



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ULUCANLAR GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GÖZ KLİNİĞİ

**RETİNİTİS PİGMENTOZADA RETİNA VE OPTİK SİNİRDE
MEYDANA GELEN YAPISAL, MİKROVASKÜLER VE
FONKSİYONEL DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ ANJİYOĞRAFİ VE PATERN ELEKTRORETİNOĞRAFİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Büşra Altaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ULUCANLAR GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GÖZ KLİNİĞİ

**RETİNİTİS PİGMENTOZADA RETİNA VE OPTİK SİNİRDE
MEYDANA GELEN YAPISAL, MİKROVASKÜLER VE
FONKSİYONEL DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK KOHERENS
TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ VE PATERN ELEKTRORETİNOĞRAFİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Büşra Altaş

Tez Danışmanı: Dr. Sibel Doğuizi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

ÜYE

ÜYE

ÜYE



BAŞTABİP

İMZA-MÜHÜR

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocamız ve başhekimimiz

sayın Prof. Dr. Mustafa İlker TOKER'e;

Asistanlık eğitimim boyunca hem teorik hem pratik olarak yetişmemi sağlayan, her sıkıntımızla yakından ilgilenen, her zaman örnek almaya çalıştığım kıymetli eğitim sorumlumuz ve hocamız

sayın Prof. Dr. Kadriye Ufuk ELGİN'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman ilgi, anlayış ve desteğini gördüğüm tez danışmanım ve değerli hocam

sayın Dr. Sibel DOĞUİZİ'ne;

Asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, beraber çalışmaktan büyük kıvanç duyduğum kıymetli hocamız Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ'a;

Asistanlık eğitimimiz boyunca bizlere kattığı bilgi, beceriler; tez sürecimdeki

yardımları ve katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Mehmet Ali ŞEKEROĞLU'na;

Bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, bizi yalnız bırakmayan, desteklerini her zaman hissettiğimiz bütün hocalarım ve uzmanlarımıza;

Sayırsız güzel anıyı paylaştığım çok sevgili asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşirelerimize ve hastane personeline;

Hayatım boyunca yanımda olan, yoluma ışık tutan, beni bugünlere sevgiyle, emekle,

özveriyle getiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim; başta sevgili babam Hakan

Taşkale, canım annem Ufuk Taşkale, evimizin meleği kardeşim Merve Taşkale

olmak üzere tüm aileme;

Hayatımda olduğu günden beri sevgi ve desteğini asla esirgemeyen sevgili eşim

Eyüp Ensar Altaş'a;

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr.Fatma Büşra Taşkale Altaş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
RESİMLER.....	vi
TABLolar	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.RETİNİTİS PİGMENTOZA	3
2.2.KALITIM PATERNİ.....	3
2.3.PATOGENEZ VE YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER	4
2.4.KLİNİK BULGULAR.....	6
2.5.ATİPİK RETİNİTİS PİGMENTOSA	9
2.6.TANISAL TESTLER	10
2.6.1.Elektrofizyolojik Testler-Elektroretinografi.....	10
2.6.2.Optik Koherens Tomografi	15
2.6.3.Optik Koherens Tomografi Anjiyografi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3. 1. HASTA SEÇİMİ.....	18
3. 2. UYGULAMA VE DEĞERLENDİRME.....	19
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	36
5.1. RETİNİTİS PİGMENTOZADA RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞININ DEĞİŞİMİ.....	38
5.2.RETİNİTİS PİGMENTOZADA MAKÜLA KALINLIĞININ DEĞİŞİMİ	40
5.3.RETİNİTİS PİGMENTOZADA pERG ÖZELLİKLERİ.....	41
5.4. RETİNİTİS PİGMENTOZADA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ.....	44

PDF Eraser Free

6. SONUÇLAR.....	48
7.KAYNAKLAR	50
8. ÖZGEÇMİŞ	58
9. EKLER.....	60
EK-1: Etik Kurul Onay Formu	60
EK-2: SBÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı	61
EK-3: Bilgilendirilmiş Onam Formu	62



SİMGELER VE KISALTMALAR

AI	: Asirkülarite (Dairesellik) İndeksi
DKP	: Derin Kapiller Pleksus
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	: Eksternal Limitan Membran
ERG	: Elektoretinografi
ERM	: Epiretinal Membran
ETDRS	: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FD	: Foveal Avasküler Zon 300 Mikron Çevresi Damar Yoğunluğu (%)
FAF	: Fundus Otofloresans Görüntüleme
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
ffERG	: Tam Alan (full field) Elektoretinografi
ILM	: İç Limitan Membran
ISCEV	: International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
IS/OS	: Fotoreseptör İç /Dış Segment
KK	: Koryokapillaris
KMÖ	: Kistoid Maküla Ödemi
mfERG	: Multifokal Elektoretinografi
OD	: Otozomal Dominant
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKTA	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OR	: Otozomal Resesif
OSB	: Optik Sinir Başı
pERG	: Patern Elektoretinografi
RP	: Retinitis Pigmentoza
RPE	: Retina Pigment Epiteli
RPK	: Radyal Peripalliller Kapiller
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
SD	: Spektral-Domain
SMK	: Santral Maküla Kalınlığı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences for Windows
SS	: Swept-Source
SSADA	: Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography
YKP	: Yüzeyel Kapiller Pleksus
XR	: X'e bağlı Resesif

ŞEKİLLER

Şekil 1: Fototransdüksiyon kaskadı (36) A: Rod fotoreseptörü B: Fototransdüksiyon kaskadının şematize hali (Rh: rodopsin, Rh*: ışıkla aktive rodopsin, PDE: fosfodiesteraz, RGS complex: GTP hidrolizini sağlayan 3'lü protein grubu).....	5
Şekil 2: Sağlıklı bireyin (solda) ve orta evre RP'li hastanın (sağda) retinalarının histolojik görünümü (4); fotoreseptör tabakada ve dış nükleer tabakada yaygın kayıp izleniyor.	5
Şekil 3: ERG dalgaları	10
Şekil 4: b dalgasının amplitüd ve implisit zamanı	11
Şekil 5: Tam alan ERG'de dalgalar	12
Şekil 6: mfERG'de 61 ve 103 altıgenli uyarı dizisi	13
Şekil 7: mfERG'de birinci Kernel çıkarımları	13
Şekil 8: mfERG'de 61'li (A ve C) ve 103'lü (B ve D) uyarımların ardından oluşan dalgaların retinadaki dağılımları (A ve B) ve üç boyutlu konfigürasyonu (C ve D)	13
Şekil 9: pERG'de N35,P50 ve N95 dalgaları.....	14
Şekil 10: Çalışma gruplarına göre RSLT ölçümlerinin dağılımı.....	27

RESİMLER

Resim 1: RP’li bir hastanın sağ ve sol gözünün birleştirilmiş fundus fotoğrafı. Ekvatorun periferinde yoğunluk gösteren hiperpigmente kemik spekülleri, arteriollerde daralma izleniyor.(Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu’nun izniyle).....	7
Resim 2: RP’li bir olguda FAF’ta foveayı çevreleyen hiperotofloresans halka (Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu’nun izniyle).....	8
Resim 3: RP’li bir hastanın görme alanı. Alt ve üst yarıdaki arkuat skotomlar birleşerek halkasal bir skotom oluşturuyor, RP’deki konsantrik daralmayı belgeliyor. (Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu’nun izniyle)	8
Resim 4: RP’li bir hastada ERM ve KMÖ (Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu’nun izniyle).....	9
Resim 5: RP’li bir hastada OD druzeni (solda fundus fotoğrafı, sağda FAF’ta hiperotofloresans gösteren OD druzeni görünümü) (Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu’nun izniyle).....	9
Resim 6: Sağlıklı bir insanın (üstte) ve RP’li bir hastanın (altta) ffERG sonucu (RP’li hastada skotopik ve fotopik yanıtların oluşmadığı görülüyor)	12
Resim 7: OKT’de maküla kesitinin gri skaladaki görüntüsü.....	15
Resim 8: OKT-A yüzeysel, derin, dış retina ve koryokapillarisine ait damarsal yapı görüntüleri.....	17
Resim 9: MonPackOne (Metrovision, Perenchies, Fransa)	20
Resim 10: pERG veri analizi.....	20
Resim 11: AngioVue, RTVue XR Avanti SD-OCT (Fremont, ABD).....	21
Resim 12: Yüzeysel kapiller ağ en face ve B-scan görüntüleri ile ETDRS ızgara modeline uygun damar yoğunluk ölçümleri	22
Resim 13: Derin kapiller ağ en face ve B-scan görüntüleri ile ETDRS ızgara modeline uygun damar yoğunluk ölçümleri	22
Resim 14: FAZ ve FAZ ilişkili parametreler	23
Resim 15: ETDRS ızgarasına uygun tam kat retina kalınlık ölçümleri	23
Resim 16: Radyal peripapiller kapiller ağ damar dansitesinin OKTA ile ölçümü (sağda sağlıklı gönüllünün solda RP’li hastanın analizi).....	24
Resim 17: SD-OKT ile OSB RSLT kalınlık analizi	25

PDF Eraser Free

- Resim 18:** pERG analizlerimiz (sağdaki sağlıklı bir gönüllüye, solda RP'li bir hastaya ait) 43
- Resim 19:** OKTA'da YKP ve DKP'ye ait en face kesitler ve maküla kalınlık ölçümü (Sağda sağlıklı bir gönüllünün solda RP'li bir hastanın görüntüleri) 46



TABLULAR

Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında yaşın, cinsiyetin, EİDGK ve göz içi basıncının dağılımı.....	26
Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında RSLT ölçümlerinin dağılımı (ortalamalar \pm standart sapma ve anlamlılık düzeyleri).....	27
Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında maküla kalınlığı ölçümlerinin dağılımı.....	28
Tablo 4.4. Çalışma grupları arasında pERG parametrelerinin dağılımı.....	29
Tablo 4.5. Çalışma grupları arasında FAZ parametreleri ve damar dansitesi ölçümlerinin dağılımı.....	30
Tablo 4.6. Çalışma gruplarına göre EİDGK ile RSLT sonuçları arasındaki ilişki.....	32
Tablo 4.7. Çalışma gruplarına göre EİDGK ile maküla kalınlığı ölçümleri arasındaki ilişki.....	32
Tablo 4.8. Çalışma gruplarına göre EİDGK ile pERG parametreleri arasındaki ilişki.....	33
Tablo 4.9. Çalışma gruplarına göre EİDGK ile FAZ parametreleri ve damar dansite ölçümleri arasındaki ilişki	34
Tablo 4.10. Retinitis Pigmentoza grubunda yer alan gözlerin maküla kalınlığı ile FAZ parametreleri arasındaki ilişki.....	36
Tablo 4.11. Çalışma gruplarına göre RSLT ölçümleri ile RPK damar dansite ölçümleri arasındaki ilişki	36

ÖZET

Amaç: Retinitis pigmentozalı (RP) hastalarda retinanın ve optik sinirin anatomik, vasküler ve fonksiyonel yapısının ne şekilde etkilendiğinin araştırılması, elde edilen verilerin yaş ve cinsiyetle uyumlu sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması.

Gereç ve yöntem: Kesitsel, karşılaştırmalı klinik çalışmamıza; klinik özellikleri ve elektrofizyolojik bulguları ile RP tanısı konmuş olan 20-50 yaş aralığındaki 25 hasta ile 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi. İki grubun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), non-kontakt tonometri ile göz içi basınç ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi ve dilatasyonlu fundus muayenesini içeren detaylı oftalmolojik muayenelerinin yapılmasını takiben patern elektroretinografi (pERG; MonPack One, Metrovision, Perenchies, Fransa), optik koherens tomografi (OKT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA; AngioVue, RTVue XR Avanti SD-OCT, Fremont, ABD) tetkikleri yapıldı. RP ve kontrol grubunun pERG bulguları (N35, P50 ve N95 dalgalarının implisit zamanı ve genlikleri); OKT ile optik sinir başı (OSB) retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık ölçümleri; OKTA ile yüzeyel ve derin kapiller ağ damar yoğunlukları, foveal avasküler zon (FAZ), radyal peripapiller kapillerler (RPK) ağ yoğunlukları ve maküla kalınlığı bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamız kapsamında 25 RP tanılı hasta ile 25 sağlıklı gönüllünün birer gözleri olmak üzere toplam 50 göz incelendi. Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet ve göz içi basınçları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). EİDGK'leri hasta grubunda (0.25 ± 0.15 LogMAR) kontrol grubundan (0.02 ± 0.04 LogMAR) daha düşüktü ($p<0.001$). Optik sinir başı RSLT kalınlık analizinde hasta grubunda alt temporal kadran ve ortalama RSLT kalınlık değeri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla; $p=0.001$; $p=0.003$). Foveal, parafoveal ve perifoveal maküla kalınlık ölçümünde RP grubunda tüm kadrarlarda anlamlı incelmeye olduğu gözlemlendi (tüm değerler için $p<0.05$). pERG analizinde, RP'li hastalarda P50 ve N95 dalga implisit zamanında uzama ve dalga amplitüdlerinde azalma saptandı (tüm değerler için $p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında, OKTA ile belirlenen yüzeyel, derin kapiller ve RPK ağ damar yoğunlukları tüm kadrarlarda RP grubunda anlamlı olarak düşük ($p<0.001$); FAZ parametrelerinde alan, perimetre, asirkülerite indeksi

PDF Eraser Free

(AI) değerleri RP grubunda yüksek (sirasıyla $p=0.042$, $p=0.001$, $p=0.014$) ve FAZ çevresi damar yoğunluğu (FD) RP grubunda düşük bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda RP'li hastalarda maküla kalınlık olmlerinde ve ortalama RSLT kalınlık değerlerinde inceleme saptanmıştır. Bunun yanında RP'li hastalarda yüzeyel ve derin kapiller damar dansitelerinde azalma, FAZ alanında genişleme, RPK damar ağı dansitesinde azalma da meydana gelmektedir. Bu durum bize RP'li hastalarda patolojik sürece anatomik hasarın yanında vasküler hasarın da eklendiğini göstermektedir. Ayrıca alışmamızda RP'li hastalarda fonksiyonel değerlendirmede kullandığımız pERG testinde dalga amplitüdlerinin oldukça azaldığı, implisit zamanlarının uzadığı, dalgaların silikleştiği gözlenmiştir. Bu sebeple pERG'nin RP'de fonksiyonel değerlendirme için net sonuçlar vermediğini düşünmekteyiz. OKTA ile RP'de meydana gelen damarsal değişikliklerin keşfedilmesi hastalığın prognozunu tahmin etmede ve takipte katkı sağlayabilir. Bunun için uzun takip sresi olan ileri alışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi, Patern Elektretinografi, Retinitis Pigmentoza

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate how the anatomical, vascular and functional structures of the retina and optic nerve in retinitis pigmentosa have changed; to determine whether the correlations between these parameters and to compare these indices with age and sex matched healthy volunteers.

Materials and Methods: In this cross-sectional comparative study, 25 patients between the ages of 20-50 years who were diagnosed retinitis pigmentosa (RP) with their clinical features and electrophysiological findings and 25 healthy volunteers were included. Detailed ophthalmologic examinations of two groups including best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure measurement with non-contact tonometry, biomicroscopic anterior segment examination and dilatated fundus examination were performed and followed by pERG (MonPack One, Metrovision, Perenchies, France), optical coherence tomography (OCT) (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) and optical coherence tomography angiography (OCT-A) (AngioVue, RTVue XR Avanti SD-OCT, Fremont, USA) tests. The findings of pERG (implicit time and amplitudes of N35, P50, and N95 waves), OCT (retina nerve fiber layer (RNFL) thickness) and OCT-A (vascular densities of superficial and deep capillary network, foveal avascular zone (FAZ), radial peripapillary capillary (RPC) plexus, macular thickness) were compared between RP and healthy groups.

Results: In our study, 25 eyes of RP patients and 25 eyes of healthy volunteers, with total number of 50 eyes, were examined. There was no statistically significant difference between the both groups in terms of data such as age, sex and intraocular pressure ($p>0.05$). The LogMAR best corrected visual acuity (BCVA) of the eyes in the RP group (0.25 ± 0.15) was lower than the control group (0.02 ± 0.04) ($p<0.001$). In RP group, the mean RNFL thickness and RNFL thickness of the inferotemporal quadrant were significantly lower than healthy group ($p=0.003$, $p=0.001$, respectively). The macular thickness of all quadrants of foveal, parafoveal and perifoveal zones were significantly lower in the RP group ($p<0.05$ for all). In the pERG analysis, the implicit time of P50 and N95 waves were delayed and the amplitudes of P50 and N95 waves were reduced in the RP group ($p<0.05$ for all). When RP group is compared with the control group in the OCT-A analysis, vascular densities of the superficial and deep capillary network and RPC plexus were decreased in all quadrants

PDF Eraser Free

($p < 0.001$ for all). FAZ parameters; FAZ area, perimeter, acircularity index (AI) were significantly higher ($p = 0.042$, $p = 0.001$, $p = 0.014$ respectively), vascular density of around the FAZ (FD) was lower in the RP group ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, we detected thinning of macular thickness and mean RSLT thickness in patients with RP. In addition, there were decrease in superficial and deep capillary vascular densities, an expansion in the FAZ area, and a decrease in RPC vascular network density. Based on all these findings we propose that besides anatomical damage, vascular damage is added to the pathological process in patients with RP. Additionally, it was observed that the wave amplitudes were decreased significantly, the latencies also were increased and the waves became silky in the pERG test we used in functional evaluation in patients with RP. For this reason, we think that pERG does not give clear results for functional evaluation in RP. Discovering the vascular changes in RP with OCTA can contribute to predict the prognosis of the disease and follow-up. Consequently, further studies with long term follow-up are needed.

Keywords: Optical Coherence Tomography Angiography, Pattern Electroretinography, Retinitis Pigmentosa

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Retinitis Pigmentoza; farklı genetik geçiş paternlerine sahip, ilerleyici fotoreseptör harabiyetiyle körlüğe sebebiyet verebilen bir grup dejeneratif retina hastalığının jenerik ismidir (1,2). Otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı resesif (XR) olabileceği gibi sporadik de olabilir (3).

Karanlığa adaptasyonda zorlanma ile başlayan şikayetleri gece görememe, görme alanında midperiferde skotomlar, periferik görme alanının kaybı, tünel görme ve santral görmenin kaybı izler (4). Semptomların başlangıç yaşı ve şiddeti değişiklik gösterebilir. Muayenede fundusta pigmenter kemik spekülleeri, bal mumu optik disk, damarlarda incelme hastalığın tipik bulgularındandır (5).

Retinitis pigmentozanın patogenezinde retinadaki fotoreseptör hücrelerden başlıca rodlarda daha sonra konlarda meydana gelen hasar sorumludur. Karanlık adaptasyonundaki zorluğun sebebi rod disfonksiyonu iken konların etkilenmesiyle görme keskinliğinde ciddi düşüşler meydana gelir (6,7). Histopatolojik olarak primer etkilenme retina dış katlarında; retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptör tabakada olur (4,8). Ancak iç retina katlarının ve damarsal yapının da etkilendiği son yıllarda pek çok araştırmada fark edilen ve vurgulanan bir gerçektir. Aynı zamanda disk solukluğu ve damarlardaki incelme de vasküler hasar hakkında fikir vermektedir (9,10).

Hastalığın tanı ve takibinde klinik muayenenin yanı sıra retina fonksiyonlarının değerlendirilmesi için elektoretinografi (ERG), histolojik kesitlerin değerlendirilebilmesi için OKT, fundus otofloresans görüntüleme (FAF) gibi testler yardımcı olmaktadır (11,12). Erken dönemde, RP şüphesi uyandıran şikayetler varlığında klinik bulgu olmasa dahi tam alan ERG (ffERG) ile yapılan incelemelerde retinanın tüm alanlarındaki fotoreseptör fonksiyonları incelenerek tanı doğrulanabilir (11). OKT'de foveanın ve koroidin incelendiği, fotoreseptör iç/dış segment (IS/OS) bandında düzensizliklerin, kesintilerin olduğu izlenir (13). FAF'ta periferdeki fotoreseptör kaybına bağlı hipootofloresans alanlar, parafoveal RPE'deki lipofuskinine bağlı hiperotofloresans alanlar izlenir (14,15). Floresein anjiyografi (FFA); RP'li hastalarda koroidal ve retinal damarlardaki anomalileri göstermektedir (16). Ancak FFA'nın invaziv bir işlem olması, kontrast madde kullanılarak yapılması, alerji gibi

PDF Eraser Free

ciddi riskler barındırması bizi daha güvenli, tekrarlanabilir tetkikler bulmaya yönlendirmiştir. Bu aşamada OKTA; non-invaziv oluşu, herhangi bir kontrast madde gerektirmeden klinik şartlarında uygulanabilmesi, tekrarlanabilmesi, süre kısıtlamasının olmaması avantajlarıyla günlük pratiğimizde yerini almıştır (17).

Çalışmamızda; RP'li hastalarda pERG ve görme alanı gibi fonksiyonel testlerle, OKT ve OKTA gibi yapısal testleri bir arada kullanarak hastalığı geniş bir perspektiften ele almayı amaçladık. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda RP'de fotoreseptörlerin yapısal ve fonksiyonel değişikliklerinin üzerinde durulurken biz fazla değinilmemiş olan damarsal değişiklikleri incelemek istedik. Bu sayede hastalığın klinik prezentasyonunu daha iyi anlayıp prognozla ilgili daha isabetli öngörülerde bulunabilmeyi amaçladık. OKTA'nın non-invaziv bir işlem olması, retina ve koroiddeki mikrovasküler yapıyı tabakalar halinde incelememize olanak tanması sayesinde RP'deki damarsal değişiklikleri daha detaylı bir şekilde inceleyerek, literatürde nispeten az değinilmiş noktaları aydınlatmaya, hastalığın takip ve tedavisinde yeni ufuklar için temeller atmaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.RETİNİTİS PİGMENTOZA

Retinitis pigmentosa (RP); körlüğe sebep olabilen, ilerleyici, herediter retinal dejenerasyonların en sık rastlanan grubunu oluşturur. İlk tanımlama 1744'te Ovelgun tarafından karanlıkta görme azlığı olarak yapılmıştır. Klinik bulguların keşfi ancak 1851'de oftalmoskopik olarak Helmholtz tarafından yapılırken 1857'de Hollandalı oftalmolog Franciscus Cornelius Donders hastalığın adını koymuştur (3,18). Ancak retinanın inflamasyonunu ifade eden 'retinitis' ifadesi aslında yanlış bir kullanımdır. Zira hastalığın patogenezinde inflamasyon değil genetik sebeplerin rol oynadığı ilerleyici bir dejenerasyon mevcuttur. Bu sebeple günümüzde 'Pigmenter Retinopati', 'Rod- Kon Distrofisi' gibi patogeneze yönelik isimler verilmiştir.

Retinitis pigmentosa prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde 1/5000 ile 1/1000 arasında değişmektedir (ortalama 1/4000). Dünya genelinde 1.5 milyondan fazla kişinin hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir (19-21).

2.2.KALITIM PATERNİ

Retinitis pigmentozalı hastalarda tespit edilen dört tip kalıtım paterni bulunmaktadır: OD, OR, XR ve mitokondriyal (19,22,28). Hastalığın başlangıç yaşı, bulguların şiddeti, progresyon hızı kalıtım türü ile ilişkilidir. X'e bağlı form en ağır prezentasyonu teşkil ederken en iyi prognoz OD kalıtımında gözlenir (26).

Retinitis pigmentosa; başka sistemik problemlerin eşlik ettiği sendromlarla birlikte de bulunabilir. Örneğin Usher Sendromu'nda RP'ye işitme kaybı eşlik ederken; Bardet-Biedl Sendromu'nda obezite, bilişsel problemler, polidaktili, hipogonadizm, böbrek hastalıkları eşlik eder (22,23). Sendromik RP sıklıkla OR kalıtım ve atipik klinik prezentasyon gösterir (26). Usher Sendromu'nun eşlik ettiği RP için 20 gen ve Bardet-Biedl Sendromu için 17 gen ve 1200'den fazla mutasyon saptanmıştır (27).

Sendromik olmayan RP için 56 gen ve 3100 mutasyon saptanmıştır. Yirmi üç genin OD, 36 genin OR ve 3 genin XR kalıtıldığı saptanmıştır (bazı genlerde iki çeşit kalıtım gözlenebilmektedir) (27).

Otozomal resesif kalıtım % 20-25 oranındadır ve en sık genetik geçiş paternidir. Otozomal resesif RP daha erken başlangıçlı ve ağır seyirli olabilir ve başka OR retinopatilerle (Leber'in konjetinal amorozisi gibi) birlikte olabilir. Hastaların %10-15'inde Usherin (USH2A) geni sorumludur (28).

Otozomal dominant kalıtım %15-20'lik bir paya sahiptir. OD geçişte %25 oranında rodopsin (RHO) gen mutasyonu saptanmıştır. Bu genin sadece retinada eksprese olduğu ve fototransdüksiyon kaskadında rol oynayan preteinleri kodladığı bilinmektedir (29).

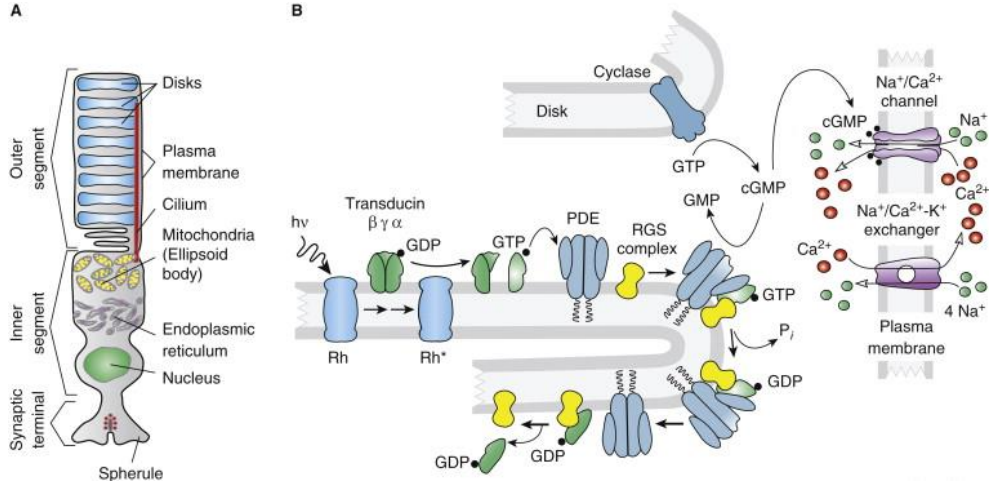
X'e bağlı resesif kalıtımda erkekler kadınlardan daha fazla etkilenirler. Bu hastalarda %70'e varan sıklıkta GTPaz regülatör (RPGR) gen mutasyonu tespit edilmiştir (28).

Hastaların %40-60'ında genetik mutasyon saptanamaz (30). Bazı olgularda aile öyküsünün olmaması, yeni gelişmiş dominant mutasyonları düşündürmektedir (2,25). Bazı hastalarda digenik, multigenik mutasyonlar da olabilir (31).

2.3.PATOGENEZ VE YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

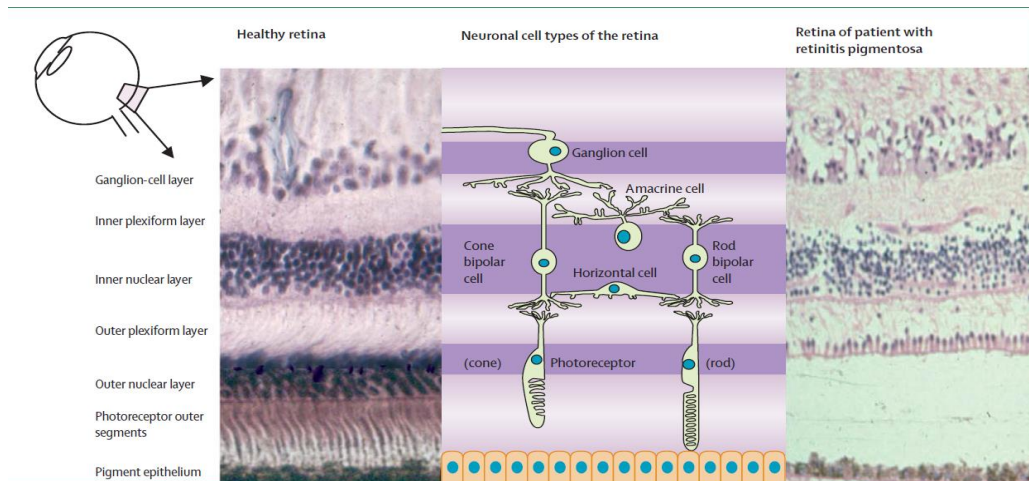
Retinitis pigmentozada; altta yatan genetik mutasyonların etkisi ile fototransdüksiyon, retinol metabolizması, hücreler arası bağlantı, fotoreseptörlerin yapısı, transkripsiyon faktörleri gibi önemli yollarda rol oynayan proteinlerin sentezinde hasar meydana gelir. Bu hasarlı proteinler görevlerini yerine getiremezler ve retinadaki hücreler üzerinde toksik etkiler yaratırlar. Böylece rod ve konların apoptozisiyle başlayan süreç; pigment epitel hücrelerinin, damar ve glia hücrelerinin etkilenip hasar görmesiyle devam eder (32).

Fotoreseptör kaybının nedenleri: membran yapısındaki bozukluk, anormal fototransdüksiyon kaskadı, hücre içi Ca^{+2} / Na^{+} arasındaki sitotoksik dengesizlikler, artmış cGMP düzeyleri, serbest radikal artışına bağlı gelişen inflamasyon ve sonuçta apoptozistir (33,34). Rod fotoreseptöründe; fototransdüksiyonda rol oynayan rodopsin, fotokimyasal enerjiyi nöronal elektrik enerjisine çeviren enzim sistemi olan cGMP, fosfodiesteraz enziminin β subuniti ve yapısal bir protein olan periferin sıklıkla mutasyona uğrayan proteinlerdir (35) (Şekil 1).



Şekil 1: Fototransdüksiyon kaskadı (36) A: Rod fotoreseptörü B: Fototransdüksiyon kaskadının şematize hali (Rh: rodopsin, Rh*: ışıkla aktive rodopsin, PDE: fosfodiesteraz, RGS complex: GTP hidrolizini sağlayan 3'lü protein grubu)

Yapılan histopatolojik incelemelerde RP'de rod fotoreseptörlerinin sitoplazmalarında yoğunlaşma, hücre gövdelerinde küçülme, aksonlarda uzama, dış segmentinde kısalma olmaktadır (4,37,38) (Şekil 2). İmmunhistokimyasal çalışmalarda mutant rodopsinin rodların iç segmentinde endoplazmik retikulum ve golgide birikerek hücre ölümüne sebep olduğu saptanmıştır (39). Rod kaybının başlangıcı, yerleşimi ve dağılımı farklı mutasyonlarda değişiklik gösterebilmekle beraber genellikle alt orta periferde başlamakta ve altudinal görme alanı defektine yol açmaktadır.



Şekil 2:Sağlıklı bireyin (solda) ve orta evre RP'li hastanın (sağda) retinalarının histolojik görünümü (4); fotoreseptör tabakada ve dış nükleer tabakada yaygın kayıp izleniyor.

Primer hasarın rodlarda olduğu RP’de konlardaki hasardan; rodların ölümü sonucu salınan serbest radikallerin, toksik maddelerin, proapoptotik makromoleküllerin hücrelerarası etkileşimle konlarda apoptozisi indüklemeleri sorumlu tutulmaktadır (40). Fotoreseptörlerdeki bu yıkım sonucu retina kendini onarmaya çalışır. İlk olarak RPE Bruch’s membrandan ayrılarak nörosensöryal retinaya göç eder ve retina damarlarının etrafına kümelenir (intraretinal, perivasküler kemik spekülleleri). Bu kümelenme sebebiyle damarsal yapıların zarar görmesi iskemiyeye ve hücre hasarına neden olmaktadır. Gangliyon hücreleri iskemiden etkilenerek hasar görür (39). Gangliyon hücre hasarının bir diğer sebebi de bipolar ve horizontal hücrelerde meydana gelen değişikliklerdir. Bipolar hücrelerdeki glutamat ekspresyonunun bozulması gangliyon ve amakrin hücrelerinin arasındaki bağlantıyı bozmaktadır. Ayrıca bipolar hücrelerle rod ve konlar arasındaki iletişim de bozulmuştur (41).

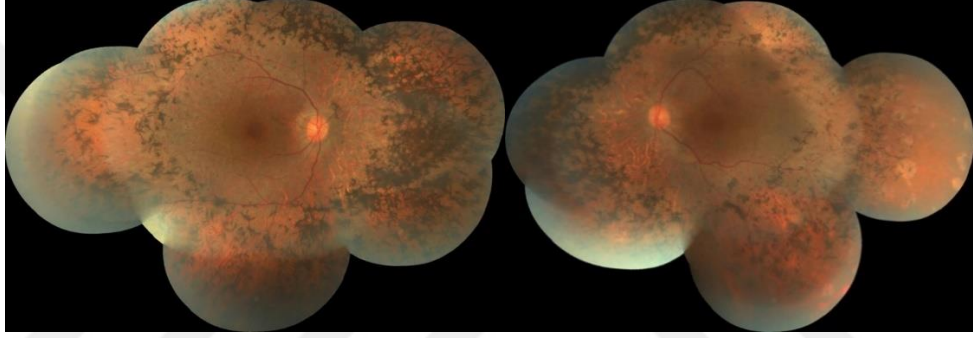
Bir diğer savunma mekanizması; çoğalan ve hipertrofiye olan müller hücreleri ve distal glia hücreleri arasında yeni ve anormal bağlantılar kurularak nöral yeniden şekillenme olmasıdır (40). Müller hücreleri ve glial astrositlerin aktive olmalarıyla epiretinal membran ve optik diskte solukluk gibi patolojiler meydana gelmektedir (42,43). Bu değişikliklere damarsal bozukluklar da eşlik etmektedir. Gerek az önce yukarıda bahsedildiği gibi mikroskobik boyuttaki hasarlar gerekse de muayeneyle bile görülebilen damar cidarında kıliflanma, incelme, daralma, dolum zamanında uzama gibi değişiklikler retinanın beslenme ve oksijenizasyonunu bozmakta, zararlı atıkların uzaklaştırılmasını zorlaştırmaktadır (44-46). Bu da fotoreseptörlerin ve diğer hücrelerin hasarını arttırmaktadır. Retinadaki bu iske mi ve toksik hadiseler koroidi de etkiler. Koroidde incelme RP’nin her evresinde görülebilen bir bulgudur (47-49). Tüm bu bulgular histopatolojik süreçte ortaya çıkan değişikliklerin hem sebebi hem sonucu olmasıyla kafa karıştırıcı bir kısır döngü yaratmaktadır.

2.4.KLİNİK BULGULAR

Çocukluk-erken ergenlik döneminde başlayan karanlığa adaptasyonda zorlanma yaş ilerledikçe gece görememeye ilerler. Erken dönemde fundoskopik muayene bulguları tamamen doğal olabileceği gibi retinanın midperiferindeki RPE

PDF Eraser Free

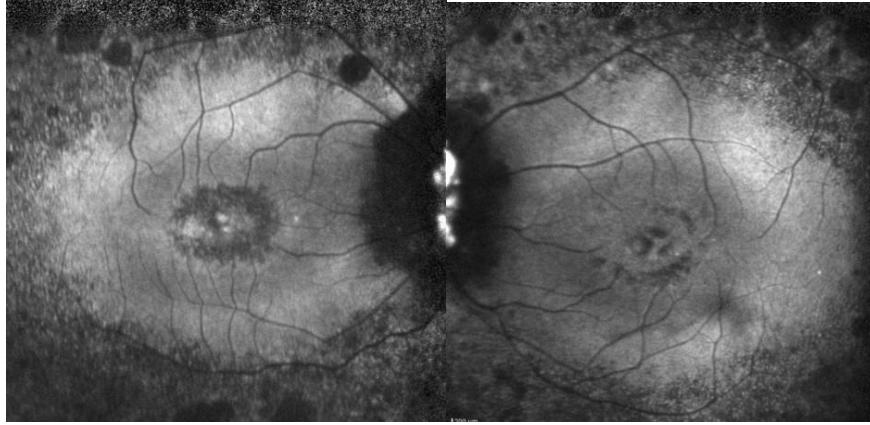
atrofisi, intraretinal perivasküler kemik spekülü şeklinde pigmentasyon değişiklikleri ve arteriollerde daralma sıkça rastlanan bulgulardır (5,26) (Resim 1). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte pigmentasyon, RPE atrofisi artar; koroid damarları görünür hale gelir. Arteriollerde ciddi daralma ve optik diskin gliotik atrofisi (balmumu optik disk) de ileri evrelerdeki fundus bulgularıdır. Bulgular çoğunlukla bilateral ve simetriktrir. Hastalığın esas olarak rodları etkilemesinden ötürü maküladaki değişiklikler geç dönemde saptanabilir. Makülada atrofi, kistoid ödem (KMÖ) ve epiretinal membran (ERM) oluşumu izlenebilir. Kadın taşıyıcıların fundusları doğal olabileceği gibi, makülada altın rengi metalik refle (tapetal) ve/veya küçük periferel yamalar şeklinde kemik spekülü pigmentasyon görülebilir (26).



Resim 1: RP'li bir hastanın sağ ve sol gözünün birleştirilmiş fundus fotoğrafı.

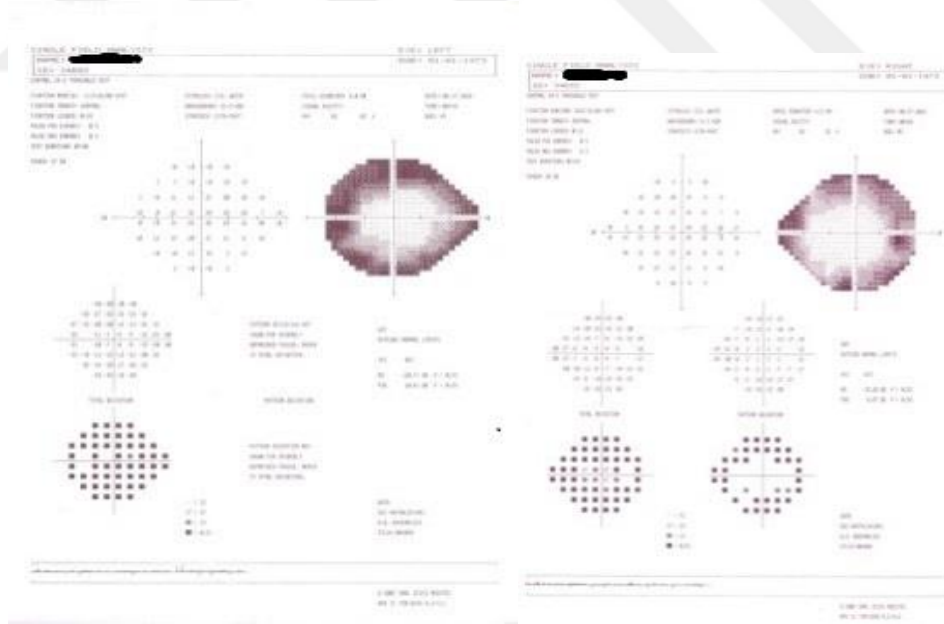
Ekvatorun periferinde yoğunluk gösteren hiperpigmente kemik spekülleri, arteriollerde daralma izleniyor.(Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu'nun izniyle)

Retinitis pigmentozalı olguların bir kısmında FAF'ta perifoveal, hiperotofloresan bir halka izlenir (Robson Holder halkası) (Resim 2). Bu halkanın, merkezi görme keskinliği iyi olan olgularda görüldüğü ve korunmuş santral fotopik (kon) fonksiyonun sınırlarını belirlediği iddia edilmiştir (50,51). Uzun süreli takibi olan olgularda bu hiperotofloresan halkanın zamanla daraldığı, bununla beraber maküla disfonksiyonunun arttığı ve merkezi görmenin azaldığı bildirilmiştir (50).



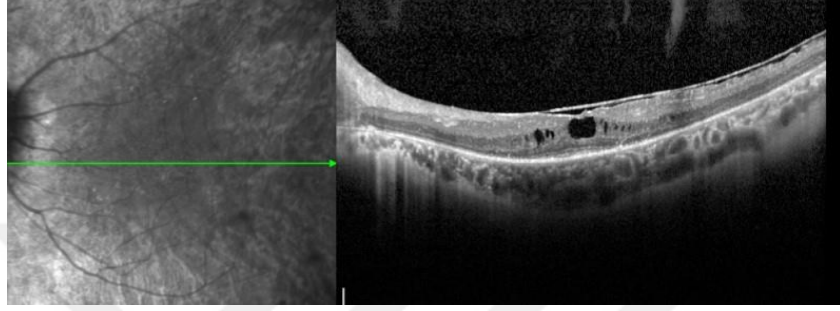
Resim 2: RP'li bir olguda FAF'ta foveayı çevreleyen hiperotofloresans halka (Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu'nun izniyle)

Zamanla görme alanının midperiferindeki skotomlar perifere yayılarak genişler ve tünel görmeye sebep olur (Resim 3). Konların tutulmasıyla santral görmenin kaybı hastalığın terminal döneminde, yaklaşık altıncı dekada karşımıza çıkar (4). Çoğu hasta 40'lı yaşlarda görme alanındaki konsantrik daralmadan ötürü yasal körlük sınırına ulaşmıştır (4-5).



Resim 3: RP'li bir hastanın görme alanı. Alt ve üst yarıdaki arkuat skotomlar birleşerek halkasal bir skotom oluşturuyor, RP'deki konsantrik daralmayı belgeliyor. (Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu'nun izniyle)

Retinitis pigmentosa hastalarında; arka subkapsüler katarakt, miyopi, vitreus opasiteleri, arka vitre dekolmanı, vitroretinal ara yüzey hastalıkları (ERM vb), KMÖ sık görülen diğer oküler patolojilerdir (Resim 4). Olguların %3'ünde açık açılı glokom görülebilir. Optik disk druzeni normal popülasyona göre RP'li olgularda daha sık gözlenmektedir (Resim 5). Keratokonus ve Coat's benzeri hastalık da RP'li hastalarda eşlik edebilen patolojilerdir (26).



Resim 4: RP'li bir hastada ERM ve KMÖ (Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu'nun izniyle)



Resim 5: RP'li bir hastada OD druzeni (solda fundus fotoğrafı, sağda FAF'ta hiperotofloresans gösteren OD druzeni görünümü) (Doç. Dr. M. Ali Şekeroğlu'nun izniyle)

2.5.ATİPİK RETİNİTİS PİGMENTOSA

Retinitis pigmentozanın yukarıda bahsedilen klinik prezentasyonunun dışında özellikler gösteren ancak RP ile ilişkili ya da RP'nin inkomplet formunu oluşturan durumlar için atipik RP ifadesi kullanılabilir. Bunlar:

- Koni-basil distrofisi: Tipik RP'den farkı koni hücrelerinin daha erken etkilenmesiyle ilk bulgunun niktalopi değil santral görmenin bozulması olduğu durumdur.
- RP sine pigmenti: Pigment birikiminin daha az olduğu ya da hiç olmadığı durumdur. Zamanla pigmentasyon gelişebilir.

- Retinitis punctata albescens: Maküla hariç perifer retinada (özellikle ekvator) yüksek yoğunluğa ulaşan, radyal uzanım gösteren beyaz-sarı beneklerin olduğu, arteriolar atenuasyonun eşlik ettiği durumdur. OR kalıtım gösterir.
- Sektöryel RP: Alt kadranların tutulduğu, OD kalıtım gösteren varyanttır. Yavaş seyirlidir.

Yukarıda bahsedilen Usher ve Bardet-Biedl sendromlarının yanı sıra RP'ye eşlik eden diğer sendromlardan bazıları:

- Bassen-Kornzweig Sendromu: OR geçişli, şilomikron ve düşük dansiteli lipoprotein eksikliği sonucu A,E,K vitaminlerinin malabsorbsiyonu ile sonuçlanan sendromdur. Birinci dekadın sonuna doğru ortaya çıkan RP benzeri semptomlar, yüksek doz A ve E vitamini takviyesiyle düzeltilebilir.
- Refsum Hastalığı: OR geçişli, fitanik asit metabolizma bozukluğunun olduğu hastalıktır.
- Kearns-Sayre Sendromu: Kronik progresif eksternal oftalmoplejiye fundus bulgusu olarak daha çok tuz-biber manzarasının eşlik ettiği hastalıkta RP bulguları da izlenebilmektedir (26).

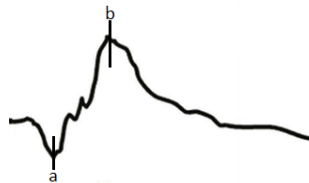
2.6.TANISAL TESTLER

Retinitis pigmentozanın tanısında ve takibinde klinik bulguların yanında bize yardımcı olan pek çok test yer almaktadır. Bunlardan bazıları:

1. Elektrofizyolojik testler [elektroretinografi (ERG)]
2. Optik koherens tomografi (OKT)
3. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA)

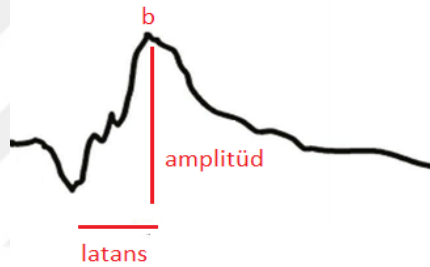
2.6.1.Elektrofizyolojik Testler-Elektroretinografi

Retinadaki hücreler her an elektrikselsel bir aktivite gösterirler ve bu aktivite uyarılarla değişir. ERG, görsel uyarana karşı retinanın iç ve dış tabakalarında meydana gelen elektrikselsel aktivite değişikliklerini ölçer. Standart ERG dalgaları Şekil 3'te gösterildiği gibidir.



Şekil 3: ERG dalgaları

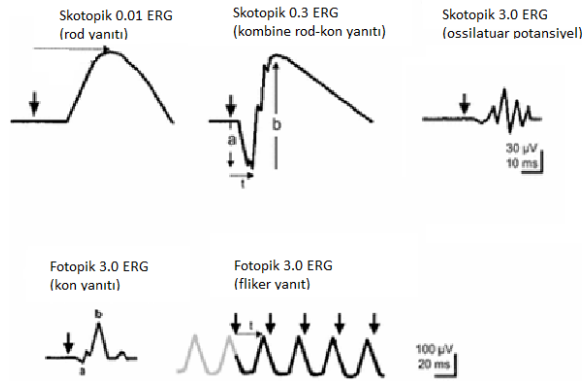
- a dalgası: Fotoresptörlerden kaynaklanan, başlangıçtaki negatif sapmadır.
- b dalgası: Müller hücreleri ve çevresindeki potasyum iyonlarının akımı ile oluşur. Aynı zamanda fotoresptör sağlamlığının ölçümünü de sağlar. b dalgasının çıkan kolunda izlenen çok sayıda küçük dalgacıklar ossilatuar potansiyel adını alırlar ve amakrin hücrelerden kaynaklanırlar.
- Latans (implisit zamanı): Uyarının verildiği andan dalganın pik yaptığı ana kadar geçen süredir. Birimi milisaniye (ms)'dir.
- Amplitüd (genlik): Dalganın tepe noktasındaki büyüklüğüdür. Birimi mikroVolttur (μV); a dalgasının amplitüdü, izoelektrik hat ile tepesi arasındaki mesafe ile ölçülürken; b dalgasının amplitüdü, a ve b dalgalarının tepeleri arasındaki mesafenin ölçülmesiyle hesaplanır (Şekil 4).



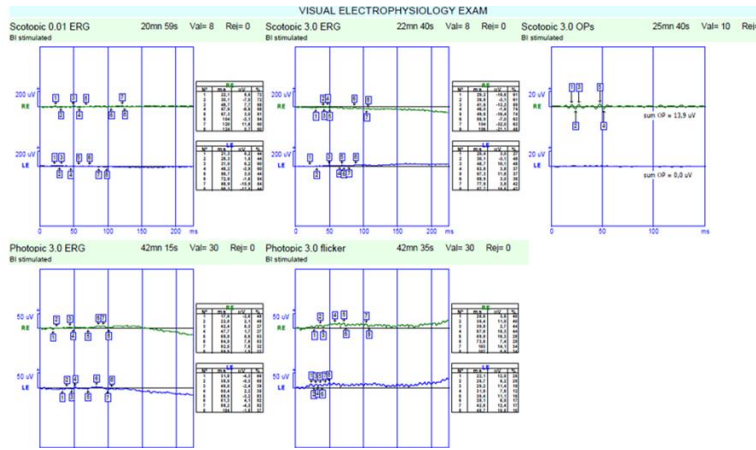
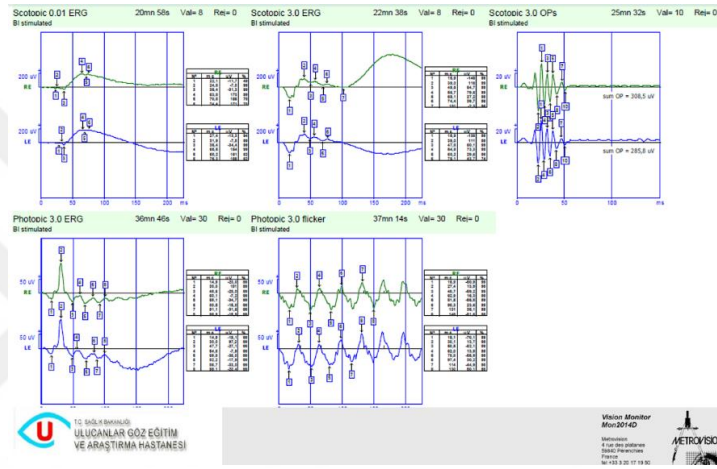
Şekil 4: b dalgasının amplitüd ve implisit zamanı

Elektroretinografi üç şekilde yapılabilir: ffERG, multifokal ERG (mfERG), pERG. ERG'nin uygulama ve değerlendirme prosedürleri için uluslararası standartlar ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) tarafından belirlenmiştir (54).

2.6.1.1.Tam alan ERG: İlk üçü 30 dakikalık karanlık adaptasyonundan (skotopik ERG), geriye kalan ikisi 10 dakika orta dereceli parlaklıkta diffüz aydınlatmaya adaptasyondan (fotopik ERG) sonra yapılan beş adet kayıttan oluşmaktadır. Retinanın kitlesel cevabını ölçer. Skotopik ERG'de rod yanıtları, kombine rod-kon yanıtları ve ossilatuar potansiyeller ölçülürken; fotopik ERG'de kon ve fliker yanıt ölçülür (Şekil 5). RP'de tam alan ERG'de fotoresptör hasarına bağlı olarak önce skotopik daha sonra fotopik yanıtlarda b dalgasının amplitüdlerinde azalma ve implisit zamanlarında uzama görülür (Resim 6). Klinik bulguların olmadığı erken dönemde bile ERG'de bozukluk saptanabilir (53).



Şekil 5: Tam alan ERG'de dalgalar

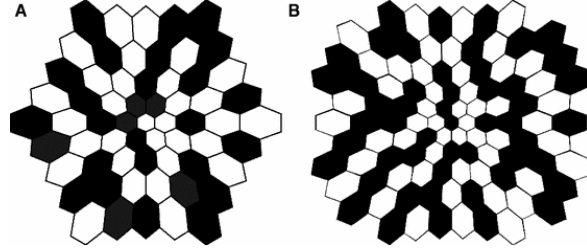


Resim 6: Sağlıklı bir insanın (üstte) ve RP'li bir hastanın (altta) fFERG sonucu (RP'li hastada skotopik ve fotopik yanıtların oluşmadığı görülüyor)

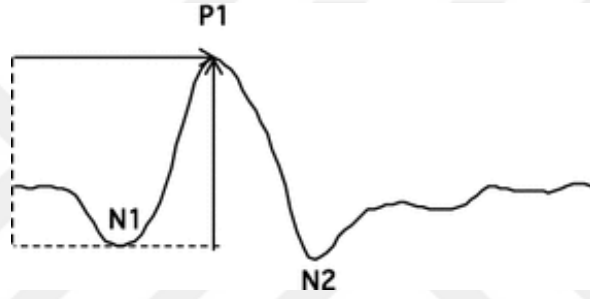
2.6.1.2. Multifokal ERG: Retina fonksiyonlarının topografik haritasını çıkarır.

mfERG çekimi için iyi bir fiksasyon olmalı ve pupil dilatasyonu yapılmalıdır. Loş ya da karanlık bir odada elektrotlar yerleştirilir. 61 ya da 103 elemetten oluşan uyarı

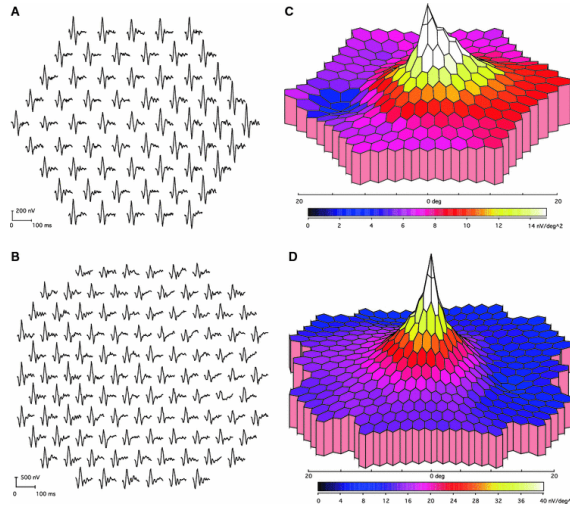
dizileriyle sırasıyla 4 ve 8 dakikalık kayıtlar yapılır (Şekil 6). Bunun sonucunda elde edilen verilerden N1, P1, N2 dalgaları elde edilir (birinci ve ikinci Kernel çıkarım analiz sistemiyle) (Şekil 7). Bu dalgaların retinadaki dağılımını ve 3 boyutlu konfigürasyonunu gösteren veriler de elde edilebilir (Şekil 8) (54).



Şekil 6: mfERG'de 61 ve 103 altıgenli uyarı dizisi



Şekil 7: mfERG'de birinci Kernel çıkarımları

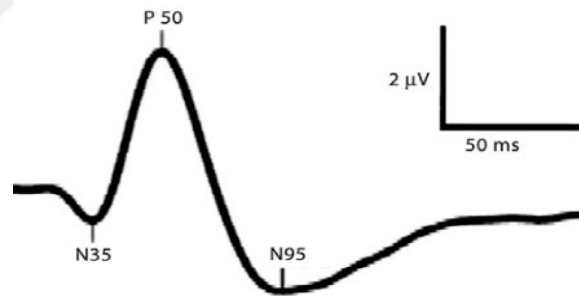


Şekil 8: mfERG'de 61'li (A ve C) ve 103'lü (B ve D) uyarımların ardından oluşan dalgaların retinadaki dağılımları (A ve B) ve üç boyutlu konfigürasyonu (C ve D)

2.6.1.2. Patern ERG: Belli bir düzende hareket eden, rengi, boyutu ve kontrast oranları değişen dama tahtası veya çubuklar şeklinde aydınlık ve karanlık alanların değişimi ile gangliyon hücrelerinin spesifik uyarılması sayesinde maküla ve OSB

fonksiyonlarının değerlendirilmesi prensibine dayanır. pERG’de pupil dilate edilmez. Elektrotlar kornea ya da kornea yakınına konan aktif elektrot ile ipsilateral dış kantusa konan referens elektrotlardır. Görme alanının 16-22 derecelik bir bölümünü uyaran bir ekran ile; foveola etrafında oldukça yoğun bir şekilde bulunan ganglion hücrelerinin % 90 fonksiyonu değerlendirilebilir. pERG dalgalarının amplitüdü sağlıklı insanlarda 2-8 μ V arasında değişir. Uyarının frekansına ve süresine bağlı olarak; saniyede 6 veya daha az uyarının olduğu geçici (transient) ve saniyede 10 ya da daha fazla uyarının olduğu sabit durum (steady state) cevaplar elde edilir. Klinikte daha çok geçici pERG kullanılır ve üç dalga içerir (Şekil 9):

- N35: 35. milisaniyede (ms) oluşan ilk küçük negatif dalgadır.
- P50: İkinci olarak 50-60 ms’de oluşan büyük pozitif bir dalgadır. Daha çok maküla fonksiyonunu değerlendirmede kullanılır.
- N95: 90-100 ms’de oluşan üçüncü büyük, negatif dalgadır. OSB fonksiyonu ve retina ganglion hücrelerinin etkilendiği patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (55).



Şekil 9: pERG’de N35,P50 ve N95 dalgaları

Tam alan ERG dış retinanın bir bütün olarak işlevi konusunda bilgiler vermektedir. Retinanın jeneralize hastalıklarında maküla tutulumu da mevcut ise anormal bir ffERG ile birlikte anormal pERG yanıtı alınacaktır. Jeneralize retina patolojilerinde maküla tutulumu yok ise bu kez anormal bir ffERG ile birlikte normal pERG yanıtı elde edilecektir. Örneğin rod-kon distrofisi olan bazı olgularda tamamen silik bir ffERG yanında maküla işlevinin normalliğini yansıtan normal bir pERG yanıtı elde edilebilir. Bu durum periferel görme alanının belirgin şekilde daraldığı ve fakat santral maküla işlevinin korunduğu ve tübüler vizyonun görüldüğü klinik anlamda klasik RP olgularında ortaya çıkar. Bu anlamda RP’li hastalarda santral retina işlevinin

pERG ile takibi objektif değerlendirme imkanı sağlayabilir. Bu durumlarda hemen tamamen daralmış görme alanı bozulmuş ffERG ile ortaya konurken santraldeki tübüler vizyonu sağlayan makülanın işlevi pERG ile ortaya konmaktadır. Bu olgularda görme keskinliği genellikle tamdır ancak görme keskinliğinde azalma ortaya çıkınca pERG’de de anormallikler gözlenmektedir. RP’li olgulara benzer şekilde maküla işlev bozukluğu yapabilen başka retina hastalıklarında da pERG maküla işlev bozukluğunun şiddetinin ortaya konulmasında ve asemptomatik maküla tutulumunun tanınmasında değerli bilgiler vermektedir. X’e bağlı juvenil retinosikizis, konjenital durağan gece körlüğü, bird shot retinokoroidopatisi gibi hastalıklarda santral retina işlev bozukluğu pERG anormalliğinin şiddeti ile orantılıdır (56).

2.6.2. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi, biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde ve yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleme sağlayan non-invaziv, tekrarlanabilirliği kolay bir yöntemdir. Yaklaşık 800 nm dalga boyundaki infrared ışığın farklı doku katmanlarından geri yansırken oluşan gecikme zamanını ve şiddetini ölçer ve dokuları B mod ultrasonografiye benzer şekilde kesit olarak görüntüler (57). Retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılığa sahip olması sayesinde histolojik kesitlere benzer, yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmemizi sağlayarak oftalmolojide pek çok alanda önde gelen tanı aracı haline gelmiştir. Yansıtıcılığın farklı olmasını baz alan gri veya renkli skala kullanılarak kesit görüntüler elde edilir. Skalayı yansıtıcılık şiddeti belirler. Yansıtıcılık özelliği yüksek olan dokular hiperreflektif iken (gri skalada gri-beyaz); düşük olan yapılar hiporeflektif (siyah) görünür (Resim 7) (58).



Resim 7: OKT’de maküla kesitinin gri skaladaki görüntüsü

Retinitis pigmentozanın erken evrelerinden ileri evrelerine kadar OKT'de farklı bulgular izlenebilir. Bu hem diğer retina distrofilerinden ayırımını yapmada hem de takipte hastalığın şiddetini belirlemede bize yardımcı olur. Erken evrelerde foveal eksternal limitan membran (ELM) ve IS/OS bandı korunurken rod hasarına bağlı retina midperiferinde bu tabakaların kaybolduğu görülür. Zamanla konların ve RPE'nin de etkilenmesiyle diffüz bir retina atrofisi ortaya çıkarken iç tabakaların daha az etkilenmesine bağlı foveal çukurluğun korunduğu gözlenir. Fotoreseptör nükleuslarının bulunduğu dış nükleer tabakada ayrışmayla karakterize skizis ya da maküler ödem oluşumu ile RP'de sık görülen ERM gibi patolojilerin saptanmasında da OKT oldukça faydalıdır (57).

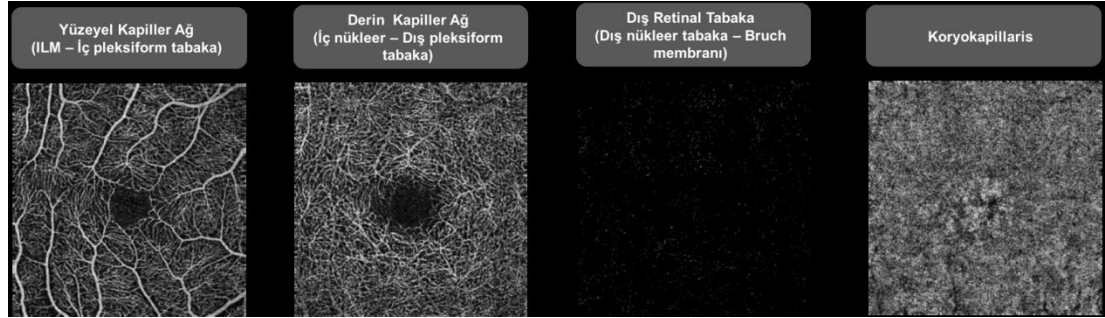
Ayrıca OKT yardımıyla maküla değerlendirilmesinin yanında OSB'yi de inceleyerek RSLT kalınlık ölçümü gibi oldukça faydalı bilgiler edinebiliriz. RSLT topografisi, lineer halde temsil edilirken temporal, superior, nazal, inferior ve tekrar temporal bölgenin kalınlık ölçümü şekline sıralanır (TSNIT). Bu analizde superior ve inferior kutupta pik yapan çift hörgüç görülür. Dört kadranın ayrı ayrı kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlığı kantitatif olarak belirlenir ve grafiklerle sunulur. Ayrıca OKT'nin belli yaş grubu aralığındaki sağlıklı yetişkinlerin ölçümünü içeren normotif veri tabanıyla kıyaslanarak normalden ne kadar saptığı konusunda da bilgi verir (58,60).

2.6.3.Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherens tomografi anjiyografi, yüksek hızlı OKT ile çekilen ardışık yapısal B-scan görüntüleri ile eritrositlerin hareketini saptayarak mikrovasküler yapı hakkında üç boyutlu bilgi veren yeni bir görüntüleme sistemidir (61). Yapısal ve vasküler bilgilere, anatomik uyum içinde aynı platformda yorumlanarak daha doğru bir şekilde ulaşılabilmektedir. Görüntüleme için FFA'dan farklı olarak herhangi bir intravenöz kontrast madde kullanılmaması, non-invaziv olması OKTA'yı daha güvenli ve tekrarlanabilirliği yüksek, zaman kısıtlaması olmayan bir yöntem yapmaktadır. Kullanılan SSADA (Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography) algoritmi ardışık iki B-scan arasındaki dekolasyonu ölçer ve sinyal/gürültü oranını azaltarak yüzeysel, derin ve intermediate kapiller pleksuslar; RPK ağ ve koriokapillaris ile ilgili çok detaylı ve devamlı akım görüntüleri oluşur. FFA ile görüntüleme retinanın yüzeysel kapiller pleksusu (YKP) ile sınırlıyken OKTA'da derin kapiller pleksusun (DKP) da incelenebilmesi başka bir avantajdır (62,63). Literatürde DKP'deki azalmış

perfüzyonun, iskeminin ve neovaskülarizasyonların birçok hastalığın patogenezinde ve prognozunda rol oynadığı gösterilmiştir. OKTA görüntüleri, eritrositlerin damardaki hareketini baz aldığı için hastanın hareketi, fiksasyon kaybı gibi dış etkilere karşı da hassastır. Bu sebeplerden oluşacak görüntü artefaktlarını gidermek ve net görüntü elde edebilmek için hareket düzeltme (motion correction) veya göz takip (eye-tracking) teknolojileri kullanılmaktadır. Elbette ki ortam opasiteleri de görüntü kalitesini düşürmektedir. OKTA vasküler sızıntıyı ve boyanmayı gösteremez ancak bu dezavantajı sayesinde hiperflöresans ile maskelenmez ve mikrovasküler yapıların detaylarını yüksek kalitede gösterir (64).

Günümüzde çeşitli spektral-domain (SD) ve swept-source (SS) temelli OKTA cihazları bulunmaktadır. Bunlardan biri olan AngioVue, RTVue XR Avanti SD-OKT (Optovue, Inc, Fremont, CA); SSADA algoritmi kullanmaktadır. 840 nm bir ışık kaynağı ile saniyede 70,000 A-scan tarama hızına ulaşarak rezolüsyon, görüntüleme açısı ve kazanım zamanı değişmeden, bir noktada en azından iki adet tekrarlanmış B-scan elde edebilir. Yaklaşık 3 saniyede içinde 304×304 A-scan taramaları ile volumetrik A-scan elde etmektedir. Mevcut yazılımı (Optovue, Versiyon 2015.100.0.35) ile retinanın tam kat otomatik segmentasyonu yapılarak yüzeysel kapiller ağ, derin kapiller ağ, avasküler dış retina ve koryokapillaris olmak üzere Resim 8’de izlendiği gibi dört tabakanın en face görüntüleri elde edilmektedir (61).



Resim 8: OKT-A yüzeyel, derin, dış retina ve koryokapillaris tabakalarına ait damarsal yapı görüntüleri

Ayrıca OKTA ile OSB’nin vasküler yapısı da belirlenebilmektedir. Damar yoğunluğu (vessel density- VD), belirli bir bölgedeki büyük ve mikro damarlar tarafından kaplanan alan yüzdesi olarak tanımlanır. Diskin hemen kenarından ve 0.75 mm etrafından çizilen halkalar ile OSB ve RPK ağ vasküler yoğunluk ölçümleri yapılır (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel, karşılaştırmalı klinik çalışmamıza, Ocak 2019 – Aralık 2019 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve RP tanısı konan hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı ve dahil edilme kriterlerini taşıyan 25 hasta ile 25 sağlıklı gönüllünün bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Söz konusu 25 hastanın 25 gözü ile 25 sağlıklı gönüllünün 25 gözü çalışmaya dahil edildi. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde tasarlanan çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Ek:1). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Akademik Kurulu'ndan tez konusunun uygunluğuna dair onay alındı (Ek:2).

3. 1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya; karakteristik klinik (gece körlüğü), fundus (bal mumu optik disk, kemik spekül, retinal damarlarda atenuasyon) ve ffERG bulguları (skotopik ve fotopik yanıtlarda azalma) ile kesin RP tanısı konmuş olan 20-50 yaş aralığındaki hastalar ile yaş ve cinsiyet dağılımı olarak hasta grupla benzer olan sağlıklı gönüllüler dahil edildi. EİDGK'si daha yüksek, OKT, OKTA görüntü kalitesi daha iyi olan göz çalışma kapsamına alındı. İki göz değerlendirme parametreleri eşitse sağ göz değerlendirmeye alındı.

Araştırmanın dışlama kriterleri:

- Geçirilmiş oküler cerrahi
- Oküler travma öyküsü
- 18 yaşından küçükler
- Glokom, görme yollarını da etkileyen nörolojik hastalık gibi optik siniri etkileyen hastalığın olması
- Kornea hastalığı, katarakt ya da vitreus opasitesi gibi çekim kalitesini düşürecek ya da nistagmus gibi fiksasyonu bozacak hastalığın olması
- Retinitis pigmentosa dışında üveit vb. başka göz hastalığının bulunması

PDF Eraser Free

- Retinal mikrodolaşımı etkileyecek ek sistemik hastalık bulunması (diyabetes mellitus, hipertansiyon..vs)
- Sendromik ve atipik RP olguları
- EİDGK'si 1.0 LogMAR'dan az olan ileri retinitis pigmentozalı hastalar
- Epiretinal membran, kistoid maküla ödemi, retinoskizis gibi maküla kalınlık ölçümünü değiştirecek patolojisi olanlar
- ± 6 diyoptri sferik, $> \pm 2$ diyoptri silendirik refraksiyon kusuru olması
- 3 diyoptriden fazla anizometri ile herhangi bir gözde ambliyopi öyküsünün olması,
- Retinal toksisite yapma potansiyeli taşıyan veya test sonuçlarını etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olan hastalar,
- Pupilla anomalisi ve anizokorisi olanlar,
- Uygulamada tahammülsüzlük yaşayanlar, prostetik cihaz ya da elektromanyetik alan oluşturan cihaz kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

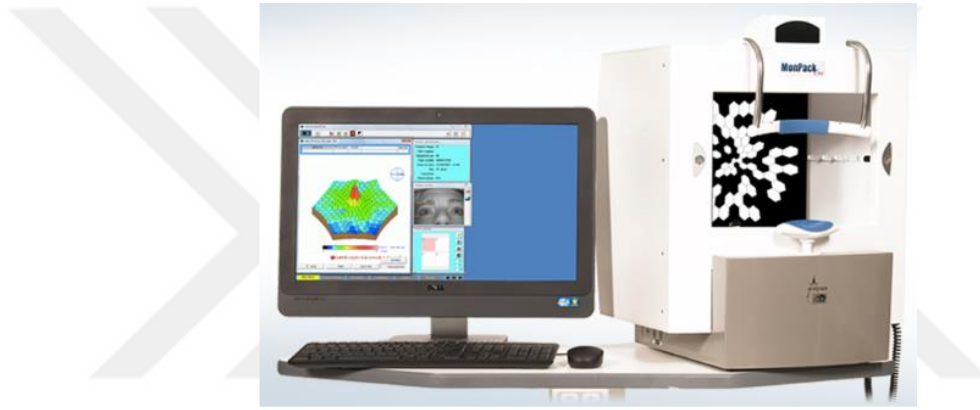
3. 2. UYGULAMA VE DEĞERLENDİRME

Hasta ve kontrol grubu, detaylı biyomikroskopik muayeneye tabi tutuldu. Topcon SL-3G (Tokyo Optical Co. Ltd. Japonya) cihazı ile ön segment ve 90 D (Volk Optical, Inc, ABD) mercek ile dilatasyonlu arka segment muayenesi yapıldı. Topcon CT-800 (Tokyo Optical 20 Co. Ltd. Japonya) non-kontakt tonometri ile göz içi basınçları, Huvitz HRK-7000A (Huvitz Co. Ltd. Kore) ile refraksiyon ölçümleri yapıldı. EİDGK LogMAR eşeli kullanılarak ölçüldü.

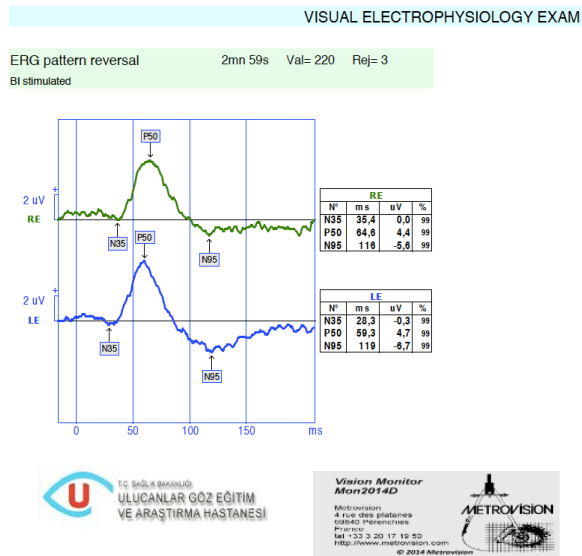
Patern ERG kaydı manyetik alan ve sestem izole edilmiş bir odada Metrovision Monpack One (Mon2014D, Metrovision, France) cihazı (Resim 9) ile HK loop elektrotları kullanılarak ve ISCEV standartlarına uygun şekilde aynı teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Bu işlem için topikal anestezi uygulandı. Metrovision Monpack One cihazında geri bildirim modelli (standart LCD monitörlerin parlaklık artefaktını ortadan kaldırmak için) uyarıcı LCD (Liquid crystal monitors) kullanıldı. Uygulama pupil dilatasyonu yapılmadan ve gerektiğinde test mesafesine uygun

PDF Eraser Free

refraktif düzeltme yapılarak gerçekleştirildi. Elektrod yerleştirilmesinden sonra hasta, 1 metre önünde bulunan ekrandaki hareketli dama tahtası şeklindeki desenlerin ortasında bulunan fiksasyon noktasına bakarken pERG kaydı yapıldı. Siyah ve beyaz kareler arasındaki kontrast %95, ortalama parlaklık 80 cd/m² idi. Test sırasında, hastalar gözlerini açık tutup tutmadıkları ve testin gerekliliklerine uyup uymadıkları teknisyen tarafından gözlemlendi. N35, P50 ve N95 dalga paternlerinde genlik ve implisit zamanı değerleri otomatik olarak hesaplandı (Resim 10). pERG uygulaması sırasında teste kooperasyon gösteremeyen hastalar, düşük görme keskinliği nedeniyle yeterli fiksasyon yapamayan ve benzer durumlar ile oluşacak dalga paterninde güvenilirlik azalmasına neden olabilecek hastalar çalışma dışı bırakıldı.



Resim 9: MonPackOne (Metrovision, Perenchies, Fransa)



Resim 10: pERG veri analizi

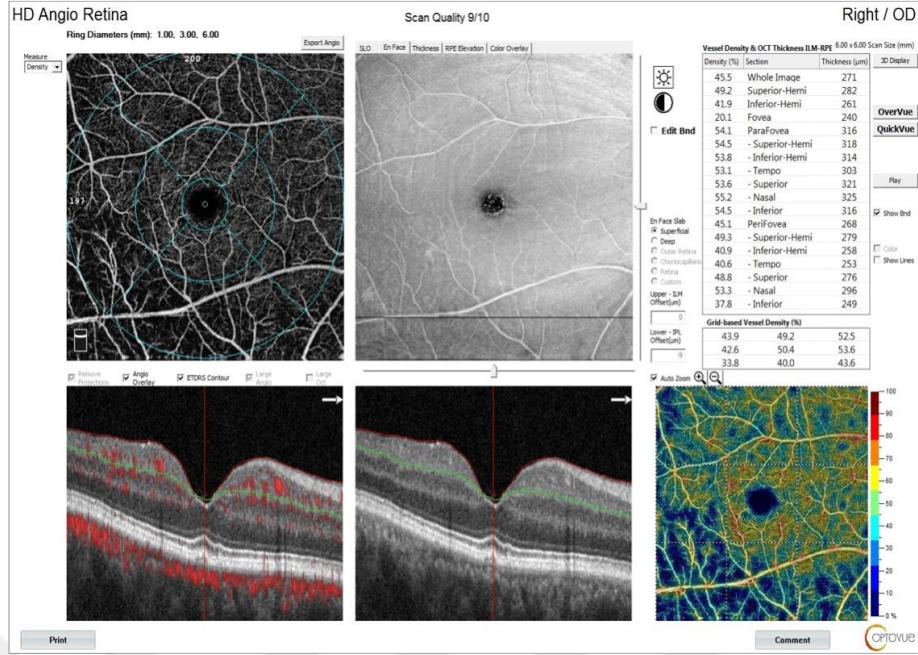
PDF Eraser Free

OKTA görüntüleme % 1 tropikamid ve %2,5 fenilefrin hidroklorür 5'er dakika arayla üçer defa damlatılarak yapılan pupiller dilatasyondan sonra Resim 11'de görülen AngioVue, RTVue XR Avanti SD-OCT, (Optovue, Fremont, CA, ABD) cihazı ile yapıldı. Cihaz 840 nm diyot lazer kaynağı ile 70 kHz'lik bir A tarama hızı ile görüntüleme yapar. Dikey ve yatay iki tarama seti kullanır. Kan damarlarının tanımlanması, ardışık B taramaları kullanılarak eritrositlerin hareket kontrastının tespit edilmesi prensibine dayanan SSADA algoritmasıyla yapılır. Yazılımda (Optovue, Versiyon 2015.100.0.35) makula analizleri için 6x6 mm'lik; OSB analizleri için 4,5x4,5 mm'lik OKTA görüntü seçeneği tercih edildi. OKTA için düşük görüntü kalitesi (sinyal gücü indeksi <6/10), az gören ve fiksasyon sınırlı, yapısal görüntülemeyi etkileyecek artefaktı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

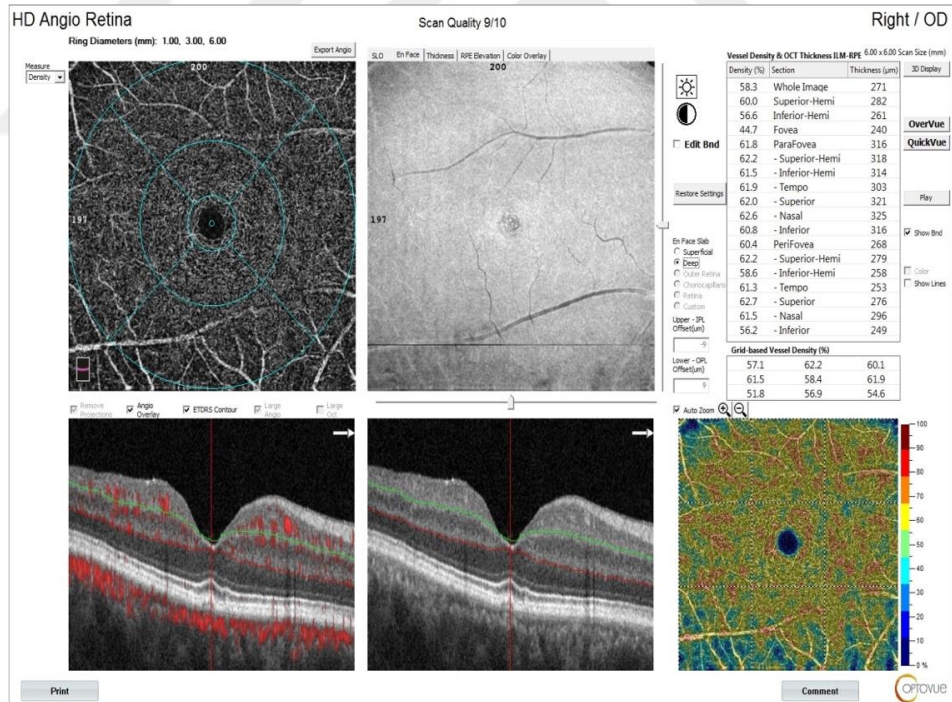


Resim 11: AngioVue, RTVue XR Avanti SD-OCT (Fremont, ABD)

Resim 12'de yüzeysel ve Resim 13'te derin kapiller ağ olmak üzere her birinin erken tedavi diyabetik retinopati çalışması (ETDRS) ızgara modeline (1mm, 3mm ve 6 mm) uyan makula alanlarına karşılık gelen fovea, parafovea ve perifovea kapiller ağ damar yoğunluk (%) ölçümleri kaydedildi. YKP için iç limitan membran ve iç pleksiform tabaka arası; DKP için de iç pleksiform ve dış pleksiform tabaka arası baz alınarak segmentasyon yazılım tarafından otomatik olarak yapıldı.



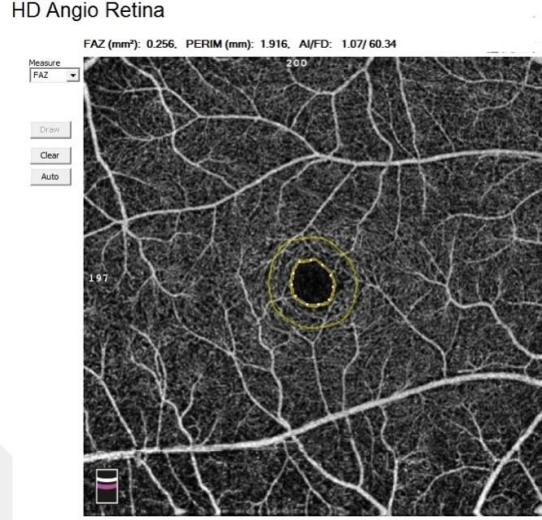
Resim 12: Yüzeyel kapiller ağ en face ve B-scan görüntüleri ile ETDRS ızgara modeline uygun damar yoğunluk ölçümleri



Resim 13: Derin kapiller ağ en face ve B-scan görüntüleri ile ETDRS ızgara modeline uygun damar yoğunluk ölçümleri

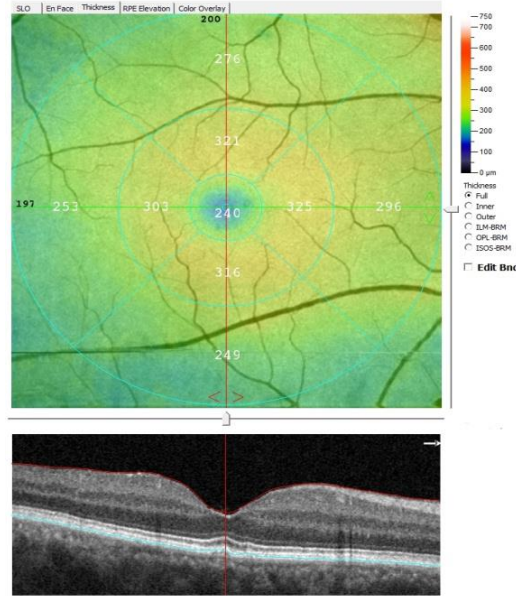
PDF Eraser Free

Foveal avasküler zon (FAZ, mm²), perimetre (FAZ çevresi, mm), asirkülarite (dairesellik) indeksi ($AI=FAZ \text{ çevresi/perimetre}$), FAZ 300 mikron çevresi damar yoğunluğu (FD, %) ölçümleri Resim 14'te gösterildiği gibi otomatik olarak hesaplandı.



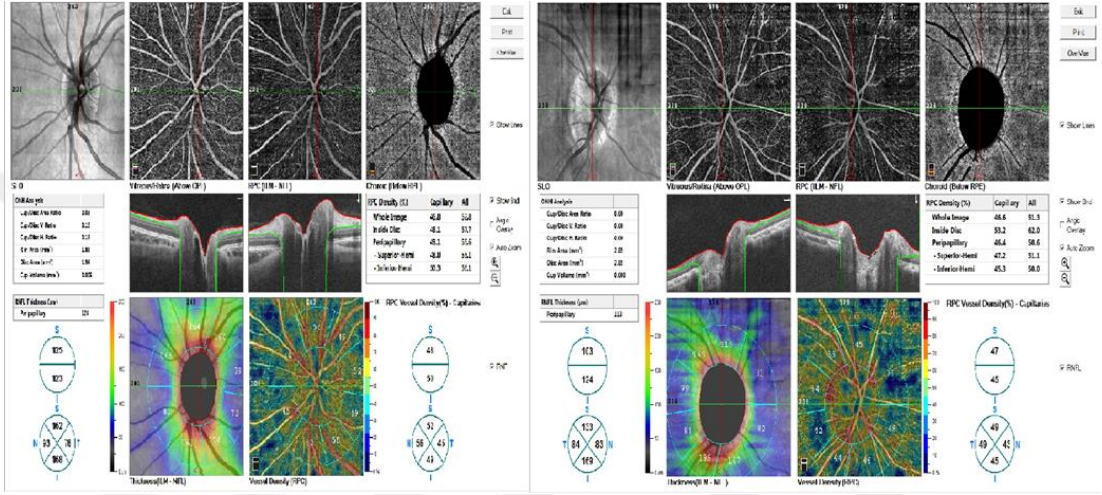
Resim 14: FAZ ve FAZ ilişkili parametreler

Santral maküla kalınlık ölçümü için OKTA'da Quickvue modülü seçilerek ETDRS ızgara modeline uyan tüm retina kalınlık parametreleri belirlendi (Resim 15). ILM ve RPE tabakaları arası mesafe, fovea santralize edilerek cihaz tarafından otomatik olarak haritalandırıldı.



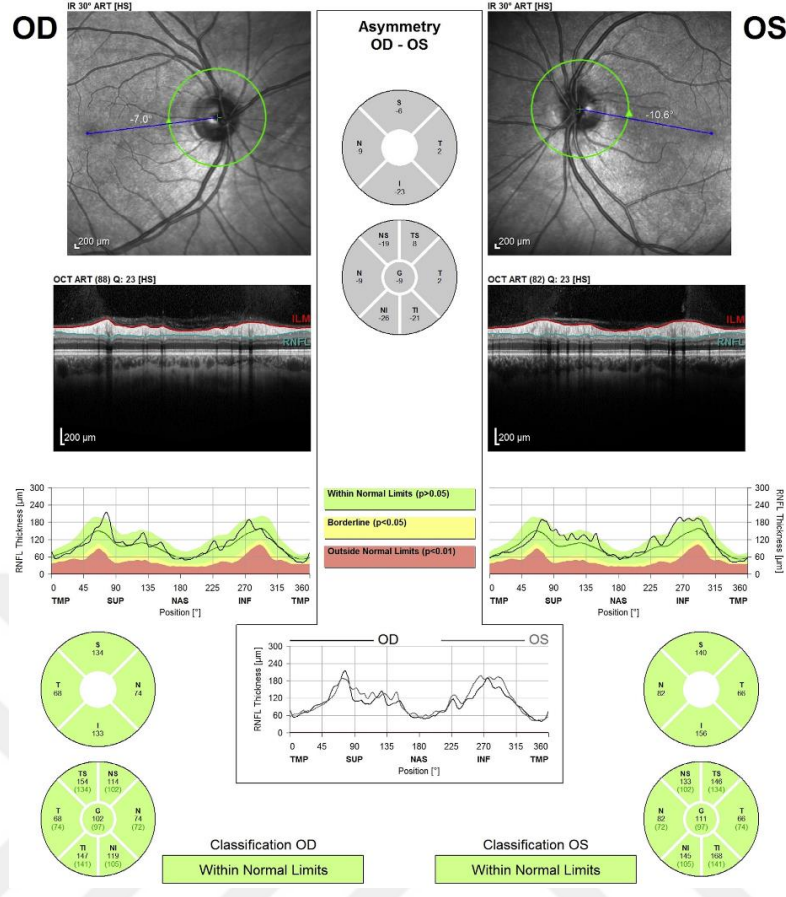
Resim 15: ETDRS ızgarasına uygun tam kat retina kalınlık ölçümleri

Optik sinir başı ve RPK ağ damar dansitesi ölçümü Resim 16’da gösterilmektedir. RPK ağın ölçümü RSLT’nin en dış kısmı ile iç limitan membranın (ILM) arasındaki mesafe baz alınarak 4,5x4,5 mm’lik kesitler alınarak yapıldı. Cihaz tarafından optik disk kenarından otomatik olarak çizilen bir elips ile optik disk sınırı belirlendi ve OSB içindeki ortalama damar hesaplandı. Peripapiller bölge; disk sınırından 0.75 mm genişliğinde ikinci bir eliptik halka ile işaretlenerek bu bölgenin de ortalama damar yoğunluğu hesaplandı.



Resim 16: Radyal peripapiller kapiler ağ damar dansitesinin OKTA ile ölçümü (sağda sağlıklı gönüllünün, solda RP’li hastanın analizi)

Optik sinir başı RSLT ölçümü; SD-OCT (Spectralis Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile yapıldı. Ölçüm OSB’nin merkezinen 3.4 mm’lik bir peripapiller dairesel alanı içine alacak şekilde yapıldı. Tüm ölçümler aynı deneyimli teknisyen tarafından, aynı oda koşullarında yapıldı. OSB süpero-temporal, temporal, infero-temporal, infero-nazal, nazal, süpero-nazal kadranlar ile ortalama kalınlık ölçümü kaydedildi (Resim 17).



Resim 17: SD-OKT ile OSB RSLT kalınlık analizi

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±SD (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapira-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda Student’s T Testi, uymadığı saptanan değişkenler için ise Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Sperarman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası “zayıf” düzeyde, 0.26-0.50 arası “orta” düzeyde, 0.51-0.75 arası “güçlü” düzeyde ve 0.76-1.00 arası “çok güçlü” düzeyde ilişki olarak adlandırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 25'i RP tanılı hastanın, 25'i ise sağlıklı kontrolün birer gözü olmak üzere toplam 50 bireyin 50 gözü incelendi. RP tanılı hastalar ile kontrol grubundaki hastalar çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında yaşın, cinsiyetin, EİDGK ve göz içi basıncının dağılımı **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen RP tanılı gözlerin LogMAR cinsinden EİDGK değeri kontrol grubundaki sağlıklı gözlerden anlamlı olarak düşük iken ($p<0.001$) çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet ve göz içi basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında yaşın, cinsiyetin, EİDGK ve göz içi basıncının dağılımı

	Retinitis Pigmentoza (n=25)	Kontrol (n=25)	p
Yaş (yıl)	37.9±9.2 (25-56)	33.6±8.5 (23-50)	0.107 ^a
Cinsiyet			
Erkek	15 (60.0)	14 (56.0)	0.774 ^b
Kadın	10 (40.0)	11 (44.0)	
Görme Keskinliği (LogMAR)	0.25±0.15 (0-0.52)	0.02±0.04 (0-0.10)	<0.001 ^{a**}
Göz İçi Basıncı (mmHg)	16.3±2.2 (12-21)	15.6±2.3 (11-20)	0.291 ^c

Kategorik değişkenler "sayı (sütun yüzdesi)", sürekli değişkenler ise "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)" olarak sunulmuştur; n: Göz sayısı; ^aMann-Whitney U Testi; ^bKi-Kare Testi; ^cStudent's T Testi; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

Çalışma grupları arasında RSLT kalınlık ölçümlerinin dağılımı **Tablo 4.2**'de sunulmuştur.

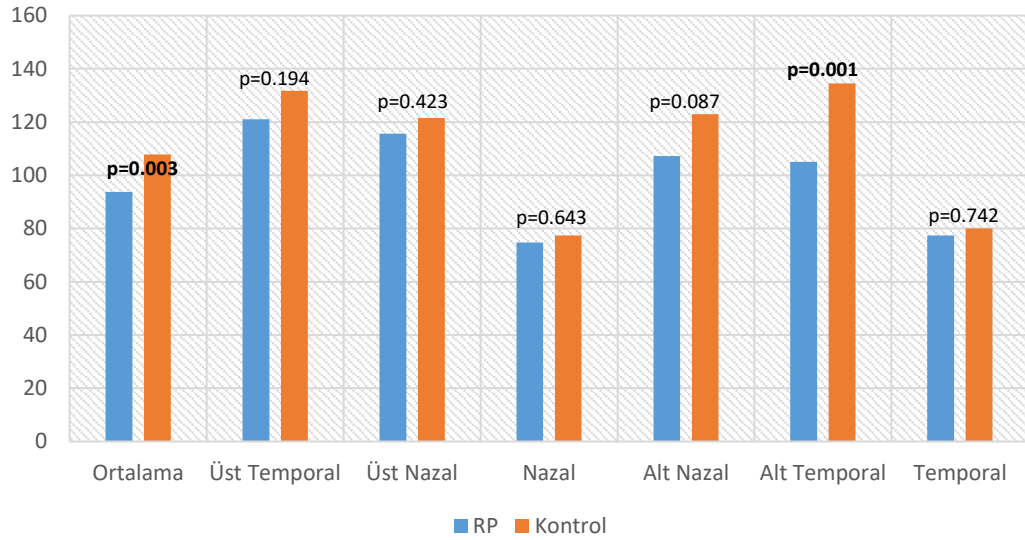
Retinitis pigmentoza tanılı gözlerin alt temporal kadran RSLT değeri ile ortalama RSLT değeri kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; $p=0.001$; $p=0.003$) (**Tablo 4.2; Şekil 10**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında üst temporal, üst nazal, nazal, alt nazal ve temporal kadrantların RSLT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2; Şekil 10).

Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında RSLT ölçümlerinin dağılımı (ortalamalar \pm standart sapma ve anlamlılık düzeyleri)

RSLT kalınlığı(μm)	Retinitis Pigmentoza	Kontrol (n=25)	p^a
	(n=25)		
	ort \pm SD (min-maks)	ort \pm SD (min-maks)	
Üst temporal	121.1 \pm 36.8 (26-182)	131.8 \pm 16.4 (101-164)	0.194
Üst nazal	115.6 \pm 31.8 (50-178)	121.5 \pm 18.1 (89-154)	0.423
Nazal	74.8 \pm 27.0 (22-125)	77.4 \pm 9.4 (61-99)	0.643
Alt nazal	107.2 \pm 40.8 (44-176)	123.0 \pm 18.9 (82-154)	0.087
Alt temporal	105.1 \pm 37.0 (16-160)	134.5 \pm 16.2 (105-158)	0.001**
Temporal	77.4 \pm 38.2 (10-135)	80.0 \pm 10.7 (63-101)	0.742
Ortalama	93.7 \pm 19.6 (45-122)	107.8 \pm 10.7 (87-128)	0.003**

μm : mikrometre, n: Göz sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; RSLT: Retina sinir lifi tabakası; *Student's T Testi; * $p<0.05$; ** $p<0.01$



Şekil 10: Çalışma gruplarına göre RSLT ölçümlerinin dağılımı

Retinitis pigmentoza ve sağlıklı kontrol grubunun ETDRS ızgara modeline göre yapılan maküla kalınlığı ölçümlerinin dağılımı **Tablo 4.3**'te sunulmuştur. Foveal, parafoveal ve perifoveal maküla kalınlık ölçümünde superior, nazal, inferior ve temporal kadrantlarda RP grubunda anlamlı incelmeye olduğu gözlemlendi (tüm değerler için $p<0.05$) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında maküla kalınlığı ölçümlerinin dağılımı

Maküla Kalınlığı(µm)	Retinitis Pigmentoza (n=25)	Kontrol (n=25)	p ^a
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Fovea	241.4±36.1 (154-299)	260.1±15.9 (220-287)	0.024*
Parafovea			
Süperior	269.6±30.5 (221-336)	343.3±16.2 (310-370)	<0.001**
Nazal	262.8±33.2 (207-345)	337.4±15.0 (305-369)	<0.001**
İnferior	265.2±30.0 (210-335)	341.2±15.8 (299-364)	<0.001**
Temporal	265.1±30.1 (209-341)	333.0±15.7 (295-362)	<0.001**
Perifovea			
Süperior	224.5±32.0 (169-289)	301.9±18.8 (260-327)	<0.001**
Nazal	222.2±33.1 (159-282)	307.6±21.3 (266-338)	<0.001**
İnferior	220.6±32.2 (165-280)	292.4±15.2 (260-315)	<0.001**
Temporal	222.2±33.3 (162-289)	297.3±19.7 (250-343)	<0.001**

µm: mikrometre, n: Göz sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aStudent's T Testi; *p<0.05; **p<0.01

Çalışma grupları arasında pERG parametrelerinin dağılımı **Tablo 4.4**'te sunulmuştur.

Retinitis pigmentoza tanılı gözlerin N35, P50 ve N95 implisit zamanları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken P50 ve N95 genlikleri anlamlı olarak düşüktü (p<0.05) (Tablo 4.4).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında N35 genliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.332) (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Çalışma grupları arasında pERG parametrelerinin dağılımı

PERG	Retinitis Pigmentoza (n=25)	Kontrol (n=25)	p ^a	
	ort±SD (min;maks)	ort±SD (min;maks)		
N35	Genlik(µV)	-0.14±0.41 (-0.8;1.0)	-0.40±0.76 (-2.3;1.0)	0.332
	İmplicit zamanı(ms)	36.8±3.1 (31.8;46.0)	31.4±3.5 (26.9;39.8)	<0.001**
P50	Genlik(µV)	0.81±0.82 (-0.1;3.6)	3.26±0.63 (2.1;5.2)	<0.001**
	İmplicit zamanı(ms)	59.4±8.5 (45.1;79.6)	51.0±2.4 (47.6;56.6)	<0.001**
N95	Genlik(µV)	-0.90±0.77 (-3.3;0.1)	-5.29±1.05 (-6.8;-2.3)	<0.001**
	İmplicit zamanı (ms)	106.4±13.7 (91.1;150.0)	92.5±3.3 (86.4;97.5)	<0.001**

ms: milisaniye, µV: mikrovolt, n: Göz sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05; **p<0.01

Hasta ve kontrol grubu arasındaki OKTA ölçümlerine dayanan FAZ parametreleri, YKP ve DKP, RPK ağ damar dansitesi (%) **Tablo 4.5**'te gösterilmiştir. FAZ parametrelerine bakıldığında iki grup arasında alan, perimetre ve AI değerleri RP'li grupta istatistiksel açıdan anlamlı şekilde artmış olarak saptanırken (sırasıyla p=0.042, p=0.001, p=0.014); FD değeri RP'li grupta daha düşük bulundu (p<0.001). YKP, DKP ve RPK ağ damar dansitelerinde RP'li grupta tüm kadranlarda ve katmanlarda anlamlı olarak düşük bulundu (tüm değerler için p<0.001).

Tablo 4.5. Çalışma grupları arasında FAZ parametreleri ve damar dansitesi ölçümlerinin dağılımı

		Retinitis Pigmentoza (n=25)	Kontrol (n=25)	p^a
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
FAZ	Alan (mm ²)	0.30±0.11 (0.20-0.61)	0.24±0.10 (0.11-0.45)	0.042*
	PERIMETRE	2.26±0.40 (1.71-3.21)	1.82±0.38 (1.36-2.61)	0.001**
	AI	1.15±0.07 (1.09-1.38)	1.10±0.05 (1.01-1.18)	0.014*
	FD	44.0±6.4 (27.8-53.0)	53.7±5.3 (44.3-61.7)	<0.001**
Yüzeyel Kapiller Ağ (%)	Tüm Alan	42.7±4.6 (33.9-55.2)	50.9±3.8 (40.6-56.7)	<0.001**
	Superior Yarı	42.6±4.7 (34.9-54.6)	50.7±3.8 (41.7-57.2)	<0.001**
	Inferior Yarı	43.0±5.0 (33.2-55.8)	51.0±4.0 (39.5-56.1)	<0.001**
	Fovea	6.8±5.0 (0.9-21.2)	20.4±4.0 (12.6-27.6)	<0.001**
	ParaFovea	36.6±5.5 (26.4-47.7)	52.4±4.7 (40.8-58.4)	<0.001**
	ParaFovea Superior Yarı	35.5±6.1 (24.6-49.0)	52.4±4.6 (40.6-58.5)	<0.001**
	ParaFovea Inferior Yarı	37.8±6.1 (24.4-47.6)	52.4±4.9 (41.0-58.3)	<0.001**
	ParaFovea Temporal	35.4±10.1 (18.2-55.6)	51.9±4.8 (41.3-57.5)	<0.001**
	ParaFovea Superior	37.6±8.2 (24.8-52.1)	53.1±5.4 (36.2-60.1)	<0.001**
	ParaFovea Nasal	33.0±7.4 (20.7-50.7)	52.1±4.5 (40.1-56.8)	<0.001**
	ParaFovea Inferior	40.4±7.8 (27.3-52.9)	52.6±5.2 (41.9-59.7)	<0.001**
	PeriFovea	44.6±4.4 (34.8-49.5)	51.5±4.0 (40.6-58.8)	<0.001**
	PeriFovea Superior Yarı	44.4±4.2 (36.0-49.3)	51.0±4.0 (41.8-58.8)	<0.001**
	PeriFovea Inferior Yarı	44.9±5.3 (32.4-50.7)	52.0±4.2 (39.4-58.8)	<0.001**
	PeriFovea Temporal	40.5±5.3 (30.8-49.5)	46.7±5.1 (32.6-52.9)	<0.001**
	PeriFovea Superior	43.6±4.1 (33.5-49.5)	50.6±4.6 (41.4-60.8)	<0.001**
PeriFovea Nasal	49.1±4.5 (39.3-55.7)	55.8±3.0 (47.5-61.4)	<0.001**	
PeriFovea Inferior	45.3±6.8 (28.8-54.7)	53.3±4.2 (41.2-60.2)	<0.001**	
Tüm Alan	41.2±4.1 (34.8-48.9)	49.6±5.5 (38.7-56.4)	<0.001**	

Derin Kapiller Ağ(%)	Superior Yarı	41.4±4.2 (34.9-50.1)	50.2±5.8 (38.6-56.5)	<0.001**
	Inferior Yarı	41.0±4.2 (33.2-48.4)	49.0±5.5 (37.9-56.2)	<0.001**
	Fovea	23.6±5.4 (2.5-31.6)	40.3±5.2 (30.0-47.4)	<0.001**
	ParaFovea	44.2±6.0 (32.9-56.3)	55.5±3.4 (48.4-60.4)	<0.001**
	ParaFovea Superior Yarı	44.4±6.6 (29.0-56.4)	55.0±4.5 (40.3-60.0)	<0.001**
	ParaFovea Inferior Yarı	44.1±5.9 (33.0-56.2)	55.2±3.6 (47.7-60.6)	<0.001**
	ParaFovea Temporal	44.2±7.5 (23.0-54.8)	56.5±3.0 (50.2-60.8)	<0.001**
	ParaFovea Superior	45.4±6.5 (34.5-59.2)	54.9±4.0 (48.1-60.0)	<0.001**
	ParaFovea Nasal	43.8±6.8 (32.1-55.2)	56.8±3.4 (50.3-61.3)	<0.001**
	ParaFovea Inferior	43.9±6.6 (26.7-56.3)	53.7±4.3 (44.3-60.2)	<0.001**
	PeriFovea	42.3±4.4 (36.1-50)	50.7±6.3 (38.1-58.4)	<0.001**
	PeriFovea Superior Yarı	42.8±4.8 (36.0-51.1)	51.2±6.5 (38.0-58.3)	<0.001**
	PeriFovea Inferior Yarı	42.2±4.5 (36.0-50.6)	50.2±6.5 (37.4-58.5)	<0.001**
	PeriFovea Temporal	39.7±5.3 (31.5-50.3)	54.2±5.2 (44.5-60.1)	<0.001**
	PeriFovea Superior	41.7±5.2 (32.1-49.1)	49.3±7.8 (33.8-57.9)	<0.001**
	PeriFovea Nasal	46.1±4.2 (41.1-53.8)	49.9±6.5 (36.5-57.1)	0.005**
	PeriFovea Inferior	41.4±5.0 (31.2-50.0)	49.4±7.1 (36.5-58.7)	<0.001**
	Radyal Peripapiller Kapiller Dansite (%)	Tüm Alan	48.3±5.5 (35.5-57.5)	54.8±3.0 (50.1-62.6)
Süperior		48.3±6.0 (34.7-59.8)	55.2±3.9 (49.6-69.0)	<0.001**
İnferior		48.1±5.1 (36.2-56.8)	54.4±2.7 (50.7-61.6)	<0.001**

n: Göz sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Mann-Whitney U Testi; *p<0.05; **p<0.01

Çalışma gruplarına göre EİDGK ile RSLT sonuçları arasındaki ilişki **Tablo 4.6**'da sunulmuştur.

RP grubunda EİDGK değeri ile üst nazal kadran RSLT değeri arasında negatif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($r = -0.40$; $p = 0.046$), diğer kadrantların RSLT değerleri ve ortalama RSLT değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. Çalışma gruplarına göre EİDGK ile RSLT sonuçları arasındaki ilişki

RSLT kalınlığı	GÖRME KESKİNLİĞİ (LogMAR)			
	Retinitis Pigmentoza (n=25)		Kontrol (n=25)	
	r	p	r	p
Üst temporal	-0.076	0.718	-0.053	0.801
Üst nazal	-0.403	0.046*	0.114	0.589
Nazal	-0.124	-0.177	0.432	0.051
Alt nazal	-0.177	0.399	-0.197	0.346
Alt temporal	0.087	0.678	0.023	0.914
Temporal	-0.067	0.749	-0.349	0.088
Ortalama	-0.224	0.282	0.288	0.163

n: Göz sayısı; r: Spearman korelasyon katsayısı; RSLT: Retina sinir lifi tabakası; *p<0.05; **p<0.01

Çalışma gruplarına göre EİDGK ile makula kalınlığı ölçümleri arasındaki ilişki **Tablo 4.7'**de sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen gözlerde EİDGK değeri ile makula kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Çalışma gruplarına göre EİDGK ile makula kalınlığı ölçümleri arasındaki ilişki

Makula Kalınlığı	GÖRME KESKİNLİĞİ (LogMAR)			
	Retinitis Pigmentoza (n=25)		Kontrol (n=25)	
	r	p	r	P
Fovea	-0.318	0.122	0.190	0.363
Parafovea				
Süperior	-0.179	0.393	-0.068	0.745
Nazal	-0.183	0.381	0.038	0.857
İnferior	-0.073	0.730	-0.122	0.562
Temporal	-0.115	0.584	-0.198	0.343
Perifovea				
Süperior	0.140	0.506	0.001	0.998
Nazal	0.094	0.653	0.076	0.717
İnferior	0.169	0.419	-0.159	0.447
Temporal	-0.031	0.884	-0.258	0.213

n: Göz sayısı; r: Spearman korelasyon katsayısı; *p<0.05; **p<0.01

Çalışma gruplarına göre EİDGK ile pERG parametreleri arasındaki ilişki **Tablo 4.8**'de sunulmuştur.

İncelenen gözlerde EİDGK değeri ile pERG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.8. Çalışma gruplarına göre EİDGK ile pERG parametreleri arasındaki ilişki

		GÖRME KESKİNLİĞİ (LogMAR)			
PERG		Retinitis Pigmentoza (n=25)		Kontrol (n=25)	
		r	P	r	p
N35	Genlik	-0.112	0.595	-0.030	0.885
	İmplicit zamanı	0.008	0.969	-0.068	0.746
P50	Genlik	-0.106	0.616	0.272	0.188
	İmplicit zamanı	-0.367	0.071	0.061	0.774
N95	Genlik	0.266	0.199	0.121	0.564
	İmplicit zamanı	-0.298	0.149	0.038	0.857

n: Göz sayısı; r: Spearman korelasyon katsayısı; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

Çalışma gruplarına göre EİDGK ile damar dansite ölçümleri arasındaki ilişki **Tablo 4.9**'da sunulmuştur.

RP'li grupta EİDGK değeri ile DKP'nin parafovea ortalama, parafoveanın inferior yarısı ve inferior kadrana ait damar dansitesi arasında negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r= -0.44$, $r= -0.46$, -0.40); yine DKP'nin parafoveal nasal kadranın damar dansitesi arasında ise negatif yönde, güçlü düzeyde ($r= -0.53$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). EİDGK ile DKP'nin diğer kadrantları, YKP, RPK ağ damar dansiteleri ve FAZ parametreleri arasında korelasyon saptanmadı. (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9. Çalışma gruplarına göre EİDGK ile FAZ parametreleri ve damar dansite ölçümleri arasındaki ilişki

		GÖRME KESKİNLİĞİ (LogMAR)			
		Retinitis Pigmentoza (n=25)		Kontrol (n=25)	
		R	P	r	p
FAZ	Alan (mm ²)	-0.021	0.922	-0.061	0.773
	PERIMETRE	0.093	0.659	0.030	0.885
	AI	-0.039	0.852	0.306	0.136
	FD	-0.072	0.732	0.015	0.943
Yüzeysel Kapiller Ağ	Tüm Alan	-0.132	0.531	0.349	0.087
	Superior Yarı	-0.066	0.753	0.334	0.102
	Inferior Yarı	-0.050	0.813	0.349	0.087
	Fovea	-0.004	0.983	-0.106	0.613
	ParaFovea	0.119	0.570	0.243	0.242
	ParaFovea Superior Yarı	0.035	0.870	0.243	0.242
	ParaFovea Inferior Yarı	0.152	0.467	0.243	0.242
	ParaFovea Temporal	-0.025	0.904	0.076	0.718
	ParaFovea Superior	0.084	0.688	0.380	0.061
	ParaFovea Nasal	-0.149	0.477	-0.076	0.717
	ParaFovea Inferior	0.211	0.311	0.243	0.242
	PeriFovea	-0.268	0.196	0.334	0.102
	PeriFovea Superior Yarı	-0.245	0.238	0.344	0.093
	PeriFovea Inferior Yarı	-0.106	0.613	0.349	0.087
	PeriFovea Temporal	-0.026	0.903	0.349	0.087
	PeriFovea Superior	-0.308	0.135	0.258	0.212
PeriFovea Nasal	-0.277	0.179	0.334	0.102	
PeriFovea Inferior	-0.101	0.631	0.334	0.102	
Derin Kapiller Ağ	Tüm Alan	-0.289	0.161	-0.236	0.256
	Superior Yarı	-0.226	0.277	-0.182	0.383
	Inferior Yarı	-0.317	0.123	-0.274	0.185
	Fovea	0.033	0.877	-0.182	0.383

	ParaFovea	-0.436	0.030*	-0.091	0.665
	ParaFovea Superior Yarı	-0.390	0.054	-0.015	0.942
	ParaFovea Inferior Yarı	-0.464	0.019*	-0.061	0.773
	ParaFovea Temporal	-0.338	0.099	-0.304	0.140
	ParaFovea Superior	-0.330	0.107	0.046	0.829
	ParaFovea Nasal	-0.533	0.006**	-0.106	0.612
	ParaFovea Inferior	-0.404	0.045*	0.076	0.718
	PeriFovea	-0.221	0.289	-0.198	0.344
	PeriFoveaSuperior Yarı	-0.145	0.490	-0.152	0.468
	PeriFovea Inferior Yarı	-0.244	0.240	-0.258	0.212
	PeriFovea Temporal	-0.293	0.155	-0.106	0.612
	PeriFovea Superior	-0.216	0.300	-0.213	0.307
	PeriFovea Nasal	-0.288	0.162	-0.228	0.273
	PeriFovea Inferior	-0.290	0.159	-0.258	0.212
Peripapiller Dansite	Tüm Alan	-0.031	0.884	0.038	0.857
	Süperior	0.062	0.767	0.038	0.857
	İnferior	-0.114	0.586	0.008	0.971

n: Göz sayısı; r: Spearman korelasyon katsayısı; *p<0.05; **p<0.01

Retinitis Pigmentoza grubunda yer alan gözlerin maküla kalınlığı ile FAZ parametreleri ölçümleri arasındaki ilişki **Tablo 4.10**'da sunulmuştur.

Hasta grubunda SMK ile FAZ alanı arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ($r = -0.65$), FAZ perimetre değeri ($r = -0.47$) ile negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p < 0.05$); diğer FAZ parametreleri ile maküla kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Retinitis Pigmentoza grubunda yer alan gözlerin makula kalınlığı ile FAZ parametreleri arasındaki ilişki

Retinitis Pigmentoza (n=25)		Makula Kalınlığı								
		FOVEA	PARAFOVEA				PERİFOVEA			
			Sup	Nazal	İnf	Temp	Sup	Nazal	İnf	Temp
Alan (mm ²)	-0.654**	-0.355	-0.309	-0.421*	-0.268	-0.201	-0.111	-0.093	-0.153	
PERIMETRE	-0.471*	-0.412*	-0.275	-0.228	-0.280	-0.243	-0.085	-0.054	-0.146	
AI	-0.023	-0.185	-0.186	0.092	-0.262	-0.089	-0.218	-0.233	-0.154	
FD	-0.309	0.008	-0.056	-0.242	0.011	0.085	-0.078	0.178	0.225	

n: Göz sayısı; r: Spearman korelasyon katsayısı; *p<0.05; **p<0.01

Çalışma gruplarına göre RSLT ölçümleri ile peripapiller damar dansite ölçümleri arasındaki ilişki **Tablo 4.11'** de sunulmuştur.

Retinitis pigmentozalı gözlerin RPK ağ inferior kadranın vasküler dansite ölçümü ile ortalama RSLT değeri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken (r=0.43; p=0.033); diğer kadrantlardaki RSLT kalınlığıyla ile RPK damar dansite ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11. Çalışma gruplarına göre RSLT ölçümleri ile RPK damar dansite ölçümleri arasındaki ilişki

		Radyal Peripapiller Dansite (%)					
		Retinitis Pigmentoza (n=25)			Kontrol (n=25)		
		Tüm Alan	Süperior	İnferior	Tüm Alan	Süperior	İnferior
RSLT	Üst temporal	0.269	0.202	0.393	0.084	-0.003	0.062
	Üst nazal	0.303	0.210	0.343	0.027	-0.047	0.123
	Nazal	0.308	0.295	0.255	0.176	0.182	0.118
	Alt nazal	0.134	0.032	0.155	0.098	0.016	0.143
	Alt temporal	0.171	0.129	0.201	0.058	0.048	0.013
	Temporal	0.023	-0.044	0.132	-0.188	-0.215	-0.084
	Ortalama	0.364	0.246	0.427*	0.197	0.129	0.166

n: Göz sayısı; r: Spearman korelasyon katsayısı; RSLT: Retina sinir lifi tabakası; *p<0.05; **p<0.01

5. TARTIŞMA

Retinitis pigmentosa çocukluk yaşlarında başlayan, komplikasyonları ile hayat kalitesini düşüren, gittikçe artan görme azalması ile kişinin hayatını idame ettirmesini zorlaştıran bir hastalıktır. Herediter retina distrofileri arasında en sık görülen grubu oluşturur. Tanı koymak kısmen kolay olsa da henüz kesin bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. A ve E vitamini, β karoten, lutein gibi besin takviyeleri ile destekleyici tedavilerin yanında retinal protezlerin kullanılması, gen terapileri, kök hücre terapisi hastalığın yaratmış olduğu görme azlığının giderilmesini sağlamaya yönelik araştırmalardan bir kaçıdır (66-73). Tüm bu araştırmalar için RP'nin tam olarak anlaşılması, hastalıkla alakalı detaylı bilgiye ulaşılması ihtiyacı doğmaktadır. Ayrıca; ülkemizde akraba evliliğinin sık, genetik danışmanlık hizmetlerinin yetersiz olması sebebiyle RP gibi herediter hastalıklar önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Zira bu hastalar tarafımıza takip ve tedavi umuduyla başvurdukları gibi bizlere yasal sorumluluklar yükleyen sağlık raporu, maluliyet gibi talepleri de olmaktadır. Bu bağlamda hastalığın evrelendirilmesi ve prognozunun ön görülmesi açısından daha objektif sonuçlar sunan ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

Retinitis pigmentozayla ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalar genellikle hastalığın patogenezindeki fotoreseptör hücre harabiyeti mekanizması, hastalıkta rol oynayan gen lokusları ve geliştirilmekte olan tedavi yöntemleri üzerine olmuştur (2,3,72). Biz yaptığımız bu çalışmada RP'deki diğer histopatolojik değişikliklerin ve bunların fonksiyonel yansımalarının üzerine giderek bu zamana kadar saptanan bulgulara eklemeler yapmayı, hastalığın tanı, takip ve tedavisinde yeni ipuçları elde etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda RP'deki histopatolojik değişiklikleri incelemek için retina kalınlığını, sinir lifi tabakasını, YKP, DKP ve RPK ağı inceledik. Fonksiyonel yansıma olarak EİDGK ve pERG'yi kullandık. Hastalarımıza santral görme fonksiyonlarını değerlendirmek için 10:2 görme alanı testi de yaptık ancak tekrarlanan testlerde bile güvenilirlik ölçütlerinin standart değerler dışında olması sebebiyle değerlendirmeye alamadık. Elde ettiğimiz sonuçları hem kontrol grubuyla; hem de kendi içinde kıyaslayarak oluşan değişikliklerin aralarında korelasyon olup olmadığını da inceledik.

5.1. RETİNİTİS PİGMENTOZADA RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞININ DEĞİŞİMİ

Retinitis Pigmentozada son evrelere kadar kon hücreleri etkilenmeden kalır ve makülanın sağladığı santral görme bu sayede korunur. Kon hücrelerinden alınan sinyallerin sağlıklı iletilebilmesi için gangliyon hücrelerinin ve aksonlarının da sağlam olması gerekmektedir. Bu noktada gangliyon hücreleri RP tedavisinde odak noktası haline gelmektedir. Gangliyon hücrelerine elektriksel sinyaller gönderen retinal protezler deneysel çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır ve günümüze kadar dünya çapında yaklaşık 500 hastaya uygulanmıştır (74). RP'nin tedavisi için geliştirilen yöntemlerin başarısının öngörülebilmesi için mevcut retinadaki sağlıklı yapıların tespit edilmesi gerekmektedir. Bu gelişmeler ışığında retinanın dış katmanları gibi iç katmanlarının da (gangliyon hücreleri, RSLT ve vasküler yapılar) incelenmesi daha da önemli bir hal almıştır.

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşan ve fiziki muayeneyle görebildiğimiz tek kranial sinir olan optik sinir, RP hastalarında etkilenen ve değişiklikleriyle tanı ve takipte yol gösterici olan bir mihenk taşıdır. RP'nin üç klasik klinik bulgusundan biri optik disk solukluğudur. İleri evre RP olguları hariç tutulacak olursa optik disk solukluğu her zaman optik atrofi anlamına gelmez çünkü iç retinal katlar geç evreye kadar korunmuştur. RP'deki optik disk solukluğu iki teoriyle açıklanmaya çalışılmıştır: İlk teoriye göre RP'deki genel damar atenüasyonu retina ve disk dolaşımını ve damarların reflektivitesini azaltmakta; buna bağlı optik sinir doğal pembe rengini kaybetmektedir (75,76). İkinci teori ise retinanın dış katmanlarından başlayan dejenerasyon sürecinin tetiklediği gliozistir. Zira RP'li hastalarda optik disk druzenine daha sık rastlanması, bu görüşü kanıtlar niteliktedir (77). Glial hücre proliferasyonu RSLT'de kalınlaşmaya sebep olurken gangliyon hücrelerinin dejenerasyonu ile meydana gelen aksonal kayıp sonucunda incelmeye gerçekleşmektedir (78-81). OKT ile OSB RSLT kalınlığı ölçümü bize optik sinir ve gangliyon hücreleriyle alakalı bilgi verebilir.

Anastasakis ve ark. yaptıkları çalışmada RP'li hastalarda RSLT kalınlığının artmış, azalmış ya da normal limitlerde olabileceği sonucuna varmıştır. 30 hastanın 50 gözünün dahil edildiği çalışmada 18 gözde incelmeye, 21 gözde kalınlaşma tespit

edilirken; incelme en çok inferior ve nazal kadrarlarda, kalınlaşma ise temporal ve superior kadranda tespit edilmiştir (82). Oishi ve ark.; yaşları 20 ile 80 arasında değişen (ortalama 50) 137 RP hastasının 137 gözünü inceledikleri çalışmada RSLT'nin genç yaşlarda daha kalın ve ileri yaşta ise beklenenden daha ince olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta RP hastalarında yaşa göre RSLT azalmasının normal populusyona göre daha hızlı (8.3 µm/dekad) olduğu kanaatine varmışlardır (83).

RSLT'nin ortalama kalınlığını; Oishi ve ark. 104.1 µm, Anastasakis ve ark. da 119.69 µm bularak RSLT'nin RP'lerde sağlıklı kişilerle kıyaslandığında anlamlı olarak farklı olmadığını bildirmişlerdir (82,83). Walia ve ark. yaptıkları çalışmada ise 25 RP'li hastanın 10'unda (%40) RSLT'da 2 veya daha fazla kadranda incelme olduğunu; daha çok nazal, superior ve inferior kadralların etkilendiğini, temporal kadranın korunduğunu ifade etmiştir (78). Biz çalışmamızda OSB ortalama RSLT kalınlığı (93.7 µm) ile alt temporal kadradaki kalınlık ölçümünün (105.1 µm) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık. Hasta ve kontrol grubunun tüm kadrallarının kalınlık analizinde minimum ve maksimum değerlere bakıldığında RP grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerin saptanabildiğini ancak ortalama değerlerin hepsinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu belirledik. Biz çalışmamızda EİDGK ile üst nazal kadradaki RSLT kalınlığı arasında negatif yönde ve orta düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit ettik. RP grubundaki üst nazal kadralla incelmesinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı çıkmaması ancak EİDGK ile korele bulunması; literatürde de incelenen daha çok üst ve nazal kadrarlarda olduğunu saptayan çalışmalarla benzerlik arz etmektedir (78,82). Diğer kadralların kalınlıkları ile EİDGK arasında bir korelasyon saptamadık. Oishi ve ark. ve Walia ve ark. RSLT ile EİDGK arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (73,83). İleri RP olgularında optik disk solukluğunun bir sebebinin de optik atrofi olduğunu bilmekteyiz. Bu noktada EİDGK'nin azalmasında optik atrofinin de rolü olacaktır. Ancak çalışmamızda ileri evre RP'li hastaların çalışma dışı bırakılması, yaş ortalamasının (37.9±9.5) diğer çalışmalara göre daha genç olması sebebiyle bu sonucu elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Katılan hasta sayısı artırıldığında ve ileri evre, EİDGK düşük RP'li hastalar çalışmaya dahil edildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkinin saptanabileceğini düşünmekteyiz.

5.2. RETİNİTİS PİGMENTOZADA MAKÜLA KALINLIĞININ DEĞİŞİMİ

Disk başındaki sinir lifi kalınlığı gangliyon hücrelerinin durumuna bağlı iken maküla kalınlığı retinanın tüm katlarıyla ilgilidir. Gangliyon hücre tabakasının makülada en kalın olması, kon fotoreseptörlerinin özellikle foveolada yoğun bulunması; maküla kalınlığı ölçümünü gangliyon hücre yapısı ve fotoreseptörler hakkında bilgi vermesi açısından önemli kılmaktadır. RP hastalarında maküla kalınlığı ölçümünde; gelişen atrofiye bağlı incelme gözlenirken, maküler ödem ya da ERM'ye bağlı kalınlık artışı da saptanabilir. Kon ve RPE harabiyetinin gelişmediği erken dönem RP'lerde maküla kalınlığı normal olarak da saptanabilmektedir (84).

Çalışmamızda maküla kalınlığını ETDRS ızgara modeline göre foveal, parafoveal dört kadran ve perifoveal dört kadran olarak inceledik. Tüm kadrarlarda RP grubunda maküla kalınlığının kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak incelendiğini saptadık. Hasta grubunda ortalama SMK'yi $241.4 \pm 36.1 \mu\text{m}$ olarak tespit ettik. Lupo ve ark. 59 hastanın 118 gözünü dahil ettikleri çalışmada incelenen gözleri OKT bulgularına göre dört gruba ayırmıştır. Birinci gruba 36 göz dahil olmuştur. Yaş ortalaması 33.5 ± 7.4 yıl olan grubun OKT'de herhangi bir maküla kalınlığı değişimi yoktur. EİDGK ortalaması 0.95 ± 0.07 ve ortalama santral maküla kalınlığı (SMK) $256.3 \pm 9.14 \mu\text{m}$ ölçülmüştür. İkinci ve üçüncü grupta OKT'de maküler ödem ve vitromaküler traksiyon olan hastalar yer almaktadır. OKT'de maküler incilmesi olan 28 gözü içeren dördüncü grupta ise yaş ortalaması 52.1 ± 13.6 ; EİDGK 0.36 ± 0.15 ve ortalama SMK $174.2 \pm 24.4 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda retinal incelmenin ilerleyen yaşlarda daha sık görüldüğü ve düşük EİDGK seviyesi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (85). Bizim çalışmamızda hasta grubumuzun yaş ortalaması, EİDGK ve SMK değerleri; Lupo ve ark.'nın yaptıkları çalışmadaki birinci grup hasta profiliyle benzerlik göstermektedir. Moschos ve ark. 33 hastanın 66 gözünü değerlendirerek yaptıkları çalışmada; ortalama foveal kalınlığını $152.95 \pm 38.00 \mu\text{m}$ olarak bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda bu sonuçlara benzer şekilde RP'li hastalarda sağlıklı kişilere göre SMK'nin anlamlı şekilde incelendiğini belirledik (86).

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve SMK arasındaki korelasyon farklı çalışmalarda farklı şekilde belirlenmiştir. Bu durum çalışmalara dahil edilen hastaların ortalama görme keskinlikleri arasındaki fark ile açıklanabilir. RP'de EİDGK, makülanın yapısal ve fonksiyonel özelliğinin hangi derecelere kadar korunduğuna bağlıdır. Aizawa ve ark. yaptıkları çalışmada RP hastalarını, IS/OS bandını OKT ile değerlendirerek 3 gruba ayırmışlardır. Buna göre IS/OS bandının normal olduğu gözlerde, anormal olan ya da hiç saptanamayan gözlere göre EİDGK'nin daha iyi, SMK'nın daha kalın olduğu tespit edilmiştir (87). Battaglia ve ark. da OKT ile RP hastalarının retinalarının dış katları ELM, IS/OS bandı, dış nükleer tabaka ve fotoreseptör dış segment- RPE tabakası olarak ayrı ayrı incelemiş; her birinin ayrı ayrı EİDGK ile korele olduğu sonucuna ulaşmıştır. Ancak çalışmada sonuçlar çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ELM ile fotoreseptör dış segment-RPE katının yokluğunun görme azalması ile olan ilişkisinin daha kuvvetli olduğu vurgulanmıştır (88).

Kim ve ark. yaptığı, 128 RP hastasının katıldığı çalışmada SMK'sı 200 µm ve altında olan 71 gözde SMK'nın doğrudan azalmış EİDGK ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre incelenmiş SMK olan hastalarda fotoreseptör yoğunluğu azalmakta ve IS/OS bandının varlığından bağımsız olarak EİDGK bozulmaktadır (89). Bizim çalışmamızda foveanın en ince saptandığı değer 154 µm ve en düşük EİDGK 0.52 logMAR düzeyindeydi. Hasta grubundaki ortalama SMK ve EİDGK ise 241.4µm ve 0.25 logMAR'dı. Her iki ortalama değer sağlıklı gruba göre istatistikel açıdan anlamlı derecede düşük olsa da biz çalışmamızda EİDGK ile SMK arasında bir korelasyon saptamadık. Bunun sebebini hastalarımızın SMK'sinin bahsi geçen çalışmalardan daha kalın ve EİDGK'nin daha yüksek olmasına bağlıyoruz. İleri evre RP'li hastalarla hasta grubu genişletilecek olursa EİDGK ile SMK arasındaki korelasyonu ortaya koyabileceğimizi düşünüyoruz.

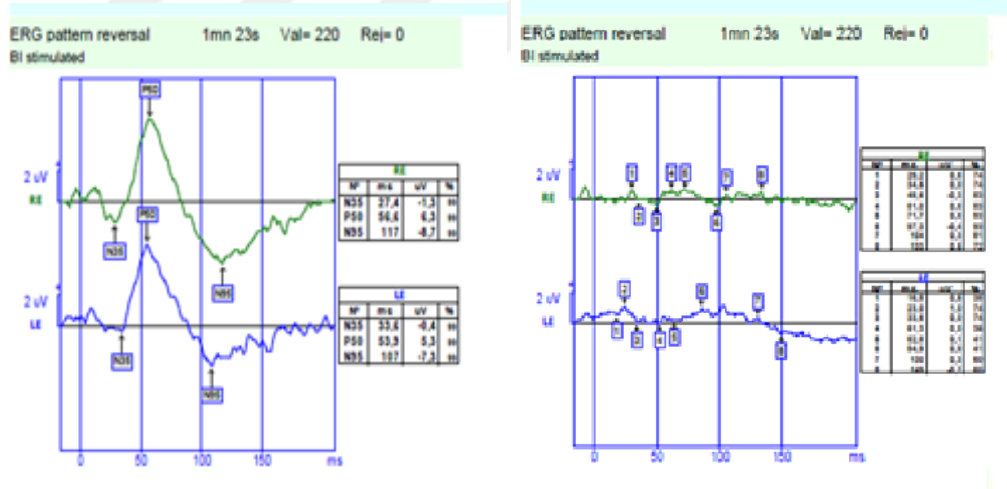
5.3.RETİNİTİS PİGMENTOZADA pERG ÖZELLİKLERİ

Retinitis pigmentosa hastaları hastalığın gidişatı açısından heterojen bir yapı oluşturur. Bazı hastalar erken yaşta santral görmelerini kaybederken bazı hastalar uzun yıllar görme keskinliklerini koruyabilirler. Elektrofizyolojik testler retinadaki hücrelerin fonksiyonlarını değerlendirmede objektif sonuçlar verir. fERG hastalığın

tanısında, bulguların gelişmediği çok erken dönemlerde bile bulgu verebilirken; ileri evre RP hastalarındaki korunmuş santral görme yetisini göstermekte yetersiz kalır. mfERG santraldeki kon fonksiyonu kaybını gösterebilir ancak EİDGK iyi olan hastalarda bile silik cevapların alındığı düzensiz alanlar olabilir. pERG maküla fonksiyonunun tespiti için kullanılan objektif bir testtir. İç retinal tabakaların özellikle de gangliyon hücrelerinin fonksiyonlarını yansıtır (90). RP’de fotoreseptör harabiyeti sonucu gangliyon hücrelerinin transnöral dejenerasyonu ile sinir lifi atrofisi meydana gelir (91,92). pERG’deki özellikle P50 dalgası maküla fonksiyonunu göstererek RP’de maküla erken dönemde saptanmasında fayda sağlayabilir. Bazı rod-kon distrofisi olan hastalarda ffERG’de ölçülebilir dalgalar oluşmazken normal pERG’leri olabilir (90). Histolojik değişiklikler gibi pERG de EİDGK ile korelasyon gösterebilmektedir. Ancak RP’li hastalarda yüksek seviyedeki EİDGK’ne rağmen pERG’de dalga oluşmayabilir (93). Zira Janaky ve ark. yapmış olduğu, 53 RP’li hastanın 106 gözünü dahil ettikleri, pERG ve VEP incelemesi yaptıkları çalışmada sadece 17 hastanın pERG’inde ölçülebilir dalgalar oluşmuş, hiçbir hastadan normal pERG yanıtı alamamışlardır (94). Robson ve ark yaptıkları çalışmada EİDGK 20/30 ve daha iyi olan 30 RP’li hastada; FAF’ta saptanan hiperotofloresan halkanın çapı ile pERG P50 dalgasının amplitüdü arasındaki ilişki incelenmiştir. Hiperotofloresan halkanın çapı genişledikçe P50 dalgasının amplitüdünün arttığı gösterilmiş ve ikisinin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. pERG yardımıyla RP’li hastalarda maküla tutulumunun derecesi tespit edilebilir, bu bulgular FAF’la konfirme edilebilir sonucuna ulaşılmıştır (95). Zira FAF’taki hiperotofloresans halka sağlıklı fotoreseptörler hakkında bilgi vermektedir. FAF makülanın yapısal özelliklerini gösterirken pERG ile fonksiyonel değerlendirme yapılarak iki ölçüm arasında korelasyon kurulabilir.

Biz de çalışmamızda hasta grubunda P50 ve N95 dalgalarının genliklerinin azaldığını, implisit zamanlarının uzadığını tespit ettik. Öyle ki bazı hastalarda pERG dalgaları saptanamayacak düzeyde belirsizdi (Resim 18). Literatürde çalışmamıza benzer şekilde yapılan elektrofizyolojik inceleme için mfERG’nin kullanıldığı iki çalışma daha var. Bu çalışmalarda SMK ve mfERG dalgaları ile EİDGK arasındaki korelasyon tespit edilmeye çalışılmış. Moschos ve ark. 33 hastanın 66 gözünü değerlendirerek yaptıkları çalışmada; SMK ile mfERG cevaplarının EİDGK ile korele

olduğu sonucuna ulaşmıştır. Ancak bu 66 gözün 15'inde SMK normal olmasına rağmen EİDGK nispeten düşük ve mfERG dalgalarının anormal olduğu görülmüştür (86). Sugita ve ark. da OKT bulguları nispeten normal olan RP hastalarında anormal elektrofizyolojik yanıtlar saptamışlardır (96). Bu uyumsuz tabloyu araştırmacılar iki teoriyle açıklamaktadırlar: Birincisi bu hastalarda OKT ile saptanamayan çok ince yapısal değişikliklerin olabileceği; ikincisi ise bazı hastalarda fonksiyonel kayıpların yapısal değişimlerden önce başlamasıdır (86,96). Çalışmamızda hasta grubumuzun EİDGK ve SMK'sinin bahsi geçen çalışmalardaki hastalardan daha iyi olmasına rağmen pERG' de dalgaların oldukça silik olması, EİDGK ile pERG verileri arasında bir korelasyon saptayamamamız bizi RP'de makülanın fonksiyonunu göstermek için pERG'nin kullanımının çok faydalı olmayabileceği sonucuna götürdü. Bu durum ayrıca pERG dalga amplitüdlerinin çok düşük olması nedeniyle elde edilen ufak değişikliklerin kısıtlı hasta sayısı yüzünden istatistiksel olarak anlamlı fark haline dönüşmemesine de bağlı olabilir. Kısacası RP'de pERG'nin kullanılması hakkında daha fazla hasta sayısının olduğu çeşitli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



Resim 18: pERG analizlerimiz (sağdaki sağlıklı bir gönüllüye, solda RP'li bir hastaya ait)

5.4. RETİNİTİS PİGMENTOZADA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ

Optik koherens tomografi anjiyografi; retina ve koroid damarlarının kontrast madde kullanılmadan görüntülenmesine olanak sağlayan, non-invaziv, tekrarlanabilirliği kolay bir tekniktir. FFA'dan farklı olarak; DKP ve koryokapillaris (KK) tabakasını da görüntülemeye olanak tanınması önemli bir avantajdır. OKTA ile FAZ ve ilişkili parametreler daha objektif ve daha güvenilir olarak hesaplanabilmektedir (97).

Retinitis pigmentozada retinal damarlardaki atenüasyon hastalığın önemli bir bulgusudur (98). Retina ve koroid damarlarındaki incelmeye, kan akımının azalması; özellikle maküladaki fonksiyon kaybında belirgin rol oynamaktadır (99-102). Toto ve ark. yaptıkları çalışmada RP hastalarında retina ve koryokapillaris damar dansitesinde anlamlı azalma olduğunu saptamış ve bu değişikliğin tıpkı gangliyon hücre kompleksi gibi maküler fonksiyonla ilgili olduğu hipotezini ortaya atmıştır (99). Jaureguj ve ark yaptıkları çalışmada YKP ve DKP damar yoğunluğunun azaldığını; FAZ'ın arttığını saptamış; bu veriler ışığında hastalığın progresyonu hakkında bilgi sahibi olunabileceğini öne sürmüştür (103).

Retinitis pigmentozadaki vasküler atenüasyonun sebebi hala net olarak çözülebilmemiş değildir. Bunla alakalı üretilen hipotezlerden biri; fotoreseptör ölümünün ardından dış retinanın oksijen ihtiyacı azalması ve iç retinaya fazla oksijen sunulması ile iç retinada hiperoksik bir durum meydana gelmesi, bunun sonucunda da vazokonstriksiyon gelişmesi şeklindedir (104-106).

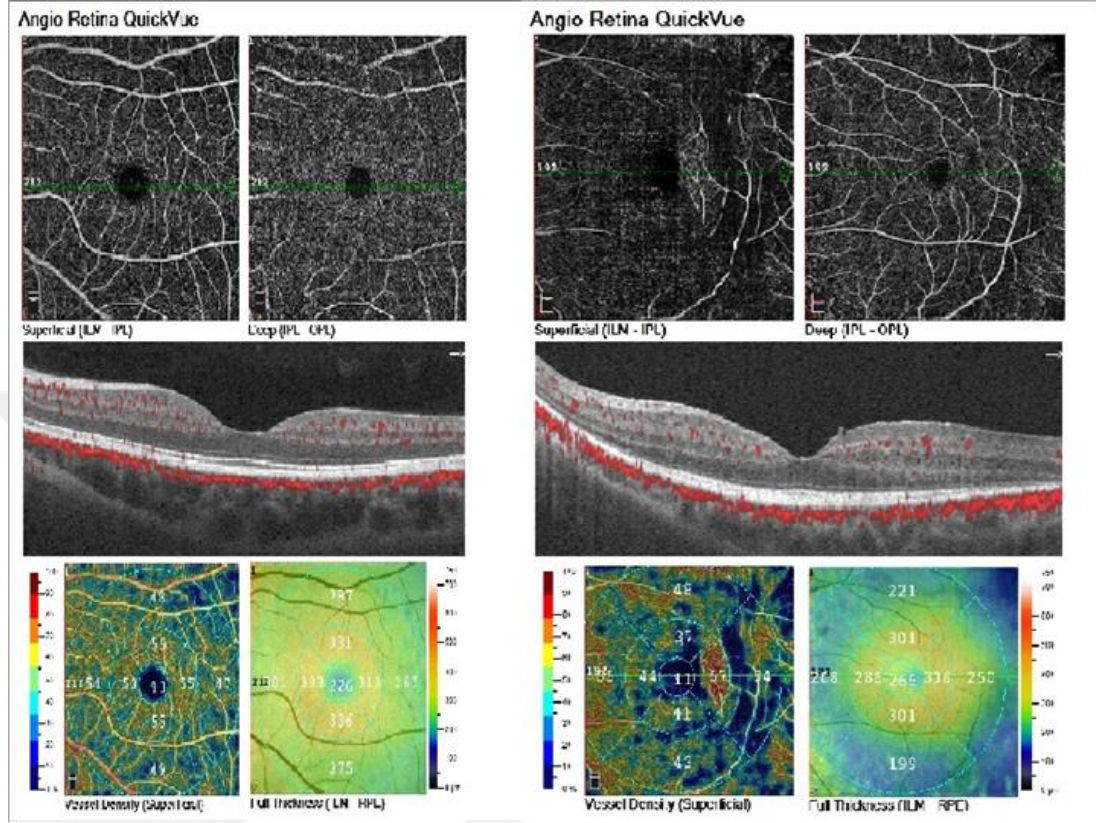
Bir diğer hipoteze göre fotoreseptör ölümünün ardından dış tabakalarda incelmeye olur. Buna cevaben ekstrasellüler matriks kalınlaşarak damar çevresine göç eden RPE'lerin etrafını sarar ve damar yapısında bozulma meydana gelir (107,108). Bir başka hipotez ise vasküler hasarı; fotoreseptör ölümü neticesinde sinaptik input kaybı, buna bağlı trofik faktörlerde azalma ve iç retinal katmanların metabolizmasında meydana gelen bozulma ile gerçekleşen vasküler yeniden şekillenmeye bağlar. Sonuçta geride kalan retinaya kan akımı azalmıştır (109). Bu üç hipotezin ortak sonucu aslında damarsal değişikliklerin fotoreseptör ölümüne sekonder geliştiği şeklindedir. Ancak RP'li fare modellerinde yapılan çalışmalarda retina damarlarının modülasyonu

ile fotoreseptör harabiyetinin önlendiği gözlenmiştir (110). Bu da göstermektedir ki fotoreseptör ve vasküler harabiyet; birbiri içine geçmiş ve birbirini besleyerek devam eden bir döngüdür.

Retinitis pigmentozada retina ve koroidde meydana gelen kan akımı azalmasına yönelik; Doppler akım ölçümü, manyetik rezonans görüntüleme, oküler nabız amplitüd ölçümü gibi farklı yöntemlerle RP'li hastalarda ya da hayvan modellerinde yapılan çalışmalar mevcuttur (111-116). Akyol ve ark. 10 RP'li hastanın 20 gözü ile 22 sağlıklı gönüllünün 22 gözünü renkli Doppler görüntüleme ile inceleyerek santral retinal arter sistolik ve diyastolik kan akış hızı piklerini araştırmıştır. Sonuçta RP'li grupta ortalama sistolik ve diyastolik akım pikleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır (117).

Biz de çalışmamızda RP grubunda foveal, parafoveal ve perifoveal alanda; tüm kadrantlarda YKP ve DKP'de damar dansitesinde anlamlı bir azalma olduğunu tespit ettik (Resim 19). OKTA ile tespit ettiğimiz damar dansitesi değişikliklerinden özellikle DKP'de parafoveal alandaki azalma ile EİDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta- güçlü seviyede negatif yönde bir korelasyon tespit ettik. Battaglia ve ark yaptığı çalışmada; RP'li hastalara yapılan OKTA ile YKP ve DKP'de damar dansitesinin kontrol grubuna göre azaldığını, KK'de fark olmadığını saptamışlardır. RP'de vasküler bozukluğun çoğunlukla DKP'da olduğu iddia etmişlerdir (100). Rabiolo ve ark ise yaptıkları çalışmada RP'de vasküler bozuklukların DKP'de yoğunlaştığını, YKP ve KK tabakalarının genellikle tutulmadığını bildirmişlerdir (118). Ancak literatürde koroid dolaşımının da etkilendiğini iddia eden çalışmalar da mevcuttur: Battaglia ve ark. aksine Liu ve ark.'nın yaptığı RP'li hastalar üzerinde koroid damarlarını ve elipsoid zonu inceledikleri çalışmada KK, Satler ve Haller tabakasında damar dansitesinin anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır. Fotoreseptörlerin yer aldığı dış tabakanın beslenmesinde önemli role sahip olan koroidin özellikle küçük ve orta boy damarlarındaki bu değişikliği elipsoid zon ve EİDGK ile korele bulmuşlardır. Koryokapillaris damar dansitesi ne kadar yüksek ise elipsoid zonun vertikal ve horizontal uzunluğunun o kadar uzun, EİDGK'nin de o kadar yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Battaglia'nın çalışmasından farklı bir sonuç elde etmelerinin sebebi olarak iki çalışmadaki hasta grupları arasındaki yaş farkı ve farklı kesit alanının kullanılması gösterilmiştir (119). RP'da öncelikli olarak

fotoreseptörlerin etkilenmesi, retinanın dış katmanlarının beslenmesinde KK ve orta tabakalarının beslenmesinde DKP'nın rol alması; çalışmamızda tespit ettiğimiz DKP değişikliklerinin EİDGK üzerine etkisini açıklamaktadır.



Resim 19: OKTA'da YKP ve DKP'ye ait en face kesitler ve maküla kalınlık ölçümü (Sağda sağlıklı bir gönüllünün solda RP'li bir hastanın görüntüleri)

Çalışmamızda RP grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde FAZ alanında, perimetrede ve AI'de artış, FD'de azalma tespit ettik. AI, FAZ'ın çevresi daire gibi düzgün ise 1'e eşit ya da yakın bir değer olmaktadır. AI değerinin 1'den uzaklaşması FAZ'ın dairesel şeklinde sapmalar meydana geldiğini gösterir ve bu FAZ için gelişen iskeminin öncü göstergesi olabilir. Benzer olarak; de Carlo ve ark. yaptıkları çalışmada RP ve Stargardt gibi progresif fotoreseptör ve RPE hasarı olan hastalıklarda OKTA'da interkapiller alanın arttığını, retina kalınlığının azaldığını, FAZ'da anormallikler geliştiğini göstermişlerdir (120). Yine Battaglia ve ark. yaptıkları çalışmada RP'li hastalarda özellikle DKP seviyesinde FAZ'ın arttığını belirlemişlerdir. YKP seviyesinde FAZ alanında anlamlı fark saptamamışlardır (100).

Ayrıca çalışmamızda; FAZ ile SMK arasında anlamlı korelasyon tespit ederek SMK azaldıkça FAZ'ın genişlediği sonucuna vardık. Damar dansitesinin azalması ile gelişen iskemi sonucu iç katlarda da hasarın meydana gelmesi ile SMK'nın azaldığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda RPK damar dansitesi verilerini incelediğimizde RP'li grupta kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma tespit ettik. Torres ve ark. yaptıkları çalışmada disk etrafındaki 1.5 disk çapı mesafedeki alanda arter ve venlerin 1 ve 2. dallarının çapını bir bilgisayar yazılımı olan retinal damar analizatörü (RVA;IMEDOS Systems UG, Jena, Germany) ile hesaplamışlar ve kontrol grubuna göre RP'li grupta anlamlı bir daralma varlığı olduğunu tespit etmişlerdir (121). Mastropasqua ve ark. yapmış olduğu çalışmada 11 RP hastasının 19 gözü ve 16 sağlıklı gönüllünün 16 gözü OKTA ile değerlendirilerek RPK damar dansitesi ölçülmüştür. RP'li grupta peripapiller damar dansitesi kontrol grubu ile kıyaslandığında oldukça azalmış bulunmuştur (%52.5±0.5 ve %57.2±5.1; p=0.011). Ayrıca RP grubunda peripapiller RSLT kalınlığının da anlamlı şekilde azalmış olduğu gözlenmiş (RPli hastalarda: 85.9± 20.4 µm ve kontrol grubunda:104.0±6.4 µm p=0.002). RP'li hastalarda RPK damar dansitesi ve RSLT kalınlığının korele olduğu sonucuna varılmıştır (122). RP bir fotoreseptör hastalığı olabilir ama gangliyon hücre kaybı ve RSLT incilmesi fotoreseptör harabiyetini takip eder. Retinanın vasküler yapısında meydana gelen değişiklikler de RP patogenezinin bir parçası olabilir. Biz de çalışmamızda inferior kadrandaki RPK damar dansitesi ile RSLT kalınlığı arasında korelasyon tespit ettik.

6. SONUÇLAR

Retinitis pigmentosa hastalarında optik disk ve retinada meydana gelen yapısal değişiklikleri ve bu değişikliklerin fonksiyonel yansımalarını incelediğimiz çalışmamızda ulaştığımız sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz:

1. RP hastalarında RSLT kalınlığını tüm kadrarlarda inceliş saptadık. Ortalama ve alt temporal kadrardaki incelme kontrol grubu ile kıyasandığında istatistiksel olarak anlamlı idi.
2. Üst nazal kadrardaki incelme ile EİDGK arasında anlamlı korelasyon saptadık. RP'de evre ilerledikçe RSLT'deki incelme optik atrofinin göstergesi olabilir ve bu durum EİDGK'de düşüş ile paralellik gösterebilir.
3. Maküla kalınlığı sağlıklı kontrol grubuna göre RP grubunda daha ince tespit edilmiştir. Bu incelme ve retina tabakalarında düzensizleşme EİDGK'de azalmaya yol açabilir.
4. RP'li hasta grubunda pERG P50 ve N95 dalgalarında implisit zamanında uzama, amplitüdde azalma meydana gelmektedir. EİDGK iyi, SMK'si nispeten kalın olan erken evre olgularda dahi pERG'de düzenli dalgalar elde edilmeyebilir. pERG, RP'de maküla fonksiyonunu tespit etmede ve prognozu öngörmeye yetersiz kalabilir.
5. RP'de OKTA ile yapılan ölçümlerde YKP, DKP ve RPK ağda damar yoğunluğunda tüm kadrarlarda anlamlı azalma tespit edilmiştir.
6. Özellikle DKP'de meydana gelen vasküler dansite azalması EİDGK ile korele bulunmuştur. OKTA ile RP'li hastalarda damar dansiteleri analiz edilerek görme azalması, görme alanı daralması gibi fonksiyonel kayıplar açıklanabilir, hastalığın evresi ve prognozu hakkında bilgi sahibi olunabilir.
7. OKTA ile yapılan FAZ ölçümlerinde RP'de FAZ alanında genişleme, perimetrede ve AI'de artış, FD'de azalma olmaktadır.
8. FAZ alanındaki artış ile SMK incilmesi korele bulunmuştur.

PDF Eraser Free

9. RPK ağda damar dansitesindeki azalma RSLT incelmesi ile korelasyon göstermektedir.
10. Damar dansitelerindeki azalma, FAZ alanında genişleme ve SMK incelmesi RP'deki vasküler ve anatomik hasarın yapısal göstergeleridir. Benzer olarak OSB'de RPK ağda damar dansitesinde azalma ve RSLT'de incelme de meydana gelmektedir. OKTA ile RP'de meydana gelen damarsal değişikliklerin keşfedilmesinin hastalığın prognozunu tahmin etmede ve takipte katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Fonksiyonel değerlendirme için pERG'nin tek başına yetersiz olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun için uzun takip süreli ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Hamel C. Retinitis Pigmentosa. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2006; I:40
2. Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP. Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. Human Molecular Genetics. 2002; 11(10): 1219–1227
3. Donders F. Contribution to pathological anatomy of the eye. Pigmentation in the retina. Arch Ophthalmol 1857; 3:139-165
4. Dyonne T, Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis Pigmentosa. Lancet 2006; 368:1795-809
5. Zhang Q. Retinitis Pigmentosa: Progress and Perspective. Asia-Pacific Journal of Ophthalmol 2016; 5(4):265-71
6. Milam AH, Li ZY, Fariss RN. Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. Prog Retin Eye Res. 1998;17(2):175-205
7. Villate N, Lee JE, Venkatraman A, Smiddy WE. Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: optical coherence tomography findings and correlation with visual outcomes. Am J Ophthalmol. 2005;139:280-289
8. Campochiaro PA, Mir TA. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa. Prog. Retin. Eye Res. 2018, 62, 24–37
9. Falsini B.; Anselmi, G.M.; Marangoni, D.; D'Esposito, F.; Fadda, A.; Di Renzo, A.; Campos, E.C.; Riva, C.E. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. IOVS 2011, 5, 1064–1069
10. Iacono P, Battaglia PM, La Spina, C, Zerbini G, Bandello F. Dynamic and static vessel analysis in patients with retinitis pigmentosa: A pilot study of vascular diameters and functionality. Retina 2017; 37:998–1002
11. Holopigian K, Seiple W, Greenstein VC, Hood DC, Carr RE. Local cone and rod system function in patients with retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42(3): 779–788
12. Kuroda M, Hiram Y, Hata M, Mandai M, Takahashi M, Kurimoto Y. Intraretinal hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomographic images of patients with retinitis pigmentosa. Clinical Ophthalmology 2014; 8: 435–440
13. Dhoot DS, Huo S, Yuan A et al. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography. Br J Ophthalmol 2012; 97:66–69
14. Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA et al. Functional characterization and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. Br J Ophthalmol 2006;90:472–479

15. Popovic P, Jarc-Vidmar M, Hawlina M. Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:1018–1027
16. Merin S, Auerbach E. Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol* 1976;122:502–508
17. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:45–50.
18. McManus EH, Hartenstein DL, Laties AM. Summary of exchange visit to Helmholtz Institute of Ophthalmology. Bethesda, Maryland: National Eye Institute, 1983
19. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 357–65
20. Xu L, Hu L, Ma K, Li J, Jonas JB. Prevalence of retinitis pigmentosa in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(6):865–866
21. Bunday S, Crews SJ. A study of retinitis pigmentosa in the City of Birmingham. I Prevalence. *J Med Genet* 1984;21(6):417–420
22. Grondahl J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clin Genet* 1987; 31: 255–64
23. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chronic Dis* 1983; 36: 595–603
24. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999; 36: 437–46
25. Thompson DA, McHenry CL, Li Y, et al. Retinal dystrophy due to paternal isodisomy for chromosome 1 or chromosome 2, with homoallelism for mutations in RPE65 or MERTK, respectively. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 224–29
26. Akova Y. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji. Güneş Tıp Kitabevleri* 7. Baskı. Ankara 2011. 651-55
27. Daiger S, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet* 2013; 84(2):1-16
28. Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Non-Syndromic Retinitis Pigmentosa Overview. *GeneReviews®* [Internet]; [updated 2017 Jan 19].
29. Wang DY, Chan WM, Tam POS et al. Genetic markers for Retinitis pigmentosa. *Hong Kong Med J* 2005;11:281-8
30. Wang DY, Chan WM, Tam POS et al. Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications *Chimica Clinica Acta*. 2005; 351: 5 –16
31. Dryja TP, Hahn LB, Kajiwara K, Berson EL. Dominant and digenic mutations in the peripherin/RDS and ROM1 genes in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38: 1972–1982
32. Wang Q, Chen Q, Zhao K, et al. Update on the molecular genetics of retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet*. 2001; 22: 133–15

33. Dagier SP, Sullivan LA, Rodriguez JA. Correlation of Phenotype with Genotype in Inherited Retinal Degeneration. *Behavioral and Brain Sciences* 1990; 18 (3): 452- 467.
34. Wagreich H, Lasky MA, Elkan B. Some Biochemical Studies in Retinitis Pigmentosa. *Clinical Chemistry*. 1961; 7(2): 143–148.
35. Akar S. Retina Embriyogenezi. *Temel Göz Hastalıkları: Aydın P, Akova YA. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001; 289-296.*
36. Morshedian A, Falin GL. The evolution of rod photoreceptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017 Apr 5;372(1717).
37. Milam AH, Li ZY, Cideciyan AV, Jacobson SG. Clinicopathologic effects of the Q64ter rhodopsin mutation in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(5): 753-765.
38. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P. *Retina*, Chapter 40, 5th Edition, 2013; 761-835
39. Roof DJ, Adamian M, Hayes A. Rhodopsin accumulation at abnormal sites in retinas of mice with a human P23H rhodopsin transgene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35(12): 4049-4062.
40. Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Paunescu LA, Kowalewicz AM, Hartl I, Drexler W, Wollstein G, Ishikawa H, Duker JS. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology. *Ophthalmology* 2005; 112: 2033-2043.
41. Puthussery T, Taylor WR. Functional changes in inner retinal neurons in animal models of photoreceptor degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 664: 525-532.
42. Eisenfeld AJ, Bunt-Milam AH, Sarthy PV. Müller cell expression of glial fibrillary acidic protein after genetic and experimental photoreceptor degeneration in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984; 25(11): 1321-1328.
43. Sastry SM, Li ZY, Milam AH. Epiretinal membranes in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 4789.
44. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E. Neural remodeling in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22: 607–655
45. Grunwald JE, Maguire AM, Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122(4): 502-508.
46. Ma Y, Kawasaki R, Dobson LP, Ruddle JB, Kearns LS, Wong TY, Mackey DA. Quantitative Analysis of Retinal Vessel Attenuation in Eyes with Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 4306–4314.
47. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, et al. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 18751–18756
48. Langham ME, Kramer T. Decreased choroidal blood flow associated with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)* 1990; 4: 374–381.
49. Korte GE, Reppucci V, Henkind P. RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 1135–1145.

50. Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA, et al.: Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:472-479.
51. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, et al.: Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3544-3550.
52. Robson GA, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol* 2018; 136:1-26
53. McCulloch LD, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015; 130:1-12
54. Hood DC, et al. ISCEV Standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition) *Doc Ophthalmol* 2012; 124:1-13
55. Bach M, et al. ISCEV Standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol* 2013; 126:1-7
56. Holder GE, et al. The pattern electroretinogram. In: *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway*. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2001: 197-235.
57. Ozdemir H, Arf S, Karacorlu M. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi, *Güneş Tıp Kitabevleri* 2015; 235-240
58. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci* 2000; 77: 347-56.
59. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan HA. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz.* 2008;(38):168-175
60. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103:1889-1898
61. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker J. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:5.
62. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Opt Express*. 2006;14(17):7821-7840.
63. Özmert E, Şermet F, Demirel S. OCT Angiography and Multimodal Imaging, *Turk J. Ophthalmol*. 2017 Oct;47(5):306-308.
64. Turgut B. Optical coherence tomography angiography—A general view. *European Ophthalmic Review* 2016;10(1):39–42.
65. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000; 107(10):1809±15. PMID

66. Rotenstreich Y, Belkin M, Sadetzki S, et al. Treatment with 9-cis betacarotene-rich powder in patients with retinitis pigmentosa: a randomized crossover trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:985–992.
67. Xu Y, Ibrahim IM, Wosu CI, et al. Potential of new isolates of *Dunaliella salina* for natural beta-carotene production. *Biology (Basel)* 2018;7
68. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1306–1314.
69. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol* 2010;128:403–411
70. Finn AP, Grewal DS, Vajzovic L. Argus II retinal prosthesis system: a review of patient selection criteria, surgical considerations, and postoperative outcomes. *Clin Ophthalmol* 2018; 12:1089–1097.
71. Weiland JD, Humayun MS. Retinal prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014;61:1412–1424.
72. Ghazi NG, Abboud EB, Nowilaty SR, et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. *Hum Genet* 2016; 135:327–343.
73. Ovando-Roche P, Georgiadis A, Smith AJ, et al. Harnessing the potential of human pluripotent stem cells and gene editing for the treatment of retinal degeneration. *Curr Stem Cell Rep* 2017; 3:112–123
74. Lee S, Ahn J, Yoo H, Jung S, Oh S, Park S, Cho D. Electrical characteristics of 2D and 3D microelectrodes for high-resolution retinal prostheses. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:3535-8
75. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Neurosci.* 1997;4(5):251-263
76. Ilhan C., Citirik M. Glial proliferation and atrophy: Two poles of optic disc in patients with retinitis pigmentosa / *Journal of Current Ophthalmology* 2019; 416-421
77. Puck A, Tso MO, Fishman GA. Drusen of the optic nerve associated with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(2):231-234
78. Walia S, Fishman GA. Retinal nerve fiber layer analysis in RP patients using Fourier-domain OCT. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(8):3525-3528
79. 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. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2328-2336
80. Szamier RB, Berson EL. Histopathologic study of an unusual form of retinitis pigmentosa. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1982;22(5):559-570
81. Asakawa K, Ishikawa H, Uga S, Mashimo K, Kondo M, Terasaki H. Histopathological changes of inner retina, optic disc, and optic nerve in rabbit with advanced retinitis pigmentosa. *Neuro Ophthalmol.* 2016;40(6):286-291

82. 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): 358-363
83. Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kurimoto M, Nakamura H, Kojima H, Yoshimura N. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa. *Eye* 2009; 23, 561–566
84. Yoon CK, Yu HG. The Structure-Function Relationship between Macular Morphology and Visual Function Analyzed by Optical Coherence Tomography in Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2013;2013: 821460
85. Lupo S, Grenga PL, Vingolo EM. Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetry findings in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1): 106-111
86. Moschos MM, Chatziralli IP, Verriopoulos G, Triglianos A, Ladas DS, Brouzas D. Correlation between optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings with visual acuity in retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 2073-2078
87. Aizawa S, Mitamura Y, Baba T, Hagiwara A, Ogata K, Yamamoto S. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Eye*. 2009; 23(2): 304–308
88. Battaglia PM, La Spina C, Triolo G, Ricciari F, Pierro L, Gagliardi M, Bandello F. Correlation of SD-OCT findings and visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Jul;254(7):1275-9
89. Kim YJ, Soo Geun Joe, Dong-Hoo Lee, Joo Yong Lee, June-Gone Kim, and Young Hee Yoon. Invest Correlations between Spectral-Domain OCT Measurements and Visual Acuity in Cystoid Macular Edema Associated with Retinitis Pigmentosa *Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 1303–1309
90. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2001, 20 (4): 531-61
91. Newman NM, Stevens RA, Heckenlively JR. Nerve fibre layer loss in diseases of the outer retinal layer. *Br J Ophthalmol*. 1987, 71:21–26
92. Flannery JG, Farber DB, Bird AC, Bok D. Degenerative changes in a retina affected with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 30:191–211
93. Popovic P, Jarc-Vidmar M, Hawlina M. Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005,243:1018–1027
94. Janaky M, Palffy A, Horvath G, Tuboly G, Benedek G. Pattern-reversal electroretinograms and visual evoked potentials in retinitis pigmentosa *Doc Ophthalmol* .2008, 117:27–36
95. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, Egan CA, Fitzke WF, Webster RA, Bird CA, Holder EG. Pattern ERG Correlates of Abnormal Fundus Autofluorescence in Patients with Retinitis Pigmentosa and Normal Visual Acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3544–3550

96. Sugita T, Kondo M, Piao CH, Ito Y, Terasaki H. Correlation between macular volume and focal macular electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(8):3551-8
97. Lu Y, Simonett JM, Wang J, Zhang M, Hwang T, Hagag AM, Huang D, Li D, Jia Y. Evaluation of Automatically Quantified Foveal Avascular Zone Metrics for Diagnosis of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59(6):2212-2221
98. Ma, Y.; Kawasaki, R.; Dobson, L.P.; Ruddle, J.B.; Kearns, L.S.; Wong, T.Y.; Mackey, D.A. Quantitative analysis of retinal vessel attenuation in eyes with retinitis pigmentosa. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53, 306–314
99. Toto, L.; Borrelli, E.; Mastropasqua, R.; Senatore, A.; Di Antonio, L.; Di Nicola, M.; Carpineto, P.; Mastropasqua, L. Macular Features in Retinitis Pigmentosa: Correlations Among Ganglion Cell Complex Thickness Capillary Density and Macular Function. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016, 57, 6360–6366.
100. Battaglia Parodi, M.; Cicinelli, M.V.; Rabiolo, A.; Pierro, L.; Gagliardi, M.; Bolognesi, G.; Bandello, F. Vessel density analysis in patients with retinitis pigmentosa by means of optical coherence tomography angiography. *Br. J. Ophthalmol.* 2017, 101, 428–432
101. Jauregui, R.; Park, K.S.; Duong, J.K.; Mahajan, V.B.; Tsang, S.H. Quantitative progression of retinitis pigmentosa by optical coherence tomography angiography. *Sci. Rep.* 2018, 8, 13130
102. Mastropasqua R, D'Aloisio R, De Nicola C, Ferro G, Senatore A, Libertini D, Di Marzio G, Di Nicola M, Di Martino G, Di Antonio L, Toto L. Widefield Swept Source OCTA in Retinitis Pigmentosa.. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jan 19;10(1))
103. Jauregui, R., Park, K.S., Duong, J.K., Mahajan, V.B., Tsang, S.H. Quantitative progression of retinitis pigmentosa by optical coherence tomography angiography. *Sci. Rep.* 2018; 8, 13130
104. Padnick-Silver L, Kang Derwent JJ, Giuliano E, Narfstrom K, Linsenmeier RA. Retinal oxygenation and oxygen metabolism in Abyssinian cats with a hereditary retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(8):3683–3689
105. Yu DY, Cringle SJ. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. *Exp Eye Res.* 2005;80(6):745–751
106. Penn JS, Li S, Naash MI. Ambient hypoxia reverses retinal vascular attenuation in a transgenic mouse model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(12):4007–4013
107. Cellini M, Strobbe E, Gizzi C, Campos EC. ET-1 plasma levels and ocular blood flow in retinitis pigmentosa. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010;88(6):630–635
108. Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1995;102(5):805–816
109. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan E Jr, Milam AH. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(11): 1634–1639

110. Otani A, Dorrell MI, Kinder K, et al. Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells. *J Clin Invest.* 2004;114(6):765–774
111. Grunwald JE, Maguire AM, Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(4):502–508
112. Beutelspacher SC, Serbecic N, Barash H, et al. Retinal blood flow velocity measured by retinal function imaging in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(12):1855–1858
113. Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):1064–1069
114. Muir ER, De La Garza B, Duong TQ. Blood flow and anatomical MRI in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Magn Reson Med.* 2013;69(1): 221–228
115. Li G, De La Garza B, Shih YY, Muir ER, Duong TQ. Layer-specific blood-flow MRI of retinitis pigmentosa in RCS rats. *Exp Eye Res.* 2012;101:90–96.
116. Schmidt KG, Pillunat LE, Kohler K, Flammer J. Ocular pulse amplitude is reduced in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(6):678–682
117. Akyol N, Kükner S, Celiker U, Koyu H, Lüleci C. Decreased retinal blood flow in retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol.* 1995 Feb;30(1):28-32
118. Rabiolo A, et al. Vascular abnormalities in patient with retinitis pigmentosa assessed with optical coherence tomography angiography. *J Clin Med.* 2019 Sep 10;8(9)
119. Liu R, Lu J, Liu Q, Wang Y, Cao D, Wang J, Wang X, Pan J, Ma L, Jin C, Sadda S, Luo Y, Lu L. Effect of Choroidal Vessel Density on the Ellipsoid Zone and Visual Function in Retinitis Pigmentosa Using Optical Coherence Tomography Angiography *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Oct 1;60(13):4328-4335
120. de Carlo TE, Adhi M, Salz DA, Joseph T, Waheed NK, Seddon JM, Duker JS, Reichel E. Analysis of Choroidal and Retinal Vasculature in Inherited Retinal Degenerations Using Optical Coherence Tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47(2):120-7
121. Torres LTL, Turksever C, Schotzau A, Orgul S, Todorova MG. Peripapillary retinal vessel diameter correlates with mfERG alterations in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93: e527–e533
122. Mastropasqua R, Borrelli E, Agnifili L, Toto L, Di Antonio L, Senatore A, Palmieri M, D'Uffizi A, Carpineto P. Radial peripapillary capillary network in patients with retinitis pigmentosa: an optical coherence tomography angiography study. *Front. Neurol.* 2017; 8:572

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: FATMA BÜŞRA ALTAŞ

Doğum tarihi

Yabancı dil bilgisi: İNGİLİZCE

Görev yeri: SBÜ ANKARA ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

E-posta adresi:

Telefon:

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu ilkokul: EMLAK KREDİ İLKÖĞRETİM OKULU (2005)

Mezun olduğu lise: AKSARAY FEN LİSESİ (2009)

Mezun olduğu üniversite/fakülte: İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP
FAKÜLTESİ (2015)

Ünvan: ASİSTAN DOKTOR

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

MERSİN DEVLET HASTANESİ

S.B.Ü. ULUCANLAR GÖZ E.A.H.



D. POSTER SUNUM/ SÖZLÜ SUNUM/ YAYINLAR

1. **Taşkale FB** , Budakoğlu Ö , Berker N. Retrobulber Nevrit Şeklinde Prezente Olan Ve İntravenöz Pulse Steroid Tedavisi Sonrası Belirginleşen Atipik Bir Toksoplazma Retiniti Olgusu. 2017 TOD 51. Ulusal Kongre Poster Sunum
2. **Taşkale FB**, Şekeroğlu MA, Doğuizi S, Yılmazbaş P. Üst Temporal Ven Tıkanıklığının Nadir Bir Komplikasyonu: Tam Kat Maküla Deliği. 2018 TOD 52. Ulusal Kongre Poster Sunum

3. **Taşkale FB**, Şekeroğlu MA, Doğuizi S, Yılmazbaş P. Ven tıkanıklığına bağlı tekrarlayan maküla ödeminde seröz maküla dekolmanı görülme sıklığını etkileyen faktörler: başlangıç tedavi seçimi etkili mi? 2018 TOD 52. Ulusal Kongre Sözlü Sunum
4. Ozates S, Ezerbolat Ozates M, Can CU, Polat S, Yasar HH, **Taşkale B**, Gogus AK. Improvement in psychiatric symptoms after strabismus surgery in adolescent patients in long-term follow-up. Br J Ophthalmol. 2018 Aug 6. pii: bjophthalmol-2018-312510.
5. **Kaya P, Taşkale FB**. Dal parçası ile izole periorbital yaralanma ve preseptal alanda yabancı cisim. 2019 TOD 53. Ulusal Kongre Poster Sunum
6. **Taşkale FB**, Atılgan CÜ, Göker YŞ, Kösekahya P. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastada Tadalafil Kullanımına Bağlı Nadir Bir Komplikasyon: Parasantral Akut Middle Makülopati. 2019 TOD 53. Ulusal Kongre Poster Sunum
7. **Taşkale FB**, Şekeroğlu MA, Doğuizi S. Bilateral Optik Disk Druzeninin Eşlik Ettiği Retinitis Pigmentosa Olgusu. 2019 TOD 53. Ulusal Kongre Poster Sunum
8. Budakoğlu Ö, Yalçınsoy KÖ, Şafak Y, Şen E, **Taşkale B**. Şizofreni Hastalarında Retina Sinir Lifi Tabakası Ve Peripapiller Vasküler Dansitenin Optik Koherens Tomografi Anjiografi İle Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi Ve Sonuçların Kontrol Grubu Karşılaştırılması. 2019 TOD 53. Ulusal Kongre Poster Sunum
9. Özateş S, Ezerbolat MÖ, Can CU, Polat S, Yasar HH, **Taşkale B**, Göğüş AK. Ergen Yaş Grubunda Şaşılık ve Şaşılık Cerrahisinin Ruh Sağlığına Uzun Dönem Etkisinin Değerlendirilmesi. 2019 TOD 53. Ulusal Kongre Sözlü Sunum

9. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

	<p>T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı</p>	
<p>Sayı : E.Kurul -E-19-2539</p>		
<p>2539-no'lu çalışma</p>		
<p>SBÜ Ulucanlar Göz EAH Göz Hastalıkları Kliniği'nden "Retinitis Pigmentoza Hastalarda Retinada Ve Optik Sinirde Meydana Gelen Değişikliklerin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.</p>		
<p>21/02/2019</p>		
<p>Prof. Dr. Hürrem Bodur Etik Kurul Başkanı</p>		
<hr/>		
<p>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İrtibat; Etik Kurul EKadioğlu Talatpaşa Bulvarı No:5 Altındağ/Ankara Tel: 0 (312) 508 59 10</p>		

EK-2: SBÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Fatma Buşra Taşkale
TC Kimlik No:	33140091966
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Göz Hastalıkları
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Ankara Ulucanlar Göz SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Banu AÇIKALIN

Akademik Kurul Karar Tarihi:	25.12.2018
Karar No:	80
Tez Konusu:	() Uygundur. (X X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

EK-3: Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın hastamız;

Hastanemiz Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılacak olan ; Op Dr Sibel Doğuizi ve Dr Fatma Büşra Taşkale tarafından yürütülecek ‘Retinitis pigmentozalı hastalarda retinada ve optik sinirde meydana gelen değişikliklerin kantitatif olarak değerlendirilmesi’ isimli çalışmaya dahil edilmek isteniyorsunuz. Aşağıda çalışmamızın detayları ve yapılacak ölçümlerle ilgili size bilgi verilecektir. Bu bilgileri okuyunuz/ okutunuz. Sorunuz olursa Dr Sibel Doğuizi ve Dr Fatma Büşra Taşkale'ye sorabilir, bilgi alabilirsiniz. Çalışmaya dahil olmayı kabul etmeniz halinde size ayrılan alana adınızı, soyadınızı, onay verdiğiniz tarihi yazarak imza atmanız yeterli olacaktır.

Retinitis pigmentoza; halk arasında tavuk karası hastalığı olarak bilinen; ailesel özellik gösteren; önceleri karanlıkta görmenin zorlaştığı, zamanla aydınlık ortamda da görmenin azaldığı ilerleyici bir göz hastalığıdır. Hastalık gözde retina(sinir tabakası) adlı tabakayı tutarak bu tabakadaki ışığı ve nesnelerin görüntüsünü algılamamızı sağlayan hücrelerimizin harabiyetiyle meydana gelmektedir. Şikayetler çocukluk çağında başlar ve ilerleyen yaşlarda körlükle sonuçlanabilir. Literatürde dünyada 1 milyondan fazla insanın retinitis pigmentoza hastası olduğu belirtilmiştir ve hastalığın tedavisi için çalışmalar devam etmektedir.

Biz bu çalışmamızda retinitis pigmentozalı hastalarımızda aşağıda detaylı açıklamalarını yapacağımız bir takım ölçümler yaparak ve bunları bilinen hiçbir göz ya da sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerin ölçümleriyle kıyaslayarak bir takım bilgiler edinmeyi ve bu bilgiler ışığında retinitis pigmentoza hastalarının tanısında, takibinde ve tedavisinde yeni yöntemler geliştirmeyi amaçlamaktayız.

Çalışmamız dahilinde yapılacak ölçümler:

** Polikliniğimize başvuran her hastamıza rutin olarak yaptığımız göz içi basınç ölçümü, görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopta muayenenin yanı sıra;

** Optik koherens tomografi: görme noktanız(maküla) ve görme sinirinizin (optik disk) yapısını incelememize yardım eden, tabakaları hücre seviyesinde

PDF Eraser Free

değerlendirmemize yardımcı tetkiktir. Başınızı muayene mikroskopuna benzer bir başlığa yerleştirilerek bir müddet size söylenen yöne doğru bakmanız yeterli olacaktır.

** Optik koherens tomografi aracılı aniyografi: görme noktanız(maküla) ve görme sinirinizin(optik disk) damarsal yapısını incelememize yardım eden yardımcı tetkiktir. Klasik anjiyografinin aksine herhangi bir girişimsel işlem (damardan ilaç verilmesi gibi) gerekmez. Başınızı muayene mikroskopuna benzer bir başlığa yerleştirilerek bir müddet size söylenen yöne doğru bakmanız yeterli olacaktır.

** Elektroretinografi: gözünüze gelen sinyallerin ne kadarının beyniniz tarafından algılandığını ölçmemize yardımcı tetkiktir. Gözünüze ve başınıza birkaç elektrot (yapışkanla tutturulan almaçlı teller) yerleştirilerek size gösterilen görüntüleri takip etmeniz istenecektir.

** 10:2 görme alanı testi: merkezi görme noktanızdaki hücrelerin ne kadarının fonksiyonel olduğunu göstermek için yaptığımız bir testtir. Tek gözünüzü kapatarak ortadaki ışığa bakmanız ve etrafta yanıp sönen ışıkları gördüğünüzde elinizdeki butona basmanız istenecektir. Eğer okuma gözlüğü (yakın gözlüğü) kullanıyorsanız test esnasında yanınızda olmasına dikkat ediniz.

***** Yukarıda bahsettiğimiz tetkikler hastanemizde ilgili bölümlerde çalışan profesyonel sağlık personelimiz ya da direkt doktorlarımız Dr Sibel Doğruzi ya da Dr Büşra Taşkale tarafınan yapılacaktır. Ölçümlerin hiçbiri radyasyon içermemekte, gözünüze ya da vücudunuzun diğer bir bölümüne yan etkisi olmamaktadır. Ölçümler için size bir ücret ödenmeyecek ya da size bir ücretlendirme yapılmayacaktır.

Bu çalışma süresince;

** Tüm kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kimseyle paylaşılmayacaktır.

** Tıbbi kayıtlarınız çalışma için arşivlenecek olup izniniz dışında kullanılmayacaktır.

** Çalışma kapsamında tarafınıza bir ödeme yapılmayacak/ sizden de bir ücret/ masraf alınmayacaktır.

** Çalışma ile ilgili her türlü sorunuz yanıtlanacak istediğiniz her zaman her konuda bilgilendirileceksiniz.

** Çalışmaya devam etmekten vazgeçmeniz halinde sizden herhangi bir açıklama beklenmeyecek, herhangi bir yaptırım uygulanmadan istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma konusunda özgür bırakılacaksınız.

PDF Eraser Free

Çalışmamız retinitis pigmentozalı hastalarla sağlıklı gönüllülerin ölçümlerinin kıyaslandığı bir çalışmadır. Siz RETİNİTİS PİGMENTOZA(.....)/ SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ(.....) grubundasınız.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya,hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih :

HASTANIN

Adı-Soyadı :

İmza :

HASTANIN VELİSİ / YASAL VASİSİNİN / ÇEVİRMENİN

Adı-Soyadı :

İmza :

DOKTORUN

Adı-Soyadı :

İmzası :

Tarih :

ŞAHİT (tıbbi Sekreter-hemşire-personel vb. sağlık çalışanı)

Adı-Soyadı :

İmzası :

Tarih :