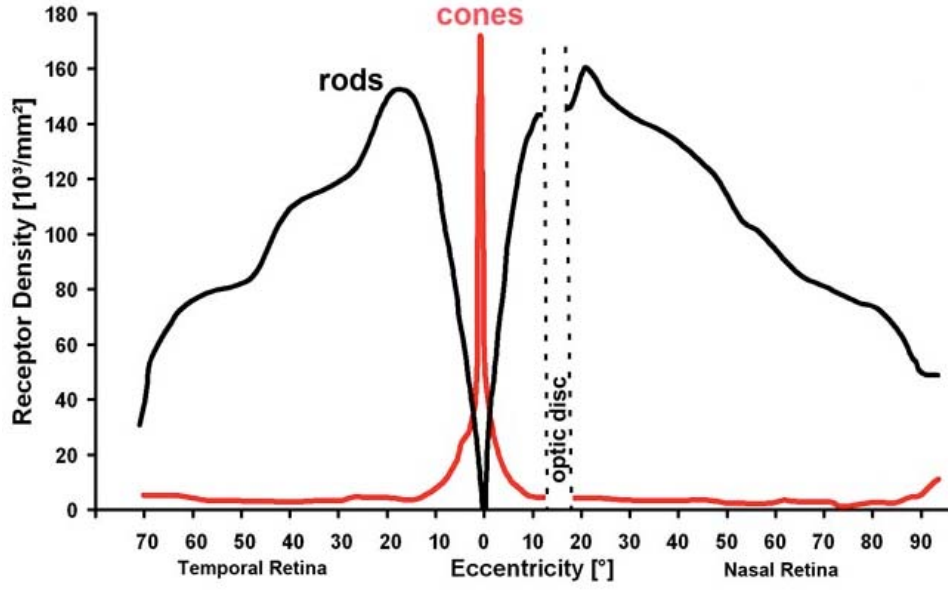
Fotoreseptör iç segmenti ile müller hücre uzantılarının aralarındaki bağlantı komplekslerinden oluşur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer.

2.1.9. Fotoreseptör Tabaka

Fotoreseptörler ışığı nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada kon ve rod olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi mevcut olup toplam sayıları sırasıyla 6,5 milyon ve 130 milyondur.

Konlar foveada yüksek yoğunluğa sahip olup renk ayrımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur.

Rodlar ise foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkıp karanlık görmeden sorumludurlar. Konlara göre daha dar ve uzun yapıdadırlar (12).



Şekil 2.3. Retinanın topografik dağılımı

Rod hücreleri optik diskin dışından geçen geniş bir dairesel alanda daha yoğun bulunurken, L ve M konlar foveada yoğunlaşmaktadır. (Osterberg G: Topography of the layer of rods and cones in the human retina. Acta Ophthalmol Suppl 6:1, 1935).

2.1.10. Retina Pigment Epiteli

Bruch membranı ile retina arasında tek katlı hegzagonal hücrelerden oluşan, içerdiği hücreler arası “zonulae adherentes” ve “zonulae occludentes” denilen sıkı bağlantılar sayesinde dış kan-retina bariyerinin oluşumunu sağlayan hücre tabakasıdır. Optik disk kenarından ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. Retina ile RPE tabakası ora serrata ve optik disk kenarında birbirlerine sıkı bağlanmıştır. Retina genelinde ortalama olarak 45 fotoreseptöre 1 RPE hücresi düşmektedir (15).

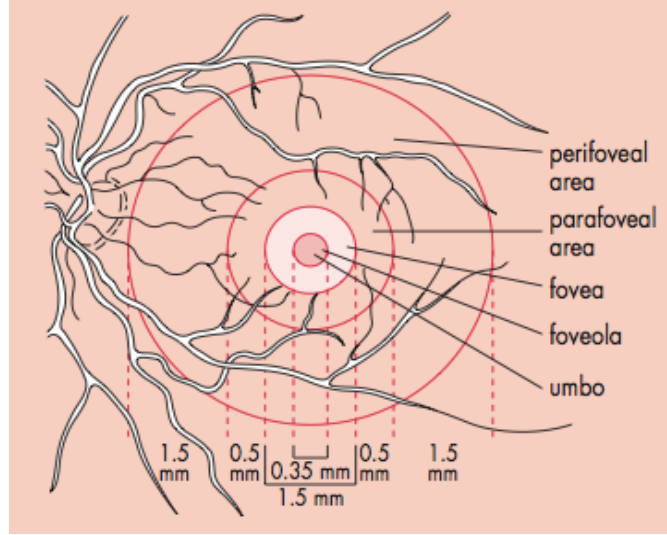
RPE görevleri arasında içerdiği melanin granülleri sayesinde ışık saçılmalarını absorbe etmek, fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizmasına katılmak, konların dış segmenti ile metabolik alışveriş yapmak ve koryokapillaristen gelecek olan maddelerin retinaya aktif transport yoluyla seçici olarak iletilmesi sağlamak sayılabilir (16).

2.2. RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ

Retina topografik olarak iki bölümde incelenir: Santral retina (maküla) ve periferik retina.

2.2.1. Makula

Santral retina ya da makula bölgesi, sınırları majör temporal damar yaylarının seyriyle uyumluluk gösteren, yaklaşık çapı 5,5 mm olan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alan alandır (17). Topografik olarak makula foveola, fovea, parafovea ve perifovea olmak üzere 4 kısımdan oluşur.



Şekil 2.4. Makulanın topografik olarak görüntülenmesi

En içte umbo ve foveola, çevresinde fovea ve en dışta parafoveal ve perifoveal alanlar izlenmekte (Schubert HD. Structure of the neural retina. In: Yanoff M, Duker J., Editors Ophthalmology. Fourth Edition, 2014:419-423)

Foveola; 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur, gangliyon hücresi içermez. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İNT düzeyindeki bu damarlar 200- 600 µm genişliğinde olup foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar. Foveolanın merkezinde, 150-200 µm çapında, retinada keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır (14).

Fovea; 1.5 mm (1500 µm) çaplı ve 0.55 mm kalınlığında ince taban (clivus) ve kalın bir kenardan ibarettir (18). İLM'nin halka benzeri bir yansıması olarak görülür (14,18). Foveada, RSLT, GH ve IPT yoktur. Santral 0,57 mm çaplı bölgesinde yalnız koniler bulunur.

Parafovea; foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakalarında bu bölge özellikle İNT ve GHT'nda belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Parafoveada 4-6 tabaka GHT ve 7-11 tabaka bipolar hücre ile retinanın normal mimari yapısı gözlenmektedir. Koni-basil oranı 1:1 dir (14).

Perifovea; maküla bölgesinin periferik zonedur. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğindeki bölgedir. Çok sayıda GHT ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir (19). Burada gangliyon hücre tabakası periferik retinada olduğu gibi tek nükleuslu tabaka halindedir. Koni-basil oranı 1:2 dir (14).

2.2.2. Periferik Retina

Periferik retina, ekvatoryal bölge (yakın perifer) ve ora serrata (uzak perifer) olmak üzere iki bölgeye ayrılır.

Periferik retina temel olarak rod hücrelerinin yer aldığı retina bölgesidir (13).

Ora serrata, retina ile pars plananın birleşimidir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Limbustan yaklaşık 6-8mm uzaklıkta bulunmaktadır (13).

2.3. HEREDİTER RETİNA DİSTROFİLERİ

2.3.1. Tanım

Hereditör retina distrofileri çocukluk ya da genç erişkin dönemde ortaya çıkarak ciddi görme kayıplarına neden olan genetik geçişli hastalıklardır (1).

Fotoreseptör (rod-kon) hücre harabiyeti ve RPE hücrelerinde ilerleyici dejenerasyon ve fonksiyon kaybı mevcut olup bilateral ve simetrik tutulum görülmektedir (20).

Retinal distrofilerin oluşumundan sorumlu pek çok gen mevcuttur: ABCA4, ELOVL4 (1), PROM1, VMD2, periferin/RDS, TIMP3 ve XLRS. Bu genlerdeki mutasyonlar sonucu farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır (21). Retinitis Pigmentoza (RP), Stargardt Hastalığı (STGH) ve Fundus Flavimakulatus, Rod-Kon Distrofi (RKD), Kon-Rod distrofi (KRD), Konjenital Durağan Gece Körlüğü (KDGK), Fundus Albipunktatus (FA), Best Hastalığı, Familial Dominant Drusen, Pattern Distrofi, Santral Areolar Koroidal Distrofi ve makülayı etkileyen diğer kalıtsal dejeneratif hastalıklar bu gruba girmektedir (22).

Hastalıkların tanısında detaylı oftalmoskopik muayenenin ardından yapılan görme alanı testleri, elektroretinografi (ERG), elektrookülografi (EOG), fundus floresin anjiyografi (FFA), optik koherens tomografi (OKT) ve genetik analiz testleri gibi çeşitli tanı yöntemleri kullanılmaktadır (1,7,8).

2.3.2. Epidemiyoloji

Kalıtsal retinal dejenerasyonlar ilk olarak 1855’li yılların başında Donders tarafından tanımlanmıştır (23). Günümüzde ise vakaların çoğunun genetik temele (24) dayandığı ve apoptozis kaynaklı fotoreseptör hücre ölümünün olduğu anlaşılmıştır.

Primer fotoreseptör dejenerasyonlarının prevalansı 1:3000-1:5000 arasında değişmektedir (25).

Tipik retinitis pigmentosa herediter fundus distrofilerinin en sık karşılaşılanı olup prevalansı 1:5000’dir (26,27).

Tüm retinal distrofilerin yaklaşık olarak %7’sini oluşturan Stargardt hastalığının tahmini insidansı ise 1:10.000 olup en sık görülen maküler distrofidir (28).

2.3.3. Rod-Kon Distrofisi

Rod-kon distrofisi, klinikte tipik Retinitis pigmentosa olarak görülmekte ve rod reseptörleri kon reseptörlerine göre daha erken ve daha ciddi olarak etkilenmektedir. Kon reseptörlerinin etkilenmesi ise hastalığın son evrelerine doğru, tam görme kaybı geliştikten sonra olmaktadır (29).

Rod-kon distrofilerinin patognomonik özellikleri ilerleyici gece körlüğü ve görme alanında daralmadır (22). Tipik olarak, her iki göz benzer şekilde etkilenmektedir.

Erken evre rod-kon distrofinde görme alanı testi ile saptanan giderek artan görme alanındaki daralmanın yanısıra rod ERG amplitüdünde konlara göre (ışık adaptasyonu: single flash ve 30 Hz flicker) daha fazla kayıp olması belirgindir. Hastalık ilerledikçe görme giderek azalır.

Son evre rod-kon distrofinde ise hem periferik hem de santral görme kaybı mevcuttur (27).

2.3.3.1. Tipik Retinitis Pigmentoza

Retinitis pigmentosa (RP) terimi, geçmişte spesifik fundus görüntüsü için kullanılsa da günümüzde geniş kapsamlı olarak birçok alt grubu içeren RP için kullanılmaktadır (30).

Hastalığın dünyada 1.5- 2 milyon insanı, ülkemizde ise 15- 20 bin kişiyi etkilediği düşünülmektedir (31).

RP'de 3 temel kalıtım şekli tanımlanmıştır. Hastaların %15-20' sinden otozomal dominant (ODRP), %20-25'inden otozomal resesif (ORRP) ve %10-15'inden X'e bağılı geçiş (XBRP) sorumlu iken aile hikayesinin olmadığı sporadik vakalar hastaların %40-55' ini oluşturmaktadır. Her bir kalıtım şekli için de farklı genler tanımlanmıştır (20).

Genetik geçiş şekline bağılı olarak başlangıç yaşı, hastalık seyri ve görme kaybı seviyesi değişkenlik gösterir. OD geçiş görülen hastalar prognozun en iyi olduğu, X'e bağılı geçiş görülen hastalar ise en az görülen ve prognozun en kötü olduğu gruptur (14). X'e bağılı geçiş gösteren ve konjenital başlangıçlı bazı formlar dışında, hastalığın ileri dönemlerine kadar görme keskinliğinde belirgin azalma görülmez. Görme keskinliğindeki bu stabilite özellikle otozomal dominant formda belirgindir.

2.3.3.1.1. Klinik Özellikler

Hastalar, doğduklarında asemptomatik olup genellikle çocukluk ya da genç erişkin dönemde bulgu verirler.

RP loş ışıkta görme güçlüğü (Niktalopi), görme alanında daralma, fundusta kemik spikülü benzeri pigmentasyon, retinal arteriollerde daralma, balmumu görünümünde disk solukluğu ve fotoreseptör hücre disfonksiyonuna işaret eden ERG bulguları ile karakterizedir (22,32).

Erken evrede; başlıca bulgu gece görme güçlüğüdür (niktalopi). Niktalopi hemen hemen tüm olgularda bulunan değişmez bir semptomdur (33). Hastalar yaşamlarını normal olarak devam ettirirler ancak karanlık uyumu azalmıştır. İyi aydınlatılmış caddelerde araba kullanabilirken sisli havalarda sıkıntı yaşarlar.

Bu evrede tanı, aile hikayesi yoksa oldukça zordur. Görme keskinliği iyi, fundus muayenesi normaldir. Kemik spikülü tarzında pigmentasyon ya yoktur ya da az görülür. Retinal arterioller hafif zayıf ya da normaldir. Optik disk normal, renkli görme doğaldır. ERG bulguları ise sıklıkla normaldir (34,35).

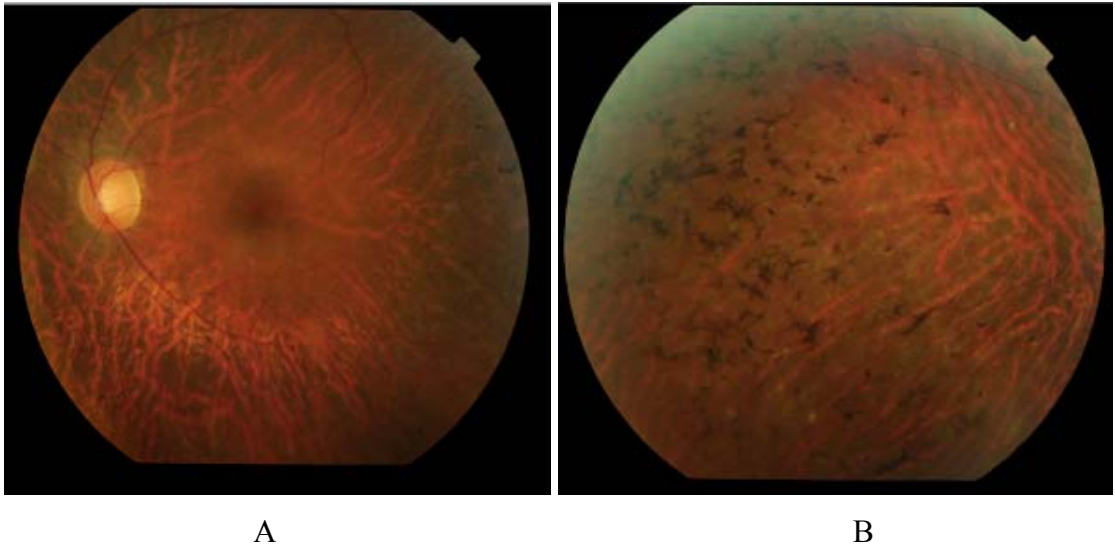
Orta evrede; periferel görme bozulmuştur. Niktalopi nedeniyle hastalar loş ışıklı yerlerde yürüyememe ve okuyamamadan şikayet ederler. Işıklı ortamdaki karanlık ortama geçişte uzamış adaptasyon süreleri bulunur. Görme alanı kaybından dolayı, aileler çocuklarının eşyalara ve kapı kenarlarına sık olarak çarptıklarından yakınabilirler. Özellikle orta dereceli maküler ödem ve atrofi gibi maküla tutulumu eşlik

ediyorsa, görme keskinliğinde azalma söz konusudur. Retina damarları incelmış ve optik disk orta derecede soluktur (36).

Geç evrede; tübüler görme şeklinde tarif edilen, ortada küçük bir adacığın kaldığı ileri görme alanı kaybı meydana gelir (37). Makülada geniş ve yaygın kemik spikülü tarzında pigmentasyon, optik diskte gliotik mumsu solukluk ve retina damarlarında atrofi ve incelme mevcuttur (38,39). Görme, ışık hissi veya total körlük ile sonuçlanır.

RP'de oftalmoskopik görünüm karakteristiktir. Başlangıçta ekvator bölgesi etkilenir, arka kutup ve periferik retina normaldir. Hastalık ilerledikçe tüm retina tutulur (Şekil 2.5). Tutulan retinada kemik spikülü benzeri siyah pigmentler gözlenir. Retina venlerinde pigmenter kılıflanma görülebilirken, arterlerde böyle bir tutulum söz konusu değildir. Hastalık ilerledikçe gangliyon hücrelerindeki dejenerasyon ve optik atrofi yerleşmeye ve ilerlemeye eğilimlidir.

Yapılan elektrofizyolojik testlerden ERG ve EOG subnormaldir. Değişimler çoğunlukla skotopik ERG'de dir. Fotopik ERG ise fazla etkilenmez (14). Zamanla ERG'deki a ve b dalga genliklerinin çok azaldığı patolojik bir dalga paterni meydana gelir (20).



Şekil 2.5. Retinitis Pigmentoza

A. Retinitis pigmentozada arka kutup B.Retinitis pigmentozada periferik retinada kemik spikülü tarzında pigmentasyon görünümü.

RP'li hastalarda görülen diğer bulgular katarakt (özellikle arka subkapsüler katarakt), kistoid maküla ödemi, miyopi ve astigmatizma gibi kırma kusurları, optik disk druzeni, keratokonus (25) ve primer açık açılı glokomdur (20,27).

2.3.3.1.2. Atipik Retinitis Pigmentoza

Pigmentsiz retinitis pigmentoza; retina pigmentasyonu olmaksızın tipik RP bulgularının retinada görülmesidir. Olası neden RP'nin erken dönemindeki ince intraretinal pigment kaybıdır. Progresiftir ve optik atrofiye yol açar (14).

Retinitis punktata albescens; maküla bölgesi hariç retinada dağınık halde bulunan ve ekvator da en yüksek yoğunluğu ulaşan, retinanın derin katlarındaki sarı renkli birikimlerle karakterizedir (32,40). Bu benekler Fundus Albipunktatus'ta görülenlere benzer fakat daha radial patternde yerleşimlidir.

Sektör retinitis pigmentoza; sadece bir kadranda tutulumun görüldüğü hastalardır (nazal veya alt nazal). Yavaş ilerler, çoğunlukla stabildir (14).

Eksudatif vaskülopati ile birlikte retinitis pigmentoza; telenjektatik vasküler anomali ile birlikte periferik retinada lipid birikimi ve eksudatif RP ile birlikte (14).

2.3.3.1.3. Sendromik Retinitis Pigmentoza

Tüm RP olgularına, eşlik eden sendromlar açısından sistemik muayene mutlaka yapılmalıdır.

Bassen-Kornzweig Sendromu (Abetalipoproteinemi): OR geçişlidir. Şilomikron ve düşük dansiteli lipoproteinlerin eksikliği, yağda çözünen A,E ve bazen K vitaminlerinin malabsorbsiyonu ile sonuçlanır. Birinci dekadın sonlarına doğru gelişen RP benzeri değişiklikler görülür. Yüksek dozda A ve E vitamini tedavisi görme kaybını önlemektedir (25).

Refsum Hastalığı: OR geçişlidir. Fitanik asit alfa-hidrolaz eksikliği tüm vücutta fitanik asit birikimi ile sonuçlanır. Dismorfik yüz görünümü, zeka geriliği, hepatomegali, serebellar ataksi, polinöropati, kardiyomyopati ve iktiyozisle karakterizedir. Erken tanı ve fitanik asit içeren diyetle tedavi hastalığın progresyonunu durdurabilir (25).

Usher Sendromu: OR geçişlidir. Vestibüler disfonksiyon ve denge problemleri nedeniyle çocuklarda 18- 20. ay gibi geç dönemlerde yürümeye neden olur. Geç ergenlikte görme bozukluğu ciddileşir ve fonksiyonel körlük tipik olarak 40 yaşından önce gelişir.

Kearns-Sayre Sendromu: Kronik progresif eksternal oftalmopleji ve sistemik problemlerle karakterizedir. Makülada belirgin olarak tuz-biber manzarası görülür.

Nadiren tipik RP bulguları veya koroideremide görülene benzer koroid atrofi ortaya çıkabilir (25).

Bardet-Biedl Sendromu: Pigmenter retinopati ile birlikte polidaktili, renal disfonksiyon, trunkal obezite ve boy kısalığının görüldüğü OR geçişli hastalıktır (41). Zeka genellikle normalin altındadır. Hastaların yarısından fazlasında hipogenitalizm vardır. Periferik fundus pigmentasyonu tipik RP gibi olabilir veya sadece kaba RPE pigmentasyonu görülebilir. Progresif parafoveal maküler atrofi ergenlik yıllarında görme keskinliğini bozabilir. Orta yaşlara gelindiğinde hem görme keskinliği kaybı hem de görme alanındaki daralma çok ciddi hale gelir.

2.3.3.1.4. X-Bağımlı Retinitis Pigmentoza

XBRP olguları, diğer RP hastaları arasında retina dejenerasyonunun en erken belirti veren ve klinik olarak en ağır formudur. X geçişli kalıtımın gözleendiği soy ağaçları incelendiğinde kadınların da hastalıktan etkilendiği, fakat etkilenmiş erkek birey sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. Bu kalıtım tipinde hasta olan erkekler hastalıklarını erkek çocuklarına geçirmezler. Bu hastalar tipik RP belirtileri gösterebilir de ek olarak belirgin parafoveal atrofi eşlik eder.

XBRP hastalarında iki mutasyon tanımlanmıştır: RP2 ve RPGR.

RP2 mutasyonu hastaların %10-20'sin de görülürken, RPGR mutasyonu hastaların %70'in de görülmektedir (42). Her iki formda da 20'li yaşlarda görme seviyesi hızla azalmakta ve görme alanında daralma meydana gelmektedir. Genç erişkin dönemde ise niktalopi belirgindir (27).

2.3.3.1.5. Tedavi

RP yi ciddi anlamda yavaşlatacak ya da durduracak kabul görmüş bir tedavi mevcut değildir. Fakat RP'nin birliktelik gösterdiği sendromlardan Bassen-Kornzweig Sendromunda vitamin A desteği ile, Refsum hastalığında fitanik asit içermeyen diyet ve plazma değişimi ile ve bir grup mukopolisakkaridozda da spesifik enzim tedavisi ile hastalığın seyri yavaşlatılabilmektedir (43-45).

1. Gen tedavisi: RP'den sorumlu olan fotoreseptör spesifik genlerdeki mutasyonların tanımlanması ve insanlardakine benzer retinal dejenerasyon geliştirilen

hayvan modellerinin mevcudiyeti araştırmacıları gen tedavisi çalışmalarına y6nlendirmiştir.

Gen tedavisinde gen transferi için vir6sler kullanılmaktadır. Adenovir6s, parvovir6s (Adeno-associated vir6s-AAV) ve lentivir6s retinal gen transferi için kullanılan vekt6rlerdir. Bunların içinde AAV insanlarda her hangi bir hastalığa yol amadığı ve imm6nojenitesi çok d6ř6k olduğu için RP hayvan modellerinde en çok tercih edilen vekt6r olmuştur (46).

Çalışmalarda fotoresept6rleri kurtarmak için kullanılan farklı gen tedavisi yaklaşımlarını; 1.Fotoresept6r apoptozisini engellemek için kullanılan anti-apoptotik gen tedavisi 2. Birçok farklı tipteki RP modeli için kullanılan n6rotropin/growth fakt6r gen tedavisi 3.Dominant mutant proteinlerin toksik etkilerini bloke etmek için kullanılan ribozom gen tedavisi 4.Eksik genin yerine konulması için kullanılan gen yenileme tedavisi olarak 4 ana başlık altında toplamak m6mk6nd6r.

Gen tedavi stratejileri hastalığın kalıtım şekline bağlı olarak farklılık g6stermektedir. Burada temel yaklaşım, OR ve X'e bağlı formlarda eksik genin yerine konulması, OD formlarda ise mutant proteinin ekspresyonunu bloke edilmesi şeklinindedir.

2.Antiapoptotik Tedavi: İnsanlar ve hayvanlarda metabolik defektlerle sonuçlanan mutasyonların, apoptozis yoluyla h6cre 6l6m6ne yol açıp birçok hastalığa neden olduğu bilinmektedir. RP'de de rodopsin mutasyonu fotoresept6r kaybına yol açmaktadır.

Apoptozisin b6y6me fakt6rleri ile uyarılabileceği d6ř6ncesi yeni bir tedavi yaklaşımını akla getirmiştir.

Yapılan bir çalışmada, basic fibroblast growth fakt6r6n (bFGF) Royal College of Surgeons (RCS) ratlarına subretinal enjeksiyonunun fotoresept6r h6cre 6l6m6n6 uzattığı g6sterilmiştir (47). Ancak bFGF'6n 6zg6nl6ę6n6n olmaması nedeniyle birçok h6cre tipini etkilemesi en 6nemli dezavantajdır. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada ise bFGF'nin katarakt ve proliferative vitreoretinopatiye neden olduğu g6sterilmiştir (48).

Bir diğer yeni gelişme, aslında anti-Parkison bir ilaç olan Deprenyl' in metaboliti Desmetildeprenyl' in antiapoptotik etkisinin keşfedilmesidir. Bu ilaç n6roprotektif etkisini anti-parkinson dozun 1/10' u olan 1-2mg/100kg dozunda “pro-apoptotik bax” genini baskılayarak ve anti-apoptotik bcl-2 geninde aşırı ekspresyonuna neden olarak

göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, bcl-2 geninin overekspresyonunun deneysel RP modelinde apoptozisi yavaşlattığı ve engellediği gösterilmiştir (49).

Retinal dejenerasyonun bu şekilde tedavisinin avantajı, genetik defektin bilinmediğinde de kullanılabilecek bir yöntem olmasıdır.

3. Vitamin A ve Diğer Tedavi Yöntemleri

Vitamin A: Vitamin A fotoreseptör fonksiyonunun korunması ile sonuçlanan bir grup reaksiyonda rol oynamaktadır. RP hastaları zayıflamış rod ve kon hücreleri veya anormal taşıyıcı proteinler nedeniyle retinaya yeterli miktarda vitamin A taşıma ya da tutmada başarılı olamazlar. Her iki şekilde de günlük vitamin A desteği fotoreseptör fonksiyonunu etkileyecek olası serum retinol konsantrasyonundaki düşümlere engel olabilmektedir.

Berson ve ark. (50) Vitamin A ve E'nin RP seyri üzerine etkilerini araştırmak için 601 RP'li hastada yaptıkları çalışmada, hastalar 4 farklı gruba ayrılmış. Birinci gruba günde 15.000 IU vitamin A (grup A), ikinci gruba günde 400 IU vitamin E (grup E), üçüncü gruba bu vitaminlerin kombinasyonu (grup A+E) ve dördüncü gruba (kontrol grubu) az miktarda her iki vitamin (vitamin A 75 IU, vitamin E 3 IU) tedavisi verilmiş ve hastalar kon ERG amplitüdüleri ölçülerek takip edilmiş. Her yıl için ortalama amplitüd kaybı grup A da %8,3, grup E de %11,8, grup A+E de %8,8 ve kontrol grubunda %10,0 olarak hesaplanmış. Sonuçta 15.000 IU vitamin A tedavisi alan hastalarda, vitamin A tedavisi almayan gruplara göre (kontrol ve E grubu) hastalığın seyrinin anlamlı olarak daha yavaş olduğu yani progresyonun yavaşladığı gösterilmiş. Vitamin E tedavisi alan gruplarda ise (grup A+E ve E) almayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha hızlı bir ilerlemenin olduğu, bu tedavinin RP nin doğal seyri üzerine ters bir etkisinin olduğu düşünülmüştür.

Docosaheenoic asit (DHA): Bir omega-3 uzun zincirli poliansatüre yağ aside olan Docosaheenoic asit (DHA), rod fotoreseptör membranlarının major lipid bileşenidir ve membran bütünlüğünün korunmasında önemli rol aldığı düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada XBRP' li hastaların yaklaşık %75' inde eritrosit DHA düzeyinin normale göre %30-40 daha az olduğu gösterilmiş (51).

Diğer çalışmada, Hoffman ve ark. (52) XBRP hastalarında eritrosit DHA konsantrasyonunu yükseltmek ve bunun hastalığın seyri üzerine olası etkilerini

araştırmak amacıyla erken dönem 23 XBRP hastasına günlük DHA destek tedavisi (400mg/gün) vererek hastaları 4 yıl takip etmişler. Çalışma grubunda eritrosit DHA düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre yaklaşık 2,5 katına çıkarılmış ve plasebo grubuna göre % 40 lık kon hücre kaybı düzeyine erişim süresinin 2,1 yıl geciktirildiği belirtilmiş. 4 yıllık süre içinde hastalarda eritrosit DHA düzeyi artışı ile kon ERG kaybındaki azalma arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş ve çalışma boyunca hastalarda ilaca bağlı önemli bir yan etkiye rastlanmamış. Bu bulgularla XBRP hastalarında uzun süreli DHA tedavisinin hastalığın progresyonunu yavaşlatmada faydalı olduğu savunulmuş.

DHA'nın efektif dozunun bulunması ve diğer RP tiplerine etkisinin araştırılması için ise başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Retina Transplantasyonu

RP'de fotoreseptör ve RPE dejenerasyonuna rağmen beyinle bağlantı kuran iç retinal tabakalar nispeten korunmuştur. Humayun ve ark. yaptığı çalışmada RP'li hastalarda iç retinanın işlevselliğini, retinanın elektriksel olarak uyarılmasının ışık hissine sebep olduğunu göstererek savunmuşlardır (53).

Başka bir çalışmada, ciddi görme kaybı olan RP' li hastaların postmortem histopatolojik incelemelerinde iç nükleer ve gangliyon hücre tabakalarının %28-88 oranında sağlam olduğu gösterilmiştir (54,55).

Tüm bu bilgiler ışığında RP tedavisindeki bir sonraki basamak hastalıklı fotoreseptörlerin yerine sağlam fotoreseptörleri koymaktır. Eğer hasar görmüş bu hücreler yenileriyle değiştirilebilirse ve eğer bu yeni hücreler alıcıdaki fonksiyone kısmıyla nöronal bağlantı kurabilirse RP hastalarının görme yeteneği biraz olsun artırılabilir.

Çalışmalarda kayıp fotoreseptörlerin yerine yenilerini koymanın olası etkilerini incelemek için mikroagregat (retina parçacıkları) (56) veya hücre süspansiyonları (57), excimer lazer ile hazırlanan immatür ya da matür retina tabakaları gibi (58,59) farklı donör doku hazırlama tekniklerini kullanılmıştır. İlk defa 1986 yılında yapılan retina-retina transplantasyonundan sonra çalışmalar hız kazanmıştır. Hayvan ve insan gözlerine yapılan RPE ve fotoreseptör hücre transplantasyonları teknik olarak bu hücrelerin alıcı gözlere transplante edilebileceğini ve aylarca canlı kalabileceğini göstermiştir.

İnsanda ilk fotoreseptör transplantasyonu 1997 yılında Kaplan ve ark. (60) tarafından gerçekleştirilmiştir. İleri dönem iki RP hastasına yetişkin kadavra gözünden

alınan fotoreseptör tabakası cerrahi teknikle subretinal alana nakledilmiştir. Takiplerde herhangi bir klinik cevap elde edilememiştir.

Diğer bir çalışmada, Das ve ark. (61)14 RP hastasına fetal nöroretinal dokuyu µl de yaklaşık 4000 hücre içeren nöral retina süspansiyonu şeklinde nakletmiş ve takipler sırasında bazı hastalarda klinik değişiklikler saptandığını bildirmişler.

İnsanlarda yapılan tüm bu çalışmalar retina transplantasyonunun güvenliğini araştırmak için tasarlanmış faz 1 klinik çalışmalardır. Nöral retina transplantasyonunun RP li hastalardaki etkinliği ancak bir sonraki basamak olan, sonuçlar için kantitatif testlerin kullanıldığı ve istatistiksel analizlerin yapıldığı faz 2 klinik çalışmalar ile belirlenebilir.

5. Retinal Protezler

Retina dejenerasyonu ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalarda İNT ve GHT'nin korunmuş olabileceği düşüncesi daha iyi görmeye katkı sağlayabilecek, retinanın direkt elektriksel olarak uyarılması ile çalışan retinal protezler üzerindeki araştırmaları gündeme getirmiştir.

Retinal protezler epiretinal ya da subretinal alana yerleştirilebilir. Epiretinal protezlerde elektrodlar GHT üzerine yerleştirilirken, subretinal protezler nöral retina ile RPE arasına yerleştirilmektedir (62,63).

Humayun ve ark. (64) yaptığı bir çalışmada, 16 elektrottan oluşan bir epiretinal implant 74 yaşındaki ışık hissi olmayan XBRP'li hastaya implante edilmiş ve ilk 10 haftada yapılan testlerde hastanın 120 cm uzaklıktaki bir ışık spotunu fark edebildiği, karanlık odada 2 metre uzaklıkta hareket eden parlak ışığı lokalize edebildiği ve normal aydınlatma koşullarında koyu renkli bir cismin hareketini algılayabildiğini bildirmişlerdir.

Retinal protez uygulamaları için birinci derecedeki adaylar RP hastalarıdır. RP de ciddi körlük olduğundan bu hastaların görmesinde meydana gelecek en küçük artış bile hasta için yararlı olacaktır (30).

2.3.4. Kon-Rod Distrofisi

Makülada lokalize pigment birikimi ile karakterize, erken dönemden itibaren ciddi görme kayıplarının mevcut olduğu hastalık grubudur. Yaklaşık olarak 1/40.000

sıklıkta görülmektedir. Hastalarda renkli görmede azalma ve güneş ışığına bakamama şikayetleri mevcuttur.

Erken evrede minimal pigment birikimine eşlik eden normal disk ve damarların görünümü ile karakterize normal fundus görünümü mevcuttur. Başlangıçta normal görme alanı mevcut iken ilerleyen dönemde görme alanında giderek artan daralma meydana gelmektedir. ERG’de kon fotoreseptörleri ile ilişkili yanıtlarda (30Hz flicker ve fotopik single flaş ERG) düşüklük saptanmaktadır (1,65).

Az sayıda bir hasta grubunda hayatın erken dönemlerinde santral skotom ve görme alanında giderek artan defekt görülürken (27) bazı hastalarda semptomlar 50’li yaşlar sonrasında belirgin hale gelmekte ve hızla progresyon göstermektedir (66).

2.3.5. Durağan Retinal Bozukluklar

2.3.5.1. Konjenital Durağan Gece Körlüğü

Konjenital durağan gece körlüğü ilerleyici olmayan retina disfonksiyonu ve infantil başlangıçlı niktalopi ile karakterize bir grup bozukluğu içermektedir (25).

KDGK’de 3 temel kalıtım şekli tanımlanmıştır: X’e bağlı, OD ve OR.

X-bağımlı KDGK sık görülmekte olup ilk başvurudaki bulgular XBRP bulguları ile örtüşmektedir. Ancak bu iki hastalığın ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü KDGK’de hastalarda görme keskinliği durağan seyrederken XBRP’de görme kaybı ilerleyicidir (67).

KDGK sıklıkla normal fundus ile seyretmektedir. Anormal fundus görünümüne sahip olan KDGK ise Oguchi hastalığı ve Fundus Albipunktatusu içermektedir (27).

2.3.5.1.1. Normal fundus ile birlikte olan KDGK

Normal fundus görünümü olan KDGK tip 1 (komplet) ve tip 2 (inkomplet) olarak ayrılabilir.

Tip 1, ERG’de basil fonksiyonlarında kayıp ve normal koni fonksiyonu ile karakterize iken tip 2’de hem basil hem de koni fonksiyonlarında kayıp mevcuttur.

2.3.5.1.2. Oguchi Hastalığı

Arka kutupta sarımsı metalik parlaklığın görüldüğü (68), nadir görülen OR geçişli bir hastalıktır. Oguchi hastalığında RHOK (rodopsin kinaz) ve SAG (arrestin)

gen mutasyonları tanımlanmıştır (69-71). Bu iki gen ışığa cevap sonrası rodların dinlenme fazının düzenlenmesinde rol alırlar. Genlerde meydana gelen mutasyon sonucu ışık maruziyeti sonrası arka kutupta görülen parlaklık belirgin olup (28) uzamış karanlık adaptasyonu sonrası parlaklık normale döner (Mizuo fenomeni) (25).

Kon fonksiyonları ise normaldir.

2.3.5.1.3. Fundus Albipunktatus

OR geçişli hastalık olup RDH5 (retinol dehidrogenaz) gen mutasyonu mevcuttur (72). Asıl semptom karanlık adaptasyonunda gecikme ve gece körlüğüdür (27).

Oguchi hastalığında olduğu gibi bu hastalıkta da tipik fundus görünümü mevcut olup çok sayıda küçük, ince, sarı-beyaz renkli benekler periferde doğru yayılmış halde bulunup fovea korunmuştur (25).

2.3.5.2. Kon Reseptörlerinin Konjenital Yokluğu- Rod Monokromatizmi

OR geçişlidir. “Konların konjenital yokluğu” yada “konjenital akromotopsi” olarak da bilinen bu hastalık doğumda nistagmus, azalmış görme ve parlak ışıktan rahatsızlık ile belirti verir. İlerleyen yaşlarda renkli görmede kısmi kayıptan total kayıba kadar değişken bulgular görülebilir.

Tam ve tam olmayan iki tip rod monokromatizmi mevcuttur. Tam olmayan tipinde renkli görme olabilir fakat anormaldir ve nadiren maküler değişiklikler eşlik eder. Tam olan tipinde ise akromotopsi mevcut olup makülada “bull’s eye”-“öküz gözü” görünümü mevcuttur. Akromotopsi durağan bir hastalık olarak kabul görmekle birlikte son zamanlardaki kanıtlar göstermiştir ki zaman içerisinde yavaş ilerleme olmaktadır (27,73).

ERG’de total kon sayısındaki belirgin azalma sonucu fotopik titreşimler izlenmemekte, skotopik cevap ise normaldir.

2.3.5.3. Kon Fonksiyonunun Konjenital Yokluğu- Kon Monokromatizmi

Kon monokromatizminde 3 kon fotoreseptöründen 2’si mevcut değildir ya da çok azalmıştır.

Mavi kon monokromatizmi (MKM): Nadir görülen (<1/100.000) X-bağımlı bir hastalıktır. MKM ilk defa 1957 yılında Blackwell tarafından tanımlanmıştır (74).

MKM'de bulgular rod monokromatizmine benzemektedir, doğumdan itibaren görme azlığı, fotofobi ve nistagmus mevcuttur. Miyopi de genellikle eşlik etmektedir.

Moleküler genetik bazı çalışmalarda kırmızı ve yeşil opsinde mutasyonun varlığı gösterilmiştir (75). Görme keskinliği 0.2-0.3 düzeyindedir ve tam tip rod kromatizmine göre biraz daha iyi seyirlidir. Fundus bu hastalarda temel olarak normal olmasına karşın ileri dönemlerde makulada atrofik değişiklikler oluşabilir (75).

ERG'de karanlık adaptasyon sonrası oluşan b dalga amplitüdü normal yada subnormal, ışık adaptasyonlu kon ERG'sinde (single flash ve flicker yanıtlar) %80-95 azalma görülmektedir (27).

Kırmızı veya Yeşil Kon Monokromatizmi: Kon monokromatizminin daha yaygın bir formu olan kırmızı veya yeşil kon fotoreseptörlerinin aktif olarak fonksiyon gördüğü hastalarda ise görme keskinliği ve ERG'deki kon cevabı normaldir. Bu iki tip kon monokromatizminde konlar morfolojik olarak sağlamdır.

2.3.5.4. Oküler Albinizm

Oküler albinizm tüm kalıtım paternlerinde olabilmekle birlikte sıklıkla X'e bağlı geçişin görüldüğü hastalıktır. Cilt tutulumu olduğunda (okülokutanöz albinizm) OR geçişlidir. Görme keskinliği 20/70 ile 20/200 arasında olup doğumdan itibaren nistagmus mevcuttur. Renkli görme normal, niktalopi ise görülmemektedir. Fundus hipopigmente görünümündedir. ERG normal yada subnormaldir (27).

2.3.6. Maküler Distrofiler

Hereditör maküla distrofileri arka kutup değişikliklerinin ön planda olduğu, ailesel, bilateral ve simetrik tutulumun görüldüğü hastalık grubudur. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında fundus bulguları ile birlikte ERG çok yararlıdır (14).

2.3.6.1. Stargardt Hastalığı ve Fundus Flavimakulatus

En yaygın maküler distrofi olan Stargardt hastalığı ilk olarak 1909 yılında Karl Stargardt tarafından tanımlanmıştır (14). Tüm retinal distrofilerin yaklaşık %7'sini oluşturan bu hastalığın tahmini insidansı 1:10.000 dir. Her iki cinsi eşit olarak etkilemekte, bilateral ve simetrik tutulum görülmektedir. OR geçişlidir (56).

Fundus flavimakulatus hastalığı da Stargardt tarafından tanımlanan hastalıktan farklı değildir. Temelde her ikisinde de bozuk olan gen aynıdır. 1p21-22 kromozomundaki ATP bağlayıcı protein olan ABCA4 geninde mutasyon bulunmaktadır (76-79). Bu mutasyon hastaların sadece %60'ında mevcuttur. Bu gen özellikle fotoreseptörlerde ABCR proteininin üretiminden sorumludur. Bu protein ise fotoreseptörlerin dış segment disk membranlarında retinoidlerin birikimini önlemektedir. ABCA4 genindeki mutasyonlar sonucu retinoidler fotoreseptör dış segmentinden atılamaz ve RPE'de birikirler. Bu birikim sonucu RPE ve takiben fotoreseptörlerde atrofi geliştiği ileri sürülmektedir (80).

OD kalıtımın görüldüğü Stargardt hastalığında ise uzun zincir yağ asiti biyosentezinden sorumlu fotoreseptör spesifik membran bağlayıcı protein olan ELOVL4 geninde mutasyon olduğu gösterilmiş (1,81).

Hastalar genellikle 6-20 yaş arasında, bilateral görme kaybı ile başvururlar. Başlangıçta oftalmoskopik muayene bulgusu yoktur. Optik disk ve retina doğaldır. Hastalık ilerledikçe fovea reflexinde kayıp belirginleşir. RPE değişiklikleri kendini gri-sarı bir nokta olarak göstererek RPE seviyesinde beneklenmeler (flekler) izlenebilir. Bu benekler Fundus flavimakulata Stargardt hastalığına göre daha yaygın olarak bulunmaktadır. Bu yüzden bu iki hastalık aynı hastalığın farklı iki formu olarak kabul edilmekte ve bunlar RP'den sonra en sık görülen retina distrofisi grubunu oluşturmaktadır (82).

Son olarak oval yapıda atrofik pigment epitelini ortaya çıkar. Bu yapı genellikle 2 disk çapı genişliğinde, 1.5 disk çapı yüksekliğindedir ve "dövülmüş bakır manzarası" olarak adlandırılır. Bu alanın genişlemesiyle yeni flekler oluşur ancak periferde yayılım görülmez. Koriokapillarisin ve büyük koroid damarlarının yaygın atrofisi de ileri vakalarda ortaya çıkabilir.



A

B

Şekil 2.6. Stargardt Hastalığı ve Fundus Flavimaculatus

A.Stargardt Hastalığı B.Fundus Flavimaculatus

Tanı oftalmoskopik bulgulara göre konur. FFA'da normal olgularda görülen erken koroid hiperfloresansının, retina pigment epitelinde biriken materyal tarafından engellenmesi sonucu belirgin olmadığı görülür ve bu durum 'karanlık' veya 'sessiz' koroid olarak tanımlanır (23,83). Bu bulgu tanı koymada yardımcı olsa da, hastaların sadece dörtte birinde sessiz koroid görünümü bulunmaktadır (84).

FFA'da retinadaki lekelerde boyanma gözlenmez.

Fundus otofloresans görüntülemeye, retinal lekeler hiperfloresandır, makula ise atrofi nedeniyle hipofloresan görülür.

ERG'de hastalığın erken dönemlerinde tüm alan ERG normaldir (14). Karanlık adaptasyonu uzamıştır. Multifokal ERG ise tanıda oldukça değerlidir, görme keskinliği iyi olan hastalarda bile belirgin olarak bozulmuştur. Gangliyon hücre hasarını gösteren pattern ERG'de ise bir çok olguda görme keskinliğinden bağımsız olarak azalmış veya silinmiş ERG yanıtları mevcuttur (14). Buna rağmen ERG bulguları klinik bulgularla direkt olarak korele değildir (85).

EOG normal olabilir, ancak yaygın lekelerin olduğu hastalarda azalır.

Yüksek rezolüsyonlu OKT'de ise fotoreseptör ve RPE tabakasındaki atrofik değişiklikler görülmekte, parafoveal RPE tabakasında ise lipofuskin depositleri saptanmaktadır (86-88).

2.3.6.1.1.Tedavi

Stargardt hastalığı ve fundus flavimakulata hastalığı yavaşlatacak ya da durduracak kabul görmüş tedavi mevcut değildir. Vitamin desteği ya da güncel tedavi yöntemleri olan gen tedavileri ve kök hücre tedavisi hastalarda denenebilir.

1.Vitamin A ve Diğer Tedavi Yöntemleri

Vitamin A: ABCA4 geni görme siklusunda vitamin A işlenmesinde rol oynamaktadır. OR geçişli Stargardt hastalığında ABCA4 gen mutasyonu nedeniyle vitamin A siklusunda hasar oluşmakta ve bazı all-retinaldehitleri fotoreseptör dış segmentlerinden uzaklaştırılmamaktadır. Sonuç olarak, iki all-trans retinaldehit molekülü RPE’de ki tek fosfotidiletanolamin molekülüne kovalent olarak bağlanır. RPE tarafından fagosite edilen fosfotidiletanolamin-all-trans retinal konjugatı A vitamini tabanlı florofora (A2E) dönüştürülür. Oksijen varlığında A2E oksijenize olarak toksik etkisi olan epoksiti açığa çıkarır. Bu nedenle fotoreseptörlerdeki gen mutasyonu hem fotoreseptör hem de RPE ölümüne yol açmaktadır. OR geçişli Stargardt hastalığında A vitamini uzaklaştırılmasında sorun olduğu için hastalara A vitamini tedavisi verilmemektedir (89).

Docosaheptaenoic asit (DHA): Doksaheksanoik asit (DHA) gibi poliansatüre yağ asitlerinin toksik etkili olan bis-retinoid, N-retinil-N retinolamin (A2E) toksisitesini azaltması nedeniyle özellikle OD geçişli Stargardt hastalarında önerilmektedir (90).

2. Kök Hücre Tedavisi

İlerleyen teknoloji ile insan embriyonik kök hücrelerinden elde edilen RPE hücrelerinin (hESC_RPE) cerrahi olarak subretinal alana enjekte edildiği bir çalışmada (91) komplikasyona rastlanmazken, EİDGK’de el hareketinden 20/800 düzeyine ulaşan artış sağlanmış. Bu çalışma aynı zamanda embriyonik kök hücre tedavisinin uygulandığı ilk Stargardt distrofi hasta olma özelliği taşımaktadır.

2.3.6.2. Vitelliform Maküler Distrofi (Best Hastalığı)

OD geçişli bir hastalık olan Vitelliform maküler distrofi (Best Hastalığı), ilk defa 1905 yılında Friedrich Best tarafından tanımlanmıştır. İlerleyici santral görme kaybına neden olan makulada lipofuskin birikimi ile karakterizedir (23).

Hayatın erken dönemlerinde görülen vitelliform distrofi Best's hastalığı olarak tanımlanmakta ancak semptomların başlangıç yaşı değişkenlik göstermektedir. Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenir.

Hastalıktan sorumlu gen 11q12 lokalizasyonunda bulunan VMD2 olarak adlandırılan BEST1 genidir (92). VMD2 iyon değişimi sağlayan, transmembran proteinini kodlamakta (93-95) ve RPE hücre membranında bulunan anyon kanallarının fonksiyonunda görev almaktadır (96).

BEST1 gen mutasyonu sonucu oluşan Vitelliform maküler distrofide, makülada yumurta sarısı görünümünde vitelliform lezyonlar mevcuttur. Lezyonların çapı 1-5mm arasında olup lezyonlar hastalığın ileri dönemlerinde değişim göstererek makülada skar ve atrofiye neden olmaktadır.

Maküler lezyonların değişimi 4 evrede tanımlanabilir: previtelliform evre, vitelliform evre, hipopiyonlu veya hipopiyonsuz olabilen vitellirüptif evre (parçalı pişmiş yumurta) ve atrofik evre (28).

Tanı genellikle tipik fundus bulguları ve EOG'de ışık/karanlık oranının (Arden oranı) azalması ile konulur (22). Arden oranı genelde <1.5 yada 1.1'e yakındır (28).

ERG'de sadece c dalgasında olabilen düşüklük saptanabilir.

OKT bulguları ise çok spesifiktir: hiperreflektif fotoreseptör tabakanın altında kubbe şeklinde, hiperreflektif vitelliform materyel birikiminin olmasıdır (97). Bu materyal birikimi nedeniyle FA'da vitelliform evrede koroid floresansı tamamiyle bloke olmuştur (14).

Fundus otofloresans incelemesinde vitelliform lezyon hiperfloresandır, pigment epiteli tahrip olup parçalandıkça hipofloresans oluşur.

2.3.6.3. Adult Vitelliform Maküler Distrofi

Best's hastalığının benzeri olup orta yaşlarda görülmektedir. Fenotipik olarak bu iki hastalık benzerlik gösterse de, klinik özellikler açısından oldukça farklıdır. Best hastalığına VMD2 gen mutasyonu neden olurken erişkin başlangıçlı vitelliform distrofiye hem VMD2 hem de RDS gen mutasyonu neden olmaktadır.

RDS periferin proteinini kodlar. Bu protein retinadaki fotoreseptörlerin normal fonksiyonu için gereklidir. Buna rağmen hastaların çoğunda neden olan gen mutasyonu saptanamamaktadır (98,99).

Hastalık hafif görme bulanıklığı ve metamorfopsi ile 30-50 yaş arasında ortaya çıkar. Hastalar genellikle asemptomatik olup rutin muayene sırasında tanı konulur. Fundus muayenesinde simetrik, yuvarlak veya oval 1/3 disk çapında, hafif kabarık, sarı subretinal lezyon ve bunun etrafında küçük sarı lekeler görülür.

FFA'da hastalığın erken dönemlerinde santral hipofloresansı çevreleyen hiperfloresan bir halka görülür. Zamanla foveal lezyonlar gerileyerek düzensiz RPE depigmentasyonu oluştururlar.

EOG normale yakındır (Arden oranı<1.7), multifokal ERG'de ise yanıtlar azalmıştır (100).

2.3.6.4. Familial Dominant Druzen

Familiyal dominant druzen nadir görülen OD geçişli bir hastalıktır. Birden fazla ekspresyon şekli ve yaşa bağımlı penetrans özelliği gösterir (101). 2p16-21.kromozomda yer alan EFEMP1 gen mutasyonu mevcuttur. Mutasyona uğramış EFEMP1 geninin yanlış salınımı ve RPE'de birikimi druzen oluşumuna neden olmaktadır (102,103).

Hastalar yaşa bağılı druzenden farklı olarak retinanın periferine ve optik disk nazaline yayılan druzenler sergilemektedir (104). Druzenler büyük ve aralıklı veya küçük noktalar şeklinde olup kutiküler veya bazal laminar druzen olarak isimlendirilebilir. Bazen bazal laminar druzen vitelliform lezyonlar ile kaynaşmıştır (105). Druzen ilk olarak 3.-4.dekatlarda görülmekle birlikte giderek sayıca artmaktadır. İleri evrelerde pigmentasyon olmakta ve RPE, koryokapillaris ve büyük koroid damarlarında atrofi meydana gelmektedir. Bu hastalıktaki flekler fundus flavimakulatustaki fleklerden farklı olarak daha beyaz ve keskin sınırlıdır.

FFA, RPE tabakasındaki atrofiyi göstermekte ve druzenler de klinik olarak görülenden daha belirgin olarak görülebilmektedir.

OKT, RPE ve Bruch membranındaki kalınlık artışı ve elevasyonu göstermektedir (106). Karanlık adaptasyonu ve ERG bulguları genellikle normaldir (107). Başlangıç evresinde EOG normaldir ancak maküler tutulumla bağılı olarak subnormal hale gelebilir.

Bilinen bir tedavisi bulunmamaktadır. Koroid neovasküler membran (KNVM) gelişimi olan hastalarda lazer tedavisi veya intravitreal antiVEGF enjeksiyonu yapılabilir.

2.3.6.5. Pattern Distrofi

Primer olarak maküla ve arka kutbu etkileyen, RPE'nin yaygın bozukluğu ile karakterize bir grup hastalıktır. Bu bozuklukların bir kısmı OD bir kısmı ise OR aktarılmaktadır.

Maküla etkilendiği için ana belirti metamorfopsi ve orta yaşta santral görmede azalmadır (22). Bazı hastalar 50 yaşından sonra semptom verirken bazı hastalar hayat boyu asemptomatik olabilir.

Maküla santralinde kahverengi, sarı yada turuncu renkte pigment birikimi olmaktadır. Drusen ve sarı beneklenmeler bu hastalık için karakteristik değildir.

Klinik olarak birden fazla hastalık formu mevcuttur: kelebek şeklinde distrofi, retiküler distrofi, fundus flavimakulatusu taklit eden multifokal pattern distrofi, adult vitelliform ve fundus pulverulentus (28).

Kelebek şeklinde distrofide sarı lipofuskin pigmenti makülada kelebek şeklini oluşturacak tarzda biriktiğinden FA ile kolaylıkla tanınabilmektedir. Retiküler distrofide makülada başlayan ve giderek yayılan pigment birikimi balık ağına andıracak tarzdadır, periferik retina sağlamdır. Fundus pulverulentus ise nadir görülen bir formu olup santral makülada dizilmiş kaba pigment birikimleri bulunmaktadır (28). Adult vitelliform distrofi ise aynı zamanda pattern distrofilerin içinde sayılabilmektedir, her iki hastalığa da 6p21.2 kromozomunda yer alan RDS/periferin olarak adlandırılan PRPH2 gen mutasyonu neden olmaktadır (108-111). RDS/periferin geni fotoreseptör dış segmentlerinin gelişiminde görev alan fotoreseptör-spesifik transmembran glikoproteinini kodlamaktadır (109,112,113).

Tanı klinik bulgular ve FA bulgularına göre yapılmaktadır. ERG genelde normaldir ancak sınırda EOG sonucu mevcuttur. Bazı hastalar ise KNVM gelişimi açısından risk taşımaktadır.

2.3.6.6. Dominant Kistoid Maküler Ödem

Dominant kistoid maküler ödem nadir görülen, 7q kromozomunda haritalandırılmış, OD hastalıktır (114). Oluşan mutasyonun müller hücrelerini etkilemesinden dolayı retinanın sadece iç nükleer tabakası etkilenmektedir.

Hastalarda atrofik değişimlere ve görme kaybına neden olan santral kistoid maküler ödem görülmektedir. Periferik pigmenter değişimler meydana gelmektedir. FA'da kapiller sızıntı ve petalloid patern görülmektedir (28).

ERG normal sınırlarda, EOG'de ise Arden oranı düşüktür.

Henüz bilinen bir tedavisi bulunmamaktadır (28).

2.3.6.7. Santral Areolar Koroidal Distrofi

17p13 kromozomunda haritalandırılmış, OD kalıtım gösteren, nadir görülen bir hastalıktır (115). Koroidal damarların veya RPE'nin primer distrofisidir. Geç yaşta başlangıç gösterir. Aile bireyleri arasında farklı şekillerde görülebilir (116). Hastalar 3.-4. dekadlarda santral görme kaybindan şikayet ederler.

Fundusta hastalığın erken dönemlerinde foveada non-spesifik granüler hiperpigmentasyon gözlenmektedir. İlerleyen dönemlerde altındaki koryokapillarisin ve büyük koroid damarlarının görülmesine izin veren keskin sınırlı RPE atrofisi mevcuttur. Atrofik alan dışındaki retina alanları ise normaldir.

FA'da erken dönemde lezyon sınırlarından sızıntıya bağlı olarak hiperfloresan görünüm ortaya çıkar (28).

ERG ve EOG'de normalden anormal görüntüye kadar değişiklik gösteren çeşitli sonuçlar elde edilebilir (116). Multifokal ERG kayıtları ise anlamlı maküler disfonksiyonu göstermektedir.

Bilinen bir tedavisi bulunmamaktadır.

2.3.7. Herediter Retina Distrofileri Tanı Yöntemleri

Herediter retina distrofilerinin erken tanısı ve takibi mevcut görme keskinliğinin korunması ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.

2.3.7.1. Renkli Fundus Fotoğrafı

Renkli fundus fotoğraflaması maküla, retina, optik sinir, kan damarları ve vitreus gibi göze ait yapıların durumlarını renkli olarak göstermeye ve arşivlemeye imkan veren görüntüleme yöntemidir. Hastalıkların progresyonun takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalıdır.

2.3.7.2. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

FFA, floreseinin intravenöz enjeksiyonunu takiben retina ve koroid sirkülasyonuna geçişinin fotoğrafik gözlemine içermektedir (117). Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermezken, iç kan retina bariyerinin bozulması floreseinin ekstrasvasküler alana sızmasına neden olur.

FFA, retinanın dolaşımı, damarsal yapılanması, kan-retina bariyeri, koroidal dolaşım ve RPE hakkında bilgi verir.

FFA'da kapiller non-perfüzyon alanları retinal iskemiyi, foveal avasküler zonda genişleme maküler iskemiyi gösterir.

Diyabetik retinopati, santral seröz koryoretinopati, venöz tıkaçıcı hastalıklar, YBMD'ye ikincil gelişen KNVM değerlendirilmesinde uygun tedavi modalitelerinin seçiminde ve sonuçların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (118).

2.3.7.3. Bilgisayarlı Görme Alanı

Sabit aydınlanmış arka plan üzerinde uyarının görülebilmesi için gerekli olan en az ışık şiddetinin (ayrıt edici ışık aşığı) saptandığı görüntüleme yöntemidir.

Kinetik ve statik olmak üzere 2 tip perimetri mevcuttur.

Kinetik perimetri; parlaklığı veya şiddeti bilinen hareketli bir uyarının görülemeyen bir bölgeden görülen bir bölgede algılanana kadar gösterilmesini içerir.

Statik perimetri; uyarı yerinin alanda sabit kaldığı, görme alanlarının birey tarafından görülene kadar şiddetinin arttırılarak değerlendirildiği yöntemdir.

Glokom tanı ve takibinde ve retinal hastalıkların takibinde kullanılan görme alanlarının çoğunda otomatik statik perimetri kullanılır (14).

2.3.7.4. Elektrofizyolojik Testler

Elektrofizyoloji, retina fonksiyonunun değerlendirilmesini sağlayan, çeşitli ışık uyarılarının neden olduğu retinanın aksiyon potansiyeli ölçümüne dayalı, birden fazla objektif muayene yöntemini içermektedir (119).

Elektroretinografi (ERG), kısa flaş veya ışık ile uyarılmış tüm retina tabakalarından elde edilen elektrik cevaplarının kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. ERG'de a dalgası, b dalgası, c dalgası ve ossilatuar potansiyeller olmak üzere 4 farklı aktivite görülür.

A dalgası fotoreseptörlerin iç segmentinden kaynaklanır. Fotoreseptörlerdeki hiperpolarizasyonu gösterir. Alın cildine yerleştirilen elektrottan uzağa doğru oluşan aksiyon potansiyeli olduğu için negatif ya da aşağıya doğru oluşan dalgadır. A dalgasındaki değişiklikler RPE ve kon distrofisinde görülür.

B dalgası müller ve bipolar hücrelerin cevabını gösterir. Yukarı doğru oluşan pozitif yönde dalgadır.

C dalgası RPE kaynaklı olup rod hücrelerinde oluşan potansiyeller de bu cevaba katılır. Klinik retinografide bu bileşen ölçülemez.

Ossilatuar potansiyeller b dalgasının çıkan koluna eklenen ritmik osilasyonlardır. Amakrin hücrelerden geri bildirim nedeniyle oluşan bipolar hücrelerin cevabıdır. Erken ossilatuar potansiyeller rod fonksiyonu ile ilgili iken geç ossilatuar potansiyeller kon fonksiyonu ile ilgilidir (119).

Klinikte mevcut hastalığın retinadaki tutulum alanına göre çeşitli ERG kayıtları alınabilmektedir.

Flaş ERG tüm retina sahalarının aktivitesinin toplamını yansıtır. Bu nedenle lokalize retinal lezyonlar atlanabilir. Fokal retina alanlarını stimüle etmek için lokalize bir uyaran kullanmak gereklidir. Bu durumlarda fokal veya pattern ERG kayıtları kullanılır.

Tüm alan ERG, total retina fonksiyonunu yansıtan dış retina katmanlarının cevabını gösterir (27,120). Merkezi 120°'lik retina alanının değerlendirilmesini sağlar.

Multifokal ERG retinanın santral 40°-50°'lik alanından elde edilen, kon hücreleri ile ilişkili birden fazla sayıda lokal ERG cevaplarını içermektedir. Makülanın değerlendirilmesini sağlar (27,119).

Flicker ERG özellikle kon fonksiyonlarının seçici olarak değerlendirilmesini sağlar.

Elektrookülografi (EOG), aydınlık ve karanlık adaptasyon periyodları sırasında kornea ve oküler fundus arasındaki potansiyel değişiklikleri kaydeden ve dış retina ile RPE fonksiyonlarını değerlendiren elektrofizyolojik testtir (14,121). EOG'de gözün aksiyon potansiyelindeki karanlık ve aydınlıkta meydana gelen değişiklikler ölçülerek indirect bir ölçüm yapılır. Aydınlıkta elde edilen potansiyelin karanlıkta elde edilen potansiyele oranı belirlenir ve bu oran Arden oranı olarak adlandırılır.

Görsel uyaranlar ile beyinde oluşan elektroensefalografik sinyallerin kaydedilmesi esasına dayalı diğer bir oküler elektrofizyolojik test ise görsel uyarı potansiyelleridir (Visual evoked potential-VEP). EOG ve ERG’de retina hücre aktivitesi değerlendirilirken VEP testinde sadece beyinde oluşan kortikal aktivite değerlendirilir. Klinikte açıklanamayan görme kaybı olan hastalarda görsel yollardaki olası problemleri açığa çıkarmak için kullanılmaktadır (121).

Klinikte retinal distrofilisi hastalarda daha geniş kullanım alanı olan ve sıklıkla tercih edilen ERG’dir. Ayrıca ERG retinanın herediter, toksik, metabolik, vasküler ve inflamatuvar olayları gibi dejeneratif durumlarının değerlendirilmesinde de yardımcıdır (27).

2.3.7.5. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokulardan yüksek çözünürlükte kesitler almayı sağlayan görüntüleme yöntemidir (27). Maküla, optik sinir, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve ön segmentin değerlendirilmesinde kullanılır (11).

OKT’de ultrason ile görüntülemeye farklı olarak, ses dalgası yerine reflekte olan ve geriye saçılan ışık kullanılmakta ve ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun göze teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir. Bu nedenle OKT, invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanabilir.

OKT ilk olarak Huang ve ark. tarafından 1991 yılında geliştirilmiştir. Farklı seviyelerdeki dokulara gönderilen ışıktan meydana gelen yansımaların zamansal farklılıklarını ölçen cihazlar olan interferometreler OKT’nin icat edilmesine ön ayak olmuştur. Işık enerjisinin hızı çok yüksek olduğu için, farklı dokulardan yansıyan ışığın doğrudan gecikmesini ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle ışığın yansırken meydana gelen gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak değerlendirilir (11).

OKT’de yüksek aydınlıkta diode ışık kaynağı mevcuttur (800nm). Bu ışık bilgisayar tarafından kontrol edilir ve +78 dioptrilik toplayıcı lens içinden geçirilir (14). Böylece OKT probu ile uyumlu fundus lokalizasyonundaki alan infrared sensitif video-kamera ile görünür hale getirilir.

OKT’de Superluminescent diode laser (SLD) cihazından gönderilen ~800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte, bu sırada ışık ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye

ayrılarak yarısı mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilir. Göze giden ışık, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Işık kaynağı ile retina dokusunun mesafesi, ışık kaynağı ile referans aynanın arasındaki mesafeye eşit olunca retina dokusundan ve referans aynadan yansıyan ışık bir girişim paterni gösterir. Bu patern alet tarafından algılanır ve sinyal haline dönüştürülür.

OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışınlardaki gecikmeyi hesaplar. Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterir. Yansıyan ışığın şidedetinin gecikme zamanına göre dağılması aksiyel A mod tarama olarak gösterilir. Elde edilen ardışık 100 A-tarama görüntüsünün birleştirilmesiyle B-tarama görüntü elde edilir.

2.3.8. Optik Koherens Tomografi Sistemleri

Günümüze kadar klinik kullanıma girmiş bir çok OKT sistemi mevcuttur.

2.3.8.1. Zamana Bağımlı Standart OKT (Time Domain OKT, TD-OKT)

Dokulardan yansıyan ışığın uğradığı zamansal gecikme interferometre ile ölçülür. Burada çekim yapılan referans aynası hareketlidir. Hareketli ayna sistemi OKT görüntü elde etme hızını sınırlayan bir faktördür. Görüntü elde etme hızı saniyede 100-400 A mod tarama arasında değişmektedir (11). OKT I ve II'de 100 A-tarama, 500 nokta, 50.000 piksel özelliği mevcut iken, OKT III'de 512 A-tarama, 1024 nokta, 525.000 piksel özelliği mevcuttur.

Zamana Bağımlı Standart OKT'de merkezi 820 nm'de olan 20mm genişliğinde ışık yayılmaktadır. Bu da aksiyel çözünürlüğü havada yaklaşık 15 mikron, dokuda 11 mikron olarak kısıtlamaktadır. OKT-III'de ki doku çözünürlüğü ise 8-10 mikrondur (122).

Zamana Bağımlı Standart OKT ile üç boyutlu görüntü elde edilememekte ve seçilen retina tabakalarının segmentasyonu yapılamamaktadır. Klinik kullanımda daha

ileri formu olan Stratus OKT akla gelmektedir. Kullanımdaki en büyük kısıtlılığı ise sınırlı çözünürlüğünün olmasıdır (27,123).

2.3.8.2. OKT Oftalmoskop (OKT/SLO)

Spektral domain OKT teknolojisinin geliştirilmesinden önce 2004 yılında tarayıcı lazer oftalmoskopi ile kombine OKT cihazı üretilmiştir. Işık kaynağı olarak 20 nm bant genişliğine sahip diod lazer kullanılmaktadır. Bu sayede OKT’de görülen lezyonun retinadaki lokasyonu daha kolay ve net belirlenebilmiş, SLO ile de yüzey detayları değerlendirilmiştir (124).

2.3.8.3. Spektral Domain OKT (Fourier-Domain OKT)

Çekim yapılan referans aynası sabittir. Bu sayede hızı kısıtlayan ayna hareketinin önüne geçilmiştir. Spektral domain OKT (SD-OKT)’de yüksek hızlı ışık kaynağı olarak geniş bant yüksek aydınlatmalı diod lazer kullanılmaktadır. Aksiyel çözünürlük dokuda 3 mikrona kadar düşürülmüştür. Bu teknolojiye ışık yansımalarını saptamak için interferometreler, yüksek hızlı kamera ve Fournier matematiksel dönüşümü kullanılmaktadır. Bu nedenle spektral OKT’lerin bir diğer adı da “Fourier Domain OKT’dir”. Görüntü elde etme hızı saniyede 400 A mod taramadan (OKT-3), 70.000 A mod taramaya kadar yükseltilmiştir. Günümüzde üretilen SD-OKT cihazlarının saniyede alabildiği A mod tarama sayısı 27.000 ile 70.000 arasında değişmektedir. SD-OKT, yüksek hızı ile çok sayıda veriyi elde ettiğinden, fokal patolojilerin atlanma ihtimalini azaltır. RSLT ya da GHT gibi sadece seçilen katmanların kalınlık haritaları çıkarılabilmektedir. 2 boyutlu görüntülerden 3 boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir (11,27).

2.3.8.4. Spektralis (HRA/OKT)

FFA ile Spektral OKT tek bir cihazda birleştirilmiştir. Bu sistemde dual lazer tarayıcı sistem ile kesitsel tarama ve referans tarama yapılabilmektedir. Kesitsel tarama ile elde edilen görüntülerde belirlenen referans noktalarından, FFA, indosiyanin yeşil anjiyografi, fundus otofloresans veya red-free görüntüler oluşturulabilmektedir. Referans tarama ile elde edilen 5 farklı görüntüleme modu ile, farklı dalga boyları ile farklı

anatomik özelliklerin belirlenmesi sağlanmaktadır. Aksiyel kesitlerde çözünürlük 7 mikron, transvers kesitlerdeki çözünürlük 14 mikrondur (122).

2.3.8.5. Çok Yüksek Çözünürlüklü OKT Sistemleri (hsUHR-OKT)

Bu sistem spektral domain sistemini kullanarak kesitsel görüntü çözünürlüğünde ve hızda belirgin artış sağlamaktadır. 10 mikron çözünürlüğe sahip olan standart OKT'ler ile karşılaştırıldığında 3.5 mikronluk aksiyel çözünürlüğe imkan vermektedir ve görüntü hızı standart OKT'ye göre 75 kat daha fazladır (27). Bu sistem femtosecond titanyum safir lazerden elde edilen geniş bant ışık kullanmaktadır. Standart OKT ile gösterilemeyen gangliyon hücre katı, iç ve dış nükleer ve pleksiform katlar, fotoreseptör ve RPE gibi intraretinal tabakaların görüntülenmesini sağlamaktadır. Fakat yüksek lazer ışık kaynağı maliyetinden dolayı piyasaya çıkmamıştır (122).

2.3.9. Herediter Retina Distrofilerinde Optik Koherens Tomografi Bulguları

Farklı maküler anormalliklerin olduğu ve fotoreseptör hasarı ile giden heterojen bir grup hastalık olan herediter retina distrofilerinde OKT tanıda yardımcı bir yöntemdir.

OKT, tüm retinal distrofiler içinde sık görülen distrofi grubunu oluşturan retinitis pigmentozada sıkça görülen vitreomaküler yüzey anomalilerini ve kistoid maküla ödemi teşhis etmede önemli bir yöntem olduğu kadar, tipik fotoreseptör ve RPE değişimlerinin tesbit edilmesi açısından da son derece faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Retinitis pigmentozadaki OKT bulguları şunlardır:

İntakt Foveal IS/OS Bandı ve ELM Çizgisi; RP'nin erken ve orta döneminde ortaya çıkan, tanı koydurucu gücü olan OKT bulgusudur. Foveal ve parafoveal bölgede IS/OS bandı ve ELM çizgisi çevreye göre intakt şekilde izlenmekte, bu bölge dışında fotoreseptör nükleuslarının bulunduğu dış nükleer tabaka rod atrofisine bağlı incelmıştır (11).

IS/OS Bandında Kalınlaşma; Zamanla patolojinin koni hücrelerini etkilemelerinden dolayı fovea altındaki ELM çizgisinde değişim olmamasına karşılık IS/OS bandında belirgin kalınlaşma olmaktadır (11).

Diffüz Atrofik Retina; Hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkan OKT görünümüdür. Rodlardan sonra koni ve RPE hücreleri de atrofiye uğrar ve diffüz atrofik

bir retina ortaya çıkar. Retinanın yüzey yapıları fotoreseptör ve RPE'den nispeten daha az etkilendiği için foveal çukurluk son evrede bile seçilebilmektedir (11).

Yüzeysel Koroidde Yaygın Hiperreflektif Noktalar; Retina ve RPE atrofisine bağlı olarak RPE'nin ve kısmen de retinanın blokaj etkisi ortadan kalktığı için koroid dokusuna daha fazla OKT ışını girer ve daha fazla yansıma oluşarak özellikle koroidin derin katmanlarındaki arter ve venlerin lümenleri yuvarlak/oval hiporeflektif boşluklar ve damar lümenlerinin arasında hiperreflektif noktalar görülür (11).

Kistoid Maküla Ödemi; RP'de sık görülen bir patolojidir. Retina içinde bir kaç kistik boşluk oluşumu vardır. Ayrışma gözlenen tabaka dış nükleer tabakadır (11).

Vitreomaküler Yüzeysel Patolojileri; RP hastalarında görülen vitreomaküler yüzeysel patolojileri epiretinal membran (ERM), yalancı maküla deliği ve tam kat maküla deliğidir. Bunlardan en sık görüleni ERM'dir. RP'de ERM genellikle retina yüzeyinde belli belirsiz hiperreflektif çizgi şeklindedir. Çoğu vakada retinal kırışıklığa ve damar çekintilerine neden olmaz (11).

Kon fotoreseptör kaybının daha fazla görüldüğü kon-rod distrofisinde görülen OKT bulguları ise şunlardır:

Foveada IS/OS Defekti; Primer olarak konilerin etkilendiğini gösteren IS/OS bandı ve DLM çizgisinin foveal çukurluk ve çevresinde seçilememesi en karakteristik OKT bulgusudur. Fovea dışına çıktığında IS/OS bandı ve DLM tamamen normal seyretmektedir.

Fovea Atrofisi; Koni atrofisi nedeniyle konilerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabakadaki incelme sonucu ortaya çıkan fovea atrofisi çok sık görülen bir OKT bulgusudur. Foveal atrofiye her zaman IS/OS bandı defekti eşlik etmektedir.

Foveada hiperreflektif noktalar; Foveadaki atrofiye RPE atrofisi eşlik etmekte ve bu dönemde fovea çukurluğundaki incelmış retina dokusunda hiper-reflektif noktalar oluşabilir.

Retina İçi Pigment Plağı; Maküladaki atrofik bölgede pigment birikintileri görülür. Bu pigment birikimleri büyük olup göz dibi muaynesinde seçilebilmektedir. OKT'de atrofik fovea bölgesinde, altında hafif gölgelenme oluşturan hiperreflektif plak görünümü vardır (11,125).

Koroidde Artmış Hiperreflektif Noktalar; RPE atrofisine bağlı artmış koroid yansıması görülmektedir. Koroid arteriol ve venüllerinin hem sayısında, hem de

yansıma özelliğinde artış olmuş gibi bir durum ortaya çıkar ve koroidin yüzeyel tabakasında hiperreflektif noktalar şeklinde görülür (11).

Epiretinal Membran; RP hastalarında olduğu gibi kon distrofisinde de normal gözlere göre ERM'ye daha sık rastlanmaktadır (11).

Fovea Atrofisi; Fovea atrofisi en sık gözlenen OKT bulgusudur. Parafoveal bölge korunduğu için hemen her zaman foveal çukurluk seçilebilir (86-88).

RPE Hiperτροφisi; RPE atrofisi olan bölgenin sınırında lokalizedir ve atrofi bölgesinin yayılacağına işaret eder.

İntraretinal Hiperreflektif Noktalar; Retinanın ve RPE'nin atrofiye uğradığı bölgelerde görülen küçük hiperreflektif noktalardır. Bu noktaların RPE metaplazisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

DNT İncelme; Hem fovea hem de fovea dışı alanda incelme DNT'de ortaya çıkmaktadır.

RPE Atrofisi; Maküla atrofisine denk gelen bölgede görülür. OKT'de RPE'yi gösteren hiperreflektif çizgi incelmıştır (87).

Artmış Koroid Yansıması; RPE atrofisi daha fazla OKT ışınının derin katmanlara geçebilmesine olanak sağlayarak koroid damarlarının daha net bir şekilde görülmesini sağlar.

Retinal Tübülasyon; Retina içinde özellikle de koroidde oluşan yuvarlak yada oval hiperreflektif, ortasındaki boşluk ise hiporeflektif yapılardır. Genellikle atrofi bölgesinin hemen üzerinde yer alırlar (11,126).

Makülayı etkileyen bir çok retina distrofisinde olduğu gibi Stargardt hastalığında da maküler alanda retina incelmesi, RPE atrofisi ve artmış koroid reflektivitesi ortaya çıkar. Stargardt hastalığı progresif seyirli olduğu için ve çok farklı fenotipik özellikler gösterebildiği için OKT bulguları hastadan hastaya farklılık göstermektedir (122).

2.3.10. Optik Koherens Tomografi ile Gangliyon Hücre Analizi

Maküler kalınlık haritaları elde etmek için OKT ile çoklu taramalar yapılabilmektedir. Yapılan ölçümlerde gangliyon hücre tabakasının tek başına segmentasyonu çok zordur. SD-OKT'de RSLT, GHT ve İPT'den oluşan gangliyon hücre kompleksi (GHK) analizi yapılırken, Cirrus OKT ile GHT ve İPT'den oluşan gangliyon hücre analizi (GHA) yapılabilmektedir. Elde edilen sonuçlar renkli skalada

gösterilebilmekte ve üç boyutlu otomatik segmentasyon yapılarak her bir katmanın kalınlığı ayrı ayrı ölçülebilmektedir (127).

Glokom başta olmak üzere gangliyon hücre hasarının görüldüğü birçok hastalıkta GHK ölçümü etkilenmektedir. Glokomlu hastalarda yapılan çalışmalarda, normal gruba göre RSLT ve GHK'da anlamlı olarak düşüklük saptanmıştır (128,129).

Fotoreseptör tabaka ve dış retina tabakalarının hasarının ön planda olduğu herediter retina distrofilerinde, hastalık progresyonu ile birlikte nöronlarda dejenerasyonun da görülebilmesi nedeniyle herediter retina distrofilisi hastalarda GHA önem kazanmaya başlamıştır.

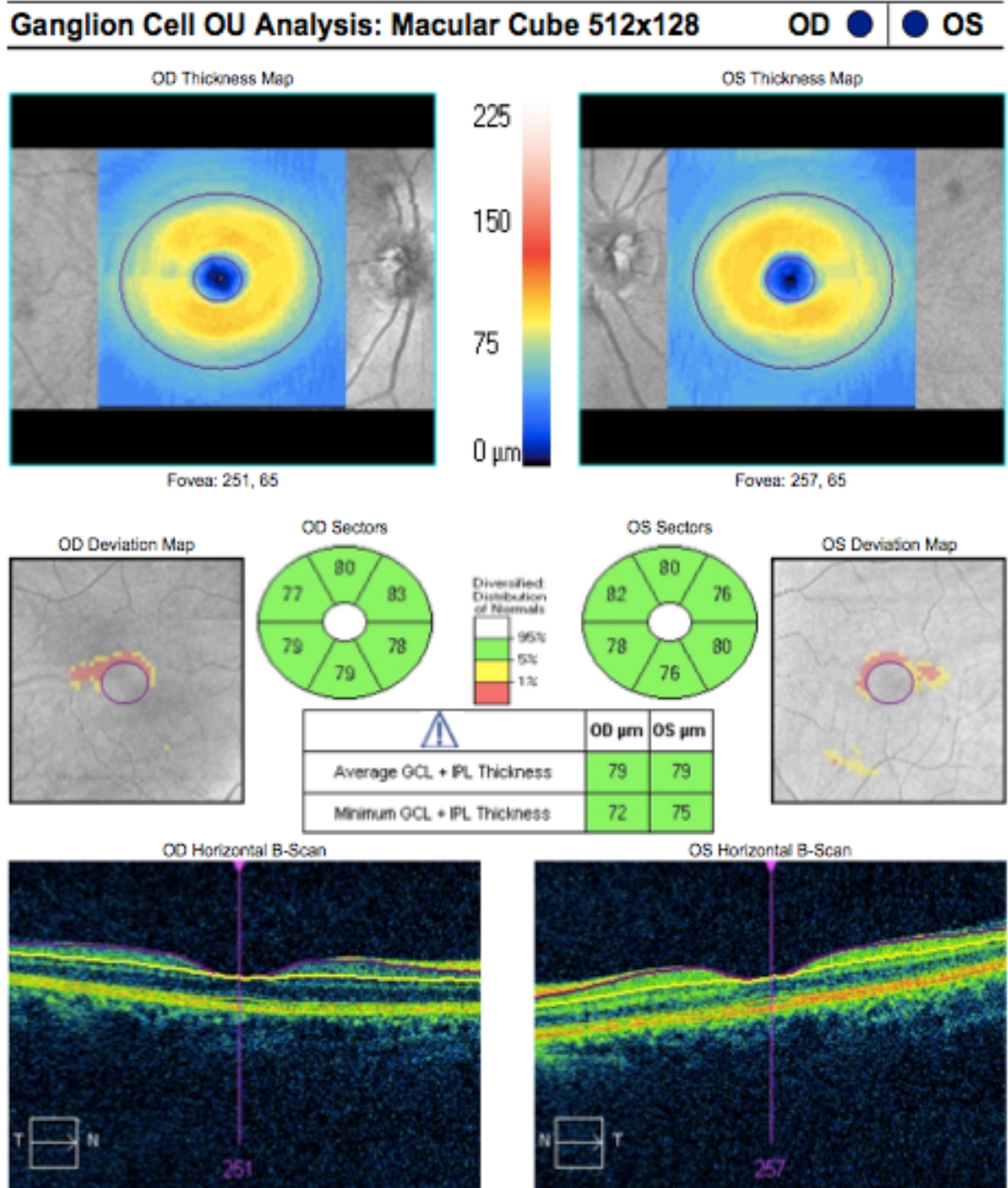
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul onayı alınmasını takiben Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında herediter retina distrofisi tanısı ile takip edilen 53 hastanın 106 gözü retrospektif olarak tarandı. Hastaların 27'sinde Retinitis Pigmentoza, 23'ünde Stargardt Hastalığı ve Fundus Flavimakulatus, 1'inde Familyal Dominant Drusen, 1'inde Bietti Kristalin Distrofi, 1'inde Konjenital Durağan Gece Körlüğü tanısı mevcuttu. Retinitis pigmentoza tanısı ile izlenen 27 hastanın 54 gözü Grup 1, Stargardt hastalığı ve Fundus flavimakulatus tanısı ile izlenen 23 hastanın 46 gözü Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı. Familyal Dominant Drusen, Bietti Kristalin Distrofi ve Konjenital Durağan Gece Körlüğü tanısı ile izlenen hastaların sayısının az olması nedeniyle hastalar gruplara dahil edilmedi. Hastaların muayene bulguları ve OKT tetkikleri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya katılan hastaların yaş aralığı 10-79 yıl idi. Herediter retina distrofisi dışında retina ve optik siniri etkileyecek göz patolojisi olan ve arka segment ölçümlerini etkileyecek ortam opasitesi mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara her kontrolde Snellen eşeli ile EİDGK, ön ve arka segment muayenesi ve renkli görme testi yapıldı. Detaylı oftalmoskopik muayenin ardından pupil dilatasyonu sonrası maküler görüntüleme SD-OKT cihazı (Cirrus; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Cirrus HD-OKT ile maküla incelemesi (maküler küp 512x218) ve 6.0 yazılım versiyonu kullanılarak gangliyon hücre analizi (GHA) yapıldı. Elde edilen veriler işlendi ve fovea merkezli bir 6x6x2 mm küp içinde GHA, gangliyon hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabaka (İPT) toplamı olarak ölçüldü. GHT+IPT kalınlık değerleri ortalama, minimum ve superonazal, superior, superotemporal, inferotemporal, inferior ve inferonazal olmak üzere 6 kadranda değerlendirildi. Kalınlık değerleri mikron (μm) olarak alındı. Sırasıyla maküler GHA kalınlıkları analiz edildi ve cihazın dahili normatif veritabanı ile karşılaştırıldı. Sınıflandırma renk kodlu haritaya göre yapıldı: “within normal limits” ($p > \%5$) yeşil, “borderline” ($p < \%5, > \%1$) sarı, “outside normal limits” ($p < \%1$) kırmızı.

Hereditör retina distrofilisi hastalar Aizawa ve ark. (172) yaptığı çalışma göz önüne alınarak fotoreseptör tabakadaki kesinti durumuna göre 3 gruba ayrıldı; Fotoreseptör tabakasında kesinti olan hastalar grade 1'e, anormal fotoreseptör tabakası mevcut hastalar grade 2'ye, fotoreseptör tabakası normal olan hastalar grade 3'e dahil edildi.



Şekil 3.1. OKT ile gangliyon hücre analizi ve makulanın segmentasyonu

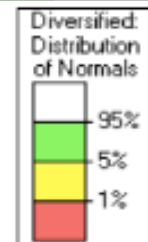
Normative Data Details OD

GCA Parameters	Value	Percentile Value	Value Minus Reproducibility Limit	Percentile Value	Value Plus Reproducibility Limit	Percentile Value
Average Thickness	74	17	72	9	76	24
Minimum Thickness	71	14	63	1	79	57
Temporal-Superior Thickness	78	38	75	23	81	58
Superior Thickness	72	8	69	3	75	17
Nasal-Superior Thickness	70	4	67	2	73	9
Nasal-Inferior Thickness	68	5	63	1	73	16
Inferior Thickness	71	14	68	6	74	28
Temporal-Inferior Thickness	82	63	79	43	85	80

Normative Data Details OS

GCA Parameters	Value	Percentile Value	Value Minus Reproducibility Limit	Percentile Value	Value Plus Reproducibility Limit	Percentile Value
Average Thickness	76	24	74	17	78	37
Minimum Thickness	72	16	64	2	80	64
Temporal-Superior Thickness	83	73	80	54	86	85
Superior Thickness	78	31	75	17	81	51
Nasal-Superior Thickness	73	9	70	4	76	19
Nasal-Inferior Thickness	70	10	65	3	75	26
Inferior Thickness	73	21	70	10	76	41
Temporal-Inferior Thickness	82	63	79	43	85	80

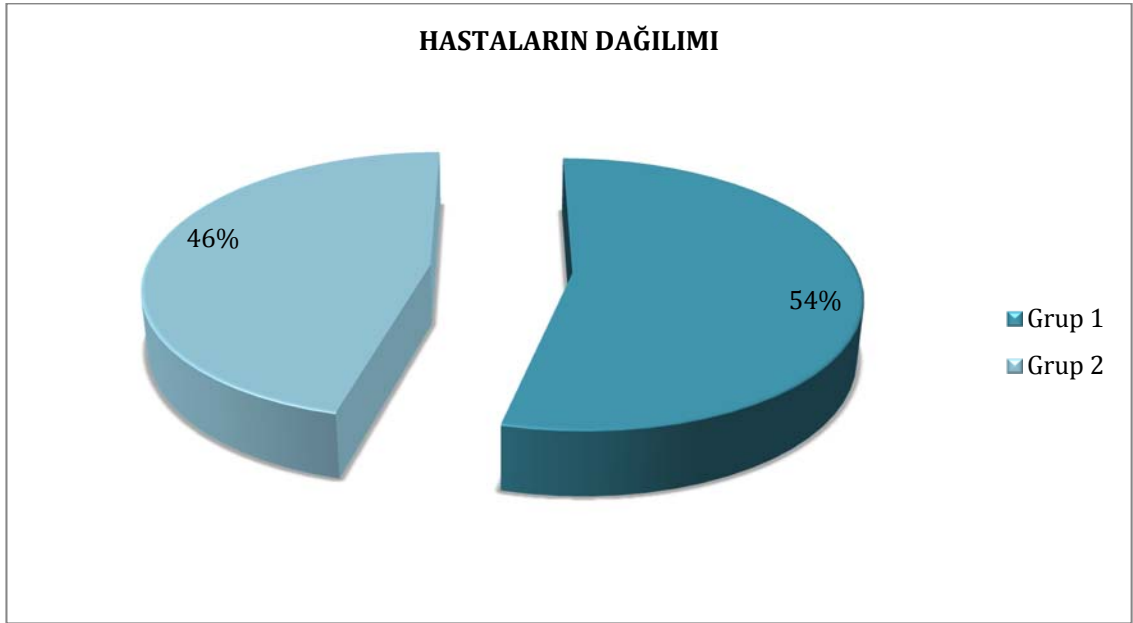
Note: All units in micrometers.



Şekil 3.2. Gangliyon Hücre Analiz Çıktısı

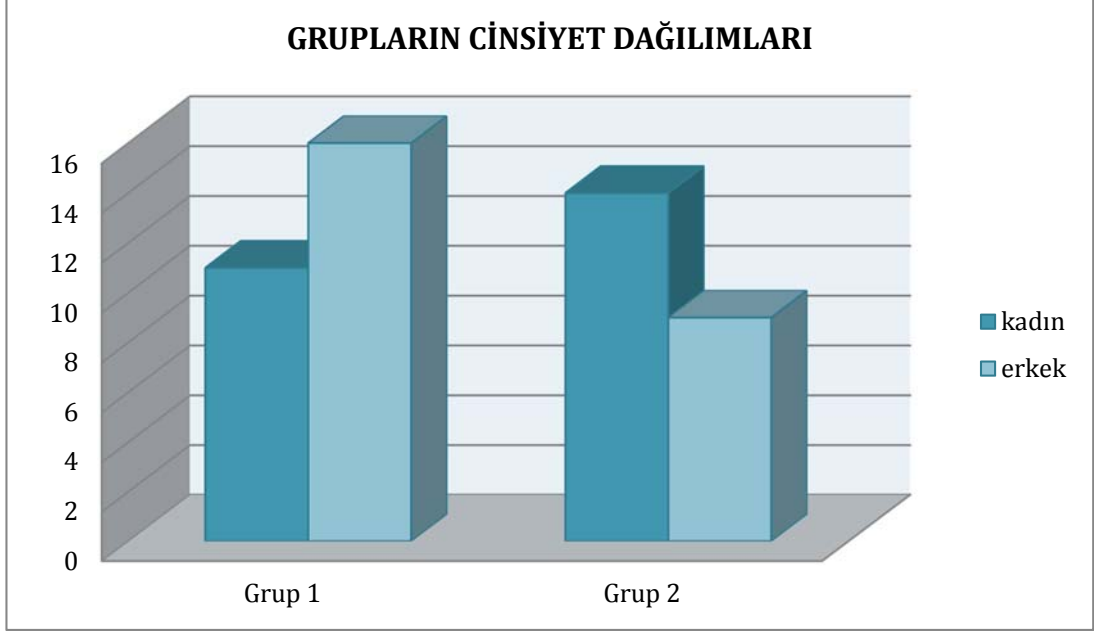
4. BULGULAR

Çalışmaya retrospektif olarak değerlendirilen, herediter retina distrofisi tanısı ile takip edilen, 10-79 yaş aralığında, 53 hastanın 106 gözü dahil edildi. Hastaların 27'sinde Retinitis pigmentosa, 23'ünde Stargardt hastalığı ve fundus flavimakulatus, 1'inde Familyal Dominant Drusen, 1'inde Bietti Kristalin Distrofi, 1'inde Konjenital Durağan Gece Körlüğü tanısı mevcuttu. Retinitis pigmentosa tanısı ile izlenen 27 hastanın 54 gözü Grup 1, Stargardt hastalığı ve fundus flavimakulatus tanısı ile izlenen 23 hastanın 46 gözü Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı (Şekil 4.1). Familyal Dominant Drusen, Bietti Kristalin Distrofi ve Konjenital Durağan Gece Körlüğü tanısı ile izlenen hastaların sayısının az olması nedeniyle hastalar gruplara dahil edilmedi.



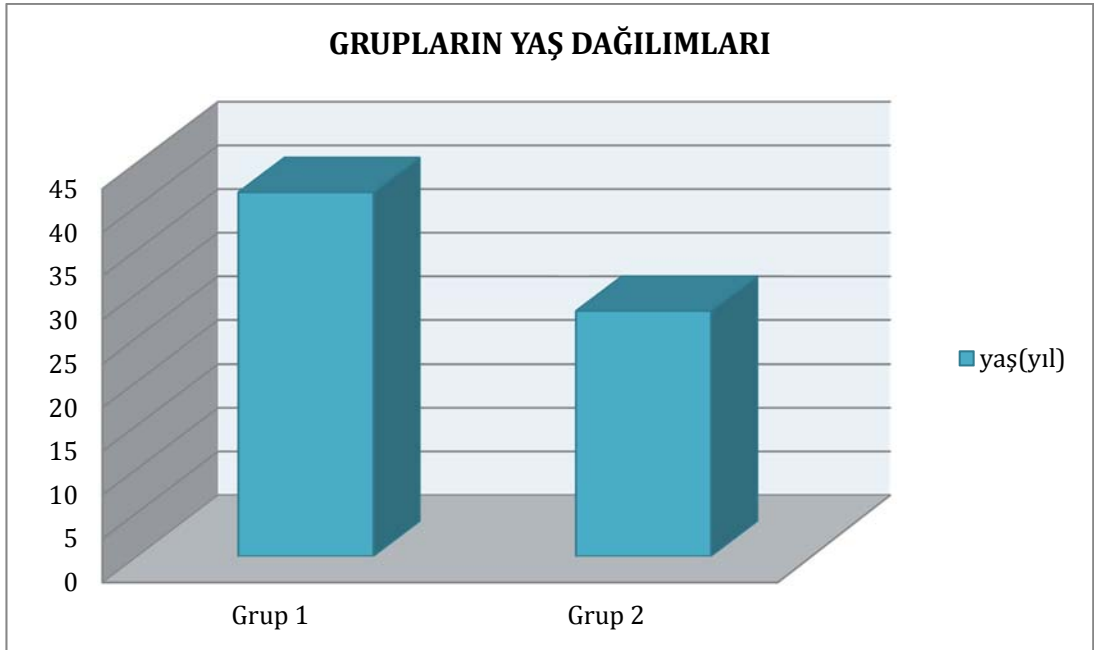
Şekil 4.1. Hastaların dağılımı (%)

Grup 1'deki hastaların 12'si (%44,4) kadın, 15'i (%55,6) erkek, Grup 2'deki hastaların 14'ü (%60,9) kadın, 9'u (%39,1) erkek idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Grupların cinsiyet dağılımı

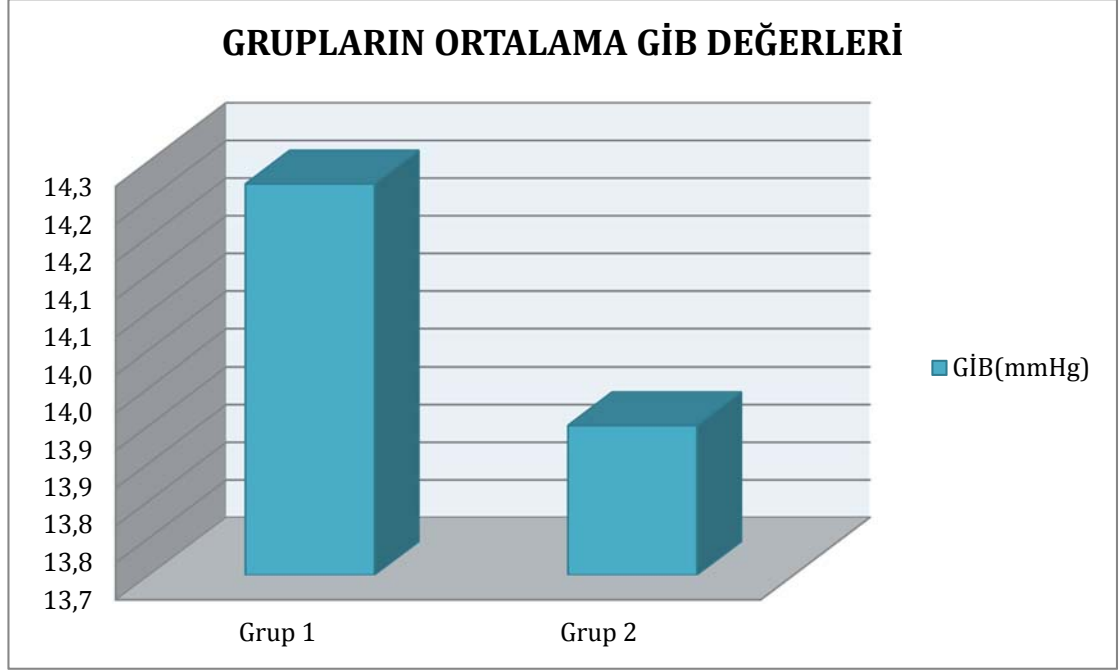
Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $41,66 \pm 19,77$ yıl olup hastalar 12 ile 79 yıl arasında, grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $28,00 \pm 10,37$ yıl olup hastalar 10 ile 46 yıl arasında idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Grupların yaş ortalamaları (yıl)

Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK ortalaması grup 1’de $0,49\pm 0,34$ ve grup 2’de $0,31\pm 0,26$ idi.

GİB değerlerinin ortalaması grup 1’de $14,22\pm 2,97$ mmHg, grup 2’de $13,97\pm 3,63$ mmHg idi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Grupların ortalama GİB değerleri (mmHg)

Grup 1’deki hastaların 1’inde (%3,7) HT öyküsü, 1’inde (%3,7) DM öyküsü, 4’ünde (%14,8) DM ve HT öyküsü, grup 2’deki hastaların 1’sinde (%4,3) HT öyküsü, 1’inde (%4,3) DM öyküsü mevcut idi. Grup 1’deki hastaların 21’inde (%77,8), grup 2’deki hastaların 21’inde (%91,3) herhangi bir sistemik hastalık öyküsü mevcut değildi.

Tablo 4.1. Hasta gruplarının demografik özellikleri ve muayene bulguları

HASTA GRUPLARI	Grup 1	Grup 2
Cinsiyet (K %)	44,4%	60,9%
Yaş ortalaması (yıl)	41,66±19,77	28,00±10,37
Göz içi basıncı (GİB)	14,22±2,97	13,97±3,63
Görme keskinliği (EİDGK)	0,49±0,34	0,31±0,26
Hipertansiyon Varlığı (%)	3,7%	4,3%
Diyabet Varlığı (%)	3,7%	4,3%
Diyabet ve Hipertansiyon Varlığı (%)	14,8%	0%

Gruplar arasında grupların ortalama, minimum ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlık değerleri incelendiğinde yapılan Kolmogrov-Smirnov testinde değerlerin normal dağılmadığı tespit edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen bu değerlerin bağımsız değişken sayısının >2 olması nedeniyle tüm segmentlerdeki değerler Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirildi.

Gruplar arasında GHT+IPT kalınlık ortalaması (GHT+IPT-ort) karşılaştırıldığında grup 1’de 51,14±16,77 µm (18-92 µm), grup 2’de 50,58±22,72 µm (10-102 µm) idi. Gruplar arasında GHT+IPT-ort kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,66$, $p>0.05$).

Gruplar arasında GHT+IPT kalınlığı minimum değerleri (GHT+IPT-min) karşılaştırıldığında grup 1’de 33,00±19,89 µm (0-89 µm), grup 2’de 33,54±25,25 µm (0-84 µm) idi. Gruplar arasında GHT+IPT-min kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,54$, $p>0.05$).

Gruplar arasında GHT+IPT-Temporal-Superior segment (GHT+IPT-TS) kalınlık ortalamaları grup 1’de 52,85±19,16 µm (30-95 µm), grup 2’de 51,28±23,88 µm

(8-105 µm) idi. Gruplar arasında GHT+IPT-TS kalınlık değerleri karşılaştırdığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,68, p>0.05$).

Gruplar arasında GHT+IPT-Superior segment (GHT+IPT-S) kalınlık ortalamaları grup 1’de $50,18\pm 18,75$ µm (10-86 µm), grup 2’de $123,06\pm 486,46$ µm (6-3347 µm) idi. Gruplar arasında GHT+IPT-TS kalınlık değerleri karşılaştırdığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,70, p>0.05$).

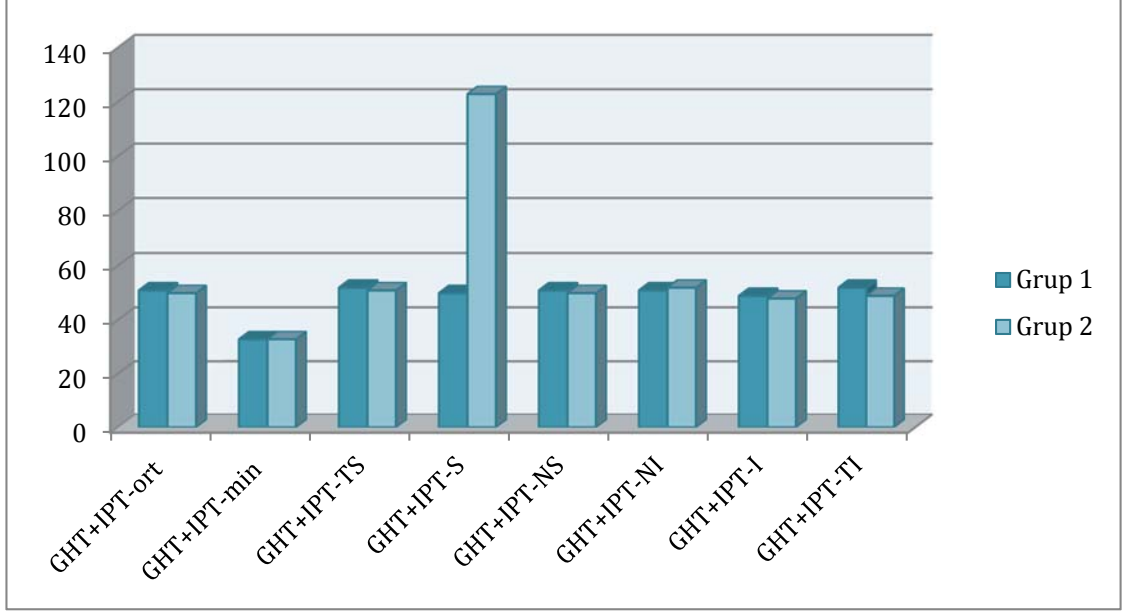
Gruplar arasında GHT+IPT-Nazal-Superior segment (GHT+IPT-NS) kalınlık ortalamaları grup 1’de $51,94\pm 21,37$ µm (11-95 µm), grup 2’de $50,45\pm 24,47$ µm (9-95 µm) idi. Gruplar arasında GHT+IPT-TS kalınlık değerleri karşılaştırdığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,67, p>0.05$).

Gruplar arasında GHT+IPT-Nazal-İnferior segment (GHT+IPT-NI) kalınlık ortalamaları grup 1’de $51,90\pm 19,89$ µm (23-99 µm), grup 2’de $52,69\pm 23,89$ µm (18-110 µm) idi. Gruplar arasında GHT+IPT-TS kalınlık değerleri karşılaştırdığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,93, p>0.05$).

Gruplar arasında GHT+IPT-İnferior segment (GHT+IPT-I) kalınlık ortalamaları grup 1’de $49,35\pm 16,34$ µm (15-89 µm), grup 2’de $48,28\pm 22,97$ µm (17-103 µm) idi. Gruplar arasında GHT+IPT-TS kalınlık değerleri karşılaştırdığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,49, p>0.05$).

Gruplar arasında GHT+IPT-Temporal-İnferior segment (GHT+IPT-TI) kalınlık ortalamaları grup 1’de $52,14\pm 19,44$ µm (17-93 µm), grup 2’de $49,36\pm 25,82$ µm (9-100 µm) idi. Gruplar arasında GHT+IPT-TS kalınlık değerleri karşılaştırdığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,36, p>0.05$).

Gruplar arası her bir segmentteki GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında GHT+IPT-S kalınlık ortalaması diğer segmentlere göre grup 2'deki hastalarda daha kalın idi (Tablo 4.2, Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grupların GHT+IPT-TS, GHT+IPT-S, GHT+IPT-NS, GHT+IPT-NI, GHT+IPT-I, GHT+IPT-TI değerlerinin ortalaması (µm)

Tablo 4.2. Grupların GHT+IPT ortalama, minimum ve 6 segmentteki ortalama değerleri

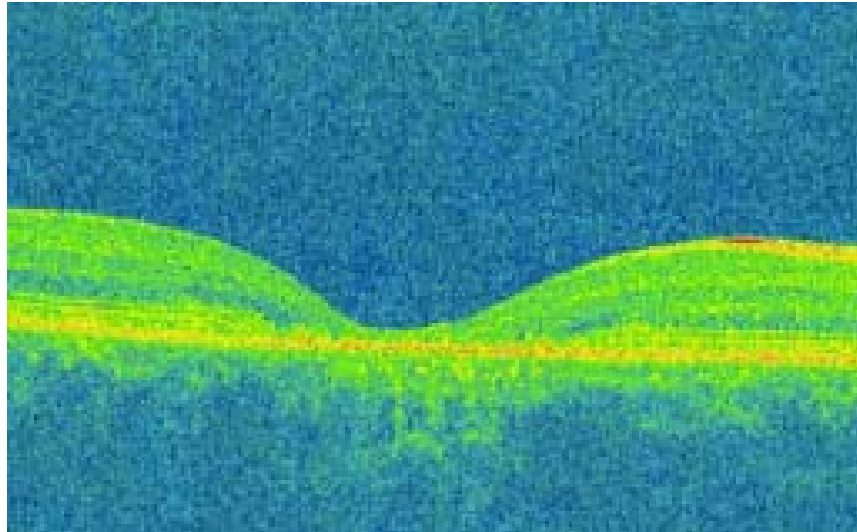
	Grup 1	Grup 2	p Değeri
GHT+IPT Ortalama	51,14±16,77	50,58±22,72	0,66*
GHT+IPT Minimum	33,00±19,89	33,54±25,25	0,54*
GHT+IPT-TS	52,85±19,16	51,28±23,88	0,68*
GHT+IPT-S	50,18±18,75	123,06±486,46	0,70*
GHT+IPT-NS	51,94±21,37	50,45±24,47	0,67*
GHT+IPT-NI	51,90±19,89	52,69±23,89	0,93*
GHT+IPT-I	49,35±16,34	Grup 2	0,49*
GHT+IPT-TI	52,14±19,44	50,58±22,72	0,36*

(*Kruskal-Wallis test)

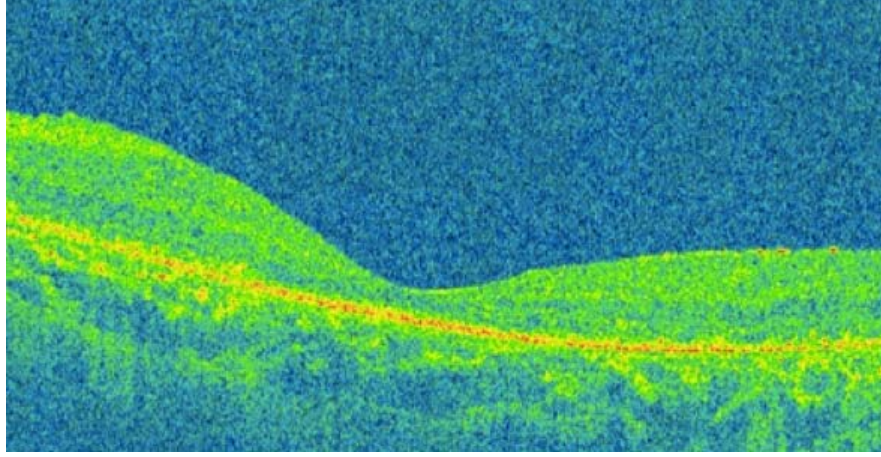
HT varlığı, DM varlığı ve HT ile DM'nin birlikte varlığı ile GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında sistemik hastalığı mevcut olan hastaların GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min, GHT+IPT-TS, GHT+IPT-S, GHT+IPT-NS, GHT+IPT-NI, GHT+IPT-I, GHT+IPT-NI kalınlık değerlerinde etkilenme saptanmamıştır ($p>0.05$).

Aizawa ve ark. (172) 163 RP'li hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların görme keskinliği ve santral fovea kalınlığı ile fotoreseptör iç ve dış segment (IS/OS) varlığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hastalar fotoreseptör tabaka bütünlüğüne göre 3 gruba ayrılmış. Fotoreseptör tabakada kesinti olan hastalar grade 1, anormal fotoreseptör tabakası mevcut hastalar grade 2, fotoreseptör tabakası normal olan hastalar grade 3 olarak sınıflandırılmış. Fotoreseptör tabaka bütünlüğü ile yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmazken görme keskinliği grade 3 hastalarda en yüksek, santral fovea kalınlığı grade 1 hastalarda en ince saptanmış.

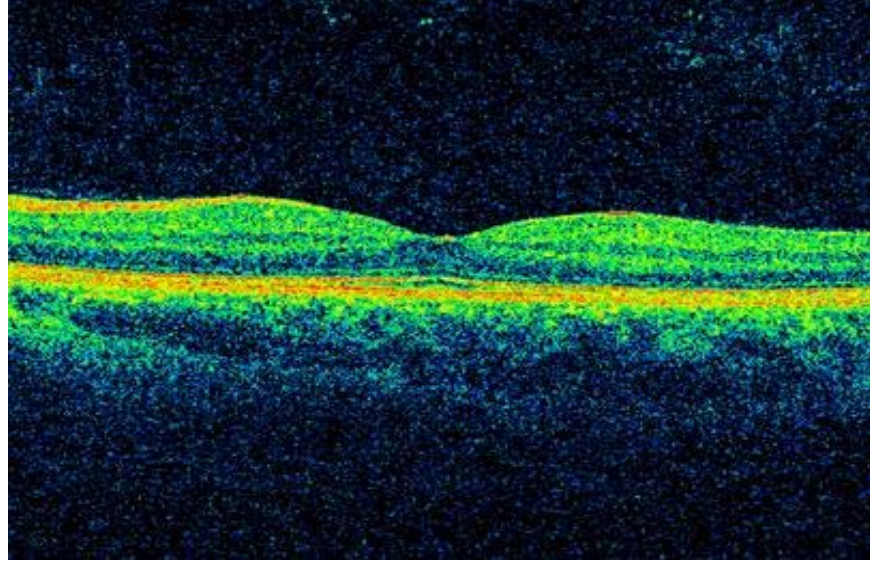
Çalışmamızda da Aizawa ve ark. (172) yaptıkları çalışma göz önüne alınarak benzer şekilde fotoreseptör tabakasında kesinti olan hastalar grade 1'e, anormal fotoreseptör tabakası mevcut hastalar grade 2'ye, fotoreseptör tabakası normal olan hastalar grade 3'e dahil edildi. Bu sınıflamaya göre grup 1'deki hastaların 14'ü (51,9%) grade 1, 2'si (7,4%) grade 2, 11'i (40,7%) grade 3, grup 2'deki hastaların 21'i (91,3%) grade 1, 1'i (4,3%) grade 2, 1'i (4,3%) grade 3 idi. Tüm hastalar göz önüne alındığında hastaların 35'i (66%) grade 1, 3'ü (5,7%) grade 2, 15'i (28,3%) grade 3 idi.



Şekil 4.6. Fotoreseptör iç/dış segment (IS/OS) tabakasında kesinti (Grade 1)



Şekil 4.7. Anormal fotoreseptör iç/dış segment (ıs/os) tabakası (Grade 2)



Şekil 4.8. Normal fotoreseptör iç/dış segment (ıs/os) tabakası (Grade 3)

Gruplar arasında grupların ortalama, minimum ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlık değerleri ile ıs/os tabaka bütünlüğü arasındaki ilişki, normal dağılım göstermeyen bu değerlerin bağımsız değişken sayısının >2 olması nedeniyle Kruskal-Wallis testi kullanılarak incelenmiştir.

GHT+IPT kalınlık ortalaması (GHT+IPT-ort) grade 1 hasta grubunda $48,67 \pm 19,23 \mu\text{m}$ (10-102 μm), grade 2 hasta grubunda $56,00 \pm 22,60 \mu\text{m}$ (38-85 μm), grade 3 hasta grubunda $61,86 \pm 21,17 \mu\text{m}$ (18-92 μm) idi. Grade 1,2 ve 3 hastalar ile GHT+IPT-ort kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde her 3

gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.015$, $p<0.05$). Grade 3'deki hastaların GHT+IPT-ort kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

GHT+IPT kalınlığı minimum değerleri (GHT+IPT-min) grade 1 hasta grubunda $29,60\pm 19,25$ μm (0-76 μm), grade 2 hasta grubunda $46,66\pm 26,81$ μm (25-84 μm), grade 3 hasta grubunda $48,26\pm 29,07$ μm (0-89 μm) idi. Grade 1,2 ve 3 hastalar ile GHT+IPT-min kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmiştir ($p=0.007$, $p<0.05$). Grade 3'deki hastaların GHT+IPT-min kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

GHT+IPT-TS kalınlık ortalamaları grade 1 hasta grubunda $49,47\pm 21,27$ μm (8-105 μm), grade 2 hasta grubunda $56,33\pm 22,77$ μm (25-84 μm), grade 3 hasta grubunda $64,23\pm 21,38$ μm (31-92 μm) idi. Grade 1,2 ve 3 hastalar ile GHT+IPT-TS kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.010$, $p<0.05$). Grade 3'deki hastaların GHT+IPT-min kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

GHT+IPT-S kalınlık ortalamaları grade 1 hasta grubunda $96,38\pm 394,67$ μm (6-3347 μm), grade 2 hasta grubunda $56,50\pm 23,30$ μm (40-89 μm), grade 3 hasta grubunda $59,76\pm 23,36$ μm (10-88 μm) idi. Grade 1,2 ve 3 hastalar ile GHT+IPT-S kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.028$, $p<0.05$). Grade 1'deki hastaların GHT+IPT-S kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

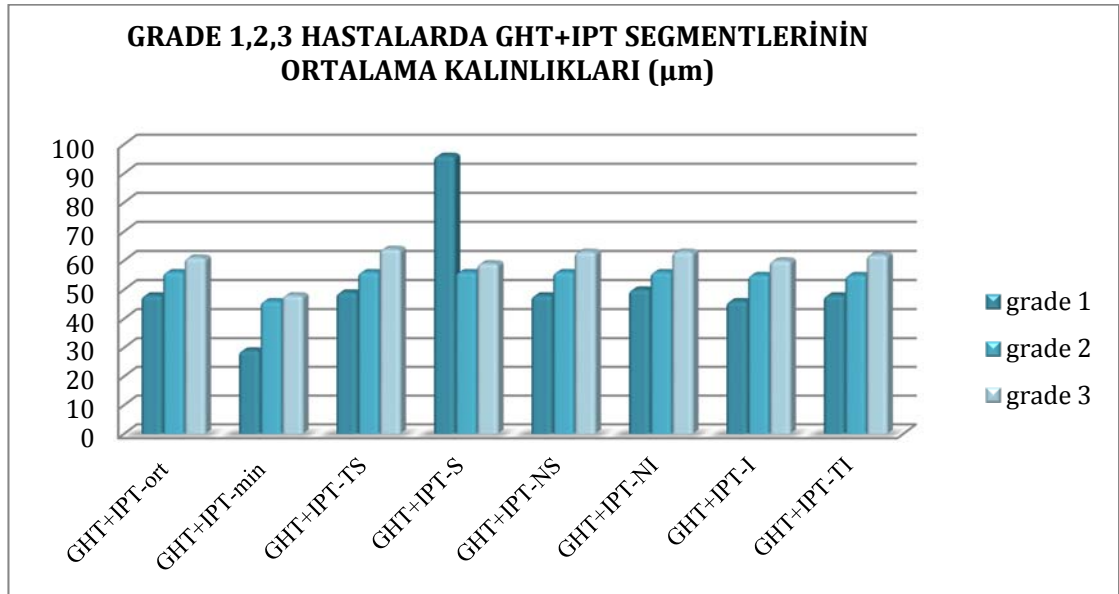
GHT+IPT-NS kalınlık ortalamaları grade 1 hasta grubunda $48,68\pm 22,72$ μm (9-95 μm), grade 2 hasta grubunda $56,83\pm 22,86$ μm (34-86 μm), grade 3 hasta grubunda $63,10\pm 23,17$ μm (15-97 μm) idi. Grade 1,2 ve 3 hastalar ile GHT+IPT-S kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.021$, $p<0.05$). Grade 3'deki hastaların GHT+IPT-NS kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

GHT+IPT-NI kalınlık ortalamaları grade 1 hasta grubunda $50,28\pm 21,80$ μm (13-110 μm), grade 2 hasta grubunda $56,33\pm 23,42$ μm (36-91 μm), grade 3 hasta grubunda

63,13±22,66 µm (26-99 µm) idi. Grade 1,2 ve 3 hastalar ile GHT+IPT-S kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.038$, $p<0.05$). Grade 3'deki hastaların GHT+IPT-NI kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

GHT+IPT-I kalınlık ortalamaları grade 1 hasta grubunda 46,34±18,80 µm (17-103 µm), grade 2 hasta grubunda 55,33±25,16 µm (36-88 µm), grade 3 hasta grubunda 60,13±20,99 µm (15-91 µm) idi. Grade 1,2 ve 3 hastalar ile GHT+IPT-I kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.012$, $p<0.05$). Grade 3'deki hastaların GHT+IPT-I kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

GHT+IPT-TI kalınlık ortalamaları grade 1 hasta grubunda 48,45±22,43 µm (9-100 µm), grade 2 hasta grubunda 55,16±23,97 µm (27-87 µm), grade 3 hasta grubunda 62,23±22,61 µm (17-91 µm) idi. Grade 1,2 ve 3 hastalar ile GHT+IPT-S kalınlık değerleri karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.015$, $p<0.05$). Grade 3'deki hastaların GHT+IPT-I kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.



Şekil 4.9. GHT+IPT segment kalınlıklarının, grade 1,2,3 hastalarda değerlendirilmesi

Gruplar arasında DLM varlığı değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların 32 gözünde (59,3%) DLM kesintisi, grup 2'deki hastaların 30 gözünde (%65,2) DLM kesintisi izlenmekte idi. Gruplar arasında DLM varlığı karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,053$, $p>0.05$).

Gruplar arasında İLM varlığı değerlendirildiğinde Grup 1'deki hastaların 11 gözünde (20,4%) İLM kesintisi, grup 2'deki hastaların 8 gözünde (%17,4) İLM kesintisi izlenmekte idi. Gruplar arasında İLM varlığı karşılaştırıldığında uygulanan Kruskal-Wallis testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,82$, $p>0.05$).

Hastaların İLM tabaka bütünlüğü ile GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında İLM kesintisi mevcut hastalar ile İLM tabaka bütünlüğü korunmuş hastalar arasında GHT+IPT-ort ($p=0.286$), GHT+IPT-min ($p=0.099$), GHT+IPT-TS ($p=0.058$), GHT+IPT-S ($p=0.183$), GHT+IPT-NS ($p=0.534$), GHT+IPT-NI ($p=0.403$), GHT+IPT-I ($p=0.333$), GHT+IPT-NI ($p=0.542$) segmentlerde uygulanan Mann-Whitney U GHT+IPT testinde kalınlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların DLM tabaka bütünlüğü ile GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında DLM kesintisi mevcut hastalar ile DLM tabaka bütünlüğü korunmuş hastalar arasında GHT+IPT-ort ($p=0.001$), GHT+IPT-min ($p=0.000$), GHT+IPT-TS ($p=0.000$), GHT+IPT-S ($p=0.001$), GHT+IPT-NS ($p=0.005$), GHT+IPT-NI ($p=0.003$), GHT+IPT-I ($p=0.000$), GHT+IPT-NI ($p=0.001$) segmentlerde uygulanan Mann-Whitney U testinde GHT+IPT kalınlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 4.3. OKT bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması

HASTA GRUPLARI	Grup 1 (%)	Grup 2 (%)
Grade 1	% 47,6	% 90
Grade 2	% 9,5	% 5
Grade 3	% 42,9	% 5
İLM Kesintisi	% 61,9	% 60
DLM Kesintisi	% 26,2	% 15

5. TARTIŞMA

En sık genetik körlük nedenlerinden biri olan kalıtsal retina dejenerasyonları ilk olarak 1855’li yılların başında Donders tarafından tanımlanmıştır (23). Günümüzde ise vakaların çoğunun genetik temele dayandığı ve apoptozis kaynaklı fotoreseptör hücre ölümünün olduğu anlaşılmıştır (24).

Bu grup hastalıkları genetik mutasyon ya da kalıtım paternine göre sınıflandırmak mümkün olabileceği gibi primer lezyonun anatomik lokalizasyonuna göre sınıflamak da mümkündür (6,7). Bu sayede morfolojik temele dayanan bir sınıflama ile distrofilerin klinik gidişi açısından öngöründe bulunulabilmektedir.

Elektrofizyolojik, klinik ve flöresein anjiyografik bulgulara dayanarak primer lezyonun anatomik lokalizasyonuna göre yapılan sınıflamada (4) hastalıklar şu şekilde sınıflandırılabilir: **Sinir lifi tabakası hastalıkları:** X-bağımlı juvenil retinoskizis, **Fotoreseptör ve Retina pigment epiteli hastalıkları:** Kon distrofi, Stargardt hastalığı, Perisantral-santral retinitis pigmentoza, Progresif atrofik maküler distrofi, **Retina pigment epiteli hastalıkları:** Vitelliform distrofi, Fundus flavimakulatus, Foveanın patern şekilli pigmenter distrofisi, Retina pigment epitelinin retiküler distrofisi (Sjörgeren hastalığı), Dominant Kistoid Maküler Distrofi, Benign Konsantrik Anuler Maküler Distrofi, Dominant Druzen, **Bruch membranı hastalıkları:** Psödoenflamatuvar maküler distrofi (Sorsby), Damarsı Çizgilenmeler (Angioid streaks), Yaşa bağlı makula distrofileri, Yüksek miyopi, **Koroidal Hastalıklar:** Santral (areolar) koroidal distrofi. Biz de çalışmamızda hastalıkları anatomik lokalizasyona göre değerlendirip, hastaları lezyon dışındaki diğer retinal tabakalarda oluşabilecek etkilenme açısından takip ettik.

Ruether ve ark. 23 Retinitis pigmentoza ve 22 Maküler distrofilili hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların klinik bulgularının dış retina tabakalarını ilgilendiriyor olmasına rağmen ileri dönemlerde iç retina katmanlarında da fonksiyonel ve yapısal değişimin olduğunu belirtmişlerdir (130).

Retinal dejenerasyona sahip insan ve hayvan gözlerinde yapılan çalışmalarda görme keskinliğinde azalma ve hastalık progresyonu ile uyumlu intraretinal tabakaların kalınlıklarında azalma ve fotoreseptör tabaka anormallikleri bildirilmiştir (131-135).

Fotoreseptör tabakadaki ve dış retina katmanlarındaki hasarın ön planda olduğu herediter retina distrofilerinde, hastalık progresyonu ile birlikte nöronlarda dejenerasyonun da görülebilmesi nedeniyle herediter retina distrofili hastalarda GHA önem kazanmaya başlamıştır.

Retina gangliyon hücreleri (RGH) fotoreseptör hücreler tarafından üretilen görsel bilginin beyine iletilmesini sağlayan hücrelerdir. Periferik retinada tek katlı dağılım gösterirken, makülada daha yoğun bulunmaktadır (136). RGH, gangliyon hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon hücre gövdesinden oluşan gangliyon hücre tabakası (GHT) ve gangliyon hücre dendritlerinden oluşan iç plexiform tabaka (IPT) olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Bu üç tabaka gangliyon hücre kompleksi (GHK) olarak adlandırılır (137). Maküler kalınlığın yaklaşık %30-35'i GHT ve RSLT aittir.

Retina tabakalarının kalınlık analizinde ve tabakaların segmentasyonunda OKT yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Ancak yapılan ölçümlerde GHT ve IPT arasında belirgin bir sınır olmadığından GHT'nin tek başına segmentasyonu çok zordur. Bu nedenle gangliyon hücre analizinde GHT kalınlığı yerine GHT+IPT kalınlığı kullanılmaktadır (128).

Chan ve ark. 37 sağlıklı birey ile SD-OKT ve UHR-OKT gibi OKT sistemlerini kullanarak yaptığı çalışmada, dış retinal kompleksi (DRK) de içeren intraretinal tabakalar segmente edilerek analiz edilmiş. Segmentasyon algoritması kullanılarak DRK kalınlığı ölçülmüş. Bu sayede fotoreseptör tabakayı hedef alan çeşitli tedavi modalitelerinin etkinliğine karar verilmesinde DRK değerlerinin objektif parametreler sunduğu belirtilmiştir (138).

Santos ve ark. histopatolojik olarak 21 Retinitis pigmentozalı ve yaş uyumlu 19 sağlıklı birey gözü ile yaptıkları çalışmada gözlerin makula kesitleri analiz edilmiş. RP'li gözler orta ve ciddi olarak 2 gruba ayrılarak 100 µm aralıklarla foveadan 1500 µm uzaklığa kadar olan bölümde DNT, İNT ve GHT nükleusları sayılmış. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında orta ve ciddi RP'li hastalarda DNT ve GHT'de anlamlı azalma saptanmış. Buna rağmen ciddi RP'li hasta grubunda GHT'nin %30 oranında korunduğu görülmüş. Benzer şekilde orta ve ciddi RP'li hasta gruplarında INT sırasıyla %78 ve %88 oranında korunduğu görülmüş. Elde edilen sonuçlar RP'li hastalarda retina transplantasyonu ve retinal protez implantasyonu gibi güncel tedavi yöntemlerinin,

fotoreseptör hücre ölümünden sonra korunan gangliyon hücrelerine ihtiyaç duyduğunu desteklemektedir (139).

Stone ve ark. 11'i OD, 9'u X'e bağlı ve 21'i basit olmak üzere toplam 41 RP'li hasta ve yaş uyumlu 20 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada makula kesitleri analiz edilerek fotoreseptör hücre ölümüne ikincil gangliyon hücrelerindeki transnöral dejenerasyon araştırılmış. 100 µm aralıklarla foveadan 1500 µm uzaklığa kadar olan makula kesitlerinde fotoreseptör hücre ve gangliyon hücre tabakasındaki hücreler sayılmış ve gruplar birbirleriyle karşılaştırılmış. Her bir gruptaki fotoreseptör hücre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı. OD RP ve XBRP'li hasta retinalarında 700-1500 µm arasındaki ortalama gangliyon hücre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış iken, basit RP'li hasta grubunda 1000-1500 µm arasındaki ortalama gangliyon hücre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmaktaydı. 700-1500 µm arasındaki fotoreseptör ve gangliyon hücre sayısı değerlerinin transnöral gangliyon hücre dejenerasyonu ile uyumlu olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma, görme seviyesinin artırılmasını amaçlayan fotoreseptörlerin stimüle edilmesi ve transplantasyonunu içeren güncel tedavi yöntemlerinin, gangliyon hücrelerine ihtiyaç duyduğu varsayımını desteklemektedir (140).

Rodopsin mutasyonu taşıyan P23H rat retinalarında RGH sayısı ve gecikmiş RGC ölümü ile ilgili yapılan çalışmada RGH kaybının mevcut distrofiye mi yoksa vasküler yada aksonal hasara ikincil mi geliştiği araştırılmış. Homozigot P23H ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RPE ile Bruch membranı arasında görülmeye başlanan tortuöz kompleksler ve bazı kan damarlarının bu kompleksleri birleştirecek şekilde retinada vertikal şekilde dizilim gösterdiği gözlenmiştir. Sonuç olarak iç retinal damarlar ile bağlantılı bu damarların, RPE yüzeyinden iç retinal tabakalara doğru hareket ettiği ve RGC aksonlarına güç uygulayarak RGC aksonlarında distorsiyona neden olduğu belirtilmiştir (141).

Newman ve ark. dış retinal tabakalarının etkilendiği kon-rod distrofi, rod-kon distrofi, Stargardt distrofi, fundus flavimaculatus, vitelliform maküler distrofi ve Leber'in konjenital amarozi olan hasta gruplarındaki RSLT kaybını araştırdıkları çalışmada fokal ya da diffüz olarak tüm gruplarda RSLT etkilenme saptanmıştır. Bu etkilenmenin transsinaptik dejenerasyon ile ilgili olduğu, amakrin, bipolar ve müller hücreleri gibi diğer retinal hücrelerin de etkilenebileceği vurgulanmıştır (142).

FD-OKT ile yapılan bir çalışmada 3'ü RP, 2'si Kon-rod distofi ve 2'si Stargardt distrofisi olmak üzere toplam 7 retinal distrofilili hasta ile yaş uyumlu 7 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların IRL (iç retinal tabaka), ORL (dış retinal tabaka), RT (retina kalınlığı) ölçümleri yapılmış. Kontrol grubuna göre hasta grupta maküler IRL'de minimal azalma saptanırken, maküler ORL'de ciddi azalma saptanmış (143).

Hereditör retina distrofilerinde olduğu gibi retina gangliyon hücre kaybı ile seyreden diğer bir hastalık glokomdur. Nörodejeneratif hastalık olan glokomda, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasında yapısal değişiklik ve görme alanı kaybı görülmektedir. Glokomda gangliyon hücre kaybı öncelikle foveayı çevreleyen zonda görülmektedir. Bu bölge içerdiği yüksek hücre yoğunluğu nedeniyle erken hücre kaybını saptamak için ideal bölge olarak görülmektedir (137).

Yapılan bazı çalışmalarda glokomlu hastaların alınan OKT görüntülerinden RSLT, GHT, IPT kalınlık haritalarına ulaşılabilmıştır (144). GHK ölçümlerinin erken glokomda peripapiller RSLT parametrelerine üstün olduğunu, orta ve ileri glokomda ise karşılaştırılabilir tanısal değeri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (129,145). Çalışmamıza dahil edilen hastaların glokomatöz optik sinir hasarı yoktu. Gruplar arasında GİB değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $41,66 \pm 19,77$ yıl olup hastalar 12 ile 79 yıl arasında, grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $28,00 \pm 10,37$ olup hastalar 10 ile 46 yıl arasında olup gruplar arasında GHT+IPT-TS kalınlık ortalamaları grup 1'de $52,85 \pm 19,16$ μm (30-95 μm), grup 2'de $51,28 \pm 23,88$ μm (8-105 μm), GHT+IPT-S kalınlık ortalamaları grup 1'de $50,18 \pm 18,75$ μm (10-86 μm), grup 2'de $123,06 \pm 486,46$ μm (6-3347 μm), GHT+IPT-NS kalınlık ortalamaları grup 1'de $51,94 \pm 21,37$ μm (11-95 μm), grup 2'de $50,45 \pm 24,47$ μm (9-95 μm), GHT+IPT-NI kalınlık ortalamaları grup 1'de $51,90 \pm 19,89$ μm (23-99 μm), grup 2'de $52,69 \pm 23,89$ μm (18-110 μm), GHT+IPT-I kalınlık ortalamaları grup 1'de $49,35 \pm 16,34$ μm (15-89 μm), grup 2'de $48,28 \pm 22,97$ μm (17-103 μm), GHT+IPT-TI kalınlık ortalamaları grup 1'de $52,14 \pm 19,44$ μm (17-93 μm), grup 2'de $49,36 \pm 25,82$ μm (9-100 μm) olup tüm hastaların GHT+IPT-ort kalınlığı $52,82 \pm 20,65$ μm (10-102 μm) ve GHT+IPT-min kalınlığı $35,84 \pm 24,25$ μm (0-89) idi.

Yapılan histopatolojik çalışmalarda (146,147) ve sağlıklı bireylerdeki HD-OKT çalışmalarında (146-151) artan yaşla GHT’de ki inceme arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda GHT+IPT kalınlığı ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gruplar arasında GHT+IPT-ort, GHT+IPT- min ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlık ortalamaları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Gruplar arası herbir segmentteki GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında ise GHT+IPT kalınlık değerlerinde azalma gözlenirken, GHT+IPT-S kalınlık ortalaması diğer segmentlere göre Grup 2’de daha kalın idi.

Retina gangliyon hücrelerinde morfolojik değişikliklerin görüldüğü hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar, retinopati gelişimine eşlik eden görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, her iki grup hastalıkta da RGH dendrit sayısında azalma olduğu saptanmıştır (152).

Tham ve ark. hipertansif retinopati bulgularının mevcut olduğu gözlerde GHT+IPT’nin daha ince olduğunu tespit etmiştir (153). Retinal venöz tortiositenin artmasının doku perfüzyonunu bozarak gangliyon hücrelerinde dejeneratif değişikliğe neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda Grup 1’deki hastaların 1’inde (%3,7) HT öyküsü, 1’inde (%3,7) DM öyküsü, 4’ünde (%14,8) DM ve HT öyküsü, grup 2’deki hastaların 1’sinde (%4,3) HT öyküsü, 1’inde (%4,3) DM öyküsü mevcut idi. Grup 1’deki hastaların 21’inde (%77,8), grup 2’deki hastaların 21’inde (%91,3) herhangi bir sistemik hastalık öyküsü mevcut değildi. HT varlığı, DM varlığı ve HT ile DM’nin birlikte varlığı ile GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında sistemik hastalığı mevcut olan hastaların GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki kalınlık değerlerinde etkilenme saptanmamıştır ($p>0.05$).

Gangliyon hücre harabiyeti ile sonuçlansa da fotoreseptör hücre ölümünden sonra gangliyon hücrelerinin bir kısmının korunduğu retina distrofilerinde retinal protezler gibi geleceğe ışık tutan tedavi yöntemleri ile görmenin artırılması amaçlanmaktadır (32).

Görme kaybı gelişen hastalarda iç retina katmanlarının elektriksel uyarımı sonucu görmede artış sağlanması amacıyla geliştirilmiş sistemler retinal protezler olarak

bilinmektedir. Bu amaçla geliştirilmiş birden çok protez sistemi ve işleyiş mekanizması bulunmaktadır (154).

Argus II retinal protez sistemi bir gözlük, bir video kamera, bir video işlemcisi ve epiretinal implanttan (60 elektrotlu) oluşan, en gelişmiş protez sistemi olan FDA onayı almış tek sistemdir. Protez uygulanan hastalarda görme keskinliğinde artış, ışığın değişik paternlerini algılama, objelerin lokalizasyonu, kapı-pencere lokalizasyonu, açık-koyu renkli giysi ayrımı, yaya geçitlerinde rahatlıkla yürüyebilme ve engellere çarpılmama, oryantasyon ve mobilite kolaylığı sağlanmıştır (154,155).

Rizzo ve ark. Argus II retinal protez implantasyonunu takiben görme alanındaki değişimleri gözlemlediği çalışmada, 36 yaşında RP tanısı mevcut olan bir hastanın sağ gözüne Argus II retinal protez sistemi implante edilmiş. Preoperatif görme keskinliği her iki gözde persepsiyon seviyesinde olup hastaya preoperative Goldmann tüm alan görme alanı testi yapılmış. Argus II retinal protez sistemi implantasyonunu takiben 12, 18 ve 24.ay da görme alanı testi tekrarlanmış. Yapılan preoperatif görme alanı testinde V/4 stimulusunu görülemiyorken, postoperatif 12 ay. kontrolünde temporal-inferior bölgede V/4 hedefi algılanabilmiş (155).

Retinal distrofilerde gangliyon hücrelerinin korunuyor olması günümüzde melanopsin eksprese eden retina gangliyon hücrelerinin (mRGH) (156) ortaya çıkması ile daha da önemli hale gelmiştir. mRGH, rod ve kon hücrelerinden sonra 3. fotoreseptör hücre olarak bilinmektedir.

Melanopsin intrinsik fotosensitif retina gangliyon hücrelerinin (ipRGCs) yapısında bulunan fotopigmenttir (157). 5 farklı tipte (M1-M5) ipRGCs bulunmaktadır (157,158). Quattrochi ve ark. 2013 yılında 6. tip ipRGC bulmuştur (160). Bu hücreler beyinde görüntü oluşumu ile ilgili merkezlere ileti göndermenin yanı sıra, sirkadyen ritim, pupiller ışık refleksi, uyku/uyanıklık döngüsü, davranış kontrolü, duygudurum değişiklikleri, kan basıncı değişiklikleri, hormonal kontrol gibi görüntü oluşumu dışında bir çok merkeze de ileti göndermektedir (160,161).

Yapılan bir çalışmada, rod ve kon fotoreseptör harabiyeti olan farelerde görme fonksiyonunda kayıp mevcut olup ipRGCs'lerin uyarımı ile görme keskinliğinde rod ve kon fotoreseptör hücreleri kadar hızlı ve net bir görüntü sağlanmasa da, düşük bir görme keskinliği elde edilebileceği vurgulanmıştır (161).

Bu nedenle fotoreseptör tabakadaki ve dış retina katmanlarındaki hasarın ön planda olduğu herediter retina distrofilerinde GHT ölçümü yapılamasa bile mRGH uyarımı sonucu düşük seviyede de olsa görme keskinliği elde edilebileceği düşüncesi mRGH'lerin bu hastaların tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan tüm araştırmalar göz önüne alınarak çalışmamızda, Rod-Kon Distrofisi ve Stargardt Hastalığı ve Fundus Flavimakulatus tanısı ile izlenen hastalarda GHT'sının durumunu ve gelecekte kullanılacak tedavi yöntemlerindeki etkinliğini araştırdık. Sonuç olarak şunu farkettiler ki, herediter retina distrofisi tanısı mevcut olan hastalarda GHT'sındaki hasar doğrudan fotoreseptör iç/dış segment hasarı ile ilişkili iken, DLM ve İLM hasarı ile ilişkili değildi. Buna rağmen, fotoreseptör hücre ölümünden sonra gangliyon hücrelerinin bir kısmının korunuyor olması retina transplantasyonu ve retinal protezler gibi geleceğe ışık tutan tedavi yöntemlerinin yanı sıra mRGH'lerin bulunması ile hastalarda görme fonksiyonunun kazanılmaya çalışılması gelecek için önemli yeniliklerden biri olacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmaya retrospektif olarak değerlendirilen, herediter retina distrofisi tanısı ile takip edilen, 10-79 yaş aralığında, 53 hastanın 106 gözü dahil edildi. Hastaların 27'sinde Retinitis pigmentosa, 23'ünde Stargardt hastalığı ve fundus flavimakulatus, 1'inde Familyal Dominant Drusen, 1'inde Bietti Kristalin Distrofi, 1'inde Konjenital Durağan Gece Körlüğü tanısı mevcuttu. Retinitis pigmentosa tanısı ile izlenen 27 hastanın 54 gözü Grup 1, Stargardt hastalığı ve fundus flavimakulatus tanısı ile izlenen 23 hastanın 46 gözü Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı (Şekil 4.1). Familyal Dominant Drusen, Bietti Kristalin Distrofi ve Konjenital Durağan Gece Körlüğü tanısı ile izlenen hastaların sayısının az olması nedeniyle hastalar gruplara dahil edilmedi. Sonuçlarımız şu şekilde sıralanabilir:

1. Gruplar arasında cinsiyet, GİB dağılımları, DM varlığı, HT varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi.
2. Gruplar arasında yaş ile GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve tüm segmentlerdeki GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında yaşa bağlı GHT+IPT kalınlıklarında anlamlı fark tespit edilmedi.
3. HT öyküsü mevcut olan hastaların GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki kalınlık değerlerinde etkilenme açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
4. DM öyküsü mevcut olan hastaların GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki kalınlık değerlerinde etkilenme açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
5. Gruplar arası herbir segmentteki GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında GHT+IPT kalınlık değerlerinde azalma gözlenirken, GHT+IPT-S kalınlık ortalaması diğer segmentlere göre Grup 2'de daha kalın idi.
6. Grade 1, grade 2 ve grade 3'de ki hastalar GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlık değerleri açısından karşılaştırıldığında her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir

($p=0.015$, $p<0.05$). Grade 3'deki hastaların GHT+IPT-ort kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır. Grade 1'deki hastaların GHT+IPT-S kalınlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

7. Hastaların İLM bütünlüğü ile GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında İLM kesintisi mevcut hastalar ile İLM tabaka bütünlüğü korunmuş hastalar arasında kalınlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
8. Hastaların DLM bütünlüğü ile GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında DLM kesintisi mevcut hastalar ile DLM tabaka bütünlüğü korunmuş hastalar arasında kalınlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

7. ÖZET

Hereditör Retina Distrofili Hastalarda Optik Koherens Tomografi Bulguları ve Gangliyon Hücre Tabakasının Değerlendirilmesi

Amaç: Hereditör retina distrofili hastaların OKT ile elde edilen gangliyon hücre analizlerini (GHA) değerlendirmek, retina katmanlarında oluşan değişiklikleri saptamak ve bu sonuçlara göre güncel ve gelecekte kullanılacak tedavi yöntemlerinin retinal distrofili hastalardaki etkinliği hakkında çeşitli öngörülerde bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul onayı alınmasını takiben Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında hereditör retina distrofisi tanısı ile takip edilen 53 hastanın 106 gözü retrospektif olarak tarandı.

Detaylı oftalmoskopik muayenenin ardından çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Cirrus HD-OKT ile maküla incelemesi (maküler küp 512x218) yapıldı. GHT+IPT kalınlık değerleri ortalama, minimum ve temporal-superior, superior, nazal-superior, nazal-inferior, inferior ve temporal-inferior olmak üzere 6 segmentte değerlendirildi. 6.0 yazılım versiyonu kullanılarak gangliyon hücre analizi (GHA) kalınlıkları analiz edildi ve cihazın dahili normatif veritabanı ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya retrospektif olarak değerlendirilen, hereditör retina distrofisi tanısı ile takip edilen, 10-79 yaş aralığında, 53 hastanın 106 gözü dahil edildi. Retinitis pigmentosa tanısı ile izlenen 27 hastanın 54 gözü Grup 1, Stargardt hastalığı ve fundus flavimakulatus tanısı ile izlenen 23 hastanın 46 gözü Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı. Familial Dominant Drusen, Bietti Kristalin Distrofi ve Konjenital Durağan Gece Körlüğü tanısı ile izlenen hastaların sayısının az olması nedeniyle hastalar gruplara dahil edilmedi.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, GİB ve sistemik hastalık varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi. Hastaların yaş dağılım aralığının geniş olmasından nedeniyle gruplar arasında karşılaştırma yapılmadı.

Gruplar arasında GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki kalınlık değerleri karşılaştırıldığında GHT+IPT kalınlık değerlerinde azalma gözlenirken, GHT+IPT-S kalınlık ortalaması diğer segmentlere göre Grup 2'de daha kalın idi.

Grade 1, grade 2 ve grade 3'de ki hastalar GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlık değerleri açısından karşılaştırıldığında her 3 gradedeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.015$, $p<0.05$).

Hastaların İLM ve DLM bütünlüğü ile GHT+IPT kalınlık değerleri karşılaştırıldığında İLM kesintisi mevcut olan hastalar ile İLM bütünlüğü korunmuş hastalar arasında kalınlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ($p>0.05$), DLM kesintisi mevcut hastalar ile DLM bütünlüğü korunmuş hastalar arasında kalınlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç: Bu alışma, dış retinal katmanlarda ilerleyici dejenerasyon ve fonksiyon kaybı ile karakterize hastalıklar olan herediter retina distrofili hastalarda dış retina tabakalarında etkilenmenin yanısıra, iç retina katmanlarında da etkilenmenin olabileceğini ve dolayısıyla GHT+IPT kalınlığında azalma görülebileceğini göstermiştir. Buna rağmen fotoreseptör hücre ölümünden sonra gangliyon hücrelerinin bir kısmının korunuyor olması retina transplantasyonu ve retinal protezler gibi geleceğe ışık tutan tedavi yöntemlerinin kullanımını ve gözdeki 3. fotoreseptör hücre olan mRGH'lerinin bulunması ile hasta retinalardaki görmenin arttırılması amalanabilmektedir.

8. SUMMARY

Optical Coherence Tomography Sign in Hereditary Retinal Dystrophy Patients and Evaluation of Ganglion Cell Layer

Aim: To evaluate the Ganglion Cell Analysis (GCA) which is obtained with OCT of patients with hereditary retinal dystrophy, to determine the changes that are occurring in retinal layers and to make predictions according to these results, about the efficiency of the current and the future treatments on the patients with retinal dystrophy.

Material and Methods: One hundred six eyes of 53 patients who were diagnosed with hereditary retinal dystrophy and were being monitored, were scanned retrospectively; in Ufuk University, Faculty of Medicine, Ophthalmology Clinic, between 2012 January and 2014 January, following the approval of the Research Ethical Committee of Ufuk University, Faculty of Medicine.

After detailed ophthalmic examination, all patients underwent 512x128 macular cube analysis using the Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Software version 6.0 of the GCA algorithm (Carl Zeiss Meditec) is used to process the data and macular GCIPL thickness values were evaluated as average, minimum (min), temporal-superior (TS), superior (S), nasal-superior (NS), nasal-inferior (NI), inferior (I), temporal-inferior (TI) and results were compared between groups.

Results: One hundred six eyes of 53 hereditary retinal dystrophy patients, who are between ages 10-79, evaluated as retrospectively. Patients were separated into two groups: fifty four eyes of 27 Retinitis pigmentosa patient were group 1 and 46 eyes of 23 Stargardt disease and fundus flavimaculatus patient were group 2. Patients who were monitored with the diagnose of Familial Dominant Drusen, Bietti's Crystalline Dystrophy and Congenital Stationary Night Blindness were not included in groups because the number of patients with these diagnoses were low in number.

There are no significant differences between the groups in sex, intraocular pressure and presence of systemic diseases ($p>0.05$). Due to the broadness of the distribution interval of the ages of the patients, a comparison were not made between groups.

The thickness of GCIPL-average, GCIPL-min and six segments are measured and results were compared between groups. GCIPL thickness values were decreased in two groups and also GCIPL-S thickness was thicker than other groups.

There is a statistically significant difference between the patients of 3 grades when the patients in Grade 1, Grade 2 and Grade 3 were compared in means of GCIPL thickness values as GCIPL-average, GCIPL-min and six segments ($p=0.015$, $p<0.05$).

There is no statistically significant difference between the thickness values of patients with interrupted ILM layer integrity and patients with intact ILM layer integrity when the ILM and ELM layer integrity and GHT+IPT thickness values are compared ($p>0.05$), there is a statistically significant difference between the thickness values of the patients with interrupted ELM layer integrity and the patients with intact ELM layer integrity ($p<0.05$).

Conclusion: This study has shown that; alongside the effects on outer retinal layers, patients who have hereditary retinal dystrophy that is characterized with progressive degeneration in outer retinal layers and loss of function, there can also be effects on inner retina layers and thus reduction in the thickness of GCIPL can be observed.

Nevertheless, some part of the ganglion cells are preserved after the death of photoreceptor cell death. So, recent developing treatment modalities including gene therapy, retinal transplantation, retinal prosthesis and the invention of mRGH cells which are the third photoreceptor cell in the eye can be aimed to increase the visual acuity in hereditary retinal dystrophy patients.

9. KAYNAKLAR

1. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:7.
2. Liutkevičiene R, Lesauskaite V, Ašmoniene V, Gelžinis A, Žaliūniene D, Jašinskas V. Inherited macular dystrophies and differential diagnostics. *Medicana (Kaunas)* 2012;48 (9):485-95
3. Özdek Ş. Retina Distrofileri. *Ret-Vit.*2010;18: Özel Sayı 125-13
4. Gürelik G. Hereditary Macular Dystrophies *Ret-vit* 2008;165-181
5. Deutman AF, Hoyng CB: Macular dystrophies. Chapter 70: In *Retina*; Ed Ryan SJ, 2001, Mosby.
6. Kenneth G Noble. Hereditary Macular Dystrophies: Chapter 60
7. Deutman AF, Hoyng CB: Macular Dystrophies.Chapter 70: In *Retina*; Ed Ryan SJ, 2001,Mosby
8. Nentwich MM, Rudolph G. Hereditary retinal eye diseases in childhood and youth affecting the central retina. *Oman Journal of Ophthalmology* 2013;Vol. 6, No. 3
9. Pichi F, Morara M, Veronese C, Nucci P, Ciardella PA. Multimodal Imaging in Hereditary Retinal Diseases. *Journal of Ophthalmology* 2013
10. Wilkin AJ, Ko HT,Fujimoto GJ, Chan A, Drexler W, Schuman SJ, Reichel E, Duker SJ. Ultra-high Resolution Optical Coherence Tomography Assessment of Photoreceptors in Retinitis Pigmentosa and Related Diseases. *American Journal of Ophthalmology* 2006;Vol;142,No.6
11. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi. *İstanbul Retina Enstitüsü* 2015: 233-271
12. Schubert HD. Structure of the neural retina. In: Yanoff M, Duker J., Editors *Ophthalmology*. Fourth Edition, 2014:419-423

13. Ergin M. Retina Anatomisi ve Fizyolojisi. In: Tıbbi Retina, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Epsilon; 2009:1-8
14. Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezisi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejenerasyonları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, eds: Temel Göz Hastalıkları, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011;513-536
15. Marmor MF: Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium. In Marmor MF, Wolfensberger TJ (eds): The Retinal Pigment Epithelium. New York: Oxford University Press, 1998:3-9
16. Eldred GE: Lipofuscin and other lysosomal storage deposits in the retinal pigment epithelium. In Marmor MR, Wolfensberger TJ (eds): The Retinal Pigment Epithelium. New York: Oxford University Press, 1998:651-668
17. Hogan MI; Alvarado JA, Wedell JE. Histology of the human eye. Philadelphia: WB Saunders; 1971: 491-8.
18. Krebs W; Krebs S. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. Am J Anat 1989 (3); 184: 225-36.
19. Fine BS; Yanoff M. Ocular histology. A text and atlas New York: Harper & Row; 1979; 111-24.
20. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, Tıbbi Retina, Bölüm 44, Diffüz fotoreseptör distrofileri 2009 Epsilon Yayıncılık Bilgisayar San ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul s.421-432.
21. Martínez-Mir A, Paloma E, Allikmets R, ve ark. Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. Nat Genet 1998;18:11-2.
22. Gedik Ş, Gönül Ş. Kalıtsal diffüz retinal dejenerasyonlar ve maküler distrofiler. Selçuk Pediatri 2014;1 (4):332-337

23. Donders F. Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. 2. Pigmentbildung in der Netzhaut. *Arc Ophthalmol* 1857;3:139-65
24. Nettleship E. On retinitis pigmentosa and allied diseases. *R Lond Ophthalmol Hosp Rep* 1907; (17):1-56
25. Bitirgen G, Kerimoğlu H. Herediter fundus distrofileri. In: Kanski JJ, Bowling B. *Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım*. Yedinci Baskı, 2011:648-685.
26. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arc Ophthalmol* 2007;125 (2):151-8
27. Cukras AC, Zein MW, Carusa RC, Sieving AP. Progressive and Stationary inherited retinal degeneration. In: Yanoff M, Duker J., Editors *Ophthalmology*. Fourth Edition, 2014:480-490
28. Telander GD, Small WK. Macular dystrophies. In: Yanoff M, Duker J., Editors *Ophthalmology*. Fourth Edition, 2014:491-501.
29. Hamel, C.P. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2006, 1, 40
30. Erdinç M.A, Gürelik G.: Retinitis Pigmentoza da Geliştirilmekte Olan Tedavi Seçenekleri *Retina-Vitreus Dergisi* 2004; 12: 65 -75.
31. Yanoff M, Duker JS: *Ophthalmology*. Kısım 108, Konu: Distrofiler, Retinitis Pigmentosa Ve İlişkili Hastalıklar.
32. Bayar SA, Şingar E, Yılmaz G. Diffüz Fotoreseptör Distrofileri. *Ret-Vit* 2012; 20:243-249
33. Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH, Oversier JJ. Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:504-11.
34. Deutman AF: Rod- kon Dystrophy: Primary, Hereditary, Pigmentary Retinopathy, Retinitis Pigmentosa in: Krill AE and Archer DB, eds. *Krill's Hereditary retinal and Choroidal Disease*, vol. 2, Clinical Characteristics. New York: Harper and Row; 1977: 479- 576

35. Merin S, Auerbach E: Retinitis Pigmentosa. *Surv Ophthalmol.* 1976; 20:303-346.
36. Pruett RC: Retinitis Pigmentosa. *Surv Ophthalmol.* 1988; 33: 137- 177.
37. Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, Birch DG, Hanson AH. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol* 1985;99:240-51.
38. Fishman GA, Maggiero JM, Fishman M: Foveal Lesions Seen in Retinitis Pigmentosa. *Arc Ophthalmol.*1977;1993-1996.
39. Berson EL: Retinitis Pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Investigative ophthalmology and Visual science*, April 1993, Vol.34, No.5 1659-1679.
40. Weleber RG. Retinitis pigmentosa allied disorders. In: Stephen J Ryan, *Retina*, 2nd ed., vol:1, Mosby-Year Book Ltd, Louis, Missouri, 1994; 20:335-466.
41. Forsythe E and Beales PL. Bardet Biedl Syndrome. *European Journal of Human Genetics* (2013) 21, 8–13.
42. Humphries P, Farrar GJ, Kenna P, et al. Retinitis pigmentosa: genetic mapping in X-linked and autosomal forms of the disease. *Clin Genet* 1990; 38 (1):1-13
43. Duane's Clinical Ophthalmology 2002 CD-Rom Edition
44. Albert and Jakobiec: Principles and Practice of Ophthalmology 1995 CD-Rom Edition
45. Grant CA, Berson EL.: Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin.* 2001; 41: 103-110.
46. Dejneka NS, Bennett J.: Gene therapy and retinitis pigmentosa: advances and future challenges. *Bioessays.* 2000; 23:662-668.
47. Faktorovich EG, Steinberg RH, Yasumura D et al.: Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature*, 1990; 347:83-86.

48. Borhani H, Peyman GA, Rahimy MH et al. Vitreoretinal toxicity of basic fibroblast growth factor. *Int Ophthalmol* 1993; 17:195-199.
49. Chen J, Flannery JG, LaVail MM, et al.: bcl-2 overexpression reduces apoptotic photoreceptor cell death in three different retinal degenerations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7042-7047.
50. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA et al.: A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplements for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 761-772.
51. Hoffman DR, Birch DG.: Docosahexaenoic acid in red blood cells of patients with X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1009-1018.
52. Hoffman DR, Wheaton DH, Locke KD et al.: Four-Year Outcomes from a Randomized Clinical Trial of Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation in X-Linked Retinitis Pigmentosa (abstract) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4851.
53. Humayun M, de Juan E Jr, Dagnelie G, et al.: Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol* 1996;114:40-46.
54. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS et al.: Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1634-1639.
55. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr et al.: Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115:511-515.
56. Gouras, P, Du J, Kjeldbye H et al.: Long-term photoreceptor transplants in dystrophic and normal mouse retina. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1994; 35: 3145-3153.
57. Gouras, P, Du J, Gelanze M, et al.: Transplantation of photoreceptors labelled with tritiated thymidine into RCS rats. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 1991; 32: 1704-1707.

58. Huang, JC, Ishida M, Hersh P et al.: Preparation and transplantation of photoreceptor sheets. *Curr Eye Res* 1998; 17: 573-585.
59. Tezel, TH, Kaplan HJ.: Harvest and storage of adult human photoreceptor cells: The Vibratome compared to the excimer laser. *Curr. Eye Res.* 1998; 17: 748-756.
60. Kaplan HJ, Tezel TH, Berger AS et al.: Human photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa. A safety study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1168-1172.
61. Das T, del Cerro M, Jalali S et al.: The Transplantation of Human Fetal Neuroretinal Cells in Advanced Retinitis Pigmentosa Patients: Results of a Long-Term Safety Study. *Exp Neurol.* 1999; 157:58-68.
62. Gürelik, G., Hasanreisoglu B.: Retinal Protezler. *Ret-Vit* 2002; 1: 94-101
63. Zrenner, E.: Will retinal implants restore vision. *Science*, 2002; 295: 1022-1025.
64. Humayun VS, Weiland JD, Fujii GY et al.: Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res.*2003;43; 2573-2581.
65. Federman JL, Gouras P, Shubert H. Hereditary and primary degenerations. In: *Retina and Vitreus*. Mosby-Year-Book Ltd, London, England 1994;8:8.1-8.45.
66. Rowe SE, Trobe JD, Sieving PA. Idiopathic photoreceptor dysfunction causes unexplained visual acuity loss in later adulthood. *Ophthalmology* 1990;97 (12):1632-7
67. Carr RE. Congenital Stationary Night Blindness. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974;72:448-87
68. Oguchi C. Uber eine Abart von Hemeralopie. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1907;11:123-34
69. Zeitz C, Labs S, Lorenz B, et al. Genotyping microarray for CSNB-associated genes. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2009;50 (12):5919-26

70. Carr RE, Ripps H, Siegel IM, et al. Rhodopsin and the electrical activity of the retina in congenital night blindness. *Invest Ophthalmol* 1966;5 (5):497-507
71. Fuchs S, Nakazawa M, Maw M, et al. A homozygous 1-base pair deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi disease of Japanese. *Nat Genet* 1995;10 (3):360-2
72. Segouniotis PI, Sohn EH, Li Z, et al. Phenotypic variability in RDH5 retinopathy (Fundus Albipunktatus). *Ophthalmology* 2011;118 (8):1661-70
73. Khan NW, Wissinger B, Kohl S, Sieving PA. CNGB3 achromotopsia with progressive loss of residual cone function and impaired rod-mediated function. *Invest Ophthalmol* 1979;87 (4):460-8
74. Blackwell HR, Blackwell OM. Blue mono-cone monochromacy: a new color vision defect. *J Opt Soc Am* 1957;47:338
75. Nathans J, Davenport CM, Maumane IH et al. Molecular genetics of human blue cone monochromacy 1989;245:831-8
76. Mata NL, Weng J, Travis GH. Biosynthesis of a major lipofuscin fluorophore in mice and humans with ABCR-mediated retinal and macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7154-9
77. Donoso LA, Frost AT, Stone EM, et al. Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy: founder effect and reassessment of genetic heterogeneity. *Arc Ophthalmol* 2001;119:564-70
78. Allikmets R, Sing N, Sun H, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997;15:236-46.
79. Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, et al. Mutation in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 67:960-6.

80. Koenekoop RK. The gene for Stargardt disease, ABCA4, is a major retinal gene: a mini-review. *Ophthalmic Genet* 2003; 24:75-80.
81. Edwards AO, Donoso LA, Ritter III R. A novel gene for autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy with homology to the SUR4 protein family. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2652-63
82. Oh KT, Weleber RG, Oh DM, Billingslea AM, Rose- now J, Stone EM. Clinical phenotype as a prognostic factor in Stargardt disease. *Retina* 2004;24:254-62.
83. Fish G, Grey R, Sehmi KS, Bird AC. The dark choroid in posterior retinal dystrophies. *Br J Ophthalmol* 1981;65:359-63.
84. Fishman GA, Farber M, Patel S, et al. Visual acuity loss in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Ophthalmology* 1987;94:809-14.
85. Oh KT, Weleber RG, Stone EM, et al. Electroretinographic findings in patients with Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Retina* 2004;24:920-8.
86. Wirtitsch MG, Ergun E, Hermann B, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography in macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2005;140:976-83.
87. Ergun E, Hermann B, Wirtitsch MG, et al. Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46 (1):310-16
88. Querques G, Leveziel N, Benhamou N, et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2006;90 (9):1157-62. Epub 2006 Jun 5.
89. Voo I, Small KW. Update on the genetics of macular dystrophies. *Retina* 2004;24:592-601.
90. Hubbard AF, Askew EW, Singh N, et al. Association of adipose and red blood cell lipids with severity of dominant Stargardt macular dystrophy (STGD3) secondary to an ELOVL4 mutation. *Arch Ophthalmol* 2006;124 (2):257-63.

91. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 2012;379 (9817):713-20. Epub 2012 Jan 24.
92. Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet* 1998;19: 241-7.
93. Bakall B, Marknell T, Ingvast S, et al. The mutation spectrum of the bestrophin protein: functional implications. *Hum Genet* 1999;104: 383-9.
94. Stone EM, Nichols BE, Stre LM, et al. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration (Best's disease) to chromosome 11q13. *Nat Genet* 1992; 1:246-50.
95. Stohr H, Milenkovic V, Weber BH. VMD2 and its role in Best's disease and other retinopathies. *Ophthalmologe* 2005;102:116-21.
96. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, et al. Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retina pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;9 (23):12758-63.
97. Ferrara DC, Costa RA, Tsng S, et al. Multimodal fundus imaging in Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248 (10):1377-86. Epub 2010 Apr 23.
98. Frangich GT, Green WR, Fine SL. A histopathologic study of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1108-14
99. Felbor U, Schilling H, Weber BH. Adult vitelliform macular dystrophy is frequently associated with mutations in the peripherin/RDS gene. *Hum Mutat* 1997; 10:301-9.
100. Pierro L, Tremolada G, Introini U, et al. Optical coherence tomography findings in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2002;134:675-80.

101. Evans K, Gregory CY, Wijesuriya SD, et al. Assessment of the phenotypic range seen in Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:904-10.
102. Souied EH, Pawlak D, Algan M, et al. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization on late-onset fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol* 2005;140:312-14.
103. Marmorstein LY, Munier FL, Arsenijevic Y. Aberrant accumulation of Efemp1 underlies drusen formation in malattia leventinese and age related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13067-72.
104. Deutman AF, Hansen LMAA. Dominantly inherited drusen of Bruch's membrane. *Br J Ophthalmol* 1970; 34:373-82.
105. Gass JD, Jallow S, Davis B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol* 1985;99:445-59.
106. Souied EH, Leveziel N, Letien V, et al. Optical coherence tomography features of malattia leventinese. *Am J Ophthalmol* 2006;141:404-7.
107. Gerber DM, Munier FL, Niemeyer G. Cross-sectional study of visual acuity and electroretinogram in 2 types of dominant drusen. *Invest Ophthalmol Vis. Sci* 2003; 44:493-6.
108. Small KW. High tech meets low tech on chromosome 6. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 573-5.
109. Khoubian FJ, Shakin EP, Tantri A, et al. Autosomal dominant pattern dystrophy: identification of a novel splice site mutation in the peripherin/RDS gene. *Retina* 2005;25:999-1004.
110. Francis PJ, Schultz DW, Gregory AM, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1115-19.

111. Navarro R, Bures-Jelstrup A. Inherited retinal pigmentary degenerations and inherited macular dystrophies. In: Bandello F, Querques G, Eds. ESASO Course Series, Medical Retina. Basel: Karger, Vol 1, Ch 50, p 50-7.
112. Apfelstedl-Sylla E, Theischen M, Rütger K, et al. Extensive intrafamilial and interfamilial phenotypic variation among patients with autosomal dominant retinal dystrophy and mutation in the human RDS/peripherin gene. *Br J Ophthalmol* 1995;79 (1):28-34.
113. Sohocki MM, Daiger SP, Bowne SJ, et al. Prevalence of mutations causing retinitis pigmentosa and other inherited retinopathies. *Hum Mutat* 2001;17:42-51.
114. Kremer H, Pinkers A, van den Helm B, et al. Localization of the gene for dominant cystoid macular dystrophy on chromosome 7p. *Hum Mol Genet* 1994;3:299-302.
115. Fossdal R, Manusson L, Weber JL, et al. The locus of atrophica areata, a helicoid peripapillary chorioretinal degeneration with autosomal dominant inheritance, to chromosome 11p15.
116. Keithahn MAZ, Huang M, Keltner JL, et al. The variable expressivity of a family with central areolar pigment epithelial dystrophy. *Ophthalmology* 1996;103:406-15.
117. Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, et al. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Ophthalmol* 2007;70:615-18.
118. Sulzbacher F, Kiss C, Munk M, et al. Diagnostic evaluation of type 2 (classic) choroidal neovascularization: optical coherence tomography, indocyanine angiography, and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 2011;152:799-806.e.1
119. Gökçe G, Sobacı G. Multifokal Elektoretinografi ve Klinik Uygulamaları In: Oküler Elektrofizyoloji, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Epsilon; 2011:113-128.

120. Erdem Ü, Gündoğan FÇ, Taş. Oküler Elektrofizyolojide Kullanılan Cihazlar ve Günümüzdeki Durumları. In: Oküler Elektrofizyoloji, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Epsilon; 2011:56-75.
121. Öner A. Elektrokülografinin Klinik Anlamı. In: Oküler Elektrofizyoloji, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Epsilon; 2011:156-162.
122. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. TJO.2008;38:168-75.
123. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. Am J Ophthalmol 2010;149 (1):18-31.
124. Batıoğlu F. Optik koherens Tomografi Temel Prensipler. T Klin J Ophthalmol-Special Topics.2010;3 (1):1-11.
125. Ergun E, Hermann B, Wirtitsch M, Unterhuber A, Ko TH, Sattmann H, Scholda C, Fujimoto JG, Stur M, Drexler W. Assessment of Central Visual Function in Stargardt's Disease/Fundus Flavimaculatus with Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:310 –316.
126. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer Retinal Tubulation. A Novel Optical Coherence Tomography Finding. Arch Ophthalmol. 2009;127 (12):1596-1602.
127. Aref AA, Budenz DL. Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2010;41:S15-27.
128. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer: Automated Detection and Thickness Reproducibility with Spectral Domain–Optical Coherence Tomography in Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011, Oct 21;52 (11):8323-9.

129. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116:2305–2314.
130. K. Ruether K, Kellne U. Inner Retinal Function in Hereditary Retinal Dystrophies. *Acta Anat* 1998;162:169–177.
131. Huber G, Beck SC, Grimm C, Tekgoz AS, Durand FP, Wenzel A, Humphries P, Redmond MT, Seeliger MW, Fischer DM. Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Mouse Models of Retinal Degeneration. *IOVS*, December 2009, Vol. 50, No. 12.
132. Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H. Morphologic Photoreceptor Abnormality in Occult Macular Dystrophy on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3673–3679.
133. Wirtitsch MG, Ergün E, Hermann B, Unterhuber A, Stur M, Scholda C, Sattmann H, Ko TH, Fujimoto JG, Drexler W. Ultrahigh Resolution Optical Coherence Tomography In Macular Dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2005;140:976-983.
134. Aizawa S, Mitamura Y, Baba T, Hagiwara A, Ogata K, Yamamoto S. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Eye* (2009) 23, 304–308.
135. Cho CS, Woo SJ, Park KH, Hwang JM. Morphologic Characteristics of the Outer Retina in Cone Dystrophy on Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Korean J Ophthalmol* 2013;27 (1):19-27.
136. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D. Advance imaging for Glaucoma Study Group. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*, 2008 Jun;115 (6):949-56.
137. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2005 Jun;46 (6): 2012-7.

138. Chan A, Duker JS, Ishikawa H, Ko TH, Schuman JS, Fujimoto JG. Quantification of photoreceptor layer thickness in normal eyes using optical coherence tomography. *Retina*. 2006; 26 (6): 655–660.
139. Santos A, Humayun MS, Juan Jr E, Greenburg RJ, Marsh MJ, Klock IB, Milam AH. Preservation of the Inner Retina in Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1997;115 (4):511-515.
140. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, Juan Jr E, Milam AH. Morphometric Analysis of Macular Photoreceptors and Ganglion Cells in Retinas With Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1992;110 (11):1634-1639.
141. García-Ayuso D, Salinas-Navarro M, Agudo M, Cuenca N, Pinilla I, Vidal-Sanz M, Villegas-Pérez MP. Retinal ganglion cell numbers and delayed retinal ganglion cell death in the P23H rat retina. *Experimental Eye Research* 91 (2010) 800-810.
142. Newman NM, Stevens RA, Heckenlively OR. Nerve fibre layer loss in diseases of the outer retinal layer. *British Journal of Ophthalmology*, 1987, 71, 21-26.
143. Lim JI, Tan O, Fawzi AA, Hopkins JJ, Gil-Flamer JH, Huang D. A Pilot Study of Fourier-Domain Optical Coherence Tomography of Retinal Dystrophy Patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146:417-426.
144. Seong M, Sung KR, Choi EH, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;51:1446–1452.
145. Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina: differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:1–17.
146. Cavallotti C, Artico M, Pescosolido N, Leali FM, Feher J. Age-related changes in the human retina. *Can J Ophthalmol* 2004 Feb.;39 (1): 61-8.
147. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Girkin CA, Leung CK, Liebmann JM, Peace JH, Werner JS, Wollstein G. Cirrus OCT Normative Database Study Group. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured

- with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2011 Oct 4;52 (11):7872-9.
148. Koh VT, Tham YC, Cheung CY, Wong WL, Baskaran M, Saw SM, Wong TY, Aung T. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2012 Aug 24;53 (9):5853-9.
149. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:653-658.
150. Harman A, Abrahams B, Moore S, Hoskins R. Neuronal Density in the Human Retinal Ganglion Cell Layer From 16–77 Years. *The Anatomical Record* 260:124-131 (2000)
151. Meyer-Rüsenberg B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2007 Jul;245 (7):1009-18.
152. Tham YC, Cheng CY, Zheng Y, Aung T, Wong TY, Cheung CY. Relationship between retinal vascular geometry with retinal nerve fibre layer and ganglion cell-inner plexiform layer in nonglaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2013 Nov 5;54 (12): 7309-16.
153. Soylu M. Retinal protezler. *Ret-Vit Özel Sayı* 2015;23:134-138.
154. Kotecha A, Zhong J, Stewart D, Cruz L. The Argus II prosthesis facilitates reaching and grasping tasks: a case series. *BMC Ophthalmology* 2014, 14:71.
155. Rizzo S, Belting C, Cinelli L, Allegrini L. Visual field changes following implantation of the Argus II retinal prosthesis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* February 2015;253 (2):323-325.

156. Feigl B, Zele AJ. Melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in retinal disease. *Optom Vis Sci*. 2014 Aug;91 (8):894-903.
157. Reifler AN, Chervenak AP, Dolikian ME, Benenati BA, Meyers BS, Demertzis ZD, Lynch AM, Li BY, Wachter RD, Abufarha FS, Dilka EA, Pack W, Zhao W, Wong KY. The rat retina has five types of ganglion-cell photoreceptors. *Exp Eye Res*. 2015 Jan;130:17-28.
158. Quattrochi LE, Estevez M, Kim I, Berson DM (2013) Structure, function and outputs of a novel type of ganglion-cell photoreceptor. *Soc Neurosci* 737:15.
159. Cui Q, Ren C, Sollars PJ, Pickard GE, So KF. The injury resistant ability of melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuroscience* 284 (2015) 845–853.
160. Schmidt TM, Do MTH, Dacey D, Lucas R, Hattar S, Matynia A. Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *J Neurosci*. 2011 November 9; 31 (45): 16094–16101.
161. Davis KE, Eleftheriou CG, Allen AE, Procyk CA, Lucas RJ. Melanopsin-Derived Visual Responses under light adapted conditions in the mouse dLGN. *PLoS ONE* 10 (3): e0123424.