

**RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARININ
KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Derya ÇEVİK KAŞIKCI

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. Reşat DUMAN

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR- 2017

T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARININ KLİNİK
VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Derya ÇEVİK KAŞIKCI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Reşat DUMAN

AFYONKARAHİSAR - 2017

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARININ KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Tezi Hazırlayan : Dr. Derya ÇEVİK KAŞIKCI
Tez Savunma Tarihi : 06.01.2017
Tez Kabul Tarihi : 06.01.2017
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Reşat DUMAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Yrd. Doç. Dr. Reşat DUMAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Yrd. Doç. Dr. Mustafa DOĞAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Yrd. Doç. Dr. Pelin Şükran ÖZYOL
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

DEKAN
Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Oftalmoloji eğitimim boyunca, bilgili ve iyi bir göz hekimi olma yolunda her türlü emeği ve özeni gösteren hocalarıma, değerli aileme ve sevgili eşime sonsuz minnet ve sevgilerimi sunar, destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Derya ÇEVİK KAŞIKCI

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR ve SİMGELER..... | v |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | vi |
| TABLolar..... | v |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 1. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 1.1. RETINA | 2 |
| 1.1.1. Retina Pigment Epiteli (RPE) | 4 |
| 1.1.2. Fotoreseptör Hücreler (Kon ve Rod)..... | 5 |
| 1.1.3. Dış Limitan Membran | 6 |
| 1.1.4. Dış Nükleer Tabaka | 6 |
| 1.1.5. Dış Pleksiform Tabaka | 6 |
| 1.1.6. İç Nükleer Tabaka | 6 |
| 1.1.7. İç Pleksiform Tabaka..... | 6 |
| 1.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası | 6 |
| 1.1.9. Sınır Lifli Tabakası | 6 |
| 1.1.10. İç Limitan Membran | 7 |
| 1.2. RETINANIN KANLANMASI | 7 |
| 1.3. KAN – RETINA BARİYERİ..... | 7 |
| 1.4. FOTORESEPTÖR DISTROFİLERİ | 8 |
| 1.4.1. Kon Distrofisi..... | 8 |
| 1.4.2. Kon Disfonksiyon Sendromları | 8 |
| 1.4.3. Kon Reseptörlerinin Konjenital Yokluğu - Rod Monokromatizmi... 9 | |
| 1.4.4. Kon Fonksiyonun Konjenital Yokluğu - Kon Monokromatizmi | 9 |
| 1.4.4.1. Mavi Kon Monokromatizmi | 9 |
| 1.4.4.2. Kırmızı veya Yeşil Kon Monokromatizmi..... | 10 |
| 1.4.5. Konjenital Olmayan Progresif Kon Distrofileri - Herediter | 10 |
| 1.4.6. Kon - Rod Distrofileri | 10 |

| | | |
|--------------|--|----|
| 1.4.7. | Kon - Rod Distrofisi - Santral (Inverse - Ters) Retinitis Pigmentosa | 10 |
| 1.4.8. | Leber'in Konjental Amorozis (LCA) | 11 |
| 1.4.9. | Konjenital Durağan Gece Körlüğü | 11 |
| 1.4.10. | Retinitis Pigmentosa | 11 |
| 1.4.10.1. | Teşhis kriterleri | 12 |
| 1.4.10.1.1 | Belirtiler | 12 |
| 1.4.10.1.2 | Görme alanı | 12 |
| 1.4.10.1.3 | Fundus | 12 |
| 1.4.10.1.4 | Diğer bulgular | 12 |
| 1.4.10.1.5 | Elektroretinogram | 13 |
| 1.4.10.2. | Epidemiyoloji | 13 |
| 1.4.10.3. | Klinik formlar | 16 |
| 1.4.10.3.1 | Başlangıç yaşı | 16 |
| 1.4.10.3.2 | Fundus görünümü | 17 |
| 1.4.10.3.3 | Kalıtım modu | 17 |
| 1.4.10.4. | Sendromik Retinitis Pigmentosa | 18 |
| 1.4.10.4.1 | Sık sendromlar | 18 |
| 1.4.10.4.2 | Daha az sıklıkta sendromlar | 18 |
| 1.4.10.4.2.1 | Böbrek anormallikleri | 18 |
| 1.4.10.4.2.2 | Dismorfik sendromlar | 18 |
| 1.4.10.4.2.3 | Metabolik hastalıklar | 19 |
| 1.4.10.4.2.4 | Nörolojik hastalıklar | 20 |
| 1.4.10.5. | Etkileyen genler | 20 |
| 1.4.10.6. | Fotoreseptörlerin spesifiteleri | 21 |
| 1.4.10.7. | Fotoreseptör hücre ölümünde olası ortak yollar | 21 |
| 1.4.10.8. | Teşhis yöntemleri | 22 |
| 1.4.10.9. | Ayırıcı tanı | 23 |
| 1.4.10.9.1 | Dejeneratif olmayan hastalıklarda gece körlüğü | 23 |
| 1.4.10.9.2 | Gelişmeyen pigmenter retinopatiler | 23 |
| 1.4.10.9.3 | Koroid distrofileri | 23 |
| 1.4.10.9.4 | Vitreoretinopatiler | 24 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 1.4.10.9.5 | Makülopatiler | 24 |
| 1.4.10.9.6 | Sekonder pigmenter değişiklikler..... | 24 |
| 1.4.10.10. | Genetik danışmanlık | 25 |
| 1.4.10.11. | Doğum öncesi tanı..... | 25 |
| 1.4.10.12. | Tedavi yönetimi..... | 25 |
| 1.4.10.12.1 | Gözlük kullanımı..... | 25 |
| 1.4.10.12.2 | Vitamin tedavisi..... | 26 |
| 1.4.10.12.3 | Komplikasyonların tedavisi..... | 26 |
| 1.4.10.12.4 | Az gören hastaların rehabilitasyonu | 27 |
| 1.4.10.12.5 | Yeni tedavi modaliteleri..... | 27 |
| 1.4.10.13. | Görme prognozu | 28 |
| 1.5. | GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ | 29 |
| 1.5.1. | Optik Koherens Tomografi (OKT)..... | 29 |
| 1.5.1.1. | Çalışma Prensibi | 29 |
| 1.5.2. | Sirius ön segment analiz sistemi | 30 |
| 2. | GEREÇ VE YÖNTEM | 32 |
| 3. | BULGULAR..... | 35 |
| 4. | TARTIŞMA..... | 48 |
| 5. | SONUÇLAR | 56 |
| 6. | ÖZET..... | 58 |
| 7. | SUMMARY..... | 60 |
| 8. | KAYNAKLAR..... | 62 |

TABLolar

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet oranları..... | 35 |
| Tablo 2. Retinitis Pigmentosa hastalarında lens muayene sonuçları..... | 36 |
| Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda her iki göz GİB ortalama değerleri ve karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda her iki göz EDGK ortalama değerleri ve karşılaştırılması | 37 |
| Tablo 5. Hasta grubunun görme keskinliklerine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta değerlendirilmesi | 37 |
| Tablo 6. Hasta grubunda fundus muayene bulgularının yüzde olarak dağılımı ... | 38 |
| Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda ortalama SMK değerleri | 38 |
| Tablo 8. Retinitis Pigmentosa hasta grubunda KMÖ ve ERM oranları | 39 |
| Tablo9. Makula kalınlık değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması | 42 |
| Tablo 10. Hasta ve kontrol grubundaki retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ortalama değerleri | 43 |
| Tablo 11. Ortalama RSLT değerlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması | 45 |
| Tablo12. Hasta ve kontrol grubundaki santral kornea kalınlıkları (SKK) ortalama değerleri | 46 |
| Tablo13. Kornea kalınlıkları ile göz içi basıncı ve sferik eşdeğerlerin karşılaştırılması | 46 |
| Tablo14. Retinitis Pigmentosa hastalarının kemik spikülü ve optik disk solukluğu yönünden hafif/orta/ağır olarak sınıflandırılması, bunların sayı ve oranları..... | 47 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Gözün anatomik yapısı (1) | 2 |
| Şekil 2. Retinanın histolojik kesiti (8) | 3 |
| Şekil 3. Retinanın gelişimi (9) | 3 |
| Şekil 4. Rod ve kon hücreleri (16) | 5 |
| Şekil 5. Fotoreseptör hücrelerin bölümleri (rod ve kon) (16) | 5 |
| Şekil 6. Retinanın tabakaları ve hücrelerin anatomik dağılımı (8) | 7 |
| Şekil 7. Normal olguda ve RP'de çekilen ERG kaydı (31) | 13 |
| Şekil 8. Retinitis pigmentosa olan hastanın fundusu, erken evre | 14 |
| Şekil 9. Retinitis pigmentosa olan hastanın fundusu, orta evre | 15 |
| Şekil 10. Retinitis pigmentosa olan hastanın fundusu, son evre | 16 |
| Şekil 11. Bir spektral-alan OKT kurulumunun şematik resmi. Kısaltmalar: ışın bölücü (BS), ayna (M), Galvano-tarayıcı ayna (GM), difraktif ızgara (DG), şarj kombine cihaz çizgi kamera (CCD) (98, 99) | 30 |
| Şekil 12. Placido disk ve sirius cihazı (101) | 31 |
| Şekil 13. Topografide elde edilebilecek haritalar | 31 |
| Şekil 14. ETDRS nin belirlediği 3 konsantrik katman ve 9 maküler sektörün sağ gözdeki görünümü (102) | 33 |
| Şekil 15. Retinitis Pigmentosa hastamızın SD - OKT görünümü | 39 |
| Şekil 16. Kistoid maküler ödemi olan RP hastamızın SD - OKT görünümü | 39 |
| Şekil 17. Epiretinal membranı olan RP hastamızın SD - OKT görünümü | 39 |
| Şekil 18. Optik koherens tomografi yardımıyla makulanın kadranlarına ayrılması (103) | 40 |
| Şekil 19. Heidelberg SD-OKT yardımı ile RSLT ölçümü (Heidelberg Engineering Receives FDA Clearance to Market SPECTRALIS® OCT Glaucoma Module Premium Edition) | 43 |

KISALTMALAR ve SİMGELER

| | |
|---------------|--|
| Mm | : Mikrometre |
| mmHg | : Milimetre cıva |
| BDNF | : beyin türevi nörotrofik faktör |
| bFGF | : bazik fibroblast büyüme faktörü |
| CNTF | : Silyer nevtrofik faktör |
| c-GMP | : Siklik Guanozin Monofosfat |
| CRD | : Kon-Rod Distrofisi |
| D | : Diyoptri |
| DHA | : Dokosaheksaenoik Asit |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| EDGK | : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği |
| ERM | : Epiretinal Membran |
| EOG | : Elektrokulogram |
| ERG | : Elektoretinogram |
| ETDRS | : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması) |
| FD-OKT | : Fourier Domain Optik Koherens Tomografi |
| GDNF | : glial türev nörotrofik faktör |
| GİB | : Göz İçi Basınç |
| GK | : Görme Keskinliği |
| KMÖ | : Kistoid Makuler Ödem |
| LCA | : Leber'in konjenital amorozisi |
| MAR | : Minimum Angle Of Resolution |
| mRNA | : messenger Ribonükleik asit |
| OD | : Otozomal dominant |
| ODRP | : Otozomal Dominant Retinitis Pigmentosa |
| OKT | : Optik Koherens Tomografi |
| OR | : Otozomal resesif |
| ORRP | : Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa |
| PSK | : Posterior Subkapsüler Katarakt |

| | |
|---------------|--|
| RP | : Retinitis Pigmentosa |
| RPE | : Retina pigment epiteli |
| RSLT | : Retina Sinir Lifi Tabakası |
| SD-OKT | : Spektral Domain Optik Koherens Tomografi |
| SE | : Sferik Eşdeğer |
| SKK | : Santral Kornea Kalınlığı |
| SMK | : Santral Makula Kalınlığı |
| TD-OKT | : Time Domain Optik Koherens Tomografi |
| XBRP | : X'e bağlı Retinitis Pigmentosa |
| X-LR | : X'e bağlı resesif |
| VMT | : Vitreomakuler Traksiyon |

GİRİŞ VE AMAÇ

Görme, ışık ile beynin embriyolojik uzantısı olan nöral retinanın etkileşimi sonucu oluşan bilginin optik sinir ile beyne (görme korteksine) gönderilmesini içeren karmaşık bir olaydır (1, 2).

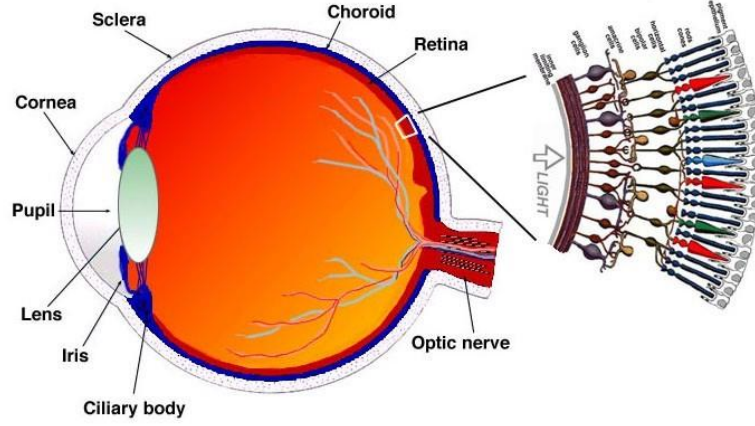
İnsan gözü üç embriyonik tabakadan meydana gelmektedir. Bu tabakalardan birisi olan retina; nöral retina ve retina pigment epiteli (RPE) olmak üzere iki kısımdan oluşur. RPE; fotoreseptör hücreleri ile koryokapillaris tabakası arasındaki özelleşmiş epitel hücreleridir. Işık farklı retinal hücrelerde nörokimyasal sinyallerle beyne gönderilmek üzere elektrik sinyallerine çevrilmektedir. Birinci ve en önemli bileşenlerden biri olan fototransdüksiyon kaskadı, fotoreseptör hücrelerinin ışık duyarlılığını sürdüren bir biyokimyasal olaydır. Fototransdüksiyon kaskadında rol oynayan proteinler hem RPE'de hem de fotoreseptörlerde bulunmaktadır. Retinal doku özellikle fotoreseptörlerden dolayı metabolik olarak çok aktif olduğundan fonksiyonları için yeterli oksijen desteğine çok duyarlıdır. Retinaya oksijen desteği için sistemik kan basıncı, hemoglobün içeriği, lokal damar bütünlüğü, göz içi basıncı ve lokal otoregülatuar mekanizmalar optimal düzeyde tutulmalıdır (3).

Retinitis Pigmentosa, fotoreseptör hücreler ve RPE fonksiyonlarına etki eden çeşitli genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak, bu hücrelerde fonksiyon kaybına yol açan kalıtsal dejeneratif bir retinal hastalıktır (4,5,6). Retinitis Pigmentosa hastalarında genlerde meydana gelen mutasyonların ne şekilde apoptozise yol açtığı hala tam olarak aydınlatılamamıştır (6,7).

Bu çalışmada RP hastalarının klinik ve demografik özelliklerini detaylı olarak sunmayı amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

Göz ışığa duyarlı (fotosensitif) kompleks bir organdır. Gözün en önemli 3 tabakası; sklera, koroid ve retina'dır (Şekil 1).

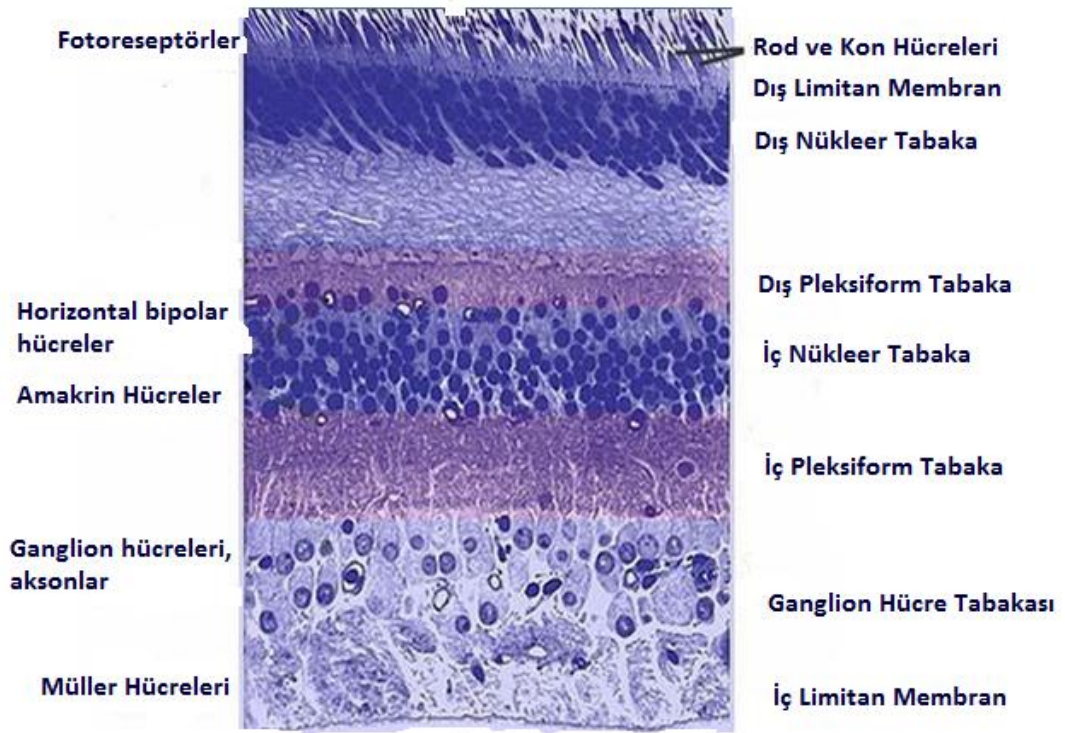


Şekil 1. Gözün anatomik yapısı (1)

1.1. RETINA

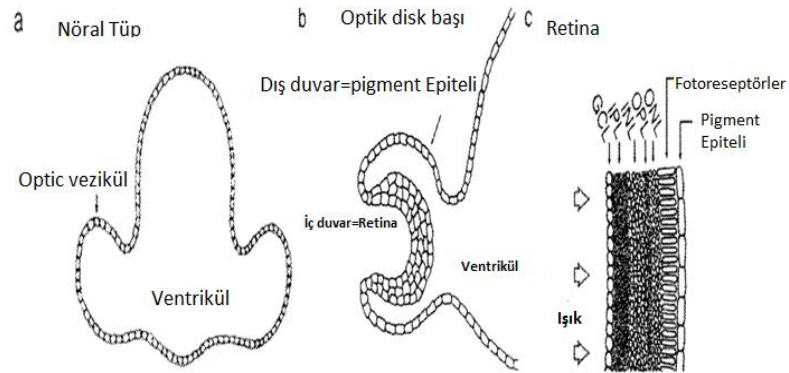
Retina koroidden bruch membranı ile ayrılmakta ve dıştan içe doğru histolojik olarak on tabaka içermektedir (Şekil 2).

1. Retina pigment epiteli
2. Fotoreseptör hücreler (kon ve rod)
3. Dış limitan membran
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Gangliyon hücre tabakası
9. Sinir lifi tabakası
10. İç limitan membran



Şekil 2. Retinanın histolojik kesiti (8)

Retina gözün en iç tabakasında, embriyolojik gelişim sırasında optik vezikül invajinasyonu ile oluşan iki katlı yapıdır (Şekil 3). İçte nörosensöryel tabaka, dışta RPE tabakası bulunmaktadır. Bu iki tabaka arasında yapışıklık bulunmamakta ve "subretinal alan" adını almaktadır. Patolojik durumlarda bu iki tabaka ayrılıp dekolman oluşturabilmektedir (10).



Şekil 3. Retinanın gelişimi (9)

1.1.1. Retina Pigment Epiteli (RPE)

Retina pigment epiteli küboidal, tek sıralı 4- 6 milyon hücre içermektedir. Bu hücreler koroidin bruch membranına yapışıktır ve melanin pigmenti içerir. Hücreler arasında zonula okludens denilen sıkı bağlantılar bulunmaktadır. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engelleyerek ikinci kan – retina bariyerini oluşturmaktadır (11).

Retina pigment epiteline ismini veren; melanozom adlı sitoplazmik granüllerde bulunan melanin pigmentidir. Melanin pigmenti yaşla birlikte parçalanarak sayısı azalır; bu nedenle yaşlı insanlarda fundus daha az pigmentedir. Melanin pigmentinin gözdeki rolü tartışmalıdır. Melanin pigmenti ışığın göz içinde minimal dağılmasını sağlarken; fotoreseptörlerde gerçekleşen fotokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan ısıyı emerek termostat görevi de yapmaktadır (12).

Diğer RPE pigmenti olan lipofuksin ise ışık veya oksidasyon nedeniyle hasarlanmış membran lipid kalıntılarıdır. Yaşlanmayla birlikte lipofuksin birikimi RPE tabakası üzerine olumsuz etki ile RPE atrofisi ve koroidal neovaskülarizasyona neden olabilmektedir (12).

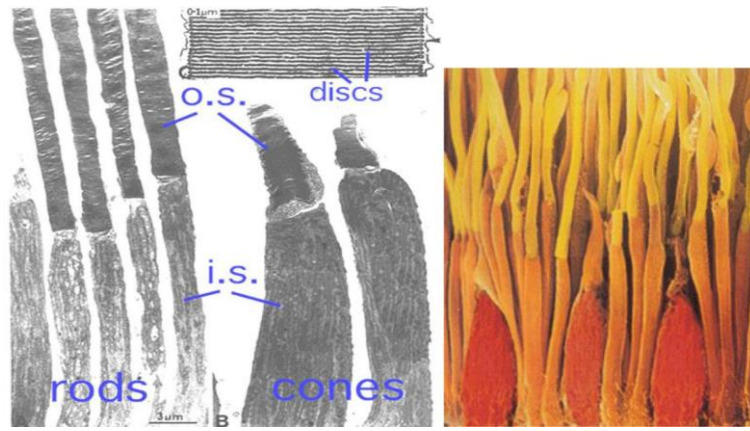
Retina pigment epitel hücrelerinin boyutları anatomik lokalizasyona bağlı olarak farklıdır; makuladaki hücreler daha küçük iken, periferdeki hücreler daha geniştir (13). Her bir RPE hücresine karşılık ortalama 45 adet fotoreseptör hücresi mevcuttur (14).

Retina pigment epiteli, fotoreseptör fonksiyonunda oldukça önemlidir. Fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerini oluşturan diskler tabanda sürekli yenilenmekte, dışta pigment epiteline doğru ilerleyerek fagosite edilmekte ve koryokapiller ağına geçerek kan yoluyla atılmaktadır. Ayrıca RPE koryokapiller ağıdaki oksijeni fotoreseptörlere aktarmaktadır. RPE'nin iç yüzündeki mikrovillusların oluşturduğu anatomik yapışıklığın yanısıra, pigment epitelinin pompa fonksiyonu ve metabolik aktiviteleri nedeniyle RPE nörosensoryel retina yapışık kalmaktadır (15). Ekstrasellüler matriks içinde laminin ve fibronektin gibi adezyon moleküllerinin bulunmaması ve anatomik bağlantının

olmaması nedeni ile patolojik durumlarda sensöriyel tabaka retina pigment epitelinden kolayca ayrılabilir.

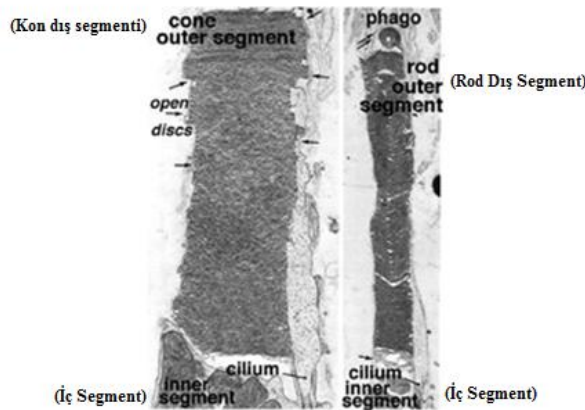
1.1.2. Fotreseptör Hücreler (Kon ve Rod)

Fotreseptör hücrelerin kon ve rod olmak üzere iki tipi mevcuttur. Rodlar karanlıkta, konlar ise aydınlıkta aktiftir. Retina merkezinde hiç rod hücresi bulunmazken; konlar, en yüksek oranda bulunmaktadır. Konların dış bölümü koni şeklinde iken genel olarak rodlar konlardan daha dar ve uzundur (Şekil 4).



Şekil 4. Rod ve kon hücreleri (16)

Bir fotoreseptör hücresi dış segment, iç segment, çekirdek ve sinaptik gövde olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. Fotreseptör hücrelerin bölümleri (rod ve kon) (16)

Rod hücreleri ve kon hücreleri farklı fonksiyonlara sahiptir. Konlar renk ayrımı, görme keskinliğinden sorumlu iken, rodler karanlıkta görmeden sorumludurlar.

1.1.3. Dış Limitan Membran

Gerçek bir membran olmamakla birlikte fotoreseptör iç segmenti ve müller destek hücrelerinin dış uzantıları arasındaki bağdan meydana gelmektedir.

1.1.4. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptör hücrelerinin çekirdekleri bulunur.

1.1.5. Dış Pleksiform Tabaka

Fotoreseptör, bipolar, horizontal ve amakrin hücreler arasındaki sinapsların oluşturduğu tabakadır.

1.1.6. İç Nükleer Tabaka

Horizontal, amakrin, bipolar ve müller hücrelerinin çekirdekleri bulunmaktadır.

1.1.7. İç Pleksiform Tabaka

Retinal gangliyon hücrelerinin iç içe geçmiş dendritleri ve iç nükleer tabakanın hücrelerinden oluşan yoğun fibril bir retikülünden oluşan retinanın bir alanıdır. Bu retikulum içerisinde bazen dallanmış spongioblastlar gömülüdür (17).

1.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası

Bu tabakada gangliyon hücrelerinin gövdeleri bulunur.

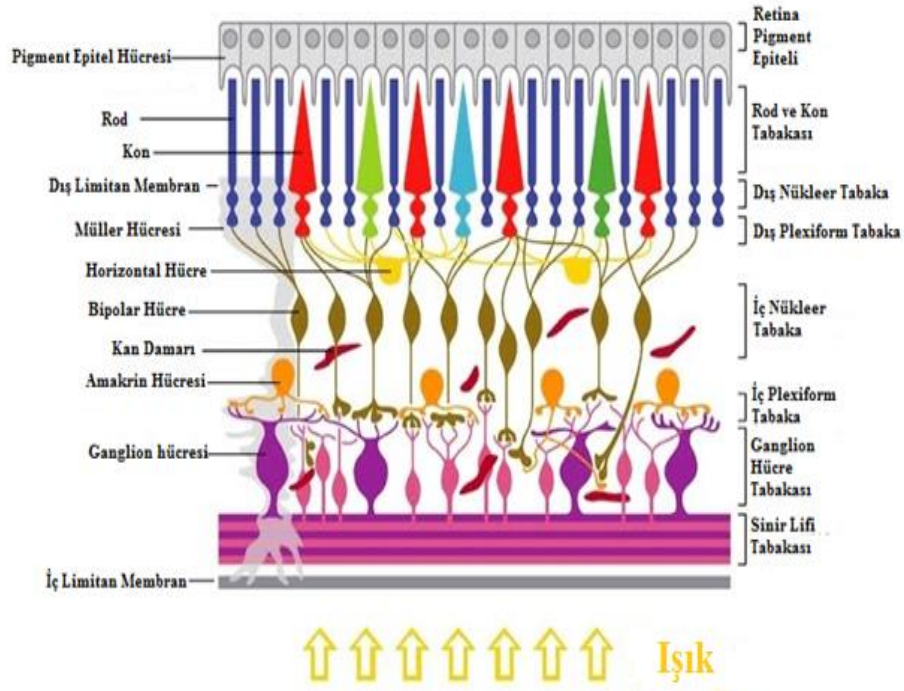
1.1.9. Sinir Lifli Tabakası

Gangliyon hücrelerinin myelinsiz aksonları sinir lifi tabakasını oluşturmaktadır.

1.1.10. İç Limitan Membran

Retinayı vitreustan ayıran tabakadır.

Retinanın histolojik tabakaları ve retinal hücrelerin anatomik dağılımı şekil 6'da detaylı olarak gösterilmiştir.



Şekil 6. Retinanın tabakaları ve hücrelerin anatomik dağılımı (8)

1.2. RETİNANIN KANLANMASI

Koroid ve santral retinal arter kanlanmada en önemli 2 yapıdır. Retinanın 1/3 dış kısmı koroidal dolaşımdan; retinanın geri kalan 2/3 iç kısmı ise santral retinal arterden beslenmektedir. Damarlardaki endotelial hücrelerin etrafında birbirleriyle sıkı bağlantı yapan perisit hücreleri bulunurken bu hücreler kan - retina bariyerini oluşturmaktadır (8).

1.3. KAN – RETİNA BARIYERİ

Retinanın sistemik dolaşımdan ayrılmasını sağlayan iki bariyer;

1. RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan meydana gelen dış bariyer

2. Retinal kapillerlerde bulunan endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan oluşan iç bariyer

1.4. FOTORESEPTÖR DİSTROFİLERİ

Kon hücrelerinin fonksiyonunu etkileyen, konjenital ya da daha geç başlangıçlı dejenerasyon ile seyreden çok sayıda alt tipi bulunmaktadır (18).

1.4.1. Kon Distrofisi

Doğuştan olmayan ve genetik kalıtımla ilgili kon hücrelerinin disfonksiyonuna verilen isimdir (19). Kon hücrelerinin konjenital yokluğu ile karşımıza çıkan iki alt tipi vardır. Birincisi rod monokromatizmi (Otozomal Resesif - OR) iken, ikincisi ise kon monokromatizmidir (X'e bağlı resesif - X - LR, OR). Konjenital olmayan progresif kon hücrelerinin distrofileri ise OR, Otozomal dominant - OD, X - LR olmak üzere kalıtılmaktadır (18).

1.4.2. Kon Disfonksiyon Sendromları

Sebebi bilinmeyen kon hücrelerinin dejenerasyonları için kon disfonksiyonu terimi kullanılmaktadır (19). Goodman ve ark. kon disfonksiyon sendromlarını 7 başlık altında toplamıştır:

1. Konjenital renk görme bozuklukları (Görme düzeyi normal) Diskromatopsiler - Döteranopi (Yeşil) - Protanopi (Kırmızı) - Tritanopi (Mavi)
2. Konjenital tam renk körlüğü (Görme düzeyi normal) Kon Monokromatopsi
3. Konjenital kısmi renk körlüğü (Görme düzeyi subnormal) Kısmi akromatopsi
4. Konjenital tam renk körlüğü (Görme düzeyi çok düşük) Tam akromatopsi veya Rod Monokromatopsi
5. İlerleyici Kon Dejenerasyonu
6. Diffüz Kon - Rod Yokluğu (Kon - ağırlıklı)
7. Diffüz Kon - Rod Yokluğu (Rod - ağırlıklı) RP

1.4.3. Kon Reseptörlerinin Konjenital Yokluğu - Rod Monokromatizmi

Akromatopsi veya rod monokromatizmi; retinal koni fonksiyonunun total veya parsiyel yokluğuyla karakterize, progresif olmayan bir konjenital, herediter retina hastalığıdır (20). Hastalar, doğuştan itibaren kon disfonksiyonu bulguları gösterirler. Hastalık OR veya X'e bağlı olarak geçebilmektedir. OR kalıtım gösteren olguların 2. kromozoma (2q 11) bağlantı gösterdikleri ve genetik defektin CNGA3 genindeki mutasyonlar olduğu tespit edilmiştir (21). Rod Monokromatizmi tipik veya atipik formda bulunabilir. Tipik formu ise kendini komplet veya inkomplet şekilde gösterebilir. Komplet tipin prevalansı 3/100.000 düzeyindedir (22). Kalıtım şekli OR'tir ve total renk körlüğüne yol açar. Hastalık için kullanılan "monokromat" terimi, hastanın tüm renkleri grinin tonları şeklinde gördüğü anlamındadır. Olgularda doğumdan itibaren az görme, fotofobi ve nistagmus ortaya çıkar. Görme keskinliği 0,1 seviyesindedir. Hastalığı tanımlamak için "hemeralopia (gündüz körlüğü)" terimi kullanılır. Çünkü, hastalar karanlıkta daha iyi görürler. Işık reaksiyonları yavaştır veya paradoksik pupil cevabı görülebilir. Yüksek hipermetropi sıktır ve fundusları normaldir. ERG tanıda çok önemlidir; fotopik ERG'de cevap yokken, skotopik ERG'leri normal veya minimal subnormaldir (22). Histopatolojik olarak, foveada koniler mevcuttur ancak morfolojik olarak anormaldir. Ekstrafoveal konilerin sayısı ise belirgin olarak azalmıştır. Rodlar ise normaldir (23).

1.4.4. Kon Fonksiyonun Konjenital Yokluğu - Kon Monokromatizmi

Klinikte çok farklı şekilde karşımıza çıkan bu hastalıkta; üç tip kon fotoreseptöründen iki tanesi ya sayıca çok azalmıştır ya da hiç bulunmamaktadır.

1.4.4.1. Mavi Kon Monokromatizmi

X'e bağlı kalıtım paterni gösteren bu hastalarda da nistagmus, fotofobi başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkabilmekte; görme keskinliği genellikle 0.2 - 0.3 düzeyinde seyredirken miyopi genellikle tabloya eşlik etmektedir. Hastalığın patolojik özellikleri tam olarak anlaşılamamıştır; bazı çalışmalarda mavi konların foveada bulunduğu gösterilmiştir (24). Tek bir kırmızı veya

kırmızı-yeşil hibrid opsin genindeki ya da her ikisindeki mutasyonlardan ya da X kromozomu üzerindeki bitişik delesyonlardan kaynaklanmaktadır (25). ERG’de normal bir rod cevabı izlenirken, kon cevabı genellikle yoktur (26).

1.4.4.2. Kırmızı veya Yeşil Kon Monokromatizmi

Bu hastalarda görme keskinliği ve ERG’deki kon cevapları normaldir.

1.4.5. Konjenital Olmayan Progresif Kon Distrofileri - Herediter

Progresif kon distrofileri genellikle çocukluk çağı sonrası ya da erken erişkinlik döneminde tanı almaktadır (27). İlerleyen yaşlarda görme keskinliği giderek azalırken, renkli görme bozukluğu, santral skotom görülebilmektedir. Başlangıç döneminde fundus bulguları normal olmakla birlikte, ileri yaşlarda makülada RPE atrofisi ve tipik öküz gözü makulopati görünümü oluşabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda X’e bağlı alt tipinde retinada altın rengi parlama olduğu bildirilmiştir (28). ERG’de tipik olarak fotopik cevap kaybolmuş ya da belirgin azalmıştır. Elektrookulogram (EOG) normal veya subnormaldir.

1.4.6. Kon - Rod Distrofileri

Genellikle çocukluk çağında gece görme zorluğu, renkli görmede bozulma, görme alanında daralma görülen bu hastalarda fotoreseptörler ile birlikte RPE hücreleri de etkilenmektedir. ERG’de ise hem kon, hem de rod hücrelerinde tipik olarak fonksiyon bozukluğu izlenmektedir (29).

1.4.7. Kon - Rod Distrofisi - Santral (Inverse - Ters) Retinitis Pigmentosa

Ters veya santral RP maküladaki sinir hücrelerinde dejenerasyonla gelişir. Azalmış bir rod fonksiyonu varlığında bilateral ve genellikle simetrik olarak kon fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Maküla dejenerasyonuna bağlı olarak merkezi görme kaybı olan kişiler okuma, yüzleri ve nesnelere tanımada güçlük çekerler. Bilinen bir tedavisi yoktur.

1.4.8. Leber'in Konjental Amorozisi (LCA)

Doğumda var olan ileri derecede görme bozukluğu ile ilişkilidir ve rod, kon ya da her ikisinin baskın hastalığı olarak görülür. Nistagmus, zayıf ışık fiksasyonu ve reaktivitesi, görme keskinliğinin 1/20'den düşük olması ve düz ERG hastalığın temel bulgularıdır. Erken başlangıçlı CRD ile ayırıcı tanı zor olabilir, çünkü her iki hastalık da aynı klinik bulguları paylaşmaktadır. Görme kaybının dramatik olarak kötüleşmesinden önceki birkaç yıllık süre hastalığın LCA yerine CRD olarak sınıflandırılmasını sağlayacaktır.

1.4.9. Konjenital Durağan Gece Körlüğü

Azalmış görme keskinliği, progresif olmayan gece körlüğü, miyopi, nistagmus ve strabismus ile erken yaşta başlangıç görülür. Fundus muayenesinde çeşitli anormallikler görülebilir. ERG ile ölçülen fotoreseptör fonksiyonu, rod işlevi yokluğunu veya eksik rod ve kon disfonksiyonunu gösterebilir. Mutasyonların tanımlandığı 11 gen vardır.

1.4.10. Retinitis Pigmentosa

Retinitis pigmentosa (RP), fotoreseptör kaybı ve retinal pigment birikimleri ile ortaya çıkan santral retinanın nispeten korunması ile karakterize pigmente retinopatiler grubuna ait bir hastalıktır. Retinitis pigmentosa olgularının çoğunda primer olarak rodlarda dejenerasyon izlenmekte, ilerleyen dönemlerde konlarda da etkilenme görülmektedir. Bu nedenle, tipik RP aynı zamanda, fotoreseptör rodların konilerden daha fazla etkilendiği bir rod - kon distrofisi olarak tanımlanmaktadır. Bu fotoreseptör tutulum dizisi neden hastaların başlangıçta gece körlüğü yaşadığını, sonraki yaşamında diüurnal koşullarda görme bozukluğu çektiğini açıklamaktadır (30).

Hereditör göz hastalıkları içerisinde en sık görülen hastalık grubunu oluşturmaktadır. İlk defa 1855'te Donders tarafından tanımlanmıştır. Tipik RP diffüz, genellikle bilateral ve simetrik olmakla birlikte hastalığın ortaya çıktığı yaş, ilerleme hızı, görme kaybının miktarı ve eşlik eden diğer özellikler sıklıkla kalıtım şekliyle ilişkilidir.

1.4.10.1. Teşhis kriterleri

1.4.10.1.1 Belirtiler

- Gece körlüğü (niktalopi) en erken semptomdur.
- Fotofobi daha sonra belirir.
- Görme keskinliği erken ve orta aşamalarda korunur.

1.4.10.1.2 Görme alanı

- Periferik görme kayıpları
- Halka şeklinde skotom
- Tünel görüş

1.4.10.1.3 Fundus

- Başlangıçta periferik retinadaki kemik spikülü benzeri pigmenter depozitler
- Retinal damarların atenüasyonu
- Optik diskin mumsu solukluğu
- Çeşitli derecelerde retinal atrofi

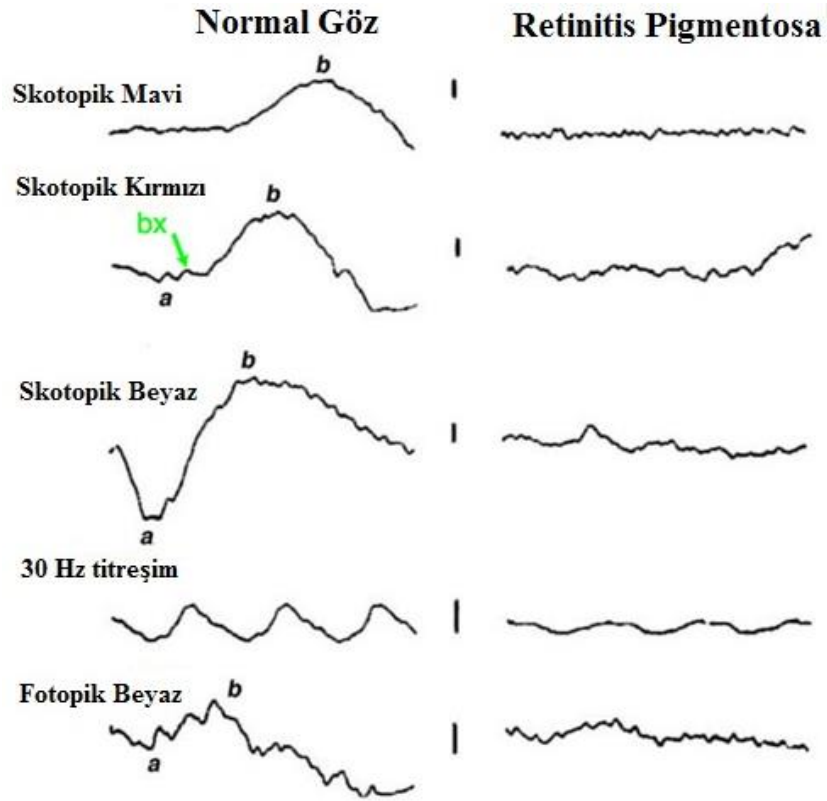
1.4.10.1.4 Diğer bulgular

- Optik disk druzeni (Normal bireylere nazaran daha yaygındır.)
- Açık açılı glokom
- Posterior subkapsüler katarakt
- Keratokonus
- Miyopi

- Vitreus değişiklikleri (Posterior vitreus dekolmanı ve intermedier üveit)

1.4.10.1.5 Elektroretinogram

- a ve b dalgasının amplitüdlerinde dramatik azalma (Şekil 7)
- Fotopik (konlar) sistem üzerinde skotopik sistem (rodlar) baskın



Şekil 7. Normal olguda ve RP'de çekilen ERG kaydı (31)

1.4.10.2. Epidemiyoloji

Sendromik olmayan RP'nin epidemiyolojik prevalansı yaklaşık 1 / 4000'dir (32-36). Dünyada 1,5-2 milyon, ülkemizde ise 15-20 bin kişiyi etkilediği düşünölmektedir. RP genellikle dekatlar boyunca gelişen uzun süreli bir hastalıktır. Hastalık seyri üç aşamaya ayrılabilir:

Erken evrede gece körlüğü genellikle başlıca semptomdur. Başlangıçta hafif gece körlüğü genellikle hastalar tarafından görmezden gelinir. Bu aşamada loş ışıkta periferik görme alanı kusurları olabilir. Özellikle aile öyküsü yokken (vakaların yaklaşık yarısı) bu dönemde tanı konulması zordur. Görme keskinliği normal veya subnormaldir. Fundus muayenesi başlangıçta normalken; retina arteriol atenüasyonu minimal ve optik disk normaldir (Şekil 8). Renkli görme normaldir. Elektoretinogram (ERG) anahtar testtir. Çoğu durumda, skotopik koşullarda baskın olan b dalgasında azalmış amplitüd gösterir. Bununla birlikte retinanın parsiyel etkilendiği durumlarda maksimum ERG amplitüdünde azalmayla birlikte ERG normal görünebilir.



Şekil 8. Retinitis pigmentosa olan hastanın fundusu, erken evre

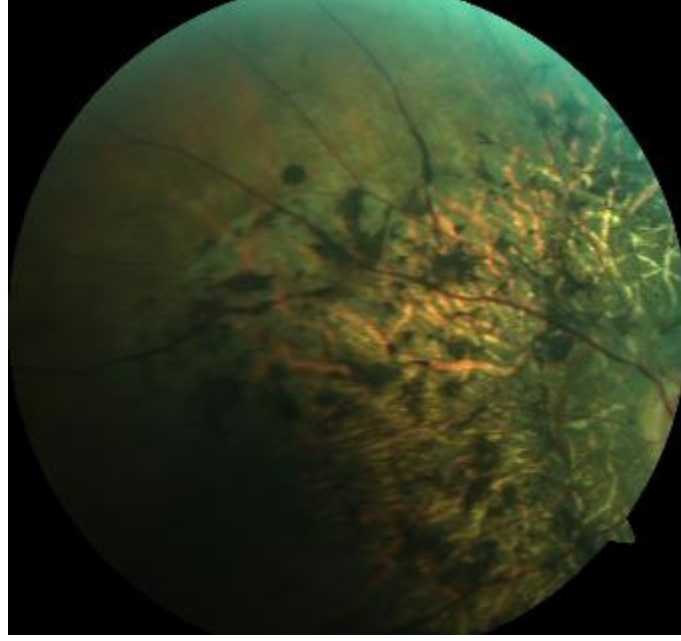
Orta evrede, klinik tablo tamamlanmıştır. Gece körlüğü daha belirginleşmeye başlar. Soluk renklere (özellikle mavi ve sarı) diskromatopsiye sık rastlanır. Buna ek olarak, hastalar özellikle dağınık ışık (beyaz bulutlu hava) varlığında fotofobik hale gelirler. Okumada karşılaşılan zorluklar, kısmen maküler tutulum (makula ödemi veya hafif foveomaküler atrofi) ve posterior subkapsüler katarakt nedeniyle azalmış görme keskinliğine bağlıdır. Fundus muayenesi orta periferde kemik spikülü benzeri pigment depozitleri varlığını ve retina atrofisini

ortaya koymaktadır. (Şekil 9) Retinal damarların daralması belirgindir ve optik disk orta derecede soluktur. Hafif maküla tutulumu sıktır. ERG genelde skotopik koşullarda kaydedilemez ve koni hücre tepkileri belirgin şekilde düşük voltajlıdır. Bu aşamada, yıllık muayenelere (görme keskinliği, ERG ve en önemlisi görme alanı testi) dayanan hastalık ilerleme oranının değerlendirilmesi zorunludur. Görme alanı testi, aşırı perifer ve maküler alana doğru genişleme eğilimi gösteren hafif periferik skotomları gösterir. Katarakt, genellikle optik merkezi bulanıklaştırır, maküler tutulum olduğunda bile alınmalıdır.



Şekil 9. Retinitis pigmentosa olan hastanın fundusu, orta evre

Son evrede, hastalar periferik görme kaybı (klasik tünel görüş) sonucunda, fiksasyon noktasının etrafında kalan birkaç görsel alanla kendi başlarına artık hareket edemezler. Yakın okumaları bozulur ve büyüteç gözlükler gereklidir. Fotofobi yoğundur. Fundus muayenesinde maküler alana ulaşan yaygın pigment depozitleri izlenirken damarlar incedir ve optik disk mumsu bir solukluğa sahiptir (Şekil 10). Floresein anjiyografi periferde ve ayrıca foveomaküler alanda koryoretinal atrofiyi gösterir. ERG kaydedilemez. Merkezi görme alanı kaybolduğunda okuma imkansız hale gelir. Genellikle, hastalar periferik görme alanından ışık almaya devam eder.



Şekil 10. Retinitis pigmentosa olan hastanın fundusu, son evre

1.4.10.3. Klinik formlar

Çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilen birçok sendromik olmayan RP formu vardır:

1.4.10.3.1 Başlangıç yaşı

Retinitis pigmentosa başlangıç yaşı tipik olarak bir hastanın görsel belirtileri bildirdiği yaştır ve erken çocukluktan erişkinliğe kadar değişebilir. Bireylerin görme kaybından haberdardığının değişkenliği nedeniyle semptomların başlama yaşı, hastalığın şiddetinin kesin olmayan bir ölçüsüdür ve fotoreseptör dejenerasyonunun ne zaman başladığına dair kısıtlı bilgi verebilir. ERG, fotoreseptör dejenerasyonunun yetişkinliğe kadar asemptomatik kaldığı hastalarda bile, 6 yaşından daha erken dönemde zaten mevcut olduğunu göstermektedir (37). Normal ERG'si olan 6 yaşından büyük bireylerin daha sonra tipik RP geliştirdiği bildirilmemiştir (37).

1.4.10.3.2 Fundus görünümü

Pigment depozit miktarı hastadan hastaya değişebilir ve mutlaka hastalığın ciddiyetini yansıtmaz. Yalnızca bir veya iki kadranın etkilendiği bölgesel veya sektörel formlar vardır (RHO, PRPF31 mutasyonları). Lezyonlar ayrıca maküla çevresinde (perisantral), optik diskte (parapapiller) veya çoğunlukla retinal venler boyunca (paravenöz) bir halka olarak lokalize olabilir. Bazı vakalarda, paraarterioler RPE korunması (CRB1 mutasyonları) vardır.

Retinitis punctata albescens'de (RLBP1 mutasyonları) olduğu gibi beyazımsı lekeler mevcut olabilir. Makula atrofisi, hastalığın orta evresinde (RDS ve CRX mutasyonları) oldukça belirgin olabilir.

1.4.10.3.3 Kalıtım modu

RP'de 3 temel kalıtım şekli tanımlanmıştır. Hastaların % 15 - 20'sinden otozomal dominant (ODRP) (prognozu en iyi) , % 20 - 25'inden otozomal resesif (ORRP) ve % 10 - 15'inden X'e bağlı geçiş (XBRP)(prognozu en kötü, en nadir) sorumlu iken aile hikayesinin olmadığı simpleks (izole, sporadik) grup hastaların % 40 - 55'ini (en sık) oluşturmaktadır. Her bir kalıtım şekli için de farklı genler tanımlanmıştır.

Otozomal dominant formlar bazı vakalar 50 yaşından sonra başlayıp şiddetli seyretmesine rağmen genellikle hafif formlardır. Genetik danışmanlıkta görünüşte sporadik hafif vakalarda otozomal baskınlığından her zaman şüphelenilmelidir.

Otozomal resesif formlar tipik olarak ilk dekat boyunca başlar, ancak bazı hafif formlarla karşılaşılabilir.

X'e bağlı formlar da erken başlar ve sıklıkla miyopi ile ilişkilendirilir. İletim resesif olmasına rağmen kalıtsal olarak etkilenen dişiler de bulunabilir.

Digenik formlar ROM1'deki heterozigot mutasyonların RDS'deki heterozigot mutasyonlar ile birliktelik gösterdiği nadir vakalar tanımlanmıştır. Bu formlar psödo - dominant bir paterne (1 / 4 risk) sahiptir.

1.4.10.4. Sendromik Retinitis Pigmentosa

Birçok sendrom, çeşitli pigmenter retinopatilerle ilişkilidir:

1.4.10.4.1 Sık sendromlar

- Usher sendromu: RP'nin sağırılık ile ilişkili olduğu, resesif hastalığı olan bireylerin yaklaşık % 20-40'ını (veya tüm olguların % 10-20'si) oluşturan en sık görülen sendromik formdur (38). En az 11 gendeki değişiklikler Usher sendromu'na neden olur; Bu genlerin bazılarında farklı mutasyonlar, tip I, II veya III hastalığa neden olur (39). Sağırılık, genellikle konjenital ve istikrarlıdır; derin (Tip 1) veya orta (tip 2) olabilir. Bazı durumlarda, sağırılık ilk dekatta ortaya çıkar ve aşamalı olarak kötüleşir (tip 3).
- Bardet Biedl sendromu: RP vakalarının % 5-6'sını oluşturmaktadır (40). Çocukluk çağı zihinsel geriliği veya hafif psikomotor gecikme, post -aksiyel polidaktili, hipogenitalizm, böbrek yetmezliği, obezite ile ilişkilidir. Vakaların yaklaşık % 70'ine neden olan on gen belirlenmiştir (41,42).

1.4.10.4.2 Daha az sıklıkta sendromlar

1.4.10.4.2.1 Böbrek anormallikleri

Senior Loken sendromu: Nefrofitizisle birlikte genellikle şiddetli RP ile ilişkilidir. Bu hastalığa nefrokistinleri kodlayan en az dört gen dahil edilmiştir (43).

Alport sendromu: Sağırılık ve ilerleyici nefrit klasik RP'den ziyade makula çevresindeki sarı lekeler ile ilişkilidir.

1.4.10.4.2.2 Dismorfik sendromlar

- Cohen sendromu: Kısa boy, mental retardasyon, uzun ve dar eller, nötropeni ile fasyal dismorfizmin (belirgin üst kesici dişlere) ile ilişkilidir.

Vezikül transportu ile ilgili bir proteini kodlayan gen (COH1) bu sendromla ilişkilidir (44).

- Jeune Sendromu: Torakal hipoplazi, brakidaktili ve kronik nefrit ile ilişkilidir.
- Cockayne sendromu: Cücelik, progeria, mental retardasyon ve ince granüler lekeli retinopati ile karakterizedir.

1.4.10.4.2.3 Metabolik hastalıklar

- Homosistinüri ile metilmalonik asitüri: B12 vitaminini metabolize eden enzimlerdeki genetik kusurlar nedeniyle olur. Makula atrofisi, tuz - biber retinopatisi ve vasküler zayıflama ile seyreden nadir olgular mevcuttur.
- Abetalipoproteinemi (Bassen Kornzweig hastalığı): İlerleyici ataksi, steatore, plazma lipidlerinde azalma ve bazı olgularda retinitis punktata albescens'i andıran pigmenter retinopati ile karakterizedir.
- Bietti hastalığı: Fundus ve korneada karakteristik mikrokristalin birikintiler gösterir. Hastalar koryoretinal atrofiye ilerleyen progresif RP içerirler. Sitokrom P450'nin bir formunu kodlayan etken gen yakın zamanda keşfedildi (45).
- Sistinozis: Korneada tipik kristal depozitleri, ileri derecede fotofobik hastalarda pigmenter retinopati ve boy kısalığı ile kendini gösterir. Diğer vücut bölgelerinde sistin birikimi hipotiroidizm, diabetes mellitus ve böbrek yetmezliğine yol açar. Etken gen (CTNS), sistenin lizozomal transmembran transportunda rol alan bir proteini (sistinosin) kodlar (46).
- Mukopolisakkaridozlar: Yüz ve kemik değişiklikleri, mental retardasyon ve korneal bulanıklık ile karakterizedir.
- Zellweger (serebro - hepato - renal) sendrom.
- Hiperoksalüri tip I: Retinal atrofi görülür.
- Fundusta leopar lekeleri olan neonatal adrenolökodistrofi.

- İnfantil Refsum hastalığı: Fitanyik asit yüksekliği ve belirgin makula tutulumu ile pigmente retinopati ortaya çıkar.
- Erişkin refsum hastalığı: Fitanyoil - CoA hidroksilaz veya peroksin-7'yi kodlayan genin mutasyonu ile oluşur. Yüksek fitanyik asit, anosmi, sağırlık görülür.

1.4.10.4.2.4 Nörolojik hastalıklar

- Nöronal seroid lipofsinosis (Batten hastalığı): Mental retardasyon, nöbet, ataksi ve retinal dejenerasyon ile ilişkilidir. Retinal hastalık maküla tutulumu ile başlar (red-cherry spot) ve daha sonra periferik retina yayılır. CLN3 tarafından kodlanan protein lizozomlarda ve sinapslarda bulunur (47).
- Joubert sendromu: "Molar diş işareti" olarak adlandırılan serebellar vermis hipoplazisi ve serebral korteks kusurları, böbrek kistleri ve pigmenter retinopati gibi çeşitli gelişimsel bozuklukları içeren fenotipik olarak heterojen bir sendromdur. , Yaklaşık % 2'sinde NPHP1 etken gen olduğundan Senior Loken sendromuyla karışabilir. Yakın zamanda bir başka etken gen olan AHI1 keşfedilmiştir (48, 49).
- Otozomal dominant serebellar ataksi tip II: Genellikle granüler makula ile başlayan retinal hastalığı gösterir ve daha sonra retina içine yayılır. Transkripsiyon faktörü ataksin - 7'de trinükleotid genişlemelerinden dolayı oluşur (50).
- Miyotonik distrofi: Katarakt ve bazen pigmenter retinopati görülür.
- Hallervorden-Spatz sendromu: İlerleyici dizartri, demans, demir birikimi ve öküz gözü makulopati görülür.

1.4.10.5. Etkileyen genler

Retinitis Pigmentosa çoğu olguda mendelian tipi kalıtıma sahip genetik bozukluktur. Hastalığa karışan genlerin çoğu yalnızca bir kalıtım kalıbıyla bağlantılıdır. Mitokondrial DNA mutasyonları (51) ve RDS ve ROM1 genleri

içeren digenik diallelik kalıtım (52) nedeniyle bazı nadir RP olguları mevcuttur. Uniparental izodizomi ve inkomplet penetrans da tanımlanmıştır (53).

1990'da, RP'de yer alan ilk gen olan rodopsin tanımlanmıştır (54). Rod görsel pigmentini kodlar. O zamandan beri, birçok gendeki mutasyonların RP'ye neden olabileceği kanıtlanmıştır (55). 15 OD, 24 OR, 5 X - L kalıtım, sadece RDS ile digenizmde mutasyona uğramış olarak bulunan bir ROM1 olmak üzere sendromik olmayan RP'de 45 bilinen gen / lokus saptanmıştır. Klonlanmış genlerin dominant RP'nin yaklaşık % 50'sini, resesif RP'nin % 40'ını ve X bağlantılı RP'nin % 80'ini oluşturduğu ve daha birçok genin tanımlanması gerektiği düşünülmektedir (56).

1.4.10.6. Fotoreseptörlerin spesifiteleri

RP'nin genetik heterojenitesini, hastalığın oldukça homojen fenotipi ile korele etmek zordur. Fotoreseptörler (özellikle rodlar), düzenli çalışmak için yüksek oranda düzenlenmiş bir çevreye ihtiyaç duyar ve bu ortamın herhangi bir değişikliği bu hücreleri apoptoza yatkın hale getirebilir ve rod ve konileri kaybetmeye neden olabilir. Rodlar, görsel iletimin gerçekleştiği yüzlerce membran disk içeren çok uzatılmış bir dış segmente sahiptir. Diskler, özellikle rodopsin (rod başına $\sim 4 \times 10^7$ molekül) ve hücre iskelet proteinleri gibi büyük miktarlarda görsel transdüksiyon proteinleri içerir. Rod dış segmentinin tepe diskleri her gün retinal pigment epiteli (RPE) tarafından fagosite edilir ve bu durum, dış segmentin tabanındaki günlük disk sentezi ile telafi edilir. Bu durum, mRNA ve protein sentezinin yoğun bir aktivitesinin yanı sıra, rod iç bölümünden bağlantı silyumu boyunca rod dış segmentine kadar önemli bir protein dolaşımını gerektirir. Bu hücrel aktivite, yüksek miktarda mitokondri ve oksijen gerektiren önemli bir enerji tüketimi ve hücreyi oksidatif strese karşı koruyacak mekanizmalara neden olur.

1.4.10.7. Fotoreseptör hücre ölümünde olası ortak yollar

Rod dış segmentinin kaybedilmesi onun destabilize olmasına yol açan mutasyonlardan (hücre iskeleti veya dolaşım proteinlerinde mutasyonlar) kaynaklanabilir. Bu, fotoreseptör tabakasını önemli ölçüde kısaltacak ve

fotoreseptör hücre gövdesini yüksek oksijen basınç seviyelerine, dolayısıyla oksijen toksisitesine maruz bırakacaktır. Yüksek enerji talebi veya mRNA / protein sentezine cevap verme yeteneğinde azalmaya neden olan mutasyonlar, dış segmenti destabilize edebilir. Diğer mekanizmalar, defektif görsel transdüksiyon proteinlerinden ötürü veya aksine, görsel transdüksiyon kalıcı olarak aktive edildiğinde düşük kalsiyum nedeniyle cGMP kapılı kanalın kalıcı açılmasıyla kalsiyum toksisitesi veya metabolik tükenmesidir (57). Son olarak, disk fagositozu veya retinol metabolizması gibi kritik RPE işlevlerindeki değişiklikler fotoreseptör metabolizmasının ince dengesini bozabilir.

1.4.10.8. Teşhis yöntemleri

Klinik tanı gece körlüğü varlığı ve periferik görme alanı defektleri, fundus lezyonları, düşük ERG pikleri ve bu işaretlerin giderek kötüleşmesi üzerine kurulmuştur. Tam alan ERG özellikle hastalar asemptomatik olduğunda ve hastalığın erken evrelerinde normal fundus gösteriyorsa veya değişken penetrans ile otozomal dominant formlarda genellikle klinik bulgular (gece körlüğü) ortaya çıkmadan önce düşük voltaj izlendiğinden anahtar testtir. Tanı koymak için multifokal ERG ve EOG gerekli değildir.

Günümüzde hastalığın genetik heterojenliği nedeniyle düzenli olarak moleküler tanı yapılmamaktadır. Bununla birlikte, hızlı ve büyük ölçekli mutasyon tarama teknikleri geliştirilmekte ve birkaç laboratuvar en sık rastlanan genlerde mutasyon taramasını gerçekleştirmektedir:

RPGR, X - bağlantılı RP'nin % 55'ini ve sporadik RP'nin % 25'ini, tüm sendromik olmayan RP olgularının en az % 10'unu oluşturur.

RHO dominant sendromik olmayan RP olgularının % 15 ila % 20'sini oluşturur.

USH2A, Usher sendromlu olguların 1 / 3 ila 1 / 2 kadarını açıklayabilir ve resesif sendromik olmayan RP olgularının en az % 16'sını oluşturur (58).

Retinitis Pigmentosa'dan sorumlu şu anda bilinen genler vakaların % 50 - 60'ını oluşturur ve kısa bir süre içinde tek bir hasta DNA'sında birkaç genin ortaya çıkarılması mümkün olacaktır (59,60).

1.4.10.9. Ayırıcı tanı

Çeşitli durumlar RP'ye benzer:

1.4.10.9.1 Dejeneratif olmayan hastalıklarda gece körlüğü

Bu vakalarda, RP'nin tersine, hastalık zamanla gelişmemektedir.

- Konjenital sabit gece körlüğü: Otozomal formlarda semptomlar gece körlüğü ile sınırlıdır; X-linked formları sınırlı görme keskinliği ile ilişkilidir.
- Fundus albipunktatus: Fundusta ince beyaz depozitlerin görülebildiği nadir bir durumdur. Fundus görünümü retinitis punctata albescens'e benzerdir; ancak dejenerasyon belirtileri yoktur (retinal damarlarda daralma, retinal atrofi) (61).
- Vitamin A yoksunluğu sendromu: Gece körlüğü ile birlikte RP bulgularını taklit eder ve keratit ile ilişkilidir.

1.4.10.9.2 Gelişmeyen pigmenter retinopatiler

Fundus görünümü çoğunlukla tuz - biber pigmenter retinopati şeklindedir.

- Kızamıkçık (tuz - biber retinopati) veya sifiliz (psödoretinitis pigmentosa veya leopar deri retinopati) gibi konjenital enfeksiyonlar.
- Koroideremi, oküler albinizm gibi X - linked hastalık taşıyıcıları.
- Fotoreptörlerin progresif dejenerasyonu olmasına rağmen Kearns - Sayre sendromu gibi mitokondriyal hastalıklar.
- Fundusta karakteristik ayı benzeri ayak izleri ile gruplandırılmış retina pigment epiteli konjenital hipertrofisi.

1.4.10.9.3 Koroid distrofileri

Floresin anjiyografide floresans yokluğu ile kolayca tanınır.

- Koroideremi Rab Eskort Protein 1'i kodlayan mutasyonlardan ötürü oluşan X-linked bozukluktur.
- Ornitin aminotransferaz eksikliğinden dolayı çok nadir görülen otozomal resesif geçişli bir bozukluk olan gyrate atrofi.

1.4.10.9.4 Vitreoretinopatiler

Vitreus ve retinanın iç katmanları etkilenir.

- Retinoskizis: Son evre X - bağlı retinoskizisi maküler dejenerasyon ve periferik retinada sık pigmente lezyonlar nedeniyle RP'den ayırt etmek zordur.
- Herediter vitreoretinopatiler: En sık olanlar otozomal dominant durumlardır. Ailesel eksüdatif vitreoretinopati, Wagner hastalığı ve Stickler sendromu.
- İnflamatuvar göz hastalıkları: Birdshot koryoretinopati, serpijinöz retinopati, multifokal plakoid pigment epitelyopati, sarkoidoz.

1.4.10.9.5 Makülopatiler

Büyük, geniş makülopatileri son aşama RP'den ayırt etmek zor olabilir.

- Stargardt hastalığı.
- Bazı durumlarda minimal rod tutulumu ile ortaya çıkan kon distrofileri.
- Sorsby hastalığı.

1.4.10.9.6 Sekonder pigmenter değişiklikler

Çeşitli hastalıklar değişken hastalık seyriyle sekonder RP'ye neden olabilir.

- Tioridazin ve klorokin gibi ilaçlarla zehirlenme.

- İnflamasyon: Pars planit, Behçet hastalığı, sarkoidoz, subakut diffüz unilateral nöroretinit.
- Ağır gravidik toksemi sekeli, uveal efüzyon sendromu veya travma.
- Onkoserkiazis gibi paraziter enfeksiyonlar.

1.4.10.10. Genetik danışmanlık

Tanı konulduktan sonra, hastalar bilgilendirilmeli ve genetik danışma her zaman önerilmelidir.

1.4.10.11. Doğum öncesi tanı

Prenatal tanı (amniyosentez veya koryonik biyopsi) etik bir konuyu gündeme getirmektedir. Bu invaziv prenatal prosedürlerle ilişkili risklerin, hayatı tehdit edici olmayan bir hastalıkta haklı görülüp görülmeyeceği tartışmalıdır. Prenatal tanı özellikle erken başlangıçlı ve şiddetli RP bulunan, sorumlu genin tanımlandığı ailelerde yapılabilir.

1.4.10.12. Tedavi yönetimi

Halen, pigmenter retinopatilerin gelişimini durduran veya görmeyi eski haline getiren herhangi bir tedavi protokolü yoktur. Bununla birlikte, dejenerasyon sürecini yavaşlatmak, komplikasyonları tedavi etmek ve hastaların körlüğün sosyal ve psikolojik etkileri ile baş etmesine yardımcı olmak için çeşitli terapötik stratejiler bulunmaktadır.

1.4.10.12.1 Gözlük kullanımı

Bazı pigmenter retinopatili hastaların dış mekanda koyu renkli gözlük takmaları önerilmektedir. Sarı - turuncu gözlüğün fotofobiyi en aza indirdiği gösterilmiştir (62).

1.4.10.12.2 Vitamin tedavisi

Bazı çalışmalarda, günde 400 ünite E vitamininin yan etkileri olduğu halde, günde 15.000 ünite uzun süreli (5-12 yıl) vitamin A takviyesinin ERG amplitüdündeki kaybı yavaşlattığını gösterilmiştir (63). Başka bir çalışmada, hastalara vitamin A'ya ek olarak 1200 mg / gün dozunda dokosaheksaenoik asit (DHA) takviyesinin hastalığın prognozunu yavaşlattığı ancak bu yararlı etkinin 2 yıldan uzun sürmediği gösterilmiştir (64).

1.4.10.12.3 Komplikasyonların tedavisi

En sık görülen komplikasyonlar katarakt ve makuler ödemdir. Katarakt hastalığın gelişiminde genellikle orta evrede görülen posterior subkapsüler katarakttır. Katarakt yaygın olmamasına rağmen, merkezi konumu kalan santral görsel alanı bulanıklaştırır. Bu nedenle, katarakt görme azlığına neden olur ve fotofobi oluşturarak hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. İlerleyen dönemde cerrahi tedavi zorunluluk olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Makula ödemi ise sık görülmekte ve görme keskinliğinde azalmaya neden olmaktadır Makula ödeminin akut episodları asetazolamid sodyum gibi karbonik anhidraz inhibitörleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir Bununla birlikte, RP hastalarında makula ödemi çoğunlukla kroniktir ve bu tedavi ile düzelme yetersiz kalmaktadır (65,66)

Hafif inflamatuvar reaksiyonlar vitreusta sıklıkla görülür ve genellikle makula ödemi, floresein anjiyografide görülen vasküler difüzyon ve erken katarakt ile ilişkilidir. Bu reaksiyonlar spesifik bir tedavi gerektirmemekle birlikte, bazı olgular retina dekolmanı ve körlüğe neden olan periferik retinada (psödo Coats) büyük eksudalarla kendini gösterir. Bu son komplikasyon, CRB1 mutasyonlarına bağlı RP'de tekrar tekrar bulunmuştur (67). Eksüda rezorpsiyonu için kriyoterapi veya lazer tedavisi gerekebilir.

X-linked RP ile ilişkili miyopi, RP olmayan hastalar için olduğu gibi yönetim ve rutin muayeneler gerektirmektedir. Glokom RP ile ilişkili değildir,

ancak RP hastalarında artmış göz içi basıncı varlığı, görme alanının daha hızlı bozulmasını önlemek için dikkatle kontrol edilmelidir.

1.4.10.12.4 Az gören hastaların rehabilitasyonu

Hastalık süresince psikolojik yardıma ihtiyaç duyulmaktadır. Bu destek profesyoneller ya da destekleyici hasta dernekleri tarafından sağlanabilir. Hastalar rehabilitasyona yönlendirilmeli ve yeni mesleki beceriler edinmelidir (68).

1.4.10.12.5 Yeni tedavi modaliteleri

Gen tedavisi ile ilgili yaklaşımlar, ilişkili genlerin tanımlanmasını ve dolayısıyla etkili genotiplendirme yöntemlerinin bulunması ile hız kazanmaktadır. Hücre içindeki (fotoreseptör veya RPE) wild-tip cDNA ekspresyonunun hücre ölümünü önlemesine yönelik tedavi modalitelerinin yanısıra, mutasyona uğramış genin ekspresyonunun engellenmesi yönelik çalışmalar devam etmektedir (69-72).

Farmakolojik tedavi de ise kalsiyum kanal blokerleri birkaç RP hayvan modelinde denenmiştir, ancak başarı sınırlıdır (73,74). Bir çalışmada ise görsel siklus inhibitörlerinin kullanılmasının bir fare modelinde RPE'de lipofuksinin toksik birikimini yavaşlattığı gösterilmiştir (75,76). 9-cis retinal temininin LCA'nın bir RPE65 fare modelinde rod aktivitesini geri kazandırdığı gösterilmiştir (77). IMPDH1 kusurlarından dolayı RP'de nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) analogları temini de etkili olabileceği düşünülmektedir (78).

Murakami ve ark. görme kaybı olan hastalarda nekroza neden olan mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle birlikte, nekrozun kon hücresi ölümüyle sonuçlandığı bulgusu, bu hastalığın anlaşılmasına bir adım daha yaklaşıldığını ve daha da önemlisi, milyonlarca kişiye yeni terapiler verebilmesine olanak sağladığını bildirmişlerdir (79). Büyüme faktörleri ve anti apoptotik faktörlerle ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde; Siliyer nörotrofik faktör (CNTF), glial türev nörotrofik faktör (GDNF), kardiyotropin-1, beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi bazı büyüme faktörleri bazı hayvan modellerinde RP tedavisinde denenmiştir (80, 81). Ancak bu faktörlerin

retinal neovaskularizasyon ve katarakt gibi yan etkileri yanısıra, henüz bilinmeyen toksik mekanizma ile retinanın ERG cevabında bir düşüşe neden oldukları tespit edilmiştir (82,83). Ayrıca bazı hayvan modellerinde, anti - apoptotik faktörlerden bcl - 2 gen transferi ve caspase inhibitör peptidinin kullanımını fotoreseptör hücre ölümünü yavaşlattığı gösterilmiştir (84,85). Ölüm kaspazları sitoplazmik endonükleaz ve proteazları aktive eder, böylece nükleer ve hücre iskelet proteinleri azalır. Ölüm kaspazları; kaspaz - 3, kaspaz - 6 ve kaspaz - 7'ye yönelik yeni çalışmalar devam etmektedir (86).

Fotoreseptörlerin yerini alan mikrofotodiyot dizileri kullanılarak; retina, optik sinir veya görsel korteksi uyaran retinal protezlerle ilgili klinik çalışmalar ise günümüzdeki en popüler çalışmalardan bir tanesidir. Ayrıca hayvan modellerinde retinal hücreler, fotoreseptör katmanları, RPE greftleri veya tüm retinanın doku transplantasyonuna yönelik çalışmalar ve retina veya diğer dokulardan embriyonik veya erişkin kök hücreler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. (87,88)

1.4.10.13. Görme prognozu

Periferik görme alanı, görme keskinliği ve kontrast algılaması gibi çeşitli özelliklerin retinitis pigmentosa hastalarının görsel prognozunun belirlenmesinde ayrı ayrı önemi vardır. Görsel performansdaki azalma mutasyon tipi ve çevresel faktörleri de içeren hastadan hastaya değişen birçok parametreye bağlıdır (89). Hastalar için çok önemli bir endişe olsa da, hastalık prognozu ile ilgili soruna yönelik çok az çalışma yapılmıştır. Görsel performansdaki azalma oranı, geni ve mutasyon tipini ve diğer genetik ve çevresel faktörleri içeren birçok parametreye bağlıdır. Son zamanlarda perisantral RP'li hastalardaki hastalık seyrinin tipik RP ile olan hastalığa göre daha yavaş olduğu saptanmıştır. Optik Koherens Tomografi (OKT) gibi bazı tanı araçları görsel prognozu tahmin etmenize yardımcı olabilmektedir (90).

1.5. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

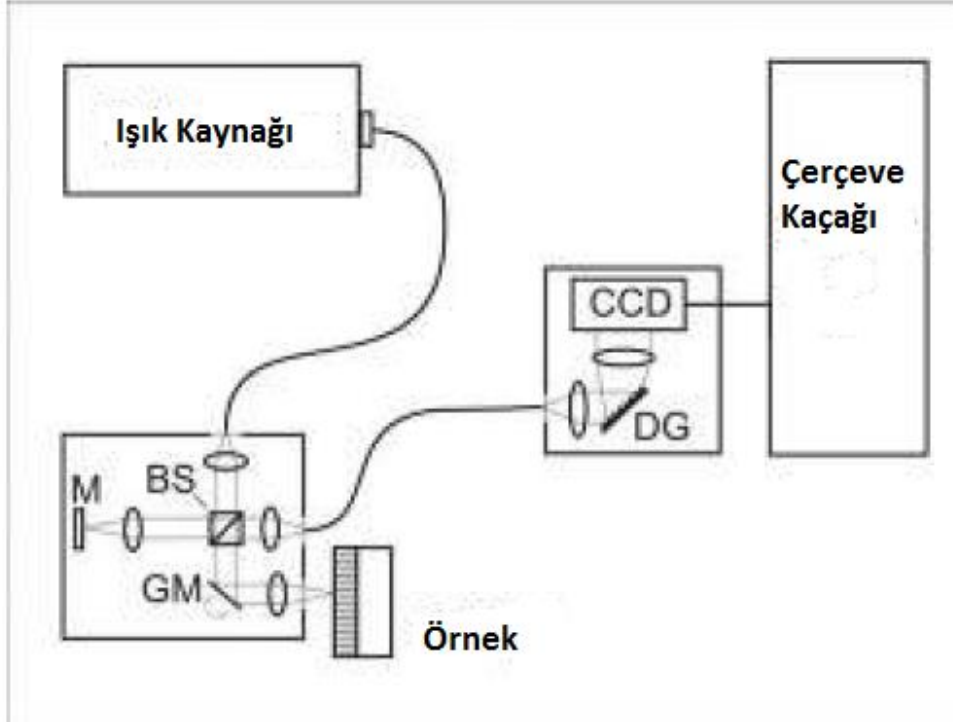
Retinitis Pigmentosa hastalığı tanı ve takibinde çalışmamızda başlıca görüntüleme yöntemi olarak Heidelberg Optik Koherens Tomografi (SD - OKT) ve Sirius korneal topografi sistemleri kullanıldı.

1.5.1. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT) yüksek çözünürlüklü noninvaziv görüntüleme için kullanılan yeni bir teknolojidir. OKT ölçüm prensibi, arayüzlerden geriye doğru yansıyan düşük koherensli ışık dağılımlarının interferometrik tespitine dayanmakta; koroidal damarlar, bruch membranı, RPE, dış limitan membran, dış pleksiform tabaka, iç pleksiform tabaka ve retina sinir lifi tabakasının (RSLT) yüksek çözünürlükte görüntülenmesine yardımcı olmaktadır (91 - 93). OKT başlangıçta insan retinasının görüntüsü için geliştirilmiştir ve biyolojik dokuların karakterize edilmesine yönelik uygulamalar için de kullanılmaktadır (94,95). OKT 'nin farklı alanlarda rapor edilen uygulamaları da bulunmaktadır (96). Günümüzde, Fourier domain OKT (FD - OKT) tekniği üstün ölçüm hassasiyeti ve yüksek ölçüm hızından dolayı kullanımını daha da yaygınlaştırmaktadır (97).

1.5.1.1. Çalışma Prensibi

Şekil 11'de, bir FD - OKT varyantını temsil eden spektrum-alan OKT gösterilmektedir (98,99). Spektrum bir ızgara spektrometre ile alınır ve k-uzayındaki spektrumun Fourier dönüşümünü hesaplayarak derinlik profili elde edilir. Duyarlılık kazancının FD - OKT sistemleri için TD - OKT muadillerine göre 20 dB'den fazla olduğu gösterilmiştir (100).



Şekil 11. Bir spektral-alan OKT kurulumunun şematik resmi. Kısaltmalar: ışın bölücü (BS), ayna (M), Galvano-tarayıcı ayna (GM), difraktif ızgara (DG), şarj kombine cihaz çizgi kamera (CCD) (98, 99).

1.5.2. Sirius ön segment analiz sistemi

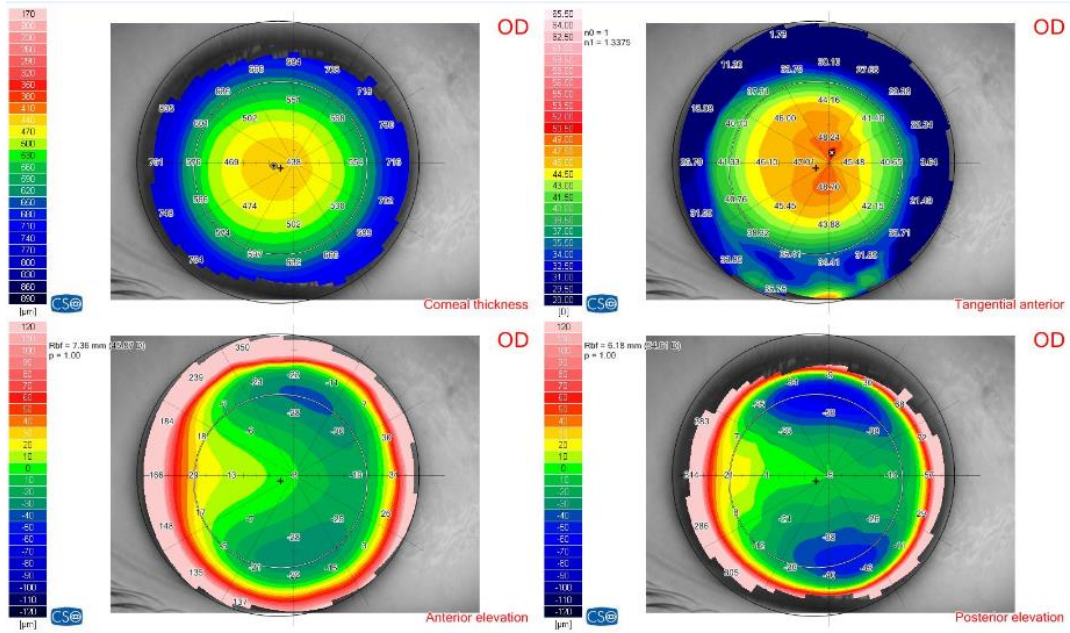
Korneal topografi, korneanın çeşitli şekil özelliklerinin detaylı değerlendirmemizi sağlamakta; korneal astigmatizmanın gösterilmesi, kornea patolojilerinin saptanması gibi durumlarda çok yararlı bir testtir. Topograf olarak koni placido disk sistemleri veya yarık tarama cihazları kullanılmaktadır. Placido disk sistemleri anterior kornea yüzeyinde bir dizi konsantrik halka yansıtır. (Şekil 12). Kornea şekli veya eğriliği halkalar üzerindeki binlerce nokta boyunca eğrilik diyoptrileri ile doğrudan ölçülür. Placido disk topografi sistemleri karmaşık algoritmalarla anterior eğrilik ölçümlerini yeniden yapılandırarak anterior korneal elevasyon verilerini türetirler. Yarık tarama veya elevasyon cihazları, zaman alan veya ışık temelli analiz yoluyla anterior ve posterior kornea elevasyonunu doğrudan ölçer. Bu cihazlar, ön ve arka korneal yüzeylerdeki çeşitli noktalarda elevasyon verilerini işler. Bu veriler daha sonra dioptrilerde anterior ve

posterior eğriliğe dönüştürülürken mikronlarda kornea kalınlığı veya pakimetriye dönüştürülür.



Şekil 12. Placido disk ve sirius cihazı (101)

Sirius korneal topografide elde edilebilecek haritalar kornea ön ve arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel kurvatür haritaları, refraktif güç haritaları, korneal kalınlık haritası, ön kamara derinlik haritası, korneal wavefront haritası, fark haritaları ve karşılaştırma haritaları olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 13).



Şekil 13. Topografide elde edilebilecek haritalar

2. GEREÇ VE YÖNTEM

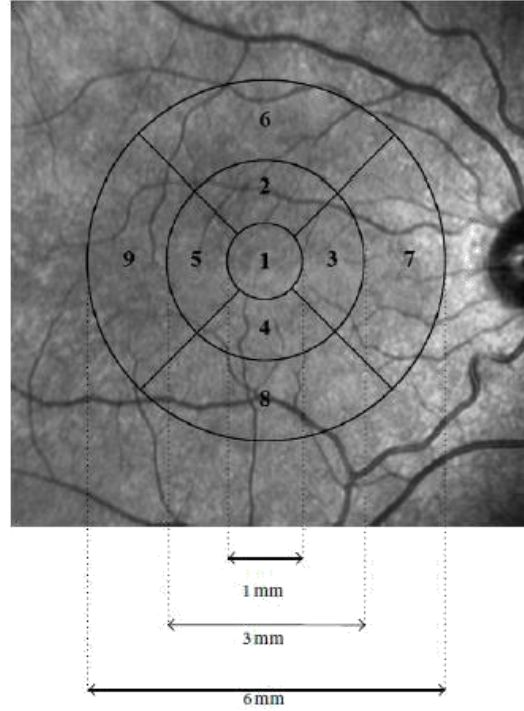
Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Nisan 2016 - Kasım 2016 tarihleri arasında yürütüldü. Göz hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri 92 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 92 olgunun 46 tanesi hasta grubunu oluştururken, kalan 46 tanesi ise kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Çalışmamız için Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alınmıştır. Tüm olgular çalışma konusunda detaylı olarak bilgilendirilerek, tüm olguların yazılı onamları alınmıştır.

Yaş, cinsiyet, sistemik hastalık hikayesi ve aile öyküsü, kullandığı ilaçlar her olgu için ayrı ayrı kaydedildi. Tüm hastalara detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK) ETDRS eşeli (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) ile ölçülerek görme keskinlikleri logMAR olarak kaydedildi. Biyomikroskop (BQ 900 LED Slit Lamps/ Heigh-Streit/ USA) ile detaylı ön segment incelemesi yapıldı. Non kontakt tonometre (Topcon CT-80, Noncontact Tonometer, Japonya) ile göz içi basınçları (GİB) ölçüldü. Korneal topografi (bon Sirius 3D Rotating Scheimpflug Camera & Topography System, Italy) cihazı yardımıyla tüm olguların santral kornea kalınlıkları (SKK) ölçülerek kaydedildi. Tüm olguların refraktometre cihazı (Canon INC. Medical Equipment Group, R - F10 Auto Refractor, Tochigiken, Japan) ile refraksiyon değerleri ölçüldü.

Katarakt varlığı her iki grup açısından detaylı olarak değerlendirildi. %1'lik tropikamid ve %2.5'lük fenilefrin damla ile pupilla dilatasyonu sonrası biyomikroskopta 90 dioptri mercek (Volk 90D Classic slit lamp lens/ USA) ile fundus muayenesi yapıldı. Aynı zamanda ayrıntılı fundus bakısında kemik spikülleri ve balmumu görünümünde optik disk varlığı muayene ile hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı.

SD-OKT cihazı (Heidelberg Engineering/ Optic Coherens Tomography / Germany) ile santral makula kalınlıkları, ETDRS' nin belirlediği 3 konsantrik katman ve 9 maküler sektör ölçümleri ve optik diskin temporal - nazal - temporal inferior - nazal inferior - temporal superior - nazal superior segmentlerinin sinir

lifi kalınlıkları ayrıntılı olarak değerlendirilerek not edildi (Şekil 14).



Şekil 14. ETDRS nin belirlediği 3 konsantrik katman ve 9 maküler sektörün sağ gözdeki görünümü (102)

Retinitis Pigmentosa hastaları için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Retinitis Pigmentosa tanısı almış olmak,
2. 18 yaş üstü olmak.

Dışlama kriterleri;

1. 18 yaşından küçük olmak,
2. Retinitis Pigmentosa hastalığına ek ayrı bir retinal hastalığa sahip olmak,
3. Görme keskinliğinin ölçüm imkanı veremeyecek kadar düşük olması,
4. Nistagmusun ölçüm imkanı veremeyecek kadar ileri olması,
5. Muayaneye uyumsuz olmak.

İstatistiksel analiz SPSS for Windows version 16.0 bilgisayar programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois,USA) ile yapıldı. Veriler ortalama değer \pm standart sapma olarak kaydedildi. Elde edilen değerlerin gruplar arası karşılaştırılması Mann Whitney U testi, verilerin korelasyonu ise Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. Her iki yöntemle elde edilen görme keskinlikleri arasındaki ilişki için regresyon analizi kullanıldı. Dağılım analizi için Shapiro Wink testi yapıldı. Normal dağılımlar için ise t test yapıldı. Sistemik hastalık varlığı, nistagmus ve işitme kaybı varlığının analizinde Kikare testi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Kırk altı RP olgusunun 92 gözü ile herhangi bir oftalmolojik ve sistemik hastalığı olmayan 46 olgunun 92 gözü çalışmaya dahil edildi. Retinitis Pigmentosa olgularının 20 tanesi (% 43.5) kadın, 26 tanesi (% 56.5) erkek idi. Kontrol grubunda ise çalışmaya alınan 46 olgunun 22 tanesi (% 47.8) kadın, 24 tanesi (% 52.2) erkek idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet oranları

| Demografik Özellikler | Erkek | Kadın |
|-----------------------|--------|--------|
| Kontrol Grubu | % 52.2 | % 47.8 |
| Hasta Grubu | % 56.5 | % 43.5 |

Olguların yaş ortalaması RP hasta grubunda $35,5 \pm 11,6$ yıl, kontrol grubunda ise $39,1 \pm 14,4$ yıl idi. Olguların hepsi Afyonkarahisar merkez ve ilçeleri ile çevre illerden başvuran olgulardan oluşmaktaydı.

Retinitis Pigmentosa hasta grubunda 5 olguda (%10,9) işitme kaybı izlenirken, 41 olguda (%89,1) işitme kaybına rastlanmadı. Kontrol grubunda ise işitme kaybı tespit edilen olgu bulunmamaktaydı. Hastaların ailelerinde kendilerinden başka işitme kaybı tespit edilen birey olmadığı sorgulanarak olguların sporadik olduğu değerlendirildi.

Oftalmolojik patolojiler açısından olgular sağ ve sol göz açısından ayrıntılı değerlendirildiğinde; RP hasta grubunda 13 olguda (%28,3) sağ gözünde katarakt olduğu değerlendirildi. Ayrıca 2 olgunun (%4,3) ise katarakt nedeniyle önceden operasyon geçirdiği tespit edildi. Retinitis Pigmentosa hasta grubunda 13 olguda (%28,3) sol gözünde katarakt olduğu değerlendirildi. Ayrıca 1 olgunun (%2,1) ise katarakt nedeniyle önceden operasyon geçirdiği tespit edildi (Tablo 2). Kataraktın alt tiplendirmesi açısından olgular detaylı incelendiğinde ise 26 gözde (% 28,3) posterior subkapsüler katarakt, bunlardan 6 (% 6,5) gözde ise posterior subkapsüler katarakta nükleer sklerozun eşlik ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 2. Retinitis Pigmentosa hastalarında lens muayene sonuçları

| Hasta Grubu | Fakik | Katarakt | Psö dofakik |
|-------------|------------|------------|-------------|
| Sağ Göz | 31 (%67,4) | 13 (%28,3) | 2 (%4,3) |
| Sol Göz | 32 (%69,6) | 13 (%28,3) | 1 (%2,2) |

Retinitis Pigmentosa hasta grubunda olgularımızın ortalama göz içi basıncı sağ gözde $17,4 \pm 4,0$ mmHg bulunurken, sol gözde ortalama göz içi basıncı $16,8 \pm 3,6$ mmHg olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda olgularımızın ortalama göz içi basıncı sağ gözde $14,8 \pm 2,0$ mmHg bulunurken, sol gözde ortalama göz içi basıncı $15,0 \pm 1,7$ mmHg olarak değerlendirilmiştir. Retinitis Pigmentosa hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; Retinitis Pigmentosa hastalarının göz içi basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahiptir. (Mann Whitney U test, sağ göz için $p=0,003$, sol göz için $p=0,007$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda her iki göz GİB ortalama değerleri ve karşılaştırılması

| Göz İçi Basıncı | Sağ göz | Sol göz |
|-----------------|---------------------|---------------------|
| Hasta Grubu | $17,4 \pm 4,0$ mmHg | $16,8 \pm 3,6$ mmHg |
| Kontrol Grubu | $14,8 \pm 2,0$ mmHg | $15,0 \pm 1,7$ mmHg |
| Korelasyon | $p=0,003$ | $P=0,007$ |

Retinitis Pigmentosa hasta grubunda olguların sağ göz ortalama EDGK $1,51 \pm 1,11$ LogMAR iken, sol göz ortalama EDGK ise $1,50 \pm 1,13$ LogMAR'dı. Kontrol grubunda ise olguların sağ göz ortalama EDGK 0 ± 0 LogMAR iken, sol göz EDGK ise 0 ± 0 LogMAR'dı. Retinitis Pigmentosa hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; RP olgu grubunda EDGK hem sağ hem de sol gözde anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. (Mann Whitney U test, $p=0,000$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda her iki göz EDGK ortalama değerleri ve karşılaştırılması

| EDGK | Sağ göz | Sol Göz |
|----------------------|-------------------|------------------|
| Hasta Grubu | 1,51±1,11 Log MAR | 1,50±1,13 LogMAR |
| Kontrol Grubu | 0±0 LogMAR | 0±0 LogMAR |
| Korelasyon | p=0,000 | p=0,000 |

Hasta grubu sağ ve sol gözlerinin EDGK'larına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır. Görme keskinliği Log MAR ≤ 1 olan hasta olgular hafif, 1 ile 2 Log MAR arasında olan olgular orta ve Logmar ≥ 2 olan olgular ağır RP olgusu olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre hasta grubunun sağ gözlerinin görme keskinliklerine göre % 52,2'si hafif, % 10,9'u orta ve % 36,9'u ise ağır RP olarak değerlendirilmiştir. Yine hasta grubunun sol gözlerinin görme keskinliklerine göre % 56,5'i hafif, % 13,1'i orta ve % 30,4'ü ise ağır RP olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunun görme keskinliklerine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta değerlendirilmesi

| EDGK | Sağ göz | Sol Göz |
|--|----------------|----------------|
| Hafif (Log MAR ≤ 1) | % 52,2 | % 56,5 |
| Orta (Log MAR 1-2) | % 10,9 | % 13,1 |
| Ağır (Logmar ≥ 2) | % 36,9 | % 30,4 |

Sferik eř değerler açısından iki grup karşılaştırıldığında RP hasta grubunda olguların sağ göz ortalama sferik eř değeri 5,4 dioptri (D) iken, sol göz ortalama sferik eř değeri 5,7 dioptri (D) bulunmuştur. Detaylı olarak incelendiğinde 21 olgunun kombine miyop astigmat,10 olgunun sadece miyop, 4 olgunun ise hipermetrop olduğu değerlendirildi. Kontrol grubunda ise olguların sağ göz sferik eř değeri 0,5 dioptri (D) iken, sol göz sferik eř değeri 0,2 dioptri (D) olarak bulunmuştur. Retinitis Pigmentosa hasta grubu ile kontrol grubu sferik eř değerler açısından karşılaştırıldığında sferik eşdeğerin hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu tespit edildi. (Mann Whitney U test, p=0.001). Retinitis Pigmentosa hasta grubu ile kontrol grubu miyopi açısından

karşılaştırıldığında miyopinin hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu tespit edildi. (Mann Whitney U test, p=0.001)

Retinitis Pigmentosa hasta grubunda olguların kemik spikülü yoğunluğu ayrıntılı retina muayenesi ile hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Olguların sağ gözleri değerlendirildiğinde 9 hastada (%19,6) hafif, 18 hastada (%39,1) orta ve 19 hastada (%41,3) ağır kemik spikülleri gözlenmekteydi. Olguların sol gözleri değerlendirildiğinde ise 10 hastada (%21,7) hafif, 17 hastada (%37,0) orta ve 19 hastada (%41,3) ağır kemik spikülleri gözlenmekteydi (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunda fundus muayene bulgularının yüzde olarak dağılımı

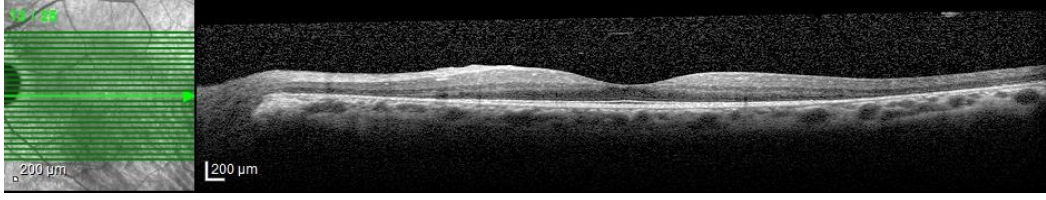
| Kemik Spikülü | Hafif (%) | Orta (%) | Ağır (%) |
|----------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Sağ göz | 19,6 | 39,1 | 41,3 |
| Sol göz | 21,7 | 37,0 | 41,3 |

Heidelberg SD-OKT cihazı ile ölçülen santral makula kalınlıkları (SMK) açısından olgular değerlendirildiğinde; RP hasta grubunda sağ gözde ortalama SMK $295,7 \pm 109,2$ μm bulunurken, sol gözde ortalama SMK $298,2 \pm 164,4$ μm olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise sağ gözde ortalama SMK $267,19 \pm 26,2$ μm bulunurken, sol gözde ortalama SMK $269,47 \pm 36,8$ μm olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7).

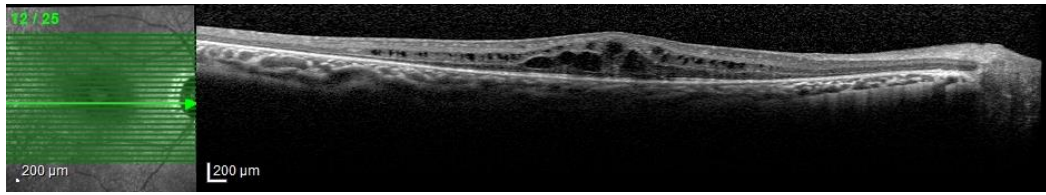
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda ortalama SMK değerleri

| Santral Makula Kalınlığı (SMK) | Sağ Göz | Sol Göz |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Hasta Grubu | $295,7 \pm 109,2 \mu\text{m}$ | $298,2 \pm 164,4 \mu\text{m}$ |
| Kontrol Grubu | $267,19 \pm 26,2 \mu\text{m}$ | $269,47 \pm 36,8 \mu\text{m}$ |

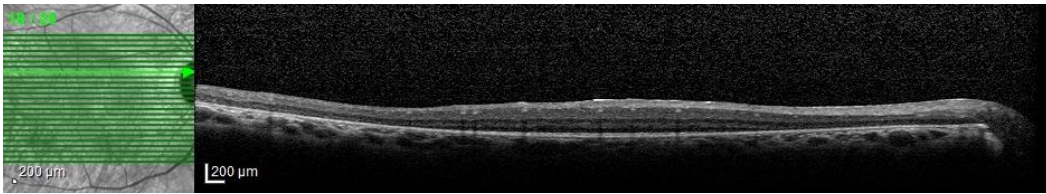
Retinitis Pigmentosa olguları kistoid makuler ödem (KMÖ) ve epiretinal membran (ERM) açısından SD-OKT ile değerlendirildi. 13 (%28,2) hasta olgunun sağ gözünde kistoid makuler ödeme (KMÖ) rastlanmış olup, bu sayı sol göz için 11 (%23,9) olarak saptanmıştır. Epiretinal membran açısından değerlendirildiğinde hasta olgularımızda bu sayı sağ göz için 15 (%32,6), sol göz için ise 9 (%19,5) olarak saptanmıştır (Şekil 15, 16, 17) (Tablo 8).



Şekil 15. Retinitis Pigmentosa hastamızın SD - OKT görünümü



Şekil 16. Kistoid maküler ödemli olan RP hastamızın SD - OKT görünümü

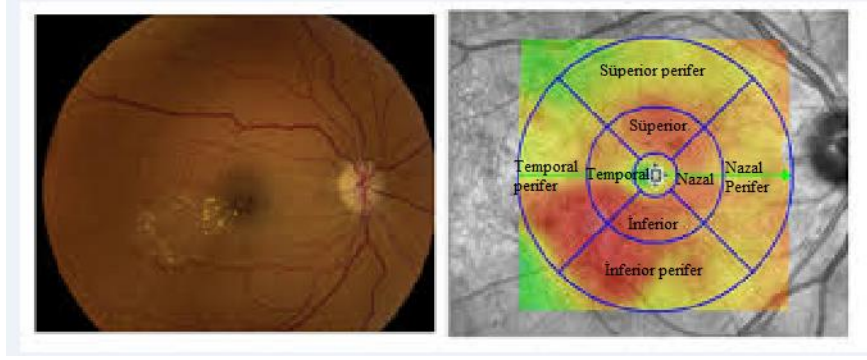


Şekil 17. Epiretinal membranı olan RP hastamızın SD - OKT görünümü

Tablo 8. Retinitis Pigmentosa hasta grubunda KMÖ ve ERM oranları

| | Sağ Göz (%) | Sol Göz (%) |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| Kistoid Maküler Ödem | 13 (%28,2) | 11 (%23,9) |
| Epiretinal Membran | 15 (%32,6) | 9 (%19,5) |

Santral makula kalınlıkları perimaküler farklı sayısal değerler içerdiğinden, makula 4 eşit kadrana bölünerek her bir kadranın kalınlığı ayrı ayrı kaydedildi (Şekil 18).



Şekil 18. Optik koherens tomografi yardımıyla makulanın kadrantlarına ayrılması

(103)

Retinitis Pigmentosa hasta grubunda olgularımızın sağ gözlerinde makula inferior kadranın ortalama kalınlığı $319,3 \pm 76,2$ μm olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, $p=0,003$). Superior kadranın ortalama kalınlığı $318,7 \pm 67,6$ μm olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, $p=0,001$). Nazal kadranın ortalama kalınlığı $329,8 \pm 66,9$ μm olarak saptanmış ancak bu kadranda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Mann Whitney U Test, $p=0,072$) Temporal kadranın ortalama kalınlığı ise $313,3 \pm 76,2$ μm olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, $p=0,003$).

Çalışmamızdaki olgularımızın sol gözlerindeki makula inferior kadranın ortalama kalınlığı $335,2 \pm 113$ μm olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, $p=0,003$). Superior kadranın ortalama kalınlığı $338,3 \pm 139,9$ μm olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, $p=0,004$). Nazal kadranın ortalama kalınlığı $347,6 \pm 150,2$ μm olarak saptanmış ancak bu kadranda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Mann Whitney U Test, $p=0,100$) Temporal kadranın ortalama kalınlığı ise $319,7 \pm 114,4$ μm olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile

kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, p=0,001).

Kontrol grubunun sağ gözlerindeki makula inferior kadranın ortalama kalınlığı $336,7 \pm 21,9 \mu\text{m}$, süperior kadranın ortalama kalınlığı $342,8 \pm 18,5 \mu\text{m}$, nazal kadranın ortalama kalınlığı $342 \pm 19,2 \mu\text{m}$ ve temporal kadranın ortalama kalınlığı ise $328,3 \pm 17,9 \mu\text{m}$ olarak değerlendirildi.

Kontrol grubunun sol gözlerindeki makula inferior kadranın ortalama kalınlığı $336,2 \pm 21,2 \mu\text{m}$, süperior kadranın ortalama kalınlığı $340,4 \pm 21,5 \mu\text{m}$, nazal kadranın ortalama kalınlığı $338,8 \pm 22,3 \mu\text{m}$ ve temporal kadranın ortalama kalınlığı ise $325,4 \pm 21,4 \mu\text{m}$ olarak izlendi.

Çalışmamızda santral makula kalınlıkları ölçülürken aynı zamanda makula perifer kalınlıkları da dikkate alındı. Retinitis Pigmentosa hasta grubunda olgularımızın sağ gözlerinde makula inferior perifer kadranın ortalama kalınlığı $278,3 \pm 61,6 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, p=0.00). Superior perifer kadranın ortalama kalınlığı $290,3 \pm 71,8 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, p=0.012). Nazal perifer kadranın ortalama kalınlığı $309,06 \pm 56,7 \mu\text{m}$ olarak saptanmış ancak bu kadranda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Mann Whitney U Test, p=0.083). Temporal perifer kadranın ortalama kalınlığı ise $273,6 \pm 58,8 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, p=0.001).

Olgularımızın sol gözlerinde makula inferior perifer kadranın ortalama kalınlığı $281,8 \pm 85,5 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, p=0.000). Superior perifer kadranın ortalama kalınlığı $288,1 \pm 90,7 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, p=0.000). Nazal perifer kadranın ortalama kalınlığı $307,9 \pm 73,5 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüş olup

kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, p=0.008) Temporal perifer kadranın ortalama kalınlığı $280,08 \pm 86,3 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, p=0.001).

Kontrol grubunun sağ gözlerindeki makula inferior perifer kadranın ortalama kalınlığı $297,5 \pm 21,1 \mu\text{m}$, süperior perifer kadranın ortalama kalınlığı $300,1 \pm 17,4 \mu\text{m}$, nazal perifer kadranın ortalama kalınlığı $316,3 \pm 18,6 \mu\text{m}$ ve temporal perifer kadranın ortalama kalınlığı ise $290,2 \pm 15,2 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü.

Kontrol grubunun sol gözlerindeki makula inferior perifer kadranın ortalama kalınlığı $291,6 \pm 18,1 \mu\text{m}$, süperior perifer ortalama kalınlığı $300,2 \pm 19,8 \mu\text{m}$, nazal perifer kadranın ortalama kalınlığı $317,7 \pm 19,1 \mu\text{m}$ ve temporal perifer kadranın ortalama kalınlığı $290,04 \pm 21,6 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür (Tablo 9).

Tablo 9. Makula kalınlık değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

| Makula Kalınlığı | Hasta grubu | Kontrol grubu | P değeri |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|------------------|
| Makula İ inferior Sağ | 319,3±76,2µm | 336,7±21,9µm | P<0,05 |
| Makula Süperior Sağ | 318,7±67,6µm | 342,8±18,5µm | P<0,05 |
| Makula Nazal Sağ | 329,8±66,9µm | 342,0±19,2µm | P>0,05 |
| Makula Temporal Sağ | 313,9±76,2µm | 328,3±17,9µm | P<0,05 |
| Makula İ inferior Sol | 335,2±113,0µm | 336,2±21,2µm | P<0,05 |
| Makula Süperior Sol | 338,3±139,9µm | 340,4±21,5µm | P<0,05 |
| Makula Nazal Sol | 347,6±150,2µm | 338,8±22,3µm | P>0,05 |
| Makula Temporal Sol | 319,7±114,4µm | 325,4±21,4µm | P<0,05 |
| | | | |
| İ inferior Perifer Sağ | 278,3±61,6µm | 297,5±21,1µm | P<0,05 |
| Süperior Perifer Sağ | 290,3±71,8µm | 300,1±17,4µm | P<0,05 |
| Nazal Perifer Sağ | 309,0±56,7µm | 316,3±18,6µm | P>0,05 |
| Temp. Perifer Sağ | 273,6±58,8µm | 290,2±15,2µm | P<0,05 |
| İ inferior Perifer Sol | 281,8±85,5µm | 291,6±18,1µm | P<0,05 |
| Süperior Perifer Sol | 288,1±90,7µm | 300,2±19,8µm | P<0,05 |
| Nazal Perifer Sol | 307,9±73,5µm | 317,7±19,1µm | P<0,05 |
| Temp. Perifer Sol | 280,0±86,3µm | 290,0±21,6µm | P<0,05 |

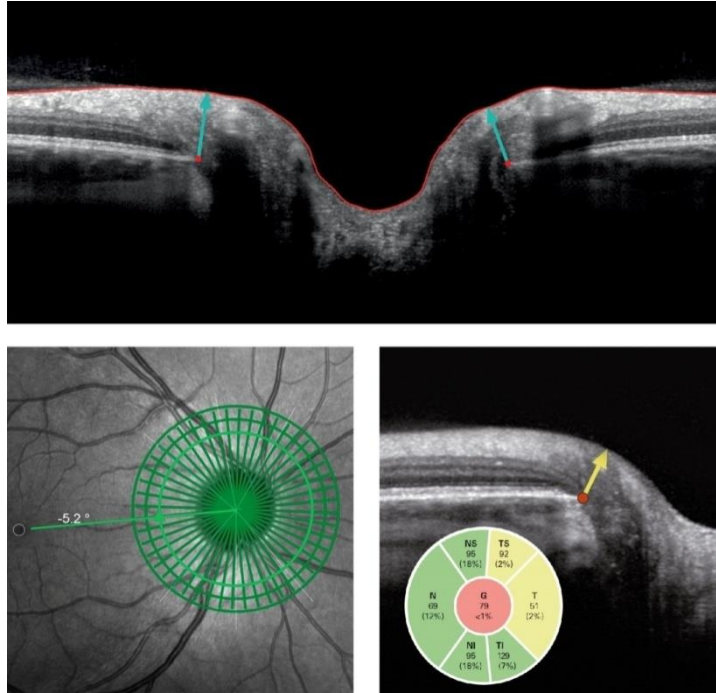
Yukarıdaki tablodan da anlaşılacağı üzere, çalışmamızda makula kadranlara ayrıldıktan sonra değerlendirilen santral makula kalınlıkları (SMK), sağ nazal, sol nazal ve sağ perifer nazal kadranlar dışındaki tüm kadranlarda hasta grubunda

kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır. (Mann Whitney U Test, $p < 0.05$).

Çalışmamızda Heidelberg SD-OKT cihazı ile ölçülen retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıkları açısından olgular değerlendirildiğinde (Şekil 15); RP hasta grubunda sağ gözde ortalama RSLT kalınlığı $102,3 \pm 28,8 \mu\text{m}$ bulunurken, sol gözde ortalama RSLT kalınlığı $101 \pm 28,6 \mu\text{m}$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda sağ gözde ortalama RSLT kalınlığı $102,9 \pm 11,4 \mu\text{m}$ bulunurken, sol gözde ortalama RSLT kalınlığı $102 \pm 12 \mu\text{m}$ olarak tespit edilmiştir (Şekil 19) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubundaki retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ortalama değerleri

| Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Kalınlığı | Hasta grubu | Kontrol grubu |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| Sağ göz | $102,3 \pm 28,8 \mu\text{m}$ | $102,9 \pm 11,4 \mu\text{m}$ |
| Sol göz | $101,0 \pm 28,6 \mu\text{m}$ | $102,0 \pm 12,05 \mu\text{m}$ |



Şekil 19. Heidelberg SD-OKT yardımı ile RSLT ölçümü (Heidelberg Engineering Receives FDA Clearance to Market SPECTRALIS® OCT Glaucoma Module Premium Edition)

Çalışmamızda RSLT analizi daha detaylı olarak değerlendirildiğinde; RP hasta grubunda sağ göz için temporal kadranın ortalama RSLT kalınlığı $105,5 \pm 34,5 \mu\text{m}$, kontrol grubunun ise $77,3 \pm 16,1 \mu\text{m}$ olarak saptanmış olup iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda ölçülen değerler kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann Whitney U Test, $p=0.000$). Nazal kadranın ortalama RSLT kalınlığı $71,67 \pm 74,3 \mu\text{m}$, kontrol grubunun ise $81,5 \pm 17,7 \mu\text{m}$ olarak saptanmış olup iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda ölçülen değerler kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann Whitney U Test, $p=0.001$). Nazal superior kadran ortalama RSLT kalınlığı ise $102 \pm 58,8 \mu\text{m}$, kontrol grubunun ise $116,2 \pm 22,7 \mu\text{m}$ olarak saptanmış olup iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda ölçülen değerler kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann Whitney U Test, $p=0.028$). Temporal inferior ortalama RSLT kalınlığı $151,9 \pm 78 \mu\text{m}$, kontrol grubu için $139,7 \pm 27,2 \mu\text{m}$ (Mann Whitney U Test, $p=0,606$), nasal inferior ortalama RSLT kalınlığı $122,9 \pm 120,4\mu\text{m}$, kontrol grubu için $118,3 \pm 27,3 \mu\text{m}$ (Mann Whitney U Test, $p=0,273$), temporal superior ortalama RSLT kalınlığı $133,5 \pm 42,6 \mu\text{m}$, kontrol grubu için $135,2 \pm 21,9 \mu\text{m}$ (Mann Whitney U Test, $p=0,317$) olarak ölçülmüş olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Retinitis Pigmentosa hasta grubunda RSLT sol göz için değerlendirildiğinde; temporal kadranın ortalama RSLT kalınlığı $98,1 \pm 39,7 \mu\text{m}$, kontrol grubu için $70,7 \pm 14,5 \mu\text{m}$ olarak saptanmış olup iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda ölçülen değerler kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann Whitney U Test, $p=0.000$). Nazal kadranın ortalama RSLT kalınlığı $64,28 \pm 37,61 \mu\text{m}$, kontrol grubu için $78,8 \pm 19,3 \mu\text{m}$ olarak saptanmış olup iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda ölçülen değerler kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann Whitney U Test, $p=0.017$). Nazal superior kadran ortalama RSLT kalınlığı $100,1 \pm 46,6 \mu\text{m}$, kontrol grubu için $123,5 \pm 25,2 \mu\text{m}$ olarak saptanmış olup iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda ölçülen değerler kontrol grubuna oranla daha

düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann Whitney U Test, p=0.024). Temporal inferior ortalama RSLT kalınlığı $152,5 \pm 51,4 \mu\text{m}$, kontrol grubu için $136,5 \pm 26,8 \mu\text{m}$ (Mann Whitney U Test, p=0,198), nazal inferior ortalama RSLT kalınlığı $109,8 \pm 47,1 \mu\text{m}$, kontrol grubu için $121,4 \pm 30,4 \mu\text{m}$ (Mann Whitney U Test, p=0,126), temporal süperior ortalama RSLT kalınlığı $122 \pm 35,2 \mu\text{m}$ kontrol grubu için $132,5 \pm 24,9 \mu\text{m}$ (Mann Whitney U Test, p=0,062) olarak ölçülmüş olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Ortalama RSLT değerlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

| RSLT | Hasta (μm) | Kontrol (μm) | P Değeri |
|---------------|---|---|------------------|
| TI SAĞ | 151,9±78,0 | 139,7±27,2 | P>0,05 |
| NI SAĞ | 122,9±120,4 | 118,3±27,3 | P>0,05 |
| TS SAĞ | 133,5±42,6 | 135,2±21,9 | P>0,05 |
| NS SAĞ | 102±58,8 | 116,2±22,7 | P<0,05 |
| N SAĞ | 71,6±74,3 | 81,5±17,7 | P<0,05 |
| T SAĞ | 105,5±34,5 | 77,3±16,1 | P<0,05 |
| TI SOL | 152,5±51,4 | 136,5±26,8 | P>0,05 |
| NI SOL | 109,8±47,1 | 121,4±30,4 | P>0,05 |
| TS SOL | 122±35,2 | 132,5±24,9 | P>0,05 |
| NS SOL | 100,1±46,6 | 123,5±25,2 | P<0,05 |
| N SOL | 64,2±37,6 | 78,8±19,3 | P<0,05 |
| T SOL | 98,1±39,7 | 70,7±14,5 | P<0,05 |

Sirius topografî cihazı ile ölçülen santral kornea kalınlıkları (SKK) açısından olgular değerlendirildiğinde; RP hasta grubunda sağ gözde ortalama SKK $568,4 \pm 53,2 \mu\text{m}$ bulunurken, sol gözde ise ortalama SKK $567,7 \pm 58,3 \mu\text{m}$ tespit edilmiştir. Kontrol grubunda sağ gözde ortalama SKK $566,3 \pm 45,8 \mu\text{m}$ bulunurken, sol gözde ortalama SKK $564,3 \pm 45,3 \mu\text{m}$ olduğu tespit edilmiştir. Retinitis Pigmentosa hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; RP olgu grubunda SKK'nın hem sağ hem de sol gözde anlamlı derecede düşük bulunduğu tespit edildi (Mann Whitney U test, p=0,00) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubundaki santral kornea kalınlıkları (SKK) ortalama değerleri

| Santral Kornea Kalınlığı (SKK) | Hasta | Kontrol |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| Sağ | 568,4 ± 53,2 µm | 566,3 ± 45,8 µm |
| Sol | 567,7 ± 58,3µm | 564,3 ± 45,3 µm |

Göz içi basıncıları ile sadece SKK arasında anlamlı bir korelasyon saptandı (Sağ göz için Spearman Korelasyon test, p=0.002, sol göz için Spearman Korelasyon test, p=0.004)(Tablo 13).

Tablo 13. Kornea kalınlıkları ile göz içi basıncı ve sferik eşdeğerlerin karşılaştırılması

| | GIB Sağ | GIB Sol | SE Sağ | SE Sol |
|---------|---------|---------|--------|--------|
| SKKSağ | p<0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| SKK Sol | p<0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

Retinitis Pigmentosa olgularında tüm hastaların sağ ve sol göz EDGK'lari, bu hastalığın fundus muayenesinin tipik bulgularından olan kemik spikül yoğunluğu ile karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı korelasyon saptandı (Spearman Korelasyon test, p=0.000). Hasta grubunda kemik spikül yoğunluğu arttıka görme keskinliğinin düştüğü tespit edildi (Shapiro Wink test, p=0.000). Kemik spikllerinin yanı sıra optik diskin mumsu solukluğu açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Mann Whitney U test, p=0.000). Optik diskin mumsu solukluğu őiddeti arttıka görme keskinliğinin düştüğü gözlenmiştir (Shapiro Wink test, p=0.000) (Tablo 14).

Tablo 14. Retinitis Pigmentosa hastalarının kemik spikülü ve optik disk solukluğu yönünden hafif/orta/ağır olarak sınıflandırılması, bunların sayı ve oranları

| | Hafif (Sağ/Sol) | Orta (Sağ/Sol) | Ağır (Sağ/Sol) |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Kemik Spikülü | 9(% 19,6)/ 10(% 21,7) | 18(% 39,1)/ 17(% 37,0) | 19(% 41,3)/ 19(% 41,3) |
| Optik Disk Solukluğu | 13(% 28,3)/ 12(% 26,1) | 13(% 28,3)/ 14(% 30,4) | 20(% 43,4)/ 20(% 43,5) |

Hasta grubunda santral makula kalınlıkları (SMK), EDGK'lar ile kıyaslandığında santral makula kalınlıkları açısından her iki gözde istatistiksel olarak korelasyon saptanmamıştır (Spearman Korelasyon test, $p>0.05$). Hasta grubunda retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıkları, EDGK'lar ile ilişkisi değerlendirildiğinde retina sinir lifi kalınlıkları açısından her iki gözde istatistiksel olarak korelasyon tespit edilmemiştir (Spearman Korelasyon test, $p>0.05$).

Hasta grubunda yaş ile katarakt prevalansı ilişkisi değerlendirildiğinde hastaların yaşları arttıkça katarakt oranlarının da arttığı saptanmıştır (Shapiro Wink test, $p<0.05$).

4. TARTIŞMA

Retinitis Pigmentosa, fotoreseptör hücreler ile RPE'yi etkileyen ve tüm yaş gruplarında görme bozukluğuna neden olabilen retina distrofisidir (104). Retinitis Pigmentosa prevalansı 1 / 4000 olmakla birlikte dünya genelinde bir milyondan fazla kişiyi etkileyerek körlüğün en önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bireyin yaşam kalitesi üzerinde sosyal, ekonomik, tıbbi açıdan belirgin olumsuz etkileri vardır (105). Retinitis Pigmentosa'da gece körlüğü genellikle başlangıç semptomu olmakla birlikte ilerleyen dönemde görme keskinliğini etkileyen önemli bir hastalıktır. Belirtilerin başlama yaşı; bireylerin görme sorunları hakkındaki farkındalığından dolayı kesin olarak bilinemeyebilir. Mevcut göz sağlığı hizmetlerinden ve göz problemleri hakkındaki hastaların farkındalık düzeyindeki bireysel farklılıklardan etkilenebilir (106, 107). Görme keskinliğinin (GK) azalması çoğunlukla hastalığın ilerleyen dönemlerinde santral retina fonksiyonlarının bozulması ile gerçekleşir (108). Kalıtım şekli ve klinik dışı sosyo - çevresel faktörler, hem hastalık progresyonunu, hem de başlangıç yaşını etkilemektedir.

Günümüzde gelişen bilgi ve teknolojinin getirdiği yenilikler hastalıkla ilgili daha detaylı bilgiye ulaşabilmeyi arttırmıştır (109 - 111). Bizim de çalışmamızda yararlandığımız Optik Koherens Tomografi (OKT) gibi yeni teknolojiler, hem retinal katmanlar hakkında veri elde edilmesini, hem de koroid, optik sinir ve retina sinir lifi kalınlığı hakkında histopatolojik örneklemelelere yakın görüntü elde edilmesini sağlamaktadır.

Bu çalışmada Retinitis Pigmentosa hastalığının önemli klinik ve demografik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yaş açısından RP ile ilgili yayınlar detaylı olarak değerlendirildiğinde; çeşitli yayınlarda yaş ortalaması 23.0 ile 55.7 yıl arasında değişmekte idi. (112 - 116). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde Retinitis Pigmentosa olgularında yaş ortalaması 35.4 ± 11.6 idi.

Cinsiyet açısından literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde ise; çeşitli yayınlarda yaklaşık kadın ve erkek cinsiyet oranları birbirine çok yakın olmakla birlikte erkeklerin sayısındaki hafif fazlalık dikkat çekici idi (112 - 116, 118, 119). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde RP olgularında hastaların % 43.5'i kadın, % 56.5'i erkek idi.

Literatürde bildirilen çalışmalarda Retinitis Pigmentosa olgularında ortalama EDGK 0.83 - 0.11 LogMAR arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (113, 114, 117- 119). Çalışmamızda ise hastaların ortalama EDGK'sı $1,50 \pm 1,12$ LogMAR olarak değerlendirirken, literatürde bildirilen diğer çalışmalara göre daha düşük olarak bulunmuştur. Bunun nedeni olarak çalışmaya dahil edilen hastaların önemli kısmının orta ve ileri evre olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kırma kusurları açısından literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde ise; çeşitli yayınlarda RP olgularında sferik eşdeğer 4 ile 10 D arasında değişmekte idi (112 - 116, 118, 119). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde RP olgularında sferik eşdeğer ortalama 5,6 D bulunmuştur.

Göz içi basınç değerlerini inceleyen Walia ve ark.'nın çalışmasında ortalama GİB değerleri $15,0 \pm 3,5$ mmHg bulunurken, Moschos ve ark.'nın çalışmasında ortalama GİB değerleri $16,3 \pm 4,0$ mmHg bulunmuştur (112 - 116, 118, 119). Bizim çalışmamızda ise RP hasta grubunda olgularımızın ortalama göz içi basıncı sağ gözde $17,4 \pm 4,0$ mmHg bulunurken, sol gözde ortalama göz içi basıncı $16,8 \pm 3,6$ mmHg olarak değerlendirilmiştir. Retinitis Pigmentosa hastalarında göz içi basınçlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Ölçülen santral kornea kalınlıkları (SKK) ile sadece göz içi basınçları arasında anlamlı bir korelasyon saptanırken, diğer parametreler ile herhangi bir korelasyona rastlanmadı.

Retinitis Pigmentosa başka kalıtsal sistemik hastalıklarla da birlikte olabilir. Çalışmamızda 5 hasta olguda (% 10,9) işitme kaybı izlendi. Hastalarına ailelerinde kendilerinden başka etkilenen birey olmadığından olgular sporadik olarak değerlendirildi. Bu olguların görme ve işitme kaybının birlikte görüldüğü Usher sendromu olabileceği düşünüldü. Usher Sendromu'nda, RP'ye sağrlık da eşlik etmektedir. Usher sendromunun 3 alt tipi olup tip 3 RP ile en sık birliktelik

gösterendir. Retinitis Pigmentosa hastalarında başka sistemik hastalık veya sendromların da olabileceği düşünülmelidir.

Retinitis Pigmentosa hastalarında kataraktın varlığı ve ciddiyeti görme keskinliğini anlamlı derecede etkilemekte ve klinik bulguları maskeleymektedir. Katarakt tiplendirmesi açısından literatürdeki çalışmalar incelendiğinde posterior subkapsüler kataraktın (PSK) RP hastalarında en sık görülen katarakt tipi olduğu tespit edilmiştir (120, 121). Jackson ve ark. katarakt ameliyatı geçiren RP hastalarında PSK oranını % 63 olarak bildirmişlerdir (120). Ancak yakın zamanda Garcia - Martin ve ark. katarakt cerrahisi geçiren hastalarda en sık nükleer katarakt olduğunu ve PSK oranının % 17.1 olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir (122). Jackson ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamıza göre PSK oranının daha yüksek olmasının nedeni bu çalışmada hastaların yaş ortalamasının bizim çalışmamıza göre daha yüksek (yaklaşık 18 yıl) olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Özellikle PSK ve kortikal kataraktlar OKT'de görüntü kalitesini etkileyebilmekte ve kayıtların alınmasını zorlaştırabilmektedir (123). Çalışmamızda katarakt varlığı nedeniyle OKT ve Korneal Topografi (KT) çekim kalitesinin etkilendiği hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Optik Koherens Tomografi, RP hastalarında epiretinal membran (ERM), kistoid makuler ödem (KMÖ), vitreomakuler traksiyon (VMT) gibi ciddi makula hastalıklarını tanımada ve detaylı makula incelemesinde faydalı olmaktadır (117,124). Bizim çalışmamızda RP olgularının % 52,1'inde KMÖ ve yine %52,1'inde ise ERM tespit edilmiştir. Bu bulgular Aizawa ve Garcia - Martin ve ark.'nın yaptığı çalışmaları desteklemektedir (117,124).

Son zamanlarda özellikle OKT'nin çözünürlük ve hız konusunda yüksek kapasiteli hale gelmesi, RP hastalarının retinaları hakkında mikro düzeyde bilgiler sağlamakta, fotoreseptör ve RPE ile ilgili biyopsilere yakın bilgiler vermektedir. Çalışmamızda SD - OKT aracılığıyla santral makula kalınlığı (SMK) ölçümleri de yapılmıştır. Ayrıca makula kalınlığı ölçümü yapılırken, makula segmentlerine ayrılarak her bir segment ölçülüp not edilmiş, hasta grubunun hem kendi arasında, hem de kontrol grubu ile kıyaslaması yapılmıştır. RP hastalarında santral makula

kalınlığı ölçümlerinde santral makulada kalınlaşma ve incelmeyin yanısıra, özellikle GK iyi olan hastalarda SMK normal de olabilmektedir (125). RP hastalarında santral makulanın kalınlaşmasına genellikle makuler ödem ve vitreomaküler traksiyonlar neden olmaktadır. Farklı retina hastalıklarında makuler ödem GK'nın düşmesine neden olurken RP'de ise doğrudan retinadaki fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin dejenere olmasıyla görme keskinliği azalmaktadır (119).

Hajali ve ark. (126) ile Adackapara ve ark. (127) tarafından yapılan çalışmalarda makuler ödem, RP hastalarında % 11 ile % 49 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. RP hastalarında makuler ödem mekanizması bilinmemekle birlikte, fotoreseptör dejenerasyonu ile alakalı olabileceği düşünülmektedir (119). Çalışmamızda bu çalışmaların aksine makula ödeminin daha fazla gözlenmesi olguların ileri evre RP olmasına bağlandı.

Çalışmamızda RP tanılı 46 hastada ortalama SMK sağ göz için $295,7 \pm 109,2$ μm , sol göz için ise $298,2 \pm 164,4$ μm olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Aizawa ve ark. 163 RP tanılı hastada ortalama SMK'yı $248,2$ μm bulmuştur (118). Ancak Moschos ve ark. 33 hastada yaptıkları çalışmada ortalama SMK $152,9 \pm 38,0$ μm bulunurken, Lupo ve ark. 14 hastada yaptıkları çalışmada ise ortalama SMK $174,2 \pm 24,4$ μm olarak bildirmişlerdir (113,128). Bizim çalışmamızda ortalama SMK değerlerinin belirtilen çalışmalara göre daha yüksek olmasının, hastalarda RP'ye KMÖ, ERM gibi ek retinal patolojilerin eşlik etme oranının yüksekliğine bağlı olabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda makula kalınlığı hem kontrol, hem de hasta grubunda segmentlere ayrılarak da incelendi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ nazal, sol nazal ve sağ perifer nazal kadrantlar dışındaki tüm kadrantlarda hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır (Mann Whitney U Test, $p < 0,05$).

Ancak dikkat edildiği üzere genel olarak değerler hasta grubunda geniş bir dağılım göstermiştir. Bunun da sebebi hasta olgularımızın görme keskinliklerinin anlamlı derece düşük olmasından dolayı gelişen çekim farklılıklarıdır.

İncelmiş SMK olan hastalarda fotoreseptör yoğunluğu ve GK azalmaktadır (119, 125). Retinitis Pigmentosa olgularında genelde fotoreseptör yoğunluğu azaldığı için GK düşmektedir. Görme keskinliği ile SMK arasındaki korelasyon incelendiğinde; Kim ve ark. 128 RP hastasını incelemiş ve SMK ile GK'nın ilişkili olduğu ifade etmişlerdir (119). Yoon ve arkadaşları 100 RP hastasının 100 gözünde ve Aizawa ve arkadaşları 163 RP hastasının 300 gözünde OKT ile yaptıkları çalışmalarda ortalama SMK'nın GK ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (118,125). Bizim çalışmamızda ise GK ile makula kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamasının; hastalarımızın ileri evre RP hastaları olmaları, önemli oranda kistoid maküler ödem (KMÖ) ve epiretinal membran (ERM) bulunması olduğu düşünüldü.

Retinitis Pigmentosa'da çoğunlukla fotoreseptörler ve RPE gibi dış retinal tabakalar etkilenmektedir. Her ne kadar histopatolojik çalışmalarda RP'de gangliyon hücrelerin çoğunun korunduğu gösterilse de yeni yapılan çalışmalarda RP'de fotoreseptör hücrelerin kaybı ve dejenerasyonunun sonucunda gangliyon hücre kaybının olduğu gösterilmektedir (115,129). Gangliyon hücre kaybının RP'de geç olması nedeniyle tedaviye yönelik çalışmalarda da hedef hücresi olmuştur. Öyle ki son zamanlarda gangliyon hücrelerine elektriksel sinyaller gönderen prostetik aletler geliştirilmiş ve deneysel çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (130). Hastalığa yönelik artan tedavi umutları araştırmacıları RP'de RSLT'ye yönelik araştırmaların yapılmasına yönlendirmiştir.

OKT'de RSLT analizi yeni bir teknik olup hem gangliyon hücre yapısı ve hem de optik disk ile ilgili değerli bilgiler sağlamaktadır. RSLT'yi yaş, cinsiyet, etnik yapı ve refraksiyon kusurları etkileyebilmektedir (131). Retinitis Pigmentosa hastalarında gangliyon hücre hasarına fotoreseptör hücre ölümünün ilerlemesi neden olabileceği gibi, bu hastalarda görülen transnöral hasar ve damarsal yapılarıdaki bozukluklar da neden olabilmektedir (129, 132).

Retina sinir lifi tabakası kalınlıkları açısından literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ortalama RSLT'yi Oishi ve ark. 137 hastanın 137 gözünde 104,1 µm, Anastasakis ve ark. 30 hastanın 50 gözünde 119,6 µm bularak RSLT' nin RP'de anlamlı olarak farklı olmadığını bildirmişlerdir (115,117). Bizim

çalışmamızda RP hasta grubunda RSLT kontrol grubu ile karşılaştırıldığında temporal kadranda anlamlı olarak yüksek, nazal ve nazal süperior kadranda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hwang ve ark. ise 36 RP hastasının 36 gözünde RSLT değerlerini ortalama 112,7 µm, superior kadranda 138,7 µm, inferior kadranda 139,8 µm, temporal kadranda 88,7 µm ve nazal kadranda 83,6 µm olarak tespit ederek sağlıklı kişiler ile karşılaştırdıklarında tüm değerlerin anlamlı olarak incelendiğini tespit etmişlerdir (114). Bizim çalışmamızdan ve literatürdeki diğer çalışmalardan farklı çıkmasını hastaların yaş ortalamasının genç olmasından (yaklaşık 23 yıl) kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz (114).

Anastasakis ve ark. (117) incelmeyi en çok inferior ve nazal kadranda, kalınlaşmayı en çok temporal ve superior kadranda; Walia ve ark. (112) incelmeyi en çok nazal ve inferior kadranda, kalınlaşmayı ise en çok superior ve temporal kadranda; Hwang ve ark. (114) da kalınlaşmayı en çok nazal ve temporal kadranda bildirmişlerdir. Bazı kadranda inceme veya kalınlaşmanın nedeni bilinmemekle birlikte RP hastalarında temporal kadranda korunduğu ve inferonazal kadranda ise fotoreseptör kaybının daha çok ve hızlı olduğu düşünülmektedir (133).

Çalışmamızda hasta grubunda RSLT ortalama kalınlıkları ile EDGK arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Sadece nazal kadranda sınırlı anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (Spearman Korelasyon test, $p=0.04$). Benzer şekilde Oishi ve ark. ile Tamaki ve ark. RSLT ile GK arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (115,134)

Çalışmamızda 46 hastanın 92 gözünden % 27,2'sinde hafif, diğer % 29,4'ünde orta ve kalan % 43,4'ünde ağır optik diskin mumsu solukluğu bulgularını tespit ettik. Bu sonuçlara benzer olarak Walia ve ark. (112, 135) optik disk mumsu solukluğunu normal - hafif, hafif - orta ve orta - ağır olarak sınıflandırmışlardır. Walia ve ark. (112, 135) bir çalışmalarında hastaların % 60'ında normal - hafif ile hafif - orta, % 20'sinde orta - ağır ile ağır, başka bir çalışmalarında ise % 65'inde hafif - orta ile orta - ağır ve % 7.2'inde ağır olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda RSLT değerleri ile optik diskin mumsu solukluğu arasında sadece sol gözde minimal anlamlı fark bulunmuştur (Spearman Korelasyon test, $p=0.04$). Sağ gözde anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen az da olsa istatistiksel olarak korelasyon saptanmıştır (Spearman Korelasyon test, $p=0.06$). Benzer şekilde Hood ve ark. (136) da RP hastalarının 25 gözünde yaptıkları çalışmada anlamlı fark olmadığını gözlemlemişlerdir. Walia ve ark. (112) ise 50 RP hastasının 97 gözünden 7'sinde ağır optik diskin mumsu solukluğu saptadıkları gözlerin hepsinde RSLT'de incelmeye olduğunu bildirmişlerdir.

Retinitis Pigmentosa'da görülen optik diskin mumsu solukluğunun sebebi bilinmemekle birlikte ya gangliyon hücre atrofisi ya da optik disk başında oluşan glial hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (137, 138). Anastasakis ve ark. RP'de görülen RSLT incelmelerini gangliyon hücre atrofisi ile ilişkilendirirken, RSLT kalınlaşmasını ise glial hücre proliferasyonuna bağlamaktadır (117). Hood ve ark. ise RSLT'deki incelmeyi optik diskin mumsu solukluğunda görülen gangliyon hücre kaybı ile, kalınlaşmayı da aksonal ödeme bağlamaktadır (136).

Retinitis Pigmentosa hastalarında OKT'de RSLT kalınlık analizi dışında optik disk başı ile ilgili de değerli bilgiler elde edilmektedir. Retinitis Pigmentosa hastalarında sağlıklı kişilere göre optik diskte kenar alanı geniş, çukur / disk oranı küçük ve çukur volümü daha küçük olmaktadır (114). Bu durum RP hastalarında yaklaşık % 12 oranlarında görülen glokom tanısının konulmasını geciktirebilmektedir (139). Ayrıca RP hastalarında görülen optik disk druzeni, glokom da RSLT kalınlığını değiştirebilmektedir (140, 141). Daha önceki çalışmalarda bildirilmeyen, RP hastalarında optik diskin mumsu solukluğu ile santral Kornea Kalınlığı (SKK) ile arasındaki ilişkiyi ilk kez çalışmamızda değerlendirdik; ancak anlamlı bulamadık.

Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde RP olguları polikliniğe genelde, hastalığın ileri evrelerinde ve GK'nın az olduğu durumlarda ya da özür lülük raporu almak için başvurmaktadır. Görme keskinliğinde zamanla oluşacak kayıp bu hastaların takibinde oldukça önemlidir. Hastalığa ilişkin eğitim, erken başvuruyu desteklemek, körlüğü önlemek ve rehabilitasyonu arttırmak için

gereklidir. Görme alanı analizi, elektrofizyolojik testler, az görme rehabilitasyonu ve genetik çalışmalar için alt yapı, RP'nin tanı ve tedavisi için lokal kapasiteyi artıracaktır.

5. SONUÇLAR

1. 46 RP olgusunun 92 gözü ve 46 kontrol olgusunun 92 gözü çalışmaya dahil edildi. Retinitis Pigmentosa olgularının % 43,5'i kadın, % 56.5'i erkek olgulardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise bu oran % 47.8 kadın, % 52.2 erkek olarak izlendi.

2. Olguların yaş ortalaması diğer çalışmaları destekler nitelikte RP hasta grubunda $35,5 \pm 11,6$ yıl, kontrol grubunda ise $39,1 \pm 14,4$ yıl idi.

3. . Çalışmamızda RP'ye eşlik eden ek oküler ve sistemik bulgular arasında nistagmus ve işitme kaybı göze çarpmaktadır.

4. Çalışmamızda RP ile birliktelik gösteren oküler patolojiler arasında miyopi en sık olmakla birlikte katarakt varlığı izlenmektedir. Katarakt tiplerinden de en sık PSK gözlenmiştir.

5. Olguların göz içi basınçları kıyaslandığında çalışmamızda RP hastalarında kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan daha yüksek değerler saptanmıştır. Ayrıca santral kornea kalınlıkları (SKK) ile göz içi basınçları (GİB) arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur.

6. Retinitis Pigmentosa hasta grubunda olguların sağ göz ortalama EDGK $1,51 \pm 1,11$ LogMAR iken, sol göz ortalama EDGK ise $1,50 \pm 1,13$ LogMAR olarak saptanmıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla EDGK'lar daha düşük veya diğer çalışmalara yakın değerler saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hastalar EDGK'larına göre de kendi aralarında hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmışlar ve bu üç grup da birbirlerine yakın oranda çıkmıştır.

7. Optik diskin mumsu solukluğu ve kemik spikülleri bizim çalışmamızda da hasta grubunda en sık görülen fundus bulguları olarak göze çarpmaktadır.

8. Çalışmamızda hastaların SD-OKT aracılığıyla santral makula kalınlıkları hesaplanmış, ayrıca makula segmentlerimne ayrılarak değerlendirilmiştir. Genel olarak kontrol grubu ile kıyaslandığında RP olgu grubunda anlamlı derecede

makulada inceleme saptanmıştır. Bu sonuç diğer çalışmalarla benzer olarak değerlendirilmiştir.

9. Çalışmamızda RP hastaları kistoid makuler ödem (KMÖ) ve epiretinal membran (ERM) açısından değerlendirilmiştir. Hasta olguların sağ gözlerinde %28,2 KMÖ, %32,6 ERM, sol gözlerinde ise %23,9 KMÖ ve %19,5 ERM izlenmiştir.

10. Çalışmamızda RSLT değerleri incelendiğinde nazal, nazal süperior ve temporal kadranlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların yaşlarının yüksek olmaması diğer kadranlarda neden anlamlı fark olmadığını açıklayabilir.

11. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu santral kornea kalınlıkları (SKK) açısından karşılaştırılmış ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Retinitis Pigmentosa olgu grubunda SKK'nın hem sağ hem de sol gözde anlamlı derecede düşük bulunduğu tespit edilmiştir.

12. Çalışmamızda tüm RP olgularının EDGK'ları kemik spikülleri ve optik diskin mumsu solukluğu ile karşılaştırılmış ve bu bulgular arttıkça görme keskinliğinin daha da düştüğü saptanmıştır.

13. Hasta grubunun EDGK'ları ayrıca santral makula kalınlıkları (SMK) ve retina sinir lifi kalınlıkları (RSLT) ile kıyaslanmış ve her ikisi ile de anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir.

6. ÖZET

Amaç: Retinitis Pigmentosa (RP) hastalarının klinik ve demografik özelliklerini değerlendirmek.

Gereç - Yöntem: Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvurmuş 18 yaşından büyük RP tanısı alan 46 hastanın 92 gözü ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 46 sağlıklı kişinin 92 gözü dahil edildi. Yapılan ön segment muayenelerinde katarakt varlığı her iki grup açısından detaylı olarak değerlendirildi. Tüm olgulara detaylı oftalmolojik muayene sonrası santral kornea, santral makula ve retina sinir lifi tabakası kalınlıkları ölçümleri yapılarak kaydedildi. Hastalar görme keskinliği, optik diskin mumsu solukluğu ve kemik spikül oranına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm olgularda makula ve optik disk segmentlere ayrıldı. Makula kalınlıkları ve retina sinir lifi tabakası kalınlıklarının kadran kadran sonuçları değerlendirilerek hem GK ile aralarındaki ilişki incelendi, hem de kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Retinitis Pigmentosa tanılı olguların % 43,5'i kadın, % 56,5'i erkek idi. Kontrol grubunun ise % 47,8'i kadın, % 52,2'si erkek idi. Hasta grubunda yaş ortalaması $35,5 \pm 11,6$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $39,1 \pm 14,4$ yıl idi. Olguların hepsi Afyonkarahisar merkez ve ilçeleri ile çevre illerden başvuran olgulardan oluşmaktaydı. Retinitis Pigmentosa hastalarının sağ ve sol göz katarakt oranı % 28,3 olarak değerlendirildi. Katarakt tespit edilen olguların çoğunda posterior subkapsüler katarakt tipi gözlemlendi. Segmentlerine ayrıldıktan sonra değerlendirilen makula, sağ ve sol nazal ve sağ perifer nazal kadran dışındaki tüm kadranlarda sağlıklı olgulardan anlamlı oranda ince saptandı. Retina sinir lifi tabakası kalınlıkları açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki göz nazal, nazal süperior ve temporal kadranlarda anlamlı bir fark saptandı. Retinitis Pigmentosa hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; RP olgu grubunda SKK'nın hem sağ hem de sol gözde anlamlı derecede düşük bulunduğu tespit edildi. Göz içi basınçları ile sadece SKK arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

Retinitis Pigmentosa olgularında tüm hastaların sağ ve sol göz EDGK'leri, bu hastalığın fundus muayenesinin tipik bulgularından olan kemik spikül yoğunluğu ve optik diskin mumsu solukluğu bulguları ile karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı korelasyon saptandı. Hasta grubunda santral makula kalınlıkları (SMK) ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıklarının EDGK ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Retinitis Pigmentosa hastalarında katarakt prevalansı yaş arttıkça artmakla birlikte en sık PSK tipi görülmektedir. Hasta olgularda makula kadranlara ayrılıp değerlendirildiğinde sağlıklı olgulara oranla makula kalınlığının anlamlı derecede incelendiği saptanmıştır. Retina sinir lifi tabakası kalınlıklarının da nazal, nazal süperior ve temporal kadranlarda sağlıklı kişilere oranla hasta olgularda anlamlı olarak farklı çıktığı gözlenmiştir. Retinitis Pigmentosa hastalarında santal kornea kalınlığı (SKK) sağlıklı kişilere oranla anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Retinitis Pigmentosa hastalarında görme keskinliğinin önemli oranda düşük bulunduğu ve RP bulgularıyla korele biçimde değiştiği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Retinitis Pigmentosa, Görme Keskinliği, Optik Koherens Tomografi, Santral Makula Kalınlığı, Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

7. SUMMARY

Aim: To evaluate the clinical and demographic characteristics of Retinitis Pigmentosa (RP) patients.

Materials-Methods: 92 eyes of 46 patients who were admitted to Afyon Kocatepe University Medical Faculty Ophthalmology outpatient clinic with a diagnosis of RP greater than 18 years old and 92 eyes of 46 healthy persons with similar age and gender were included. The presence of cataract in the anterior segment examinations was evaluated in detail in terms of both groups. After detailed ophthalmologic examination, measurements of central macula, central cornea and retinal nerve fiber layer thicknesses were performed. In all cases macular and optical discs were segmented. The relationship between the macular thicknesses and retinal nerve fiber layer thicknesses was evaluated and compared with the control group. Patients were divided into three groups: mild, medium and severe according to the visual acuity, optical discolor pitch and bone spicule ratio.

Results: 43.5% of the patients with Retinitis Pigmentosa were female and 56.5% were male. Of the control group, 47.8% were female and 52.2% were male. The mean age of the patient group was 35.5 ± 11.6 years and the mean age of the control group was 39.1 ± 14.4 years. All of the cases consisted of the cases which were applied from Afyonkarahisar headquarters and districts and the surrounding provinces. Right and left eye cataract rate of Retinitis Pigmentosa patients was evaluated as 28.3%. Most of the cases with cataract were posterior subcapsular cataract type. The macula evaluated after separation into segments was found to be significantly thinner in all quadrants except the right and left nasal and right peripheral nasal quadrants. When the patient and control group were compared in terms of retinal nerve fiber layer thickness, there was a significant difference between nasal, nasal superior (Mann Whitney U test, $p=0,024$) and temporal (Mann Whitney U test, $p=0.000$) quadrants of both eyes. When the retinitis pigmentosa patient group and control group were compared; In the RP case group, CCT was found to be significantly lower in both the right and left eyes (Mann

Whitney U test, $p=0,00$). A significant correlation between intraocular pressures and only CCT was detected, Spearman Correlation test for left eye, $p = 0.004$).

In cases with Retinitis Pigmentosa, the right and left eye EDGK's of all patients were compared with the findings of bone spicule density and optical dyskin wrinkles, which are typical findings of the fundus examination of this disease, and a significant correlation was detected between them. In the patient group, central macular thickness (SMC) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thicknesses were not statistically significant when evaluated in relation to EDGK.

Conclusion: The prevalence of cataract in patients with Retinitis Pigmentosa is most frequently seen with increasing PSC as the age of the patients increases. When the patient was divided into macular segments and evaluated, it was found to be significantly lower than healthy cases. The thickness of the retinal nerve fiber layer was also significantly different in the nasal, nasal superior and temporal quadrants compared to the healthy subjects in the patients. Central corneal thickness (CCT) was significantly lower in patients with Retinitis Pigmentosa. In Retinitis Pigmentosa patients, the visual acuity was significantly lower and changed with RP findings.

Keywords: Retinitis Pigmentosa, Visual Acuity, Optical Coherence Tomography, Central Makula Thickness, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness

8. KAYNAKLAR

1. Kahraman D. Retinitis pigmentosa'lı hastalarda bazı enflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin değişimi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, 2008.
2. Özgül RK, Ögüş A. Kalıtsal Merkezi Retina Dejenerasyonları. Ret-Vit 2006; 14(2):83-88.
3. Ames A 3rd, Li YY, Heher EC, et al. Energy metabolism of rabbit retina as related to function: high cost of Na⁺ transport. J Neurosci 1992;12:840-53.
4. Chader GJ, Bensinger R, Johnson M, Fletcher RT: Phosphodiesterase. Important role in Cyclic Nucleotide Regulation in The Retina. Exp Eye Res 1973; 17: 483-6.
5. Dagier SP, Sullivan LA, Rodriguez JA: Correlation of Phenotype with Genotype in Inherited Retinal Degeneration. Behavioral and Brain Sciences 18 (3): 452- 467
6. Erdiç M.A. , Gürel G: Retinitis Pigmentozada Geliştirilmekte Olan Tedavi Seçenekleri Retina– Vitreus Dergisi 2004; 12: 65 -75.
7. Olanow, C: An Introduction to the Free Radical Hypothesis in Parkinsons Disease. Ann. Neurol. 32, 2–9, 1992
8. <http://webvision.med.utah.edu/sretina.html>.
9. med.ege.edu.tr/Image/gozdoc/makulerodem_be_rna_yuce.doc
10. Wilkinson C. P, Rice TA: Retinal Detachment 2nd.ed. MOSBY, 1997:1 -28.
11. Flynn HW, et al: Basic And Clinical Science Course Section 12, Retina And Vitreus. American Academy Of Ophthalmology. San Francisco USA.2003 -2004.
12. Sharma RK, Ehinger B: Management of Hereditary Retinal Degenerations: Present Status and Future Directions. Surv Ophthalmol 1999; 43: 427- 444.
13. Williams PL, Warwick R:Gray's Anatomy. pp.1163 -1176, Churchill Livingstone, London 1980.
14. TC. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfü Kırdar Kartal EAH. 2. Göz Kliniği DR.M Kazım Erol Uzmanlık Tezi: Retinal Lezyonsuz Diyabetik Hastalarda Bilgisayarlı Görme alanı Sonuçları. 2007.

15. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü Kahraman Polat D, Atalay S, Uzmanlık tezi: Retinitis Pigmentosa'lı Hastalarda Bazı Enflamasyon ve Oksidatif Stres Belirteçlerinin Değişimi, 2008.
16. Defagot C and Zubin P: Effect of different illumination conditions and ionic environment on the guanylate cyclase activity in retina, optic nerve and optic chiasm of the rat *Journal of Physiology-Paris* Volume 91, Issue 2, April 1997, Pages 91- 95.
17. Nolte J. (2002). *The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy*. 5th ed. St. Louis: Mosby. pp. 416–7.
18. Ronald EC. Chapter 78: Cone Dystrophies. In: *Retina-Vitreus-Macula*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pennsylvania 1999;2:942-7.
19. Deutman AF. Macular dystrophies. In: *Retina*, Ryan SJ. Mosby Co., 1989;2:252.
20. Heckenlively RJ: Cone Dystrophies and Dysfunction. In *Principles and Practice of Electrophysiology of Vision*. Heckenlively JR, Arden GB eds. St Loms.Mosby 1991: 537-543.
21. Kohl S, Marx T, Giddings I, et al: Total colorblindness is caused by mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. *Nature Genet* 1998; 19: 257-259.
22. Fishman GA: The Electroretinogram in Retinal Diseases. In *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve and Visual Pathway*. Fishman GA, Sokol S eds. San Francisco, American Academy of Ophthalmology. 1990: 38-39
23. Glickstein M, Heath GG: Receptors in monochromat eye. *Vision Res* 1975; 15: 633-36.
24. Blackwell HR, Blackwell OM. “Blue mono-cone monochromacy”: a new color vision defect. *J Opt Soc Am* 1957;47:338.
25. Eksandh L. "Clinical features of achromatopsia in Swedish patients with defined genotypes". *Ophthalmic Genetics*. 2002;23 (2): 109–120.
26. Weiss AH, Biersdorf WR. Blue cone monochromatism. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:218-23.

27. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: Phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol* 2006;51:232-58.
28. Heckenlively JR, Weleber RG. X-linked recessive cone dystrophy with tapetal-like sheen, a newly recognized entity with Mizuo-Nakamura phenomenon. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1322-8.
29. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007;1:2-7.
30. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006 Oct 1:40.
31. Creel DJ, *The Electroretinogram and the Electro-oculogram: Clinical Applications*, 2011 Dec 4; (58)
32. Ammann F, Klein D, Franceschetti A: Genetic and epidemiological investigation of pigmentary degeneration of the retina and allied disorders in Switzerland. *J Neurol Sci* 1965, 2:183-196.
33. Boughman JA, Conneally PM, Nance WE: Population genetic studies of retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet* 1980, 32:223-235.
34. Jay M: On the heredity of retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1982, 66:405-416.
35. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, Francois P: Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France. *J Fr Ophtalmol* 1991, 14:153-164.
36. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willett : A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993, 111:761-772.
37. Berson EL. Retinitis pigmentosa: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1659–76.
38. 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.
39. Pennings RJ, Fields RR, Huygen PL, Deutman AF, Kimberling WJ, Cremers CW. Usher syndrome type III can mimic other types of Usher syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 525–30.

40. Macrae WG. Retinitis pigmentosa in Ontario: a survey. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; 18: 175–85.
41. Nishimura DY, Swiderski RE, Searby CC, et al. Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 1021–33.
42. Stoetzel C, Laurier V, Faivre L, et al. BBS8 is rarely mutated in a cohort of 128 Bardet-Biedl syndrome families. *J Hum Genet* 2006; 51: 81–84.
43. Saunier S, Salomon R, Antignac C: Nephronophthisis. *Curr Opin Genet Dev* 2005, 15:324-331.
44. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la Chapelle A, Lehesjoki AE: Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* 2003, 72:1359-1369.
45. Li A, Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, Yao W, Iwata F, Hayakawa M, Kanai A, Shy Chen M, Alan Lewis R, Heckenlively J, Weleber RG, Traboulsi EI, Zhang Q, Xiao X, Kaiser-Kupfer M, Sergeev YV, Hejtmancik JF: Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2. *Am J Hum Genet* 2004, 74:817-826.
46. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, Callen DF, Gribouval O, Broyer M, Bates GP, van't Hoff W, Antignac C: A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nature Genet* 1998, 18:319-324.
47. Luiro K, Kopra O, Lehtovirta M, Jalanko A: CLN3 protein is targeted to neuronal synapses but excluded from synaptic vesicles: new clues to Batten disease. *Hum Molec Genet* 2001, 10:2123-2131.
48. Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM, Scott LC, Gururaj A, Al-Gazali L, Al-Tawari AA, Kayserili H, Sztriha L, Gleeson JG: Mutations in the AHI1 gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet* 2004, 75:979-987.
49. Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, Tully LD, Hill RS, Al-Nouri D, Al-

- Rumayyan A, Topcu M, Gascon G, Bodell A, Shugart YY, Ruvolo M, Walsh CA: Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in *AHI1* in Joubert syndrome. *Nat Genet* 2004, 36:1008-1013.
50. Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Imbert G, Devys D, Cancel G, Saudou F, Weber C, David G, Tora L, Agid Y, Brice A, Mandel J-L: Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 1995, 378:403-406.
51. Mansergh FC, Millington-Ward S, Kennan A, Kiang A-S, Humphries M, Farrar GJ, Humphries P, Kenna PF: Retinitis pigmentosa and progressive sensorineural hearing loss caused by a C12258A mutation in the mitochondrial *MITS2* gene. *Am J Hum Genet* 1999, 64:971-985.
52. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP: Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and *ROM1* loci. *Science* 1994, 264:1604-1608.
53. Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP: Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Molec Genet* 2002, 11:1219-1227.
54. Dryja TP, McGee TL, Reichel E, Hahn LB, Cowley GS, Yandell DW, Sandberg MA, Berson EL: A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 1990, 343:364-366.
55. RetNet: Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases [<http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet/sum-dis.htm>]
56. Maubaret C, Hamel CP: Génétique des rétinites pigmentaires : classification métabolique et corrélations phénotype/génotype. *J Fr Ophtalmol* 2005, 28:71-92.
57. Fain GL: Why photoreceptors die (and why they don't). *Bioessays* 2006, 28:344-354.
58. Seyedahmadi BJ, Berson EL, Dryj TP: Screening of 51 Newly Identified *USH2A* Exons Among Patients With Usher Syndrome Type II and Non-Syndromic Recessive Retinitis Pigmentosa [abstract]. *ARVO* 2005. 1801/B570.
59. Klevering BJ, Yzer S, Rohrschneider K, Zonneveld M, Allikmets R, van den Born LI, Maugeri A, Hoyng CB, Cremers FP: Microarray-based mutation analysis

of the ABCA4 (ABCR) gene in autosomal recessive cone-rod dystrophy and retinitis pigmentosa. *Eur J Hum Genet* 2004, 12:1024-1032.

60. Zernant J, Kulm M, Dharmaraj S, den Hollander AI, Perrault I, Preising MN, Lorenz B, Kaplan J, Cremers FP, Maumenee I, Koenekoop RK, Allikmets R: Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, 46:3052-3059.

61. Miyake Y, Shiroyama N, Sugita S, Horiguchi M, Yagasaki K: Fundus albipunctatus associated with cone dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1992, 76:375-379.

62. Wang M, Lam TT, Tso MOM, Naash MI: Expression of a mutant opsin gene increases the susceptibility of the retina to light damage. *Vis Neurosci* 1997, 14:55-62.

63. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Wegel-DiFranco C, Willett W: Vitamin A supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993, 111:1456-1466.

64. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ: Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004, 122:1306-1314.

65. Cox SN, Hay E, Bird AC: Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988, 106:1190-1195.

66. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE: Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa.

Retina 1997, 17:222-231.

67. den Hollander AI, Heckenlively JR, van den Born LI, de Kok YJM, van der Velde-Visser SD, Kellner U, Jurklies B, van Schooneveld MJ, Blankenagel A, Rohrschneider K, Wissinger B, Cruysberg JRM, Deutman AF, Brunner HG, Apfelstedt-Sylla E, Hoyng CB, Cremers FPM: Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with coatslike exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (CRB1) gene. *Am J Hum Genet* 2001, 69:198-203.

68. Contacts pour les malvoyants [http://www.snof.org/liens/lien_shorsweb.html]
69. Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV, Pearce-Kelling SE, Anand V, Zeng Y, Maguire AM, Jacobson SG, Hauswirth WW, Bennett J: Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001, 28:92-95
70. Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, Aleman TS, Cideciyan AV, Bencicelli J, Dejneka NS, Pearce-Kelling SE, Maguire AM, Palczewski K, Hauswirth WW, Jacobson SG: Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Mol Ther* 2005, 12:1072-1082.
71. Weber M, Rabinowitz J, Provost N, Conrath H, Folliot S, Briot D, Cherel Y, Chenuaud P, Samulski J, Moullier P, Rolling F: Recombinant adeno-associated virus serotype 4 mediates unique and exclusive long-term transduction of retinal pigmented epithelium in rat, dog, and nonhuman primate after subretinal delivery. *Mol Ther* 2003, 7:774-7781.
72. Min SH, Molday LL, Seeliger MW, Dinculescu A, Timmers AM, Janssen A, Tonagel F, Tanimoto N, Weber BH, Molday RS, Hauswirth WW: Prolonged recovery of retinal structure/function after gene therapy in an Rs1h-deficient mouse model of x-linked juvenile retinoschisis. *Mol Ther* 2005, 12:644-651.
73. Frasson M, Sahel JA, Fabre M, Simonutti M, Dreyfus H, Picaud S: Retinitis pigmentosa: rod photoreceptor rescue by a calcium- channel blocker in the rd mouse. *Nat Med* 1999, 5:1183-1187.
74. Pawlyk BS, Li T, Scimeca MS, Sandberg MA, Berson EL: Absence of photoreceptor rescue with D-cis-diltiazem in the rd mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 43:1912-1915.
75. Radu RA, Mata NL, Bagla A, Travis GH: Light exposure stimulates formation of A2E oxiranes in a mouse model of Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:5928-5933.
76. Radu RA, Han Y, Bui TV, Nusinowitz S, Bok D, Lichter J, Widder K, Travis GH, Mata NL: Reductions in serum vitamin a arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, 46:4393-4401.

77. Van Hooser JP, Aleman TS, He Y-G, Cideciyan AV, Kuksa V, Pittler SJ, Stone EM, Jacobson SG, Palczewski K: Rapid restoration of visual pigment and function with oral retinoid in a mouse model of childhood blindness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:8623-8628.
78. Bowne SJ, Sullivan LS, Blanton SH, Cepko CL, Blackshaw S, Birch DG, Hughbanks-Wheaton D, Heckenlively JR, Daiger SP: Mutations in the inosine monophosphate dehydrogenase 1 gene (IMPDH1) cause the RP10 form of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum Molec Genet* 2002, 11:559-568.
79. Y. Murakami, H. Matsumoto, M. Roh, J. Suzuki, T. Hisatomi, Y. Ikeda, J. W. Miller, D. G. Vavvas. Receptor interacting protein kinase mediates necrotic cone but not rod cell death in a mouse model of inherited degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012.
80. Uteza Y, Rouillot JS, Kobetz A, Marchant D, Pecqueur S, Arnaud E, Prats H, Honiger J, Dufier JL, Abitbol M, Neuner-Jehle M: Intravitreal transplantation of encapsulated fibroblasts secreting the human fibroblast growth factor 2 delays photoreceptor cell degeneration in Royal College of Surgeons rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:3126-3131.
81. McGee Sanftner LH, Abel H, Hauswirth WW, Flannery JG: Glial cell line derived neurotrophic factor delays photoreceptor degeneration in a transgenic rat model of retinitis pigmentosa. *Mol Ther* 2001, 4:622-629.
82. Liang FQ, Aleman TS, Dejneka NS, Dudus L, Fisher KJ, Maguire AM, Jacobson SG, Bennett J: Long-term protection of retinal structure but not function using rAAV. CNTF in animal models of retinitis pigmentosa. *Mol Ther* 2001, 4:461-472.
83. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety of Ciliary Neurotrophic Factor Implants in the Eye [<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00063765>]
84. Bennett J, Zeng Y, Bajwa R, Klatt L, Li Y, Maguire AM: Adenovirus-mediated delivery of rhodopsin-promoted bcl-2 results in a delay in photoreceptor cell death in the rd/rd mouse. *Gene Ther* 1998, 5:1156-1164.
85. Liu C, Li Y, Peng M, Laties AM, Wen R: Activation of caspase-3 in the retina of transgenic rats with the rhodopsin mutation s344ter during photoreceptor degeneration. *J Neurosci* 1999, 19:4778-4785.

86. Danial NN, Korsmeyer JS: Cell Death: Critical Control Points. *Cell*, 116: 205-219, 2004.
87. Li LX, Turner JE: Inherited retinal dystrophy in the RCS rat: prevention of photoreceptor degeneration by pigment epithelial cell transplantation. *Exp Eye Res* 1988, 47:911-917.
88. Gal A, Li Y, Thompson DA, Weir J, Orth U, Jacobson SG, Apfelstedt- Sylla E, Vollrath D: Mutations in MERTK, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 2000, 26:270-271.
89. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL: The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, 46:3349-3354.
90. Sandberg MA, Gaudio AR, Berson EL: Disease course of patients with pericentral retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2005, 140:100-106.
91. Fischer MD, Fleischhauer JC, Gillies MC, Sutter FK, Helbig H, Barthelmes D: A new method to monitor visual field defects caused by photoreceptor degeneration by quantitative optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3617–3621.
92. Hood DC, Ramachandran R, Holopigian K, Lazow M, Birch DG, Greenstein VC: Method for deriving visual field boundaries from OCT scans of patients with retinitis pigmentosa. *Biomed Opt Express* 2011;2:1106–1114.
93. D. Huang, E. A. Swanson, C.P. Lin, J.S. Schuhman, W.G. Stinson, W. Chang, M.R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C.A. Puliafito, J.G. Fujimoto, “Optical Coherence Tomography”, *Science* 254, 1178-1181, 1991.
94. Handbook of Optical Coherence Tomography, B.E. Bouma and G.J. Tearney (eds.), Marcel Dekker New York, 2002.
95. A.F. Fercher, C.K. Hitzenberger, “Optical coherence tomography”, *Progr. Opt.* 44, 215-301, 2002.
96. D. Stifter, “Beyond biomedicine: a review of alternative applications and developments for optical coherence tomography”, *Appl. Phys. B*, in print.
97. A.F. Fercher C.K. Hitzenberger, G. Kamp, S.Y. Elzaiat, „Measurement of Intraocular Distances by Backscattering Spectral Interferometry“, *Opt. Comm.* 117, 43-48, 1995.

98. M. Wojtkowski, R. Leitgeb, A. Kowalczyk, T. Bajraszewski, A. F. Fercher, "In-vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography", *J. Biomed. Opt.* 7, 457-463, 2002.
99. S. H. Yun, G. J. Tearney, B. E. Bouma, B. H. Park, J. F. de Boer, "High-speed spectral domain optical coherence tomography at 1.3 μ m wavelength", *Opt. Express* 11, 3598-3604, 2003.
100. R. A. Leitgeb, C. K. Hitzenberger, A. F. Fercher, "Performance of Fourier domain vs. time domain optical coherence tomography", *Opt. Express* 11, 889-894, 2003.
101. <http://www.ophtalworld.de/cosmoshop/pix/a/media/2005-2011-6/SIRIUS%20brochure%20English.pdf>
102. E. Y. Chew, M. L. Klein, F. L. Ferris III et al., "Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) report 22," *Archives of Ophthalmology* 1996; 114: 1079–1084.
103. Kang SW, Park CY, Ham DI. The Correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema *Am J Ophthalmol* 2004;137:313–322.
104. Wan M, Lin H, Bai Y, et al. Clinical evidence in concurrence of retinitis pigmentosa and glaucoma. *Chin Med J.* 2011;124:1270–1274.
105. Briensen S, Roberts H, Finger RP. The impact of visual impairment on health related quality of life in rural Africa. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(5):297–306.
106. Eballe AO, Koki G, Emche CB, Bella LA, Kouam JM, Melong J. Blindness and visual impairment in retinitis pigmentosa: a Cameroonian hospital-based study. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:661–665.
107. Ukponmwan CU, Atamah A. Retinitis pigmentosa in Benin, Nigeria. *East Afr Med J.* 2004;81:254–257.
108. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sarda SR, Wiedemann P. *Retina*, Chapter 40, 5th Edition, 2013;761-835.

109. Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001; 28: 92–95.
110. Loewenstein JI, Montezuma SR, Rizzo JF. Outer retinal degeneration: an electronic retinal prosthesis as a treatment strategy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 587–596
111. Shivdasani MN, Luu CD, Cicione R et al. Evaluation of stimulus parameters and electrode geometry for an effective suprachoroidal retinal prosthesis. *J Neural Eng* 2010; 7: 036008.
112. Walia S, Fishman GA. Retinal nerve fiber layer analysis in RP patients using Fourier-domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(8): 3525-3528.
113. Moschos MM, Chatziralli IP, Verriopoulos G, Triglianios 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.
114. Hwang YH, Kim SW, Kim YY, Na JH, Kim HK, Sohn YH. Optic nerve head, retinal nerve fiber layer, and macular thickness in young patients with retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res.* 2012; 37(10): 914-920.
115. 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 (Lond).* 2009; 23(3): 561-566.
116. Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2013; 41(4): 396–403.
117. Anastasakis A, Genead MA, McAnany JJ, Fishman GA. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2012;32(2):358-63.
117. 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.
118. Kim YJ, Soo Geun Joe, Dong-Hoo Lee, Joo Yong Lee, June-Gone Kim, and Yo-ung Hee Yoon. Correlations between Spectral-Domain OCT

Measurements and Visual Acuity in Cystoid Macular Edema Associated with Retinitis Pigmentosa *Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 1303–1309.

119. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2001;85;936-938.

120. Fishman GA, Anderson RJ, Louren P Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*, 1985; 69: 263-26.

121. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Dolz I, Almarcegui C, Gil-Arribas L, Bambo MP, Larrosa JM, Polo V, Pablo LE. Influence of cataract surgery on optical coherence tomography and neurophysiology measurements in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(2):293-303.

122. Na JH, Sung KR, Lee Y. Factors associated with the signal strengths obtained by spectral domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2012; 26 (3): 169-173.

123. Garcia-Martin E, Pinilla I, Sancho E, Almarcegui C, Dolz I, Rodriguez-Mena D, Fuertes I, Cuenca N. Optical coherence tomography in retinitis pigmentosa: reproducibility and capacity to detect macular and retinal nerve fiber layer thickness alterations. *Retina.* 2012;32 (8): 1581–1591.

124. 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.

125. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008;92: 1065–1068.

127. Adackapara CA, Sunness JS, DiBernardo CW, Melia BM, Dagnelie G. Prevalence of cystoid macular edema and stability in OCT retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48-week lutein trial. *Retina.* 2008;28:103–110.

128. 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.

129. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan Jr E, Milam AH. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(11):1634–1639.

130. 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.
131. Budenz DL, Anderson DR, Varma R et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046–1052.
132. Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1995;102: 805–816.
133. 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.
134. Tamaki M, Matsuo T. Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. *J Artif Organs.* 2011;14(2):140-50.
135. Walia S, Fishman GA, Edward DP, Lindeman M. Retinal nerve fiber layer defects in RP patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4748–4752.
136. Hood DC, Lin CE, Lazow MA, Locke KG, Zhang X, Birch DG. Thickness of receptor and postreceptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2328-36.
137. Milam AH, Li ZY, Fariss RN. Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17(2):175-205.
138. Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:693–735.
139. Kogbe OI, Follmann P. Investigations into the aqueous humour dynamics in primary pigmentary degeneration of the retina. *Ophthalmologica* 1975;171:165–175.
140. Leung CK, Liu S, Weinreb RN et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma a prospective analysis with neuroretinal rim and visual field progression. *Ophthalmology* 2011; 118: 1551–1557.
141. Fogagnolo P, Romano S, Ranno S et al. Diagnostic assessment of normal and pale optic nerve heads by confocal scanning laser ophthalmoscope and

stere-ophotography. J Glaucoma 2011; 20: 10–14.