



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ RETİNİTİS  
PİGMENTOSA HASTALARININ GENETİK ÖZELLİKLERİ**

**S. Uğur KEKLİKÇİ**

**DOKTORA TEZİ**

**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Veysi AKPOLAT**

**DİYARBAKIR- 2020**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ RETİNİTİS  
PİGMENTOSA HASTALARININ GENETİK ÖZELLİKLERİ**

**S. Uğur KEKLİKÇİ**

**DOKTORA TEZİ**

**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Veysi AKPOLAT**

**DİYARBAKIR- 2020**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

...../...../20...

Dr. S. Uğur KEKLİKÇİ

İmza

## TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleriyle tezimin hazırlanmasında yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Veysi Akpolat'a, her zaman desteklerini gördüğüm Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Zülküf Akdağ ve Prof Dr. Süleyman Daşdağ'a, çalışmamızın laboratuvar aşamasına özveriyle katkı sunan Dr. Öğretim Üyesi Dicle Oral'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Yaşamımın her döneminde hep yanımda olan değerli aile bireylerime, desteklerini esirgemeyen, hayatı beraber omuzladığım sevgili eşim Duru'ya ve biricik kızım Zeynep'e teşekkür ederim.

Bana, hayattaki en büyük başarının, insan olabilmek olduğunu kendi yaşamlarıyla öğreten sevgili annemi ve babamı, rahmet ve minnetle anıyorum.

Dr. S. Uğur Keklikçi

## İÇİNDEKİLER

|                                       | Sayfa No |
|---------------------------------------|----------|
| <b>BEYAN</b>                          | I        |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                       | II       |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                    | III      |
| <b>KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ</b>   | IV       |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                  | V        |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ.</b>                 | VI       |
| <b>RESİM LİSTESİ.</b>                 | VII      |
| <b>1. ÖZET</b>                        | 1        |
| 1.1. Türkçe Özet                      | 1        |
| 1.2. Abstract                         | 2        |
| <b>2. GİRİŞ VE AMAÇ</b>               | 3        |
| <b>3. GENEL BİLGİLER</b>              | 4        |
| 3.1. Epidemiyoloji ve Patogenez       | 4        |
| 3.1.1. Fotoreseptörler                | 6        |
| 3.2. Klinik                           | 10       |
| 3.2.1. Tipik Retinitis Pigmentosa     | 11       |
| 3.2.2. Atipik Retinitis Pigmentosa    | 12       |
| 3.2.3. Eşlik eden oftalmik özellikler | 13       |
| 3.2.4. Sistemik Birliktelikleri       | 13       |
| 3.2.5. Genetik Değerlendirme          | 14       |
| 3.2.6. Tanı                           | 16       |
| 3.2.7. Tedavi                         | 21       |
| <b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>             | 26       |
| <b>5. BULGULAR</b>                    | 28       |
| <b>6. TARTIŞMA</b>                    | 33       |
| <b>7. SONUÇ</b>                       | 49       |
| <b>8. KAYNAKLAR</b>                   | 50       |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>                    | 61       |

## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

|              |                                          |
|--------------|------------------------------------------|
| <b>ark.</b>  | : Arkadaşları                            |
| <b>OCT</b>   | : Optik koherens tomografi               |
| <b>OCTA</b>  | : Optik koherens tomografi anjiyografi   |
| <b>OD</b>    | : Otozomal dominant                      |
| <b>OR</b>    | : Otozomal resesif                       |
| <b>OD RP</b> | : Otozomal dominant Retinitis Pigmentosa |
| <b>OR RP</b> | : Otozomal resesif Retinitis Pigmentosa  |
| <b>ERG</b>   | : Elektroretinografi                     |
| <b>FAF</b>   | : Fundus Otofloresans                    |
| <b>FFA</b>   | : Fundus floresein anjiyografi           |
| <b>LKA</b>   | : Leber'in Konjenital Amarozu            |
| <b>NGS</b>   | : Yeni Nesil Dizileme                    |
| <b>RP</b>    | : Retinitis Pigmentosa                   |
| <b>RPE</b>   | : Retina Pigment Epiteli                 |

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1.** Olguların cinsiyet ve yaş özellikleri

**Tablo 2.** Olguların genetik analiz sonuçları



## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** RP’de oksidatif hasarın koni hücre ölümüne katkıda bulunduğu mekanizmayı gösteren şema. (Türkçe’ye çevrilmiş alıntıdır. Campochiaro PA, Tahreem AM. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa. Progress in Retinal and Eye Research. 2018;62:24-37).
- Şekil 2.** Fotoreseptörlerin yapısı. (Türkçe’ye çevrilmiş alıntıdır. <https://socratic.org/questions/how-would-you-compare-and-contrast-the-rod-cells-and-the-cone-cells-in-the-retin> Aug 27, 2016.).
- Şekil 3.** Retina ve fotoreseptörün şematik diyagramları. (Türkçe’ye çevrilmiş alıntıdır. Mathur P, Yang J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. Biochimica et Biophysica Acta. 2015;1852:406-420).
- Şekil 4.** ERG prensipleri (Alıntıdır. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. Çeviren: Orağlı KM. Klinik Oftalmoloji. 4. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.,İstanbul; 2001, s:438)
- Şekil 5.** ERG kökenleri (Alıntıdır. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. Çeviren: Orağlı KM. Klinik Oftalmoloji. 4. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.,İstanbul; 2001, s:438)

## RESİM LİSTESİ

**Resim 1.** Sağ ve sol göz fundus fotoğrafı.

**Resim 2.** Her iki göz görme alanında tam halka skotom.

**Resim 3.** İki Retinitis Pigmentosa hastasının ERG çıktıları

**Resim 4.** RP'li hastada OCT'de maküler ödem.

**Resim 5.** RP'li hastanın OCT'de sol göz fundusunda FAF görüntüsü.

**Resim 6.** RPy, Usher Sendromu Tip 2A'nın eşlik ettiği sendromik RP'li hasta.  
OCT'de maküler ödem ve FAF görüntüsü

**Resim 7.** RP ve Leber'in Konjenital Amarozu tanılı hastada her iki gözde atrofik makülopati

# 1. ÖZET

## 1.1. Türkçe Özet

### GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARININ GENETİK ÖZELLİKLERİ

**Öğrencinin Adı ve Soyadı:** S. Uğur KEKLİKÇİ

**Danışmanı:** Prof. Dr. Veysi AKPOLAT

**Anabilim Dalı:** Biyofizik Anabilim Dalı

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, hastanemize başvuran Retinitis Pigmentosa'lı (RP) olgularda Yeni Nesil Gen Dizileme (NGS) teknolojileri kullanarak RP'nin kalıtım paternini ve birlikteliklerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Klinik olarak RP tanısı konulan 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların öyküleri, tashihsiz ve tashihli görme keskinlikleri, göz içi basınç ölçümleri, ayrıntılı ön ve arka segment muayeneleri yapılmıştır. Hastalardan klinikte kan örnekleri alınarak genetik laboratuvarına gönderilmiştir. Kan örneklerinden, NGS yöntemi ile gen ekzonlarını kapsayan primerler kullanılarak ilgili bölgelere DNA dizi analizi yöntemi uygulanarak analiz yapılmıştır.

**Bulgular:** Olguların ortalama yaşı  $28,7 \pm 15,03$  olup, 26'sı erkek ve 14'ü kadındı. Genetik geçiş olarak, %15'i (6 hasta) otozomal dominant (OD), %72,5'i (29 hasta) otozomal resesif (OR) ve %12,5'i (5 hasta) ise genetik geçiş gösterilemeyen sporadik/tanımlanamayan olgulardı. Çalışmamızda 35 hastada (%87,5) sendromik olmayan RP mevcuttu. Bunların 21'inde (%60) izole RP görülürken, 14'ünde (%40) ise RP'ye diğer oküler sendomlar eşlik etmekteydi. En sık eşlik eden oküler patoloji Leber'in Konjenital Amarozu (LKA) idi. Hastalarımızın %12,5'inde (5 hasta) RP ye göz dışı sistemik bulgular eşlik etmekteydi. Sendromik RP olarak kabul ettiğimiz bu vakaların 4'ü (%10) Usher Sendromuydu. Olgularımızda OD geçiş gösteren RHO, RP1, BEST1, FSCN2, HMCN1, NR2E3 genlerinde ve OR geçiş gösteren ABCA4, NMAT1, USHA2, MYO7A, RDE12, RD3, PDE6A, PDE6B, GNAT1, IQCB1, CYP4V2, MERTK CERKL, PCARE, POMGNT1, PROM 1, RP65, RP1L1 genlerinde mutasyon tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda bölgemizdeki RP'nin en sık OR kalıtım paterni ile genetik geçiş gösterdiği tespit edildi. Mutasyon en fazla ABCA4 ve USH2A genlerinde görüldü. Sendromik RP formu olarak en sık Usher Sendromu mevcuttu.

**Anahtar Kelimeler:** Retinitis Pigmentosa, gen, mutasyon, otozomal dominant, otozomal resesif

## 1.2. Abstract

### GENETIC CHARACTERISTICS OF RETINITIS PIGMENTOSA PATIENTS IN SOUTHEAST ANATOLIA

**Student's Surname and Name:** Keklikçi S. Uğur

**Adviser of Thesis:** Prof. Dr. Veysi Akpolat

**Department:** Biophysics

**Aim:** The aim of this study is to reveal the inheritance pattern and associations of Retinitis Pigmentosa (RP) cases seen in our region using Next Generation Sequencing (NGS) technologies.

**Material and Methods:** Forty patients clinically diagnosed with RP were prospectively evaluated. Patients' histories, uncorrected and corrected visual acuity, intraocular pressure measurements, detailed anterior and posterior segment examinations were performed. Blood samples were taken from the patients in the clinic and sent to the genetic laboratory. The DNA sequence analysis method was applied to the relevant regions from blood samples in the laboratory by using primers containing gene exons with the NGS method.

**Results:** The mean age of the cases was  $28,7 \pm 15,03$ , 26 were men and 14 were women. In cases with RP-related gene mutations, 15% (6 patients) autosomal dominant (OD) and 72,5% (29 patients) autosomal recessive (OR) inheritance was detected as genetic inheritance. In 12,5% of the cases (5 patients), no gene mutation could be demonstrated and it was accepted as sporadic/unidentified cases. In our study, 35 patients (87,5%) had non-syndromic RP. While 21 of these (60%) had isolated RP, 14 (40%) of them were accompanied by other ocular syndromes. The most common accompanying ocular pathology was Leber's Congenital Amaurosis. In 12,5% of our patients (5 patients), there were extraocular systemic findings in addition to RP. Usher Syndrome was present in 4 (10%) of these cases, which we consider as syndromic RP. In our cases, mutations were detected in RHO, RP1, BEST1, FSCN2, HMCN1, NR2E3 genes showing OD transition and in ABCA4, NMAT1, USHA2, MYO7A, RDE12, RD3, PDE6A, PDE6B, GNAT1, IQCB1, CYP4V2, MERTK, CERKL, PCARE, POMGNT1, PROM 1, RP65, RP1L1 genes showing OR transition.

**Conclusion:** Our study determined that RP in our region showed genetic transmission with the most common OR inheritance pattern. The mutation was mostly seen in ABCA4 and USH2A genes. Usher Syndrome was the most common syndromic form of RP.

**Key Words:** Retinitis Pigmentosa, gene, mutation, autosomal dominant, autosomal recessive

## 2. GİRİŞ VE AMAÇ

Görme duyusu, insanın temel ihtiyaçlarının karşılanması, dış dünya ile iletişimi ve sosyal gelişimi için önemlidir. Ciddi görme kayıpları bireylerin sosyal ve kişisel gelişimini olumsuz olarak etkiler. Retinitis Pigmentosa (RP), 1/3000-8000 oranında görülen ve bireylerin yaşam kalitesini etkileyen genetik bir hastalıktır (1,2).

Kalıtım modelleri çeşitlidir ve otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı formları içerir. . Hem klinik hem de genetik heterojenite nedeniyle oldukça karmaşık ve farklı fenotipik görünümlemler ile ortaya çıkar. Tipik olarak retinada kemik spikülü görünümü, soluk bir optik disk ve retinal arteriollerde incelme görülür.

Retinitis pigmentosa ile ilişkili genlerdeki mutasyonlar görsel fototransdüksiyonda rol alan proteinlerin işlevlerini etkilemektedir. Görsel fototransdüksiyon, ışık sinyallerinin gözün retinasındaki ışığa duyarlı rod ve koni fotoreseptör hücrelerinde elektrik sinyallerine dönüştürüldüğü biyolojik bir süreçtir.

Ciddi görme kayıplarına neden olan RP'nin tam olarak anlaşılması ve tedavisi için oluşumuna neden olan yeni genetik bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yeni çalışmaların sonucunda elde edilecek bilgiler ışığında hastalığın genotipik ve fenotipik korelasyonları daha iyi anlaşılabilirken yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi olanaklı olacaktır. Yeni nesil dizileme (Next Generation Secans, NGS) teknolojileri, retinal distrofilerdeki patojenik varyasyonları tanımlamak için en iyi ve umut verici teknikler arasındadır.

Bu çalışmanın amacı, bölgemizdeki RP'li olgularda NGS teknolojileri kullanarak RP'nin kalıtım paternini araştırmaktır. Bu sayede klinik olarak tanı alan bölgemizdeki hastaların moleküler tanısını analiz ederek, benzer ve/veya varsa yeni gen mutasyonlarını saptamak, ülkemiz popülasyonuna ait yapılacak genetik çalışmalara ve uluslararası literatüre katkı sunmaktır.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1. Epidemiyoloji ve Patogenezi

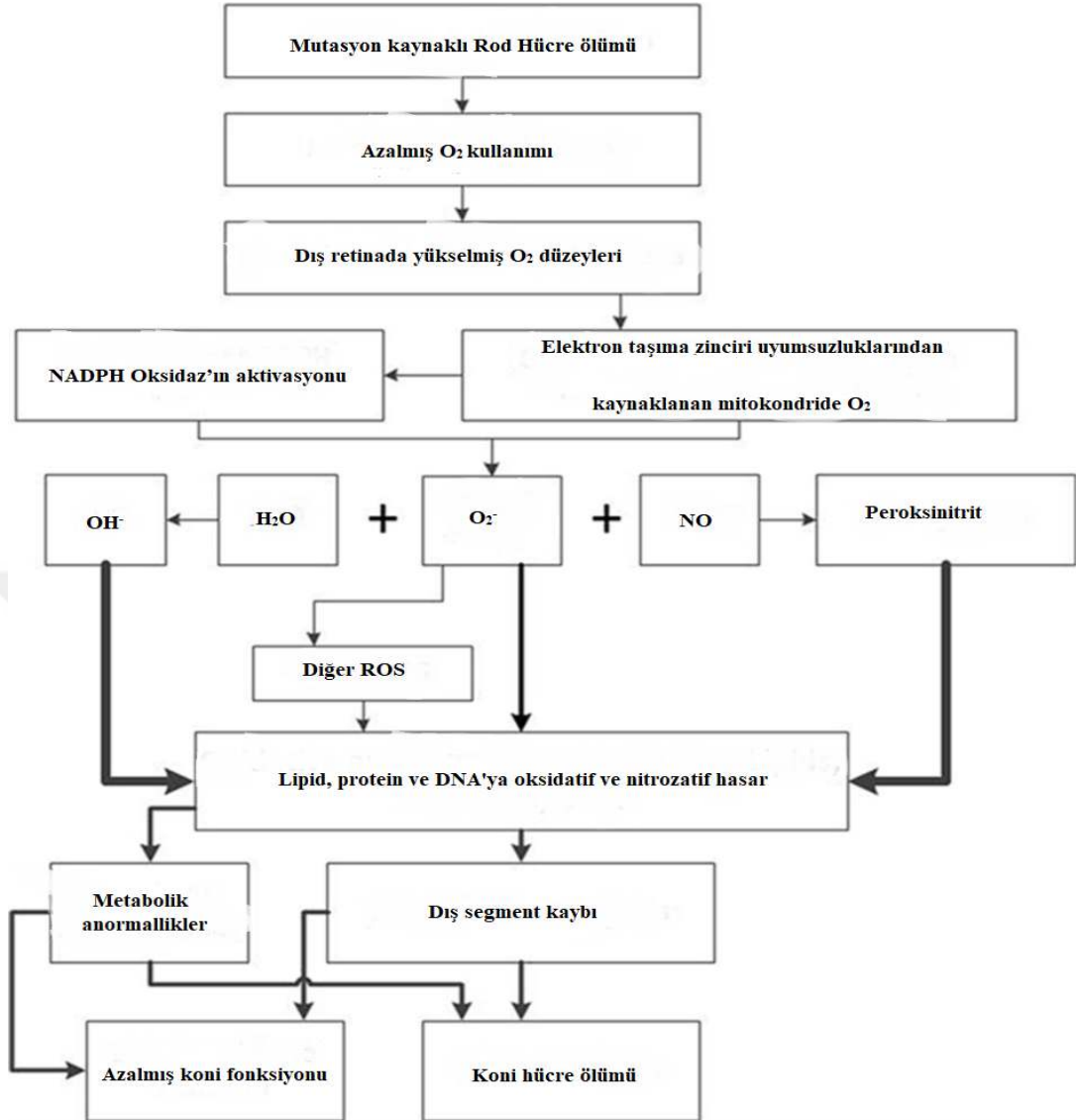
Retinitis Pigmentosa, fundustaki fotoreseptörleri ve retina pigment epitelini (RPE) diffüz olarak etkileyen herediter bir grup hastalığı içerir. Maküla ya da periferik retinayı tutabilir. Zamanla ilerleyerek ciddi görme kayıplarına neden olabilir. Retinitis Pigmentosa'nın çoğu tipinde rod kaybı ve bunun sonucunda loş ışıktaki görmenin azalması ve periferik görme kaybı görülür. Bazı formlarında ise koni kaybı ve başlangıçta santral görme kaybı ortaya çıkar. Gerçekte RP tanımı farklı primer fotoreseptör anomalisini içeren bir grup hastalığı ifade etmektedir. Bunlardan bazıları önce rod sonra konuları (rod-kon distrofisi), bazıları ise önce koni sonra roduları (koni-rod distrofisi) etkiler. Rod-kon distrofisinde ilerleyici gece körlüğü ve tünel vizyon görülmektedir. Hastalık ilerledikçe görme kaybı artmaktadır. Tipik olarak her iki gözü benzer şekilde etkilemektedir (3).

Retinitis Pigmentosa, dünya çapında 1,5 milyondan fazla hastayı etkileyen, görme kaybı ve körlüğün başlıca nedenidir. Dünya genelinde yaklaşık 4000'de 1 prevalansı ile en yaygın kalıtsal retina distrofisi olarak kabul edilmektedir (1/3000-8000) (1,2,4,5). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1/4000 oranında görülmektedir. En yüksek görülme oranı 1/1875 ile Nijerya Hintlileri arasındadır. Bu oran İsveç'te 1/7000'e düşer (6). Kudüs bölgesinde sendromik olmayan RP prevalansı 1/2086 ile Amerika ve Avrupa popülasyonlarına göre yaklaşık 2,5 kat daha yüksektir. Kuzey Çin'de yapılan çalışmada 1/1000 oranında tipik fundus görünümü ve fonksiyonel kayıp ile RP bulunmuştur (7). Cinsiyetler arası fark belirgin değildir ancak X'e bağlı kalıtımın sadece erkekleri etkilemesi nedeniyle sıklık erkeklerde hafifçe fazla olabilir (8,9).

Retinitis Pigmentosa'daki histolojik değişiklikler iyi tanımlanmıştır. Spesifik histopatolojik değişiklikler ile belirli gen defektlerinin ilişkisi gösterilmiştir. Hastalığın gelişiminde ortak yol apoptoz ile fotoreseptör hücre ölümüdür. Histopatolojik olarak periferik retinadan başlar. İlk görülen histolojik bulgu rod fotoreseptörünün dış segmentlerinin ilerleyici kısalmasıdır. Bunu fotoreseptör kaybı izler. Bu durum retinanın midperiferinde yaygın olarak görülür. Bu alanlardaki apoptozu dış nükleer tabakadaki azalmış hücre sayısı gösterir (5,9). Pigment

epitelinde atrofi vardır. Melanin pigmentleri retinaya girer ve özellikle damar duvarları çevresinde kümelenirler. Retinitis Pigmentosa'da esas sorun rod fotoreseptörlerin kaybıdır. Rod hasarına bağlı olarak hastaların ilk yakınması düşük ışııkta görme azalması ve karanlığa uyumun bozulmasıdır. Maküla sağlam kaldığı sürece santral görme ve renkli görme normaldir (10).

Fotoreseptör kaybına apoptozun aracılık ettiğı düşünölmektedir (11,12). Ancak bu yolun aktivasyonundan hücre kaybına kadar oluşan mekanizmalar henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Bir mutasyonun fotoreseptör kaybına nasıl yol açtığını anlamak, potansiyel terapötik ajanları geliştirmek için ipuçları verebilir. Farklı genlerdeki münferit mutasyonların analizleri, anormal protein yanıtı, anormal lokalizasyon, ilişkili proteinlerdeki hatalar, kusurlu fagositoz ve endoplazmik retikulum stresi gibi nedenler ile bir mutasyondan fotoreseptör kaybına doğru ilerlemede farklı faktörlerin rol oynayabileceğini düşöndürmektedir (13-21). Retinitis Pigmentosa gelişimine bir veya birkaç benzersiz yolun aracılık edebilmesi de mümkündür (7). Retinitis Pigmentosa'da 185 farklı genetik lokus suçlanmaktadır. Hücre bazda, retinada fotosensitif hücrelerde nasıl başladığı tam da belli olmayan programlı hücre ölümü sorumlu tutulmaktadır. Olgularda apoptoz öncesinde hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Bunun sonunda hidrojen peroksid, süperoksid dismutaz gibi reaktif oksijen moleküllerinin ortamda arttığı gösterilmiştir. Hücre içi harabiyeti artıran bu moleküllerin oluşumuna bağlı olarak hücre endoplazmik retikulum üzerinden apoptozu tetikleyen glucose-regulated protein-78 (GRP78/BiP), caspase-12, phospho-eukaryotic initiation factor 2 alpha (eIF2 alpha) ve phosphopancratic ER kinase (PERK) gibi moleküller ortaya çıkar (22). Gen mutasyonu farklı yollardan fotoreseptör hücre ölümüne neden olur ancak farklı gen mutasyonları değışik mekanizmalarla benzer klinik tabloya yol açar. Retinitis Pigmentosa değışik formlarında erken ya da geç evrelerde rod fotoreseptör hücre ölümüne benzer şekilde kon fotoreseptör kaybı da olur (Şekil 3.1.) (1,6). Retinitis Pigmentosa birçok farklı genetik hastalıktan oluşur bu nedenle etyoloji oldukça farklıdır. Hepsinde ortak yol rod fotoreseptörlerin kaybıdır ancak araştırmalar birçok farklı mekanizmanın bu sonuca yol açtığını göstermiştir. Fotoreseptörler ışıığa duyarlıdırlar ve bulundukları ortam oksijen açısından zengindir. Bu nedenle birçok farklı yoldaki genetik değışikliklere hassastırlar (1,23).



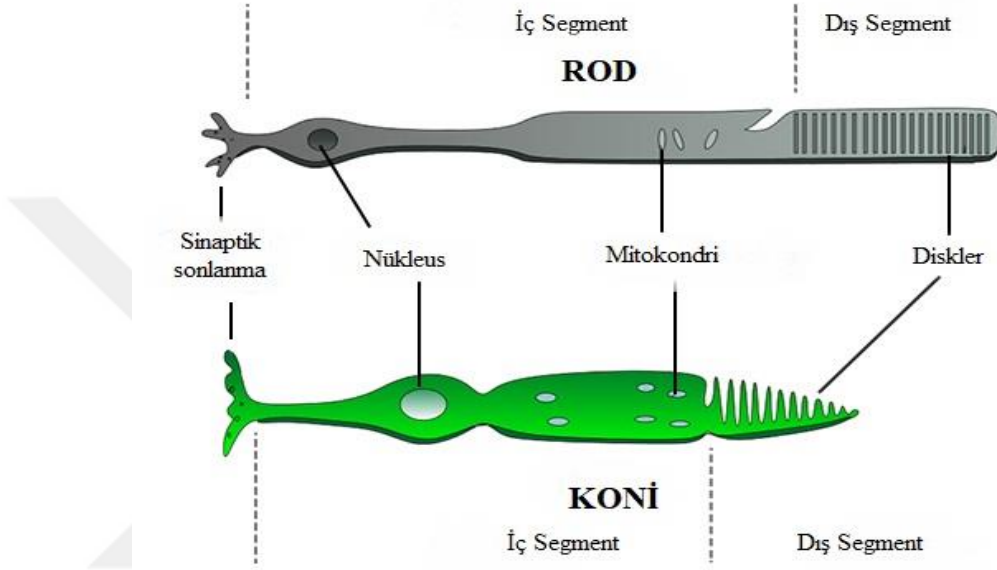
**Şekil 1.** RP’de oksidatif hasarın koni hücre ölümüne katkıda bulunduğu mekanizmayı gösteren şema. O<sub>2</sub>: oksijen, O<sub>2</sub><sup>-</sup>: superoksid radikali, H<sub>2</sub>O: su, NO: nitrik oksid, OH<sup>-</sup>: hidroxil radikali, ROS: reaktif oksijen spesimenleri. (Türkçe’ye çevrilmiş alıntıdır. Campochiaro PA Tahreem AM. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa. Progress in Retinal and Eye Research. 2018;62:24-37).

### 3.1.1 Fotoreseptörler

#### Rod ve koniler

Fotoreseptör hücreleri, retinada fototransdüksiyon yapabilen polarize nöron türüdür. Retina iki farklı fotoreseptör hücre içerir. Bunların dış ve iç segmentleri vardır. Dış segment pigment epitelle çevrili özelleşmiş bir yapıdır. İç segment ise bipolar tabakadaki hücrelerle sinaps yapar. Dış segmentler değişime uğramış siliyalar

olup düzenli yassı kese grupları veya zardan yapılmış disklerden oluşmuştur. Bu kese ve diskler ışıqla reaksiyona girerek görme yollarında aksiyon potansiyellerini başlatan fotosensitif bileşikler içerir. Dış segmentteki toplam proteinin %90'ından fazlası rodopsindir. İç segmentler mitokondriden zengindir. Her bir kon veya rod'da içinde fotopigmentler bulunan 1000 kadar disk bulunur (Şekil 3. 2). Yaklaşık 100-120 milyon rod ile 6 milyon kadar kon mevcuttur.



**Şekil 2.** Fotoresptörlerin yapısı. (Türkçe'ye çevrilmiş alıntıdır. <https://socratic.org/questions/how-would-you-compare-and-contrast-the-rod-cells-and-the-cone-cells-in-the-retin> Aug 27, 2016.).

#### Rod Hücreleri

##### İşlevsel karakteristikleri;

- Membranlar ışıqlı duyarlı pigment olan Rodopsin içerir.
- Loş ışıqla hassastır ve gece görüşü için özelleşmişlerdir.
- Görülebilir ışıqlı dalgalarını (505 nm) absorbe ederler.
- Duyarlılıkları yüksektir.
- Algılanan uyarılar sadece gri tonlardadır.

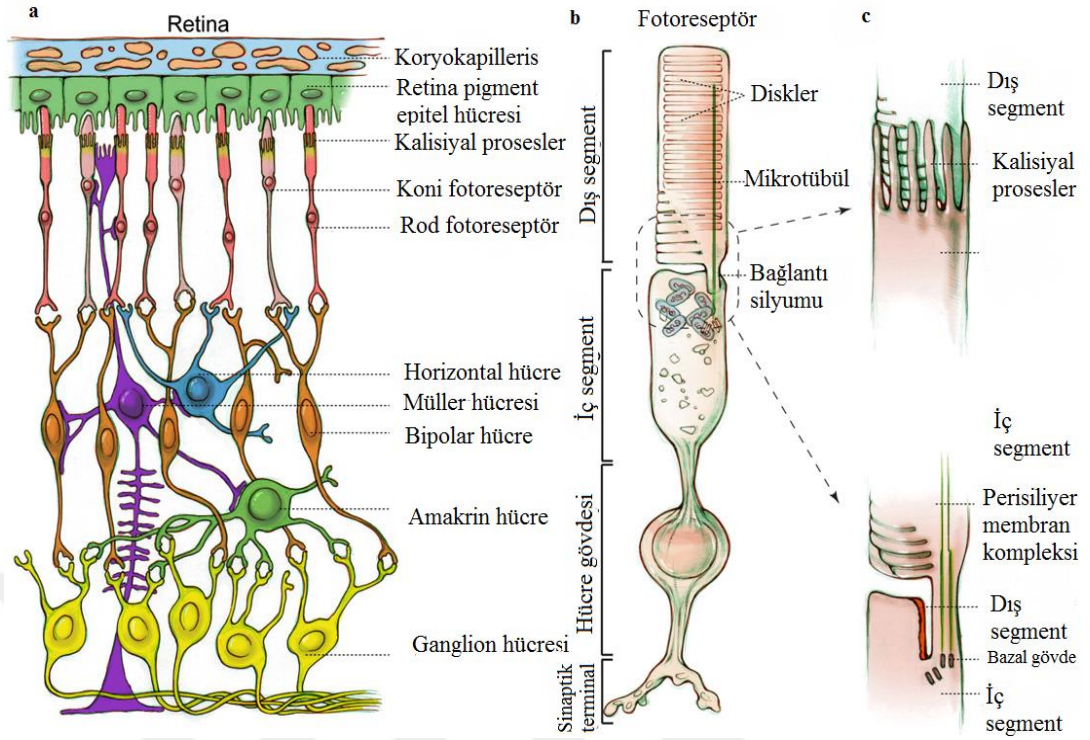
- Diğer rod hücrelerinden gelen görsel uyarılar tek bir gangliyon hücresinde birleşirler.
- Net olmayan görüntü oluştururlar.

Koni Hücreleri;

İşlevsel karakteristikleri

- İyodopsinin (fotopsin) farklı bir formuna sahip 3 farklı tipi vardır, her biri kırmızı, yeşil ve maviye yüksek duyarlıdır.
- Konlar gündüz görüşüne özelleşmiştir. Aktivasyonu için parlak ışık gerekir (duyarlılıkları düşüktür).
- Renkli görüntü verirler.
- Her koni bir tek gangliyon ile sinaps yapar (foveada).
- Görüntü ayrıntılıdır ve çözünürlüğü yüksektir.
- Net görüntüde önemlidirler.
- Konlar foveada yoğundur.

Retina nöronları farklı katmanlar halinde organize olmuştur (Şekil 3). Foveada rod bulunmaz ve foveadaki her koni kendisini bir tek gangliyon hücresine bağlayan tek bir midget bipolar hücreye sahip olduğu için optik sinirdeki tek bir life bağlıdır. Retinanın diğer bölgelerinde rodler hakimdir ve önemli düzeyde kavuşum (konverjans) görülür. Yassı bipolar hücreler çok sayıda koni ile sinaps yaparken rod bipolar hücreleri de çok sayıda rodla sinaps yapmaktadır. Her insan gözünde 6 milyon koni ile 120 milyon rod bulunurken her optik sinirde sadece 1.2 milyon sinir lifi bulunduğundan reseptörlerin bipolar hücreler aracılığı ile gangliyon hücreleri üzerinde yaptığı genel kavuşum oranı yaklaşık 105:1'dir.



**Şekil 3.** Retina ve fotoreseptörün şematik diyagramları. **a.** Retinanın hüresel organizasyonu. Retina nöronları farklı katmanlar halinde düzenlenmiştir. Fotoreseptörler, RPE hücreleri, horizontal, bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri görülmektedir. Müller hücreleri, retinanın tüm hücre katmanlarını kapsayan glial hücrelerdir. **b.** Bir rod fotoreseptör hücresinin yapısı; fotoreseptörün dış segment, iç segment, nükleusu içeren hücre gövdesi ve bipolar ve horizontal hücrelere sinyal iletimini sağlayan sinaptik terminal bölümleri. **c.** Silyumu bağlayan fotoreseptör çevresindeki kalisiyel prosesler (üstte) ve perisilyer membran kompleksinin (altta) büyütülmüş çizimleri (Türkçe'ye çevrilmiş alıntıdır. Mathur P, Yang J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. Biochimica et Biophysica Acta. 2015;1852:406-420).

Rodlar ışığa son derece duyarlı olup gece görmesi (skotopik görme) reseptörleridir. Skotopik görme aygıtı nesnelerin ayrıntılarını çözümlemeyi ve bunların rengini saptamayı başaramaz. Koniler, çok daha yüksek bir eşişe sahip olmalarına karşın koni sistemi çok daha iyi bir keskinliğe sahiptir. Parlak ışıktaki görme (fotopik görme) ile renk görmeden sorumlu olan sistemdir. Yani gözden merkezi sinir sistemine rodlardan gelen girdiler ile konilerden gelen girdiler şeklinde iki tür girdi sağlanmaktadır.

Görme, opsine Schiff bazı ile bağlanan bir apoprotein (opsinler) ve bir kromofor (A vitamininden türetilen 11-cis) ile başlar. 11-cis retinalin

izomerizasyonu, rodopsin proteini tarafından alltrans retinaline ışık absorpsiyonu yoluyla indüklenir. Sonuçta opsinin konformasyonu değiştirilir, dolayısıyla görme başlatılır. Fotoresptör hücrelerde, opsiniden salınan all-trans retinal, alltrans retinole indirgenir ve ardından retinanın pigmentli katmanına taşınır. Görmeyin devamlılığı için retina pigment epitelinde 11-cis retinal, alltrans-retinolden tekrar üretilir. Bu işlem, RPE65 olarak bilinen retina pigment epitelinde ifade edilen 65 kDa izomerohidrolaz ile gerçekleştirilir (24,25). Rodopsin, GTP bağlayıcı proteini, transdüsini harekete geçirip tetikler ve kanonik ikinci haberci sinyal yolu, heterotetramerik fosfodiesteraz 6 komplekslerinin yardımıyla başlatılır (5).

### **3.2. Klinik**

Retinitis Pigmentosa hastaları değişik semptomlarla başvurabilirse de en klasik semptomlar niktalopi (gece görme zorluğu), görme kaybı ve düşük ışıklı ortamlara adaptasyon güçlüğüdür. Hastalar loş ışıktaki iyi görememe, okuyamama, geceleri araba kullanamama gibi şikayetlerle başvurabilirler. Bu hastalarda ışıklı ortamdan karanlık ortama geçişte uzamış adaptasyon süresi görülür. Periferik görme kaybı çoğu zaman fark edilemez ancak bazı hastalar tünelden görme şeklinde tarif ederler. Hastalar çevrelerindeki eşyalara çarpmaktan yakınabilirler. Bu hastalarda oftalmik migrendekine benzer ışık çakmaları (fotopsi) görülebilir ancak şikayetleri migrendeki gibi epizodik karakterde değil, sürekli (6).

#### **Erken evre**

Erken evre RP'nin başlıca semptomlarından biri gece körlüğüdür. Yaşamın farklı aşamalarında ortaya çıkabilir. İlk yaşlardan itibaren görülebileceği gibi yaşamın ikinci on yılında ya da daha sonra ortaya çıkabilir. Hafif gece körlüğü bulunan ve bu şikayeti loş ışıktaki ortaya çıkan genç yaşta hastalar genellikle bunu önemsemezler. Bu aşamada, periferik görme alanı daralması gibi sorunlar loş ışıktaki ortaya çıkar, gün ışığında hastalar normal yaşamlarını sürdürebilirler. Retinitis Pigmentosa 'nın erken evresinde, özellikle herhangi bir aile öyküsü bulunmadığında teşhis zordur. Fundus ve optik disk normaldir, kemik spikülü şeklinde pigment birikintileri yoktur, retina arteriyollerinde değişiklik hafif düzeydedir ve renk görme normaldir. Skotopik

koşullar altında yapılan görme alanı testlerinde skotomlar ortaya çıkar, ancak bu test genellikle mezopik koşullarda yapılır. Elektoretinografi (ERG) bulgusu önemlidir. Çoğunlukla düşük genlikli b dalgaları görülür. Bununla birlikte retina kısmen etkilenmişse ERG normal olabilir (5).

### **Orta evre**

Gün ışığı koşullarında hastalar periferik görme alanı kaybının farkına varırlar. Gece körlüğü belirginleşir, gece araba kullanmak, yürümek ve okumak zorlaşır. Renkli görme ile ilişkili şikayetler görülür. Fundus muayenesinde, midperiferde kemik spikülü pigment birikimleri ve retinal atrofi görülür. Optik disk soluk ve retina damarlarında daralma belirgindir. Skotopik koşullarda ERG genellikle kaydedilemez (5).

### **İleri evre**

Görme kaybı nedeniyle yürümek çok zorlaşır. Büyüteçler olmadan okumak zordur, hatta imkansız hale gelebilir ve fotofobi şikayeti artar. Fundus muayenesinde, yaygın pigment birikimi görülür, maküla tutulmuştur. Optik disk soluk ve retina damarları incelmış görünümündedir. ERG kaydedilemez (5).

RP'de tipik olarak her iki göz benzer oranda etkilense de bir miktar asimetri görülebilmektedir (26). Bu asimetric farklılık fazlaysa tek taraflı RP olarak adlandırılır. Ancak tipik RP'de genel olarak mutlaka her iki gözde de tutulum görülmektedir. Tek taraflı RP görünümlü olgularda post travmatik veya postenfeksiyöz durumlar düşünülmelidir (27).

#### **3.2.1. Tipik Retinitis Pigmentosa**

Tipik olarak retinada kemik spikülü görünümü vardır. Periferik retinada RPE atrofisi ve incelme görülürken, maküler RPE nispeten korunmuştur. Soluk bir optik disk görünümü ve retinal arteriyollerde incelme görülmektedir. Olgularda kemik spikülü pigmentasyonunun derecesi değişebilmektedir. Pigment miktarı, disk ve arteriyol değişiklikleri yaşla birlikte artar (3).

### 3.2.2. Atipik Retinitis Pigmentosa

Tipik görünümünden büyük farklılıklar gösteren formlar, atipik retinitis pigmentosa olarak adlandırılır.

- **Retinitis punctata albescens;** sıklıkla arka kutup ve ekvator arasında dağınık yerleşimli beyaz noktacıklar ile karakterizedir. Bu olgularda daha sonra kemik spikülü pigmentasyonlar, arteriyel incelme, görme alanı daralması ve görme azalması ortaya çıkmaktadır.

- **Sektöryel retinitis pigmentosa;** retinanın bir kadranı ya da genellikle alt kadran olmak üzere sadece bir yarısının tutulumu görülür. Yavaş ilerler veya durağan kalır.

- **Perisantral retinitis pigmentosa;** bu formda pigmenter değişiklikler retinanın parasantral alanlarında ortaya çıkmakta ve periferik alanlar korunmaktadır.

- **Eksüdstif vaskülopati ile birlikte bulunan retinitis pigmentosa;** retinada Coats hastalığını andıran telanjiektiazik damarsal anomaliler görülür. Periferik retinada lipid depozitleri ve eksudatif retina dekolmanı görülür.

- **Pigmente paravenöz koryoretinal atrofi;** RPE'nin paravenöz tutulumlu bir bozukluğu ile seyreder. Kemik spikülü pigment bozuklukları ile birlikte olabileceği gibi bu görünüm olmayabilirde (28).

#### Alt tiplere

Alt tiplere prognozun tahmini açısından önemlidir. Rod-kon distrofisi daha kötü prognozludur. Zamanla görme tama yakın veya tümüyle kaybedilir. Kon-rod distrofisinde santral görme erken dönemde, periferik görme ise geç dönemde etkilenir. Kon-rod distrofisinde santral görme erken dönemde bozulsa bile görme bir miktar korunabildiği için prognoz daha iyidir. Rod-kon distrofisi tipik RP kliniği gösterir. Başlangıçta santral görme iyidir. İleriki dönemlerde hem santral hem periferik görme bozulur ve tam körlükle sonuçlanır. Kon-rod distrofisinde görme keskinliğinde azalma, renk görmede bozulma ve parlak ışıktan rahatsız olma gibi

bulgular görülür. Rod tutulumu az olan hastalar görme açısından daha iyi prognoza sahiptir (3).

### 3.2.3. Eşlik eden oftalmik özellikler

Görme keskinliği 20/20 düzeyinden ışık persepsiyonuna kadar değişebilir. Retinitis Pigmentosa'lı 1.095 hastadan oluşan bir çalışmada, görme keskinliği 20/200 veya daha kötü olan 215 hasta bildirilmiştir. Her iki gözde de ışık algısının olmadığı, tam körlük görülme oranı ise %0,46 olarak rapor edilmiştir (29). Pupil reaksiyonu normaldir ya da rölatif afferent pupiller defekt bulunabilir. Erişkin RP hastalarının yaklaşık %50'sinde arka subkapsüler katarakt oluşur. Ayrıca miyopi, keratokonus, optik disk druzeni, vasküler geçirgenlikteki değişikliklere bağlı bir kısım hastada hızlı ve geri dönüşlü görme kaybına neden olan kistoid maküla ödemi, maküler kırışıklık ve hatta maküler kolobom olarak adlandırılan maküler atrofi gelişebilir. Vitrede çoğunlukla RPE dejenerasyonuna bağlı ince toz pigment hücreleri görülür (9,28).

### 3.2.4. Sistemik birliktelikleri

Sistemik bozukluklar ile birliktelik daha çok atipik RP'de görülür. Sistemik muayene RP ile birlikte görülen sendromların ayırıcı tanılarının yapılması için gereklidir. Bu sistemik patolojiler sıklıkla OR geçişli sendromik tablolardır. Bunların en önemlileri şunlardır;

- **Usher Sendromu;** sağırılık bu sendroma bağlı en yaygın rahatsızlıktır. Çocuklardaki derin sağırılıkların %5'inden, sağırılık ve körlüğün birlikte olduğu vakaların ise yaklaşık olarak yarısından sorumludur (28). Prevalans, farklı popülasyonlarda 1/12.000-30.000'dir. Otozomal resesif RP vakalarının %10-30'u Usher Sendromu ile birlikte görülür (30). Hemen her zaman OR geçiş gösterir. Üç klinik tipi vardır. İşitme kaybı Tip 1'de daha derindir ve işitme cihazlarından fayda görmez. Vestibüler disfonksiyon nedeniyle çocuklarda yürüme gecikir. Geç ergenlik yaşlarında görme kaybı artar ve 40'lı yaşlara gelmeden fonksiyonel körlük gelişir. Tip 2'de sağırılığın şiddeti daha azdır ve görme kaybı daha yavaş gelişir. Vestibüler fonksiyonlar

normaldir. Tip 3'de orta yaşlarda ilerleyici görme kaybı ortaya çıkar. Görme kaybının derecesi işitme kaybı ile ilişki göstermez.

- **Refsum Sendromu;** fitanik asit metabolizmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Sağırılık, serebellar ataksi, periferik nöropati, ihtiyozis ve kardiyak patolojiler görülür. Genellikle pigmenter retinopati hastalığın ortaya çıkış bulgusudur (28).
- **Kearns-Sayre Sendromu;** mitokondriyal sitopatinin neden olduğu, ilerleyici eksternal oftalmopleji, pitozis ve kalp iletim bozukluğu ile seyreden bir tablodur. Olgular orta derecede görme kaybı ve görme alanı daralması olan genç yaş grubudur (28).
- **Bardet-Biedl Sendromu;** polidaktili, obezite, renal hastalık, mental retardasyon, hipogonadizm ve boy kısalığı görülür. OR geçişlidir. Ergenlik dönemlerinde görme bozulabilir, orta yaşlara gelindiğinde görme kaybı ve görme alanı defekti artar (28).
- **Bassen-Kornzweig Sendromu;** doğumdan itibaren yağ malabsorpsiyonu mevcuttur. Spinoserebellar ataksi, akantositoz ve abetalipoproteinemi görülür. On yaş civarı retinopati ortaya çıkar (28).
- **Laurence-Moon Sendromu;** hipogenitalizm, spastik parapleji ve mental retardasyon görülür (28).
- **Mukopolisakkaridozlar;** Hurler Sendromu, Scheie Sendromu, Sanflippo Sendromu pigmenter retinopati ile birlikte olabilir (28).
- **Friedrich Ataksisi;** arka boynuz hastalığı, ataksi ve nistagmus görülür (28).

### 3.2.5. Genetik değerlendirme

Genetik ve klinik olarak örtüşen bir heterojen bozukluklar grubu olan kalıtsal retina distrofilerinde 240'dan fazla genetik mutasyon yer alır (31). Retinitis Pigmentosa'nın genetik yapısı heterojendir. Retinitis Pigmentosa lokusunun, kromozom X üzerindeki bir DNA markırına bağlantısı 1984 yılında bildirilmiştir (32).

Retinitis Pigmentosa, %50-60 oranında OR, %30-40 OD ve %10-15 oranında X'e bağılı kalıtım gösterir. Digenik ve mitokondriyal kalıtım ise nadir vakalardan sorumludur (2). Olguların yaklaşık yarısı izole vakalardır. Bu izole olgularda ailede etkilenmiş tek birey hastanın kendisidir ve kalıtım özelliği hakkında bilgi vermez. Bu hastalar OD, de novo mutasyona bağılı OD, eksik penetrans gösteren OD veya X'e bağılı mutasyonlardan etkilenmiş olabilirler (33). Retinitis Pigmentosa'nın farklı formları altında yatan genetik lokus; 1, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 14, 16, 19 ve X kromozomunu kapsayan bir grup kromozomda yerleşir. Retinitis Pigmentosa'nın sadece OD formunda rod hücrelerinin rodopsin proteinini etkileyen 100'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Diğer mutasyonların ise fotokimyasal enerjiyi nöronal elektrik enerjisine çeviren bir enzim sistemi olan c-GMP fosfodiesterazın  $\beta$  subuniti ve ışık enerjisinin kimyasal enerjiye ilk dönüşümünden sorumlu rod dış segmentlerinin yapısal organizasyonu kontrol eden protein olan periferin de meydana geldiği bildirilmiştir. (10,34,36).

Retinitis Pigmentosa hastaları arasındaki büyük heterojenite, RP ile ilişkili çok sayıda genetik kusurla açıklanmaktadır. Dryja ve ark., 1990 yılında OD RP'de yer alan ilk tanımlanmış gen olan Rodopsin (RHO) genini tanımlamışlardır (37). O zamandan beri, 80'den fazla gendeki mutasyonların sendromik olmayan RP'de rol oynadığı gösterilmiştir (38). Bu listeye sürekli yeni genler eklenmektedir (4). Bireysel genler için mutasyon oranları farklı etnik popülasyonlarda farklılık gösterebilmekle birlikte, RP'ye katkıda bulunan ana genler benzerdir. Tüm bu genlerin sistemik analizi, ailelerin yaklaşık %60'ındaki mutasyonları tanımlayabilmektedir. Çin kohortunda, mutasyonların yaklaşık üçte ikisi, CYP4V2, RHO, USH2A, RPGR, CRB1, RP2 ve CHM gibi ilk 7 gende bulunurken, kalan mutasyonlar %0,7-2,6 mutasyon oranı ile başka 27 gende tespit edilmiştir (7).

Genellikle yaşamın erken döneminde ortaya çıkan RP alt tipleri daha hızlı ilerleme eğilimindedir. Hastalığın ciddiyeti, hastalığın Mendel kalıtım modeli ile ilişkilidir. Genel olarak, X'e bağılı RP'li hastalar, OR RP'li hastalara göre daha şiddetli bir hastalık seyrine sahipken, RP'nin OD formu olan hastalar en iyi uzun vadeli santral görme prognozuna sahiptir (1,39,41).

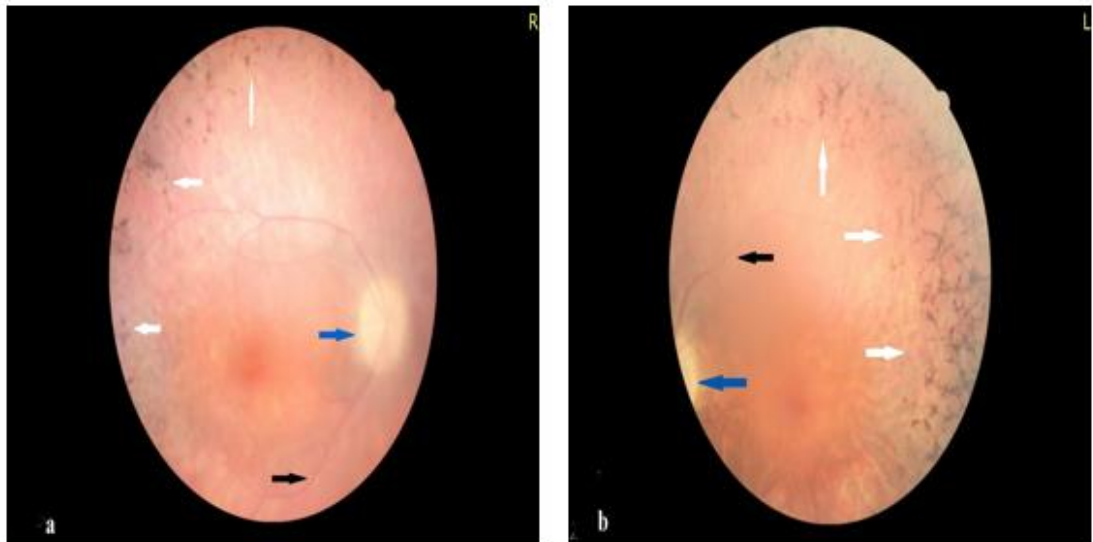
Retinitis Pigmentosa, sendromik ve sendromik olmayan formlarla da tanımlanmaktadır. Sendromik RP, göz dışı doku ve organlardaki anomaller ile

birlikte görülür. Sendromik olmayan form daha yaygındır ve tüm vakaların yaklaşık %65'ini oluşturur (38,42).

Retinitis Pigmentosa'nın genetik karakteri karmaşıktır, bu nedenle genotip-fenotip korelasyonunu tanımlamak zordur. Varyasyon çokluğunun yanı sıra, aynı gendeki farklı mutasyonlar farklı bozukluklara neden olabilmekte ve aynı mutasyonlar, aileler arası ve aile içi fenotipik değişkenliğe neden olabilmektedir (5).

### 3.2.6. Tanı

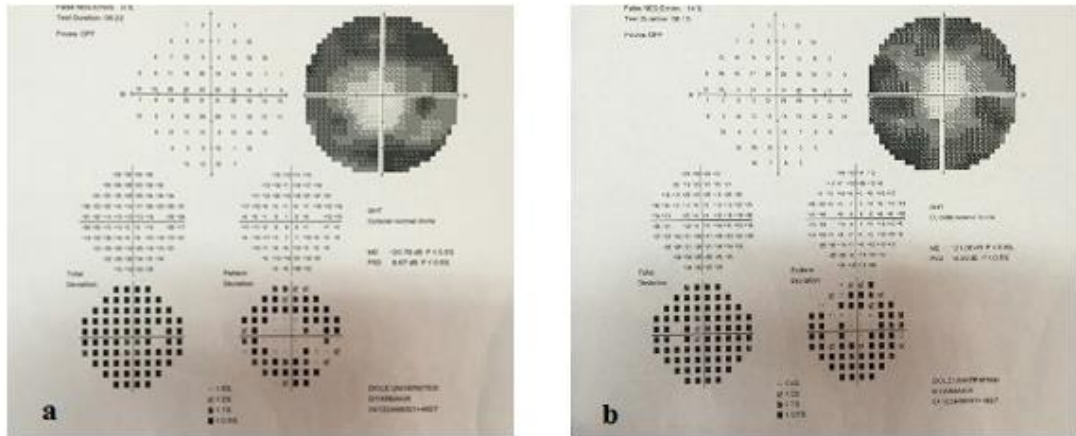
**Oftalmolojik muayene;** kemik spikül pigmentasyonu, retina damarlarının incilmesi ve optik sinirin mumsu solukluğu RP'nin ayırt edici üç klinik belirtisidir ( Resim 1). Erken başlangıçlı RP'li hastalar nistagmus ile başvurabilir. Hastalıkla ilişkili kırma kusuru da yaygın olarak görülür. Kistoid maküler ödem, maküler delik ve epiretinal membran oluşumu görülebilir. Retinitis Pigmentosa'lı hastaların yaklaşık yarısında kistoid maküler ödem görülmektedir (43). Arka subkapsüler katarakt görmeyi önemli ölçüde etkileyebilir ve RP hastalarının yaklaşık %45'inde ortaya çıkar (44). Retinitis Pigmentosa hastalarının %6'sında vitreus kistleri görülür (45). Ayrıca optik sinir başı drusen ve/veya optik sinir lifi tabakası drusen, 262 RP hastasından oluşan bir popülasyonun %9'unda bildirilmiştir (46).



**Resim 1.** 63 yaşında kadın hastanın sağ (a) ve sol (b) göz fundus fotoğrafı. Her iki fundusta da optik disk solukluğu (mavi ok ile işaretli), retina damarlarında

incelme (siyah ok ile işaretli) ve periferde tipik kemik spikülü (beyaz ok ile işaretli) görünümü.

**Perimetre;** görme alanı, RP teşhisinde mutlak gerekli bir tetkik değildir, ancak görsel hasarın seviyesini belirlemede ve takipte yararlıdır. Görme alanının aşamalı kaybı, RP'nin karakteristik bir özelliğidir. Bu görme alanı kaybı, genellikle iki taraflı simetriye sahiptir (47). Tipik olarak, kademeli olarak birleşen orta periferal alanlarda izole skotomlarla başlar. İleri evrelerde kısmi veya tam bir halka skotom görülür (4) (Resim 2).



**Resim 2.** 12 yaşında RP'li erkek hastanın her iki gözünde tam halka skotom. Hastada tünel görme mevcut.

**Renkli görme;** başlangıçta renkli görme normal olabilir. Hastalığın ileri aşamalarında özellikle mavi-sarı renk görme bozuklukları ortaya çıkabilir.

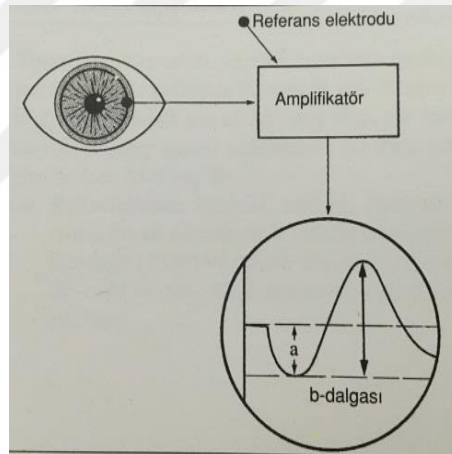
**Karanlık adaptometri;** anormal karanlık adaptasyonu, RP'nin ayırt edici bir özelliğidir. Uzun süreli karanlık adaptasyonu hastalığın bütün evrelerinde mevcuttur. Bu durum muhtemelen rodopsin mutasyonu ile ilişkilidir. Adaptometre testinde rod, koni ya da her iki segmentte birden elevasyon görülür (9). Retinitis Pigmentosa 'da karanlık adaptasyonu ile ilgili çalışmalarda, hem koni hem de rod eşiklerinde artış, rod eşiğine ulaşmada bir gecikme veya rod fotoreseptör işlevinin tamamen kaybolduğunu ortaya konmuştur (4,48).

**Elektroretinografi (ERG);** retinanın ışık ile uyarılması ve oluşan aksiyon potansiyelinin kaydedilmesidir. Elektroretinogram yanıtları sinyalleri üreten nöral

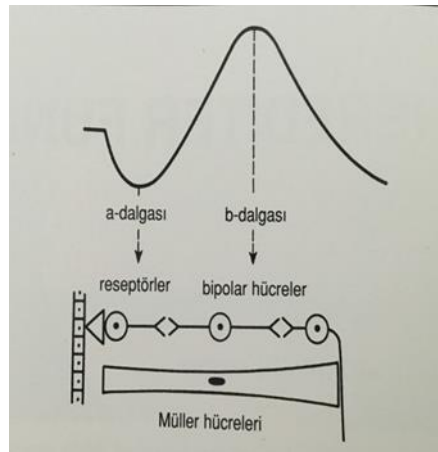
yapılara belli mesafede yerleştirilen elektrodlar yardımı ile elde edilir. Bu amaçla genellikle korneaya yerleştirilen kontakt lens elektrod ya da göz kapağına tutturulan altın yaprak elektrod kullanılır. Bir referans elektrod da hastanın alnına yerleştirilir. Bu elektrodlar arasındaki potansiyel, amplifiye edilip kaydedilir (Şekil 4). Elektroretinografi hem ışığa (fotopik) hem de karanlığa (skotopik) adapte şekilde yapılabilir. Normal ERG yanıtı bifazik olup a ve b dalgaları olarak gösterilir;

a dalgası, başlangıçtaki negatif sapmadır ve fotoreseptör kaynaklıdır (Şekil 5).

b dalgası, Müller hücrelerinin yaydığı pozitif sapmadır. Bipolar hücre bölgesindeki süreçleri temsil etmektedir. İki alt komponentden oluşur, b1 komponenti muhtemelen hem rod hem kon fonksiyonlarını, b2 ise kon fonksiyonlarını temsil eder (28) (Şekil 5).

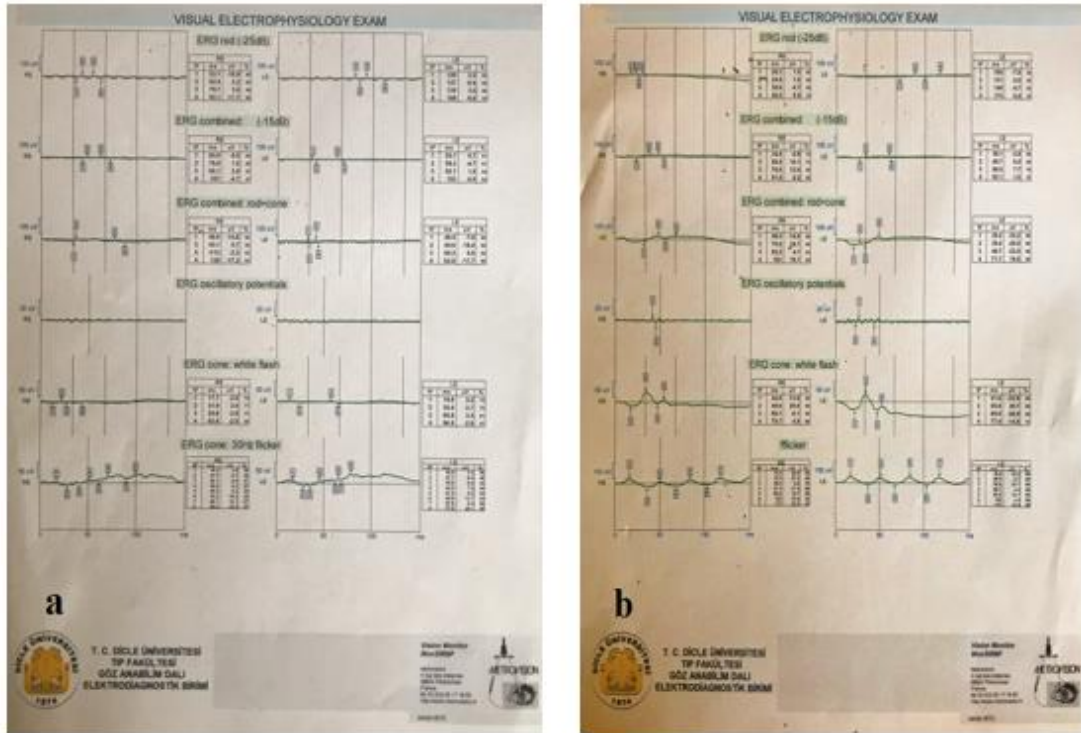


**Şekil 4.** ERG prensipleri (Şekil 4 alıntıdır. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. Çeviren: Orağlı KM. Klinik Oftalmoloji. 4. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.,İstanbul; 2001, s:438)



**Şekil 5.** ERG kökenleri (Şekil 5 alıntıdır. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. Çeviren: Orağlı KM. Klinik Oftalmoloji. 4. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.,İstanbul; 2001, s:438)

Rod ve kon hücrelerinin fonksiyonunu objektif olarak ölçen ERG, RP tanısında en değerli testtir. Elektoretinografi anormallikleri erken ortaya çıkar. Fotoreseptörlerin hafif yetersizliğine bile duyarlıdır. Fundus değişikliklerinin minimal olduğu erken dönemlerde dahi test anormaldir. Karanlığa uyarlanmış, parlak flaş ERG'de a dalgası normalin altındadır. Retinitis Pigmentosa'da tipik olarak rod ve kon sinyallerinde azalma görülür. Skotopik ve daha sonraları fotopik b dalgalarının amplitüdü azalmıştır. Işık flaşı ile b dalgasının zirvesi arasında da gecikme mevcuttur. Genç hastalarda ve hastalığın erken evrelerinde cevaplar daha iyidir. İleri RP'de cevap alınamayabilir (9,28) ( Resim 3).

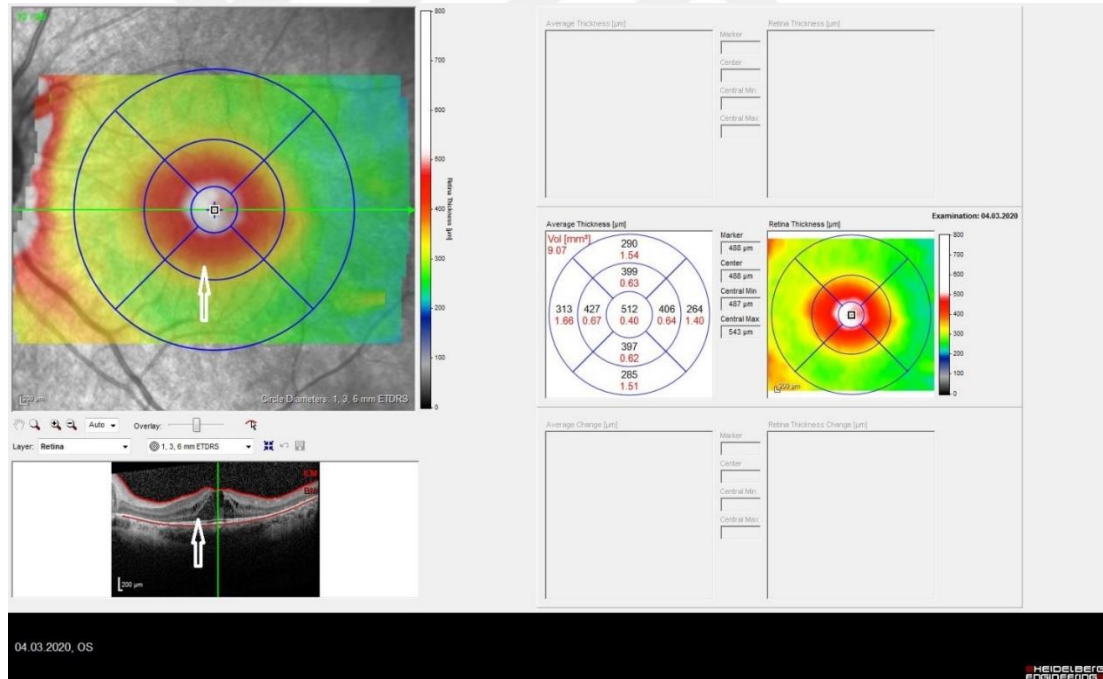


**Resim 3. a.** 42 yaşında her iki gözde de hem rod hem de kon cevaplarının kaybolduğu ileri dönem RP'li hastamıza ait elektroretinogram. **b.** 13 yaşında her iki gözde rod cevaplarının kaybolduğu ama kon cevaplarının kısmi olarak korunduğu RP'li hastamıza ait elektroretinogram.

**Fundus görüntüleme;** tek bir çekimle alınan klasik fundus fotoğrafı retinanın 30-50 derecelik bir görüş alanını kapsar. Periferik retina, 7 alanlı fundus fotoğrafçılığında bile genellikle oldukça zayıf bir şekilde görüntülenir. Geleneksel renkli fundus

fotoğrafçılığı, ortam opasiteleri ve yetersiz pupiller genişleme ile sınırlıdır ve hasta uyumu önemlidir. Yeşil ve kırmızı lazer ışığı ile konfokal tarama lazer oftalmoskopi (cSLO), ultra geniş alan görüntülemeye daha iyi bir alternatiftir. Ultra geniş alan görüntüleme ile tek bir uygulamada 200 dereceye kadar retinal alan görüntülenebilir (4,49,50).

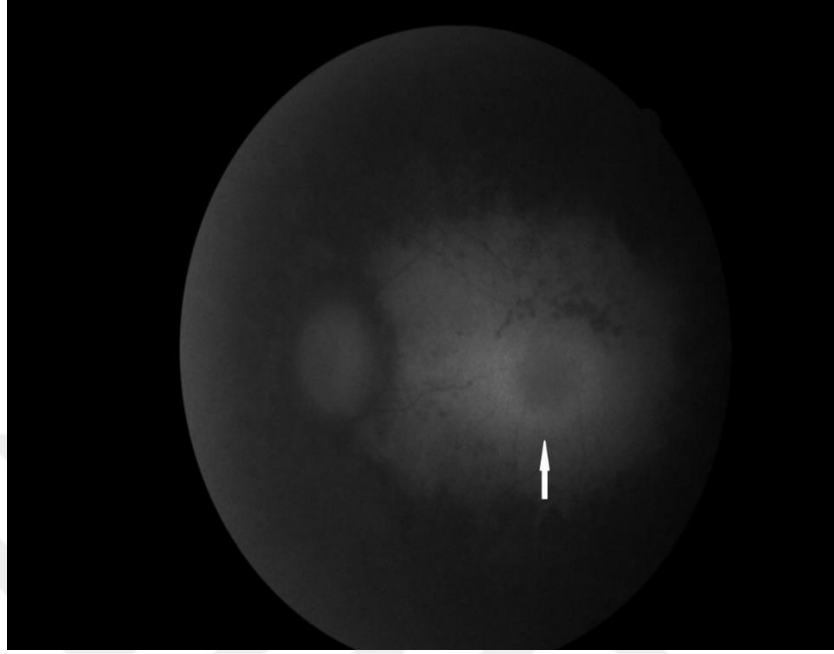
**Optik koherens tomografi (OCT);** Retinitis Pigmentosa'daki en erken histopatolojik değişiklik fotoreseptör dış segmentlerinin kısalmasıdır (51). Retinitis Pigmentosa'nın geç aşamaları, hem dış segmentin hem de dış nükleer tabakanın tamamen kaybedilmesi ile karakterizedir (52). İlerlemiş hastalığı ve dış retina katmanlarında atrofisi olan hastalarda, SD-OCT görüntüleme dış retina tübülasyonlarını ortaya çıkarabilir (53). OCT görüntüleme, tüm RP hastalarının yaklaşık yarısında bulunan diğer maküler anormalliklerin teşhisinde de değerlidir (54) (Resim 4).



**Resim 4.** 13 yaşındaki RP'li kadın hastada OCT'de maküler ödem (beyaz okla işaretli).

**Fundus Otofloresans (FAF) görüntüleme;** OCT görüntüsü, dış retina katmanlarının perifoveal kaybını gösterir. Elipsoid bölgenin merkezi korunması

FAF'ta görülebilen hiperotofloresan halkanın iç kenarlarına karşılık gelir (4) (Resim 5).



**Resim 5.** 63 yaşında kadın hastanın OCT'de sol göz FAF görüntüsünde hiperotofloresan halka görünümü (beyaz okla işaretli).

**Fundus Floresein anjiyografi (FFA)** Günümüzde FFA, RP'de yaygın olarak kullanılmamaktadır. Anjiyogramda, korioretinal atrofi, başlangıçta periferde ve/veya midperiferde ve daha sonra arka kutupta kolaylıkla gözlenebilir. Koroidal neovaskülarizasyon RP'de yaygın olmasa da FFA ile ve daha yakın zamanda, invazif olmayan bir alternatif olan Optik koherens tomografi anjiyografi (OCTA) ile görselleştirilebilir (55,56).

**Adaptif optik skenning lazer oftalmoskopi (AOSLO)** Retinitis Pigmentosa'lı hastalarda, AOSLO'nun yüksek çözünürlüğü, OCT'deki dış retina yapısı sağlam görünse bile fotoreseptör hasarının erken tespitine izin verir (57).

### **3.2.7. Tedavi**

Günümüzde RP'ye etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu amaçla birçok molekül kullanılmış ancak net bir başarı sağlanamamıştır. Güçlü ışığa maruz kalmaktan kaçınmak, sağlıklı bir günlük yaşam tarzı ve dengeli beslenme faydalı faktörler olarak kabul edilmektedir. Randomize klinik çalışmaların sistematik

incelenmesi yapılmış, ancak A vitamini, balık yağı (dokosaheksaenoik asit), valproik asit, hiperbarik oksijen, gangliosidler, topikal brimonidin tartrat, lutein, oral nilvadipin ve siliyer nörotrofik faktör dahil olmak üzere RP'nin ilerlemesini önlemede tıbbi tedavinin etkinliğini destekleyen net kanıt bulunamamıştır (58-61). Ancak diğer çalışmalar siliyer nörotrofik faktör, glial hücre dizisinden türetilmiş nörotrofik faktör ve beyinden türetilmiş nörotrofik faktörün Retinitis Pigmentosa fare modelinde fotoreseptör dejenerasyonuna karşı koruma gösterdiği bildirilmiştir (62-65). Oksidatif stresin azaltılması, apoptozun engellenmesi, uygun protein diziliminin sağlanması ve endoplazmik retikulum stresinin azaltılması amacıyla potansiyel farmakolojik tedaviler önerilmiştir (66-70). Bu potansiyel tedavilerin hiçbirisi klinik uygulamada rutin bir prosedür olarak kullanılmamıştır (7).

### **Gen tedavisi**

Etkin bir tedavisi bulunmayan hereditör retina distrofileri gen tedavisinin en çok çalışıldığı hastalık grubudur. Hereditör retina distrofileri içinde en sık görüleni RP'dir. Gen tedavisinde iki tip vektör kullanılmaktadır. Bunlar viral ve nonviral vektörler olarak tanımlanır.

### **Viral vektörler**

#### **Adenovirüsler**

Adenovirüsler lineer çift sarmallı DNA virüsleridir. Bu virüsler bulundukları hücrelerin hücre döngüsüne girmezler, dolayısıyla hücre ölümüne yol açmazlar. Virüsün DNA'sı ev sahibi hücrenin genomuna entegre olmadığından bu hücrelerde mutageneze yol açmaz. Adenovirüs geni uyum sağladığı hücre içinde stabil kalır. Ayrıca oldukça yüksek kapasiteye sahiptir. Bu özellikleri tercih sebebidir. Virüs, viral DNA'nın replikasyonda görev yapan bölümü çıkarılarak vektör haline getirilir. Çıkarılan bölümün büyüklüğüne göre taşıma kapasitesi arttırılabilir (71,72).

#### **Adeno ilişkili virüsler**

Rekombinant adeno-associated virüs (rAAV) günümüz gen tedavisinde en sık kullanılan virüstür. Patojenite göstermez ve enflamatuar cevap oluşturmaz, bu nedenle gen tedavisi için avantajlıdır. AAV küçük bir DNA'ya sahiptir ve kapasitesi

4,7 kilobaz (kb) dır. AAV'nin 9 serotipi mevcut olup (AAV1-AAV9) bunlardan en güvenilir ve RPE hücrelerine en iyi uyum sağlayan vektör AVV2'dir (73).

### **Nonviral vektörler**

Daha güvenli ve daha büyük kapasiteli vektör arayışları neticesinde nonviral faktörler bulunmuştur. Bunlar arasında lipozomlar en çok çalışılanlardır. Ancak gen tedavisinde, kültür çalışmaları çok efektif bulunmamıştır. Vektör kapasitesi ile ilgili yapılan çalışmalarla geliştirilen DNA nanopartikülleri ile kapasite probleminin düzeltilebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte retinal hücrelere uyumu AVV kadar iyi değildir. Bu nedenle tekrarlayan subretinal enjeksiyonlar gerektirebilir (74,75).

Gen tedavisinin uygulanması; subretinal alana mutasyonlu genin yüklendiği AAV'nin enjeksiyonu yapılır. Standart bir vitrektomi cerrahisi sonrasında subretinal kanül kullanılarak vektör subretinal alana yaklaşık olarak 0,1 mililitre sıvı içinde uygulanır.

Retinitis Pigmentosa'da gen tedavisinde iki türlü yaklaşım söz konusudur. Birincisi etkilenen genin sağlam bir kopyasını AAV üzerine yükleyerek retina altına enjekte etmektir. İkinci yaklaşım ise mutasyonlu genin inaktive edilmesi şeklindedir. Tedavi amaçlı denenen ilk yaklaşımda, defektli RHO geninin fonksiyonunu arttırmak için proteozomal degradasyonunu hızlandırmak hedeflenmiştir. Ancak bu yöntem hayvan deneylerinde başarıya ulaşmamıştır. Alternatif bir uygulama ribonükleik asite (RNA) yönelik tedavidir. Ribozomlar kullanılarak spesifik mRNA'nın selektif destrüksiyonu ile gendeki mutasyonlu alel etkisiz hale getirilmeye çalışılır (76). Nagatsu ve ark., OR RP olgularında cGMP fosfodiesteraz (PDE) genindeki mutasyonun tedavisi için rAAV kullanmıştır (77). X'e bağlı RP olgularında pek çok olguda RPGTPaz Regulator geninde (RPGR) mutasyon saptanmıştır. RPGR geni X kromozomu üzerinde bulunur. Köpek modellerinde RPGR geni yüklü AAV'nin subretinal uygulaması sonrası retinal dejenerasyonun durduğu bildirilmiştir (78). Farelerde yapılan bir çalışmada MERTK geni taşıyan AAV2 vektörünün subretinal uygulamasının fotoreseptör dejenerasyonunu engellediği gösterilmiştir (72,79). Benzer deneysel sonuçlar sonrasında insanlar üzerinde klinik çalışmalar başlatılmıştır. Bir çalışmada MERTK mutasyonlarına bağlı Retinitis Pigmentozalı 6

hastada bir faz 1 klinik gen terapisi denemesi rapor edilmiştir. Bu çalışmada rAAV2-VMD2-hMERTK'nin subretinal enjeksiyonu ile 3 hastada önemli yan etkiler olmaksızın 2 yıla yakın bir süre görme keskinliğinde düzelme görülmüştür (80). Gen terapisi, hastalığın farklı aşamalarında faydalı olabilir.

Uzun vadeli fayda görülmemesi rekombinant gen vektörlerinin düşük transdüksiyon etkinliğinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak yüksek doz rekombinant vektörlerin verilmesi toksik etkiler yaratabilir. Gen tedavisinin temel sorunu, görsel işlevi iyileştirebilmesine rağmen retina dejenerasyonunun ilerlemesini yavaşlatamamasıdır (81-83). Bununla birlikte rodopsin S334Ter mutasyonunun bir sıçan retinitis pigmentosa modelinde in vivo düzeltilmesinin dejenerasyonun önlenmesi ve görme fonksiyonunun iyileştirilmesi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (84).

### **Kök hücre tedavisi**

Kök hücreler farklılaşmamış, kendi kendini yenileyebilme ve vücuttaki diğer matür hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahip hücrelerdir. Bu hücreler yüksek proliferasyon yeteneğine sahiptir. Bir kök hücre kaynağından sayısız matür hücre gelişebilir. Bu tedavi ile retinadaki hasarlı retina hücrelerinin kök hücre kaynağından farklılaşan yeni retina hücreleri ile yer değiştirmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca kök hücreler immunoregülasyon, nöronlarda apoptozis engelleyici etki ve nörotrofin sekresyonu gibi fonksiyonlar da gösterirler (72).

Otolog kemik iliğinden türetilen kök hücrelerin, RP'nin rd1 ve rd10 murin modellerinde koni görüşünü koruduğu bildirilmiştir (85). Retinitis Pigmentosalı hastalarda kemik iliğinden türetilmiş kök hücrelerin intravitreal kullanımı, tedaviden 3 ay sonra hastaların yaşam kalitesini iyileştirmiş, ancak etkisi 12 ayda kaybolmuştur (86). Farklılaşmış embriyonik kök hücrelerin subretinal transplantasyonunun bir Rpe65 fare modelinde görsel işlevi iyileştirdiği bildirilmiştir (87). İndüklenmiş pluripotent kök-RPE hücreleri, fotoreseptörleri korumada mezenkimal stromal hücreler ve nöral kök hücrelerden daha iyi bir etkiye sahiptir (88).

Epiretinal protezlere veya subretinal implantlara dayalı yapay görme, tam körlük gelişmiş hastalar için bir miktar görüşü geri getirebilir (89). Bu hastaların oryantasyon ve hareketlerinde, hedef lokalizasyonunda, şekil ve nesnelerin

tanınmasında basit bir vizyon oluşturmasına yardımcı olabilir (90). Bu cihazların daha da iyileştirilmesi, bu hastalar için yaşam kalitesini büyük ölçüde artırabilir.

Optogenetik, genetik olarak modifiye edilmiş hücreleri ışık ile kontrol etmeye yarayan yeni gelişmekte olan bir bilim alanıdır. Optogenetikteki ilerleme son dönem RP hastalarında bipolar veya ganglion hücreleri gibi hayatta kalan retina hücrelerine ışığa duyarlı proteinler eklemeyi mümkün kılmıştır (91,92). Böylece bu hücreler doğrudan yapay fotoreseptör hücrelere dönüşebilmektedir. Opsin genlerinden üretilen ışığa duyarlı proteinler vasıtasıyla hedeflenen canlı hücrelerin davranışları ışık kullanılarak kontrol edilir (7,93).



#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göz hastalıkları Kliniği'ne 2015-2020 yılları arasında başvuran ve klinik olarak RP tanısı konulan 40 hasta değerlendirildi. Sistemik veya genetik bir hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların öyküleri, tashihsiz ve tashihli görme keskinlikleri, göz içi basınç ölçümleri, ayrıntılı ön ve arka segment muayeneleri yapıldı. Hastaların tümüne Elektrofizyolojik tetkik (ERG) uygulandı. Yapılması mümkün olan hastalara OCT ve görme alanı tetkikleri yapıldı. Hastalardan klinikte 2-5 ml EDTA'lı tüplere ( Mor kapaklı tüp) alınan kan örnekleri 18-24°C'de taşınarak genetik laboratuvarına gönderildi. Laboratuvarında kan örneklerinden, NGS (Yeni Nesil Gen Dizileme) yöntemi ile gen ekzonlarını kapsayan primerler kullanılarak ilgili bölgelere DNA dizi analizi yöntemi uygulanarak analiz yapıldı. Sonuçlar "Next Gene Programı / Geneticist Assitant ve Qiagen Ingenuity Variant Analysis" kullanılarak analiz edildi. Bu yöntem ile ABCA4, ARL6, BEST1, CDHR1, CERK1, CERKL, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, CVP4V2, DHDDS, EYS, FSCN2, GNAT1, HMCN1, IDH3B, IMPDH1, IMPDH2, IQCB1, LRAT, MAK, MERTK, MFRP, MYO7A, NMNAT1, NR2E3, PCARE, PDE6A, PDE6B, POMGNT1, PRCD, PROM1, RDH12, RGR, RHO, RP1, RP1L1, RP2, RPE65, RPGR, SEMA4A, TULP1, USH2A, WDR19 genleri ve mutasyonları incelendi. Bu Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak onay alınmıştır ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

##### Uygulanan yöntem

Klinik bir fenotip ile ilişkili olduğu bilinen ve 12 Mb genomik içeriği kapsayan 4800 üzerinde gen dizilemesi için Illumina Trusight One Sequencing paneli kullanılmıştır. Bu panel NCBI37/ hg19 insan referans genomuna göre 125,000 prob içermektedir. Bu 80-mer problemlerin kullanımı ile yaklaşık olarak 300 bp insert içeren 500 bp kütüphane oluşturulmuştur. Hazırlanan kütüphaneler illumina NextS Sequencing Platformu ile dizilenip Qiagen CLC Workbench ve Ingenuity Variant Analysis ve Qiagen Clinical Insight programları ile analiz edilmiştir.

## Varyant sınıflandırma

Varyant sınıflandırması American College of Medical Genetic'in önerdiği şekilde yapıldı.

\*ACMG STANDARTS AND GUIDELINES, Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants 17(5):405-424.doi:10.1038/gim.2015.30 GENETICS in MEDICINE,2015.

| Class | Varyant Tipi                     | Patojenite Olasılığı |
|-------|----------------------------------|----------------------|
| 1     | Patojenik                        | >%99                 |
| 2     | Olası patojenik                  | %95-99               |
| 3     | Patojenik Etkisi Bilinmeyen(VUS) | %5-95                |
| 4     | Olası benign                     | %1-5                 |
| 5     | Benign                           | <%1                  |

Hum Mutat.2008 Novamber; 29(11):1282-1291.doi:10.1002/humu.20880\*

## 5. BULGULAR

Olguların 26'sı (%65) erkek, 14'ü (%35) kadındı. Ortalama yaş  $28,7 \pm 15,03$  olup, erkeklerde  $28,03 \pm 13,20$  kadınlarda ise  $30,78 \pm 18,01$  idi (Tablo 1). RP ile ilişkili gen mutasyonu tespit edilen olgularda genetik geçiş olarak %15 (6 hasta) OD, %72,5 (29 hasta) OR kalıtım tespit edildi. Olguların %12,5'unda (5 hasta) ise herhangi bir gen mutasyonu gösterilemedi ve sporadik/tanımlanamayan olgu olarak kabul edildi. Çalışmamızda 35 hastada (%87,5) sendromik olmayan RP mevcuttu. Bunların 21'inde (%60) izole RP görülürken, 14'ünde (%40) ise RP'ye diğer oküler sendromlar eşlik etmekteydi. En sık eşlik eden oküler patoloji Leber'in Konjenital Amarozu (LKA) idi. Hastalarımızın %12,5'inde (5 hasta) RP'ye göz dışı sistemik bulgular eşlik etmekteydi. Sendromik RP olarak kabul ettiğimiz bu vakaların 4'ü (%10) Usher Sendromuydu. Olgularımızda OD geçiş gösteren RHO, RP1, BEST1, FSCN2, HMCN1, NR2E3 genlerinde ve OR geçiş gösteren ABCA4, NMAT1, USHA2, MYO7A, RDE12, RD3, PDE6A, PDE6B, GNAT1, IQCB1, CYP4V2, MERTK, CERKL, PCARE, POMGNT1, PROM 1, RP65, RP1L1 genlerinde mutasyon tespit edildi. Olgularda tespit edilen mutasyonlu gen/genler, mutasyonun ekzon ve varyant olarak lokalizasyonu, class sınıflaması, ilişkili hastalıklar ve kalıtım şekli ayrıntılı bir şekilde kaydedildi (Tablo 2).

Tüm hastalarda ERG' de a ve b dalgalarında amplitüdü düşüklüğü tespit edildi.

**Tablo 1.** Olguların cinsiyet ve yaş özellikleri

| Cinsiyet      | Sayı | Oran (%) | Ortalama yaş+SD   |
|---------------|------|----------|-------------------|
| Erkek + Kadın | 40   | 100      | $28,7 \pm 15,03$  |
| Erkek         | 26   | 65       | $28,03 \pm 13,20$ |
| Kadın         | 14   | 35       | $30,78 \pm 18,01$ |

**Tablo 2.** Olguların genetik analiz sonuçları

| Hasta | Gen   | Yeri    | Varyant                                  | Sınıflandırma | Hastalık                          | Kalıtım             |
|-------|-------|---------|------------------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------|
| 1     | ABCA4 | Ekzon45 | c.6148G>C<br>p.Val2050 Leu)              | Class 3       | Stargardt<br>Hastalığı            | Otozomal<br>Resesif |
| 2     | ABCA4 | Ekzon45 | c.6148G>C<br>p.Val2050 Leu)              | Class 3       | Stargardt<br>Hastalığı            | Otozomal<br>Resesif |
| 3     | ABCA4 | Ekzon42 | c.5882G>A<br>p.Gly1961Glu                | Class 1       | Retinitis<br>Pigmentosa           | Otozomal<br>Resesif |
| 4     | MERTK | Ekzon6  | c.949del T<br>p.C317fs 11                | Class 2       | Retinitis<br>Pigmentosa 38        | Otozomal<br>Resesif |
| 5     | PDE6B | Ekzon13 | p.H557R/<br>c.1670A>G                    | Class 3       | Konjenital gece<br>körlüğü        | Otozomal<br>Resesif |
| 6     | PCARE | Ekzon1  | c.1541delC<br>P.p514fs                   | Class 1       | Retinitis<br>Pigmentosa 54        | Otozomal<br>Resesif |
| 7     | RDH12 | Ekzon6  | c.379G>T<br>p.Gly127 Ter                 | Class 1       | Leber<br>Konjenital<br>Amorozisi  | Otozomal<br>Resesif |
| 8     | RDH12 | Ekzon6  | c.379G>T<br>p.Gly127 Ter                 | Class 1       | Leber<br>Konjenital<br>Amorozisi  | Otozomal<br>Resesif |
| 9     | CERKL | Ekzon1  | c.237-238<br>+13del                      | Class 2       | Retinis<br>Pigmentosa 26          | Otozomal<br>Resesif |
| 10    | PDE6A | Ekzon10 | c.1273C>T<br>p.Gln425Ter                 | Class 2       | Retinis<br>Pigmentosa 43          | Otozomal<br>Resesif |
| 11    | IQCB1 | Ekzon11 | c.1072-1075delAGA<br>G p.Arg358ProfsTer2 | Class 2       | Senior-Loken<br>Sendromu<br>Tip 5 | Otozomal<br>Resesif |

|    |         |         |                                  |         |                                                      |                      |
|----|---------|---------|----------------------------------|---------|------------------------------------------------------|----------------------|
| 12 | USH2A   | Ekzon63 | c.13576C>T<br>p.Arg4526Ter       | Class1  | Usher<br>Sendromu Tip<br>2A                          | Otozomal<br>Resesif  |
| 13 | HMCN1   | Ekzon66 | c.10189G>T<br>P.V3397F           | Class3  | Maküler<br>Dejenerasyon                              | Otozomal<br>Dominant |
| 14 | GNAT1   | Ekzon2  | p.148_149+2delAAGT               | Class 2 | Konjenital<br>Yerleşik<br>Gece Körlüğü<br>Tip1G      | Otozomal<br>Resesif  |
| 15 | MYO7A   | Ekzon15 | c.1708C>T<br>p.Arg570 Ter        | Class1  | Usher<br>Sendromu<br>Tip1B                           | Otozomal<br>Resesif  |
| 16 | RP1L1   | Ekzon2  | c.330dupC<br>p.Lys111Glnfs Ter2  | Class2  | Makuler<br>Distrofi                                  | Otozomal<br>Resesif  |
| 17 | PDE6A   | Ekzon1  | c.367G>T<br>P.Asp123Tyr          | Class3  | Retinitis<br>Pigmentosa 43                           | Otozomal<br>Resesif  |
| 18 | BEST1   | Ekzon9  | c.1513A>G<br>p.Thr505 Ala        | Class3  | Retinis<br>Pigmentosa 50                             | Otozomal<br>Dominant |
| 19 | ABCA4   | Ekzon43 | c.5917delG<br>p.Val1973Ter       | Class1  | Erken<br>Başlangıçlı<br>Şiddetli Retinal<br>Distrofi | Otozomal<br>Resesif  |
| 20 | RPE65   | Ekzon3  | c.229G>C<br>p.Val77Leu           | Class 3 | Retinitis<br>Pigmentosa 20                           | Otozomal<br>Resesif  |
| 21 | RP1     | Ekzon 4 | c.3677dupA<br>p.Asn1226LysfsTer2 | Class1  | Retinitis<br>Pigmentosa 1                            | Otozomal<br>Dominant |
| 22 | POMGNT1 | Ekzon7  | c.550C>T<br>p.His184Tyr          | Class3  | Retinitis<br>Pigmentosa 76                           | Otozomal<br>Resesif  |
|    | POMGNT1 | Ekzon6  | c.461C>T<br>p.Pro154Leu          | Class3  | Retinitis<br>Pigmentosa 76                           | Otozomal<br>Resesif  |
| 23 | PROM1   | Ekzon15 | c.1697delA<br>p.Asn5661lefs      | Class1  | Retinitis<br>Pigmentosa 41                           | Otozomal<br>Resesif  |
|    | PROM1   | Ekzon23 | c.2378T>A P.L793X                | Class2  | Retinitis<br>Pigmentosa 41                           | Otozomal<br>Resesif  |

|    |        |         |                                     |         |                                                          |                      |
|----|--------|---------|-------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------|----------------------|
| 24 | ABCA4  | Ekzon46 | c.6316C>T<br>p.Arg2106Cys           | Class1  | Retinitis<br>Pigmentosa                                  | Otozomal<br>Resesif  |
|    | NMNAT1 | Ekzon5  | c.709C>T<br>p.Arg237Cys             | Class2  | Leber<br>Konjenital<br>Amorozisi                         | Otozomal<br>Resesif  |
| 25 | USH2A  | Ekzon35 | c.6730G>A<br>p.Val2244Met           | Class 3 | Retinitis<br>Pigmentosa 39                               | Otozomal<br>Resesif  |
|    | CYP4V2 | Ekzon9  | c.1198C>T<br>p.Arg400Cys            | Class3  | Bietti Kristalin<br>Korenoretinal<br>Distrofi            | Otozomal<br>Resesif  |
|    | CYP4V2 | Ekzon2  | c.252C>A<br>p.Tyr84Ter              | Class2  | Bietti Kristalin<br>Korenoretinal<br>Distrofi            | Otozomal<br>Resesif  |
| 26 | NR2E3  | Ekzon2  | c.170A>G<br>p.Lys57Arg              | Class3  | Retinitis<br>Pigmentosa 37                               | Otozomal<br>Dominant |
|    | CYP4V2 | Ekzon10 | c.1405G>A<br>p.Gly469Ser            | Class3  | Bietti Kristalin<br>Korenoretinal<br>Distrofi            | Otozomal<br>Resesif  |
|    | FSCN2  | Ekzon1  | c.718G>A<br>p.Ala240Thr             | Class3  | Retinitis<br>Pigmentosa 30                               | Otozomal<br>Dominant |
| 27 | USH2A  | Ekzon35 | c.6730G>A<br>p.Val2244Met           | Class3  | Usher<br>Sendromu Tip<br>2A                              | Otozomal<br>Resesif  |
|    | PDE6A  | Ekzon1  | c.110T>C<br>p.Leu37Pro              | Class3  | Retinitis<br>Pigmentosa 39<br>Retinitis<br>Pigmentosa 43 | Otozomal<br>Resesif  |
| 28 | RHO    | Ekzon1  | c.14A>C<br>p.Glu5Ala                | Class 3 | Retinitis<br>Pigmentosa 4                                | Otozomal<br>Dominant |
| 29 | CERKL  | Ekzon6  | c.847C>T p.Arg283Ter<br>rs121909398 | Class1  | Retinitis<br>Pigmentosa26                                | Otozomal<br>Resesif  |

|    |        |         |                                                         |        |                                                               |                     |
|----|--------|---------|---------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| 30 | CRB1   | Ekzon5  | c.1148G>A<br>p.Cys383Tyr<br>rs62645754                  | Class2 | Retinitis<br>Pigmentosa12<br>Leber<br>Konjenital<br>Amorozisi | Otozomal<br>Resesif |
| 31 | CERKL  | Ekzon3  | c.526delC<br>p.Gln176LysfsTer19                         | Class2 | Retinitis<br>Pigmentosa26                                     | Otozomal<br>Resesif |
| 32 | ABCA4  | Ekzon25 | c.3755A>T<br>(p.Glu1252Val)<br>rs377098736              | Class3 | Retinitis<br>pigmentosa                                       | Otozomal<br>Resesif |
| 33 | RD3    | Ekzon2  | c.112C>T<br>p.Arg38Ter<br>rs 786205148                  | Class1 | Leber<br>Konjenital<br>Amorozisi 12                           | Otozomal<br>Resesif |
| 34 | USH1G  | Ekzon2  | c.728C>A<br>p.Ser243Ter<br>rs759953073                  | Class1 | Usher<br>Sendromu Tip<br>1G                                   | Otozomal<br>Resesif |
| 35 | RP1L1  | Ekzon4  | c.4717_4718delAA<br>p.Lys1573GlufsTer12<br>rs1491167601 | Class2 | Okült Makuler<br>Distrofi                                     | Otozomal<br>Resesif |
| 36 | Normal |         |                                                         |        |                                                               |                     |
| 37 | Normal |         |                                                         |        |                                                               |                     |
| 38 | Normal |         |                                                         |        |                                                               |                     |
| 39 | Normal |         |                                                         |        |                                                               |                     |
| 40 | Normal |         |                                                         |        |                                                               |                     |

## 6. TARTIŞMA

Retinitis Pigmentosa, görme kaybına neden olan en yaygın progresif kalıtsal retina dejenerasyonudur. Başlangıçta rod fonksiyonlarının bozulması, sonrasında koni fonksiyonunun da bu duruma katılımı ile karakterizedir. İleri aşamalarda hem rod hem de koni işlevi ciddi şekilde bozulabilir. Klinik bulgularında gece körlüğü, görme alanında ilerleyici daralma, görme keskinliğinde giderek azalma ve fundusun dejeneratif değişimi yer alır. Fundus muayenesinde genellikle mumsu, soluk bir disk, retina arterlerinde incelmeye ve retina dejenerasyonu görülür (7). Retina dejenerasyonu başlangıçta fundusun orta periferik bölgesinde meydana gelir ve tipik kemik spikül pigmentasyonu görülür. Kemik spikül pigmentasyonu tipik bir retinitis pigmentosa belirtisi olarak tanımlanmasına rağmen bazı hastalarda, özellikle hastalığın erken evresinde zorlukla farkedilebilen noktasal lekelenmeler şeklinde görülebilir. Maküla dejenerasyonu genellikle hastalığın geç evresinde görülmektedir. Otozomal resesif RP'li hastalarda maküla dejenerasyonu daha sık görülmektedir.

Fundus değişikliklerindeki değişken ekspresyon, farklı nedenlere sahip farklı hastalarda, aynı gendeki mutasyonların neden olduğu farklı hastalarda, aynı aileden farklı hastalarda ve hatta muhtemelen aynı hastanın farklı gözlerinde mevcut olabilir. Retinitis Pigmentosa çoğunlukla tek başına sendromik olmayan bir formda ya da diğer oküler veya sistemik hastalıklarla birlikte sendromik bir form olarak gelişebilir (7). Moleküler teknolojilerin gelişmesiyle RP ile ilişkili genetik anomalileri tanımlamak mümkün olmuştur. Kalıtım modu farklı Retinitis Pigmentosa formlarına sebep olur. Otozomal dominant geçiş ebeveynlerden çocuğa geçiş için en yüksek olasılığa sahiptir. Otozomal resesif geçiş, Mendel genetiğinin ilkeleri çerçevesinde farklı aile grupları arasında yerleşik kalıtıma dayanmaktadır. X'e bağlı geçiş simpleks ve multipleks olabilir. Simpleks, bir üyenin etkilendiği izole durumdur. Multipleksde ise en az iki aile üyesi etkilenmiştir.

Kalıtım modu, görsel prognozun genel bir tahminini sağlar. X'e bağlı RP'li erkekler, 50 yaşın üzerindeki tüm hastalarda görme keskinliğinde azalma ile en kötü prognoza sahiptir. Otozomal resesif veya simpleks RP'li hastaların orta şiddette prognozu vardır. Retinitis Pigmentosa'ya neden olan mutasyonlar çok çeşitli genlerde meydana gelir, ancak çoğu, ürünleri fototransdüksiyon, görsel döngü, fotoreseptör

yapısı (özellikle silyum) veya fotoreseptörlerde gen transkripsiyonu ile ilgili olan genlerde bulunur (94).

Hastaların yaklaşık %30-40'ı OD genetik geçiş kalıbına sahiptir. Otozomal dominant RP ile 20'den fazla farklı gendeki mutasyonlar ilişkilendirilmiştir. Ancak bunlardan birkaç gen RP vakalarının önemli bir yüzdesini oluşturmaktadır (5). Yaygın mutasyonlar RHO (%26,5) genindekileri içerir. Bu gendeki mutasyonlar OD RP'ye, OD konjenital yerleşik gece körlüğüne veya nadiren OR RP'ye yol açabilir. RHO dışında, RPRH2 (RDS) (%5-9 ), PRPF31 (%8) ve RP1 (%3-5) genleri bu grupta yer alır. RDS (retinal degeneration slow) geni mutasyonları OD RP'ye, OD maküler dejenerasyona veya digenik RP'ye yol açar (95).

Otozomal dominant RP genellikle geç başlangıçlıdır, yavaş ve daha hafif bir seyir gösterir. Otozomal dominant RP'de, genellikle bir ebeveyn etkilenmiştir ve mutasyonlu gene sadece o sahiptir. Bir çocuğun mutasyona uğramış kopyadan etkilenme şansı %50'dir. Etkilenmemiş ebeveynin genetiği hastalığın kalıtımında rol oynamaz.

Bizim hastalarımızda da OD geçişli olgular mevcuttu. Bir hastada RHO (rhodopsin) gen mutasyonu (Ekzon1; c.14A>C p.Glu5Ala) vardı. Bu gen RP4 olarak da bilinir. Dryja ve ark., 1990'da OD RP'de mutasyon tanımladılar (37). Bu gen tarafından kodlanan protein, retinadaki rod hücrelerinde bulunur ve zayıf ışık koşullarında görme için gereklidir. Kodlanan protein, 11-cis retinaline bağlanır ve ışık retina molekülüne çarptığında aktive olur. Bir çalışmada, mutant rodopsinin dış fotoreseptör segmentlerine anormal transportu sonucu iç ve dış segment birleşimindeki veziküller içinde rodopsin birikimi nedeniyle hücre rejenerasyonunun engellendiği gösterilmiştir (96,97). RHO'daki mutasyonlar dünya çapında OD RP'nin en yaygın nedenidir. RHO ayrıca OR RP'ye de neden olabilen birkaç RP geninden biridir. Günümüzde RHO geninde 60'tan fazla farklı mutasyon saptanmıştır (33,98). Bu gene özgü alt tiplerin her biri etkilenen aynı aile üyeleri arasında bile farklılıklara neden olabilmektedir. Bu durum da RP fenotipini etkileyebilecek tanımlanmamış genetik ve/veya çevresel faktörlerin varlığını düşündürmektedir (4). Bizim çalışmamızda RHO gen mutasyonu sadece bir hastada vardı ve genetik geçiş OD idi. Az görülme sebebi muhtemelen bölgesel genetik özellikler ile ilişkiliydi.

Bir hastada RP1 (RP1 axonemal microtubule associated) gen mutasyonu (Ekzon4; c.3677dupA p.Asn1226LysfsTer2) mevcuttu. Bu gen, dublekortin ailesinin bir üyesini kodlar. Bu gen tarafından kodlanan protein, mikrotübüllere bağlanan ve mikrotübül polimerizasyonunu düzenleyen iki dublekortin alanı içerir. Kodlanan protein, fotoreseptör mikrotübül ile ilişkili bir proteindir ve dış segment diskinin doğru depolanması için gereklidir. Bu protein ve retinaya özgü başka bir protein olan RP1L1 proteini, rod fotoreseptörlerinin ışığa duyarlılığını ve dış segment morfogenezini etkilemede sinerjik bir rol oynarlar. İn vivo retinal oksijen seviyelerine tepkisi nedeniyle, bu protein başlangıçta ORP1 (oksijenle düzenlenmiş protein-1) olarak adlandırılmıştır. Bu gendeki mutasyonların OD RP'ye neden olduğu bulunduktan sonra bu protein RP1 olarak adlandırıldı (99). Konumsal klonlama ile RP1 geni ilk kez Güneydoğu Kentucky'de OD RP'li büyük bir ailede rapor edilmiştir. RP1 genindeki mutasyonlar hem OD hem de OR tiplerini indükler (100,101). Genetik bozuklukların genellikle çevresel faktörler, alelik heterojenlik ve genetik varyasyonlardan kaynaklandığı düşünülürken, hastalığın ciddiyetinden dolayı RP1 bozuklukları için genetik varyantların daha önemli olduğu düşünülmektedir. Çünkü aynı birincil mutasyona sahip hastalar görülmektedir (5). Bizim hastamızda tipik RP bulguları vardı ve OD geçiş mevcuttu.

Bir hastada NR2E3 (Ekzon2; c.170A>G p.Lys57Arg) ve FSCN2 (Ekzon1; c.718G>A p.Ala240Thr) mutasyon mevcuttu. NR2E3 (nuclear receptor subfamily 2 group E member 3provided) geni RP37 olarak da adlandırılır. Bu gendeki kusurlar S Koni Sendromu'nun bir nedenidir. Farklı izoformları kodlayan varyantları tanımlanmıştır. OD geçişli RP formudur (102). FSCN2 (fascin actin-bundling protein 2, retina) geni RP30 olarak da bilinir. Bu gendeki bir mutasyon, OD RP ve maküler dejenerasyonun bir formuyla sonuçlanır. Bu gen için farklı izoformları kodlayan çoklu transkript varyantları bulunmuştur (103). Hastamızda RP genetik geçişi her iki gen için de OD idi.

BEST1 (bestrophin 1) gen mutasyonu (Ekzon9; c.1513A>G p.Thr505 Ala) bir hastamızda görüldü. Bu gen RP50 olarak da bilinir Bu gendeki mutasyonlar Yetişkin Başlangıçlı Vitelliform Maküler Distrofi ve diğer retinopatilere ek olarak Jüvenil başlangıçlı Vitelliform Maküler Distrofiden sorumludur (104). RP50, aynı zamanda

konsantrik RP olarak da bilinir. RP50 ile ilişkili önemli bir gen BEST1'dir (105). Hastamızda RP fundus bulguları mevcuttu ve genetik OD geçişli idi.

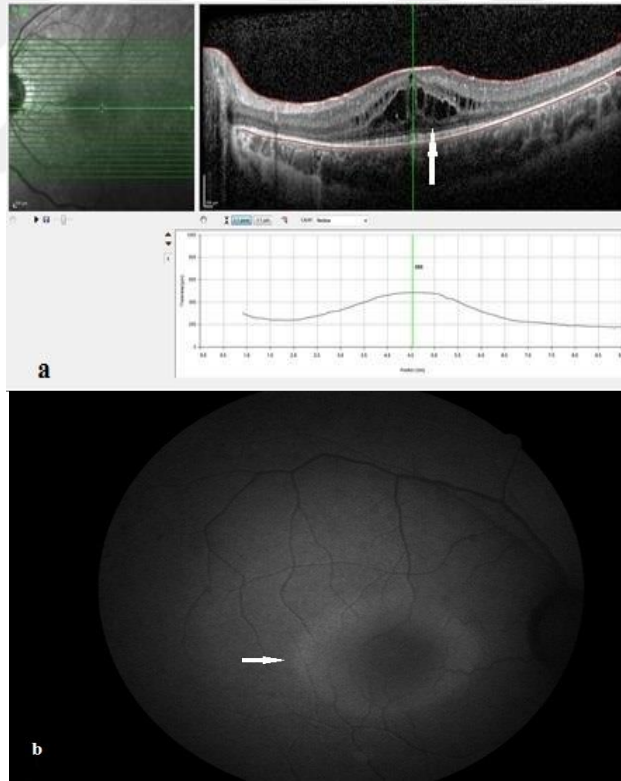
Bir hastada HMCN1 (hemicentin 1) geninde mutasyon (Ekzon66; c.10189G>T P.V3397F) mevcuttu. Bu gendeki mutasyonlar Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ile ilişkilidir (106). Çoğu hastada hastalık, retina pigment epitelinin altında, Bruch membranı olarak bilinen ve elastin içeren bir yapı içinde yer alan, oftalmoskopik olarak görülebilen, sarımsı renkte protein ve lipid birikimleri olarak kendini gösterir. Hastamız 35 yaşındaydı. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu için çok erken bir yaştaydı. Ancak son yıllarda erken başlangıçlı olgular da bildirilmektedir. Hastada maküler dejenerasyon ve periferde RP andıran görüntü vardı. Hastalık OD geçişli idi. Otozomal resesif RP'de, her iki ebeveyn de hem mutasyona uğramış genin hem de normal genin bir kopyasını taşır. Ancak kendileri hastalık semptomları göstermezler ve etkilenmemiş taşıyıcılar olarak kabul edilirler. Çocuklarının her birisinin, her bir ebeveynden mutasyona uğramış bir kopya alma şansı %25'tir. Çocuk, bir ebeveynden mutasyona uğramış kopya miras alırsa, etkilenmemiş bir taşıyıcı olacaktır. Otozomal resesif kalıtım vakaların %50-60'ında görülür. Otozomal resesif RP için 40'tan fazla gen tanımlanmıştır. Bu genlerdeki mutasyonlar nadir olarak görülür. Ancak PDE6A, RPE65, PDE6B ve RP25 gibi bazı genler daha yüksek yaygınlık yüzdesine sahiptir (5).

Çalışmamızda 6 hastada ABCA4 (ATP binding cassette subfamily A member 4) geninde mutasyon mevcuttu. Bu gen RP19 olarak da bilinir. Bu gendeki mutasyonlar, genç başlangıçlı bir makula dejenerasyonu olan Stargardt Hastalığı, RP19, Koni-Rod Distrofi Tip 3, Erken Başlangıçlı Şiddetli Retina Distrofisi, Fundus Flavimaculatus ve Yaşa Bağlı Maküler Dejenerasyon ile ilişkilidir (107). Bizim 2 hastamızda RP'ye Stargardt Hastalığı eşlik etmekteydi. Kardeş olan bu hastalarda mutasyon (Ekzon45; c.6148G>C p.Val2050 Leu) varyantına yerleşti. Bir hastada Erken Başlangıçlı Şiddetli Retina Distrofisi mevcuttu. Bu hastada (Ekzon43; c.5917delG p.Val1973Ter) varyantında mutasyon vardı. Bir hastada ABCA4 (Ekzon46; c.6316C>T p.Arg2106Cys) ile birlikte NMNAT1 (nicotinamide nucleotide adenyltransferase 1) geninde (Ekzon5; c.709C>T p.Arg237Cys) mutasyon vardı. Hastada RP fenotipi ve LKA mevcuttu (108). İki hastada RP fenotipi mevcut olup, ABCA4 geninde mutasyon (Ekzon42; c.5882G>A

p.Gly1961Glu, Ekzon25; c.3755A>T (p.Glu1252Val)rs377098736) vardı. Ancak ABCA4 gen mutasyonu ile ilişkili diğer klinik tablolara ait bulgu yoktu ve sendromik olmayan RP olarak kabul edildi. Bir çalışmada, üyeleri erken başlangıçlı OR RP ve Jüvenil Maküler Distrofi ile başvuran Kuzey İsveç'teki büyük bir ailede şiddetli retina dejenerasyonunun altında yatan genetik mekanizmalar araştırılmış ve ailede retina distrofisinin iki farklı fenotipi olan LKA ve Stargardt Hastalığı bulunmuştur. Aynı ailede LKA ve OR RP olmak üzere iki farklı fenotip ile ayrılan CRB1 ve ABCA4 genlerini etkileyen mutasyonlara ilişkin veri bildirilmiştir (109). LKA doğumda ciddi görme bozukluğu veya körlük ile karakterize kalıtsal bir retina hastalığı grubudur. Bazı retina uzmanları, LKA'nın ciddi bir RP formu olduğunu düşünmektedir. Retinitis Pigmentosa ve Stargardt hastalarında görülebilen ABCA4 gen mutasyonu, fototransduksiyon moleküllerinin hareketine neden olan flipaz adlı bir fotoreseptör hücre zarı proteinini etkiler. Bu proteindeki defekt RPE hücreleri için toksik moleküllerin oluşumuna ve hücrelerin ölümüne neden olur. Yaşamlarının devamı için RPE hücrelerine ihtiyaç duyan fotoreseptörler bir süre sonra ölür (9). Çalışmamızda RP ile birlikte 2 hastada Stargardt Hastalığı, 1 hastada LKA ve 1 hastada da Erken Başlangıçlı Şiddetli Retina Distrofisi mevcuttu. İki hastada ise izole RP teşhis edildi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada RP'li hastaların %5,7'sinde ABCA4 gen mutasyonu bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda bu oran %5 (2 hasta) olarak bulundu. Çalışmamızda 6 hasta ile en fazla ABCA4 geninde mutasyon görüldü (110).

Üç hastada USH2A (Usher syndrome 2A, Usherin) mutasyonu vardı. Bu hastaların birisinde tek gen mutasyonu (Ekzon63; c.13576C>T, p.Arg4526Ter) mevcuttu ve Usher Sendromu Tip 2A tanısı aldı. Hastada işitme kaybı vardı ve fundus muayenesinde tipik RP bulguları ve maküler ödem mevcuttu (Resim 6). Bir hastada USH2A (Ekzon35; c.6730G>A p.Val2244Met) ve **CYP4V2** geninde iki farklı Ekzonda mutasyon (Ekzon9; c.1198C>T p.Arg400Cys ve Ekzon2; c.252C>A p.Tyr84Ter) vardı. Bu hastada RP39 ve OR geçişli Bietti Kristalin Korenoretinal Distrofi mevcuttu. Üçüncü hastada ise USH2A (Ekzon35, c.6730G>A p.Val2244Met, RP39) ve PDEA6 geninde (Ekzon1, c.110T>C p.Leu37Pro,RP43) mutasyon olup, hastada RP ve Usher Sendromu Tip 2A vardı. USH2A geni, RP39 olarak da bilinir. Bu gen içindeki mutasyonlar, Usher Sendromu Tip 2A ve RP ile

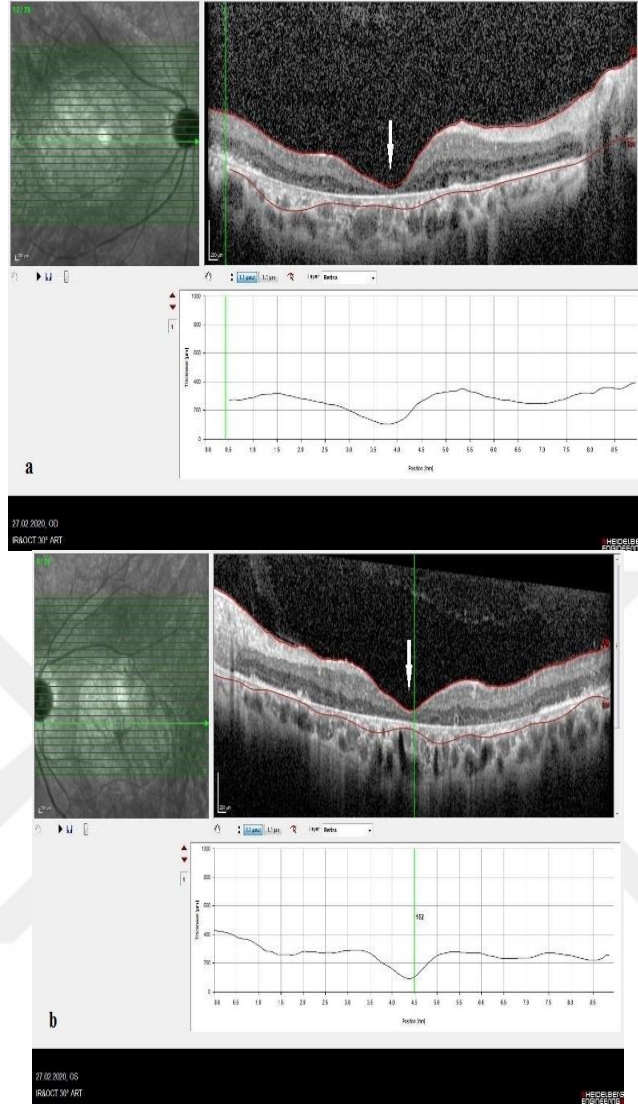
ilişkilendirilmiştir. Bu gen için farklı izoformları kodlayan çoklu transkript varyantları bulunmuştur (111). Bugüne kadar, Usher Sendromu için 12 gen bildirilmiştir (5). Bir hastada MYO7A (myosin VIIA) gen mutasyonu (Ekzon15; c.1708C>T p.Arg570 Ter) mevcut olup, bu hasta Usher Sendromu Tip1B tanısı aldı ve hastalık OR geçişliydi. Bu Sendromda çocukluk çağında başlayan ilerleyici görme kaybı, koklear implantlar ile tedavi edilebilen bilateral konjenital sensörinöral işitme kaybı ve denge ile ilgili sorunlar görülür. Başka bir hastada USH1G (USH1 protein network component sans) gen mutasyonu (Ekzon2; c.728C>A p.Ser243Ter rs759953073) vardı. Bu gendeki mutasyonlar, Usher Sendromu Tip 1G ile ilişkilidir (112). Hastamızda görme kaybı ile birlikte işitme kaybı ve denge problemleri mevcuttu. Genetik geçiş OR idi. Çalışma grubunda sendromik RP olarak en fazla 4 hasta ile Usher Sendromu görüldü. OR RP vakalarının %10-30'unun Usher Sendromu ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Bizim bu sonucumuz literatür ile uyumluydu (30).



**Resim 6.** 26 yaşında, RPy, Usher Sendromu Tip 2A'nın eşlik ettiği sendromik RP'li hasta. OCT'de, (a) maküler ödem ve (b) hastanın FAF görüntüsünde hiperotofloresan halka görünümü (beyaz okla işaretli).

İki hastada RDH12 (retinol dehydrogenase 12) gen mutasyonu (Ekzon6; c.379G>T p.Gly127Ter ) vardı. Bu gen RP53 ve LCA13 olarak da bilinir. Bu gendeki kusurlar, LKA Tip 13 ve RP 53'ün bir nedenidir. LKA neredeyse her zaman OR kalıtım ile gösterir. Bu tür kalıtımda, taşıyıcı olarak adlandırılan her iki ebeveyn de genin bir mutasyona uğramış kopyasına ve bir normal gene sahiptir. LKA'nın etkilenmemiş taşıyıcılarıdır (113). İki hastada LKA vardı ve OR geçişli idi. Bir hastada RD3 (retinal degeneration 3, GUCY2D regulator) gen mutasyonu (Ekzon2; c.112C>T p.Arg38Ter rs 786205148) vardı. Bu gendeki mutasyonlar, retina dejenerasyonu ile sonuçlanan bir hastalık olan LKA Tip 12'ye neden olur (114). Genetik geçiş OR dir. Bir hastada CRB1 (crumbs cell polarity complex component 1) gen mutasyonu (Ekzon5; c.1148G>A p.Cys383Tyr rs62645754) mevcuttu. Bu gen RP12 olarak da bilinir ve gendeki mutasyonlar, şiddetli bir RP formu olan RP12 ve LKA ile ilişkilidir (115). Hastamızda RP fenotipi ve LKA mevcut olup genetik geçiş OR idi. Hastada atrofik makülopati mevcuttu (Resim 7). RP'ye eşlik eden oküler patoloji olarak en fazla LKA görüldü. OR geçişli 4 ve OD geçişli 1 LKA hastası teşhis edildi.

LKA'da İlk belirti, erken çocukluktan geç yetişkinliğe kadar farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Nadir durumlarda, geç dönemdeki hastalığı diğer hastalıklardan ayırmak zor olabilir. Erken başlangıçlı RP'nin, LKA ile örtüşen belirti ve semptomları göstermesi de mümkündür. Bazen çocuklarda herhangi bir semptom olmaksızın retinal dejeneratif değişiklikler görülebilir. Fundusun, özellikle orta periferik bölgenin değerlendirilmesi, ilk tanı için yararlı ipuçları sağlarken, ERG genellikle tanıyı doğrulamaya yardımcı olur. Klinik tanı için rutinde, OCT ve FFA gibi diğer tetkikler gerekli olmayabilir (7).



**Resim 7.** 36 yaşında LKA'lı erkek hastada sağ (a) ve sol (b) gözde atrofik makülopati (beyaz okla işaretli).

PDE6 (PDE6A, PDE6B, PDE6G) gen kompleksi önemli bir gen grubudur. RP'de rod fotoreseptör ölümüne neden olan süreçler bilinmemektedir, ancak düşük PDE6 aktivitesinin rod-koni defektine yol açabileceği düşünülmektedir. Doğru fotoreseptör işlevi için PDE6 kompleksinin her bir alt birimi gereklidir. OR RP için, PDE6A ve PDE6B genlerindeki mutasyonlar hastalığı indükleyen ikinci en bilinen nedendir. Revatio, Cialis veya Levitra gibi ilaçlar kullanılarak PDE6 inhibe edildiğinde, PDE6 geninde mutasyonlar taşıyan heterozigot taşıyıcılar için görme kaybı riski ortaya çıkabilmektedir (116). Son olarak PDE6G geni, OR RP'ya neden olan bir mutasyonla rapor edilmiştir (5,117). Çalışmamızda üç hastada PDE6A (phosphodiesterase 6A ) mutasyonu mevcuttu. İki hastada Ekzon1'de (c.367G>T

P.Asp123Tyr ve c.110T>C p.Leu37Pro ), bir hastada Ekzon10'da (c.1273C>T p.Gln425Ter) mutasyon mevcuttu. PDE6A geni RP43 olarak da bilinir. Bu gen, retina rod dış segmentinde siklik GMP (cGMP) spesifik fosfodiesteraz 6A alfa alt birimini kodlar. Fosfodiesteraz 6 holoenzim, bir alfa, bir beta ve iki gama alt biriminden oluşan bir heterotrimerdir. Rod hücre membran akımının önemli bir düzenleyicisi cGMPdir ve cGMP nin dinamik konsantrasyonu, fosfodiesteraz 6A, cGMP hidrolizi ve guanilat siklaz cGMP sentezi ile belirlenir. Bu Protein, anahtar bir fototransdüksiyon enziminin bir alt birimidir ve görsel sinyalin iletimi ve amplifikasyonu işlemlerine katılır. Bu gendeki mutasyonlar, OR RP'nin bir nedeni olarak tanımlanmıştır (118). Bizim hastalarımızda da genetik geçiş OR idi. Bir hastada PDE6B (phosphodiesterase 6Bprovided) mutasyonu (Ekzon13; p.H557R/c.1670A>G) vardı. Bu gen RP40 olarak da bilinir ve beta alt birimini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar, RP ve OD konjenital sabit gece körlüğü ile sonuçlanır. Bu gen için farklı izoformları kodlayan çoklu transkript varyantları bulunmuştur (119). Hastamız, Konjenital Yerleşik Gece Körlüğü tanısı aldı. Aynı tanıyı alan başka bir hastamızda ise GNAT1 (G protein subunit alpha transducin 1) gen mutasyonu (Ekzon2; p.148\_149+2delAAGT) vardı. Konjenital Yerleşik Gece Körlüğü tanılı 2 hastada da OR geçiş mevcuttu. Bu form ilerleyici değildir, gün ışığında görme iyidir, ancak gece görüşü bozulmuştur.

Bir hastada IQCB1 (IQ motif containing B1) gen mutasyonu (Ekzon11; c.1072-1075delAGA, p.Arg358ProfsTer2) vardı. Bu gen kalmodulin ve RP GTPaz düzenleyici protein ile etkileşime giren bir nefrosistin proteinini kodlar. Renal epitel hücrelerinin primer silyalarında ve fotoreseptör hücrelerin silyalarında bulunur. Proteinin siliyer fonksiyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu gendeki kusurlar Senior-Loken Sendromu Tip 5 ile sonuçlanır (120). Hastamızın klinik bulguları da Senior-Loken Sendromu Tip 5 ile uyumlu idi. Bu sendromda retina lezyonları, şiddetli infantil başlangıçlı retina distrofisinden tipik RP'ye kadar değişkendir. Bizim hastamızın fundus muayenesinde kemik spikülü pigmentasyon mevcuttu. Hastalık OR geçişli idi. Literatürde Senior-Loken Sendromu ve RP'nin birlikte görüldüğü olgular bildirilmiştir (121,122).

CYP4V2 (cytochrome P450 family 4 subfamily V member 2) gen mutasyonu 2 hastada mevcuttu. Hastaların birisinde CYP4V2 geni (Ekzon9; c.-1198C>T

p.Arg400Cys ve Ekzon2; c.252C>A p.Tyr84Ter) ve USH2A (RP39) geninde (Ekzon35; c.6730G>A p.Val2244Met) mutasyon vardı. Diğer hastada ise CYP4V2 (Ekzon10; c.1405G>A p.Gly469Ser), NR2E3 (Ekzon2; c.170A>G p.Lys57Arg) ve FSCN2 geninde (Ekzon1; c.718G>A p.Ala240Thr) mutasyon mevcuttu. CYP4V2 geni metabolik yoldaki çeşitli substratların oksitlenmesinde rol oynayan sitokrom P450 hemetiyoilat protein süper ailesinin bir üyesini kodlar. Yağ asidi öncüllerinin n-3 çoklu doymamış yağ asitleri metabolizmasında rol oynar. Bu gendeki mutasyonlar Bietti Kristalin Korneoretinal Distrofi ile sonuçlanır (123). Bietti Kristalin Distrofisi retinada ve bazen korneada sarı-beyaz kristalin lipid birikintileri, RPE dejenerasyonu ve koroidal damarların sklerozunu içeren nadir bir OR oküler hastalıktır. Hastalığın ilerlemesi sonuçta görme keskinliğinde azalma, gece körlüğü, görme alanı kaybı ve bozulmuş renk görme ile sonuçlanır. İki hastada da Bietti Kristalin Korneoretinal Distrofi vardı ve genetik geçiş OR idi. Her iki hastada da RP fenotipik bulguları da mevcuttu.

MERTK (MER proto-oncogene, tyrosine kinase) geninde bir hastamızda mutasyon (Ekzon6; c.949del T p.C317fs 11) vardı. Bu gen RP38 olarak da bilinir. Bu gendeki mutasyonlar, RPE fagositoz yolunun bozulması ve OR RP başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir (124). Hastamızda RP'nin fenotipik özellikleri mevcuttu ve OR genetik geçişliydi.

CERKL (ceramide kinase like) mutasyonu 3 hastamızda (Ekzon1; c.237-238+13del, Ekzon6; c.847C>T p.Arg283Ter rs121909398, Ekzon3; c.526delCp. Gln176LysfsTer19) mevcuttu. Bu gen RP26 olarak da bilinir. Bu gendeki mutasyonlar, OR Koni ve Rod Distrofisi ile karakterize bir tür RP'ye neden olur (125). Hastalarımızda RP'nin fenotipik özellikleri de mevcuttu. Genetik geçiş OR idi.

PCARE (photoreceptor cilium actin regulator) mutasyonu (Ekzon1; c.1541delC P.p514fs) olan hastamızda RP fenotipi mevcuttu. RP54 olarak da tanımlanır. Bu genin hatalı varyantlarının OR RP formuna neden olduğu bilinmektedir (126).

Bir hastada POMGNT1 (protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase 1) geninde iki farklı ekzonda mutasyon (Ekzon7; c.550C>T p.His184Tyr, Ekzon6; c.461C>T p.Pro154Leu) mevcuttu. Bu gen RP76 olarak da bilinir Bu gen, Golgi aparatında bulunan bir tip II transmembran proteinini

kodlar. O-mannosil glikosilasyonuna katılır ve alfa bağlantılı terminal mannoza özgüdür. Bu gendeki mutasyonlar, kas-göz-beyin hastalığı ve birkaç konjenital kas distrofisi ile ilişkili olabilir (127). Ancak sendromik olmayan olgular da bildirilmiştir. Mingchu ve ark. POMGNT1 mutasyonlarına sahip üç sendromik olmayan RP ailesi tanımlamıştır (128). Bizim hasta da sendromik değildi ve OR genetik geçişli idi.

PROM1 (prominin 1) geninde bir hastamızda iki farklı ekzonda mutasyon (Ekzon15; c.1697delA p.Asn5661Ilefs, Ekzon23; c.2378T>A P.L793X) vardı. Bu gen RP41 olarak da bilinmektedir. Bu gendeki mutasyonların RP ve Stargardt hastalığına neden olduğu gösterilmiştir. Bu gen ayrıca çeşitli kanser türleriyle de ilişkilidir ve farklı izoformları kodlayan çoklu transkript varyantları bulunmuştur (129). Bizim hastamızda izole RP mevcuttu ve genetik geçiş OR idi.

Bir hastada RPE65 (retinoid isomerohidrolase RPE65) gen mutasyonu (Ekzon3; c.229G>C p.Val77Leu) mevcut olup, bu gen aynı zamanda RP20 olarak da tanımlanmıştır. Bu gendeki mutasyonlar, LKA gibi erken başlangıçlı şiddetli görme bozuklukları ile ilişkilidir (130). Her iki hastalık da OR olarak kalıtılır. RPE65, rod ve koni aracılı görme için gerekli olan görsel pigmentlerin yeniden yapılandırılması için hayati öneme sahiptir. Farklı etnik kökenlerden hastalar bildirilmiş olmasına rağmen, bu hastalık Kuzey Afrika'daki Sefarad Yahudi nüfusunda daha yaygındır. RPE65 ile ilişkili RP'nın öne çıkan özellikleri arasında genellikle erken çocukluk döneminde başlayan ve ilerleyerek tünel görme ve körlüğe doğru ilerleyen gece körlüğü yer alır. LKA, RP'den daha şiddetli seyreder ve bebeklik döneminde ortaya çıkar. Hastalarda erken yaşta ciddi görme kaybı vardır ve bazılarının mental engelli olduğu bildirilmiştir (131). Bizim hastamızda RP fenotipi vardı ve OR geçişliydi.

İki hastada RP1L1 (RP1 like 1) geninde mutasyon (Ekzon2; c.330dupC p.Lys111Glnfs ve Ekzon4; c.4717\_4718delAA p.Lys1573GlnfsTer12 rs1491167601) mevcuttu. Bu gen RP88 olarak da bilinir. Bu gendeki mutasyonlar okült maküler distrofiye neden olur (132). RP88 görme keskinliğinde ılımlı azalma, gece körlüğü ve periferik görme alanının daralması ile karakterizedir. Fundus muayenesinde incelmış retina damarları, soluk optik disk ve periferik RPE'de pigment birikintileri dahil olmak üzere tipik RP bulguları gösterir (133). Bizim

hastamızda Okült Maküler Distrofi ve RP fundus bulguları ile ilişkili kemik spikül görünümü vardı, genetik geçiş OR idi.

Otozomal resesif RP, tüm RP vakalarının %50-60'nı oluşturur (33). Bizim çalışmamızda da OR RP oranı %72,5 idi. Dünya üzerinde farklı toplum ve coğrafi bölgelerde tespit edilen gen mutasyonları farklılık göstermektedir. Bir coğrafi bölgede nadir görülen mutasyonlar başka bir coğrafyada çok sık görülebilmektedir. Örneğin bazı coğrafik bölgelerde az görülen RP25 gen mutasyonunun İspanyol popülasyonunda OR RP vakalarının %10-20'sine neden olduğu bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda OR RP olgularında en fazla ABCA4 gen mutasyonu tespit edildi. Çalışmamızda OR RP geçiş oranı literatürde bildirilenden daha fazlaydı. Bölgemizde kısmen kapalı toplum özellikleri taşıyan popülasyonlar mevcuttur. Bu popülasyonlarda da akraba evlilikleri sık görülmektedir.

X'e bağlı RP erken yaşlardan itibaren şiddetli klinik fenotipler gösterir. Yaklaşık olarak tüm RP vakalarının %10-15'ini bu vakalar oluşturur. X'e bağlı RPLi hastaların %70'inden fazlasında RP3 geninde mutasyonlara vardır. Bizim hasta grubunda X'e bağlı genetik geçiş tespit edilmedi.

Otozomal dominant, OR ve X'e bağlı RP dışında nadir durumlarda, mitokondriyal veya digenik formlar tanımlanmıştır (134,135). Sporadik veya tekil retinitis pigmentosa vakaları en sık klinikte görülmesine rağmen, hastalık mutasyonlara ve genlere bağlı olarak bu formlardan herhangi biri olarak ortaya çıkabilir. Yine nadiren, baskın bir soydaki hastalık resesif bir özelliğe veya X'e bağlı bir özelliğe ait olabilir. Hastalığı OR görünen bir soyağacında somatik mozaiklik nedeniyle baskın bir mutasyon görülebilir. Bu nedenle genetik danışmada soy bilgisi, sistemik mutasyon analizi ile birleştirilmelidir (7).

Beş hastada RP'nin klinik bulguları mevcuttu. Hastalar RP fenotipi göstermelerine karşın genetik analizlerinde herhangi bir gen mutasyonu bulunamadı. Bu hastaların sporadik olgular olabileceği veya henüz tanımlanamamış bir mutasyona ya da bizdeki mevcut test panelleriyle araştırılamayan bir gen mutasyonuna sahip olabilecekleri düşünüldü. Retinitis Pigmentosanın kalıtsal veya genetik olmayan nedenleri nadirdir. Bu, aile öyküsünün olmadığı bir vaka bulmanın nadir olduğu anlamına gelir. Viral enfeksiyonlar suçlanmıştır ancak araştırmacılar, yeni mutasyonların bu tür vakaların altında yatan neden olabileceğini düşünmektedir.

Retinitis Pigmentosa, genotipik heterojenite gösterir. Retina distrofilerinin sendromik ve sendromik olmayan formları 250'den fazla gendeki mutasyonlar ile bağlantılıdır. Bu heterojen hastalık grubunda, farklı retina distrofileri aynı gendeki mutasyonlardan kaynaklanabilir ve bir fenotip birden fazla gendeki farklı patojenik varyasyonlardan kaynaklanabilir (136,137). Örneğin, sendromik olmayan bir RP hastamızda hem USH2A hem de PDE6A geninde mutasyon mevcuttu. Retina distrofilerinin sendromik formları ile ilişkili genler, sendromik olmayan bir formdaki RP ile de ilişkili olabilir (42). Aynı şekilde bu hastamızda Usher Sendromu ile ilişkili USH2A geninde mutasyon olduğu da görülmekteydi. Retinitis Pigmentosa ve diğer retinal distrofi formları arasında genetik ve klinik olarak çok miktarda heterojenite mevcuttur. Bu nedenle RP hastalarında moleküler tanı zordur.

Retinitis Pigmentosa genellikle izole bir problemdir ve sadece göz etkilenir. Ancak sistemik bir hastalıkla birlikte de görülebilir ve sendromik RP olarak tanımlanır. En sık görülen sistemik belirti işitme kaybıdır ve bu hastaların çoğu Usher Sendromu'dur. Genellikle erken erişkin dönemde tanı alır. Ancak bebeklikten, ileri yaşlara kadar herhangi zamanda da ortaya çıkabilir (9). Bunun dışında Refsum Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu gibi klinik tablolar yer alır (Bkz. 2.2.4. Sistemik Birliktelikleri).

Sendromik ve izole RP arasında ayırım yapılabilmesi için ayrıntılı aile öyküsü alınmalı, gebelikte bebeğin maruz kaldığı teratojenler ve travma sorgulanmalıdır. Hastalığın sendromik olup olmaması prognozun belirlenmesinde yardımcı olur. Sendromik RP eşlik eden klinik bulgular yardımıyla genetik uzmanları tarafından tanınabilir, ancak izole RP klinikte, altta yatan genetik defekti ayırt ettirebilecek ipucu vermez (33). Retina ile ilişkili genlerin her biri nöroretina ve/veya RPE metabolizması veya bu yolakda rol alan yapılar (örneğin silyalar gibi) içindeki hayati süreçlerde rol oynayan bir proteini kodlar. Bu nedenle belirli bir yolakda, bir gendeki mutasyon tüm yolun bozulmasına neden olabilir. Genel olarak ortak bir yolla ilişkili genlerdeki mutasyonların neden olduğu RP alt tipleri arasında belirli bir oranda klinik örtüşme beklenir. Ancak pratikte aynı yoldaki genetik varyantı içeren hastalıklar hem klinik hem de genetik heterojenite gösterebilir. Sendromik olmayan RP'de etkilenen yolların belirlenmesi bu nedenle altta yatan patogenezi anlamak için önemlidir (4).

Türkiye’de, RP hastalığının genetik özelliklerini ortaya çıkarmak için geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada kalıtım tiplerinin OD %8.1, OR %56.8, sporadik %32.4 ve X’e bağlı resesif %2.7 dağılım gösterdiği bildirilmiştir (138). Bizim çalışmamızda da olguların %15’i (6 hasta) OD, %72,5’i (29 hasta) OR ve %12,5’i (5 hasta) ise herhangi bir genetik geçiş gösterilemeyen sporadik/tanımlanamayan olgulardı. Literatür ile uyumlu olarak en sık OR geçiş olduğu gözlemlendi. Hastalarımızın %12,5’inde (5 hasta) RP’ye göz dışı sistemik bulgular eşlik etmekteydi. Sendromik RP olarak kabul ettiğimiz bu vakaların 4’ü (%10) Usher Sendromu’ydu. Diğer hastada ise Senior-Loken Sendromu Tip 5 mevcuttu. Literatürde de RP’lerin %10-30 kadarı Usher Sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda 35 hastada (%87,5) sendromik olmayan RP mevcuttu. Bunların 21’inde (%60) izole RP görülürken, 14’ünde (%40) ise RP’ye diğer oküler sendomlar eşlik etmekteydi. Dört hastada LKA, 2 hastada Stargardt Hastalığı, 2 hastada Bietti Kristalin Korenoretinal Distrofi, 2 hastada Konjenital Gece Körlüğü, 2 hastada Maküler Distrofi, 1 hastada Maküler Dejenerasyon ve 1 hastada da Erken Başlangıçlı Şiddetli Retinal Distrofi mevcuttu. En sık eşlik eden oküler patoloji LKA idi. Danimarka popülasyonunda yapılan çalışmada olguların %65’nin sendromik olmayan RP olduğu, bunların da %20’sinin OD, %13’ünün OR, %8’inin X’e bağlı ve %24’ünün izole veya tanımlanamayan formda olduğu bildirilmiştir (139).

Hastalığın genotipik farklılıkları nedeniyle klinik seyri de çeşitlilik gösterir. Aynı mutasyona sahip kişilerde bile hastalık değişik fenotipte görülebilir. Moleküler temellerin daha iyi anlaşılması sonucu RP’deki protein/gen defektlerinin daha iyi tanımlanması ve hastalığın karakterize edilmesi mümkün olacaktır. Bu durum hastalığın prognozunun belirlenmesi ve uygulanacak özel gen tedavileri açısından önemlidir (9).

Çalışmamızda genetik analizlerde NGS yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde, çok sayıda gen ile genetik ve patojenik varyasyon taraması daha iyi yapılmaktadır. NGS yöntemi, varyasyon taramalarındaki başarısı ile retina distrofilerinin genetik teşhisinde yeni altın standart haline gelmektedir (42). NGS tabanlı moleküler tanılama büyük miktarda verinin yorumlanması için genel bir yaklaşım sağlar. Yüksek dereceli (kalıtsal ve de novo) OD ve X’e bağlı mutasyonlar, hastalığı

hastanın çocuklarına taşımada önemli bir risk taşır. NGS, de novo mutasyonlar dahil olmak üzere tüm kalıtım modu mutasyonlarının tanımlanmasında yüksek tanısal fayda sağlar (140).

Sanger dizileme ve Microarray gibi moleküler tanı yöntemleri, düşük bir patojenik varyasyon saptama oranına sahiptir. Sanger dizileme, klinik uygulama ile DNA dizilemesi için hala altın standarttır. Bununla birlikte, dizilenecek DNA'nın boyutu ve bir kişiden çoklu varyasyonları tespit etme yeteneği sınırlıdır. Microarray'ın de sınırlamaları vardır çünkü sadece bilinen mutasyonları tespit eder (42).

Nedensel bir patojenik varyasyonun tanımlanması hastalığın genetik temelini anlaşılmaması açısından önemlidir. Bir hastada bir mutasyonun tanımlanması, yalnızca genin teşhisi ve genetik danışmanlık için güvenilir bir belirteç sağlamakla kalmaz, aynı zamanda gelecekteki gen temelli tedavi için hedef oluşturur. Klinik verilerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve takibi, hastalığı bireysel genler temelinde anlamamızı kolaylaştırır ve aynı zamanda gelecekte hastalığın gen bazlı yeniden sınıflandırılması için kriterler oluşturabilir (7).

Çok sayıda gende mutasyona neden olan birçok farklı hastalık, RP kompleksinin moleküler genetiğini oluşturur. Bu nedenle RP'de mutasyonlara neden olan mekanizmaların tanımlanması zordur ve bu durum OR ve simpleks RP için daha da karmaşıktır. Her hastada mutasyona neden olan hastalığı belirlemeye çalışmak faydalıdır. Çünkü aile danışmanlığı için önemli olan prognostik bilgileri sağlayabilir ve gelecekte klinik araştırmalara temel oluşturur (23). Retinitis Pigmentosa'dan şüphelenilen her hastada kapsamlı bir aile öyküsü alınması çok önemlidir. Her proband için bir soyağacı çizilmesi önerilmektedir. Soyağacı, kalıtım şeklinin değerlendirilmesinde ve tanı konulmasında faydalıdır. Ayrıca aile üyelerinin hangisinin RP geliştirme riski taşıdığı ve geçişi konusunda yol gösterebilir (4).

Günümüzde NGS kullanılarak toplanan klinik ve moleküler bilgilerin kombine edilmesi, RP'nin karmaşık teşhisini kolaylaştıran en iyi yaklaşımdır. NGS, diğer oküler durumlar için de spesifik gen tedavilerinin geliştirilmesine rehberlik eder. Ayrıca daha verimli genetik danışmanlığa, aile planlamasına ve gelecekteki gen hedefli tedavilere olanak tanır (42).

Geçtiğimiz yirmi yılda RP ile ilgili kapsamlı genetik çalışmalar, ailelerin en az %60'ında moleküler temelin tanımlanması ve gen bazlı tedavinin temelini oluşturmuştur. Retinitis Pigmentosadan sorumlu olduğu doğrulanan bir gen için rapor edilen tüm mutasyonlar aslında hastalığa neden olmayabilir. Önümüzdeki yıllarda tüm ekzom dizileme ve tüm genom dizilemeden elde edilen verilerle, iyi huylu varyantların ve hastalığa yol açan mutasyonların daha iyi anlaşılabilmesi mümkün olacaktır. Kök hücre ve gen tedavileri RP tedavisinde önemli gelişmeler sağlayabilir. Gelecekte optogenetik tabanlı yapay fotoreseptör hücrelerin protez implantlarla rekabet etmesi beklenmektedir. Anahtar molekülleri hedef alan tıbbi tedavinin retina dejenerasyonunun ilerlemesini yavaşlatması veya engellemesi öngörülmektedir. Retinitis Pigmentosa hastaları için vizyonu geri kazanma umutları yakın gelecekte umut edilmektedir (7).

Çalışmamızda bölgemizdeki RP'nin en sık OR kalıtım paterni ile genetik geçiş gösterdiği tespit edildi. Mutasyon en fazla ABCA4 ve USH2A genlerinde görüldü. Sendromik RP formu olarak en sık Usher Sendromu mevcuttu. Her hastada mutasyona neden olan gen defektinin ve genetik geçiş tipinin belirlenmesi önemlidir. Bu hem aile danışmanlığı için hem de hastanın gelecek yaşamını planlaması yönünden çok ciddi faydalar sağlar. Özellikle akraba evliliklerinin sık görüldüğü bölgemizde bu tip çalışmaların daha geniş hasta ve aile serileriyle yapılması genetik hastalıklara yaklaşım ve önlenmesi yönünden büyük katkı sağlayacaktır.

## 7. SONUÇ

Retinitis Pigmentosa görme kaybına neden olan en yaygın ilerleyici kalıtsal retina dejenerasyonu olup, genotipik heterojenite gösterir. Retina distrofilerinin sendromik ve sendromik olmayan formları birlikte 250'den fazla gendeki mutasyonlar ile bağlantılıdır.

Ciddi görme kayıplarına neden olan RP'nin tam olarak anlaşılması ve tedavisi için oluşumuna neden olan yeni genetik bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yeni çalışmaların sonucunda elde edilecek bilgiler ışığında hastalığın genotipik ve fenotipik korelasyonları daha iyi anlaşılabilir ve yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi olanaklı olacaktır.

Bir hastada bir mutasyonun tanımlanması, yalnızca genin teşhisi ve genetik danışmanlık için güvenilir bir belirteç sağlamakla kalmaz, aynı zamanda gelecekteki gen temelli tedavi için hedef oluşturur. Klinik verilerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve takibi, hastalığı bireysel genler temelinde anlamamızı kolaylaştırır ve aynı zamanda gelecekte hastalığın gen bazlı yeniden sınıflandırılması için kriterler oluşturabilir.

Retinitis Pigmentosadan şüphelenilen her hastada kapsamlı bir aile öyküsü çok önemlidir ve her proband için bir soyağacı çizilmelidir. Soyağacı kalıtım şeklinin değerlendirilmesinde ve tanı konulmasında faydalıdır. Ayrıca aile üyelerinin hangisinin RP geliştirme riski taşıdığı ve hastalığın geçişi konusunda yol gösterebilir. Çalışmamızda bölgemizdeki RP'nin en sık OR kalıtım paterni ile genetik geçiş gösterdiği tespit edildi. Mutasyon en fazla ABCA4 ve USH2A genlerinde görüldü. Sendromik RP formu olarak en sık Usher Sendromu mevcuttu. Her hastada mutasyona neden olan gen defektinin ve genetik geçiş tipinin belirlenmesi önemlidir. Bu hem aile danışmanlığı için hem de hastanın gelecek yaşamını planlaması yönünden çok ciddi faydalar sağlar. Özellikle akraba evliliklerinin sık görüldüğü bölgemizde bu tip çalışmaların daha geniş hasta ve aile serileriyle yapılması genetik hastalıklara yaklaşım ve önlenmesi yönünden büyük katkı sağlayacaktır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:40.
2. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006;368(9549):1795-1809.
3. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology.* Kısım 108. Sieving PA. Çeviren: Yetik H. Oftalmoloji. 2.basım. Hayat Tıp Kitapçılık., İstanbul; 2007, s:813-818.
4. Verbakel SK, Van Hueta RAC, Boon CJF, Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2018;66:157-186.
5. Ali MU, Rahman MS, Cao J, Yuan PX. Genetic characterization and disease mechanism of retinitis pigmentosa; current scenario. *3 Biotech.* 2017;7(4):251.
6. Weleber RG. Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Stephen J. Ryan, *Retina*, 2nd ed. Mosby-Year Book Ltd, Louis, Missouri, 1994;20(1):335-466.
7. Zhang Q. Retinitis Pigmentosa: Progress and Perspective. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2016;5(4):265-271.
8. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age- related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:137-152.
9. Bayar SA, Şingar E, Yılmaz G. Diffüz Fotoresptör Distrofileri. *Ret-Vit.* 2012;20:243-249.
10. Altıntaş N. Kalıtsal Retinopatilerde Retina Pigment Epiteli'nin Önemi ve Tünelin Sonundaki Işık: Retinitis Pigmentosa / Leber Congenital Amaurosis'in Genetiği. *Van Tıp Dergisi.* 2013;20(2):116-124.
11. Wert KJ, Lin JH, Tsang SH. General pathophysiology in retinal degeneration. *Dev Ophthalmol.* 2014;53:33-43.
12. Cottet S, Schorderet DF. Mechanisms of apoptosis in retinitis pigmentosa. *Curr Mol Med.* 2009;9:375-383.
13. Shinde V, Kotla P, Strang C, et al. Unfolded protein response-induced dysregulation of calcium homeostasis promotes retinal degeneration in rat models of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Cell Death Dis.* 2016;7:2085.

14. Kang K, Tarchick MJ, Yu X, Beight C, Bu P, Yu M. Carnosic acid slows photoreceptor degeneration in the Pde6b(rd10) mouse model of retinitis pigmentosa. *Sci Rep.* 2016;6:226-32.
15. Lobo GP, Ebke LA, Au A, Hagstrom SA. TULP1 missense mutations induces the endoplasmic reticulum unfolded protein response stress complex (ER-UPR). *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:223-230.
16. Kroeger H, LaVail MM, Lin JH. Endoplasmic reticulum stress in vertebrate mutant rhodopsin models of retinal degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2014;801:585-592.
17. Griciuc A, Aron L, Ueffing M. ER stress in retinal degeneration: a target for rational therapy? *Trends Mol Med.* 2011;17:442-451.
18. Liu F, Chen J, S Yu, Raghupathy RK, Liu X, Qin Y. Knockout of RP2 decreases GRK1 and rod transducin subunits and leads to photoreceptor degeneration in zebrafish. *Hum Mol Genet.* 2015;24:4648-4659.
19. Eblimit A, Nguyen TM, Chen Y, Rudd JE, Zhong H, Letteboer S. Spata7 is a retinal ciliopathy gene critical for correct RPGRIP1 localization and protein trafficking in the retina. *Hum Mol Genet.* 2015;24:1584-1601.
20. Li L, Khan N, Hurd T, Ghosh AK, Cheng C, Molday R, et al. Ablation of the X-linked retinitis pigmentosa 2 (Rp2) gene in mice results in opsin mislocalization and photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:4503-4511.
21. Lukovic D, Castro AA, Delgado ABG, Bernal MAM, Pelaez NL, Lloret AD. Human iPSC derived disease model of MERTK-associated retinitis pigmentosa. *Sci Rep.* 2015;5:12910.
22. Güran Ş. Moleküler Biyoloji ve Genetikteki Gelişmelerin Işığında Göz Hastalıklarında İleri Tanı ve Tedavi. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2011;53(1):74-76.
23. Campochiaro PA, Mir TA. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa . *Progress in Retinal and Eye Research.* 2018;62:24-37.
24. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(2):151-158.

25. Redmond TM, Yu S, Lee E, Bok D, Hamasaki D, Chen N, et.al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nat Genet.* 1998;20(4):344-351.
26. Carr RE, Siegel IM. Unilateral Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1973;90(1):21-26.
27. Cogan DG. Pseudoretinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1969;81:45-53.
28. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology.* Çeviren: Orağlı KM. Klinik Oftalmoloji. 4. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2001, s:438-443.
29. Vezinaw CM, Fishman GA, McAnany JJ, Vezinaw CM, et al. Retina. Visual Impairment in Retinitis Pigmentosa. 2020;40(8):1630-1633.
30. Millan JM, Aller E, Jaijo T, Blanco KF, Gimenez PA, Ayuso C. An update on the genetics of usher syndrome. *J Ophthalmol.* 2011;417217.
31. El-Asrag ME, Sergouniotis PI, McKibbin M, Plagnol V, Sheridan E, Waseem N, et.al. Biallelic mutations in the autophagy regulator DRAM2 cause retinal dystrophy with early macular involvement. *Am J Hum Genet.* 2015;96(6):948-954.
32. Bhattacharya SS, Wright AF, Clayton JF, Price WH, Phillips CI, McKeown CME, et.al. Close genetic linkage between X-linked retinitis pigmentosa and a restriction fragment length polymorphism identified by recombinant DNA probe L1. 1984;28.
33. Utine CA, Utine GE. Genetik Arka Segment Hastalıkları. *Turk J Ophthalmol.* 2012;42:386-392.
34. Erdinç AM, Gürel G. Retinitis Pigmentoza’da Geliştirilmekte Olan Tedavi Seçenekleri. *Ret-Vit.* 2004;12:65-75.
35. Chang S, Vaccarella L, Olatunji S, Cebulla C, Christoforidis J. Diagnostic challenges in retinitis pigmentosa: genotypic multiplicity and phenotypic variability. *Curr Genomics.* 2011;12(4):267-275.
36. Pozo GM, Borrego S, Barraga’n I, Pieras IJ, Santoyo J, Matamala N, et al. Mutation Screening of Multiple Genes in Spanish Patients with Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa by Targeted Resequencing. *PLoS ONE.* [www.plosone.org](http://www.plosone.org). 2016;12:e27894.

37. Dryja TP, McGee TL, Reichel E, Hahn LB, Cowley GS, Yandell DW, et.al. Point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature*. 1990;343:364-366.
38. Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. RetNet. the Retinal Information Network. 2016.
39. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am. J. Ophthalmol*. 1984;97:357-365.
40. Novak-Laus K, Kukulj S, Zoric-Geber M. Bastaic O. Primary tapetoretinal dystrophies as the cause of blindness and impaired vision in the republic of Croatia. *Acta Clin. Croat*. 2002;41:23-27.
41. Grover S, Fishman GA, Alexander KR, Anderson RJ, Derlacki DJ. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1996;103:1593-1600.
42. Costa KA, Salles MV, Whitebirch C, Chiang J, Sallum JMF. Gene panel sequencing in Brazilian patients with retinitis pigmentosa *Int J Retina Vitreous*. 2017;11(3):33.
43. Strong S, Liew G, Michaelides M. Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:31-37.
44. Heckenlively J. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. *Am J Ophthalmol*. 1982;93:733-738.
45. Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, Nakatake S, Tachibana T, Notomi S, et al. Vitreous cysts in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol*. 2015;59:373-377.
46. Grover S, Fishman G.A, Brown JJ. Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1997;104:295-298.
47. Massof RW, Finkelstein D, Starr SJ, Kenyon KR, Fleischman JA, Maumenee IH. Bilateral symmetry of vision disorders in typical retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1979;63:90-96.

48. Mantyjarvi M, Tuppurainen K. Clinical symptoms at different ages in autosomal dominant retinitis pigmentosa. A family study in three generations. *Ophthalmologica*. 1994;208:23-28.
49. Shoughy SS, Arevalo JF, Kozak I. Update on wide-and ultra-widefield retinal imaging. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:575-581.
50. Witmer MT, Kiss S. Wide-field imaging of the retina. *Surv Ophthalmol*. 2013;58:143-154.
51. Milam AH, Li ZY, Fariss RN. Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17:175-205.
52. Hood DC, Lazow MA, Locke KG, Greenstein VC, Birch DG. The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:101-108.
53. Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, Tsang S, Freund KB. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina*. 2013;33:1871-1876.
54. Makiyama Y, Oishi A, Otani A, Ogino K, Nakagawa S, Kurimoto M, et al. Prevalence and spatial distribution of cystoid spaces in retinitis pigmentosa: investigation with spectral domain optical coherence tomography. *Retina*. 2014;34:981-988.
55. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100.
56. Sayadi J, Miere A, Souied EH, Cohen SY. Type 3 neovascularization associated with retinitis pigmentosa. *Case Rep Ophthalmol*. 2017;8:245-249.
57. Sun LW, Johnson RD, Langlo CS, Cooper RF, Razeen MM, Russillo MC, et al. Assessing photoreceptor structure in retinitis pigmentosa and usher syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:2428–2442.
58. Sacchetti M, Mantelli F, Merlo D, Lambiase A. Systematic review of randomized clinical trials on safety and efficacy of pharmacological and nonpharmacological treatments for retinitis pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2015;2015:737053.

59. Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008428.
60. Hoffman DR, Hughbanks-Wheaton DK, Pearson NS, Fish GE, Spencer R, Takacs A. Four-year placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid in X-linked retinitis pigmentosa (DHAX trial): a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:866-873.
61. Kumar A, Midha N, Gogia V, Gupta S, Sehra S, Chohan A. Efficacy of oral valproic acid in patients with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30:580-586.
62. Ohnaka M, Miki K, Gong YY, Stevens R, Iwase T, Hackett SF. Long-term expression of glial cell line-derived neurotrophic factor slows, but does not stop retinal degeneration in a model of retinitis pigmentosa. *J Neurochem*. 2012;122:1047-1053.
63. Lipinski DM, Singh MS, MacLaren RE. Assessment of cone survival in response to CNTF, GDNF, and VEGF165b in a novel ex vivo model of end-stage retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7340-7346.
64. Dalkara D, Kolstad KD, Guerin KI, Hoffmann NV, Visel M, Klimczak RR. AAV mediated GDNF secretion from retinal glia slows down retinal degeneration in a rat model of retinitis pigmentosa. *Mol Ther*. 2011;19:1602-1608.
65. Azadi S, Johnson LE, Paquet-Durand F, Perez MR, Zhang Y, Ekström PAR, et al. CNTF+BDNF treatment and neuroprotective pathways in the rd1 mouse retina. *Brain Res*. 2007;1129:116-129.
66. Griciuc A, Aron L, Ueffing M. ER stress in retinal degeneration: a target for rational therapy? *Trends Mol Med*. 2011;17:442-451.
67. Kiang AS, Humphries MM, Campbell M, Humphries P. Antioxidant therapy for retinal disease. *Adv Exp Med Biol*. 2014;801:783-789.
68. Doonan F, Groeger G, Cotter TG. Preventing retinal apoptosis-is there a common therapeutic theme? *Exp Cell Res*. 2012;318:1278-1284.
69. Mendes HF, Zaccarini R, Cheetham ME. Pharmacological manipulation of rhodopsin retinitis pigmentosa. *Adv Exp Med Biol*. 2010;664:317-323.

70. Guadagni V, Novelli E, Piano I, Gargini C, Stretto E. Pharmacological approaches to retinitis pigmentosa: a laboratory perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:62-81.
71. Benihoud K, Yeh P, Perricaudet M. Adenovirusvectors for gene delivery. *Curr Opin Biotechnol.* 1999;10:440-447.
72. Öner A. Herediter Retina Hastalıklarında Gen ve Kök Hücre Tedavisi. *Ret-Vit. Özel Sayı* 2017;25:44-52.
73. Hirsch ML, Agbandje-McKenna M, Samulski RJ. Little vector, big gene transduction: fragmented genome reassembly of adeno-associated virus. *Mol Ther.* 2010;18:6-8.
74. Ziady AG, Gedeon CR, Muhammad O, Stillwell V, Oette SM, Fink TL. Minimal toxicity of stabilized compacted DNA nanoparticles in the murine lung. *Mol Ther.* 2003;8(6):948-956.
75. Han Z, Conley SM, Makkia R, Guo J, Cooper MJ, Naash MI. Comparative analysis of DNA nanoparticles and AAVs for ocular gene delivery. *PLoS One.* 2012;7(12):e52189.
76. Hauswirth WW, Lewin AS. Ribozyme uses in retinal gene therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(6):689-710.
77. Nagatsu T, Parvez SH, Bertolotti Roger. Progress in gene therapy: basic and clinical frontiers .Leiden: VSP. 2000.
78. Hays DC. Canine study puts gene therapy for X-linked retinitis pigmentosa in sight. National Eye Institute. <<http://www.nei.nih.gov>>; 28.06.12. 12. Ghosh, Pallab. Gene.
79. LaVail MM, Yasumura D, Matthes MT, Yang H, Hauswirth WW, Deng WT, et al. Gene Therapy for MERTK-Associated Retinal Degenerations. *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:487-493.
80. Ghazi NG, Abboud EB, Nowlaty SR, Alkuraya H, Alhommadi A, Cai H, et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. *Hum Genet.* 2016;135:327-343.

81. Koch SF, Tsai YT, Duong JK, Wu WH, Hsu CW, Wu WP, et al. Halting progressive neurodegeneration in advanced retinitis pigmentosa. *J Clin Invest.* 2015;125:3704-3713.
82. Beltran WA, Cideciyan AV, Iwabe S, Swider M, Kosyk MS, McDaid K, et al. Successful arrest of photoreceptor and vision loss expands the therapeutic window of retinal gene therapy to later stages of disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:E5844-5853.
83. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Heon E, et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl JMed.* 2015;372:1920-1926.
84. Bakondi B, Lv W, Lu B, Jones MK, Tsai Y, Kim KJ, et al. In vivo CRISPR/Cas9 gene editing corrects retinal dystrophy in the S334ter-3 rat model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol Ther.* 2016;24:556-563.
85. Smith LE. Bone marrow-derived stem cells preserve cone vision in retinitis pigmentosa. *J Clin Invest.* 2004;114:755-757.
86. Siqueira RC, Messias A, Messias K, Arcieri RS, Ruiz MA, Souza NF, et al. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell-clinical trial). *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:29.
87. Wang NK, Tosi J, Kasanuki JM, Chou CL, Kong J, Parmalee N, et al. Transplantation of reprogrammed embryonic stem cells improves visual function in a mouse model for retinitis pigmentosa. *Transplantation.* 2010;89:911-919.
88. Sun J, Mandai M, Kamao H, Hashiguchi T, Shikamura M, Kawamata S, et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigmented epithelial cells in comparison with human mesenchymal stromal cells and human neural stem cells on the degenerating retina in rd1 mice. *Stem Cells.* 2015;33:1543-1553.
89. Luo YH, da Cruz L. A review and update on the current status of retinal prostheses (bionic eye). *Br Med Bull.* 2014;109:31-44.
90. Luo YH, da Cruz L. The Argus® II Retinal Prosthesis System. *Prog Retin Eye Res.* 2016;50:89-107.

91. Govorunova EG, Sineshchekov OA, Janz R, Liu X, Spudich JL. Natural light-gated anion channels: A family of microbial rhodopsins for advanced optogenetics. *Science*. 2015;349(6248):647-650.
92. Dance A. Micromanagement with light. *Nature*. 2015;528:291-294.
93. Henriksen BS, Marc RE, Bernstein PS. Optogenetics for retinal disorders. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9:374-382.
94. Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat Rev Genet*. 2010;11:273-284.
95. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics*. 2011;12(4):238-249.
96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6010>
97. McLaughlin ME, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. Recessive mutations in the gene encoding the beta-subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet*. 1993;4:130-134.
98. Wang DY, Chan WM, Tam PO, Chiang SW, Lam DS, Chong KK, et al. Genetic markers for retinitis pigmentosa. *Hong Kong Med J*. 2005;11:281-288.
99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6101>
100. Blanton SH, Heckenlively JR, Cottingham AW, Friedman J, Sadler LA, Wagner M, et al. Linkage mapping of autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP1) to the pericentric region of human chromosome 8. *Genomics* 1991;11(4):857-869.
101. Field LL, Heckenlively JR, Sparkes RS, Garcia CA, Farson C, Zedalis D, et al. Linkage analysis of five pedigrees affected with typical autosomal dominant retinitis pigmentosa. *J Med Genet* 1982;19(4):266-270.
102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10002>
103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/25794>
104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7439>
105. [https://www.malacards.org/card/retinitis\\_pigmentosa](https://www.malacards.org/card/retinitis_pigmentosa)
106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/83872>
107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/24>

- 108.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/64802>
- 109.Jonsson F, Burstedt MS, Sandgren O, Norberg A, Golovleva I. Novel mutations in CRB1 and ABCA4 genes cause Leber congenital amaurosis and Stargardt disease in a Swedish family. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(11):1266-1271.
- 110.Ozgül RK, Durukan H, Turan A, Oner C, Ogüs A, Farber DB. Molecular analysis of the ABCA4 gene in Turkish patients with Stargardt disease and retinitis pigmentosa. *Hum Mutat.* 2004;23(5):523.
- 111.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7399>
- 112.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/124590>
- 113.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/145226>
- 114.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/343035>
- 115.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23418>
- 116.Tsang SH, Tsui I, Chou CL, Zernant J, Haamer E, Iranmanesh R, et al. A novel mutation and phenotypes in phosphodiesterase 6 deficiency. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(5):780-788.
- 117.Dvir L, Srour G, Abu Ras R, Miller B, Shalev SA, Ben Yosef T. Autosomal-recessive early-onset retinitis pigmentosa caused by a mutation in PDE6G, the gene encoding the gamma subunit of rod cGMP phosphodiesterase. *Am J Hum Genet* 2010;87(2):258-264.
- 118.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5145>
- 119.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5158>
- 120.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9657>
- 121.Boğa A, Okumuş Ö, Karacı M, Yaşar A, Toksoy S, Özkaya O. Retinal Distrofili Hastada Senior Loken Sendromu. *İKSST Derg* 2017;9(1):47-50.
- 122.Aggarwal HK, Jain D, Yadav S, Kaverappa V, Gupta A. Senior-Loken Syndrome with Rare Manifestations: A Case Report *Eurasian J Med.* 2013; 45(2):128-131.
- 123.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/285440>
- 124.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10461>
- 125.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/375298>
- 126.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/388939>

- 127.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55624>
- 128.Xu M, Yamada T, Sun Z, Eblimit A, Lopez I, Wang F, et al. Mutations in POMGNT1 cause non-syndromic retinitis pigmentosa Hum Mol Genet. 2016; 25(8):1479-1488.
- 129.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8842>
- 130.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6121>
- 131.<https://sema4.com/products/expandedcarrierscreen/diseases-screened/leber-congenital-amaurosis-2-retinitis-pigmentosa-20-2/>
- 132.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/94137>
- 133.[https://www.malacards.org/card/retinitis\\_pigmentosa\\_88](https://www.malacards.org/card/retinitis_pigmentosa_88)
- 134.Da Pozzo P, Cardaioli E, Malfatti E, Gallus GN, Malandrini A, Gaudiano C, et al. A novel mutation in the mitochondrial tRNA(Pro) gene associated with late-onset ataxia, retinitis pigmentosa, deafness, leukoencephalopathy and complex I deficiency. Eur J Hum Genet. 2009;17:1092-1096.
- 135.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.
- 136.Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. Clin Genet. 2013;84(2):132-41.
- 137.Wang F, Wang H, Tuan HF, Nguyen DH, Sun V, Keser V, Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. Hum Genet. 2014;133(3):331-45.
- 138.Atmaca LS, Sayli BS, Akarsu N, Gündüz K. Genetic features of retinitis pigmentosa in Turkey. Doc Ophthalmol 1995; 89(4):387-392.
- 139.Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. Acta Ophthalmol.Scand. Suppl. 2002;233:1-34.
- 140.Neveling K, Collin RW, Gilissen C, van Huet RA, Visser L, Kwint MP. Next-Generation Genetic Testing for Retinitis Pigmentosa. Hum Mutat. 2012;33(6):963-972.



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**9. ÖZGEÇMİŞ**

|                   |         |                     |          |
|-------------------|---------|---------------------|----------|
| <b>Adı</b>        | S. Uğur | <b>Soyadı</b>       | Keklikçi |
| <b>Doğum Yeri</b> |         | <b>Doğum Tarihi</b> |          |
| <b>Uyruğu</b>     | T.C.    | <b>Tel</b>          |          |
| <b>E-posta</b>    |         |                     |          |

**EĞİTİM DÜZEYİ**

|                             | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>                        | <b>Mezuniyet Yılı</b> |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Doktora/Uzmanlık</b>     | Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. | 1995                  |
| <b>Tezli Yüksek Lisans</b>  |                                                        |                       |
| <b>Tezsiz Yüksek Lisans</b> |                                                        |                       |
| <b>Lisans</b>               | Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi                       | 1991                  |
| <b>Lise</b>                 | Maden Lisesi                                           |                       |

**İŞ DENEYİMİ**

| <b>Görevi</b> | <b>Kurum</b>                     | <b>Süre (Yıl - Yıl)</b> |
|---------------|----------------------------------|-------------------------|
| Pratisyen Dr  | Diyarbakır Devlet Hastanesi      | 1991-1992               |
| Ar.Gör.       | Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi | 1992-1995               |
| Uzm.Dr.       | Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi | 1995-1997               |
| Uzm.Dr.       | Diyarbakır SSK Bölge Hastanesi   | 1997-2005               |
| Yar.Doç.      | Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi | 2005-2009               |
| Doç.Dr.       | Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi | 2009-2015               |
| Prof.Dr.      | Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi | 2015-                   |

| Yabancı Dil Sınav Notu |        |        |           |              |              |     |     |     |
|------------------------|--------|--------|-----------|--------------|--------------|-----|-----|-----|
| ÜDS/YDS                | YÖKDİL | TIPDİL | TOEFL IBT | TOEFL<br>PBT | TOEFL<br>CBT | FCE | CAE | CPE |
| 66.250                 |        |        |           |              |              |     |     |     |

|               | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel |
|---------------|---------|--------------|-------|
| ALES Puanı    |         |              |       |
| (Diğer) Puanı |         |              |       |

