



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOZOMAL RESESİF RETİNİTİS PİGMENTOZA HASTALARINDA OPTİK
SİNİR BAŞI, RETİNA SİNİR LİFİ VE KOROID KALINLIK ANALİZİ**

Dr. Bedia MARANGOZOĞLU ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

KAHRAMANMARAŞ-2018



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOZOMAL RESESİF RETİNİTİS PİGMENTOZA HASTALARINDA OPTİK
SİNİR BAŞI, RETİNA SİNİR LİFİ VE KOROID KALINLIK ANALİZİ**

Dr. Bedia MARANGOZOĞLU ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

KAHRAMANMARAŞ-2018

K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bedia Marangozoğlu şahin tarafından hazırlanan 'Otozomal Resesif Retinitis Pigmentoza Hastalarında Optik Sinir Başı, Retina Sinir Lifi ve Koroid Kalınlık Analizi' adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 03/09/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Üye

Üye

Üye

Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Doç. Dr. Mete GÜLER Doç. Dr. Oğuzhan SAYGILI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 03/09/2018

DEKAN

Prof. Dr. Kamile GÜL

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sürecinde ve eğitim sürecimin her aşamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen, bilgi ve birikimiyle her konuda desteğini gördüğüm sayın hocam Prof. Dr Gökhan ÖZDEMİR'e;

Eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleriyle yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Doç. Dr. Mete GÜLER'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ÇÖMEZ'e, Yrd. Doç. Dr. Selma URFALIOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Abdullah BEYOĞLU'na;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline;

Üzerimde maddi ve manevi büyük emeği olan anne ve babama, desteğini her zaman arkamda hissettiğim sevgili aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Bedia Marangozoğlu Şahin

ÖZET

OTOZOMAL RESESİF RETİNİTİS PİGMENTOZA HASTALARINDA OPTİK SİNİR BAŞI, RETİNA SİNİR LİFİ KALINLIĞI VE KOROID KALINLIK ANALİZİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Bedia Marangozolu Şahin

Amaç: Otozomal resesif kalıtım kalıbına sahip RP hastaları ile normal bireyler arasındaki retina sinir lifi tabakası, optik sinir başı ve koroid kalınlık farkı olup olmadığını ortaya çıkartmak ve diğer faktörler arasındaki ilişkiyi belirleyebilmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 tarihinden itibaren KSÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde Otozomal Resesif Retinitis Pigmentoza (ORRP) tanısı alan 19 olgunun 19 gözü ile kontrol grubu olarak rutin göz muayenesi için kliniğimize başvuruda bulunan, 19 olgunun 19 gözüne ait veriler prospektif olarak incelendi. Görme keskinliği, OKT cihazı kullanılarak nöroretinal rim kalınlığı (NRK), retinal sinir lifi kalınlık (RSLK) değerleri kaydedildi. EDI modu kullanılarak alınan görüntü üzerinde belirlenen noktalardan (subfoveal, nazal ve temporal) koroidal kalınlık ölçümleri yapıldı.

Bulgular: ORRP grubunda görme keskinliği, kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0,001$). ORRP olgularında temporal nöral rim kalınlığı ölçüm değerleri, kontrol grubundan daha yüksek tespit edildi. (erkeklerde $p=0,02$, kadınlarda $p=0,038$). ORRP grubunun temporal ve nazal RSLK ortalaması ($81,79\pm 16,56$) kontrol grubun ortalamasından ($51,47\pm 11,48$) daha yüksek saptandı. ($p<0,001$). Kontrol grubuna ait temporal, subfoveal ve nazal koroid kalınlığı ölçüm değerleri, ORRP'li bireylerde elde edilen değerlere göre daha yüksek tespit edildi. ($p<0,05$). ORRP olgularının yaşı arttıkça temporal, superior, nazal, inferior NRK değerinde azalma olmaktadır. ORRP olgularının yaşı arttıkça superior RSLK değerinde düşüş olduğu gözlemlendi. ORRP grubunun yaşı arttıkça koroid kalınlığı subfoveal, nazal, temporal değerinin azaldığı ($r:-0,489$, $p:0,034$), benzer şekilde kontrol grubun yaşı arttıkça koroid kalınlığı subfoveal değerinin azaldığı görülmektedir ($r:-0,554$, $p:0,014$).

Sonuç: ORRP hastaları, nöroretinal rim kalınlığı, retinal sinir lif kalınlığı, koroid kalınlığı ve parametreleri açısından yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. ORRP hastalarında temporal nöroretinal rim ölçüm değerlerinin kontrol

grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Temporal ve nasal RSLK'nin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde arttığı bulunmuştur. Temporal, subfoveal ve nazal koroid kalınlığının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha ince olduğu tespit edilmiştir. ORRP'li hastaların göz bulgularının daha iyi karakterize edilebilmesi için, daha yüksek katılımcı sayıları olan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: retinitis pigmentosa, otozomal resesif, optik koherens tomografi, kalınlığı, koroid kalınlığı, optik sinir başı kalınlığı, retina sinir lifi

Sayfa Adedi :84

Danışman: Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR



ABSTRACT

OPTIC NERVE HEAD, RETINA NERVE FIBER THICKNESS AND CHOROID THICKNESS ANALYSIS IN AUTOSOMAL RECESSIVE RETINITIS PIGMENTOSA PATIENTS

Dr. Bedia Marangozoğlu Şahin

Purpose: To compare retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, neuroretinal rim thickness (NRT) and choroidal thickness (CT) between autosomal recessive retinitis pigmentosa (ORRP) patients and normal individuals and to determine the relation between these parameters and other factors.

Material and Method: Data of 19 eyes of 19 cases diagnosed with ORRP in KSU Faculty of Medicine Ophthalmology Department since January 2017 and 19 eyes of 19 cases referring to our clinic for routine ophthalmologic examination as the control group was prospectively examined. Values were recorded for visual acuity, RNFL thickness and NRT using OCT device. Choroidal thickness measurements were made on the points (subfoveal, nasal and temporal) determined on the image acquired through EDI mode.

Results: Visual acuity was lower in ORRP group compared to the control group ($p<0.001$). Temporal NRT measurements in ORRP cases were detected higher than the control group ($p=0.02$ in males, $p=0.038$ in females). Average temporal and nasal RNFL thickness of ORRP group (81.79 ± 16.56) was detected higher than the average of the control group (51.47 ± 11.48). ($p<0.001$). Temporal, subfoveal and nasal CTs of the control group were detected higher than the values acquired for individuals with ORRP. ($p<0.05$). As the age of ORRP cases increase, a decrease was observed in temporal, superior, nasal and inferior NRTs. As the ages of ORRP cases increase, a decrease was observed in superior RNFL thickness. As the age of ORRP group increases, it was observed that the subfoveal, nasal and temporal CTs decreased ($r:-0.489$, $p:0.034$). Similarly the subfoveal CT decreased as the age of the control group increased ($r:-0.554$, $p:0.014$).

Conclusions: Temporal NRT measurements were detected significantly higher in ORRP patients compared to the control group. Temporal and nasal RNFL thicknesses were found to be increased significantly compared to the control group. Temporal, subfoveal and nasal CTs were detected significantly thinner compared to the control group. New studies with higher

number of participants are required for the better characterization of the ophthalmologic findings of ORRP patients.

Keywords: retinitis pigmentosa, autosomal recessive, optical coherence tomography, thickness, coroidal thickness, optic nerve head thickness, retina nerve fiber

Number of Pages: 84

Advisor: Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	Vii

1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gözün Anatomik Yapıları.....	3
2.2. Sklera.....	4
2.3.Koroid.....	4
2.3.1 Koroid Histolojisi.....	4
2.3.2 Koroid Fizyolojisi.....	6
2.4.Retina.....	7
2.4.1. Retina Fizyolojisi.....	8
2.4.2. Görme Fizyolojisi.....	9
2.4.3. Fotoreseptörler.....	10
2.5. Optik Sinir.....	12
2.5.1. Optik Disk Morfolojisi.....	13
2.6.Retinitis Pigmentosa.....	14
2.6.1.Retinitis Pigmentosa Patofizyoloji ve Hücre Düzeyindeki Değişiklikler.....	22
2.6.2.Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa.....	23
2.6.3. Retinitis Pigmentosa Anatomik Bozukluklar.....	27
2.6.3.1. Retina.....	27
2.6.3.2. Makula.....	27
2.6.3.3. Lens.....	28
2.6.3.4. Vitreus.....	28
2.6.4. Retinitis Pigmentosa Klinik Değerlendirme ve Bulgular.....	28
2.6.5.RP Tanı Testleri.....	29
2.6.5.1. Karanlık Uyumu.....	29
2.6.5.2. Elektoretinografi.....	30
2.6.5.3. Optik koherens tomografi (OKT).....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32

3.1. Olguların Belirlenmesi	32
3.2. Oftalmolojik Değerlendirme	32
3.2.1. Oftalmolojik Muayene.....	33
3.2.2. Renkli Fundus Görüntülemesi	34
3.2.3. Optik Koherans Tomografi	34
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	37
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	68
7.KAYNAKLAR.....	69
8. TABLO LİSTESİ.....	76
9. ŞEKİL LİSTESİ.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

D	: Diyoptri
EDI	: Enhanced Depth Imaging (Artırılmış Derinlik Görüntüleme)
EDGK	: En iyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ERG	:Elektroretinografi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GK	:Görme Keskinliği
HD	: High Definition (Yüksek Netlik)
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
nm	: Nanometre
mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre
mmHg	: Milimetre civa
NRK	: Nöretinal rim kalınlığı
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OS	: Optik Sinir
OD	: Optik Disk
ORRP	: Otozomal Resesif Retinitis Pigmentoza
RP	: Retinitis Pigmentoza
RSLK	:Retina Sinir Lifi Kalınlığı
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SD-OKT	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
SFKK	: Subfoveal Koroid Kalınlığı
XB	: X'e Bağlı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Fakt

1. GİRİŞ

Görme duyusu, beş duyu arasında oldukça önemli bir yere sahip olup; görsel algı, gözün iç yüzeyindeki ışığa hassas dokulardan meydana gelen retina aracılığıyla sağlanır. Görme duyusunun kaybı diğer bir ifadeyle körlük, dünyada yaklaşık 45 milyon insanı etkilemektedir ve 135 milyon insanın da az gören olduğu tahmin edilmektedir (1). Bu duruma neden olan pek çok faktör olmakla birlikte, vakaların bir bölümünü kalıtsal retinal distrofiler oluşturmaktadır.

İnsan retina distrofilere, görme bozukluğuna neden olan ilerleyici fotoreseptör kaybı ile karakterize genetik ve klinik olarak heterojenite gösteren bir grup hastalıktır. Bu grup içinde en yaygın formu Retinitis Pigmentosa (RP) oluşturur. RP dünya genelinde yaklaşık 2500-7000'de 1 prevalansa sahip iken, Asya toplumlarında daha yüksek sıklığa sahiptir (2).

RP'de görmeyi sağlayan fotoreseptör hücrelerinin (koni ve çubuk) dejenerasyonu ve apoptozisi ile ilerleyen bir görme kaybı vardır. RP, fundus muayenesinde kemik spekülü tarzı retina pigment epitel birikimi gözlenmesine ek olarak gece görmede azalma ile başlar, bunu ilerleyici periferik ve santral görme keskinliğinin kaybı izler ve son olarak ilerleyen dekatlarda görmenin kapanması ile karakterizedir (3). RP'de sıklıkla sınıflandırma klinik ve kalıtsal özelliklerine göre yapılmaktadır. Klinik olarak görme keskinliği, görme alanı ve fundus bulgularındaki özelliklere göre erken, orta ve ileri evre RP olarak sınıflandırılmaktadır (4). Kalıtım paternine göre ise otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı (XB) olan formları da sıklıkla kullanılan bir diğer sınıflandırma çeşididir. Bununla birlikte vakaların önemli bir kısmın sporadik olarak görülmektedir. RP aynı zamanda bazı sendromların komponenti olabilmektedir. Dolayısıyla eşlik edebilecek klinik bulgular açısından dikkatli olmak gereklidir (5).

Optik koherens tomografi (OKT), yakın geçmişte oftalmoloji alanında kullanıma giren, birçok retinal hastalığın tanı, tedavi planlanması ve takibinde kullanılan, girişimsel olmayan ve temassız ölçüm yapabilen bir görüntüleme yöntemidir. OKT ışık dalgaları kullanarak retina katlarının yüksek çözünürlüklü ve kesitsel görüntülenmesini sağlar. RP hastalarında OKT, fotoreseptörlerdeki kayıp ile birlikte, dış segmentlerinde bozulma, iç retina hasarı,

makula ödemi, vitreomakuler bozukluklar gibi mevcut yapısal değişiklikleri göstermektedir (6).

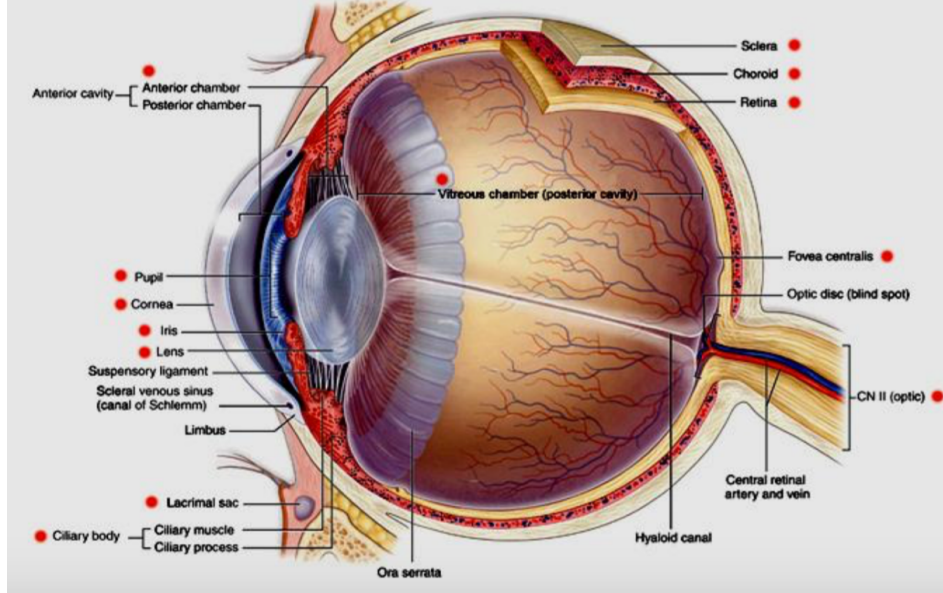
Bu çalışmanın amacı, aile ağacı analizi ile otozomal resesif kalıtım kalıbına sahip RP hastaları ile normal bireyler arasında retina sinir lifi tabakası, optik sinir başı ve koroid kalınlık farkı olup olmadığını ortaya çıkarmak ve diğer faktörler arasındaki ilişkiyi belirleyebilmektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Gözün Anatomik Yapıları

Göz, orbita (göz çukuru) içinde bulunan, görmeyi sağlayan küremsi bir organdır. Göz, farklı görevleri olan üç tabakanın birleşmesinden oluşmuştur. En dıştaki birinci tabaka, skleradır ve bu tabaka önde kornea tabakası olarak devam eder. Orta tabakada (koroid) gözü besleyen kan damarları bulunur. Damar tabakada melanin pigmenti birikerek gözün içini karanlık oda haline getirir ve gözün önünde “iris”i oluşturur. Gözün en içinde olan ağ tabaka (retina) ışık reseptörlerini (çubuklar (rod) ve koniler) içermektedir. Bunun arka bölümünde bulunan görme sinirinin (optik sinir) girdiği yer optik disk (papilla) adını alır. Optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.5 mm inferiorunda makula bulunur ve 5-6 mm çapındadır. Makula santralindeki 1.5 mm çaplı çukur alana fovea santralis adı verilir. Bipolar ve gangliyon hücrelerinin yanlara itilmiş olmasından dolayı retina foveada incelmıştır. Merkezindeki 400mikron çaplı olan alan ise foveola olarak bilinir. Bu bölgede fotoreseptörler esas olarak konilerdir. Fovea santralis dıştan gelen görüntülerin en iyi biçimlendiği görme bölgesidir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Gözün Anatomik Yapısı (7)

(Özkiriş A. Gözün Anatomisi Ankara: Nobel Tıp Yay.; 2008:15)

2.2. Sklera

Sklera, göz küresinin dış 4/5'ini kaplayan dokudur. Önde kornea, arkada optik sinir ile birleşir ve episklera, skleral stroma ve lamina fusca olmak üzere üç tabakadan meydana gelir. Yoğun vasküler bağ dokusundan oluşan episklera, altta yüzeysel skleral stroma ile üstte de Tenon kapsülü ve konjonktiva ile sıkı bağlantı içindedir. Skleral stroma, kollajen lifleri, elastin, fibroblastlar ve çoğunlukla glikozaminoglikandan oluşur. Kollajen lifleri düzensiz yerleşime sahiptir. Dıştaki lifler daha kalın, iç kısımdakiler daha incedir. Skleral stroma avaskülerdir bu nedenle bu tabaka episkleral damarlardan beslenir (8).

2.3. Koroid

Tunica vaskulosa (gözün orta tabakası); koroid, korpus siliare ve iris'ten meydana gelmiştir. Koroid, kan damarları, melanositler, fibroblastlar, immünokompetan hücreler, ekstrasellüler sıvı ve elastik bağ dokudan meydana gelmiştir. Vücuttaki en yüksek vaskülarize dokulardan olan koroidin esas fonksiyonu dış retina tabakasını beslemektir. Bundan dolayı koroid-retina arasındaki oksijen akışındaki aksaklık yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile sonuçlanır. Diğer yandan koroid tabakasının ısı dağılımı yaparak termoregülasyon, retinal pozisyon ayarlaması ile emetropizasyon, kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basınç düzenlenmesi ve büyüme faktörleri salınımı gibi başka görevleri bulunmuştur (9).

2.3.1 Koroid Histolojisi

Koroid optik disk kenarlarından pars planaya doğru uzanarak silier cisim olarak devam eder. Koroid hakkında farklı sınıflamalar olmakla beraber histolojik olarak en çok kabul gören sınıflandırmaya göre koroid, iç içe 5 kompleks tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa doğru sırasıyla(9);

- Koroidin en içteki tabakası *Bruch membranı*dır. Retina ve koroid arasında optik sinirden ora serrataya kadar uzanan ince ve asellüler bir tabakadır. Bruch membranı retina ve sistemik dolaşım arasında bulunan, konumu nedeniyle retina beslenmesi için oldukça önemli, kollajenden zengin bir yapıdır. Besinler, su, iyonlar ve plazma kaynaklı proteinler Bruch membranından her iki yöne doğru geçiş gösterebilir. Yaşla birlikte, Bruch membranındaki kalınlaşma su geçirgenliğinde azalmaya, difüzyonun

bozulmasına ve retina pigment epitelindeki hemostazın yetersizliği ile sonuçlanan retina atrofisine neden olur. Benzer durum yaşa bağlı makula dejenerasyonunda da gözlenir (9).

- Yoğun anastomoz ağı içeren *Koryokapillaris*. Koryokapillarisin kalınlığı foveada 10 mikron iken; perifere doğru gittikçe azalır ve 7 mikrona düşer (9). Koryokapillarisin Bruch membranına bakan duvarı fenestralı bir yapıya sahiptir, bu fenestralar renal glomerulden farklı olarak onları kaplayan bir diyaframa sahip olması nedeniyle eşsiz özelliktedir. Fenestralar büyük makromoleküllerin ekstrakapiller kompartmana kolayca hareket etmesine olanak sağlamaktadır. Koryokapillaristen Bruch membrana doğru süzülen sıvı ve makromoleküller retinal pigment epiteline ulaşabilmektedir. Fenestralı kapiller proteinlere karşı özel sistemler sayesinde geçirgen olduğu için ekstravasküler stromada yüksek onkotik basınç oluşturulmasına katkı sağlar ve sıvıların retinadan koroide geçişine olanak sağlar (9). Koryokapillarisde küçük moleküllerin ve solütlerin transportunda fenestralı yapının önemli olduğu, ancak makromoleküllerin transportunun “kaveola (veya plazmalemma vezikülleri)” ve “coated pit” yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Koryokapillarisde bu sistemlerin haricinde, çapları 60-80 nm olan transendotelyal kanallar bulunmaktadır. Albümin gibi büyük moleküllerin geçişinde fenestralardan ziyade bu yapıların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Koryokapillarisde albuminin yanısıra, inülin, LDL, transtiretin, transferin ve PDGF gibi moleküllerin transportu caveola, coated pit ve transendotelyal kanallar ile sağlanmaktadır. Suyun geçişi ise difüzyon yoluyla fenestralar aracılığıyla gerçekleşmektedir (10).
- Orta ve küçük kan damarları içeren *Sattler tabakası* ve büyük kan damarları içeren *Haller tabakası*.
- Koroid ile sklera arasında geçiş zonunu oluşturan kollajen fibriller, fibroblastlar ve melanositler içeren *Suprakoroid tabaka* içinden globun ön tarafına giden uzun ve kısa arka siliyer arter ve sinirler geçer.

2.3.2 Koroid Fizyolojisi

Koroidin esas fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina için sağlanan oksijenin'in %90'lık bölümünü fotoreseptör hücreleri kullanmaktadır. Retinal kan akımı düşük perfüzyon oranı (40-80 µl/dk), düşük vasküler direnç ve yüksek oksijen ekstraksiyonu ile karakterizedir. Tam tersine koroid insan vücudundaki tüm vasküler yataklar içerisinde en yüksek perfüzyon oranını (1200-2000 µl/dk) göstermektedir, vasküler direnci düşük, oksijen ekstraksiyonu ise yüksektir (11, 12).

Koroide ait diğer fonksiyonlar ise;

- Koroidin yapısında non-vasküler düz kas hücreleri olduğu anlaşıldıktan sonra, koroidal kalınlığın değişiminde önemli rol oynadıkları görülmüştür. Miyofibroblast şeklinde de isimlendirilen bu hücreler a-aktin içermektedir. Foveanın altında yerleşmesi nedeniyle bu hücrelerin akomodasyon sırasında kontrakte olan siliyer kasın oluşturduğu harekete karşı foveanın pozisyonunu stabilize ettiği ileri sürülmektedir. Bu kontraktıl hücrelerin otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilip edilmediği bilinmemektedir, ancak sinir terminallerinde NADPH-diaforaz ve tirozin hidroksilazın olması, parasempatik nikotinerjik ve sempatik adrenerjik sistemlerin etkisinde olduğuna işaret etmektedir (9)
- Düşük aydınlanmada ısı ön kamaradan geçerken absorbe edildiğinde, koroid retina için ısı kaynağı olarak davranır. Tam tersine, parlak ışıkta koroid ısı azaltıcı olarak fonksiyon görür ve retina için sıcaklık değişimlerinde uygun termoregülasyonu sağlar. Koroid bunu, kan akışındaki düzenlemesi sayesinde gerçekleştirir (13).
- Retinanın parlak ışıktan korunmasını sağlar.
- Koroid, göz gelişiminin ve genişlemesinin düzenlenmesine katılır. Özellikle defokus durumlarında göz genişlemesinin ayarlanmasındaki rolü kesinlik kazanmıştır. Koroid, skleranın büyümesini dolayısıyla göz boyutunu üç yol üzerinden kontrol eder. İlk olarak, retina ve RPE (retina pigment epiteli) kaynaklı sinyallere yanıt olarak, koroid çeşitli büyüme faktörleri sentezleyerek skleral büyümeyi arttırabilir veya azaltabilir. İkincisi, koroid kalınlığı moleküler sinyallerin skleraya ulaşmasını

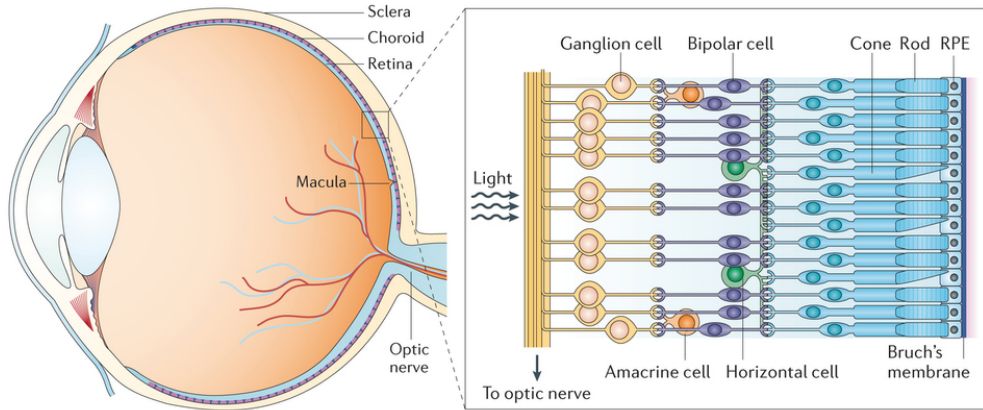
etkiler. Çünkü, kalın koroid, RPE veya retina kaynaklı sinyallerin skleraya ulaşmasında büyük bir bariyer olabilir, diğer yandan ince koroid RPE veya retina kaynaklı sinyallerin skleraya ulaşmasını hızlandırabilir. Son olarak, koroid alanı, sklera alanı üzerinden göz küresinin boyutuna etki edebilir (14).

- Çalışmalar koroidin, göz küresinin boyutuna doğrudan etki eden sekretuar bir doku olduğunu göstermiştir. Yüksek kan akış hızına sahip damarlı yapısı sayesinde koroid, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ve Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF) gibi pek çok sinyal molekülü sentezlemektedir (15).

Tüm bunlara rağmen, keşfinden 150 yıl sonra hala koroidin bilinmeyen pek çok fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir.

2.4.Retina

Retina, latince ağ anlamına gelen "rete" kelimesinden türemiştir. Retina, görmeyi sağlayan ışığa ve renge duyarlı hücrelerin bulunduğu göz tabakasıdır. Retina, göz küresi boşluğuna bakan iç kısımda duyuşal (nörosensoryel) tabaka ve dışa doğru kısımda pigmentli tabakadan oluşan iki katmanlı bir yapıdır. Nörosensoryel retina, dört ana grup hücreden oluşur. Bunlar; fotoreseptörler, bipolar hücreler, ganglion hücreleri ve destek hücreleridir.



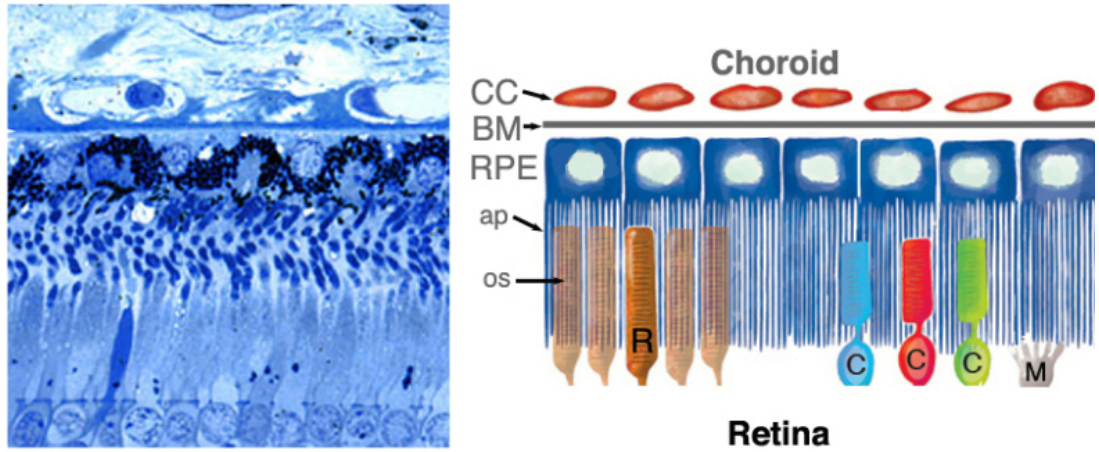
Nature Reviews | Drug Discovery

Şekil 1.2. Göz ve Retinanın Tabakaları (16)

(Kimbrel EA, Lanza R. Current status of pluripotent stem cells: moving the first therapies to the clinic. Nat Rev Drug Discov. 2015;14(10):681-92.)

2.4.1. Retina Fizyolojisi

Temelde ışığı algılayan organımız olan retina fotoreseptörler ve pigment hücreleri olmak üzere iki hücre tipinden meydana gelmiştir. RPE ve nöral retina göz gelişimi esnasında beraber farklılaşırlar ve bunun için A vitamini ve türevleri çok önemlidir. Kalıtsal retina dejenerasyonlarının analizi RPE hücrelerinin fotoreseptör ile ilişkisini ortaya koymuştur. Örneğin fotoreseptörlerde yüksek oranda ifade edilen genlerin primer RPE hastalıklarına yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle fotoreseptörlerin ışığı sağlıklı algılaması tamamen RPE ile arasındaki ilişkiye bağlıdır (17).



Şekil 2.2. Retina Pigment Epiteli, Koroid ve Fotoreseptörlerin ışık mikroskopisi görünümü (18)

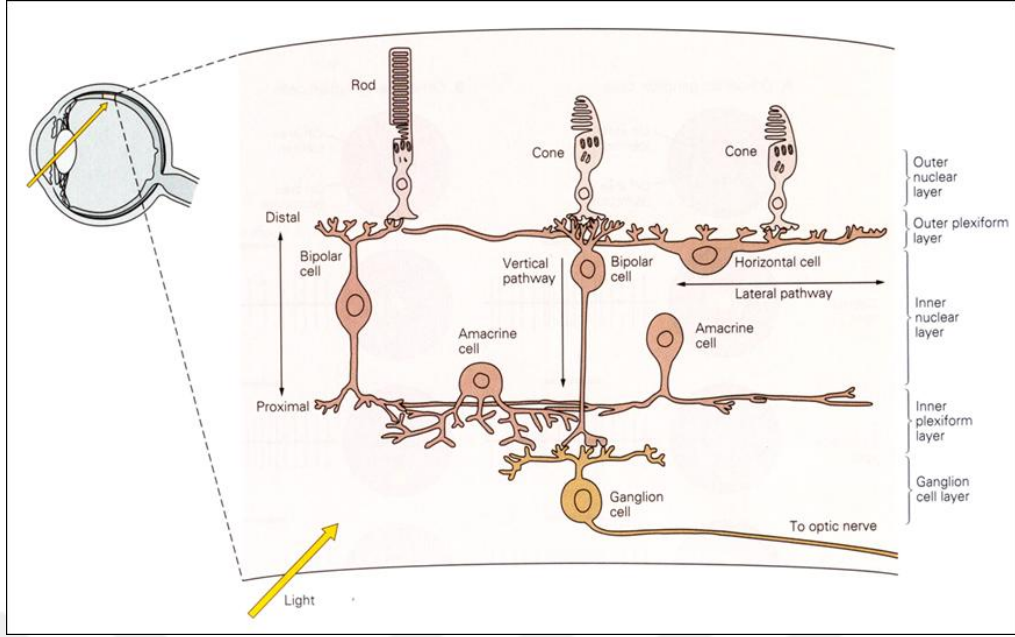
(In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center Copyright: (c) 2018 Webvision.; 1995.)

RPE, fotoreseptör hücrelerinden meydana gelen ışığa hassas dış segment ile retina beslenmesinin sağlandığı koroid arasında yerleşim gösterir (Şekil 2.3). RPE basolateral kısmı ile oldukça özelleşmiş bir membran olan Bruch membranı ile temas eder. Bruch membranı RPE hücrelerinin koroidin pencereli damarlarından madde alışverişine aracılık eder. Böylelikle, retina ihtiyacı olan besinleri retinal ve koroidal kan damarları olmak üzere iki farklı dolaşım sistemi ile alır. Bunların her ikisi de oftalmik arterin dallarıdır.

2.4.2. Görme Fizyolojisi

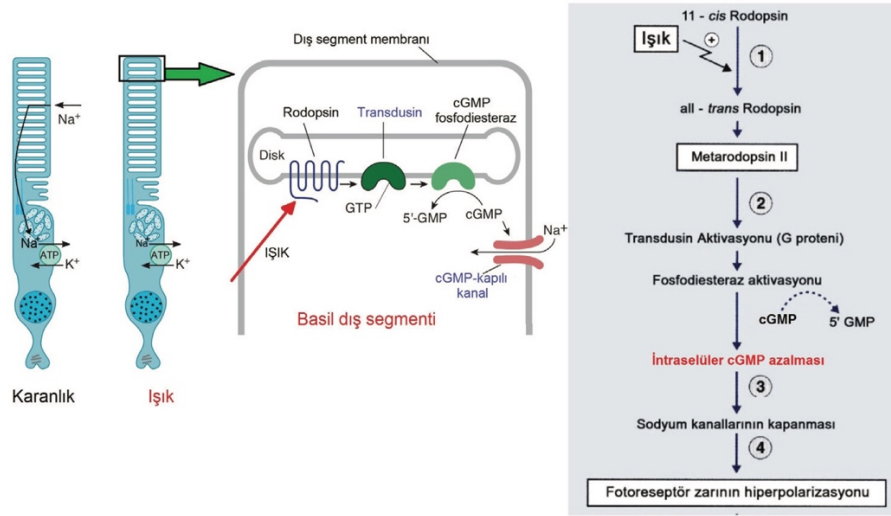
Kon ve rod hücrelerinde -40 mV 'luk istirahat potansiyeli vardır. Retinaya ışık düşünce, reseptör hücrelerindeki rodopsinin yapısında bulunan 11-cis-retinal (retinen) fotozomerize olur ve all-trans-retinal haline dönüşür. Bu molekülde konformasyon değiştirerek metarodopsin II'yi oluşturur (19). Metarodopsin II, heterotrimerik bir G proteini olan transdusini uyarır. Transdusin de fosfodiesteraz enzimini aktive eder, bu enzim de intraselüler cGMP miktarını azaltır. cGMP miktarındaki azalma, reseptörün dış segmentinde bulunan cGMP bağımlı Na^+ kanallarını kapatır ve buradan hücre içine Na^+ girişi durur. Ancak, iç segmentte bulunan primer aktif transport örneği enerji bağımlı $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz pompasından hücre dışına Na^+ çıkarmaya devam ettiği için reseptör hücresi hiperpolarize olur ve membran potansiyeli -80mV 'ye kadar iner. Hücre voltajındaki bu değişim voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının kapanmasına sebep olur. Bu durum kalsiyum iyonlarının içeri akmasına engel olur böylece hücre içi kalsiyum yoğunluğu düşer ve hücrenin glutamat salgısı azalır. Hiperpolarizasyonun sinaptik transmitterin salınmasının azalmasıyla bipolar ve diğer nöral hücrelerde uyarılma meydana gelir. Retinadaki hücrelerden sadece ganglion hücreleri aksiyon potansiyeli oluştururken, diğer hücreler reseptör veya dereceli potansiyeller üretirler (elektrotonik ileti).

cGMP, GTP yıkımı ile oluşur ve plazma membranındaki Na^+ kanallarının açılması için gereklidir. Karanlıkta cGMP yıkılamadığı için hücre içi konsantrasyonu yüksektir. Böylece, sodyum fotoreseptör hücrelerine serbestçe girer, hücre depolarize olur. Depolarizasyon hücrede glutamat nörotransmitterinin salınımına sebep olurlar.



Şekil2.3. Göz ve Retina Kesiti (19)

(Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. Handbook of clinical neurology. 2011;102:3-19)



Şekil 2.4. Fotoreseptörlerde sinyal dönüşümü (20)

(Hall JE. Bölüm 51. Guyton Tıbbi Fizyoloji. Yegen Çağlayan B. editor: 10.Baskı. Nobel Yayınları; 2001:649)

2.4.3. Fotoreseptörler

Fotoreseptör hücreleri, retina tabakasında bulunan çeşitli biyolojik süreçler sonunda ışığı sinyale çevirebilen özelleşmiş nöron tipleridir. Şekillerine göre kon ve rod (çubuk) olmak

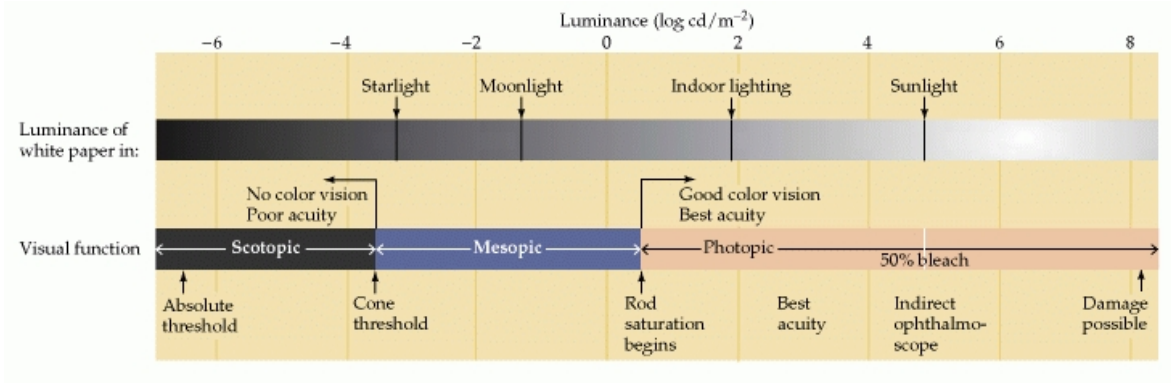
üzere iki tip fotoreseptör hücre bulunmaktadır. Rod ve kon hücreleri retina üzerinde farklı dağılım/yerleşim göstermekle birlikte, ışığı benzer kimyasal süreçlerle işlerler. Rod hücreleri düşük çözünürlüğe sahip olmakla birlikte ışığa aşırı hassastır. Tam tersine kon hücreleri yüksek çözünürlüğe sahip olmakla birlikte ışığa duyarlı değildir. Bu farklılığın nedenini transdüsyon mekanizması açıklayabilir. Örneğin, kon hücrelerinin ışığa sağlıklı bir yanıt oluşturabilmesi için 100 ve üzeri fotona ihtiyaç duyarken rod hücreleri tek fotona sağlıklı yanıt oluşturabilmektedir. Rod ve kon hücrelerinin karşılaştırılması Tablo-2.1 de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Rod ve Kon Hücre Özellikleri

	Rod	Kon
Yerleşim	Fovea dışında	Fovea
Miktar	120 milyon	6 milyon
Çeşit	Tek tip, renkli görme ile ilgisiz	3 tip (mavi, yeşil, kırmızı), renkli görmeden sorumlu
Görme	Alacakanlıkta görmeden sorumlu	Işıқта görmeden sorumlu
İçerik	Dış tabakası silindirik ve rodopsin içerir	Dış tabakası konik ve iodopsin içerir
Defekt	Rodopsin eksikliği gece körlüğüne neden olur	İodopsin eksikliği renk körlüğüne neden olur
Görme Keskinliği	Düşük	Yüksek

Rod ve kon hücreleri farklı ışık değerlerinde faaliyet göstermektedir (Şekil 2.6). Işığın çok düşük değerlerinde rod hücreleri tarafından algılanan görme fonksiyonuna skotopik görüş denir. Kon hücreleri yıldız ışığı seviyesinde görme algılamasına katkıda bulunmaya başlar. Kon ve rod hücrelerinin birlikte katkıda bulunduğu alacakanlıktaki bu görme fonksiyonuna mezopik görüş denir. Aydınlanma arttıkça kon hücreleri daha fazla baskın

duruma geçer ve görülen objenin ne olduğuna ilişkin veriler güçlenir ve beyine iletilir. Rod hücrelerinin görmeye katkısının membran potansiyelleri nedeniyle bittiği aydınlıkta görmeye fotopik görüş denir (21)



Şekil 2.5. Işık değerleri ve görme sisteminin rod ve kon hücreleri tarafından yönetimi (21)

(Purves D AG, Fitzpatrick D, et al., editors. Functional Specialization of the Rod and Cone Systems. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.)

2.5. Optik Sinir

Optik sinir (OS), diğer adıyla II. kranial sinir, santral sinir sisteminin bir parçasıdır. Optik sinir, santral sinir sistemi nöronlarında olduğu gibi oligodentrositler tarafından yapılan myelin kılıfa ve meningeal (dura, araknoid ve pia) tabakalara sahiptir. Optik sinir retina gangliyon hücre aksonlarından meydana gelmektedir. Bu aksonlar retinanın iç tabakasında bulunmaktadır (Şekil 2). Optik sinir, 777 bin ile 1 milyon 679 bin arasında değişen miktarda aksondan oluşmaktadır (22). En yüksek görme keskinliğinin elde edildiği fovea da, ganglion hücreleri yaklaşık 5 fotoreseptör ile bağlantı kurarken, diğer alanlarda bu rakam binlere kadar çıkabilmektedir (23). Nöroretinal halka da sinir dağılımı eşit değildir, üst ve altta en kalın, temporal ve nazalde en incedir. OS, göz küresini optik kanal aracılığıyla terk eder ve posteromedial ilerleyerek optik kiazmada sonlanır. Anatomik yapısına göre OS dört parçaya ayrılabilir;

- 1- intraoküler kısım (diğer adıyla optik disk/optik sinir başı, 1mm uzunluğunda)
- 2- intraorbital kısım (24mm uzunluğunda)
- 3- intrakanaliküler kısım (optik kanal içerisinde, 9mm uzunluğunda)

4- kranial kısım (optik kiazmada sonlanan, 16mm uzunluğunda)

2.5.1. Optik Disk Morfolojisi

Optik sinir değerlendirmesi, pek çok oftalmolojik ve sistemik hastalık hakkında çok önemli bilgiler sunmaktadır. Dolayısıyla optik disk parametrelerinin fizyolojik değerleri iyi tespit edilmelidir. Bu parametrelerden ilki, optik sinir başı, gangliyon hücre aksonlarının skleral kanaldan çıkış açıklığını oluşturan noktasıdır. Rutin klinik pratikte optik sinir başına optik disk de denilmektedir. Optik disk (OD) hafif vertikal oval şekle sahiptir ve vertikal çapı horizontal çaptan yaklaşık %7-10 daha uzundur. OD dikey çapı ortalama 1.90mm, yatay çapı ise ortalama 1.75mm uzunluğundadır (24). Çalışmalar arası farklı değerler raporlanmakla birlikte, OD çapı, ortalama 1.8 mm vertikal çap ve 1.5 mm horizontal çapa sahiptir. Benzer şekilde ortalama optik disk alanı 2.3 mm² olmakla birlikte farklı çalışmaların sonucuna göre 0.8 mm² ila 6.0 mm² arasında değişmektedir (Tablo-2.2) (25-27). Ayrıca yapılan çalışmalar optik disk parametrelerinin cinsiyetten etkilendiğini ortaya koymuştur. Optik disk boyutları kullanılan ölçüm cihazına bağlı olarak da farklılık gösterebilir.

Tablo 2.2. Sağlıklı bireylerde optik disk parametreleri

	Tanjong Pagar Survey, Singapore (28)	The Rotterdam Study (26)	Vellore Eye Study (27)
Sayı (Erkek/Kadın)	622 (290, 332)	5114 (2134, 2980)	70 (28, 42)
Yaş	40 yaş üstü	55 yaş üstü	32-69 yaş
Optik Disk Alanı	Erkek 2.26 (0.0259)	2.47 (0.0083)	2.68 (0.15)
	Kadın 2.09 (0.0245)	2.38 (0.0083)	2.51 (0.08)
Rim Alanı	1.67 (0.0131)	Erkek 1.87 (0.0079)	1.60 (0.37)
		Kadın 1.79 (0.0069)	
Çukurluk Alanı	0.86 (0.0159)	Erkek 0.60 (0.0072)	0.98 (0.40)
		Kadın 0.59 (0.006)	

İkinci önemli parametre; optik sinir başının tam ortasında yer alan, nöral disk dokusunun bulunmadığı, soluk renkli bir çukurluk (cup) alanıdır. Glial hücre dokusunun kaybı çukurluğun soluk rengini vermektedir. Çukurluk alanı her olguda değişken olmakla birlikte ortalama 0.68 mm^2 olarak raporlanmıştır (29). Normal gözlerde çukurluk ve disk boyutları birbiri ile korelasyon gösterir. Optik disk ne kadar büyükse optik çukurluk da o kadar büyüktür, disk küçüldükçe çukurluk da küçülmektedir.

Diğer önemli parametre ise; nöroretinal halka (rim) adı verilen çukurluk ile optik disk arasında kalan retina sinir liflerini içeren bölgedir. Normal boyutları ortalama 1.70 mm^2 büyüklüğündedir (29). Nöroretinal kenar, normal gözlerde karakteristik görünüme sahiptir.

Sağlıklı gözde nöral rim kalınlığı en genişten en dar olacak şekilde şöyle sıralanır; alt, üst, nazal ve temporal kadrant. Sağlıklı gözde fokal incelme, çentiklenme ve hemoraji görülmez. Glokomda, hastalığın evresine göre nöroretinal kenarda incelme oluşmaktadır. Nöroretinal kenarda solukluk olması optik sinir hasarının bir göstergesidir (30).

Çukurluğun çapının total optik disk çapına oranına çukurluk/disk oranı denir. Çukurluk/Disk (Ç/D) oranı normal popülasyonda değişiklik göstermekle birlikte ortalama 0.3'tür. Fakat bazı olgularda 0.6 ve üzerinde olabilmektedir (31). Çukurluğun vertikal ve/veya horizontal boyutunun diskin boyutuna bölünmesiyle vertikal ve /veya horizontal ç/d oranı elde edilebilir. Glokom hastalarında Ç/D oranı özellikle de vertikal ç/d oranı horizontale göre daha fazla artar. Bu durum hastaların tanı ve takibinde önemli yer tutar (32).

2.6.Retinitis Pigmentosa

Retinitis pigmentosa (RP), fotoreseptör ve pigment epitel fonksiyonunu etkileyen retinanın progresif dejenerasyonu ve disfonksiyonu ile karakterize kompleks kalıtsal distrofiler grubudur. RP, dünya genelinde 20-60 yaş arası popülasyonda kalıtsal körlüğün en yaygın sebebidir (2). Dünya genelinde 2 milyonun üzerinde etkilenme olduğu tahmin edilmektedir (33). Görme kaybının nedenleri arasında ilk sıralarda kalıtsal Retinal Distrofiler (RD) gelmektedir. RD vakalarının %85-90'luk bölümünü izole non-sendromik Retinitis Pigmentosa (RP) oluşturmaktadır. RP etnik gruplar arası değişmekle birlikte ortalama prevalansı $1/4000$ 'dir (34). RP, klinik olarak oldukça benzer olmasına rağmen genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Hastalığın başlangıç yaşı ve prognozu aynı aile içindeki vakalar

arasında bile dikkat çekici biçimde farklıdır. Hastalığın ilk bulgusu gece körlüğü olurken, daha sonra periferden merkeze doğru ilerleyen görme kaybı hastalar tarafından ‘sanki bi boru içinden bakıyorum’ şeklinde ifade ettiği tünel görme ile sonlanır. Çok ileri evrelerde fotoreseptörlerin tam etkilenmesiyle total körlük meydana gelir.

Tablo 2.3. Kalıtım kalıbına göre RP

Kalıtım Paterni	Dağılım Yüzdesi
Otozomal Dominant	%15-25
Otozomal Resesif	%5-20
X’e bağlı	%5-15
Tek Vakaların Raporlandığı Aileler	%40-50
Digenik ve Mitokondriyal	Çok nadir

Kalıtımsal RP vakalarının yaklaşık %15-25’i otozomal dominant (OD), yaklaşık %5-20’si otozomal resesif (OR), yaklaşık %5-15’i ise X’e bağlı kalıtım paterni göstermektedir (Tablo-2.3) (35, 36). Toplumlar arası değişmekle birlikte tüm vakaların %40-50’sini tek vakaların raporlandığı aileler oluşturmaktadır. Mitokondriyal mutasyonlar, digenik kalıtım gibi non mendelian kalıtılan RP vakaları bildirilmiş olmakla birlikte bu vakalar azınlıktadır (37). Fotoreseptörlerin etkilendiği ve ek klinik bulguların gözlemlendiği spesifik sendromlar yaklaşık %15’lik bölümü (Usher sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Laurence-Moon hastalığı, Alstrom hastalığı, Kearns Sayre sendromu, Cockayne sendromu, Refsum hastalığı, Bassen- Kornzweig sendromu, Friedreich ataxia, Mucopolysaccharidosis) oluşturmaktadır ki bunlara sendromik RP denilir (26). RP’nin sendromik formları ve bu hastalıklarda eşlik eden bulgular aşağıdaki tabloda (Tablo-2.4) belirtildiği gibidir.

Tablo 2.4. RP'nin sendromik formları ve eşlik eden bulgular

Hastalık	Hastalığa ait en belirgin Özellikler
Alström sendromu	Kon rod distrofisi, işitme kaybı, obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi, tip 2 diabetes mellitus, dilate kardiyomiyopati ve ilerleyici hepatik ve renal disfonksiyon.
Otozomal resesif lökoensefalopati-iskemik inme-retinitis pigmentoza sendromu	Lökoensefalopati-iskemik inme-retinitis pigmentoza sendromu
Bardet-Biedl sendromu	Obezite, pigmenter retinopati, post-aksiyel polidaktili, polikistik böbrekler, hipogenitalizm ve öğrenme güçlüğü
Yarık dudak retinopati sendromu	Yarık dudak ve ilerleyici retinopati
Cockayne sendromu	Kısa boy, karakteristik bir yüz görünümü, erken yaşlanma, ışığa duyarlılık, ilerleyici nörolojik işlev bozukluğu ve zihinsel gerilik
Cohen sendromu	Mikrosefali, karakteristik yüz özellikleri, hipotoni, ilerleyici olmayan entelektüel defekt, miyopi, retinal distrofi, nötropeni ve trunkal obezite
Ailesel ilerleyici retinal distrofi-iris koloboma-konjenital katarakt sendromu	Ailesel ilerleyici retinal distrofi-iris koloboma-konjenital katarakt
Hipogonadotropik hipogonadizm-retinitis pigmentosa sendromu	Hipogonadotropik hipogonadizm (primer amenore ve sekonder cinsel gelişim eksikliği) ve retinitis pigmentosa
Joubert sendromu	JS'nin nörolojik özelliklerine ek olarak hem böbrek hem de göz hastalıklarının eşlik eder
Kearns-Sayre sendromu	İlerleyici eksternal oftalmopleji (PEO), pigmenter retinitis ve 20 yaşından önce bir başlangıç. Ortak ek özellikler sağırılık, serebellar ataksi ve kalp bloğudur.
Laurence-Moon sendromu	Ataksi, periferik nöropati, spastik parapleji ve korioretinal distrofi.
Kas atrofisi-ataksi-retinitis pigmentosa-diabetes mellitus sendromu	Kas atrofisi, ataksi, retinitis pigmentosa ve diabetes mellitus.

Oculotrichodysplasia	Retinitis pigmentosa, trikodisplazi, diş anomalileri ve onikodisplazi.
Osteokondrodiskopatik nanizm-sağırlık-retinitis pigmentosa sendromu	Ciddi cücelik, progressif skolyoz, bilateral sensorinöral sağırlık, kalça çıkığı ve retinitis pigmentosa
Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon	Beyinde demir birikimi ile seyreden en yaygın nörodejenerasyon türü; ilerleyici ekstrapiramidal işlev bozukluğı (distoni, rijidite, koreoatetoz), beyindeki demir birikimi ve merkezi sinir sistemindeki aksonal sferoidler.
Polinöropati-işitme kaybı-ataksi-retinitis pigmentosa-katarakt sendromu	Yavaş ilerleyen Refsum benzeri bir bozukluk, periferik nöropati, geç başlangıçlı işitme kaybı, katarakt ve yaşamın üçüncü dekadında belirginleşen pigmente retinopati ile ilişkilendirir.
Primer siliyer diskinezi-retinitis pigmentosa sendromu	Primer siliyer diskinezi ile bağlantılı oküler bozukluklara (hafif gece körlüğü, görme alanının daralması ve skotopik ve fotopik ERG yanıtları) yol ačan hem solunum epiteli hem de retinanın fotoreseptörlerinin bozukluğu ve sensorinöral işitme kaybı.
Retinitis pigmentosa ile psödoksantom elastikum benzeri cilt bulguları	Retinitis pigmentosa ile psödoksantom elastikum benzeri cilt bulguları
Retinitis pigmentosa-işitme kaybı-prematüre yaşlanma-kısa boy-yüz dismorfizm sendromu	Retinitis pigmentosa-işitme kaybı-prematüre yaşlanma-kısa boy-yüz dismorfizm sendromu
Retinitis pigmentosa-entelektüel gerilik-sağırlık-hipogonadizm sendromu	Pigmenter retinopati, hiperinsülinizm, diabetes mellitus, akantozis nigrikans, sekonder katarakt, nörojenik sağırlık, erkeklerdeki kısa boy, hafif hipogonadizm ve kadınlarda oligomenore ile polikistik yumurtalıklar.
Retinitis pigmentosa-katarakt-kısa boylu-zeka gerilik sendromu	Retinitis pigmentosa-juvenil katarakt-kısa boylu-entelektüel gerilik sendromu
RHYNS sendromu	Retinitis pigmentosa, hipopituitarizm, nefronofizis ve iskelet displazisi asosiyasyonu.
Saldino-Mainzer sendromu	Renal hastalık, retinal pigmente distrofi, serebellar ataksi ve iskelet displazisi asosiyasyonu.
Spastik tetrapleji-retinitis pigmentosa-entelektüel sakatlık sendromu	Non-progresif spastik parapleji, retinitis pigmentosa ve entelektüel defekt.

Usher sendromu	Retinitis pigmentosa ve sensorinöral sağırılık
Xeroderma pigmentosum-Cockayne sendrom kompleksi	Cockayne sendromunun sistemik ve nörolojik özellikleri ile birlikte xeroderma pigmentosumun (XP) kutanöz özellikleri

RP ile ilişkili genleri fonksiyonlarına göre beş farklı kategoriye ayırabiliriz. Bunlar; 1) fototransdüksiyon ile ilişkili genler, 2) fotoreseptör metabolizması ile ilişkili genler, 3) doku gelişimi ile ilişkili genler 4) hücre yapısı ile ilişkili genler, 5) hücre mRNA işlenmesi (splicing) ile ilişkili genler. RP ilişkili pek çok genin özellikleri ve fonksiyonları tanımlanmış olmasına rağmen genotip-fenotip korelasyonu henüz tam anlamıyla anlaşılammıştır. mRNA işlenmesi ile ilişkili genlerin fotoreseptör harabiyeti ile RP nedeni olması özellikle ilginçtir. mRNA işleme sürecinde (splicing-protein kompleksi) ilk sentezlenen henüz olgunlaşmamış pre-mRNA üzerindeki protein koduna dönüşmeyen intronik dizilerin uzaklaştırılıp tamamen protein koduna dönüşen ekzonik dizilerden oluşan homojen mRNA sentezlenmesinden sorumludur. İtronik dizilerin çıkarılması tüm vücut hücreleri için zorunlu olsa da, bu genlerde mutasyon dikkat çekici biçimde RP ile sonuçlanır. Bu gözlemi açıklamak üzere sunulan hipoteze göre, fotoreseptörler oldukça özelleşmiş hücreler olduğu için splicing kompleksindeki en ufak değişime karşı diğer hücrelere göre daha hassastırlar ve kendi özel ihtiyaçlarını ancak etkili bir splicing ile karşıladıkları için splicing ilişkili genlerdeki hasar RP ile sonuçlanır (38). Tüm bunlara rağmen, RP'ye neden olan pek çok genin fonksiyonları hala keşfedilememiştir. Tablo 2.5'de RP ve ilişkili genler özetlenmiştir.

Fenotip	Kalıtım	OMIM	Gen	Yerleşim	Gen Fonksiyonu	Ek Fenotip
Retinitis Pigmentosa 1	OD, OR	180100	RP1	8q11.2-q12.1	Doku Gelişimi	-
Retinitis Pigmentosa 2	X'e bağlı	312600	RP2	Xp11.3	Doku Gelişimi	-
Retinitis Pigmentosa 3		300029	RPGR	Xp11.4	Rod fotoreseptör gelişimi	-
Retinitis Pigmentosa 4	OD, OR	613731	RHO	3q22.1	Fototransdüksiyon	Konjenital Statik Gece Körlüğü
Retinitis Pigmentosa 6	X'e bağlı	312612	-	Xp21.3	-	-
Retinitis Pigmentosa 7	OD, OR, Digenik	608133	PRPH2	6p21.1	Dış segment fotoreseptör yapısı	Makula Distrofisi Erişkin Başlangıçlı Vitelliform Distrofi Leber Konjenital Amarozis
Retinitis Pigmentosa 7	OD, OR, Digenik	608133	ROM1	11q12.3	Hücre yapısı	-
Retinitis Pigmentosa 9	OD	180104	RP9	7p14.3	Pre-mRNA işlenmesi	-
Retinitis Pigmentosa 10	OD	180105	IMPDH1	7q32.1	Hücre gelişimi	Leber Konjenital Amarozis
Retinitis Pigmentosa 11	OD	600138	PRPF31	19q13.42	Pre-mRNA işlenmesi	-
Retinitis Pigmentosa 12	OR	600105	CRB1	1q31.3	-	-
Retinitis Pigmentosa 13	OD	600059	PRPF8	17p13.3	Pre-mRNA işlenmesi	-
Retinitis Pigmentosa 14	OR	600132	TULP1	6p21.31	Doku Gelişimi	Leber Konjenital Amarozis
Retinitis Pigmentosa 17	OD	600852	CA4	17q23.1	Tam bilinmiyor	-
Retinitis Pigmentosa 18	OD	601414	PRPF3	1q21.2	Pre-mRNA işlenmesi	-
Retinitis Pigmentosa 19	OR	601718	ABCA4	1p22.1	Retina Metabolizması	Stargardt Hastalığı, Kon Basil Distrofisi Juvenil Başlangıçlı Makula Dejenerasyonu Fundus flavimakulatus
Retinitis Pigmentosa 20	OR	613794	RPE65	1p31.3	Retina Metabolizması	Leber Konjenital Amarozis
Retinitis Pigmentosa 22	?	602594	Bilinmiyor	16p12.3	-	-
Retinitis Pigmentosa 23	X'e bağlı	300424	OFD1	Xp22.2	Sentromer gelişimi	Joubert Sendromu Orofasiyodijital Sendromu Simpson-Golabi-Behmel Sendromu Tip2
Retinitis Pigmentosa 25	OR	602772	EYS	6q12	-	-

Retinitis Pigmentosa 26	OR	608380	CERKL	2q31.3	Doku Gelişimi	-
Retinitis Pigmentosa 27	OD	613750	NRL	14q11-q12	Doku Gelişimi	Pigmenter Dejenerasyon
Retinitis Pigmentosa 28	?	606068	FAM161A	2p15	Retina Gelişimi	-
Retinitis Pigmentosa 30	?	607921	FSCN2	17q25.3	Hücre yapısı	Makula Distrofisi
Retinitis Pigmentosa 31	?	609923	TOPORS	9p21.1	-	-
Retinitis Pigmentosa 32	?	609913	Bilinmiyor	1p21.3	-	-
Retinitis Pigmentosa 33	OD	610359	SNRNP200	2q11.2	Pre-mRNA işlenmesi	-
Retinitis Pigmentosa 34	?	300605	Bilinmiyor	Xq28	-	-
Retinitis Pigmentosa 35	OD, OR	610282	SEMA4A	1q22	Hücre yapısı	Makula Distrofisi
Retinitis Pigmentosa 36	?	610599	PRCD	17q25.1	-	-
Retinitis Pigmentosa 37	OD, OR	611131	NR2E3	15q23	Transkripsiyon Faktörü	Enhanced S kon ve Goldmann-Favre Sendromu
Retinitis Pigmentosa 38	OR	613862	MERTK	2q13	Transmembran Protein	-
Retinitis Pigmentosa 39		613809	USH2A	1q41	Doku Gelişimi	Usher Sendromu, tip 2A
Retinitis Pigmentosa 40	OR	613801	PDE6B	4p16.3	Fototransdüksiyon	Konjenital Statik Gece Körlüğü
Retinitis Pigmentosa 41	OR	612095	PROM1	4p15.32	Hücre Yapısı	Makula Distrofisi
Retinitis Pigmentosa 42	OD	612943	KLHL7	7p15.3	Ubikitin Proteosom	-
Retinitis Pigmentosa 43	?	613810	PDE6A	5q32	Fototransdüksiyon	-
Retinitis Pigmentosa 44	?	613769	RGR	10q23.1	Retina Metabolizması	Koroidal Sklerozis
Retinitis Pigmentosa 45	OR	613767	CNGB1	16q21	Fototransdüksiyon	-
Retinitis Pigmentosa 46	?	612572	IDH3B	20p13	-	-
Retinitis Pigmentosa 47	?	613758	SAG	2q37.1	Fototransdüksiyon	Oguchi Hastalığı
Retinitis Pigmentosa 48	?	613827	GUCA1B	6p21.1	Fototransdüksiyon	Makula Distrofisi
Retinitis Pigmentosa 49	?	613756	CNGA1	4p12	Fototransdüksiyon	-
Retinitis Pigmentosa 50	?	613194	BEST1	11q12.3	Anyon kanalı	Best Makula Distrofisi
Retinitis Pigmentosa 51	OR	613464	TTC8	14q31.3	Silia formasyonu	Bardet Biedl Sendromu 8

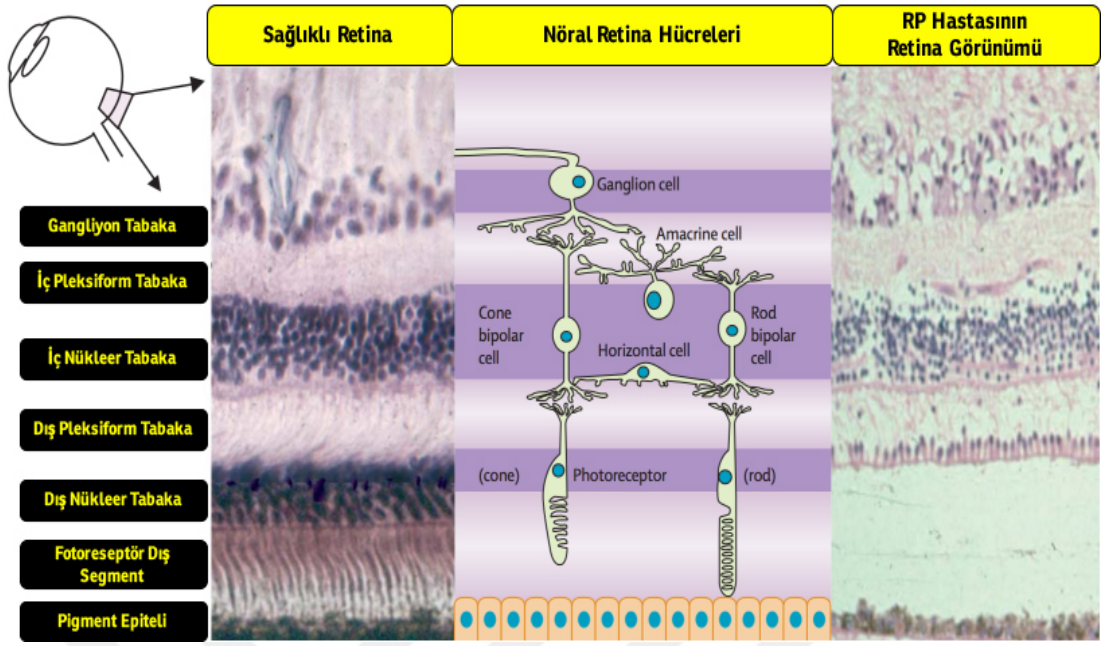
Retinitis Pigmentosa 54	?	613428	C2orf71	2p23.2	Dış segment fotoreseptör yapısı	-
Retinitis Pigmentosa 55	?	613575	ARL6	3q11.2	ADP Ribozilasyon	Bardet Biedl Sendromu 3
Retinitis Pigmentosa 56	OR	613581	IMPG2	3q12.3	Dış segment fotoreseptör yapısı	Maküla Distrofisi
Retinitis Pigmentosa 57	OR	613582	PDE6G	17q25.3	Fototransdüksiyon	-
Retinitis Pigmentosa 58	OR	613617	ZNF513	2p23.3	Retina Gelişimi	-
Retinitis Pigmentosa 59	OR	613861	DHDDS	1p36.11	Glikoprotein sentezi	-
Retinitis Pigmentosa 60	OD	613983	PRPF6	20q13.33	Pre-mRNA işlenmesi	-
Retinitis Pigmentosa 61	?	614180	CLRN1	3q25.1	Transmembran protein	Usher Sendromu, tip 3A
Retinitis Pigmentosa 62	OR	614181	MAK	6p24.2	Hücre hayat döngüsü	
Retinitis Pigmentosa 64	OR	614500	C8orf37	8q22.1	Bilinmiyor	Kon rod Distrofisi
Retinitis Pigmentosa 65	OR	613660	CDHR1	10q23.1	Hücre adezyonu	Kon rod Distrofisi
Retinitis Pigmentosa 66	OR	615233	RBP3	10q12	Retinoidlerin bağlanması	-
Retinitis Pigmentosa 67	OR	615565	NEK2	1q32	Mitoz	-
Retinitis Pigmentosa 68	OR	615725	SLC7A14	3q26.2	Amino asit taşınımı	-
Retinitis Pigmentosa 69	OR	615780	KIZ	20p11.23	Mitoz	-
Retinitis Pigmentosa 70	OD	615922	PRPF4	9q32	Pre-mRNA işlenmesi	-
Retinitis Pigmentosa 71	OR	616394	IFT172	2p23.2	Bilinmiyor	-
Retinitis Pigmentosa 72	OR	616469	ZNF408	11p11.2	Transkripsiyon faktörü	-
Retinitis Pigmentosa 73	OR	616544	HGSNAT	8p11.2	Transmembran protein	Mukopolisakkaridoz Tip IIIC
Retinitis Pigmentosa 74	OR	616562	BBS2	16q13	Siliogenezis	Bardet Biedl Sendromu 2
Retinitis Pigmentosa 75	OR	617023	AGBL5	2p23.2	Post translasyonel kontrol	-
Retinitis Pigmentosa 76	OR	617123	POMGNT1	1p34.1	Distrofin kompleks	Distroglukanopati Tip 3A
Retinitis Pigmentosa 77	OR	617304	REEP6	19p13.3	G protein reseptör kompleksi	-
Retinitis Pigmentosa 78	OR	617433	ARHGEF18	19p13.2	Sıkı bağlantı yapısı	-
Retinitis Pigmentosa Y	Y bağlı	400004	-	Y	-	-

2.6.1.Retinitis Pigmentosa Patofizyoloji ve Hücre Düzeyindeki Değişiklikler

RP'de ışığa duyarlı fotoreseptör hücrelerinin (rod ve kon) istirahat membran potansiyelleri değişmekte ve apoptotik hücre ölümü gözlenmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde retina pigment epitel hücreleri, damar ve glia hücrelerinin kaybı görülür. Defektif gen ürünleri ile ilişkili hasarlı hücre fizyolojisi rod fotoreseptör hücrelerinin ölümü ile sonuçlanır. Örneğin, PDE6A ve PDE6B genlerindeki mutasyonlar sonucu rod hücrelerindeki cGMP-fosfodiesteraz enzimi fonksiyon gösteremez ve bundan dolayı plazma zarında cGMP kapılı katyon kanalları aşırı şekilde açılır. Rod hücreleri, hücre içine akan aşırı katyonlar sonucu ölür (12). Membran yapısındaki bozukluk, anormal fototransdüksiyon kaskad proteinleri, direkt hücre içi iyon dengesizliği, aşırı artmış cGMP seviyeleri ya da hücre içerisinde artan serbest radikallerin inflamatuvar ajanların neden olduğu kronik enflamasyon, apoptozisle fotoreseptör hücre ölümüne neden olabilmektedir RP etiyopatogenezinde tanımlanan genler; fotoreseptörler, fototransdüksiyon kaskadı, vitamin A metabolizması, hücre yapısı, hücre iskeleti, hücreler arası bağlantı kompleksleri, sinaptik etkileşim, RNA splicing faktörleri ve hücre içi protein trafiğinde görev alan proteinlerin kodlanmasında görev almaktadır.

RP'de genellikle rod hücrelerinde üretilen, Retinitis pigmentosa GTPase regulator protein (RPGR) ve Cyclic nucleotide gated channel alpha 1 (CNGA1) protein gibi proteinleri kodlayan genler defektif olduğunda, hem rod hemde kon hücre ölümü birlikte gözlenmektedir. Bu durum, henüz açıklanamamış rod-kon etkileşimleri, kon hücrelerinin hayatta kalması için rod hücrelerinden salgılanan proteinlerinin önemini ve tedaviye ait ip uçlarını saklamaktadır (39).

RP hasta örneklerinden yapılan histopatolojik çalışmalarda fotoreseptörler hücre kaybı ile gözlenmiştir (Şekil 2.7). RP'de fotoreseptör hücre ölümü farklı retina alanlarında çeşitlilik oluşturmaktadır. Fotoreseptör ölümü sonrası RPE Bruch membranından ayrılarak nörosensorial retinaya göç etmektedir. Böylece subretinal boşluk oluşmakta ve hasarlanmaktadır.



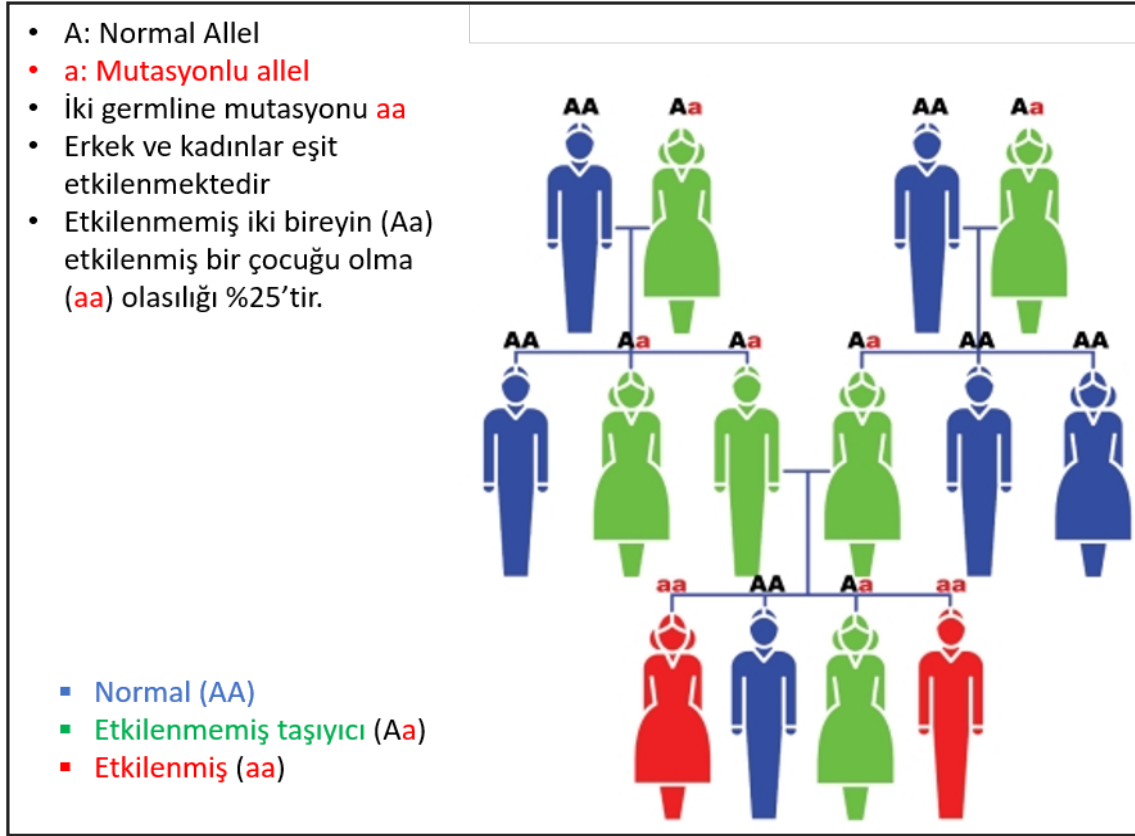
Şekil 2.6. Retinitis Pigmentosa hastasının ve sağlıklı insan retinasının histolojik görünümü (34). (Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet. 2006;368(9549):1795-809.)

RP'de, koryokapillaristeki oksijenasyonun bozulması, RPE hücre kaybı ve fotoreseptörlerin dejenerasyonu sonucu koroid incelmektedir (40). RP'de fotoreseptör hücre ölümünü takiben iç retina katmanlarında hasar oluşmaktadır. Aynı zamanda RP'de Müller hücreleri gliozise uğramaktadır. Yapılan çalışmalarda RP'de gangliyon hücrelerin azaldığı bulunmuştur (41). Bundan dolayı amakrin hücreleri ile gangliyon hücreleri arasındaki etkileşim bozulmaktadır. Kısacası, RP'de retinanın tüm tabakalarına yayılabilen bir dejenerasyon söz konusudur.

2.6.2.Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa

Şimdiye kadar 80'den fazla gen ve yaklaşık 3100 patojenik mutasyon sendromik olmayan RP ile ilişkilendirilmiştir. Bildirilen 80'den fazla genin 55 tanesi otozomal resesif (OR) geçişli RP'ye neden olmaktadır (42). Aile ağacı analizi sonucu OR kalıtım gösterdiği düşünülen RP vakalarının sadece yarısının genetik nedeni gösterilebilmekte iken, kalan diğer yarısına genetik tanı konulamamaktadır. ORRP ile ilişkili olan genlere baktığımızda; USH2A, PDE6B, PDE6A, RPE65, CNGA1, CNGB1, ABCA4 CRB1 ve RHO genlerinin ön

plana çıktığı görülmektedir. USH2A geni hastaların %10-15'inden sorumludur. ORRP daha erken başlangıçlı ve klinik olarak daha ağır seyretmektedir. Otozomal resesif RP ile ilişkilendirilen genler tablo 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Otozomal resesif retinitis pigmentosa kalıtım paterni (33)

(Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F. Retinitis Pigmentosa: Genes and Disease Mechanisms. *Current Genomics*. 2011;12(4):238-49)

Otozomal resesif RP ile ilişkilendirilmiş çok sayıda gen olmasına rağmen, kanıta dayalı verileri daha geniş olan genler sınırlıdır. Tablo 2.6'da bu genler listelenmiştir (37, 43).

Tablo 2.6. Otozomal resesif RP ile ilişkili genler, proteinler ve fonksiyonları

Gen	Protein	Vaka %'si	Fonksiyon
RP22	Bilinmiyor		Bilinmiyor
RP29	Bilinmiyor		Bilinmiyor
RP32	Bilinmiyor		Bilinmiyor
ABCA4	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC 1), member 4	2,9	Retina metabolizması
BEST1	Bestrophin		Anyon kanalı
C2ORF71	Kromozom 2 open reading frame 71		Bilinmiyor
CERKL	Seramid kinaz benzeri protein		Doku gelişimi ve idamesi
CNGA1	Siklik nükleotid kapılı kanal alfa 1	2,3	Fototransdüksiyon
CNGB1	Siklik nükleotid kapılı kanal beta 1		Fototransdüksiyon
CRB1	Crumbs homolog 1	6,5	Doku gelişimi ve idamesi
EYS (RP25)	Eyes shut homolog		Ekstraselüler matriks proteini
FAM161A	Family with sequence similarity 161 member A		Fotoreseptörlerde lokalize
IDH3B	NAD (+) spesifik izositrat		Krebs döngüsünde görevli
IMPG2			Retinal intraselüler matriks komponenti
LRAT	Lesitin retinal açiltransferaz		Retina metabolizması
MERTK	C-mer protoonkojen tirozin kinaz		Transmembran proteini
NR2E3	Nükleer reseptör subfamily 2, grup E, üye 3		Transkripsiyon faktörü
NRL	Nöral retina lösin zipper protein		Doku gelişimi ve idamesi
PDE6A	Fosfodiesteraz 6A, cGMP-spesifik, rod alfa	4,0	Fototransdüksiyon
PDE6B	Fosfodiesteraz 6B, cGMP-spesifik, rod beta	4,0	Fototransdüksiyon
PDE6G	Fosfodiesteraz 6G, cGMP-spesifik, rod gama		Fototransdüksiyon
PRCD	Progresif rod con dejenerasyonu		Bilinmeyen fonksiyon
PROM1	Prominin 1		Hücre yapısı
RBP3	Retinol binding protein 3		Retina metabolizması

RGR	Retinal G protein kenetli protein		Retina metabolizması
RHO	Rodopsin		Fototransdüksiyon
RLBP1	Retinaldehit binding protein 1		Retina metabolizması
RP1	RP-1 protein		Doku gelişimi ve idamesi
RPE65	Retinal pigment epitelyum- spesifik 65 kDa protein	2,0	Retina metabolizması
SAG	S-antijen; retina ve pineal gland (arrestin)		Fototransdüksiyon
SPATA7	Spermatogenezis ilişkili protein 7		Bilinmiyor
TTC8	Tetratrikopeptid repeat domain 8		Hücre yapısı
TULP1	Tubby-like protein		Doku gelişimi ve idamesi
USH2A	Usher sendromu 2a	10,0	Hücre yapısı
ZNF513	Zinc finger protein 512		Ekspresyon faktörü

Retinal pigment epitelyum 65 (RPE65) retinal pigment epitelinde eksprese edilen bir izomerohidrolaz yapısındadır, RPE65 hem rod hem de kon aracılı görme için gerekli olan vizüel pigment rejenerasyonu için önemlidir. RPE65 geninde 60'dan farklı mutasyon gösterilmiştir. Resesif RP vakalarının %2'sinde, Leber kongenital amarozis vakalarının %16'sından sorumludur (43).

Aydınlatılan otozomal resesif RP genleri arasında, heterotetramerik fosfodiesteraz (PDE) 6 kompleksi vizüel görme kaskadı için önemlidir. PDE 6 kompleksi kon ve rodlarda G proteini kenetli reseptörlerin ışıkla aktivasyonuna yanıt olarak cGMP'yi hidrolize ederek hücre içi cGMP seviyelerini regüle eder (44). RP'de rod fotoreseptör ölümünü hangi olayın başlattığı net olarak bilinmemektedir, ancak PDE6 aktivitesinin düşük olmasının rod-kon dejenerasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. PDE6 mutasyonlarını heterozigot taşıyanlarda sildanafil, tadalafil veya vardenafil gibi ilaçlarla PDE6'nın aşırı düzeyde inhibe olması nedeniyle görme kaybı riski artmaktadır (45).

2.6.3. Retinitis Pigmentosa Anatomik Bozukluklar

2.6.3.1. Retina

RP'nin klasik oftalmoskopik bulguları; retina kan damarlarında incelmeye, optik diskte mumsu solukluk ve retina içi kemik spekülüne benzer pigmentasyondur. Bunlardan retina kan damarlarında incelmeye, hastaların %94'ünde görülürken; optik disk solukluğu hastaların %52'sinde görülür (46).

Optik disk atrofisi ve disk üzerindeki gliosis nedeniyle optik disk soluk görünüme sahiptir. Anormal aksonal transport nedeniyle oluşan optik diskteki druzenler (hyalin benzeri, aselüler, laminerli globuler şişlikler) RP hastalarında genel topluma göre çok daha fazla görülür (47).

Erken evre RP hastalarında retina normal görülmesine rağmen elektrofizyolojik testler fotoreseptör fonksiyon bozukluğunu gösterebilir (48). Hastalık ilerledikçe retinal damarlar daha fazla incelmeye başlar ve en son ipliksi görünümle sonlanır.

Fotoreseptör hücre ölümüne cevap olarak parçalanmış retinal pigment epitel hücrelerinin yüzeysel (iç) retinaya göç etmesi sonucu anormal retinal pigmentasyon gelişir. Erken evrede pigmenter anormallik orta-uç periferik retinaya toz serpilmiş şekilde görülebilirken ileri, evrede baştan başa tüm periferik retinada kemik spekülileri görülür (49). RPE'nin pigment kaybı sonrasında fundus gri görünmekte ve alttaki koroid damarları daha görünür olmaktadır ve ileri evre RP'de koriokapiller atrofi olur.

2.6.3.2. Makula

Makula etkilenmesi, fotoreseptör harabiyetinin ilerleyip görme keskinliğinde azalmaya ve retina damarlarında incelmeye neden olduğu orta ve ileri evre RP'de olur. Bazı hastalarda santral atrofi veya mercek lezyonları görülebilir. Yine bazı hastalarda makulopati (yüzeysel buruşuk retinopati), foveal kistler ve ödem gelişebilir (50, 51). Tüm bu bulgular, görme keskinliğinde azalma ile birlikte olur.

2.6.3.3. Lens

Hastaların %50'sinde katarakt (özellikle posterior subkapsüler katarakt) gözlenir (52). OD tip RP hastalarında katarakt daha yüksek prevalansa sahiptir. Keratokonus ve açık açılı glokomda RP'de sık görülmektedir. Refraktif kusurlar açısından RP'de en sık myopi (hastaların %75'inde) ve sonrasında astigmat meydana gelmektedir. RP hastaları arasında ise myopi daha çok X'e bağlı kalıtılanlarda meydana gelir.

2.6.3.4. Vitreus

RP hastalarında en sık görülen vitreus bulgusu dejenere RPE'den salınan pigment granülleri içeren tozsu pigment hücrelerdir. Ayrıca arka vitre dekolmanı, pamuk topu beyazlıklar ve retrokortikal filamanlar RP hastalarında sağlıklı popülasyona göre daha sık görülmektedir (53).

2.6.4. Retinitis Pigmentosa Klinik Değerlendirme ve Bulgular

RP, klinik, genetik ve hastalığın ilerleyişi bakımından oldukça değişken bir hastalıktır. Bazı vakalarda erken çocukluk döneminde görme kaybı görülürken bazılarında erişkin dönemde dahi görme etkilenmez. Hastaların çoğunda adölesan dönemde başlayan gece körlüğü ve genç erişkin yaşlarda hafif periferik görme kaybı klasik patern olarak gözlenir. Hastalık daha da ilerlediğinde, periferik görme tamamen kaybolur, tünel görme gelişir ve son olarak genellikle 60 yaşlarda santral görme kaybı gerçekleşir (34).

Gece körlüğü en sık ve en patognomonik özelliktir ve genellikle adölesan dönem veya genç erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Genetik açıdan değerlendirildiğinde ORRP vakalarında hayatın birinci dekatında, OD aktarılan RP'lerde ise ikinci dekatında gece körlüğü görülür. Elektrik sayesinde sürekli aydınlanan çevresel şartlarda bireyin karanlıkta görme zorluğunu tariflemesi mümkün olmayabilir, bu durumda klinisyenin dikkatli olması gerekir.

Görme alanı daralması, RP hastalarında görülen en yaygın ikinci semptomdur ve

ilerleyicidir. Görme alanı testinde, rod ve kon hücre fonksiyon kaybı sonucu oluşan tipik derin ve birbirleri ile kaynaşan skotomlar midperiferde görülür. Orta-ağır RP hastalarının uzak periferik bölgelerinde yalnızca birkaç ufak görme alanları kalır, hastalığın ilerlemesiyle bunlar da kaybolur.

RP hastalarında görme alanında yılda ortalama % 4,6 kayıp olmakta, 4.5 yıl sonra ise bu daralma % 50'ye ulaşmaktadır (54).

Görme alanındaki daralma genetik ve çevresel faktörlere göre değişebilmektedir. Otozomal genlerde mutasyonlarda simetrik daralma olurken, X'e bağlı kalıtılan RP'de ise genin ifade olduğu fotoreseptör hücre oranı ve dağılımı nedeniyle asimetric daralma gözlenir.

Görme keskinliği, santral görme alanında kalan ufak bir bölge sayesinde ileri evre RP hastalarında korunabilmektedir veya hastalığın seyrine bağlı olarak çok erken dönemde dahi kaybolabilmektedir. Refraktif kusur, bize hastalığın kalıtım kalıbı ile ilgili ipucu sunabilir. Örneğin, X'e bağlı kalıtılan RP'de 2 veya daha fazla dioptri myopi gözlenebilirken, otozomal dominant (OD) RP'lerde hipermetropi ortaya çıkar.

Renkli görme kaybı, başlangıç evre RP'de sık gözlenmemektedir. Fakat ileri evre RP'de karakteristik olarak mavi kon eksikliği olabilir (34). Eğer kırmızı veya yeşil renk görme kaybı olursa, kon-rod veya sadece kon dejenerasyonu düşünülmelidir.

Işık çakmaları ve fotopsi, RP hastalarının 1/3'ünde olmaktadır (54). Bu durum orta periferik retina alanlarındaki skotomlar ile ilişkilendirilmektedir. Fotopsi genelde devamlı olup yıllar içerisinde yoğunlaşmakta ve hastalığın son dönemlerinde ise kaybolmaktadır.

2.6.5.RP Tanı Testleri

2.6.5.1. Karanlık Uyumu

Karanlık uyumu ışık uyarana karşı görme eşiğini ölçen psikofiziksel bir testtir. Parlak

ışık maruziyeti sonrası hastalar karanlık ortama 30 dakikalığına alınır ve hasta tarafından tespit edilebilen minimum ışık yoğunluğu ölçülür.

2.6.5.2. Elektoretinografi

1950 yılından beri RP tanısında kullanılan temel yöntemlerden olan elektoretinografi (ERG), retinanın ışığa verdiği elektriksel cevabı ölçer. ERG retinanın ekstrasellüler kitle yanıtını sunmaktadır. Laboratuvar ortamında retina içine mikroelektrod veya kornea üzerine elektrod yerleştirilerek uzaktan ölçülebilmektedir. Retina hastalıklarının tanısında noninvaziv yüksek duyarlılığa sahip bir yöntemdir.

RP, retinal uyarı sonucu üretilen elektriksel sinyalin süresinde ve amplitudünde düşmeye neden olur (55). ERG amplitudü görme alanı ile korele olduğu için değerlidir. Bu yüzden erken evre RP hastalarında retina normal görünmesine rağmen, ERG hastalığı saptayabilir. Orta ve ileri evre RP hastalarında kayıt alınamayan veya sönmüş ERG gözlenir.

Son zamanlarda çıkan yeni teknik olan multifokal ERG ise, ayrı retina bölümlerinden ayrı ayrı sinyalleri alabilmektedir. Eş zamanlı pek çok fokal ERG kayıtlarını aldığı için santral koni fonksiyonu hakkında bilgi verebilmektedir. İleri evre RP hastalarının monitorizasyonunda oldukça kullanışlıdır.

2.6.5.3. Optik koherens tomografi (OKT)

OKT, retina katmanlarının mikrometre düzeyinde çözünürlükle, kesitsel tomografik görüntülerin elde edilebildiği non-invaziv görüntüleme tekniğidir (56). İlk kez 1991 yılında kullanıma girmiştir. OKT, dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ışığın yansıma, gecikme zamanı ve şiddeti ölçülerek dokuların ve patolojilerin görüntülerini 2 boyutlu olarak in situ ve/veya eş zamanlı almaktadır. Görüntülerin çözünürlüğü 1-15 mikrometreye kadar ulaşabilir (57).

Düşük koherensli interferometre, tıpta ilk kez aksial göz uzunluğu ve kornea kalınlığını ölçmek için kullanılmıştır (58). OKT'de düşük koherensli bir interferometre aracılığıyla

geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür. Ölçümler Michelson tipi interferometre sayesinde gerçekleşir. Bu aygıt giden ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışıkların birleşmesini sağlar. Bir ışın referans kola yöneltilir ve çevirici referans ayna tarafından yansıtılır. Diğeri ise, örnek koluna yöneltilir ve doku örneğince yansıtılır. Geri yansıtılan ışınlar ışın ayırıcıda birleşir ve dedektöre yöneltilerek ölçülür.

OKT en yaygın kullanım alanını oftalmolojide bulmuştur. OKT, 1-15 mikrometreye kadar aksial çözünürlük görüntüleyebilir. Bu çözünürlük, hücrelerin histopatolojileri, morfolojileri ve yapıları hakkında detaylı bilgi verir. Görüntüler in situ elde edildiği için herhangi bir biyopsi veya örnek almaya ihtiyaç yoktur. Görüntüler gerçek zamanlı elde edildiği için, eş zamanlı tanı konulmasına izin verir ve maküler hole, vitromaküler traksiyon gibi retinal hastalıklarda cerrahi için yol göstericidir. Göze temas etmeden ölçüm yapabilmesi, girişimsel olmayışı ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması önemli avantajlarıdır (59).

OKT, retina yapılarının görüntülenmesini çok yüksek çözünürlükle sağlar. Retina bilindiği üzere şeffaf bir yapı olmasına rağmen, OKT'nin yüksek çözünürlüğü sayesinde retina-vitreol birleşim görüntülenebilir. Aynı zamanda retina sinir lif kalınlığı, optik disk, RPE ve koroid, OKT ile görüntülenebilir. Klinik rutin pratikte glokom, maküler ödem, santral membranlar, optik disk pitleri, koroidal tümörler ve retinal dejeneratif hastalıkların tanı ve takibinde OKT kullanılır. Ek olarak, OKT gerçek zamanlı görüntülemesi sayesinde retinal lazer hasarına retinanın verdiği dinamik cevabı değerlendirmede kullanılır. Elde edilen görüntülerin kantitatif olarak analiz edilmesi ve çeşitli algoritmalar kullanılarak işlenmesi sonucu çeşitli veriler elde edilir. Bu veriler yukarıda sayılan hastalıkların klinik değerlendirilmesinde kullanılır. Örneğin, RP hastalarında OKT'de fotoreseptörlerin iç ve dış kısmında bozulma, dış nükleer tabakada incelleme ve iç nükleer tabakada kalınlaşma olmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Belirlenmesi

Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yapılmış olup, 18 Ocak 2017 tarihinden itibaren Otozomal Resesif Retinitis Pigmentoza (ORRP) tanısı alan olgular kesitsel olarak incelendi. Çalışmadan önce ilgili etik kurul onay alındı (Etik kurul no: 2017/10-8).

Çalışmamızda iki grup oluşturuldu. Çalışmamızın birinci grubunda klinik olarak ORRP tanılı 12-65 yaş aralığında 19 olgu; ikinci grupta ise kontrol grubu olarak rutin göz muayenesi için kliniğe başvuruda bulunmuş olan 12-65 yaş aralığında 19 olgunun sağlıklı gözlerini kapsamaktadır. ORRP ve kontrollerde sağ ve sol göz verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gösterildikten sonra, olguların sadece sol göz verileri karşılaştırmada kullanılmıştır.

ORRP tahmini kalıtım paternini belirlemek için her olgu tıbbi genetik uzmanına danışıldı. Hastaların ebeveynlerinin akrabalık ilişkisi sorgulandı ve ailedeki diğer RP'li olgular belirlendi. Soyağaçları çizilerek OR kalıtım paterni belirlendi.

ORRP tanısı; klinik detaylı fundus muayenesi, OKT bulguları ve görme alanı testi ile desteklenerek konuldu. Tüm olgulardan çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, bilgilendirilmiş onam formu alındı. 18 yaş altındaki hastalarda, bu onam ayrıca ebeveynlerden de alındı. Ayrıca çalışmaya katılan hastalara, RP hastalığının klinik bulgularının yelpazesi ve seyri hakkında bilgi verildi.

Olguların özgeçmiş, soygeçmiş ve demografik bilgilerini belirlemek için anket yapıldı (bkz. EK-1). Olguların yaşı, cinsiyeti, hipertansiyon (HT), diyabet hikayesi, sigara, alkol kullanımı, ek göz hastalığı ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hipertansiyon, ortalama sistolik kan basıncının 140mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90mmHg'dan yüksek ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hastaların oftalmolojik muayeneleri

yapılarak OKT görüntüleri ve görme alanı testleri olarak incelendi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- ORRP tanısı almış olmak

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Ankette yer alan sorulara cevap vermeyen/veremeyen, kooperasyon kurmakta zorlanılan ve ölçümlerin uyumsuzluk nedeniyle gerçekleştirilemediği olgular
- Fundus görüntülemesini bozan yoğun katarakt, korneal opasite gibi ortam opasitelerin olması
- Glokom tanısı, şüphesi olması veya oküler hipertansiyonu olan olgular
- Geçirilmiş optik nöropati hikayesi olması
- Hipertansiyon ve diyabet gibi retinopatiye neden olabilecek sistemik vasküler hastalıkların olması
- 6.00 D ve üstü myopisi olanlar (yüksek myopinin OKT’de RSLK ve makuler foveal kalınlığı etkilemesi nedeniyle)

Kontrol grubu kriterleri:

- ORRPli olgularla aynı yaş ve cinsiyet dağılımında bireyler
- Snellen eşeli ile tashihsiz 10/10 görmeye sahip olan bireyler
- Sistemik ve oftalmojik açıdan sağlıklı olan bireyler

3.2. Oftalmolojik Değerlendirme

3.2.1. Oftalmolojik Muayene

Tüm olgularda tam bir oftalmolojik muayene gerçekleştirildi. Hastaların 6 metre mesafeden standart Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçüldü ve görme keskinlikleri ondalık olarak ifade edildi.

Yarıklı lamba ışık mikroskopisi ile kornea, ön kamara, iris ve lens muayenesi gerçekleştirildi. Hastaların göz içi basınç değerleri, topikal anestezi altında (Alcaine Alcon-

Rijksweg, Belçika) Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü.

Hastalara detaylı fundus muayenesi yapılabilmesi için %1'lik tropikamid ve %2.5'lük fenilefrin damla damlatıldı. Yeterli dilatasyon için hastalar, 30 dakika bekletildi. 90 D lens ile detaylı fundus muayenesi yapıldı. Arteriollerdeki incelmeye, retinal alandaki pigmentasyon varlığı, koryoretinal atrofinin durumu ve optik disk değerlendirildi.

3.2.1. Renkli fundus görüntülemesi

Fundus görüntülemesi için her iki gözü dilate edilen hastalarda fundus kamera (TRC 50 IX, TOPCON, Tokyo-Japonya) ile renkli fundus fotoğrafı çekildi. Görüntüleme fovea merkezde olmak üzere optik diski de içine alacak şekilde, periferik alt, üst, temporal ve nazal olarak yapıldı.

3.2.2. Optik koherens tomografi

Retinanın kesitsel incelenmesinde optik koherans tomografisi cihazı (Cirrus HD-OCT, ZEISS, Jena-Almanya) kullanıldı. Nöroretinal rim kalınlığı (NRK), peripapiller retina sinir lifi kalınlığı (RSLK) ve koroid kalınlığı ölçümü yapıldı. Koroid kalınlığı ölçümleri EDI (Enhanced Depth Imaging) formatında fovea altı ve fovea, 1000 mikron fovea temporal ve nazalinden yapıldı. Cihazın yazılımında mevcut olan kalite kriteri olarak bulunan Sinyal gücü indeksi (Signal Strength Index- SSI) kullanıldı. Sinyal gücü 5 ve üzeri olan ölçümler değerlendirmeye alındı.



Şekil 3.1. Cirrus HD-OCT (ZEISS, Jena-Almanya) cihazı

Nöroretinal rim kalınlığı (NRK)

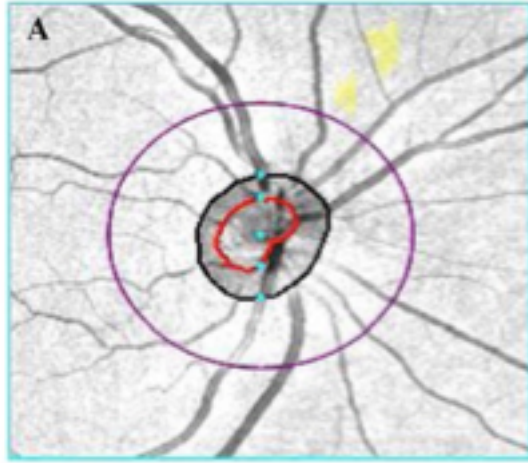
Nöroretinal rim kalınlığı, retinal sinir liflerinin aksonları tarafından işgal edilen disk alanını ifade etmektedir. NRK, optik cup sınırıyla, optik diskin retina ile birleştiği yer arasında kalan alandır. NRK değerlendirilirken en önemli parametreler, kalınlık ve incelme varlığıdır. İnferior rim en geniş olanıdır, bunu süperior ve nazal rimler izler, en ince olduğu yer temporal disk bölgesindedir. Bu rim paterni ISNT kuralı olarak da bilinmektedir (inferior>superior>nasal>temporal) (60)

Program yazılımı sayesinde retina pigment epiteli, koryokapillaris ve fotoreseptörlerin bittiği yer optik sinir başının başlangıcı olarak kabul edilmekte ve buna göre disk sınırları otomatik olarak belirlenmektedir. Nöroretinal rim kalınlığı ölçümü için halka optik disk üzerine yerleştirilip cihaz tarafından dört kadran (süperior, nazal, inferior, temporal) kalınlık değerleri otomatik olarak mikrometre (μm) değerinde hesaplandı. Her bir ölçümün görme keskinliği (GK), cinsiyet ve yaş ile ilişkisi incelendi.

Retinal sinir lifi kalınlığı (RSLK)

Retinal sinir lifi tabakası, iç limitan membran ile ganglion hücre tabakası arasında yer alır ve ganglion hücrelerinin, retina üzerinden geçen ve optik diske doğru giden sinir liflerini içermektedir. Reflektivitesi yüksek olan retinal sinir lifi tabakası taramadaki ilk kırmızı görüntü şeklinde görülmektedir. Kalınlığı, vitreoretinal ara yüzü ile daha önceden tanımlanmış reflektivitenin temel alındığı bir posterior sınır arasındaki mesafe otomatik ölçüldü.

Retinal sinir lifi tabakası kalınlık (RSLK) çapı 3.46 mm olan ve diski merkez alan 360° dairesel tarama halkası ile yapıldı. Bu analiz yöntemi ile bütün gözler için hem ortalama hem de dört kadrana (süperior, nazal, inferior, temporal) ait sinir lifi kalınlıkları mikrometre (μm) değerinde otomatik olarak hesaplandı. Şekil 3.2’de NRK ve RSLK ölçüm yöntemi şematize edilmiştir.



Şekil 3.2. NRK(A) OKT ölçümleri. NRK, şekil A’deki siyah daire ile çevrelenmiştir. Büyük daire (şekil A’deki pembe daire) RSLK ölçümü için kullanılmıştır. Optik cup alanı küçük halka ile gösterilmiştir (şekil A’deki kırmızı daire). Orta ve küçük dairelerin arasındaki alan NRK’yı temsil etmektedir.

Koroid kalınlığı

Koroid kalınlığı retinal pigment epiteline karşılık gelen hiperreflektif çizginin dış kısmından skleranın iç yüzeyine kadar olan mesafenin ölçümü ile belirlendi. Korioskleral hat ve retinal pigment epitel hattı manuel olarak belirlendi. Otomatik yerleşik kalibrasyon yazılımı, bu iki çizgi arasındaki mesafeyi belirledi. Koroid kalınlığı subfoveal ve foveanın 1000 mikron temporal ve nazalinden ölçüldü.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS yazılımı (ver 18.0, New York, USA) kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, parametrik veriler için bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi ve ki kare testi, bağımlı değişkenler için ise Paired T testi kullanıldı. Non parametrik veriler için ise Man Whitney U testi ve Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda aile ağacı analizi sonucu OR kalıtım kabul edilen RP hastaları ile göz muayenesi normal sağlıklı kişilerden oluşan 38 olgu kesitsel olarak incelendi. Grupların demografik, klinik ve tanımlayıcı özellikleri karşılaştırıldı.

OR kalıtım kalıbı düşünülen RP grubundaki 19 olgunun 9'u (%47,4) kadın, 10'u (%52,6) erkekti. Kontrol grubundaki 19 olgunun ise 9'u (%47,4) kadın, 10'u (%52,6) erkekti. Uygulanan Pearson ki-kare testi sonucunda gruplardaki cinsiyet dağılımının benzer olduğu görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

OR kalıtım kalıbı düşünülen RP grubundaki kadınların yaş ortancası 35 yıl; yaş ortalaması ise $33,8 \pm 14$ yıl idi. Erkeklerin yaş ortancası 28,5 yıl; yaş ortalaması 33,6 (12-65) yılıdır. Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda ORRP ve kontrol grubundaki erkek ve kadın katılımcıların arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). (Tablo 4.1)

Kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması $33,8 \pm 14$ yıl iken erkeklerin yaş ortalaması 33,6 (12-65) yılıdır. Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda ORRP ve kontrol gruptaki erkek ve kadın katılımcıların arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Cinsiyetin Gruplardaki Olgulara Göre Dağılımları

		Yaş						p**
		Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)	Ortalama (yıl)	Ortanca	Min.	Max.	
ORRP*	Kadın	9	47,4	33,8	35,0	19,0	51,0	0,71
	Erkek	10	52,6	33,6	28,5	12,0	65,0	
Kontrol	Kadın	9	47,4	33,8	35,0	19,0	51,0	0,71

	Erkek	10	52,6	33,6	28,5	12,0	65,0	
Grup	ORRP	19	50,0	33,7	31,0	12,0	65,0	1,00
	Normal	19	50,0	33,7	31,0	12,0	65,0	

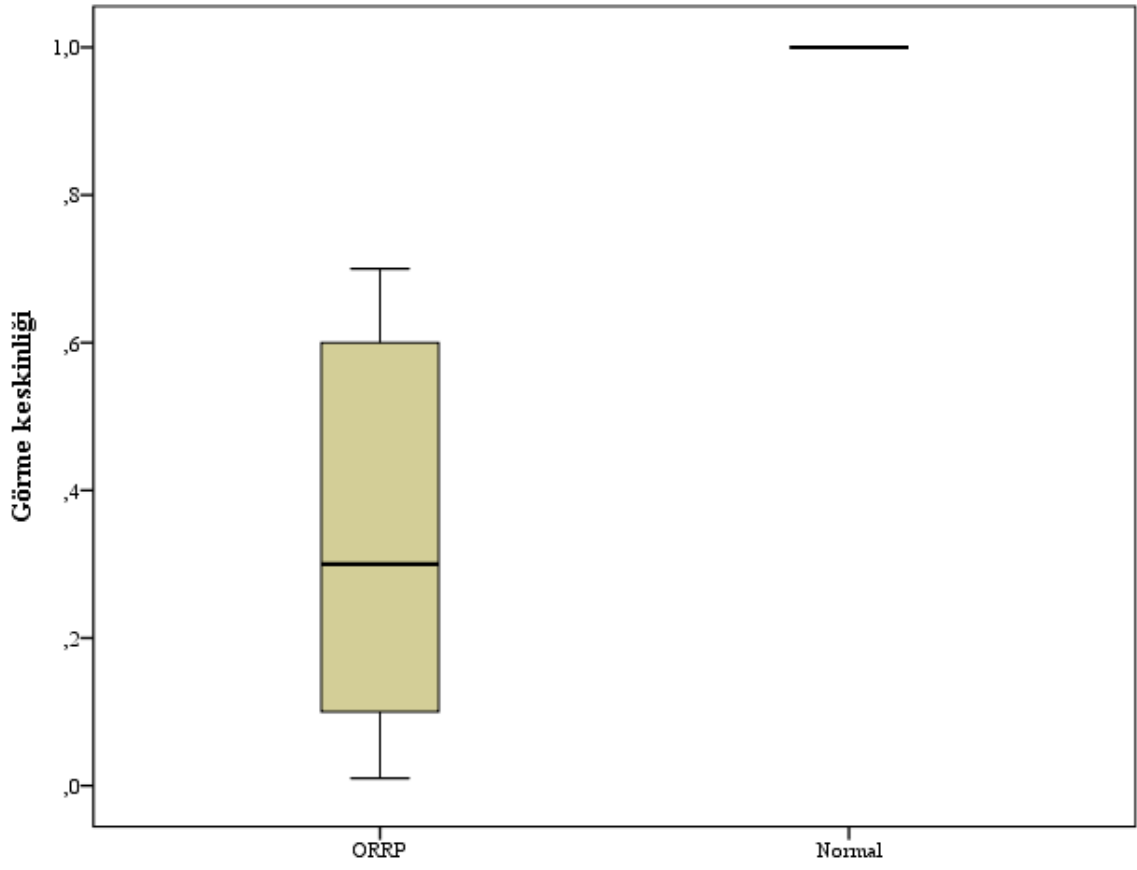
*Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa **Pearson Ki-kare testi, Mann Whitney U Testi

ORRP ile kontrol grubunun görme keskinliği değerleri karşılaştırıldığında; ORRP grubunun ortalama görme keskinliğinin ($0,34 \pm 0,26$) kontrol grubuna göre ($1,0 \pm 0,0$) anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$). Benzer şekilde erkek ORRP olgularının görme keskinliği ($0,26 \pm 0,23$) kontrol erkeklere göre ($1,0 \pm 0,0$), kadın ORRP olgularının görme keskinliği ($0,44 \pm 0,27$) kontrol kadınlara göre ($1,0 \pm 0,0$) daha düşüktür ($p < 0,001$). (Tablo 4.2)

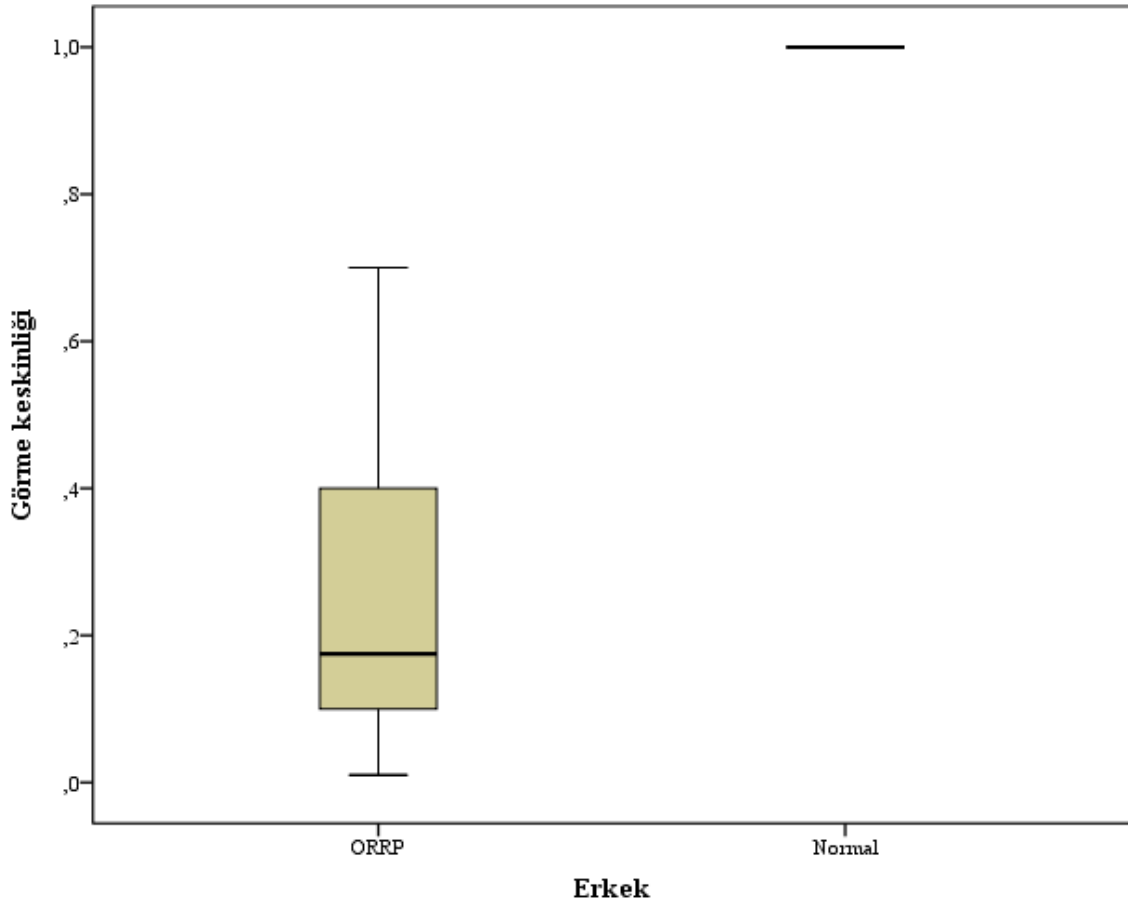
Tablo 4.2. ORRP ve normal grupların görme keskinlikleri bakımından karşılaştırılması

Görme keskinliği	ORRP				Normal				p*
	Ort. \pm s.s.	Medyan	Min	Max	Ort. \pm s.s.	Medyan	Min	Max	
Erkek	$0,26 \pm 0,23$	0,17	0,01	0,7	$1,0 \pm 0,0$	1,0	1,0	1,0	<0,001
Kadın	$0,44 \pm 0,27$	0,5	0,01	0,7	$1,0 \pm 0,0$	1,0	1,0	1,0	<0,001
Genel	$0,34 \pm 0,26$	0,3	0,01	0,7	$1,0 \pm 0,0$	1,0	1,0	1,0	<0,001

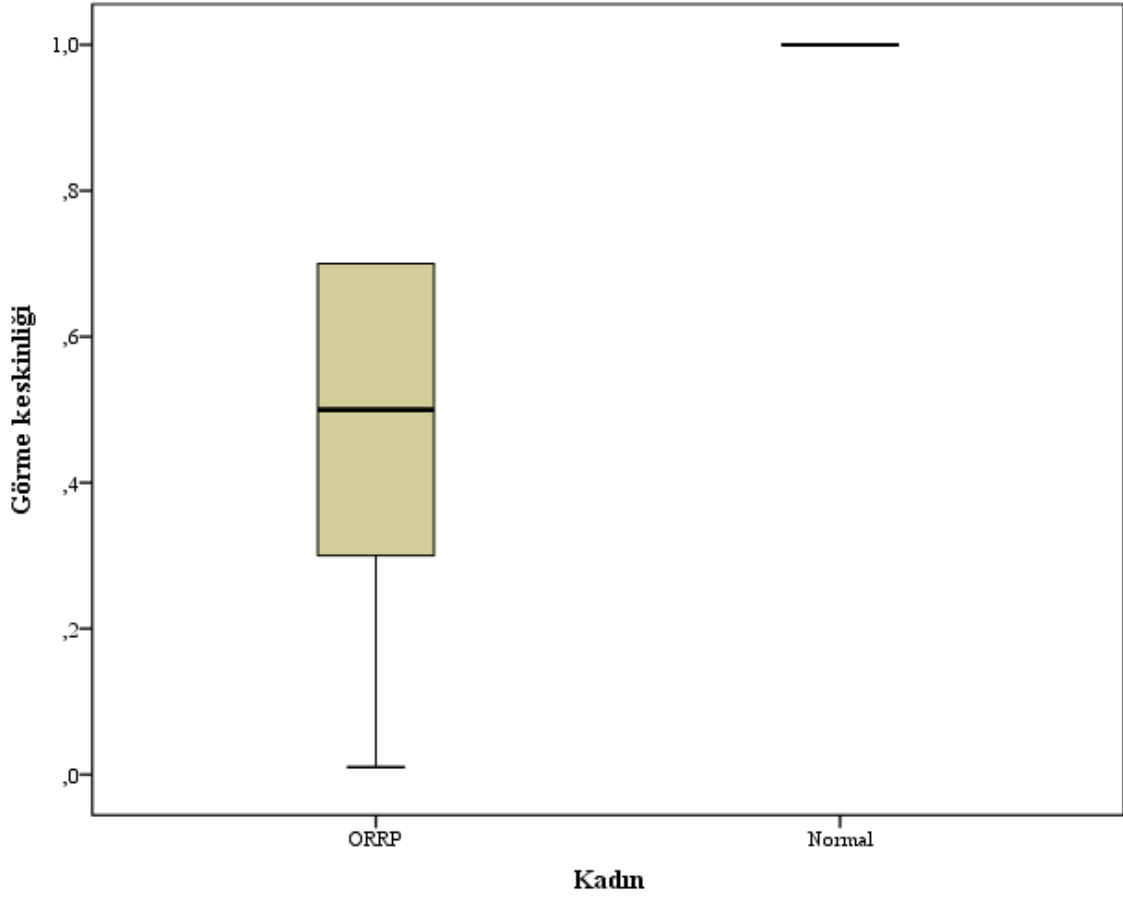
*Mann Whitney U testi



Şekil 4.1. ORRP ve kontrol grupları arasında görme keskinliklerinin karşılaştırılması



Şekil 4.2. Erkeklerin görme keskinliğinin ORRP ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

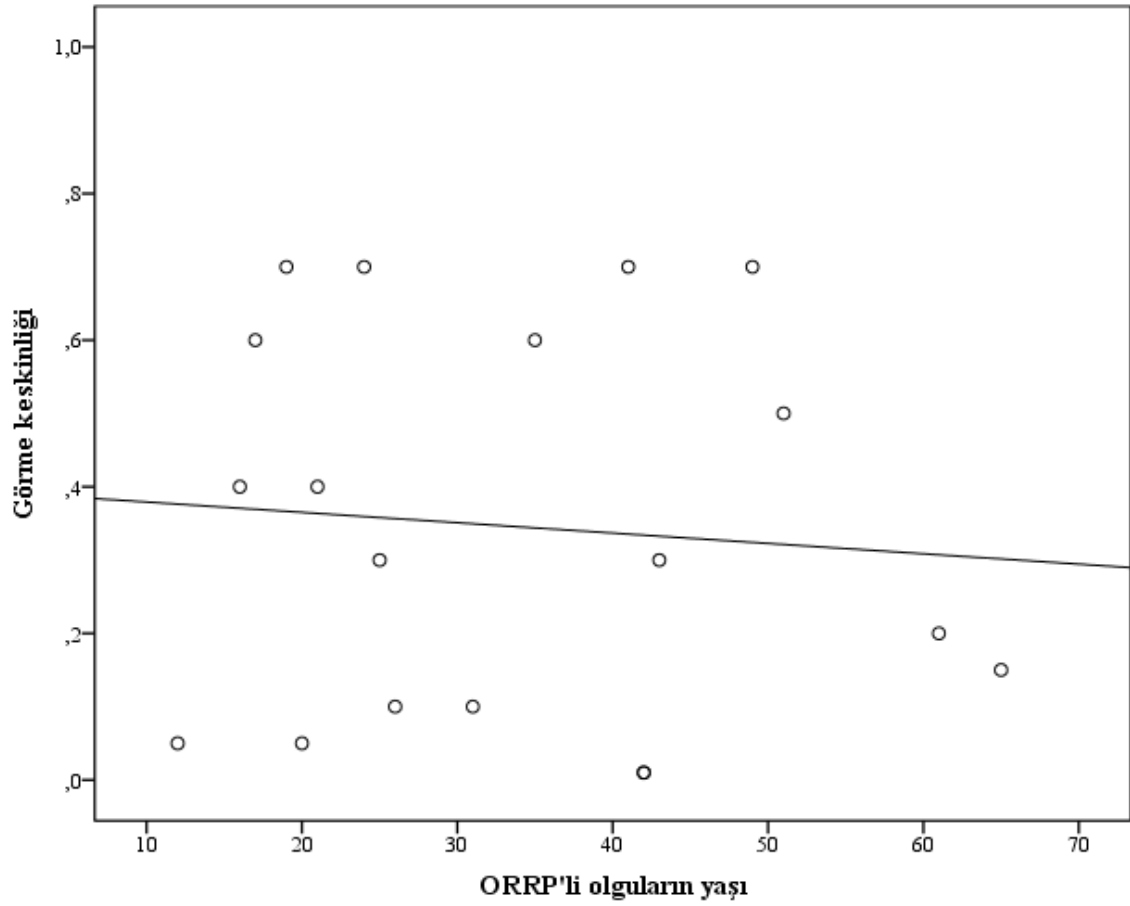


Şekil 4.3. Kadınların görme keskinliğinin ORRP ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

ORRP olgularının yaşı ile görme keskinliği arasındaki korelasyon incelendiğinde; yaş ile görme keskinliği arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. ORRP olgularının yaşı ile görme keskinlikleri arasındaki korelasyon

		Görme Keskinliği (%)
ORRP'li olguların yaşı	r	-,071
	p	,774



Şekil 4.4. ORRP'li olguların yaşı ile görme keskinliği arasındaki korelasyon

NRK, RSLK ve koroid değerlerinin ORRP'li olguların görme keskinliği ile korelasyonu incelendiğinde; ORRP'li olguların görme keskinliği ile NRK, RSLK ve koroid değerleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. NRK, RSLK ve koroid değerlerinin ORRP'li olguların görme keskinliği ile korelasyonu (N=19)

		Olgularda Görme Keskinliği
Temporal (NRK)	r	-0,125
	p	0,609
Superior (NRK)	r	-0,042
	p	0,863
Nasal (NRK)	r	-0,099
	p	0,687
İnferior (NRK)	r	0,002
	p	0,994
Temporal (RSLK)	r	-0,1
	p	0,685
Superior (RSLK)	r	-0,268
	p	0,268
Nasal (RSLK)	r	0,158
	p	0,519
İnferior(RSLK)	r	-0,026
	p	0,917
Koroid Subfoveal	r	0,036
	p	0,883
Koroid Nazal	r	0,044
	p	0,858
Koroid Temporal	r	-0,114
	p	0,642

*Nöroretinal Rim Kalınlığı (NRK) Retinal Sinir Lif Kalınlığı (RSLK)

Çalışmada NRK ölçüm değerlerinin, ORRP ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4.5'de verilmiştir. Tablodaki bu veriler değerlendirildiğinde; ORRP'li olguların temporal (NRK) ortalaması (407,11±173.64) sağlıklı gruba göre (261,37±74.09) anlamlı olarak daha yüksektir (p:0,002). ORRP olgularında her iki cinsiyet içinde temporal NRK ölçüm değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir (erkeklerde p=0,02, kadınlarda p=0,038). Ayrıca, ORRP ve kontrol gruplarında yer alan erkekler arasında inferior NRK ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,049). ORRP ve kontrol gruplarında yer alan kadınlar arasında inferior NRK ölçüm değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Her iki cinsiyette de, ORRP ve kontrol grupları arasında nasal NRK ölçüm değerleri açısından herhangi anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. NRK kalınlıklarının ORRP ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı

NRK*		ORRP			Normal			p**
		Ort. ±s.s.	Min	Max	Ort. ±s.s.	Min	Max	
Temporal	Erkek	421,00 ±207,71	168,00	907,00	252,20 ±72,06	170,00	374,00	0,02
	Kadın	391,67 ±137,08	206,00	653,00	271,56 ±79,29	192,00	442,00	0,038
	Total	407,11 ±173,64	168,00	907,00	261,37 ±74,09	170,00	442,00	0,002
Superior	Erkek	523,20 ±204,86	199,00	869,00	400,60 ±102,82	178,00	512,00	0,11
	Kadın	483,11 ±168,82	301,00	757,00	426,56 ±122,18	223,00	611,00	0,69
	Total	504,21 ±184,59	199,00	869,00	412,89 ±109,99	178,00	611,00	0,072
Nasal	Erkek	546,00 ±235,80	143,00	894,00	372,70 ±142,83	138,00	578,00	0,07
	Kadın	479,44 ±208,62	286,00	814,00	533,44 ±189,01	331,00	892,00	0,38
	Total	514,47 ±219,79	143,00	894,00	448,84 ±181,32	138,00	892,00	0,322
İnferior	Erkek	557,10 ±185,96	234,00	845,00	408,50 ±99,71	217,00	559,00	0,049
	Kadın	502,67 ±146,41	370,00	788,00	514,22 ±92,80	379,00	623,00	0,45
	Total	531,32 ±166,13	234,00	845,00	458,58 ±108,35	217,00	623,00	0,120

* Nöroretinal Rim Kalınlığı (NRK) **Mann Whitney U testi

Çalışmada RSLK ölçüm değerlerinin ORRP ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4.6’te verilmiştir. Tablodaki bu veriler değerlendirildiğinde; ORRP grubunun temporal (RSLK) ortalaması (81,79±16.56) sağlıklı grubun ortalamasından (51,47±11.48) anlamlı bir şekilde daha yüksektir (p<0,001). Benzer şekilde ORRP grubunun nasal (RSLK) ortalaması da (75,32±13.00) sağlıklı grubun ortalamasından (57,84±12.38) yüksektir (p<0,001). ORRP ve kontrol gruplarında yer alan erkek katılımcılar arasında temporal, superior ve nasal RSLK ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05). Kadın katılımcılarda ise, ORRP olguları ve kontrol grubu arasında sadece temporal RSLK ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05). Her iki cinsiyette de, ORRP olguları ve kontrol grubu arasında inferior RSLK ölçüm değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Ayrıca kadınlarda, ORRP olguları ve kontrol grubu arasında superior ve nasal RSLK ölçüm değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Retinal sinir lif kalınlığı ölçüm değerlerinin ORRP ve kontrol grubunda cinsiyete göre dağılımı

RSLK (mikron)		ORRP			Normal			p**
		Ort. ±s.s.	Min	Max	Ort. ±s.s.	Min	Max	
Temporal	Erkek	89,10 ±17,98	65,00	127,00	52,60 ±14,21	40,00	87,00	0,001
	Kadın	73,67 ±10,59	63,00	93,00	50,22 ±8,12	34,00	57,00	0,001
	Total	81,79 ±16,56	63,00	127,00	51,47 ±11,48	34,00	87,00	<0,001
Superior	Erkek	163,60 ±51,02	74,00	254,00	125,70 ±22,93	84,00	172,00	0,034
	Kadın	118,22 ±41,85	32,00	165,00	131,00 ±34,80	72,00	191,00	0,69
	Total	142,11 ±51,20	32,00	254,00	128,21 ±28,43	72,00	191,00	0,310
Nasal	Erkek	75,50 ±12,61	52,00	94,00	53,90 ±12,40	40,00	80,00	0,005
	Kadın	75,11 ±14,20	50,00	103,00	62,22 ±11,43	48,00	80,00	0,10
	Total	75,32 ±13,00	50,00	103,00	57,84 ±12,38	40,00	80,00	<0,001
İnferior	Erkek	168,60 ±83,64	37,00	323,00	144,50 ±38,12	72,00	196,00	0,60
	Kadın	118,67 ±40,27	32,00	187,00	153,22 ±27,85	97,00	180,00	0,07
	Total	144,95 ±69,82	32,00	323,00	148,63 ±33,03	72,00	196,00	0,397

* Retinal Sinir Lif Kalınlığı (RSLK)

**Mann Whitney U testi

Çalışmada koroid kalınlığı ölçüm değerlerinin ORRP ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir. Tablodaki bu veriler değerlendirildiğinde; koroid subfoveal, koroid nazal ve koroid temporal ortalamaları ORRP'li olgu grubunda (268,63±79.43, 252,26±79.45, 269,16±82.71) sağlıklı gruba göre (380,95±78.27, 367,79±67.17, 373,63±78.60) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktür (hepsi için p<0,001). Her iki cinsiyette de, ORRP ve kontrol gruplarında yer alan katılımcılar arasında temporal, subfoveal ve nazal koroid kalınlığı ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05). Her iki cinsiyette de, kontrollere ait temporal, subfoveal ve nazal koroid kalınlığı ölçüm değerleri ORRP'li bireylerde elde edilen değerlere göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir (p<0,05). (Tablo4.7)

Tablo4.7. Koroid kalınlığı ölçüm değerlerinin ORRP ve kontrol grubunda cinsiyete göre dağılımı

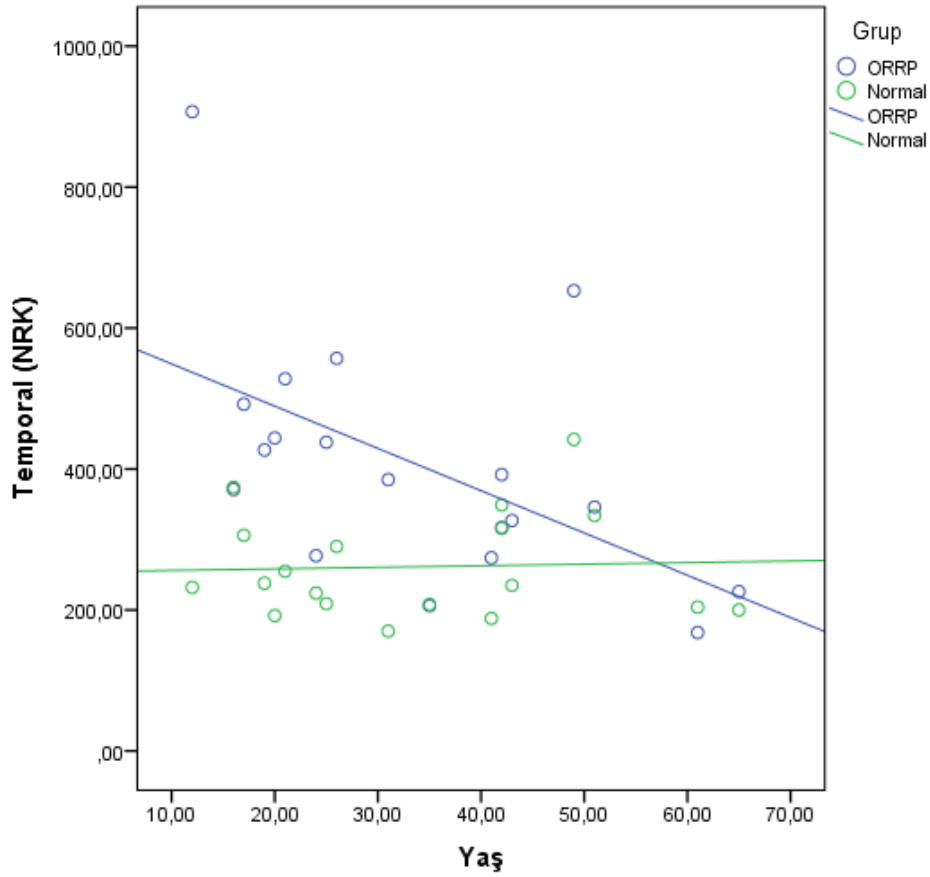
Koroid (mikron)		ORRP			Normal			p*
		Ort. ±s.s.	Min	Max	Ort. ±s.s.	Min	Max	
Temporal	Erkek	268,30 ±72,02	164,00	390,00	371,40 ±90,57	202,00	546,00	0,016
	Kadın	270,11 ±97,76	108,00	360,00	376,11 ±68,26	264,00	485,00	0,007
	Total	269,16 ±82,71	108,00	390,00	373,63 ±78,60	202,00	546,00	<0,001
Subfoveal	Erkek	273,00 ±63,52	184,00	369,00	375,10 ±89,08	168,00	496,00	0,008
	Kadın	263,78 ±98,01	116,00	404,00	387,44 ±69,04	269,00	488,00	0,012
	Total	268,63 ±79,43	116,00	404,00	380,95 ±78,27	168,00	496,00	<0,001
Nazal	Erkek	247,60 ±67,14	175,00	352,00	365,30 ±79,05	176,00	476,00	0,004
	Kadın	257,44 ±95,27	128,00	380,00	370,56 ±55,74	255,00	445,00	0,012
	Total	252,26 ±79,45	128,00	380,00	367,79 ±67,17	176,00	476,00	<0,001

*Mann Whitney U testi

Tablo 4.8. NRK, RSLK ve koroid kalınlığı değerlerinin ORRP ve kontrol gruplarında yaş ile korelasyonu (N=19)

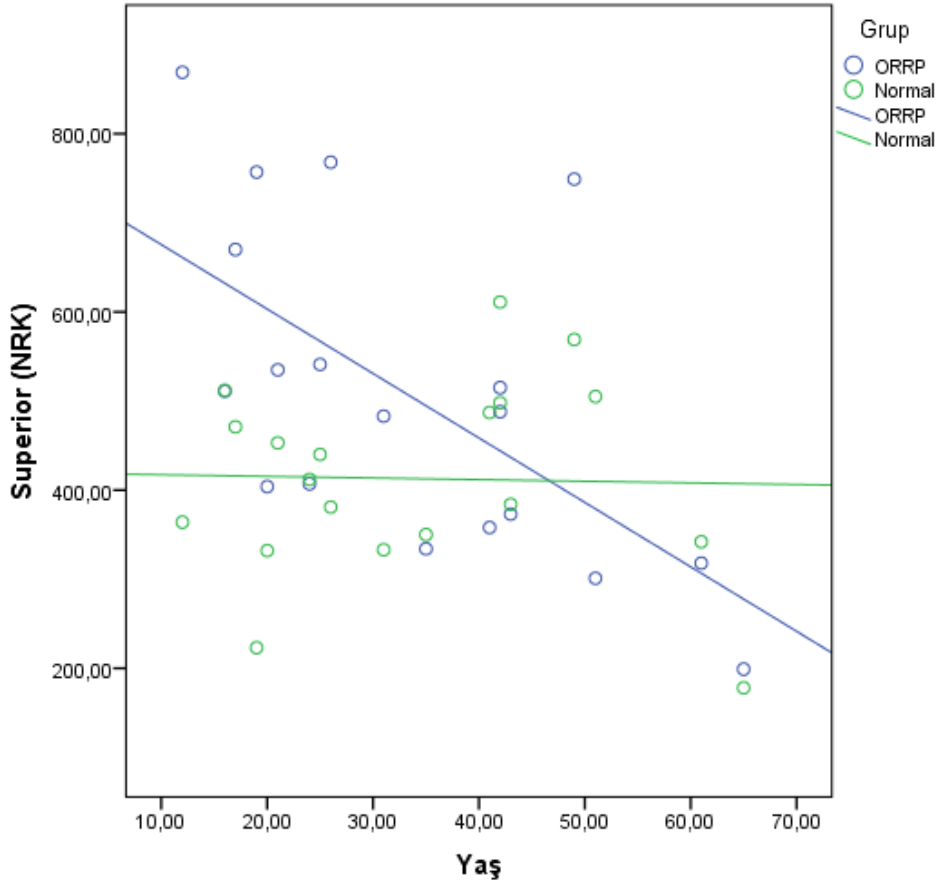
		Yaş	
		ORRP	Kontrol
Temporal (NRK)	r	-,541 [*]	-,051
	p	,017	,836
	N	19	19
Superior (NRK)	r	-,630 ^{**}	,074
	p	,004	,764
	N	19	19
Nasal (NRK)	r	-,486 [*]	-,216
	p	,035	,375
	N	19	19
İnferior (NRK)	r	-,644 ^{**}	-,100
	p	,003	,684
	N	19	19
Temporal (RSLK)	r	-,163	,071
	p	,505	,772
	N	19	19
Superior (RSLK)	r	-,670 ^{**}	-,185
	p	,002	,448
	N	19	19
Nasal (RSLK)	r	-,234	,437
	p	,335	,062
	N	19	19
İnferior(RSLK)	r	-,139	,292
	p	,571	,225
	N	19	19
Koroid Subfoveal	r	-,489 [*]	-,554 [*]
	p	,034	,014
	N	19	19
Koroid Nazal	r	-,240	-,611 ^{**}
	p	,321	,005
	N	19	19
Koroid Temporal	r	-,415	-,670 ^{**}
	p	,077	,002
	N	19	19

Temporal NRK değeri ile yaşın gruplara göre ilişkisi incelendiğinde; temporal NRK değeri ile ORRP olgularının yaşı arasında negatif yönlü orta derecede ($r:-0,541$) bir korelasyon saptanmıştır ($p:0,017$). Buna göre ORRP olgularının yaşı arttıkça temporal NRK değerinde azalma olmaktadır. Kontrol grubun yaşı ile temporal NRK arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$), (Şekil 4.5).



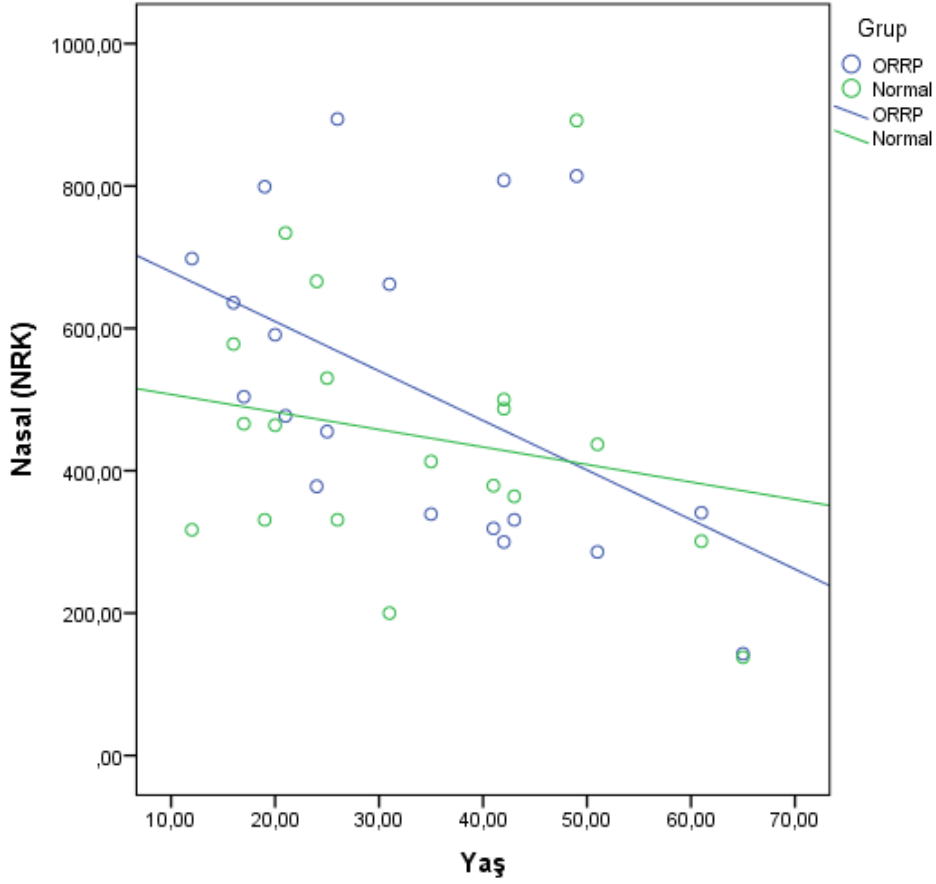
Şekil 4.5. Temporal değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

Superior NRK değeri ile yaş grupları göre karşılaştırıldığında; ORRP olgularının yaşı ile superior NRK değeri arasında negatif yönde orta derecede kuvvetli ($r:-0,630$) bir korelasyon olduğu gözlenmiştir ($p:0,004$). Kontrol grubunda yaş ile superior NRK arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$), (Şekil 4.6).



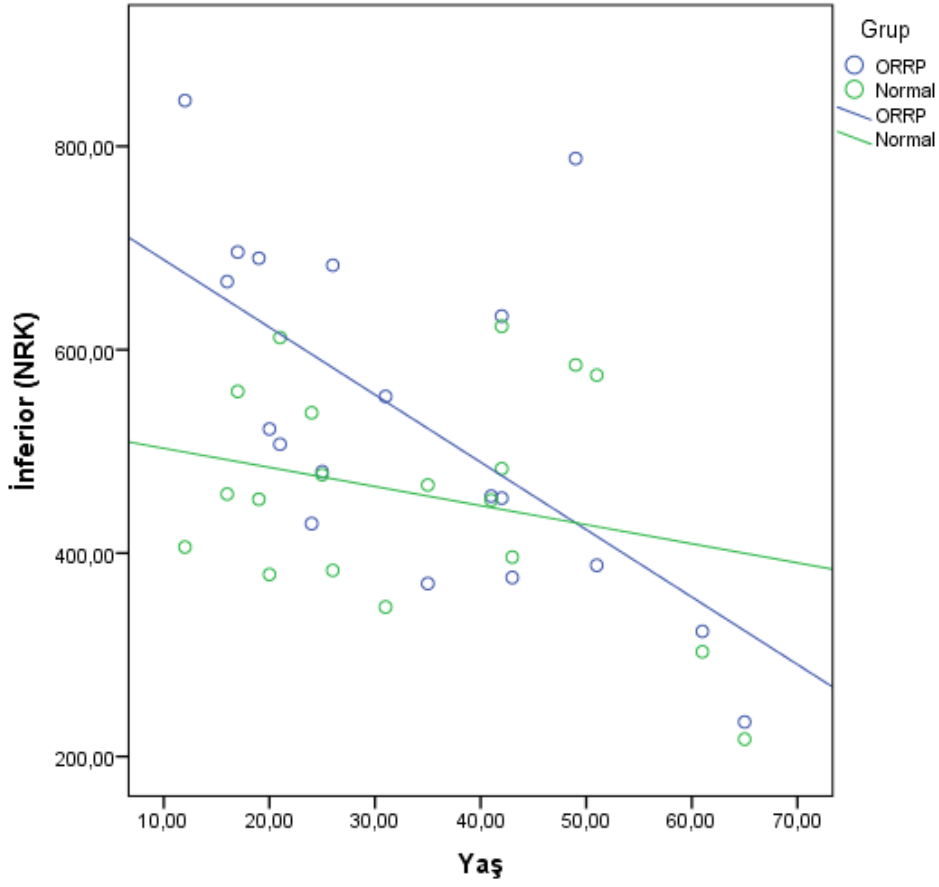
Şekil 4.6. Superior NRK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

Nazal NRK değeri ile yaş gruplarına sonucunda; ORRP'li olguların yaşı arttıkça nazal NRK değerinin azaldığı görülmüştür. ORRP olgularının yaşı ile nazal NRK arasında negatif yönde orta kuvvetli ($r:-0,486$) anlamlı bir korelasyon vardır ($p:0,035$). Kontrol grubunda yaş ile nazal NRK arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($p>0,05$), (Şekil 4.7).



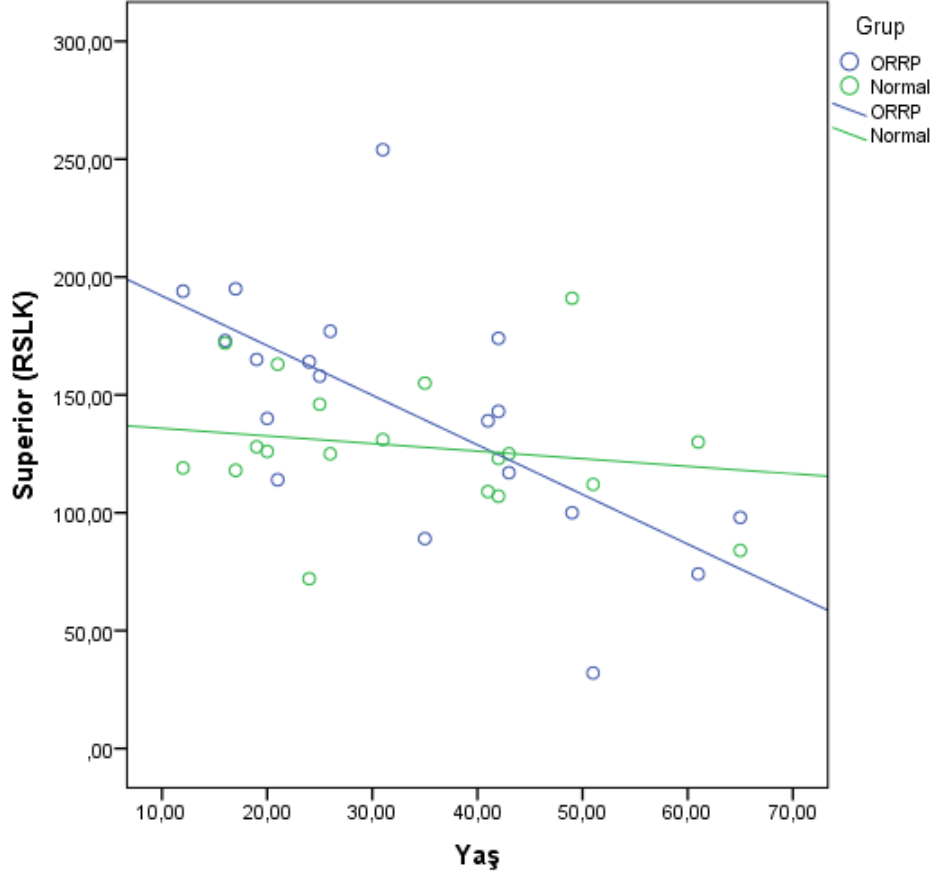
Şekil 4.7. Nazal NRK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

İnferior NRK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılmasına bakıldığında; ORRP olgularının yaşı arttıkça inferior NRK değerinin azaldığı görülmektedir. ORRP'li olguların yaşı ile inferior NRK arasında negatif yönde orta kuvvette ($r:-0,644$) anlamlı bir korelasyon vardır ($p:0,003$). Kontrol grubun yaşı ile inferior NRK arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$), (Şekil 4.8).



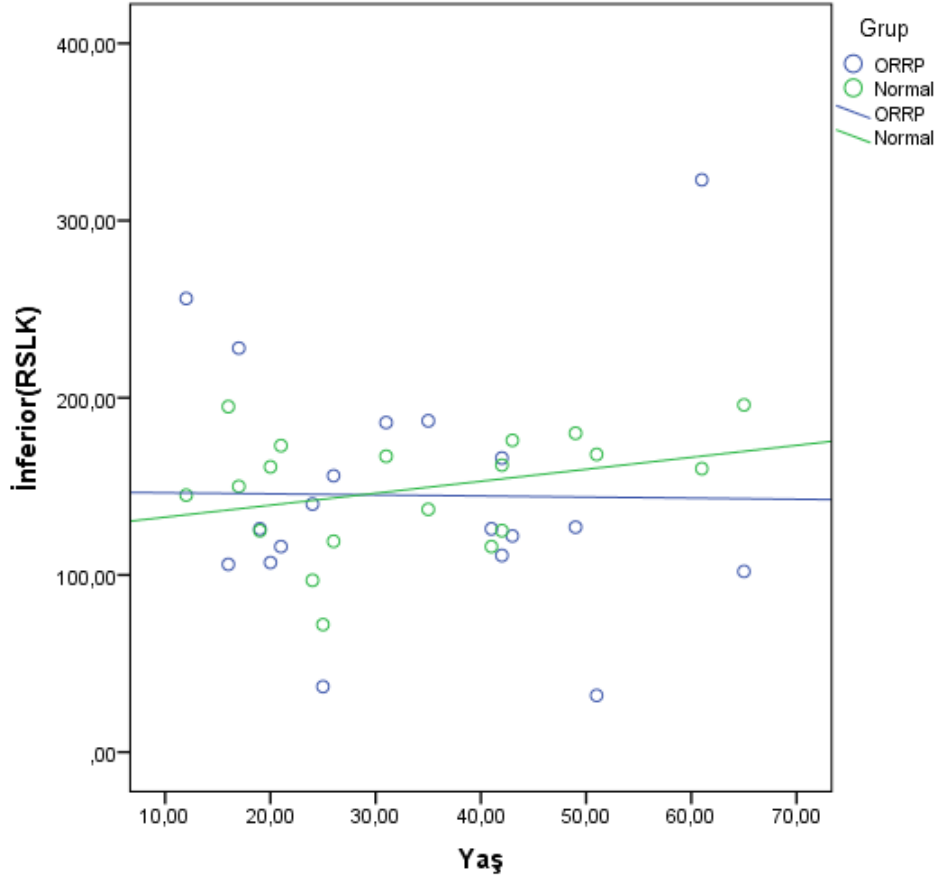
Şekil 4.8. İnfior NRK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

Superior RSLK değeri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde; ORRP olgularının yaşı arttıkça superior RSLK değerinde düşüş olduğu gözlenmiştir. ORRP'li olguların yaşı ile superior RSLK değeri arasında negatif yönde orta kuvvette ($r:-0,670$) anlamlı bir korelasyon vardır ($p:0,002$), (Şekil 4.9).



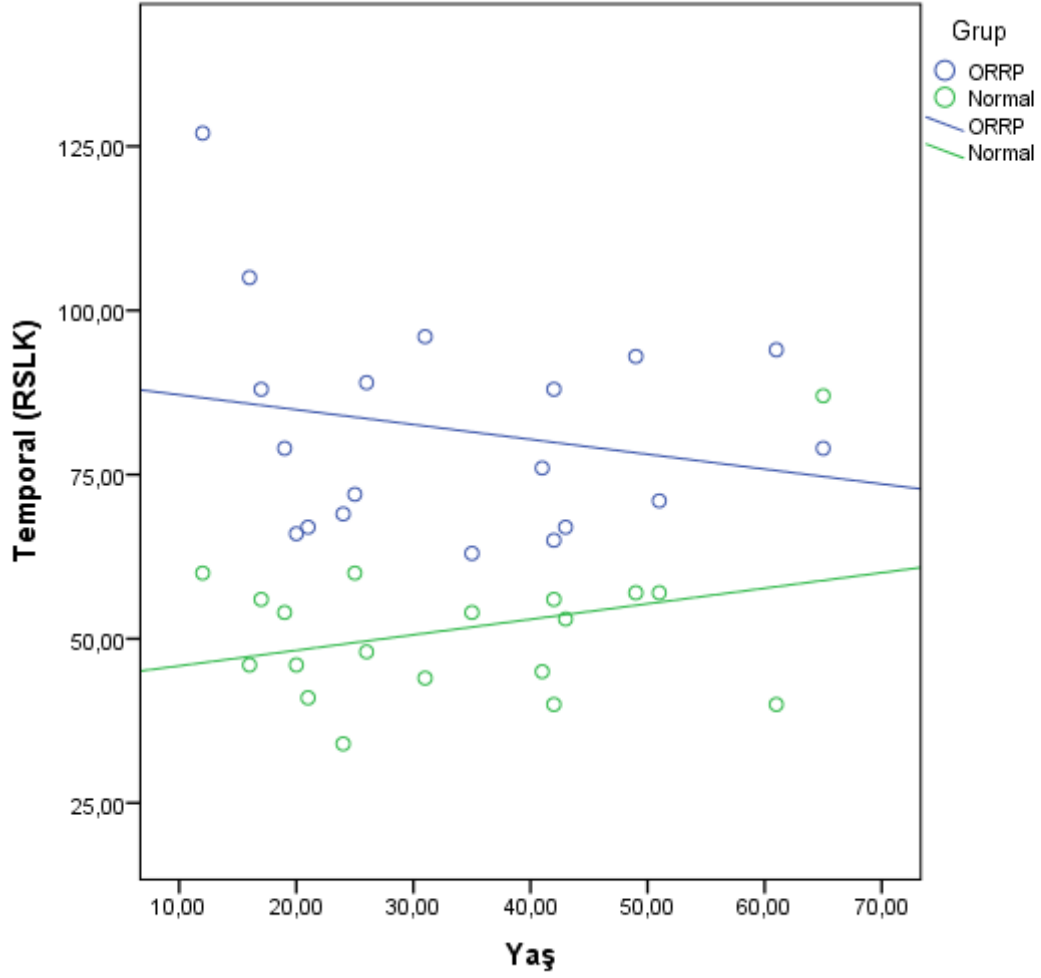
Şekil 4.9. Superior RSLK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

İnferior RSLK değeri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde inferior RSLK ile ORRP ve kontrol grubun yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.10).



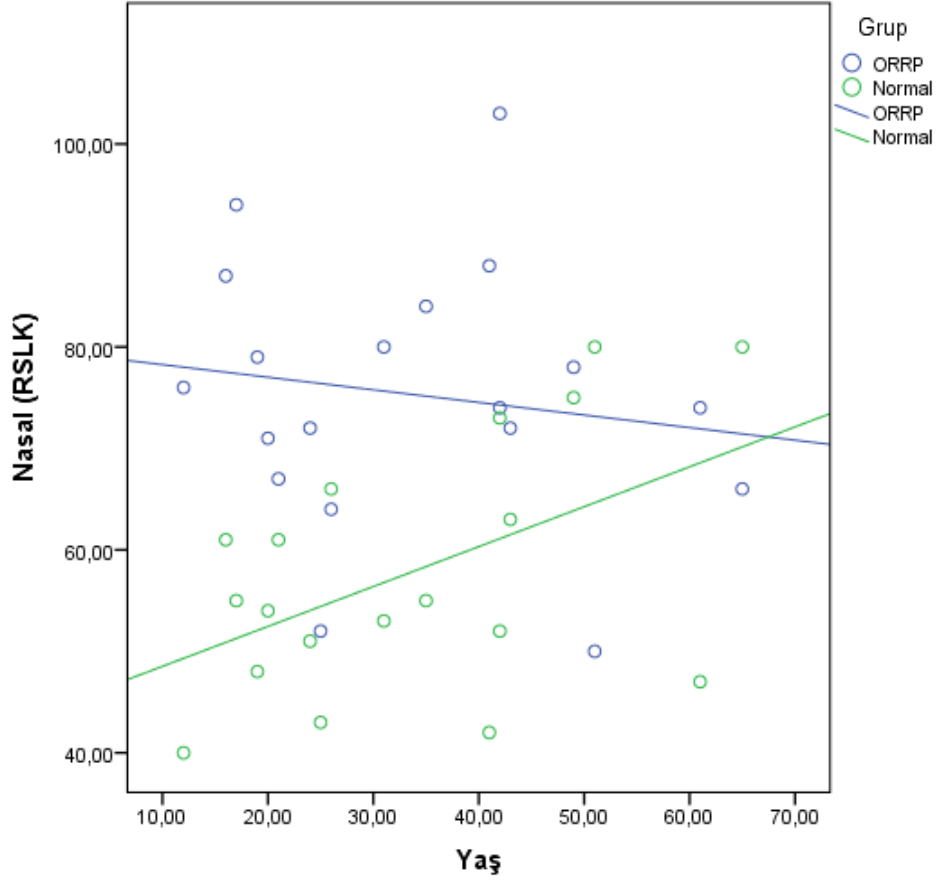
Şekil 4.10. İ inferior RSLK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

Temporal RSLK değeri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde temporal RSLK ile ORRP ve kontrol grubun yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$), (Şekil 4.11).



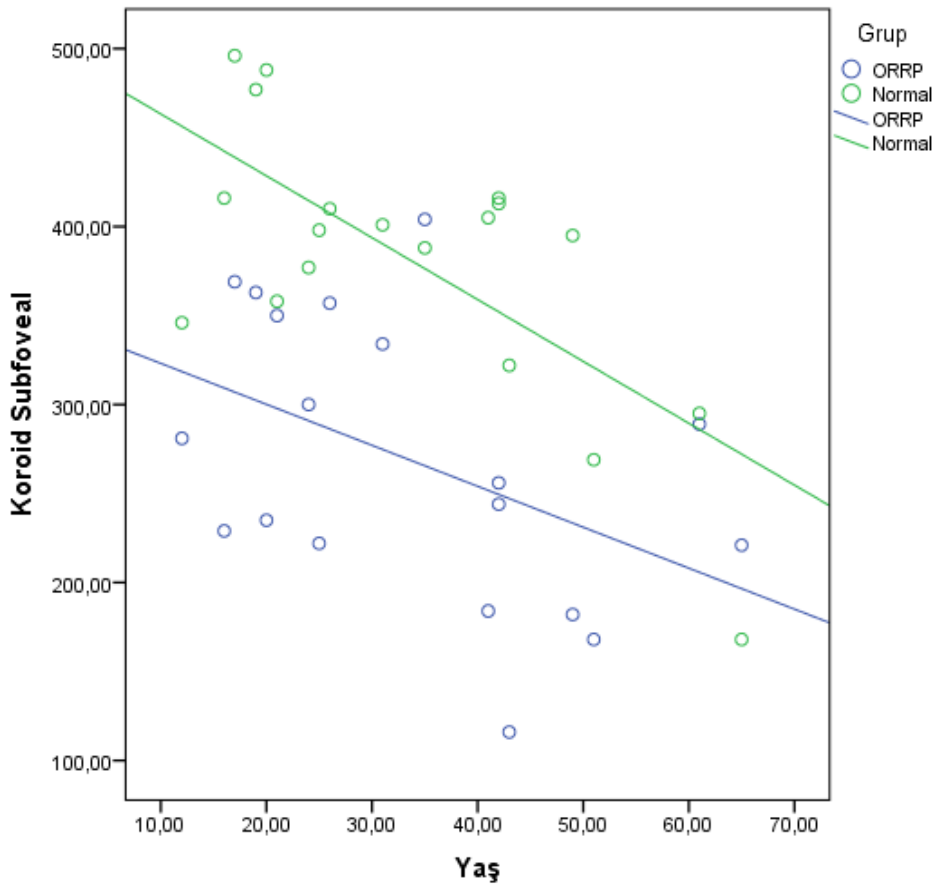
Şekil 4.11. Temporal RSLK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

Nasal RSLK değeri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde, nasal RSLK ile ORRP ve kontrol grubun yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$), (Şekil 4.12).



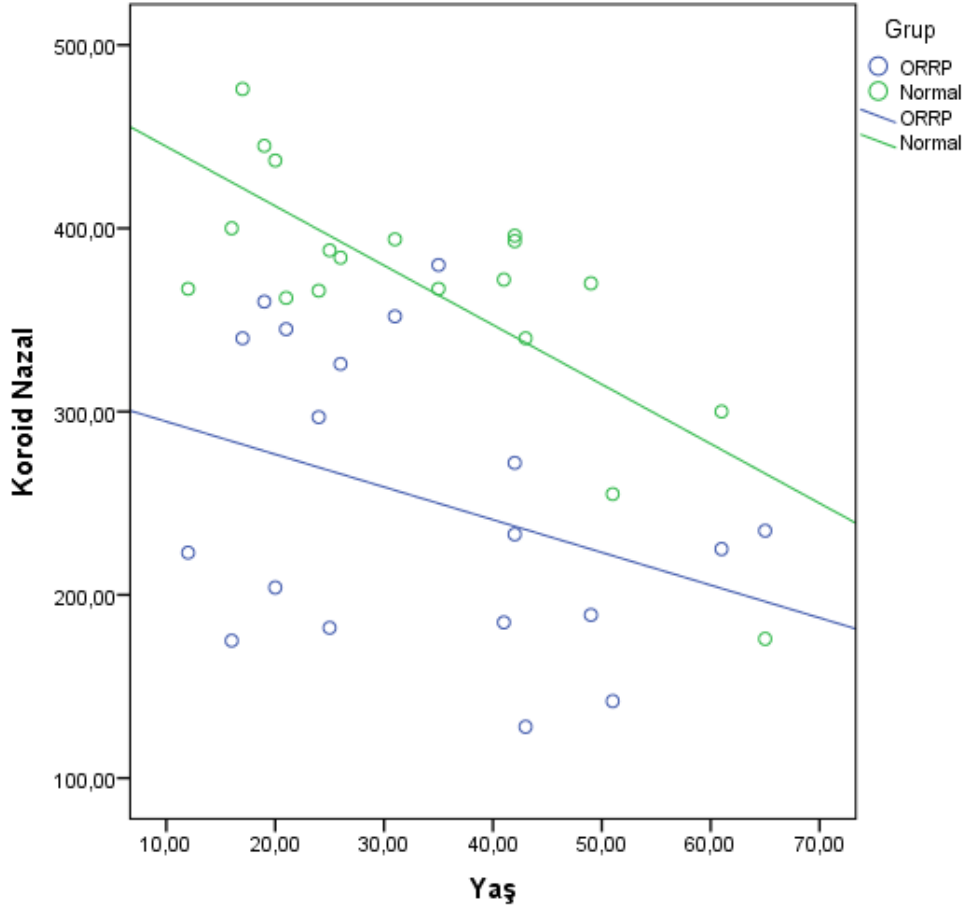
Şekil 4.12. Nasal RSLK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

Subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) ile yaş arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; ORRP grubunun yaşı ve kontrol grubun yaşı ile koroid subfoveal kalınlık arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir. Buna göre, ORRP grubunun yaşı arttıkça koroid kalınlığı subfoveal değerinin azaldığı ($r:-0,489$, $p:0,034$), benzer şekilde kontrol grubun yaşı arttıkça koroid kalınlığı subfoveal değerinin azaldığı görülmektedir ($r:-0,554$, $p:0,014$), (Şekil 4.13).



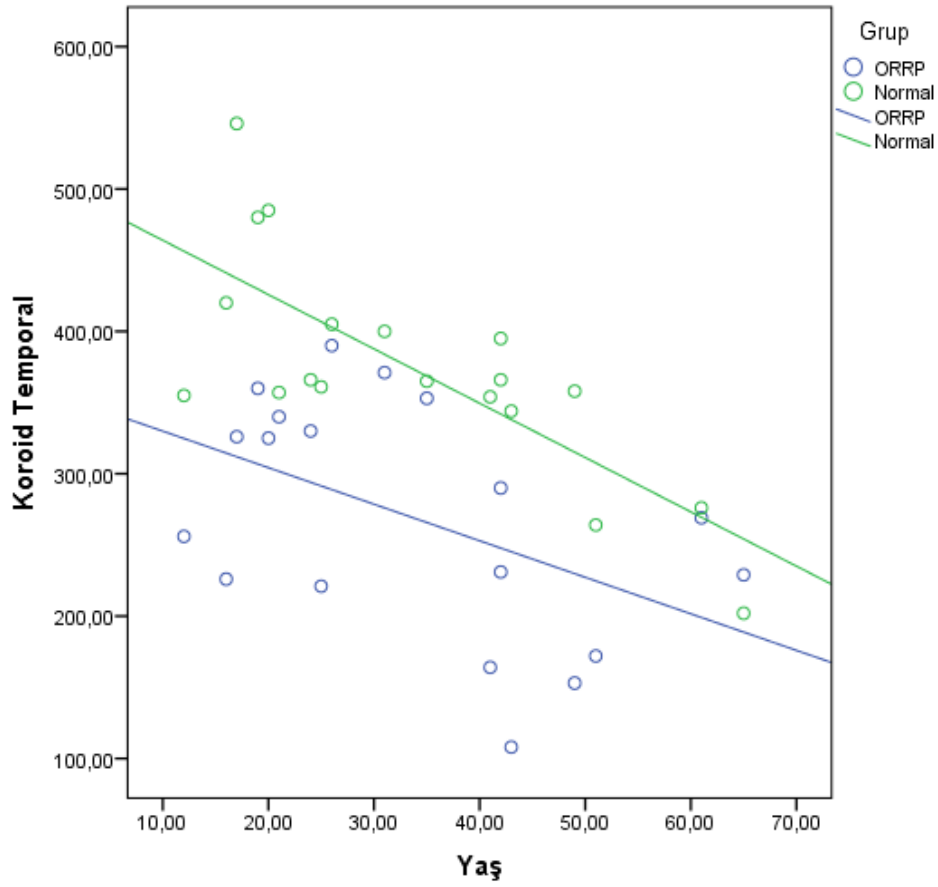
Şekil 4.13. Koroid subfoveal değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması

Nazal koroid kalınlığı değeri ile yaşı arasındaki ilişki incelendiğinde, nazal koroid kalınlığı ile kontrol grubun yaşı arasında negatif yönde güçlü derecede anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir. Buna göre yaş arttıkça nazal koroid kalınlığı nazal değerinin azaldığı görülmüştür (r: -0,611 p:0,005). ORRP grubunun yaşı ile koroid kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (p>0,05). (Şekil 4.14)



Şekil 4.14. Koroid nazal değeri ile yaşı gruplara göre karşılaştırılması

Temporal koroid kalınlığı değeri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde, temporal koroid kalınlığı ile kontrol grubun yaşı arasında negatif yönlü güçlü derecede anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Kontrol grubun yaşı arttıkça, koroid kalınlığı temporal değerinin azaldığı gözlenmiştir ($r:-0,670$ $p:0,002$). ORRP grubunun yaşı ile koroid temporal kalınlığı arasında anlamlı korelasyon yoktur ($p>0,05$). (Şekil 4.15)



Şekil 4.15. Koroid temporal değeri ile yaşı gruplara göre karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Retinitis pigmentosa (RP), gece körlüğü, görme alanı daralması ve azalmış tam alan elektoretinogramları ile karakterize, ilerleyici, kalıtsal bir retinal hastalıktır. Dünya çapında görme bozukluğunun en önemli nedenlerinden biri olduğu için, morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmeler, RP'de retinal yapıyı ve fonksiyonu tanımlamak için çok önemlidir. Optik koherens tomografi, retina yapısının değerlendirilmesinde, yıllardır en sık kullanılan yöntemlerden biridir. OKT, 20 yılı aşkın bir süre önce, oftalmolojinin kullanım alanına girerek, oftalmolojik görüntüleme bir çığır açmış ve yüksek çözünürlüklü tomografik görüntüler sayesinde, anatomik anormalliklerin in situ olarak değerlendirilmesinde standart hale gelmiştir. OKT ile elde edilen görüntüler morfolojik anormalliklerin analiz edilmesinde yardımcı olmaktadır. OKT tarafından ortaya konan veriler RP'nin patolojisinin aydınlatılmasında, RP hastalarının prognozunun tahmin edilmesinde, hastalığın tanısı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Çalışmamızda kullanmış olduğumuz EDI OKT tekniği ise, koroid dokusunda in vivo kesitsel görüntü sağlayarak, bu dokunun detaylı olarak incelenmesine imkân sağlamıştır.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, ORRP hastaları, nöroretinal rim kalınlığı, RSLK ve koroid kalınlığı parametreleri açısından, kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışma ile ORRP hastalarında NRK, RSLK, koroid kalınlığı değişikliklerinin saptanması hedeflenmiştir.

RP'li hastalarda nöroretinal rim kalınlığı ile ilgili yapılan çalışmalar literatürde oldukça sınırlı sayıdadır. Literatürde nöroretinal rim kalınlığı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; normal kişilerde nöroretinal rim'in alt kutupta daha geniş olduğu tespit edilmiştir. Bu bölgeyi sırası ile üst, nazal ve temporal bölgeler takip etmiştir. Optik sinirin planimetri çalışması, normal nöroretinal rim konfigürasyonundaki değişiklikleri algılayabilir ve özellikle temporal, üst ve alt alanlarda rim incelmeleri tespit edebilir. Hipertansif ve

glokomlu hastalarda optik sinir lif tabakası kalınlığının, özellikle optik sinirin temporal bölgesine ait kesitlerde azaldığı gösterilmiştir ($p < 0.05$) (62)

Anormal alt-temporal ve üst-temporal rim genişlik oranlarının bazı hipertansif gözlerde glokomatöz optik sinir hasarını gösterebileceği belirtilmiştir (63). Optik disk boyutundan ve oküler büyütmeden bağımsız olarak, rim genişliği oranları, oftalmoskopik optik disk değerlendirmesinde kullanılan diğer değişkenler arasında yer alabilir. Fakat bu değerlendirme sırasında normal gözler ile oküler hipertansif gözler arasında belirgin çakışmalar olduğu unutulmamalıdır (63).

Çalışmamızda, RP hastalarında temporal ($p < 0.001$) ve nazal RSLK'nın ($p < 0.001$) kontrol grubundan daha kalın olduğu görüldü. Literatürde RP hastalarında RSLK'nın kontrol grubuna kıyasla benzer olduğu, arttığı veya azaldığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir.

Xue ve ark'ı (64) tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada RTVue-OCT ile değerlendirilen RSLK'nın, süperior, inferior ve temporal kadrarlarda kontrol grubundan daha fazla olduğu ifade edilmiştir.

Yıldırım ve ark. (65), tarafından yapılan çalışmada, kontrol grubuna kıyasla ortalama, süperior ve nazal kadrarlardaki RSLK kalınlığının farklı olmadığı ifade edilmiştir.

Oishi ve ark. (66), tarafından yapılan çalışmada, RP hastaları 5 yıl takip edilmiş, 5 yılın sonunda süperior ve inferior kadrarlarda daha belirgin olmak üzere, RSLK'nın 5 yıl süre içerisinde azaldığı görülmüştür. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu azalmanın RP hastalarında daha belirgin olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada RSLK'nın azaldığı, azalma olan kadrar sayısına göre analiz edilmiştir. Bu nedenle çalışmada kalınlığın artmış olduğu önemli sayıda hastanın olduğu ifade edilmiştir. RP hastalarında gangliyon hücre ölümünün ilerlemesi sonucu meydana gelen retinal atrofinin RSLK incelmeye neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, RP hastalarının çoğunda RSLK'nın korunduğu veya kalınlaştığı saptanmış ve ölçüm sonuçları Tablo 5.1'de gösterilmiştir-

Ortalama RSLK değışikliklerine ek olarak, RSLK kalınlaşma veya incelmeleri kadranlar arasında farklılık göstermektedir (67, 68). RSLK kalınlaşması en yaygın temporal ve superior kadranlarda görülürken (69), RSLK incelmesi çoğunlukla nazal ve alt kadranda bulunmuştur. Bununla birlikte, Hwang ve ark. (70), RSLK kalınlaşmasının yatay yönde ve daha az sıklıkla dikey yönde gözlemlendiğini tespit etmişlerdir. Birkaç çalışmada RSLK incelmesi ve kalınlaşması alanları birbirinden farklı olmakla birlikte, RP hastalarının çoğunluğunda, hem RSLK kalınlaşması hem de RSLK incelmesi bir arada gözlemlenmiştir. Kalınlaşmış RSLK'ye, fibröz astrositlerin proliferasyonunun ve ödematöz rezidüel RSLK'nın katkıda bulunduğu düşünülmektedir (71, 72).

Tablo 8. RP hastalarında RSLK kalınlık değerleri

İlk yazar/ referans	Ülke	OKT	RSLK (µm)				
			Tüm kadranların ortalaması	Süperior	Temporal	Nazal	İnferior
Çalışmamız	Türkiye	SD-OKT	111,0±37,6	142,1±51.2	81,7±16.5	75,3 ±13.0	144,9± 69.8
Yıldırım (65)	Türkiye	SD-OKT	97.5±3.2	119.1±4.4	84.6±2.3	75.0± 3.3	113.8±4.2
Xue (64)	Çin	RTVue- OKT	115.8±20.1	146.67±28.78	89.1±17.8	77.1±27.0	150.2±29.2
Garcia- Martin (73)	İspanya	SD- OKT	82.9±10.4	86.10 ± 12.20	103.1±11.1	67.7±11.9	136.7±12.1
Hwang (70)	Kore	Cirrus HD- OKT	112.7±16.9	138.76 ± 22.96	88.7±16.8	83.6±15.9	139.8±22.3
Hood (69)	ABD	FD-OKT	128.2±16.7				
Oishi (66)	Japonya	Stratus OKT	104.1± 21.7				

Fibröz astrositlerin çoğalması, optik sinir başının olduğu yüzeyde en yaygındır (74), en kalın RSLK optik diske en yakın kısımda bulunur ve optik diskin mum sarısı renginin oluşmasına neden olur.

Diğer araştırmacılar, reseptörlerin dejenere olduğu kadranı doldurmak için tamamen mekanik bir faktörün RSLK'yi kalınlaşmaya zorladığını düşünmektedir. (69) Bu nedenle

RSLK kalınlaşmasının da reseptör dejenerasyonunun olduğu bölgelerde en fazla olması gerektiğini ifade etmişlerdir. Bununla birlikte, erken dönemde RSLK’de ister incelme, isterse de kalınlaşma olsun, hastalığın ileri evresinde her iki durumda da RSLK’de incelme eğilimi vardır (75).

Hastalığın gelişimine ek olarak, RSLK ölçümleri, daha yaşlı RP hastalarında, azalmış RSLK’nin daha fazla olduğunu göstermiştir (75). Bu nedenle yaş, RSLK’yi etkileyen önemli bir diğer faktördür. Genç yaştaki RP hastalarında RSLK’de artış olması, yaşlı hastalardan daha belirgindir (76, 77). Bu bulgular, uzun süre takip edilen RP hastalarında, RSLK'nin anormal incelmesinin, RSLK artışına oranla çok daha fazla olacağını göstermektedir. Bu nedenle, retinal gangliyon hücre tabakası kalınlığı, RP hastalarında RSLK’nin değerlendirilmesinden daha iyi bir indeks sağlayacaktır (69).

Glokomda görme alanı ile RSLK arasında bir ilişki mevcut iken (78), RP’de sadece görme alanı genişliği ile RSLK defekti arasındaki ilişki çalışılmıştır (75). Bu çalışmalarda görme alanı ile RSLK arasında sadece alt kadranda anlamlı bir ilişkili olduğu bulunmuştur. Görme alanı şiddetine dayanarak, RP hastaları iki gruba ayrıldığında, bu gruplar arasında, peripapiller RSLK açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (70, 79). Bir diğer çalışmada, peripapiller RSLK ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) arasında herhangi bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (80). Bazı zayıf görme keskinliğine sahip RP hastalarında da peripapiller RSLK’nin nispeten normal olduğu gözlemlenmiştir (80). Bu nedenlerle, peripapiller RSLK kalınlığının RP’deki görsel fonksiyonu değerlendirmek için iyi bir OKT indeksi olamayacağı kabul edilmektedir.

RSLK’deki değişikliklere ek olarak, RP’li gözlerde optik sinir başındaki anormallikler çalışılmıştır (80). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, RP’li gözlerde rim alanının daha fazla olduğu ve çukurluk/disk oranının daha küçük olduğu gösterilmiş (70) ve bu değişikliklerden fibröz astrosit proliferasyonu ve RSLK’nin yeniden biçimlenmesinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Hwang ve ark’nın 2012 yılında 36 RP hastası ve 70 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada, RP grubundaki hastaların, kontrol grubundaki

sağlıklı kontrollere göre daha büyük bir rim alanına, daha küçük cup-disk oranına, daha küçük cup hacmine, daha kalın RSLK ve daha ince makülaya sahip oldukları tespit edilmiştir (70).

Çalışmamızda ORRP ve kontrol gruplarında yer alan erkek katılımcılar arasında sol göz temporal, superior ve nasal retinal sinir lif kalınlığı ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). Erkek RP hastalarında kontrol grubuna göre RSLK'nin temporal, süperior ve nazal kadranlarda daha kalın olduğu tespit edilmiştir. Kadın katılımcılarda ise, ORRP hastaları ve kontrol grubu arasında sadece temporal retinal sinir lif kalınlığı ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). Sonuçlarımızı literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda; Türkiye'den Yıldırım ve ark.'nin (65) yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, her iki cinsiyette de RP hastalarında temporal RSLK'nin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir.

Bizim ORRP hastaları ile yapmış olduğumuz bu çalışmada; her iki cinsiyet içinde temporal nöroretinal rim ölçüm değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir (erkeklerde $p=0,02$, kadınlarda $p=0,038$). Ayrıca, ORRP ve kontrol gruplarında yer alan erkekler arasında inferior nöroretinal rim ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,049$). İnférieur nöroretinal rim kalınlık ölçüm değerleri açısından sağlıklı kişilerle, ORRP hastaları arasındaki bu farklılık, literatürde ilk defa çalışmamızda bildirilmiştir (optik sinir başı ile RP arasındaki ilişki).

Koroid damar tabakası büyük koroid damarları, orta boy koroid damarları ve koryokapiller olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. RP hastalarında, koryokapillaris ve orta boy koroid damarlarını ayrı ayrı çözümlenmek zordur; bu nedenle küçük koroid damarlarındaki değişiklikleri değerlendirmek için koryokapiller ile orta boy koroid damarları birlikte değerlendirilmektedir (81).

OKT ile yapılan çalışmalarda koroid kalınlığının bazı hastalıklarda azaldığı, bazılarında ise arttığı gösterilmiştir. RP'li hastalarda, fotoreseptör ve RPE hücrelerinin

dejenerasyonuna ek olarak, değişken derecede koryokapillaris atrofisi karakteristiktir (82, 83). RP'li gözlerde koroid morfolojisi ve koroidal damar katmanında değişiklikler tespit edilmiştir (81, 82). RP hastalarında, koroid-sklera sınırının düzgün olmadığı gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerde normal koroid dokusu, foveanın altında kalın, nazal bölgede en ince iken, RP hastalarında incelenen koroid dokusunun ise temporal bölgede kalın, nazal bölgede en ince olduğu tespit edilmiştir (82).

Koroid kalınlığını büyük oranda, büyük koroid damar tabakası oluşturur ve RP'li hastalarda yapılan çalışmalar özellikle büyük koroid damar tabakasının incelmesini göstermektedir (82). Bununla birlikte, küçük koroid damarının kalınlığının korunduğu bulunmuştur ve bu dokudaki incelmeye özellikle büyük koroid damarlarda olduğu tespit edilmiş ve bu durumun nedenleri deneysel çalışmalarda analiz edilmiştir. RPE hücre kaybının, daha sonraki dönemde koroidal damar atrofisine neden olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, tavşanlarda RPE kaybının koryokapillaris atrofisi ile kornea endotel hücre dejenerasyonuna neden olduğu gözlemlenmiştir (84, 85). Fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, RPE hücrelerinden salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) azalmasının, koryokapillaris dejenerasyonundan sorumlu faktörlerden biri olduğunu göstermiştir (86).

Hayvan çalışmalarında, genellikle toplam koroid damar değişikliklerinin analizinin yapılması bu çalışmaların en büyük kısıtlılığını oluşturmaktadır. Büyük koroid damarları, orta boy koroid damarları ve koryokapillarisdeki anormalliklerle ilgili spesifik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Büyük koroid damarları, RPE hattından en uzak olduğu için, öncelikli olarak büyük koroid damar tabakasının incelenmesi, koroid damarları ve RPE tabakası arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. RP'de salgılanması muhtemel olan bir takım mediatörlerin (Endotelin-1 vb.), bu incelmeden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (87)

RP hastalarında santral retina kalınlığı ile subfoveal koroid kalınlığı arasındaki pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (82). Bu nedenle koroidal damar kalınlığının

hastalığın ciddiyetini değerlendirmede kullanışlı bir parametre olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, çoğu klinik çalışmada subfoveal koroid kalınlığının RP'nin süresi veya en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ile hiçbir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (82, 88). Koryokapillaris atrofisine, RPE hücre kaybı ve maküler fotoreseptör kaybının eşlik ettiği doğrulanmıştır (88) ve başka bir prospektif çalışmada, daha ince koroide sahip olan RP hastalarında görme keskinliğinin daha kötü olduğu ve semptom sürelerinin daha uzun olduğu iddia edilmiştir (89). Koroid çalışmalarında tutarlı sonuçlar olmadığından, koroid kalınlığı ile görme keskinliği arasındaki korelasyonu saptamak için, daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Chhablani ve ark.'nın 2016 yılında 69 RP hastası ve 104 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada, RP'li hastaların subfoveal, nazal ve temporal lokalizasyonlardaki koroid kalınlığı ile yaşa uygun sağlıklı bireylerin koroid kalınlığı arasında fark olmadığı bildirilmiştir (90).

Dhoot ve ark. 2016 yılında 21 RP hastası ve 25 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada, ortalama koroid kalınlığının ölçümleri RP hastalarında $245,6 \pm 103$ mm, kontrollerde ise $337,82 \pm 109$ mm olarak bulmuşlardır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.0001$) (91). SD-OKT EDI ile ölçülen submaküler koroid kalınlığının RP'li hastalarda belirgin şekilde azaldığı, ancak RP hastalarında görme keskinliği veya retinal kalınlık ile koroid kalınlığı arasında herhangi bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (91).

Sonuçlarımızı literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda; bizim çalışmamızda, ORRP hastalarına ait temporal, subfoveal ve nazal koroid kalınlığı ölçüm değerleri sağlıklı bireylerde elde edilen değerlere göre, anlamlı düzeyde daha ince olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Dhoot ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, her iki cinsiyette de ORRP hastalarında subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlığının kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde incelendiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızı etkileyen bazı kısıtlayıcı faktörler vardır. İlk olarak koroidal kalınlığın diüurnal varyasyonları bildirilmiştir (92). Ancak çalışmamızda OKT çekimleri günün çeşitli

zamanlarında, gün içerisinde bir kez yapılmıştır. Sistemik hipertansiyonun koroidal kalınlık ve oküler perfüzyon basıncını etkilediği bilinmektedir. Ayrıca sistolik kan basıncındaki değişikliklerin, koroid kalınlığında dalgalanmalara yol açtığı bildirilmiştir (92). Çalışmamıza hipertansiyon öyküsü bulunmayan hastalar dahil edilmiştir, ancak, hem bunu doğrulamak, hem de anlık sistemik kan basıncı değişikliklerinden çalışma sonuçlarını korumak için, OKT görüntülemeye hemen önce yapılabilecek kan basıncı ölçümü gerçekleştirilmemiştir. Ayrıca çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan henüz tanı konulmamış mevcut sistemik hastalıkların koroid kalınlığını etkilemiş olması da muhtemeldir.

Bir diğer kısıtlayıcı faktörse mevcut spektral OKT cihazlarında, EDI OKT ile yapılan koroid görüntülemesinde SFKK ölçümlerinin manuel olarak yapılmasıdır. Bu durum ölçümlerde yanlışlığa neden olmuş olabilir. Bununla birlikte EDI OKT tekniği ile yapılan manuel koroid kalınlığı ölçümlerinin, tekrarlanabilir nitelikte olduğu gösterilmiştir (93-95). Ancak koroid kalınlığının otomatik olarak ölçümünü sağlayacak yazılımlar zaman kazandıracak ve tekniğin tutarlılığını arttıracaktır.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada ORRP hastaları, nöroretinal rim kalınlığı, retinal sinir lif kalınlığı, koroid kalınlığı açısından yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Tüm ORRP hastalarında, temporal nöroretinal rim ölçüm değerlerinin kontrol grubuna kıyasla, anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Erkek ORRP hastalarında, inferior nöroretinal rim ölçüm değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu. İ inferior nöroretinal rim ölçüm değerleri açısından sağlıklı kişilerle, ORRP hastaları arasındaki bu farklılık, literatürde ilk defa çalışmamızda bildirilmiştir.

Tüm ORRP hastalarında temporal ve nazal RSLK'nin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca ORRP tanılı erkek hastalarda, superior ve nazal retinal sinir lifi kalınlığının, kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Tüm ORRP'li hastalarda temporal, subfoveal ve nazal koroid kalınlığının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha ince olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

ORRP'li hastaların göz bulgularının daha iyi karakterize edilebilmesi için, bu çalışmada elde edilen bulguların, daha yüksek katılımcı sayıları olan farklı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Taylor HR, Keeffe JE. World Blindness: a 21st Century Perspective. *The British Journal of Ophthalmology*. 2001;85(3):261-6.
2. Parmeggiani F. Clinics, Epidemiology and Genetics of Retinitis Pigmentosa. *Current Genomics*. 2011;12(4):236-7.
3. Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good Epidemiologic Practice in Retinitis Pigmentosa: From Phenotyping to Biobanking. *Current Genomics*. 2011;12(4):260-6.
4. Nischal K, Pearson A, Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji*. Yonca A. Akova, editor. İstanbul: Nobel Yayınları; 2015: 439-43 p.
5. Fahim AT DS, Weleber RG. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. 2000 Aug 4 [Updated 2017 Jan 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
6. Kuroda M, Hiramı Y, Hata M, Mandai M, Takahashi M, Kurimoto Y. Intraretinal Hyperreflective Foci on Spectral-domain Optical Coherence Tomographic Images of Patients with Retinitis Pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:435-40.
7. Özkiriş A. *Gözün Anatomisi* Ankara: Nobel Tıp Yay.;2008:15
8. Aydın O'dwyer P, Aydın, Akova Y., editors. *Temel Göz Hastalıkları*. 3.Baskı ed. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2015;9:407
9. Nickla DL, Wallman J. The Multifunctional Choroid. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010;29(2):144-68.
10. Nakanishi M, Grebe R, Bhutto IA, Edwards M, McLeod DS, Luty GA. Albumen Transport to Bruch's Membrane and RPE by Choriocapillaris Caveolae. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(4):2213-24.
11. Bill A. Blood Circulation and Fluid Dynamics in the Eye. *Physiological Reviews*. 1975;55(3):383-417.
12. Friedman E, Kopald HH, Smith TR. Retinal and Choroidal Blood Flow Determined with Krypton-85 Anesthetized Animals. *Investigative Ophthalmology*. 1964;3:539-47.
13. Parver LM, Auken C, Carpenter DO. Choroidal Blood Flow as a Heat Dissipating Mechanism in the Macula. *American Journal of Ophthalmology*. 1980;89(5):641-6.
14. Wallman J, Winawer J. Homeostasis of Eye Growth and the Question of Myopia. *Neuron*. 2004;43(4):447-68.
15. Hu W, Criswell MH, Fong SL, Temm CJ, Rajashekhar G, Cornell TL, et al. Differences in the Temporal Expression of Regulatory Growth Factors During Choroidal Neovascular Development. *Experimental Eye Research*. 2009;88(1):79-91.
16. Kimbrel EA, Lanza R. Current Status of Pluripotent Stem Cells: Moving the First Therapies to the Clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;14(10):681-92.

17. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong RO. Functional Architecture of the Retina: Development and Disease. *Progress in Retinal Eye Research*. 2014;42:44-84.
18. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center Copyright: (c) 2018 Webvision.; 1995.
19. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and Physiology of the Afferent Visual System. *Handbook of Clinical Neurology*. 2011;102:3-19.
20. Hall JE. Bölüm 51. Guyton Tıbbi Fizyoloji. Yegen Caglayan B. editor: 10.Baskı. Nobel Yayınları; 2001:649
21. Purves D AG, Fitzpatrick D, et al., editors. *Functional Specialization of the Rod and Cone Systems*. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
22. Selhorst JB, Chen Y. The Optic Nerve. *Seminars in Neurology*. 2009;29(1):29-35.
23. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human Optic Nerve Fiber Count and Optic Disc Size. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1992;33(6):2012-8.
24. Sanfilippo PG, Cardini A, Hewitt AW, Crowston JG, Mackey DA. Optic Disc Morphology--Rethinking Shape. *Progress in Retinal Eye Research*. 2009;28(4):227-48.
25. Bourne RR, Foster PJ, Bunce C, Peto T, Hitchings RA, Khaw PT, et al. The Morphology of the Optic Nerve Head in the Singaporean Chinese Population (the Tanjong Pagar study): Part 2--Biometric and Systemic Associations. *The British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(3):310-4.
26. Ramrattan RS, Wolfs RC, Jonas JB, Hofman A, de Jong PT. Determinants of Optic Disc Characteristics in a General Population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1588-96.
27. Jonas JB, Thomas R, George R, Berenshtein E, Muliyl J. Optic Disc Morphology in South India: the Vellore Eye Study. *The British Journal of Ophthalmology*. 2003;87(2):189-96.
28. Bourne RR, Foster PJ, Bunce C, Peto T, Hitchings RA, Khaw PT, et al. The Morphology of the Optic Nerve Head in the Singaporean Chinese Population (the Tanjong Pagar study): part 1--Optic Nerve Head Morphology. *The British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(3):303-9.
29. Xu L, Wang Y, Yang H, Zhang L, Jonas JB. Size of the Neuroretinal Rim and Optic Cup and Their Correlations with Ocular and General Parameters in Adult Chinese: the Beijing Eye Study. *The British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(12):1616-9.
30. Susanna R, Jr., Vessani RM. New Findings in the Evaluation of the Optic Disc in Glaucoma Diagnosis. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2007;18(2):122-8.
31. Hrynychak P, Hutchings N, Jones D, Simpson T. A Comparison of Cup-to-disc Ratio Evaluation in Normal Subjects Using Stereo Biomicroscopy and Digital Imaging of the Optic Nerve Head. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2003;23(1):51-9.

32. Lisboa R, Paranhos A, Jr., Weinreb RN, Zangwill LM, Leite MT, Medeiros FA. Comparison of Different Spectral Domain OCT Scanning Protocols for Diagnosing Preperimetric Glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013;54(5):3417-25.
33. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F. Retinitis Pigmentosa: Genes and Disease Mechanisms. *Current Genomics*. 2011;12(4):238-49.
34. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis Pigmentosa. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9549):1795-809.
35. Neveling K, Collin RW, Gilissen C, van Huet RA, Visser L, Kwint MP, et al. Next-Generation Genetic Testing for Retinitis Pigmentosa. *Human Mutation*. 2012;33(6):963-72.
36. Ayuso C, Garcia-Sandoval B, Najera C, Valverde D, Carballo M, Antinolo G. Retinitis Pigmentosa in Spain. The Spanish Multicentric and Multidisciplinary Group for Research into Retinitis Pigmentosa. *Clinical Genetics*. 1995;48(3):120-2.
37. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The Molecular Basis of Human Retinal and Vitreoretinal Diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010;29(5):335-75.
38. Yuan L, Kawada M, Havlioglu N, Tang H, Wu JY. Mutations in PRPF31 Inhibit Pre-mRNA Splicing of Rhodopsin Gene and Cause Apoptosis of Retinal Cells. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(3):748-57.
39. Leveillard T, Sahel JA. Rod-derived Cone Viability Factor for Treating Blinding Diseases: From Clinic to Redox Signaling. *Science Translational Medicine*. 2010;2(26):26ps16.
40. Campochiaro PA, Mir TA. The Mechanism of Cone Cell Death in Retinitis Pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018;62:24-37.
41. García-Ayuso D, Salinas-Navarro M, Nadal-Nicolás FM, Ortín-Martínez A, Agudo-Barriuso M, Vidal-Sanz M, et al. Sectorial Loss of Retinal Ganglion Cells in Inherited Photoreceptor Degeneration is due to RGC Death. *The British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(3):396-401.
42. Van Schil K, Karlstetter M, Aslanidis A, Dannhausen K, Azam M, Qamar R, et al. Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa with Homozygous Rhodopsin Mutation E150K and Non-coding Cis-regulatory Variants in CRX-binding Regions of SAMD7. *Scientific Reports*. 2016;6:21307.
43. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. RPE65 is the Isomerohydrolase in the Retinoid Visual Cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(35):12413-8.
44. Tsang SH, Burns ME, Calvert PD, Gouras P, Baylor DA, Goff SP, et al. Role for the Target Enzyme in Deactivation of Photoreceptor G Protein in Vivo. *Science (New York, NY)*. 1998;282(5386):117-21.

45. Tsang SH, Tsui I, Chou CL, Zernant J, Haamer E, Iranmanesh R, et al. A Novel Mutation and Phenotypes in Phosphodiesterase 6 Deficiency. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;146(5):780-8.
46. Pruett RC. Retinitis Pigmentosa: Clinical Observations and Correlations. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1983;81:693-735.
47. Grover S, Fishman GA, Brown J, Jr. Frequency of Optic Disc or Parapapillary Nerve Fiber Layer Drusen in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 1997;104(2):295-8.
48. Sun LW, Johnson RD, Langlo CS, Cooper RF, Razeen MM, Russillo MC, et al. Assessing Photoreceptor Structure in Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(6):2428-42.
49. Jaissle GB, May CA, van de Pavert SA, Wenzel A, Claes-May E, Giessel A, et al. Bone Spicule Pigment Formation in Retinitis Pigmentosa: Insights From a Mouse Model. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010;248(8):1063-70.
50. Gorovoy IR, Gallagher DS, Eller AW, Mayercik VA, Friberg TR, Schuman JS. Cystoid Macular Edema in Retinitis Pigmentosa Patients without Associated Macular Thickening. *Seminars in Ophthalmology*. 2013;28(2):79-83.
51. Vámos R, Tátrai E, Németh J, Holder GE, DeBuc DC, Somfai GM. The Structure and Function of the Macula in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(11):8425-32.
52. Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, Funatsu J, Nakatake S, Tachibana T, et al. Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(5):2534-7.
53. Sudarshan AP. Vitreous Change in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 1999;106(2):210.
54. Gregory-Evans K PM, Weleber RG. Retinitis Pigmentosa and Allied Disorders. Ryan J Stephen editor. In *Retina Fifth Edition*. Vol. 2. Elsevier Inc.2012. p. 761-835.
55. Whatham AR, Nguyen V, Zhu Y, Hennessy M, Kalloniatis M. The Value of Clinical Electrophysiology in the Assessment of the Eye and Visual System in the Era of Advanced imaging. *Clinical & Experimental Optometry*. 2014;97(2):99-115.
56. Garcia-Martin E, Pinilla I, Sancho E, Almarcegui C, Dolz I, Rodriguez-Mena D, et al. Optical Coherence Tomography in Retinitis Pigmentosa: Reproducibility and Capacity to Detect Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Alterations. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2012;32(8):1581-91.
57. Liu G, Liu X, Li H, Du Q, Wang F. Optical Coherence Tomographic Analysis of Retina in Retinitis Pigmentosa Patients. *Ophthalmic Research*. 2016;56(3):111-22.
58. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length Measurement by Interferometry with Partially Coherent Light. *Optics Letters*. 1988;13(3):186-8.
59. Özdemir H. Optik Koherens Tomografi. İçinde: *Tıbbi Retina: Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları* 2009; 21-36 .
60. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The isnt Rule and Differentiation of Normal from Glaucomatous Eyes. *Archives of Ophthalmology*. 2006;124(11):1579-83.

61. Adhi M, Duker JS. Optical Coherence Tomography – Current and Future Applications. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2013;24(3):213-21.
62. Larrosa JM, Polo V, Pinilla I, Gonzalvo F, Perez S, Honrubia FM. [Neuroretinal rim width in normal, hypertensive and glaucomatous subjects]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2001;76(11):673-8.
63. Jonas JB, Budde WM, Lang P. Neuroretinal rim width ratios in morphological glaucoma diagnosis. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;82(12):1366-71.
64. Xue K, Wang M, Chen J, Huang X, Xu G. Retinal Nerve Fiber Layer Analysis with Scanning Laser Polarimetry and RTVue-OCT in Patients of Retinitis Pigmentosa. *International Journal of Ophthalmology*. 2013;229(1):38-42.
65. Yildirim MA, Erden B, Tetikoglu M, Kuru O, Elcioglu M. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer in Retinitis Pigmentosa Using Optic Coherence Tomography. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015:157365.
66. Oishi A, Ogino K, Nakagawa S, Makiyama Y, Kurimoto M, Otani A, et al. Longitudinal Analysis of the Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Eye*. 2013;27(5):597-604.
67. Walia S, Fishman GA. Retinal Nerve Fiber Layer Analysis in RP Patients Using Fourier-domain OCT. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(8):3525-8.
68. Anastasakis A, Genead MA, McAnany JJ, Fishman GA. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Retinitis Pigmentosa using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Retina*. 2012;32(2):358-63.
69. Hood DC, Lin CE, Lazow MA, Locke KG, Zhang X, Birch DG. Thickness of Receptor and Post-receptor Retinal Layers in Patients with Retinitis Pigmentosa Measured with Frequency-domain Optical Coherence Tomography. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(5):2328-36.
70. Hwang YH, Kim SW, Kim YY, Na JH, Kim HK, Sohn YH. Optic Nerve Head, Retinal Nerve Fiber Layer, and Macular Thickness Measurements in Young Patients with Retinitis Pigmentosa. *Current Eye Research*. 2012;37(10):914-20.
71. Newman NM, Stevens RA, Heckenlively JR. Nerve Fibre Layer Loss in Diseases of the Outer Retinal Layer. *The British Journal of Ophthalmology*. 1987;71(1):21-6.
72. Szamier RB, Berson EL, Klein R, Meyers S. Sex-linked Retinitis Pigmentosa: Ultrastructure of Photoreceptors and Pigment Epithelium. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 1979;18(2):145-60.
73. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Dolz I, Almarcegui C, Gil-Arribas L, Bambo MP, et al. Influence of Cataract Surgery on Optical Coherence Tomography and Neurophysiology Measurements in Patients with Retinitis Pigmentosa. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;156(2):293-303 e2.
74. Milam AH, Li ZY, Fariss RN. Histopathology of the Human Retina in Retinitis Pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1998;17(2):175-205.

75. Oishi A, Ogino K, Nakagawa S, Makiyama Y, Kurimoto M, Otani A, et al. Longitudinal Analysis of the Peripapillary Retinal nerve Fiber Layer Thinning in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2013;27(5):597-604.
76. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1046-52.
77. Sung KR, Wollstein G, Bilonick RA, Townsend KA, Ishikawa H, Kagemann L, et al. Effects of Age on Optical Coherence Tomography Measurements of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer, Macula, and Optic Nerve Head. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1119-24.
78. Ishiyama Y, Murata H, Hirasawa H, Asaoka R. Estimating the Usefulness of Humphrey Perimetry Gaze Tracking for Evaluating Structure-Function Relationship in Glaucoma. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(13):7801-5.
79. Walia S, Fishman GA, Edward DP, Lindeman M. Retinal Nerve Fiber Layer Defects in RP Patients. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(10):4748-52.
80. Tamaki M, Matsuo T. Optical Coherence Tomographic Parameters as Objective Signs for Visual Acuity in Patients with Retinitis Pigmentosa, Future Candidates for Retinal Prostheses. *Journal of Artificial Organs*. 2011;14(2):140-50.
81. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and Update: Current Treatment Trends for Patients with Retinitis Pigmentosa. *Optometry*. 2009;80(7):384-401.
82. Adhi M, Regatieri CV, Branchini LA, Zhang JY, Alwassia AA, Duker JS. Analysis of the Morphology and Vascular Layers of the Choroid in Retinitis Pigmentosa using Spectral-domain OCT. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*. 2013;44(3):252-9.
83. Ferry AP, Llovera I, Shafer DM. Central Areolar Choroidal Dystrophy. *Archives of Ophthalmology*. 1972;88(1):39-43.
84. Korte GE, Reppucci V, Henkind P. RPE Destruction Causes Choriocapillary Atrophy. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 1984;25(10):1135-45.
85. Neuhardt T, May CA, Wilsch C, Eichhorn M, Lutjen-Drecoll E. Morphological Changes of Retinal Pigment Epithelium and Choroid in Rd-mice. *Experimental Eye Research*. 1999;68(1):75-83.
86. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An Essential Role for RPE-derived Soluble VEGF in the Maintenance of the Choriocapillaris. *Proceedings of the National Academy of Science of the U S A*. 2009;106(44):18751-6.
87. Finzi A, Cellini M, Strobbe E, Campos EC. ET-1 Plasma Levels, Choroidal Thickness and Multifocal Electroretinogram in Retinitis Pigmentosa. *Life Sciences*. 2014;118(2):386-90.
88. Tanito M, Kaidzu S, Anderson RE. Delayed Loss of Cone and Remaining Rod Photoreceptor Cells due to Impairment of Choroidal Circulation after Acute Light Exposure in Rats. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(4):1864-72.

89. Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Choroidal Thickness profiles in Retinitis Pigmentosa. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2013;41(4):396-403.
90. Chhablani J, Jonnadula GB, Srinivasa Rao P, Venkata A, Jalali S. Choroidal Thickness Profile in Retinitis Pigmentosa - Correlation with Outer Retinal Structures. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2016;30(1):9-13.
91. Dhoot DS, Huo S, Yuan A, Xu D, Srivistava S, Ehlers JP, et al. Evaluation of Choroidal Thickness in Retinitis Pigmentosa using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(1):66-9.
92. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, et al. Circadian Changes in Subfoveal Choroidal Thickness and the Relationship with Circulatory Factors in Healthy Subjects. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(4):2300-7.
93. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;146(4):496-500.
94. Chhablani J, Barteselli G, Wang H, El-Emam S, Kozak I, Doede AL, et al. Repeatability and Reproducibility of Manual Choroidal Volume Measurements using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(4):2274-80.
95. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal Thickness in Normal Eyes Measured using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;150(3):325-9 e1.

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Rod ve Kon Hücre Özellikleri.....	11
Tablo 2.2. Sağlıklı bireylerde optik disk parametreleri.....	13
Tablo 2.3. Kalıtım kalıbına göre RP.....	15
Tablo 2.4. RP'nin sendromik formları ve eşlik eden bulgular.....	16
Tablo 2.5. Retinitis Pigmentosa Tipleri ve İlişkili Genler.....	19
Tablo 2.6. Otozomal resesif RP ile ilişkili genler, proteinler ve fonksiyonları.....	26
Tablo 4.1. Cinsiyetin Gruplardaki Olgulara Göre Dağılımları.....	42
Tablo 4.2. ORRP ve normal grupların görme keskinlikleri bakımından karşılaştırılması...43	
Tablo 4.3. ORRP olgularının yaşı ile görme keskinlikleri arasındaki korelasyon.....	47
Tablo 4.4. NRK, RNFL ve koroid, değerlerinin ORRP'li olguların görme keskinliği ile korelasyonu (N=19).....	48
Tablo 4.5. NRK kalınlıklarının ORRP ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı.....	49
Tablo 4.6. Retinal sinir lif kalınlığı ölçüm değerlerinin ORRP ve kontrol grubunda cinsiyete göre dağılımı.....	50
Tablo 4.7. Koroid kalınlığı ölçüm değerlerinin ORRP ve kontrol grubunda cinsiyete göre dağılımı	51
Tablo 4.8. NRK, RNFL ve koroid kalınlığı değerlerinin ORRP ve kontrol gruplarında yaş ile korelasyonu.....	52
Tablo 5.1 RP hastalarında RSLK kalınlık değerleri.....	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Gözün Anatomik Yapısı.....	3
Şekil 2.2. Göz ve Retinanın Tabakaları.....	7
Şekil 2.3. Retina Pigment Epiteli, Koroid ve Fotoresptörlerin Mikroskopi görünümü.....	8
Şekil 2.4. Göz ve Retina Kesiti.....	9
Şekil 2.5. Fotoresptörlerde sinyal dönüşümü.....	10
Şekil 2.6. Işık değerleri ve görme sisteminin rod ve kon hücreleri tarafından yönetimi.....	12
Şekil 2.7. Retinitis Pigmentosa ve sağlıklı insan retinasının histolojik görünümü.....	26
Şekil 2.8. Otozomal resesif retinitis pigmentoza kalıtım paterni.....	27
Şekil 3.1. Cirrus HD-OCT (ZEISS, Jena-Almanya) cihazı.....	39
Şekil 3.2. NRK(A) OKT ölçümleri.....	40
Şekil 4.1. ORRP ve kontrol grupları arasında görme keskinliklerinin karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.2. Erkeklerin görme keskinliğinin ORRP ve kontrol gruplar arasında karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.3. Kadınların görme keskinliğinin ORRP ve kontrol gruplar arasında karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.4. ORRP'li olguların yaşı ile görme keskinliği arasındaki korelasyon.....	47
Şekil 4.5. Temporal değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	53
Şekil 4.6. Superior NRK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	54
Şekil 4.7. Nasal NRK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	55
Şekil 4.8. İnférieur NRK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.9. Superior RSLK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.10. İnférieur RSLK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.11. Temporal RSLK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	59
Şekil 4.12. Nasal RSLK değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	60
Şekil 4.13. Koroid subfoveal değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	61
Şekil 4.14. Koroid nazal değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	62
Şekil 4.15. Koroid temporal değeri ile yaşın gruplara göre karşılaştırılması.....	63