

RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARINDA OKSİDATİF VE ANTİOKSİDATİF STRES
MARKERLARININ ÖLÇÜLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Elif ERTAN

DANIŞMAN

Yrd.Doç.Dr. Rahmi DUMAN

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR-2017

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

RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARINDA
OKSİDATİF VE ANTİOKSİDATİF MARKERLARIN
ÖLÇÜLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif ERTAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Rahmi DUMAN

AFYONKARAHİSAR-2017

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARINDA OKSİDATİF VE
ANTİOKSİDATİF MARKERLARIN ÖLÇÜLMESİ

Tezi Hazırlayan: Dr. Elif ERTAN

Tez Savunma Tarihi: 07.07.2017

Tez Kabul Tarihi: 07.07.2017

Tez Danışmanı: Yrd.Doç. Dr Rahmi DUMAN

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

Başkan

Yrd. Doç. Dr. Mustafa DOĞAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Üye

Yrd. Doç. Dr.Rahmi DUMAN

Prof. Dr. Güliz Fatma YAVAŞ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Hacettepe Üniversitesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

DEKAN

Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca, yanımda olan, bana yol gösteren değerli hocalarıma, sevgili aileme ve bütün sevdiklerime destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Elif ERTAN



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.GENEL BİLGİLER	2
1.1.Retinitis Pigmentosa.....	2
1.1.1.Retinitis Pigmentosa'nın Klinik Belirtileri.....	2
1.1.1.1. Gece körlüğü.....	2
1.1.1.2. Görme Keskinliği	2
1.1.1.3. Ön Segment Bulguları	3
1.1.1.4. Fundus Bulguları	3
1.1.1.5. Vitreusta toz benzeri partiküller	4
1.1.2.Retinitis Pigmentosa Hastalarının Klinik Görünümlerinin Sınıflandırılması	4
1.1.2.1.Erken Evre Retinitis Pigmentosa	4
1.1.2.2.Orta Evre Retinitis Pigmentosa	4
1.1.2.3.İleri Evre Retinitis Pigmentosa	5
1.1.3.Retinitis Pigmentosada Genetik	5
1.1.3.1.Otozomal Dominant Geçişli Retinitis Pigmentosa	5
1.1.3.2.Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa	5

1.1.3.3.X-Linked Retinitis Pigmentosa.....	6
1.1.3.4.Digenetik Retinitis Pigmentosa	6
1.1.4.Sendromik Retinitis Pigmentosa	6
1.1.4.1.Böbrek hastalıkları ile birlikte görülen retinitis pigmentosa ...	7
1.1.4.2.Dismorfik hastalıklar ile birlikte görülen retinitis pigmentosa	7
1.1.4.3.Metabolik hastalıklar ile birlikte görülen retinitis pigmentosa	7
1.1.4.4.Nörolojik hastalıklar ile birlikte görülen retinitis pigmentosa.	8
1.1.5.Retinitis Pigmentosada Tedavi.....	9
1.1.6.Retinitis Pigmentosada Komplikasyonların Tedavisi.....	9
1.1.6.1.Kistoid maküler ödem (KMÖ)	9
1.1.6.2.Katarakt	10
1.1.7.Retinitis Pigmentosa Patogenezi	10
1.1.7.1.Retinitis Pigmentosa Hastalarında Optik Sinir Hasarı	13
1.1.7.2.Retinitis Pigmetosa Hastalarında Koroid Değişiklikleri	13
1.2.Oksidatif Stres.....	13
1.3.Retinitis Pigmentosa Hastalarında Ölçülen Okidatif ve Antioksidatif Stres Markerları.....	15
1.3.1.Katalaz.....	15
1.3.2.Albümin.....	15
1.3.3.İskemi Modifiye Albumin	15
1.3.4.Tiyol –Disülfid Homeostazı	15
1.3.5.Total Oksidan Kapasitesi-Total Antioksidan Kapasitesi	16

1.3.6.Seruloplazmin (Ferroksidaz)	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM	18
2.1.Optik Kohorens Tomografi	19
2.1.1.Optik koherens tomografide merkezi fovea kalınlığı	20
2.1.2.Retina sinir lifi tabakasının Optik kohorens Tomografi ile ölçülmesi..	
2.2.Laboratuar Ölçümleri	20
2.2.1.Total Antioksidan Kapasite	21
2.2.2.Total Oksidan Kapasite	21
2.2.3.Katalaz	21
2.2.4.Seruloplazmin.....	21
2.2.5. İskemi Modifiye Albumin.....	22
2.2.6. Tiyo / Disülfid Homeostazi.....	22
2.8.İstatiksel analiz.....	22
3.BULGULAR.....	23
3.1.Makula Kalınlığı Değerleri.....	24
3.2.Retina Sinir Lifi Kalınlığı Değerleri	25
3.3.Serum Bulguları	26
4.TARTIŞMA.....	31
5.SONUÇLAR.....	37
6.ÖZET	39
7.SUMMARY	41
8.KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

ASK	:Arka Subkapsüler Katarakt
CAT	:Katalaz
DMÖ	:Diabetik Makuler Ödem
EİDGK	:En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS	:Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ERG	:Elektroretinogram
GİB	:Göz İçi Basıncı
GPx	:Glutasyon Peroksidaz
GSH	:Glutasyon
İMA	:İskemi Modifiye Albumin
KMÖ	:Kistik Makuler Ödem
MPS	:Mukopolisakkaridoz
OKT	:Optik Kohorens Tomografi
TAS	:Total Antioksidan Kapasite
TOS	:Total Oksidan Kapasite
RP	:Retinitis Pigmentosa
RPE	:Retina Pigment Epiteli
RSLT	:Retina Sinir Lifi Tabakası
SMK	:Santral Makula Kalınlığı
SOD	:Süperoksitdismutaz
SSS	:Santral Sinir Sistemi
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YBMD	:Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

TABLÖLAR

Tablo -I Retinitis Pigmentosa hastaları ve kontrol grubunun demografik verileri

Tablo-II Retinitis Pigmentosa Hastalarında Makula Kalınlık Ölçümleri

Tablo-III Retinitis Pigmentosa Hastalarında Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümleri

Tablo-IV Hasta ve Kontrol grubunda Serum Oksidatif ve Antioksidatif Marker Değerleri

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1855 yılında, ilerleyici fotoreseptör kaybı olan pigmenter retinopatiler Donders tarafından Retinitis pigmentosa olarak adlandırılmıştır (1). Retinitis pigmentosa (RP) ilerleyici fotoreseptör kaybı ve nihai santral görme kaybı ile karakterize kalıtsal retina hastalığıdır (2,3). Retinitis Pigmentosaya neden olan gen listesi hızla genişliyor olmasına rağmen bunların herhangi birinin nasıl işlev bozukluğuna yol açtığını ve nihayetinde rod ve kon ölümüne nasıl neden olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Retinitis pigmentosa hastalarında, retinal dejenerasyon gece körlüğüne yol açan rod fotoreseptörlerin kaybıyla başlamaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle kon fotoreseptörleri hasara uğramakta ve hastalar ciddi görme kaybı ile karşı karşıya kalmaktadır. Fotoreseptör hücreler, yüksek metabolik hızları ve ultraviyole radyasyona maruz kalmaları veya yüksek oksijen maruziyetleri gibi çevresel riskleri nedeniyle oksidatif strese karşı özellikle duyarlıdırlar.

RP'nin sıçan ve fare modellerindeki çalışmalar, kon hücre ölüm mekanizmasına dair bilgiler sağlamaktadır. Rodlar ölünce oksijen kullanımı belirgin şekilde azalmakta, ancak koroid sirkülasyonu düzenlenmemektedir. Kan akışını aynı şekilde oksijeni sağlamaya devam etmektedir ve dış retinadaki oksijen oranı artmaktadır (4). Aşırı süperoksit radikalleri, bazı reaktif oksijen türlerini üretir; bunlar arasında peroksinitrit gibi daha zararlı olanlar bulunur, bunlar lipidlere, proteinlere ve DNA ya hasar vermektedir. Bunlar kon hücrelerinde gittikçe artan oksidatif hasara ve kon ölümüne neden olabilmektedir (5).

Bu çalışmada, RP hastalarının klinik ve demografik özellikler tanımlandı. RP hastalarının periferik kandaki antioksidan-oksidan durumu sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı. Periferik kanda toplam antioksidan kapasite, toplam oksidan kapasite, katalaz, albumin, iskemi modifiye albümin, ferrooksidaz, Tiyol-Disülfid homeostazisi ölçüldü. Retinitis pigmentosa hastalığında şimdiye kadar Tiyol-Disülfid homeostazisi hiç araştırılmamış olup, çalışmamız bu alandaki ilk rapordur.

1.GENEL BİLGİLER

1.1.Retinitis Pigmentosa

İlk kez 1855 yılında, Donders tarafından ilerleyici fotoreseptör kayıpları olan pigmenter retinopatiler Retinitis pigmentosa olarak adlandırılmıştır (1). Retinitis pigmentosa (RP) ilerleyici fotoreseptör kaybı ve nihai santral görme kaybı ile karakterize kalıtsal retina hastalığıdır (2,3). Retinitis pigmentosa, gece körlüğü, görme alanı daralması, kemik spikül pigmentasyonu ve elektroretinogramda (ERG) bir azalma ile karakterizedir. Retinitis pigmentosa hastalarında, retinal dejenerasyon gece körlüğüne yol açan rod fotoreseptörlerin kaybıyla başlamaktadır. Hastalığın ilerlemesinde kon fotoreseptörleri hasara uğramakta ve hastalar ciddi görme kaybı ile karşı karşıya kalmaktadır. Retinitis pigmentosa'nın fizyopatolojisini araştıran çalışmalarda erken dönemde fotoreseptör dış segmentlerinde kısılma olduğu gösterilmiştir (6, 7, 8). Retinada meydana gelen hasar perifer retinada başlamakta ve merkezi retinaya ilerlemektedir. Retinitis pigmentosa prevalansı 1/4000'dir dünyada 1 milyondan fazla insanı etkilemiştir (9).

1.1.1.Retinitis Pigmentosa'nın Klinik Belirtileri

1.1.1.1.Gece Körlüğü

Retinitis pigmentosa'da, rod fonksiyon kaybı erken dönemdeki hasarın esas sebebidir. RP'nin başlangıç semptomu genellikle karanlık adaptasyon bozukluğudur (Nyctalopia veya gece körlüğü). Retinitis pigmentosa'lı bireyler akşam karanlığında veya minimal aydınlatma ile yapılan etkinlikler hakkında ayrıntılı sorgulandığında, genellikle çocuklukta ya da ergenlik döneminde başlayan karanlık adaptasyonu güçlüğü hikayesi mevcut olduğu görülmektedir.

1.1.1.2.Görme Keskinliği

Retinitis pigmentosa'da merkezi görme genellikle son evreye kadar korunur. Merkezi görme kaybı erken dönemde makula lezyonları varlığı ile ilişkilidir (10). Hastalığın genetik tipine bağlı olarak RP'li bireylerin yaklaşık %10-50'sinde

kistoid maküla ödemi (KMÖ) nedeniyle görme keskinliğinde azalma meydana gelebilmektedir (11).

Bazı araştırmalarda, RPlı hastalarda görme keskinliği ile genetik arasında bir ilişki varlığını gösterilmiştir. Fishman 1978 yılında otozomal dominant RP'sı olan hastalarda, otuz yaşından genç bireylerin çoğunda 20/30 ya da daha iyi bir görme keskinliği saptamıştır. Erkeklerde X'e bağlı retinitis pigmentosa hastalarında elli yaş veya daha yaşlı tüm bireylerde 20/200 veya daha kötü görme keskinliğinin olduğu gösterilmiştir.

1.1.1.3.Ön Segment Bulguları

Retinitis pigmentosalı hastalarda hastalığın ortalama 15-20. yılında posterior subkapsüler katarakt sık görülmektedir. RP'de katarakt oluşumunun nedeni bilinmemektedir. RP'li bireylerin yaklaşık yarısı nihayetinde katarakt cerrahisine ihtiyaç duymakta ve genellikle operasyondan fayda görmektedir.

1.1.1.4.Fundus Bulguları

Retinitis pigmentosada fundus görünümü genellikle retina dejenerasyonunun evresine bağlıdır. Sadece ERG'de bozulma olan erken evrede fundus genellikle normal olarak görülmektedir. Klasik olarak fundusta retina damarlarında incelme, RPE'de granülasyon, kemik spekülileri şeklinde pigmentasyon ve optik diskte solukluk olmaktadır. İntraretinal pigmentasyon, retina pigment epitelinin (RPE) parçalanması sonucu retinada pigment göçü ile oluşmaktadır.(12) Tipik RP hastalarında fundus bulguları arasında genellikle bir simetri mevcuttur. Bunun yanında bir ya da iki kadranın etkilendiği, bölgesel ya da sektörel formları vardır. Lezyonlar ayrıca maküla çevresinde (perisantral), optik diskte (peripapiller) veya çoğunlukla retinal venler boyunca (perivenöz) bir halka olarak lokalize olabilir. Bazı durumlarda, periarteriolar retina pigment epiteli korunması vardır (CRB1 mutasyonları) (13). Nadir de olsa tek taraflı RP vakaları da mevcuttur.

Epiretinal membran veya kistoid makula ödemi (KMÖ) olan hastalarda makulada buruşma ve parlama olmaktadır. Bazen de hastaların makulası atrofik görülebilmektedir.

Retinitis pigmentosa hastalarında optik disk, erken dönemlerde normal görülmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde optik diskte mumsu görünüm olmaktadır. Optik diskteki solukluğa gangliyon hücre atrofisi ve gliyozis sonucu oluşmaktadır (6). RP hastalarında optik disk başında granüler şeklinde druzen birikebilmektedir.

1.1.1.5.Vitreusta Toz Benzeri Partiküller

Retinitis pigmentosa'lı bireylerin büyük bir bölümünde bulunmaktadır. Bunlar, serbest melanin pigment granülleri, pigment epiteli, üveal melanositleri ve makrofaj benzeri hücreleri içeren, vitröz boyunca eşit olarak dağılmış ince, renksiz parçacıklardır. Bu parçacıkların gözlenmesi, fundus değişiklikleri görülmeden önce erken RP'nin teşhisinde yardımcı olabilmektedir.

1.1.2.Retinitis Pigmentosa Hastalarının Klinik Görünümlerinin Sınıflandırılması

1.1.2.1.Erken Evre Retinitis Pigmentosa

Gece körlüğü başlangıç semptom olarak ortaya çıkmaktadır. Görme keskinliği bu evrede normal veya normale yakın sınırlardadır. Periferik görme alanında daralma meydana gelebilmektedir. Fundus muayenesi çoğunlukla normaldir. Bu evrede hastalara tanı koymak zordur. Bu evrede tanıda ERG önemli rol oynamaktadır, b dalgasında amplitüd azalması ile tanı konulabilmektedir.

1.1.2.2.Orta Evre Retinitis Pigmentosa

Bu evrede gece körlüğü belirginleşmeye başlar. Yeşil ve mavi diskromotopsi ve ışığa karşı hassiyet görülmektedir. Bu hastaların fundus muayenelerinde; retinal damarlarda incelleme, optik diskte orta derecede solukluk ve retinanın periferinde kemik spekülleleri dikkat çekmektedir. Bu evre de görme

keskinliğinde azalma makulada atrofi veya ödeme sekonder gelişebilmektedir. Ayrıca hastaların bazılarında arka subkapsüler katarakt (ASK) görülebilmektedir.

1.1.2.3.İleri Evre Retinitis Pigmentosa

Hastalar bu evrede tünel şeklinde görmeye sahiptir. Tünel şeklinde görme, periferik görmenin kayboluşu, merkezi görmenin olduğu görme şeklidir. Fundus muaynesinde, atrofik ve incelmış retinal damarlar, bal mumu optik disk ve makuler alana kadar ulaşan pigment birikimleri dikkat çekmektedir.

1.1.3.Retinitis Pigmentosada Genetik

Retinitis pigmentosa genetiğinde birçok farklı genin patojenik varyantları aynı fenotipe neden olmaktadır (14). Aynı gen içindeki farklı patojenik varyantlar, farklı fenotiplere neden olabilmektedir. Rodopsini kodlayan gen olan RHO'daki farklı patojenik varyantlar, otozomal dominant RP, otozomal dominant konjenital durağan gece körlüğü veya nadiren de olsa otozomal resesif RP'ye neden olabilmektedir. Klinik şiddet ve hastalık fenotipi, muhtemelen aynı patojenik varyanta sahip kişiler arasında, muhtemelen genetik ve/veya çevresel değişiklik faktörlerinin sonucu olarak farklılık gösterebilmektedir (15).

1.1.3.1.Otozomal Dominant Geçişli Retinitis Pigmentosa

Otozomal dominant formlar genellikle hafif formlardır, bazı vakalar 50 yaşından sonra başlar. Bazı kişilerde şiddetli hastalıklar da görülebilir. Bu hastaların %15- 25'de görülen en sık gruptur (16). RP için klonlanan ilk gen, 1990 yılında tanımlanan Rodopsin (RHO)'dir. Bu gen aynı zamanda otozomal dominant retinitis pigmentosanın ana nedensel genidir (17). Otozomal dominant retinitis pigmentosada en sık görülen genlerden bazıları RHO, RDS PRPF31, RP, RPPF8'dır (18).

1.1.3.2.Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa

Otozomal resesif formlar genelde ilk dekatta başlar. Daha sıklıkla ağır seyretmektedir. Bazı vakalarda hafif seyirli de olabilmektedir. Hastaların %5-20'si bu grupta yer almaktadır (16). USH2A daha sık olmak üzere, ABCA4, PDE6A,

PDE6B genlerindeki mutasyonlar otozomal resesif retinitis pigmentosaya neden olmaktadır (15).

1.1.3.3.X-Linked Retinitis Pigmentosa

X bağlantılı formlar da erken başlar ve sıklıkla miyopi ile ilişkilidir. Kalıtım pek çok vakada resesif geçişli olmasına rağmen, etkilenen kadınlarda baskın kalıtımın bulunduğu bazı aileler vardır. Hastaların %5- 15'i bu grupta yer almaktadır (16). Diğer RP hastalarına kıyasla retina dejenerasyonu erken belirti verir ve daha ağır seyredir. Etkilenen erkek bireyler erkek çocuklarına hastalığı geçirmezler. RPGR geni X bağlantılı retinitis pigmentosanın yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır (19). Kadınlarda retinal hastalık tipik olarak erkeklerinkinden daha az şiddetlidir.

1.1.3.4.Digenetik Retinitis Pigmentosa

Digenetik retinitis pigmentosa, PRPH2 ve ROM1 genlerinin patojenik varyantları sonucu oluşur (20). Retinitis pigmentosa hastası olan bir bireyde mendelian kalıtım düşünülmüyorsa özellikle bu iki genin araştırılması önerilmektedir.

1.1.4.Sendromik Retinitis Pigmentosa

Basit retinitis pigmentosa formlarına ek olarak, çoklu organlar etkilenmesi, sendromik formlar ve retinal hastalığın sistematik bir patolojiye sekonder olduğu sistemik formlardır.

Usher Sendromu: Sendromik retinitis pigmentosa'nın en sık görülen formu Usher sendromudur. Erken başlangıçlı veya konjenital işitme bozukluğu, ve erken yaşlarda RP gelişimi ile beraber seyredir (21). RP hastalarının %14'ünde görülmektedir (22). Usher sendromu daha çok otozomal resesif olarak kalıtım göstermektedir. İleri seviyede konjenital ve stabil bir sağırılık tip 1 Usher sendromunda görülürken, tip 2 de orta seviyeli bir sağırılık, tip 3'de ise yaşamın ilk 10 yılı içinde gittikçe kötüleşen bir sağırılık mevcuttur.

Bardet-Biedl Sendromu: En sık görülen ikinci sendrom formu ise, polidaktili, obezite, böbrek anormallikleri ve zeka geriliğini içeren Bardet-Biedl sendromdur (23). Usher'dan daha az sıklıkta görülür. Prevelansı 1/150.000'dir (24).

1.1.4.1.Böbrek Hastalıkları ile Birlikte Görülen Retinitis Pigmentosa

Senior Loken sendromu (SLS): Genellikle ciddi bir retinitis pigmentosa ve nefrofitizis (böbrek atrofisi, sıklıkla transplantasyon gerektiren böbrek yetmezliği) bazen ileri yaşlarda keşfedilen bir hafif RP ile karakterizedir. İlk kez 1961'de Senior ve ark. tarafından tanımlanmıştır (25).

Alport Sendromu: Alport sendromunun 1/5000 prevalansı vardır; etkilenen erkeklerde böbrek yetmezliği gelişir ve genellikle 20 yaşına kadar ağır sensorinöral sağırılık gelişmektedir. Retinopati ve anterior lentikonus genellikle çocukluk döneminde gösterilmez, retinal lezyonlar sıklıkla böbrek yetmezliğinin başlangıcında kötüleşmektedir (26).

1.1.4.2.Dismorfik Hastalıklar ile Birlikte Görülen Retinitis Pigmentosa

Cohen sendromu: Boy kısalığı, mental retardasyon, dar ve uzun eller, fasiyal dimorfizm ve nötropeni ile birlikte retinitis pigmentosa ile seyrederek (27).

Jeune sendromu: Torasik hipoplazi, brakidaktili ve kronik nefrit ile RP birlikteliği söz konusudur (28).

Cockayne sendromu: Postnatal dönemde somatik ve beyin büyümesinde azalma ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Cücelik, progeria, mental retardasyon ve granüler spotlarla birlikte retinopati ile karakterizedir (29).

1.1.4.3.Metabolik Hastalıklar ile Birlikte Görülen Retinitis Pigmentosa

Homosistinüri ve Metilmalonik asidüri: B12 vitamini metabolizmasında etkili enzimin genetik bozukluklar nedeniyle oluşur. Makula atrofisi, tuz-biber retinopatisi ve vasküler atenuasyon ile birlikte seyrederek (30).

Abetalipoproteinemi (Bassen Korntzweig hastalığı) : Bazı durumlarda retinitis punctata albescens benzer pigmenter retinopati, progresif ataksi, plazma lipid seviyelerinde azalma görülür (31).

Bietti'nin hastalığı: Bietti kristal distrofi (BCD), sitokrom P450, CYP4V2 geninin mutasyonu ile ortaya çıkan ve retinal pigment anormallikleri ve retina ve marjinal korneadaki dağınık kristallerin birikimi ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (32).

Sistinozis: Sistin vücudun çeşitli bölgelerinde birikerek çeşitli hastalıklara yol açar. Diyabet, hipotiroidizm, böbrek yetmezliği, boy kısalığı gibi. Ayrıca korneada ve retinada birikebilir. Retinadaki bu birikim pigmenter retinopatiye neden olur (33).

Mukopolisakkaridozlar: MPS'lar içerisinde Maroteaux-Lamy (MPS tip VI) ve Sly (MPS tip VII) sendromları dışında niktalopi ile belirti veren pigmenter retinopati izlenebilir. Sıklıkla, Hurler (MPS tip I) ve Scheie (MPS tip V) sendromlarında azalmış ERG cevabıyla beraber olan RP benzeri kemik spikülleri ve pigmenter retinopati gelişebilir (34). Hunter sendromunda (MPS tip II) azalmış ERG cevabıyla giden progresif retinal dejenerasyon, major oküler tutulumdur (35).Tip 4 mukolipidoziste esas defekt bilinmemekle birlikte GM3 gangliosid birikimi mevcuttur. Fotoreseptör ve ganglion hücre yıkımı ile giden RP benzeri pigmenter retinopati saptanabilir (36).

Peroksizomal Hastalıklar: Peroksizomal hastalıkların çoğunda damarlarda attenuasyon, optik sinir solukluğu ve pigmenter retinopati mevcuttur. Zellweger sendromundaki pigmenter retinopati klasik RP'ya benzerken, neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığında periferik retinada kemik spikülleri yerine pigment epitel değişiklikleri ve perifoveal depigmentasyon ile giden retinopati gözlenir (37,38).

1.1.4.4.Nörolojik Hastalıklar ile Birlikte Görülen Retinitis Pigmentosa

Nöronal seroid lipofusinozis (Batten hastalığı): Mental retardasyon, nöbetler, ataksi ve retina dejenerasyonunu ilişkilendirir. Retinal hastalık maküla

tutulumu ile başlar (kırmızı kiraz lekesi) ve daha sonra periferik retina yayılır (39).

Otozomal dominant serebellar ataksi tip II: Retina tutulumu genellikle makula tutulumu ile başlar perifer retina doğru yayılır. Transkripsiyon faktörü ataksin -7'de trinükleotid genişlemesi nedeniyle oluşmaktadır (40).

Miyotonik Distrofi: Katarakt ve bazen de pigmenter retinopati görülmektedir (41).

Hallervorden-Spatz sendromu: Beyinde distoni, parkinsonizm ve demir birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığa PANK2 kodlayan gendeki mutasyonlar neden olur ve hastalar pantotenat kinaza bağlı nörodejenerasyona sahiptir. Retinanın pigmenter dejenerasyonu bu hastalığa eşlik eder (42).

Joubert sendromu: Genetik kaynaklı nörogelişimsel bir kompleks hastalıktır. Hipotoni, nöropsikomotor gerilik, ataksi, nistagmus ve neonatal solunum anormallikleri, retinitis pigmentoza, polidaktili, skolyoz, hepatik fibroz, displastik ve multisistik böbrekler de fenotipik spektruma aittir (43).

1.1.5.Retinitis Pigmentosada Tedavi

Günde 15.000 ünite dozda uzun süreli (5-12 yıl) vitamin A takviyesinin ERG genlikteki kaybı hafifçe yavaşlattığını göstermiştir (44). Bu çalışmanın sonuçları tartışmalıdır, A vitamini takviyesinin faydası üzerine görüş birliği bulunmamaktadır. Eğer A vitamini veriliyorsa serum trigliserid, retinol ve karaciğer enzimi düzeylerine bakılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, hastalara dokosaheksaenoik asit (DHA) takviyesi 1200 mg/gün ve buna ek olarak A vitamini verilmiştir. Hastalığı seyri DHA ilavesiyle ilk başta yavaşlasa da bu etki iki yıldan fazla sürmemiştir (45).

1.1.6.Retinitis Pigmentosada Komplikasyonların Tedavisi

1.1.6.1.Kistoid Maküler Ödem (KMÖ)

Tedavide hem sistemik hem de topikal karbonik anhidraz inhibitörleri (oral asetazolamid veya topikal dorzolamid) kullanılarak başarılı sonuçlar bildirilmiştir

fakat uzun süreli kullanımda rebound ödem etkisi gösterilmiştir (46). Son yıllarda RP'ya bağlı KMÖ'de intravitreal anti- VEGF ve steroid kullanımı gösteren çalışmalar mevcuttur (47,48,49).

1.1.6.2.Katarakt

Retinitis pigmentosa'lı bireylerin yaklaşık % 50'sinde sonunda lens ekstraksiyonu gerektiren katarakt gelişir. Katarakt ve RP'nin eş zamanlı makula sekelinin (KMÖ veya retina pigment epitelinin hasarı) birlikte görülebilmesi nedeniyle ilk etapta görmenin azalmasına neden olan başlıca nedeni belirlemek zor olabilir. Lens ekstraksiyonunun zamanlaması, bireylerlere göre farklılık göstermektedir. On dereceden daha büyük bir görme alanı olan RP'li bireylerin çoğu, hafif ila orta derecede posterior subkapsüler kataraktlara karşı büyük ölçüde etkilenmezken, 10 dereceden daha az görme alanı olanlarda, genellikle lens ekstraksiyonu sonrası görme düzeyi önemli derecede iyileşmiştir (50). Retinitis pigmentosa hastalarında, post operatif inflamasyon ve KMÖ riski artmıştır. Ameliyat sonrası dönemde, anti-inflamatuvar ajanların RP'li hastalarda RP'li olmayan hastalara göre daha uzun süreli kullanılması önerilmektedir.

1.1.7.Retinitis Pigmentosa Patogenezi

Görme, retinadaki rod ve koni fotoreseptörlerince gerçekleştirilir. Retinitis pigmentosada karanlıkta görme, yani rod fotoreseptör fonksiyonu bozulmaktadır.

Retinitis pigmentosaya neden olan gen listesi hızla genişliyor olmasına rağmen saptanan genetik bozuklukların nasıl işlev bozukluğuna yol açtığını ve nihayetinde rod ve koni ölümüne neden olduğu tam olarak ortaya konulmamıştır.

Retinitis pigmentosa için birkaç hayvan modelinde olduğu gibi insan fotoreseptör ölüm mekanizması apoptoz ile açıklanmaktadır (51). Rodların ölümü genellikle midperifer (ekvatorial) retinada başlar periferik ve maküler alana doğru ilerlemektedir. Çoğunlukla hastalık geç evrelere ulaşıncaya dek uzaktaki çevre fotoreseptörler korunmakta ve retinanın uzak çevresindeki rodların geç etkilenmesi, bu bölgedeki daha düşük ışık seviyesiyle ilişkilendirilebilmektedir (52).

Retinitis pigmentosa'nın tüm genetik formlarındaki en erken histopatolojik değişiklik rodların dış segmentlerinin kısalmasıdır. Rod dış segment kısalması, RP'nın rodopsin'in neden olduğu otozomal dominant retinitis pigmentosada dahil olmak üzere tüm genetik formlarının erken evrelerinde olan, tutarlı bir bulgu olarak görülmektedir (53).

Retinitis Pigmentosa'nın bütün tiplerinde, genetik mutasyon sadece rod ölümünü açıklamaktadır, ancak koni ölümünde gerçekleşmektedir. Retinitis Pigmentosa'da konilerin sekonder ölümünün nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Retinitis Pigmentosa'da koni dejenerasyonuna neden olan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, konileri koruyan yeni tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilecektir. Retinitis Pigmentosa'da koni dejenerasyonunu açıklamaya çalışan bazı geçerli teoriler mevcuttur.

Mikroglia hücreleri sağlıklı retinaların iç katmanlarında perivasküler hücreler olarak bulunmaktadır(54). Mikroglia, bir hasar alanına göç ederek, hücre atıklarını fagositize ederek doku homeostasisindeki bozulmalara hızla tepki vermektedir.

Mikroglial fonksiyonların çoğunluğu sağlıklı bir SSS için faydalıdır(55). Bununla birlikte, mikroglial aktivasyon, birçok akut ve kronik nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda, ölmekte olan hücrelerden salınan proteinler ve diğer sinyal faktörleri ile birlikte çevresel toksinler bir proinflamatuvar mikroglial yanıtı uyaramaktadır (56,57,58). Bu tetikleyicilere yanıt olarak, aktive olan mikroglia, hastalık sürecinin alanına göç eder ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a) ve nitrik oksit sentaz-2 (NOS-2) de dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin geniş bir dizisini üretmektedir(59).

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), hücre duvarlarına bağlanmakta ve apoptotik yolları tetikleyebilmekte, NOS-2, kaspaz aktivasyonuna ve mitokondriyal disfonksiyona neden olan oksidatif strese neden olabilmektedir(60,61).

Erken rod dejenerasyonunun RP'de mikroglial aktivasyonu tetiklediği düşünülmektedir ve bu da konilerin ölümüne neden olabilmektedir. RP'li insan

hastalarda mikrogial aktivasyon iç ve dış nükleer tabakalarda ve subretinal boşlukta gözlenmiştir(62). Dahası, RP'nin hayvan modellerinde, erken fotoreptör dejenerasyonunun başlangıcına denk gelen erken retinal mikrogial göç ve aktivasyonu gösterilmiştir (63,64).

Kon dejenerasyonu için diğer bir açıklamada RP'de ölen rodların, fotoreptörler arasındaki hücre dışı boşluğuna veya rod ve konlar arasındaki gap junctionlara zehirli maddeler salgıladıkları, bu maddelerin kon ölümüne neden olduğu öne sürülmektedir(65). Bu rod aracılığıyla üretilen toksin teorisinde, koni dejenerasyonunun hızlı fazını, glutamat veya konilerin ilk dejenerasyonunu oluşturan apoptoz ve nekrozun toksik ürünlerinin hızlıca çevreye yayılması oluşturmaktadır. Sağ kalan koniler daha sonra, bu toksik faktörlerin azalması nedeniyle daha yavaş ölürler. Çekici bir hipotez olmasına rağmen, bu hipotezi desteklemek için çok sınırlı deneysel veri bulunmaktadır.

Retinitis Pigmentosanın sıçan ve fare modellerindeki çalışmalarda, kon hücresi ölüm mekanizmasına açıklanmaya çalışılmıştır. İnsanlarda, rodlar, dış nükleer tabakadaki hücrelerin % 95'ini, koni fotoreseptörleri ise diğer %5'ni oluştururken, kemirgenlerde bu oran 98/2'ye şeklinde değişmektedir. Rod'lar ölünce oksijen kullanımı belirgin şekilde azalmakta, ancak koroid sirkülasyonu düzenlenmesi değişmemekte ve aynı kan akışı oksijeni sağlamaya devam etmektedir, böylelikle dış retinadaki oksijen oranı artmaktadır (4). Artan oksijen oranına sekonder olarak ortaya çıkan aşırı süperoksit radikalleri, bazı reaktif oksijen türlerini artırmaktadır. Reaktif oksijen moleküllerinden biri olan peroksinitrit artışı, lipidlere, proteinlere ve DNA'ya hasar vermektedir. Ortaya çıkan artık ürünlerle kon hücrelerinde gittikçe artan oksidatif hasar ve kon ölümleri gözlenmektedir (5).

Bu teoriyi destekler şekilde deneysel RP modellerinde kullanılan bazı antioksidan tedaviler ile, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında, olumlu bir etkisinin olduğunu gösterilmiştir (66).

1.1.7.1.Retinitis Pigmentosa Hastalarında Optik Sinir Hasarı

Retinitis pigmentosanın bir özelliği de, optik sinir başının atrofik bir görünüşüdür. RP'de optik sinir başının histopatolojisini inceleyen çok az çalışma vardır. Bazı çalışmalar gangliyon hücresi aksonlarının ana nöronların ölümünden sonra kayboluşunu göstermektedir.1982 yılında Gartner ve Henkind tarafından 14 RP 'sı olan hastaların optik sinirleri üzerinde yaptığı çalışmada, hastalığın erken döneminde bulunmayan daha yaşlı olgularda optik atrofi saptanmıştır (67).

Doğuştan rodopsin yokluğu ile karakterize RCS (Royal Collage of Surgeon) sıçanlarının gangliyon hücresi aksonları, retina kan damarları tarafından sıkıştırılmış gibi görünür ve bu mekanizma gangliyon hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır benzer bir olayın insan RP retinalarında meydana geldiği düşünülmektedir (68).

1.1.7.2.Retinitis Pigmetosa Hastalarında Koroid Değişiklikleri

Koroiddeki değişiklikler hastalığın hem erken hem geç evrelerinde görülebilmektedir (69). RP'de koryokapillaristeki oksijenasyonun bozulması ve RPE hücre kaybı ve fotoreseptörlerin dejenerasyonu ile koryokapiller alanda atrofi olmaktadır ve koroid kalınlığı incelmektedir (70).

1.2.Oksidatif Stres

Biyolojik sistemlerde elektron alıcı moleküller serbest radikaller olarak adlandırılmaktadırlar (71). Serbest radikallerin aktif oksijen türevlerine de oksidanlar denir. Oksidanların hedef moleküllerden elektron alma yetenekleri nedeniyle, hedef molekülün yapısını ve fonksiyonlarını değiştirerek hücre zarını, DNA, RNA gibi genetik materyali ve değişik enzimatik olayları etkileyerek hücre hasarlarına yol açtığı bilinmektedir. Oksidatif stres prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönüne kayması sonucu potansiyel hücresel hasara yol açması durumu olarak adlandırılmaktadır (71).

Serbest radikaller çoğunlukla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller negatif, pozitif yüklü veya nötral olabilirler. Bu radikallerin en çok rastlanan kaynağı, iki tane çift olmayan (tek) dış elektrona sahip olan

oksijendir. Olağan hücre metabolizması sırasında, hücreler enerji üreticisi oksijeni kullanarak suya dönüştürür. Bu sırada meydana gelen tepkimelerin bazılarında süperoksit radikali oluşur (O_2). Bu ürün kararsız bir yapıdadır ve çevresindeki organik veya inorganik yapıya saldırabilmektedir.

İlk saldırıda öncelikli olarak yeni bir serbest radikal oluşur ve kontrol edilemeyen zincirleme bir reaksiyon başlar. Biyolojik hasarla karakterize radikal reaksiyonlar arasında en belirgin olanı lipid peroksidasyonudur. Yağların değişimi sonucunda; hücre zarının yapısı ve fonksiyonları bozulmakta, hücre zarı besin maddelerinin, oksijenin ve suyun transferini yapamaz, artık ürünlerin atılmasını düzenleyemez hale gelmektedir. Serbest radikal saldırısının devamı; hücre zarının yapısında bulunan yağların parçalanmasına, hücre zarının yırtılarak hücrenin bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Oluşan bu hasar katarakt, romatoid artrit, kanser, parkinson, diabetes mellitus, ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklarda gösterilmiştir ve biyolojik yaşlanma sürecinde rol oynamaktadır. Günümüzde hemen her hastalığın bir dereceye kadar oksidatif strese olduğu kabul edilmektedir.

Hücrelerin çoğunluğunda, kendilerini serbest radikallerin hasar verici etkilerinden koruyacak hücre içi ve hücre dışı kimyasal mekanizmalar bulunmaktadır (72). Serbest radikaller eğer hücresel antioksidan mekanizmalar ile etkisiz hale getirilemezse hastalıklara neden olabilmektedirler. Oksidanlar canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokondriyel ve ekstrasellüler formları olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim sistemleri ile seruloplazmin, transferrin, indirgenmiş glutatyon (GSH), askorbik asit (vitamin C) ve alfa-tokoferol gibi antioksidanlar tarafından yıkılmaktadır (73).

Serbest radikallerle ilgili araştırmalar, antioksidanlar yönünden zengin besinlerin kardiyovasküler hastalıkların, kanserlerin, Parkinson ve Alzheimer dahil nörodejeneratif hastalıkların ve ayrıca inflamasyonun, hücre ve deri yaşlanmasının neden olduğu problemlerin önlenmesinde önemli rol oynadıklarını açıkça göstermektedir (73).

1.3.Retinitis Pigmentosa Hastalarında Ölçülen Okidatif ve Antioksidatif Stres Markerları

1.3.1.Katalaz

H₂O₂, biyolojik sistemler için zararlıdır ve OH oluşumunu arttırmaktadır. Oluşan H₂O₂ 'nin vücuttan uzaklaştırılması gerekmektedir. Hücre içinde H₂O₂ 'yi yıkan enzimlerden birisi de katalazdır. Katalaz H₂O₂ 'yi 2H₂O ve O₂ 'ye ayıran reaksiyonun enzimidir. Katalazın alt ünitelerin her birisi Fe⁺³ ve NADPH içerir.

1.3.2.Albümin

Albumin önemli bir ekstraselüler antioksidandır. Albuminin –SH grubu hızla peroksinitroz asit ve hipokloröz asitle; yavaş olarak da hidrojen peroksit ile reaksiyona girmektedir. Hasara uğrayan albumin hızla dolaşımdan uzaklaştırılmakta ve yerine yenisi koyulmaktadır.

1.3.3.İskemi Modifiye Albumin

Reaktif oksijen türleri ve serbest hidroksil radikaller, doku hipoksisi sırasında ortaya çıkar. Bu serbest radikaller albümin amino veya N-terminal tarafında modifiye edilir ve sonuçta albüminlerin geçiş elementleri bağlama kapasitesine sahiptir ve son üründe iskemi-modifiye albumin (IMA) olarak bilinir.(75) Son çalışmalarda, iskemi, asidoz veya oksidatif stres sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin IMA düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir.Önceki çalışmalar, IMA düzeylerinin pulmoner emboli, akut mezenterik iskemi, derin venöz tromboz, akut koroner sendromlar, iskemik inme, intraserebral hemoraji, subaraknoid kanama ve nöbet gibi birçok iskemik hastalıkta artabileceğini göstermiştir (76,77). Son zamanlarda, IMA oksidatif stres markeri olarak düşünülmektedir.

1.3.4.Tiyol –Disülfid Homeostazi

Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albumin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon,

homosistein ve γ -glutamilsistein gibidüşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır.

- Native Tiyol [-SH],
- Dinamik D isülfid [-S-S-],
- Toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin saptanmasında ve
- Dinamik “-SH/-S-S-” Homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Önemli bir antioksidan olan tiyol, reaktif oksijen moleküllerinin enzimatik ve non-enzimatik yollardan yok edilmesinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (78,79). Dinamik tiyol/disülfid homeostazı, detoksifikasyon, sinyal yollarının düzenlenmesi, apoptoz ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi için gereklidir. Anormal tiyol/disülfür konsantrasyonları, birçok inflamatuvar hastalıkla ilişkilidir (80,81).

Proteinlerin tiyol grupları, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları, ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülmektedir. Tiyol-Disülfid homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir.

1.3.5.Total Oksidan Kapasitesi-Total Antioksidan Kapasitesi

Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeylerini ölçen çeşitli analitik yöntemler bulunmaktadır (82). Ancak bu moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi hem zaman alıcı, hem de zordur ve ekonomik yönden de zorlayıcıdır. Bu nedenle “total antioksidan kapasite” ve “total oksidan kapasite” ölçümü bir örnekteki oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesinden daha pratiktir (83-85).

1.3.6.Seruloplazmin (Ferroksidaz)

Seruloplazmin, organizmanın fizyolojik ve patolojik durumuna göre değişikliğe uğrayabilen, bir gen-bir yapı fonksiyonuna sahiptir. Karaciğerde

sentezlenir. Serüloplazminin temel fizyolojik fonksiyonları: Plazma ferrooksidaz aktivitesi, , bakır transportu ve depolanması, organik substratların yıkımı, antioksidan aktivite, askorbat oksidaz aktivitesi, prooksidan aktivite nitrik oksit oksidasyonudur ayrıca akut faz proteinidir. Serüloplazminin ferrooksidaz aktivitesi demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder (86).

Serüloplazmin, ferrooksidaz aktivitesiyle, Fenton reaksiyonunu inhibe ederek, antioksidan işlevini görmektedir. Ayrıştırılmış insan serüloplazminin, lipidlerin artıklarını, poliansatüre yağ asitlerinin ve fosfolipidlerin oksidasyonunu inhibe ettiği ortaya konmuştur. Ayrıca, DNA hasarını engellediği bilinmektedir. Serüloplazmin, akut faz proteini olma özelliği sayesinde, doğal organizma defansının temel faktörlerindendir (87).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2017-Mart 2017 tarihleri arasında yürütüldü. Göz hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri 68 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 68 hasta iki gruba ayrıldı. İlk grupta retinitis pigmentosa tanısı alan 35 hasta yer alırken, ikinci grupta ilk grupta yer alan hastalara aynı yaş grubunda ve cinsiyette 33 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmamız için Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen bütün olgular çalışma hakkında detaylı bilgilendirilerek, yazılı onamları alınmıştır.

Retinitis Pigmentosa hastaları için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Retinitis Pigmentosa tanısı almış olmak
2. Onsekiz yaş üstü olmak
3. Sistemik hastalığı olmamak

Dışlama kriterleri;

1. Onsekiz yaşından küçük olmak
2. Sistemik Hastalık varlığı
3. Retinitis Pigmentosa hastalığına ek başka bir retinal hastalığına sahip olmak
4. Muayeneye uyumsuz olmak.
5. Santral, sektöryel, tek taraflı RP gibi atipik RP'si olan gruplar

Tüm olguların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, kullandığı ilaçlar, sistemik hastalık hikayesi, akraba evliliği hikayesi, aile hikayesi ayrıntılı bir şekilde sorgulanarak kaydedildi. Hastaların Usher Sendromu açısından doğuştan işitme kaybı öyküsü kaydedildi.

Tüm hastalara ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Tüm olguların refraktometre cihazı (Canon INC. MedicalEquipment Group, R - F10 Auto Refractor, Tochigiken, Japan) ile refraksiyon değerleri ölçüldü. Hastaların EİDGK (En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri), ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) ile ölçülerek logMAR olarak kaydedildi.

Biyomikroskop ile ayrıntılı ön segment incelemesi yapıldı. Lenste katarakt olup olmadığı ve varsa katarakt tipi kaydedildi. Katarakt operasyonu geçirip geçirmediği, varsa intraokuler lensin durumu kaydedildi. Goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basınçları (GİB) ölçüldü.%1'lik tropikamid ve %2.5'lukfenilefrin damla ile pupilla dilatasyonu sonrası biyomikroskopta 90 dioptri mercek (Volk 90D Classic slitlamp lens/ USA) ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı.

Hastanın dilate olmuş her iki gözü fundus, kamera (Vıucam 500, Carl Zeiss Meditec, Germany) kullanarak inferior, nazal, süperior, temporal olmak üzere perifer, optik disk ve makulayı içine alan santral görüntülenerek kaydedildi.

SD-OKT cihazı (Heidelberg Engineering/ Optic Coherens Tomography / Germany) ile santral makula kalınlıkları optik disk OKT çekimleri yapıldı. ETDRS' nin belirlediği 2 konsantrik katman(1mm ve 3mm lik alan) ve 5 maküler sektör ölçümleri ve optik diskin temporal - nazal – temporal inferior - nazal inferior – temporal superior - nazal superior segmentlerinin sinir lifi kalınlıkları ayrıntılı olarak değerlendirilerek not edildi.

2.1.Optik Kohorens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerle retina kalınlığının ölçülebildiği ve duyu retinanın morfolojik olarak değerlendirilebildiği bir görüntüleme yöntemidir. Çalışma prensibi ultrasonografiye benzer ancak, ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) kullanılarak dokunun akustik geri yansıma özellikleri değerlendirilirken, OKT'de ışık dalgaları (300 000 km/sn) kullanılarak dokuların optik geri yansıma özellikleri değerlendirilmektedir. Işık kaynağı olarak 840 nm diod lazer kullanılmaktadır. OKT'nin, yüksek çözünürlüklü kesitlerde retina kalınlığı,

retinanın yapısı ve yansıtıcılık özelliklerindeki değişiklikleri göstermesi ile özellikle makulayı etkileyen birçok hastalığın tanısı, niceliksel ölçümlerin yapılması, takibi ve tedavi sonucunun objektif ve non-invaziv olarak değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

2.1.1. Optik Koherens Tomografide Merkezi Fovea Kalınlığı

Cihazın otomatik yazılımları sayesinde fovea kalınlığı, ortalama makuler retina kalınlığı, ETDRS gridine göre ortalama retina kalınlığı ve makuler volüm gibi sayısal değerleri verebilmekte ve daha önceki ölçümlerle güncel ölçümü sayısal olarak karşılaştırılabilmektedir.

2.1.2. Retina Sinir Lifi Tabakasının Optik Kohorens Tomografi ile Ölçülmesi

OKT ile RSLT kalınlığı ölçümü, optik diskin merkezde bulunduğu çember şeklindeki taramalar üzerinden yapılmaktadır. RSLT kalınlığı süperior, nazal, inferior, temporal kadran ile ortalama RSLT kalınlık analizleri otomatik olarak hesaplanmaktadır. RSLT glokom hastaları yanında optik nörit, keratokonus, RP hastalarında da kullanılmaktadır.

Benzer yaş grubu ve cinsiyete sahip olmak üzere 35 hasta ve 33 kontrol grubundan plazma ölçümleri yapmak amacıyla EDTA'lı tüplere venöz kan örnekleri alındı ve 5000 devir 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen plazma örnekleri -80 C* de saklandı. Hasta ve kontrol grubunda antioksidatif ve oksidatif stres düzeylerini saptamak amacıyla serum TAS, TOS, Katalaz, İskemi Modifiye Albumin, Albumin, Seruloplazmin ve Tiyo-Disülfid dengesi ölçüldü.

2.2. Laboratuvar Ölçümleri

Açlık kan numuneleri, retinitis pigmentosa hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundan biyokimya tüplere alındı. Serumlar 5000 g'de 10 dakika süreyle santrifüjle ayrıldı ve numuneler daha sonra Eppendorf tüplerine aktarıldı ve analiz süresi olana kadar -80 ° C'de saklandı.

2.2.1.Total Oksidan Kapasite

Serum TOS düzeyleri, Erel tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ölçüm yöntemi kullanılarak ölçüldü. Örnekte bulunan oksidanlar ferröziyon o-dianisidine kompleksini ferik iyon'a okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile arttırılır.

Demir iyonu, asitli bir ortamda ksilenol portakal ile renkli bir kompleks yapar. Spektro fotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerinin toplam miktarı ile ilgilidir.

Deney, hidrojen peroksitle kalibre edildi ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden ifade edildi (mmol/L) (85).

2.2.2.Total Antioksidan Kapasite

Serum Total antioksidan kapasite düzeyleri, Erel tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ölçüm yöntemi kullanılarak belirlendi(84). Bu yöntemde, numunedeki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renklendirilmiş 2,2'-azino-bis (3-etilbenztiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirgemektedir. 660 nm'de absorbans değişikliği, numunenin toplam antioksidan seviyesiyle ilişkilidir. Bu yöntem, numunenin üretilen hidroksil radikal tarafından başlatılan güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı antioksidatif etkisini belirler.

2.2.3.Katalaz

Katalaz aktivitesi, substrat olarak hidrojen peroksit (H₂O₂) kullanılarak ölçüldü. H₂O₂ ortadan kalkması 240 nm'de izlendi ve enzim aktivitesi, serumun litresi başına birim olarak (U / L) 25 ° C'de ifade edildi(88).

2.2.4.Seruloplazmin(Ferroksidaz)

Örneklerin seruloplazmin (Ferroksidaz) içeriği Erel yöntemiyle ölçüldü. Yöntemin prensibi ferröz iyonun ferrik iyon'a oksidasyonunun kolorimetrik olarak ölçümü prensibine dayanmaktadır. Sonuçlar U/L olarak ifade edildi (89).

2.2.5.İskemi Modifiye Albumin

IMA ölçümü, albumin kobalt bağlayıcı (ACB) test ile yapılmıştır. Bu testte toplanan serum örneğine kobalt (Co) eklenerek, ortamda bulunan albuminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçüldü. Serbest kobalt dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı. DTT albumine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez. Ortamdaki serbest Co miktarı IMA değeri olarak belirlendi.(Bhagavan 2003).

2.2.6.Tiyol / Disülfid Homeostazı

Tiyol / Disülfid Homeostaz testleri, Erel ve Neselioğlu tarafından tanımlanan otomatik spektrofotometrik metot ile ölçüldü.Kısaca, disülfür bağları sodyum borohidrür ile birlikte serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgenmiştir. Kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrür, DTNB'nin (5,5'-ditiyobis- (2-nitrobenzoik) asidin) indirgenmesini önlemek için formaldehitte tüketildi ve çıkarıldı ve azaltılmış ve doğal tiyol grupları dahil olmak üzere tüm tiyol grupları, DTNB ile reaksiyon sonrasında belirlendi. Toplam tiyoller ve native tiyoller arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid miktarını sağlar. Disülfid miktarları, toplam ve native tiyoller bulunduğundan sonra disülfid / toplam tiyol oranları ($SS / SH + SS$), disülfid / native tiyol oranları (SS / SH) ve nativ tiyol / toplam tiyol yüzde oranları ($SH / SH + SS$) hesaplandı (90).

2.3.İstatiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 bilgisayar programı (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ile yapıldı.Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler(Aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi.Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi.İki bağımsız grubun ortalamasını karşılaştırırken MannWithney U testi kullanıldı.Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Ki kare testi kullanılırken iki ölçüm verisinin korelasyonu için parametrik koşullar sağlandığında Spearman testi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmaya Retinitis Pigmentosa tanısı konulmuş 35 hasta ile herhangi bir sistemik ve oftalmolojik hastalığı olmayan sağlıklı 33 kişi dahil edildi. Retinitis Pigmentosa hastalarının %57,1 'i erkek, %42,9 'u kadındı. Kontrol grubunun %54,5 'i erkek, %45,5'i kadındı. Yaş ortalamaları RP hastalarında $37,68 \pm 12,76$ yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $35,18 \pm 8,74$ yıl idi. Hastalar ve kontroller arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,352$, $p=0,829$).

Tablo – I Retinitis Pigmentosa hastaları ve kontrol grubunun demografik verileri

	RetinitisPigmentosa Ort $\pm$ SD	Kontrol Ort $\pm$ SD	P değeri
Yaş	$37,68 \pm 12,76$	$35,18 \pm 8,74$	$p=0,352$
Kadın	%42,9	%45,5	$p=0,829$
Erkek	%57,1	%54,5	$p=0,829$

Retinitis pigmentosa hastalarında ortalama EİDGK sağ gözlerde $0,98 \pm 1,12$ log MAR, sol gözlerde $1,17 \pm 1,09$ log MAR olarak saptandı. Kontrol grubunda yer alan hastaların sağ göz EİDGK 0 ± 0 logMAR, sol göz EİDGK 0 ± 0 logMAR dı. Retinitis Pigmentosa hasta grubu ve sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında; RP hasta grubunda EİDGK anlamı olarak düşük bulunmuştur. ($p<0,001$, $p<0,001$)

Retinitis Pigmentosa hastaları sferik refraksiyon kusuru açısından değerlendirildiğinde ölçüm alınabilen 31 (1 göz protez, 3 göz katarakt nedeniyle ölçüm alınamadı) sağ gözün ortalama refraksiyon değeri $-0,47 \pm 3,96$, ölçüm alınabilen 32 (3 göz katarakt nedeniyle ölçüm alınamadı) sol gözün ortalama

refraksiyon değeri $-1,17 \pm 6,16$ olarak bulundu. Retinitis pigmentosa hastalarında sağ gözlerde ortalama göz içi basınçları en az 12 mm/Hg en fazla 25 mm/Hg ortalama $18,29 \pm 3,38$, sol gözlerde en az 9 mm/Hg en fazla 24 mm/Hg ortalama $17,37 \pm 3,31$ olarak saptandı.

RP hastalarının 69 gözünün 25 (%36,2) inde katarakt mevcuttu, 4 (%5,7) göz ise katarakt cerrahisi geçirmişti. Kataraktların %64'ünde 16 gözde posterior subkapsüler katarakt mevcuttu. Katarakt cerrahisi geçiren gözlerin tamamında intraoküler göz içi lens implantasyonu mevcuttu.

Retinitis pigmentosa nedeniyle takipte olan 35 hastanın 6 tanesinde işitme kaybı varlığı mevcuttu. Bu hastaların hepsi Usher sendromu olarak kabul edildi. Hastaların 16'sinde (%45,7) aile öyküsü, 16'sinde (%45,7) akraba evliliği öyküsü mevcuttu.

3.1.Makula Kalınlığı Değerleri

Çalışmaya dahil edilen 35 Retinitis pigmentosa hastasının 29 'ünden Heidelberg SD-OKT cihazı ile sağ gözlerinden ölçüm alınabildi. OKT çekilemeyen 6 hastanın, 1 tanesinin sağ gözü protez idi, diğer 5 hastada ölçüm almayı engelleyecek düzeyde katarakt mevcuttu.30 hastanın sol gözünden ölçüm alınabildi, 5 hastada ölçüm almayı engelleyecek düzeyde katarakt mevcuttu. Ölçülen santral makula kalınlıkları değerlendirildiğinde sağ gözde ortalama SMK $264,41 \pm 101,56$ sol gözde ortalama SMK $254,80 \pm 82,43$ olarak saptandı.

Makula kalınlıkları dört eşit kadranda ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde sağ gözde makula süperior kadranın ortalama kalınlığı $303,24 \pm 56,60$, sol gözde makula süperior kadranın ortalama kalınlığı $300,30 \pm 64,29$ olarak saptandı. Sağ gözde makula inferior kadranın ortalama kalınlığı $311,96 \pm 66,25$, sol gözde makula inferior kadranın ortalama kalınlığı $294,86 \pm 62,79$ olarak saptandı. Sağ gözde makula nazal kadranın ortalama kalınlığı $317,06 \pm 70,62$, sol gözde makula nazal kadranın ortalama kalınlığı $306,00 \pm 74,01$ olarak saptandı. Sağ

gözde makula temporal kadranının ortalama kalınlığı $291,24 \pm 73,35$, sol gözde makula temporal kadranının ortalama kalınlığı $286,40 \pm 60,51$ olarak saptandı.

Tablo - II Retinitis Pigmentosa Hastalarında Makula Kalınlık Ölçümleri

Makula Kalınlığı	Sağ Göz	Sol Göz
Santral Makula	$264,41 \pm 101,56$	$254,80 \pm 82,43$
Süperior Makula	$303,24 \pm 56,60$	$300,30 \pm 64,29$
İnferior Makula	$311,96 \pm 66,25$	$294,86 \pm 62,79$
Nazal Makula	$317,06 \pm 70,62$	$306,00 \pm 74,01$
Temporal Makula	$291,24 \pm 73,35$	$286,40 \pm 60,51$

3.2. Retina Sinir Lifi Kalınlığı Değerleri

Hastalar retina sinir lifi kalınlıkları açısından değerlendirildiğinde 28 retinitis pigmentosa hastasının sağ gözünde ortalama RNLF $99,39 \pm 30,57$, 29 retinitis pigmentosa hastasının sol gözünde $94,37 \pm 29,65$ olarak kaydedildi. Ayrıntılı kadran analizi yapıldığında süperior temporal kadran sağ gözde $134,35 \pm 42,89$, sol gözde $133,41 \pm 41,98$ olarak saptandı. Temporal kadran sağ gözde $98,39 \pm 34,57$, sol gözde $91,00 \pm 34,52$ olarak saptandı. İnferior temporal kadran sağ gözde $141,17 \pm 47,57$, sol gözde $139,65 \pm 46,50$ olarak saptandı. İnferior nazal kadran sağ gözde $104,89 \pm 53,05$, sol gözde $104,96 \pm 57,34$ olarak saptandı. Nazal kadran sağ gözde $62,67 \pm 34,20$, sol gözde $52,31 \pm 34,70$ olarak saptandı. Süperior nazal kadran sağ gözde $96,82 \pm 45,95$, sol gözde $93,93 \pm 44,67$ olarak saptandı.

Tablo - III Retinitis Pigmentosa Hastalarında Retina Sinir Lifı Tabakası Ölçümleri

RSLT	Sağ Göz	Sol Göz
Ortalama	99,39 ± 30,57	94,37± 29,65
Süperior Temporal Kadran	134,35 ± 42,89	133,41 ± 41,98
Temporal Kadran	98,39 ± 34,57	91,00 ± 34,52
İnferior Temporal Kadran	141,17 ± 47,57	139,65 ± 46,50
İnferior Nazal Kadran	104,89 ± 53,05	104,96 ± 57,34
Nazal Kadran	62,67 ± 34,20	52,31 ± 34,70
Süperior Nazal Kadran	96,82± 45,95	93,93 ± 44,67

3.3.Serum Bulguları

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum TAS düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama TAS $1,97 \pm 0,15$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum TAS düzeyleri $1,90 \pm 0,17$ olarak bulundu. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,069$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum TOS düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama TOS $7,80 \pm 3,24$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum TOS düzeyleri $5,98 \pm 2,47$ olarak bulundu. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum TOS

düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,018$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum katalaz düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama katalaz $168,32 \pm 73,25$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum katalaz düzeyleri $169,76 \pm 74,24$ olarak bulundu. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum katalaz düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,917$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum ferrooksidaz düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama ferrooksidaz $412,74 \pm 102,61$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum ferrooksidaz düzeyleri $416,51 \pm 156,43$ olarak bulundu. Kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,527$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum İMA düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama İMA $72,24 \pm 1,85$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum İMA düzeyleri $70,06 \pm 2,15$ olarak bulundu. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum İMA düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum albumin düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama albumin $4,26 \pm 0,25$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum albumin düzeyleri $4,25 \pm 0,24$ olarak bulundu. Kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,951$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum Totaltiyol düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama Totaltiyol $501,45 \pm 49,49$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum Totaltiyol düzeyleri $484,15 \pm 35,05$ olarak bulundu. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında

serum Totaltiyol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,115$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum Nativtiyol düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama Nativtiyol $456,56 \pm 44,87$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum Nativtiyol düzeyleri $446,88 \pm 34,54$ olarak bulundu. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum Nativtiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,345$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum Disülfid düzeyleri açısından incelendiğinde ortalama Disülfid $22,44 \pm 6,48$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların serum Disülfid düzeyleri $18,63 \pm 5,52$ olarak bulundu. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum Disülfid düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,031$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastalarının İndeks1, düzeyleri $4,92 \pm 1,42$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların İndeks 1 $4,20 \pm 1,29$ olarak bulundu. İndeks1 Retinitis Pigmentosa hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,031$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastalarının İndeks2, düzeyleri $4,45 \pm 1,14$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların İndeks2 $3,85 \pm 1,11$ olarak bulundu. İndeks2 Retinitis Pigmentosa hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,030$).

Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastalarının İndeks3, düzeyleri $91,08 \pm 2,28$ olarak bulundu. Kontrol grubuna katılan hastaların İndeks3 $92,29 \pm 2,22$ olarak bulundu. İndeks3 Retinitis Pigmentosa hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,030$).

Tablo-IV Hasta ve Kontrol grubunda Serum Oksidatif ve Antioksidatif Marker Değerleri

	Retinitis Pigmentosa	Kontrol	P değeri
TAS	1,97 ± 0,15	1,90± 0,17	p=0,069
TOS	7,80 ± 3,24	5,98 ± 2,47	<i>p=0,018</i>
Katalaz	168,32 ± 73,25	169,76 ± 74,24	p=0,917
Seruloplazmin	412,74± 102,61	416,51± 156,43	p=0,527
İskemi Modifiye Albumin	72,24 ± 1,85	70,06 ± 2,15	p=0,000
Albumin	4,26±0,25	4,25±0,24	p=0,951
Nativtiyol	456,56±44,87	446,88±34,54	p=0,345
Total Tiyol	501,45± 49,49	484,15 ±35,05	p=0,115
Disülfid	22,44± 6,48	18,63±5,52	<i>p=0,031</i>
İndeks 1 Disülfid/nativtiyo l*100	4,92±1,42	4,20±1,29	<i>p=0,031</i>
İndeks2 Disülfid/totaltiyol *100	4,45±1,14	3,85±1,11	<i>p=0,030</i>
İndeks3 Nativtiyol/total tiyol*100	91,08±2,28	92,29±2,22	<i>p=0,030</i>

Hasta ve kontrol grubunda yaş ile serum katalaz, albumin, İMA, seruloplazmin, TAS, TOS, Nativtiyol, Disülfid düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p<0,05$).

Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ile serum katalaz, albumin, İMA, seruloplazmin, TAS, TOS, Nativtiyol, Disülfid düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p<0,05$).



4.TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $37,68 \pm 12,76$ yıl idi. Retinitis pigmentosa ile yapılan farklı çalışmalarda ise yaş ortalaması 23.08 ile 55.7 yıl arasında değişmektedir.(91,92,93,94) Çalışmamıza katılan retinitis pigmentosa hastalarının yaş ortalaması literatur ile uyumludur.

Çalışmamız katılan hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hastaların %42,9'u kadın %57,1'i erkekti. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde kadın erkek oranı benzer olmakla birlikte retinitis pigmentosanın erkeklerde biraz daha fazla olduğu görüldü.(91-96)Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak retinitis pigmentosanın erkeklerde biraz fazla olduğu görüldü.

Çalışmamızda hastaların ortalama EİDGK'ini $1,07 \pm 1,10$ LogMAR olarak bulduk. Daha önce yapılan çalışmalarda ortalama GK'i 0.83 - 0.11 LogMAR arasındaydı.(92,93)Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda literature göre EİDGK 'sı düşük bulunmuştur. Bu daha ileri evre olan hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Bilindiği üzere retinitis pigmentosa izole olabileceği gibi bazı sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir. Sendromik RP'nin en sık görülen formu Usher sendromudur. Erken başlangıçlı veya konjenital işitme bozukluğu ve retinitis pigmentosa birlikteliği ile karakterize bir hastalıktır (8).RP hastalarının %14'inde görülmektedir (11). Bizim çalışmamızdaki hastaların %17'sinin işitme sorunları olduğu ve bunların Usher sendromu olduğu düşünüldü. Çalışmamızda hastaların %45,7'sinde akraba evliliği %45,7'sinde aile öyküsü olduğu belirlendi.

Çalışmaya dahil ettiğimiz retinitis pigmentosa hastalarında diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi herhangi bir sistemik hastalık yoktu. Bu tür hastalıkları olan hastaları çalışmaya dahil etmemizin sebebi oksidatif ve antioksidatif markerleri etkileyebilmesidir.

Retinitis Pigmentosa'lı bireylerin yaklaşık % 50'sinde sonunda lens ekstraksiyonu gerektiren katarakt gelişir. Jackson ve ark. yaptığı çalışmada katarakt nedeniyle cerrahi operasyon geçirmiş hastaların %63 'ünde ASK(arka subkapsüler katarakt) olduğu saptanmıştır (97). Bizim çalışmamızda hastaların %36,2'sinde katarakt ve %5,7 katarakt cerrahisi geçirme öyküsü bulunmaktaydı. Kataraktı olan hastalarımızın %64'ü ASK tipi katarakt saptadık. Literatürle uyumlu olarak en sık tespit edilen katarakt tipi ise ASK'dı.

Son yıllarda optik kohorens tomografi tekniğinin hızla ilerlemesi YBMD, DMÖ gibi retina hastalıklarının takibinde önemli bilgiler sağladığı gibi RP hastalarının takibinde önemli yer tutmaktadır. RP hastalarında OKT ile SMK, KMÖ, vitreomaküler traksiyon gibi yapısal anormalliklerin gösterilmesinin yanı sıra yüksek çözünürlüklü ileri teknik özellikleri sayesinde retina katmanları hakkında da bilgi sağlamaktadır. Literatürde özellikle IS/OS bandının değerlendirilmesiyle Rp'yı sınıflandıran yayınlar mevcuttur(98,99). Çalışmamızda sadece SD-OCT ile hastaların santral makula kalınlığı ölçümleri yapılmıştır. Hastalarımızın sağ göz ortalama santral makula kalınlığı $264,41 \pm 101,56$, sol göz ortalama santral makula kalınlığı $254,80 \pm 82,43$ olarak saptanmıştır. Aizawa ve ark. 'nın 163 Rp tanısı olan hastada yaptığı çalışmada santral makula kalınlığını $248.2 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur(98). Moschos ve ark. 33 hastalık bir Rp serisinde santral makula kalınlığını $152.95 \pm 38.00 \mu\text{m}$ olarak bildirmişlerdir (92). Hastaların çeşitli çalışmalarda ölçülen ortalama SMK değerlerinin farklı olmasının nedeni dahil edilen hastaların KMÖ' lerinin olması ve hastalığın farklı evrelerinde olan hastaların dahil edilmesi olabilir.

OKT ile retina, optik disk, RSLT'nin yüksek çözünürlüklü görüntüleri ile kalitatif ve kantitatif değerler elde edilmektedir. Bu şekilde hastalıkların tanı ve progresyon takibi yapılabilir(100). RP'de çoğunlukla fotoreseptörler ve RPE gibi dış retinal tabakalar etkilenmektedir. RP'nin geç dönemlerinde gangliyon hücre kaybının olduğu gösterilmiştir(101). Bazı çalışmalar, gangliyon hücrelerinin kaybını, fotoreseptör hücre dejenerasyonu nedeniyle nöronal girdiyi kaybettiğinde oluşan trans sinaptik nöronal hasara bağlamışlardır (101,102,103,104). Diğer bazı çalışmalar ise gangliyon hücre kaybını iç retina

katmanlarında kan akışının azalmasına veya fotoreseptör hücre ölümünden sorumlu gen defektinin doğrudan gangliyon hücrelerini etkilemesine bağlamışlardır(103,105). Deneysel çalışmalarda gangliyon hücrelerine elektriksel sinyaller gönderen aletler geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır(106). Bu da RP'li hastalarda RSLT kalınlığının incelenmesini önemli kılmıştır. RSLT'yi yaş, cinsiyet, etnik yapı ve kırıcılık kusurları etkileyebilmektedir. Çalışmamızda RP hastalarında ortalama RSLT'yi sağ gözde $99,39 \pm 30,57 \mu\text{m}$, sol gözde $94,37 \pm 29,65 \mu\text{m}$ olarak saptadık.

Hwang ve ark. yaptığı bir çalışmada 36 hastanın 36 gözünde RSLT değerlerini ortalama $112.76 \mu\text{m}$, superior kadranda $138.76 \mu\text{m}$, inferior kadranda $139.82 \mu\text{m}$, temporal kadranda $88.71 \mu\text{m}$ ve nazal kadranda $83.68 \mu\text{m}$ olarak bulmuşlardır ve bu değerleri sağlıklı kişiler ile karşılaştırdıklarında tüm değerlerinin anlamlı olarak kalınlaştığını tespit etmişlerdir (93). 137 Rp'li hastanın 137 gözünde yapılan bir çalışmada ort. RSLT'yi $104.1 \mu\text{m}$ bulunmuştur(107). Anastasakis ve ark'nın 30 RP'li hastanın 50 gözünde yaptığı çalışmada ise ort. RSLT 'yi $119.69 \mu\text{m}$ bularak RNLF' nin RP'lerde anlamlı olarak farklı olmadığını bildirmişlerdir(108)

Retinitis pigmentosaya neden olan gen listesi hızla genişliyor olmasına rağmen saptanan genetik bozuklukların nasıl işlev bozukluğuna yol açtığını ve nihayetinde rod ve koni ölümüne neden olduğu tam olarak ortaya konulmamıştır. Retinitis Pigmentosa'nın bütün tiplerinde, genetik mutasyon sadece rod ölümünü açıklamaktadır, ancak koni ölümünde gerçekleşmektedir. Retinitis Pigmentosa'da konilerin sekonder ölümünün nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Retinitis Pigmentosa'da koni dejenerasyonuna neden olan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, konileri koruyan yeni tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilecektir. Retinitis Pigmentosa'da koni dejenerasyonunu açıklamaya çalışan bazı geçerli teoriler mevcuttur. Bunlardan en dikkat çekici olanı oksidatif stres hipotezidir.

Retinitis Pigmentosanın sıçan ve fare modellerindeki çalışmalarda, koni hücresi ölüm mekanizmasına açıklanmaya çalışılmıştır. İnsanlarda, rodlar, dış nükleer tabakadaki hücrelerin % 95'ini, koni fotoreseptörleri ise diğer %5'ni

oluştururken, kemirgenlerde bu oran 98/2'ye şeklinde değişmektedir. Rod'lar ölünce oksijen kullanımı belirgin şekilde azalmakta, ancak koroid sirkülasyonu düzenlenmesi değişmemekte ve aynı kan akışı oksijeni sağlamaya devam etmektedir, böylelikle dış retinadaki oksijen oranı artmaktadır (4). Artan oksijen oranına sekonder olarak ortaya çıkan aşırı süperoksit radikalleri, bazı reaktif oksijen türlerini artırmaktadır. Reaktif oksijen moleküllerinden biri olan peroksinitrit artışı, lipidlere, proteinlere ve DNA'ya hasar vermektedir. Ortaya çıkan artık ürünlerle koni hücrelerinde gittikçe artan oksidatif hasar ve koni ölümleri gözlenmektedir (5). Oksidatif stres hipotezi, RP deneysel modellerinde birkaç çalışma tarafından desteklenmiştir(109,110,111,112). Bu modellerde azalmış glutatyon, artmış malondialdehit veya nitrik oksit gibi oksidatif belirteçler bulunmuştur (110,111). Bu fikri destekler şekilde antioksidan takviyelerin, RP modellerinde koni hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir(109,110,113,114) Endojen antioksidan sistem, mitokondriyal antioksidanlar, süperoksitdismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalazdan oluşur ve fotoreseptör hücrelerde oksidatif stresin azalmasına katkıda bulunmaktadır (115).

Bazı RP fare modellerinde, SOD ve glutatyon peroksidaz ve katalazda dahil olmak üzere endojen antioksidan enzimlerin artmış ekspresyonu, oksidatif hasarı azaltmış ve uzamış koni sağkalımını sağlamıştır (116,117). Çalışmamızda retinitis pigmentosa hastaları ve kontrol grubu serum katalaz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda katalaz düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.(p=0,936).

Wagreich ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada, 80 Retinitis pigmentosa'lı olguda serum protein elektroforezinde; negatif akut faz reaktanlarından albümin seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, akut ve kronik enflamasyonla artış gösteren alfa 1 ve gama globülin bantlarında artış saptanmıştır (118).Bizim çalışmamızda Wagreich ve arkadaşlarının aksine serum albumin düzeylerinde retinitis pigmentosa ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,952).

Retinitis pigmentosa hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun serum ve aköz TAS'ı ölçen bir çalışmada aköz TAS seviyeleri retinitis pigmentosa hastalarında

kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum TAS düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(119).

Bizim çalışmamızda, kontrol grubu ve retinitis pigmentosa hastaları arasında serum TAS düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,069$). Bizim çalışmamızda serum TAS düzeylerine ek olarak serum TOS düzeyi bakıldı. Serum TOS düzeyleri retinitis pigmentosa hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum TOS seviyeleri yüksek bulundu ($p=0,018$). Bu sonuç retinitis pigmentosa hastalarının serumlarında oksidatif düzeyin arttığını göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada retinitis pigmentosa hastalarının aköz hüner ve serumlarında GSH / GSSG oranı çalışılmıştır. GSH/GSSG oranının azalması devam etmekte olan oksidatif stresin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Aközde ortalama GSH / GSSG oranı RP'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı ($p<0.003$), ancak serum GSH / GSSG oranında anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur(120). Bizim çalışmamızda GSH /GSSG oranına benzer şekilde RP hastalarında oksidatif ve antioksidatif durumu araştırmak amacıyla tiyoldisülfid dengesi araştırılmıştır. Tiyol disülfid dengesini retinitis pigmentosa hastalarında inceleyen bildiğimiz ilk çalışmadır.

Tiyoller, antioksidan savunma ağı üzerinde önemli bir rol oynamakta ve aynı zamanda oksidanlara karşı moleküler tepkileri de düzenlemektedir. Tiyoller (RSH), oksidanlar vasıtasıyla oksidasyon reaksiyonu yapabilir ve disülfür (RSSR) bağları oluşturabilirler (121).Dinamik tiyol disülfür homeostaz durumu, antioksidan korunma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rol oynamaktadır (122,123).

Erel ve ark tiyol disülfid dengesi ile yaptığı ilk çalışmada, plazma disülfür düzeylerinin sigara, diyabet, obezite ve pnömoni gibi dejeneratif hastalıkları olan hastalarda daha yüksek olduğunu ve multipl miyelom, mesane kanseri, kolon kanseri gibi proliferatif hastalıkları olan hastalarda daha düşük olduğunu gösterilmişlerdir(90).

Bizim çalışmamızda Totaltiyol ve Nativtiyol düzeyleri retinitis pigmentosa ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,115$ ve $p=0,345$).

Fakat bir oksidatif stres belirteci olan disülfid düzeyleri açısından karşılaştırıldığında retinitis pigmentosa hastalarında TOS'a benzer şekilde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,031$).

Ayrıca yine bir oksidatif stres belirteci olarak Disülfid/Totaltiyol, Disülfid/Nativtiyol oranı değerlendirildiğinde retinitis pigmentosa hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,031$ ve $p=0,030$).

Konilerin oksidatif hasarla öldüğü fare ve domuz RP modellerinde daha gösterilmiştir ve bu çalışmalar insanlarda da böyle olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma RP'li hastalar serumlarında oksidatif stres ve oksidatif hasarın devam ettiğine dair kanıtlar bulundu. Bununla birlikte, antioksidan-oksidan durumun RP'nin farklı evrelerinde nasıl ilerlediğini analiz etmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uzun süreli çalışmalarda aközde ve serumda TAS, TOS ve Disülfid/Nativtiyol, Disülfid/Totaltiyol oranının görme fonksiyonları ve OKT ile korele olduğu gösterilmelidir.

5.SONUÇLAR

1-Çalışmaya Retinitis Pigmentosa tanısı konulmuş 35 hasta ile herhangi bir sistemik ve oftalmolojik hastalığı olmayan sağlıklı 33 kişi dahil edildi. Retinitis Pigmentosa hastalarının %57,1 'i erkek, %42,9 'u kadındı. Kontrol grubunun %54,5 'i erkek, %45,5'i kadındı.

2-Yaş ortalamaları RP hastalarında $37,68 \pm 12,76$ yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $35,18 \pm 8,74$ yıl idi.

3 Hasta grubundaki en sık katarakt tipi posterior subkapsüler katarakt olarak bulundu.

4.Retinitis pigmentosa hastalarında ortalama EİDGK sağ gözlerde $0,98 \pm 1,12$ log MAR, sol gözlerde $1,17 \pm 1,09$ log MAR olarak saptandı. Kontrol grubunda yer alan hastaların sağ göz EİDGK 0 ± 0 logMAR, sol göz EİDGK 0 ± 0 logMAR olarak saptandı.

5.Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, kontrol grubu ile kıyaslandığında serum TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

6- Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum TOS düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu.

7- Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum katalaz düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

8.Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum ferrooksidaz düzeyleri açısından kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

9.Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum İMA düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu.

10.Çalışmaya katılan Retinitis Pigmentosa hastaları, serum albumin düzeyleri açısından incelendiğinde kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

11. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum Totaltiyol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

12. Retinitis Pigmentosa hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında serum Nativtiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

13.İndeks1 Retinitis Pigmentosa hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

14.İndeks2 Retinitis Pigmentosa hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

15.Retinitis Pigmentosa hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

ÖZET

Amaç: RP hastalarının klinik ve demografik özellikler tanımlamak ve RP hastalarının periferik kandaki antioksidan-oksidan durumu sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç - Yöntem:

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük Retinitis pigmentosa tanısı alan 35 hasta, ikinci grupta ilk grupta yer alan hastalara aynı yaş grubunda ve cinsiyette 33 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm olgulara ayrıntılı oftalmolojik muayne yapıldı ve makula ve retina sinir lifi tabakası kalınlıkları ölçümleri yapılarak kaydedildi. Retinitis pigmentosa hastaları ve kontrol grubundan kan alınarak serumda total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite, katalaz, seruloplazmin, albumin, iskemi modifiye albumin, nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri ölçüldü.

Bulgular

Çalışmaya Retinitis Pigmentosa tanısı konulmuş 35 hasta ile herhangi bir sistemik ve oftalmolojik hastalığı olmayan sağlıklı 33 kişi dahil edildi. Retinitis Pigmentosa hastalarının %57,1 'i erkek, %42,9 'u kadındı. Kontrol grubunun %54,5 'i erkek, %45,5'i kadındı. Yaş ortalamaları RP hastalarında $37,68 \pm 12,76$ yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $35,18 \pm 8,74$ yıl idi.

Retinitis pigmentosa hastaları ve kontrol grubu serumda total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite, katalaz, seruloplazmin, albumin, iskemi modifiye albumin, nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri açısından karşılaştırıldığında TAS, katalaz, seruloplazmin, albumin, total tiyol, nativ tiyol değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Retinitis pigmentosa hastalarında TOS, İMA, disülfid, indeks 1, indeks 2 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç

Bu çalışma RP'li hastaların serumlarında oksidatif stres ve oksidatif hasarın devam ettiğine dair kanıtlar bulundu. Bununla birlikte, antioksidan-oksidan durumun RP'nin farklı evrelerinde nasıl ilerlediğini analiz etmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Retinitis Pigmentosa, Optik Koherens Tomografi, Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Kapasite, Katalaz, Seruloplazmin, İskemi Modifiye Albumin, Albumin, Total Tiyo1, Nativ Tiyo1, Disülfid, Oksidatif Stres



SUMMARY

Aim

The purpose of this study was to describe the clinical and demographic characteristics of RP patients and to compare the antioxidant-oxidant status in patient with retinitis pigmentosa and to compare with healthy controls.

Materials - Method

Thirty-five patients with retinitis pigmentosa and thirty-three control subjects of a similar age and gender were enrolled in the present study. A detailed ophthalmologic examination was performed on all cases and the macula and retinal nerve fiber layer thickness measurements were recorded.

Native thiol, total thiol, disulfide levels, disulfide/native thiol, disulfide/total thiol, and native thiol/total thiol ratios, total oxidant status, total antioxidant status, catalase, ceruloplasmin, albumin, ischemia modified albumin were measured and compared between the retinitis pigmentosa and control groups.

Results

Thirty-five patients diagnosed with Retinitis Pigmentosa were included in the study and 33 healthy subjects without any systemic or ophthalmologic disease. 57.1% of Retinitis Pigmentosa patients were male and 42.9% were female. 54,5% of the control group were male and 45,5% were female. The mean age was 37.68 ± 12.76 years in RP patients, while the mean age of the control group was 35.18 ± 8.74 years.

There was not a statistically significant difference between the retinitis pigmentosa and the control group in terms of TAS, catalase, ceruloplasmin, albumin, native thiol, total thiol ($p>0,05$). TOS, İMA, disulfide levels, disulfide/native thiol and disulfide/total thiol ratios were significantly higher in retinitis pigmentosa group compared to control group ($p<0,05$).

Conclusion

This study found evidence of continued oxidative stress and oxidative damage in patients with RP. However, further study is needed to analyze how the antioxidant-oxidant state progresses at different stages of RP.

Keywords: Retinitis Pigmentosa, Optical Coherence Tomography, Total Antioxidant Capacity, Total Oxidant Capacity, Catalase, Seruloplasmin, Ischemia Modified Albumin, Albumin, Total Thiol, Native Thiol, Disulfide, Oxidative Stress



8.KAYNAKLAR

1. Chakrabarti S. Clinical Genetic Analysis of Retinitis Pigmentosa in Indian Population. *IJHG* 2001; 1(2): 133-137.
2. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006;368:1795-1809.
3. Fariss RN, Li ZY, Milam AH: Abnormalities in rod photoreceptors, amacrine cells, and horizontal cells in human retinas with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2000;129:215-223.
4. Yu DY, Cringle SJ, Su EN, and Yu PK. Intraretinal oxygen levels before and after photoreceptor loss in the RCS rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3999–4006.
5. Shen J, Yan X, Dong A, Petters RM, Peng Y-W, Wong F, and Campochiaro PA. Oxidative damage is a potential cause of cone cell death in retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol* 2005; 203: 457–464.
6. Milam AH, Li ZY, Fariss RN: Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:175-205.
7. Szamier RB, Berson EL, Klein R, Meyers S: Sex-linked retinitis pigmentosa: ultrastructure of photoreceptors and pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:145-160.
8. 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.
9. Harton DT, Berson EI, Dryja TP. Retinitis Pigmentosa. *Lancet*.2006;368:1795-1809.
10. Flynn MF, Fishman GA, Anderson RJ, Roberts DK. Retrospective longitudinal study of visual acuity change in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*. 2001;21:639–46.

11. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. Retinitis pigmentosa hastalar. Retinitis pigmentosa hastalar. Br J Ophthalmol. 2008; 92 :1065-8.
12. Jaissle GB, May CA, van de Pavert SA, Wenzel A, Claes-May E, Giessel A, Szurman P, Wolfrum U, Wijnholds J, Fischer MD, Humphries P, Seeliger MW. Bone spicule pigment formation in retinitis pigmentosa: insights from a mouse model. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Aug;248(8):1063-70.
13. Hollander A, Heckenlively JR, Born LI, Kok Y, Visser SV, Kellner U, Jurkles B, Schooneveld MJ, Blankenagel A, Rohrschneider K, Wissinger B, Cruysberg J, Deutman AF, Brunner HG, Apfelstedt-Sylla E, Hoyng CB, Cremers F. Leber Congenital Amaurosis and Retinitis Pigmentosa with Coats like Exudative Vasculopathy Are Associated with Mutations in the Crumbs Homologue 1 (CRB1) Gene. Am J Hum Genet. 2001 Jul; 69(1): 198–203.
14. Chang S, Vaccarella L, Olatunji S, Cebulla C, Christoforidis J. Diagnostic Challenges in Retinitis Pigmentosa: Genotypic Multiplicity and Phenotypic Variability. Curr Genomics. 2011 Jun; 12(4): 267–275.
15. Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG Editors In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. Source Gene Reviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2000 Aug 4 [updated 2017 Jan 19].
16. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol. 2007;125:151–8
17. Dryja TP, McGee TL, Reichel E, Hahn LB, Cowley GS, Yandell DW, Sandberg MA, Berson EL. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. Nature. 1990 Jan 25;343(6256):364-6.
18. Daiger SP, Sullivan LS, Gire AI, Birch DG, Heckenlively JR, Bowne SJ. Mutations in known genes account for 58% of autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP). Adv Exp Med Biol. 2008;613:203–9.
19. Vervoort R, Lennon A, Bird AC, Tulloch B, Axton R, Miano MG, Meindl A, Meitinger T, Ciccodicola A, Wright AF. Mutational hot spot within a new RPGR exon in X-linked retinitis pigmentosa. Nat Genet. 2000;25:462–6.

20. Kajiwarara K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science*. 1994;264:1604–8.
21. Kimberling WJ, Orten D, Pieke-Dahl S. Genetic heterogeneity of Usher syndrome. *Adv Otorhinolaryngol*. 2000;56:11–18
22. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA J Chronic Dis. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. 1983; 36(8):595-603.
23. Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet*. 2004;13:R65–R71
24. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flintner FA: New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999;36:437-446.
25. Senior B, Friedmann AI, Braudo JL. Childhood familial nephropathy with tapetoretinal degeneration. A new intraocular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1961; 52: 625-33.
26. Colville DJ, Savige J.: Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 1997; 18: 161–173.
27. Nephronophthisis. Saunier S, Salomon R, Antignac C *Curr Opin Genet Dev*. 2005 Jun; 15(3):324-31
28. Asphyxiating thoracic dystrophy with familial characteristics. Jeune M, Beraud C, Carron R. *Arch Fr Pediatr*. 1955; 12(8):886-91.
29. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet* 1992;42(1):68–84
30. Mulvihill A, Yap S, O'Keefe M, Howard P.M, ve Naughten E.R, Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria

compared with a screened, well-controlled population. J AAPOS, 2001;5(5): p. 311-5.

31. A L Kornzweig. Bassen-Kornzweig syndrome. Present status.J Med Genet. 1970 Sep; 7(3): 271–276.

32. Li A, Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, Yao W, Iwata F, Hayakawa M, Kanai A, Shy Chen M, Alan Lewis R, Heckenlively J, Weleber RG, Traboulsi EI, Zhang Q, Xiao X, Kaiser-Kupfer M, Sergeev YV, Hejtmancik JF. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2. Am J Hum Genet. 2004;74:817–26.

33. Broyer M, Guillot M, Guber MC. et al. Infantile cystinosis:a re-appraisal of early and late symptoms. Adv Nephrol 1981;11:137.

34. Drijja TP (2001) Retinitis pigmentosa and stationary night blindness. In: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Vale D, editors. The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. New York: Mc-Graw-Hill; 1989:5903-33.

35. Francois J. Metabolic tapetoretinal degenerations. Surv Ophthalmol. 1982;26:293-333.

36. Riedel KG, Zwaan J, Kenyon KR, et al. Ocular abnormalities in mucopolipidosis IV. Am J Ophthalmol. 1985;99:125-36.

37. Folz SJ, Trobe JD. The peroxisome and the eye. Surv Ophthalmol. 1991;35:353-68

38. Michalski A, Leonard JV, Taylor DSI. The eye and inherited metabolic disease: a review. J R Soc Med. 1988;81:286-90

39. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Epileptic Disord. 2016 Sep 1;18(S2):73-88

40. Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Imbert G, Devys D, Cancel G, Saudou F, Weber C, David G, Tora L, Agid Y, Brice A, Mandel J-L: Polyglutamine

expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 1995;378:403-406.

41. Burian HM, Burns CA. Ocular changes in myotonic dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1967 Jan; 63(1):22-34.

42. Gothwal S, Nayan S. Hallervorden-Spatz Syndrome with Seizures. *Basic Clin Neurosci* 2016 Apr;7(2):165-6.

43. Barreirinho MS, Teixeira J, Moreira NC, Bastos S, Gonçalves S, Barbot MC. Joubert's syndrome: report of 12 cases. *Rev Neurol*. 2001;32(9):812-7.

44. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willett. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993, 111:761-772.

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

46. Fishman GA, Apushkin MA. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:743–5.

47. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:545–50.

48. Wang C, Hu J, Bernstein PS, et al. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema due to retinitis pigmentosa and other retinal diseases. *Adv Exp Med Biol* 2006;572:309–14.

49. Strong SA, Gurbaxani A, Michaelides M. Treatment of retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema using intravitreal aflibercept (Eylea) despite

minimal response to ranibizumab (Lucentis): a case report. *Case Rep Ophthalmol* 2016;7:389–97

50. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:936–8

51. Ruben Adler, MD. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinal Degenerations From the Cell Biology of the 1990s to the Ophthalmology of the 21st Century? *Arch Ophthalmol*. 1996;114(1):79-83.

52. Li, Z-Y, Jacobson, S.G. and Miliam, A.H. Autosomal dominant retinitis pigmentosa caused by the threonine -17 methionine rhodopsin mutation: retinal histopathology and immunocytochemistry. *Exp. Eye Res.* 1994;58:397-408.

53. Narayan DS, Wood JP, Chidlow G, Casson RJ. A review of the mechanisms of cone degeneration in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2016 Dec;94(8):748-754

54. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC & Provis JM. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 385–414

55. Morgan SC, Taylor DL & Pocock JM. Microglia release activators of neuronal proliferation mediated by activation of mitogen-activated protein kinase, phosphatidylinositol-3-kinase/Akt and delta-Notch signalling cascades. *J Neurochem* 2004; 90: 89–101

56. Bamberger ME, Landreth GE. Microglial interaction with beta-amyloid: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Microsc Res* 2001;Tech54:59–70

57. Block ML, Calderon-Garciduenas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci* 2009; 32: 506–516.

58. Turchan-Cholewo J, Dimayuga FO, Gupta S, Keller JN, Knapp PE, Hauser KF, Bruce-Keller AJ. Morphine and HIV-Tat increase microglial-free radical production and oxidative stress: possible role in cytokine regulation. *J Neurochem* 2009;108: 202–215.

59. Liberatore GT, Jackson-Lewis V, Vukosavic S et al. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. *Nat Med* 1999; 5: 1403–1409.
60. Van Antwerp DJ, Martin SJ, Kafri T, Green DR, Verma IM. Suppression of TNF- α -induced apoptosis by NF- κ B. 1996; *Science* 274: 787–789
61. Boje KM & Arora PK .Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain Res* 1992; 587: 250–256.
62. Gupta N, Brown KE & Milam AH. Activated microglia in human retinitis pigmentosa, late-onset retinal degeneration, and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* (2003).76: 463–471
63. Zeiss CJ & Johnson EA. Proliferation of microglia, but not photoreceptors, in the outer nuclear layer of the rd-1 mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2004): 45: 971–976.
64. Zeng HY, Zhu XA, Zhang C, Yang LP, Wu LM & Tso MO. Identification of sequential events and factors associated with microglial activation, migration, and cytotoxicity in retinal degeneration in rd mice. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* (2006) 46: 2992–2999.
65. Ripps H. Cell death in retinitis pigmentosa: gap junctions and the 'bystander' effect. *Exp Eye Res.* 2002 Mar;74(3):327-36.
66. Komeima K, Rogers BS, Lu L, Campochiaro PA. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(30): 11300–11305.
67. Gartner S. And Henkind P. Pathology of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1982;(89): 1425-1432.
68. M.P. Villegas-Perez, M. Vidal-Sanz, R.D. Lund. Mechanism of retinal ganglion cell loss in inherited retinal dystrophy. *Neuroreport* , 7 1996;pp. 1995–1999.

69. Korte GE, Reppucci V, Henkind P. RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 1135–1145.
70. Langham ME, Kramer T. Decreased choroidal blood flow associated with retinitis pigmentosa. *Eye Lond* 1990; 4: 374–381.
71. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006, 160;1-40.
72. Tunalier Z, Öztürk N, Kosar M, Baser KHC, Duman H, Kırimer N. Bazı sideritis türlerinin antioksidan etki ve fenolik bileşikler yönünden incelenmesi, *Bitkisel ilaç Hammaddeleri*. 2002
73. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M TD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochemcell Biol.* 2007; 39;44-84.
74. Zhou LZH, Johnson AP, Rando TA. NF- κ B and AP-1 mediate transcriptional responses to oxidative stress in skeletal muscle cells. *Free Radical Biology & Medicine* 2001; 31: 1405-1416.
75. Anwaruddin S, Januzzi JL, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *AM J Clin Pathol* 2005; 123: 140-145.
76. Govender R, De Greef J, Delport R, Becker PJ, Vermaak WJ. Biological variation of ischemia-modified albumin in healthy subjects. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19; 141-144.
77. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MM, da Silva JE. Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2008; 22: 1-5
78. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989; (58):79-110

79. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001 Mar; 54(3):176-86
80. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*. 2006 Feb 28; 71(5):551-64
81. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, Kensicki E, Chinnaiyan P. *Cancer Res*. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. 2014 Feb 1; 74(3):787-96
82. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(3):R431-44.
83. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000;29(11):1106-14.
84. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
85. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103-11.
86. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T: Reactive Oxygen Particles And Antioxidant Defence. *Office Journal Of The Turkish Nephrology, Association* 1997; 3- 42. 92-95.
87. Gürer R: T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği İdiopatik Parkinson Hastalığı Etiyopatogenezinde Seruloplazminin Yeri Ve Proton Mr Spektroskopisi İle Verifikasyonu. İstanbul, sf.28- 40, 2005
88. Catalase Aebi H. In: *Methods of Enzymatic Analysis*. Bergmeyer HU, editor. New York and London: Academic Press Inc; 1974. pp. 673–677.

89. Erel O .Automated measurement of serum ferroxidase activity. ClinChem 1998;4:313–319
90. Erel O. Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. ClinBiochem.DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026
91. Walia S, Fishman GA. Retinal nerve fiber layer analysis in RP patients using Fourier-domain OCT. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49(8): 3525-3528
92. Moschos MM, Chatziralli IP, Verriopoulos G, Triglianios A, Ladas DS, Brouzas D.Correlation between optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings with visual acuity in retinitis pigmentosa. Clin Ophthalmol. 2013; 7: 2073-2078.
93. Hwang YH, Kim SW, Kim YY, Na JH, Kim HK, Sohn YH. Optic nerve head, retinal nerve fiber layer, and macular thickness in young patients with retinitis pigmentosa. Curr Eye Res. 2012; 37(10): 914-920.
94. Ayton LN, Guymer RH. Luu CD. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2013; 41(4): 396–403.
95. Kim YJ, Soo Geun Joe, Dong-Hoo Lee, Joo Yong Lee, June-Gone Kim, and Yo-ung Hee Yoon Invest Correlations between Spectral-Domain OCT 73 Measure-ments and Visual Acuity in Cystoid Macular Edema Associated with Retinitis Pigmentosa Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 1303–1309.
96. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 2001;85:936-938.
97. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 2001;85:936– 938

98. Aizawa S, Mitamura Y, Baba T, Hagiwara A, Ogata K, Yamamoto S. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Eye*. 2009; 23(2): 304–308.
99. Kim YJ, SooGeun Joe, Dong-Hoo Lee, JooYong Lee, June-Gone Kim, and Young Hee Yoon .Invest Correlations between Spectral-Domain OCT Measurements and Visual Acuity in Cystoid Macular Edema Associated with Retinitis Pigmentosa *OphthalmolVisSci*. 2013; 54: 1303–1309
100. Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:90-9.
101. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan Jr E, Milam AH. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(11):1634–1639
102. Newman NM, Stevens RA, Heckenlively JR. Nerve fiber layer loss in diseases of the outer retinal layer. *Br J Ophthalmol*. 1987;71:21–26.
103. Santos A, Humayun MS, de Juan E, Jr, et al. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa: a morphometric analysis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:511–515.
104. Humayun MS, Prince M, de Juan E, Jr. Morphometric analysis of the extramacular retina from post mortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest OphthalmolVisSci*. 1999;40:143–148.
105. Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1995;102:805–816.
106. Lee S, Ahn J, Yoo H, Jung S, Oh S, Park S, Cho D. Electrical characteristics of 2D and 3D microelectrodes for high resolution retina prostheses. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:3535-8.

107. Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kurimoto M, Nakamura H, Kojima H, Yoshimura N. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2009; 23(3): 561-566.
108. Anastasakis A, Genead MA, McAnany JJ, Fishman GA. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012;32(2):358-63.
109. Komeima K, Rogers BS, Lu L, Campochiaro PA. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(30): 11300–11305.
110. Shen J, Yang X, Dong A, Petters RM, Peng YW, Wong F, Campochiaro PA. Oxidative damage is a potential cause of cone cell death in retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol* 2005; 203(3):457–464.
111. Usui S, Oveson BC, Lee SY, Jo YJ, Yoshida T, Miki A, Miki K, Iwase T, Lu L, Campochiaro PA. NADPH oxidase plays a central role in cone cell death in retinitis pigmentosa. *J Neurochem* 2009;110(3): 1028–1037.
112. Yu DY, Cringle SJ. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. *Exp Eye Res* 2005;80(6): 745–751.
113. Komeima K, Rogers BS, Campochiaro PA. Antioxidants slow photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol*. 2007;121(3): 809–815.
114. Lee SY, Usui S, Zafar AB, Oveson BC, Jo YJ, Lu L, Masoudi S, Campochiaro PA. N-Acetylcysteine promotes long-term survival of cones in a model of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol* 2011;226(7): 1843–1849.
115. Akeo K, Tsukamoto H, Okisaka S, Hiramitsu T, Watanabe K. The localization of glutathione peroxidase in the photoreceptor cells and the retinal pigment epithelial cells of Wistar and Royal College of Surgeons dystrophic rats. *Pigment Cell Res* 1999;12(2): 107–117.

116. Usui S, Komeima K, Lee SY, Jo YJ, Ueno S, Rogers BS, Wu Z, Shen J, Lu L, Oveson BC, Rabinovitch PS, Campochiaro PA Increased expression of catalase and superoxide dismutase 2 reduces cone cell death in retinitis pigmentosa. *MolTher* 2009;17(5): 778–786.
117. Usui S, Oveson BC, Iwase T, Lu L, Lee SY, Jo YJ, Wu Z, Choi EY, Samulski RJ, Campochiaro PA. Over expression of SOD in retina: need for increase in H₂O₂-detoxifying enzyme in same cellular compartment. *FreeRadicBiolMed* 2011;51(7): 1347–1354.
118. Wagreich H, Lasky MA, Elkan B. Some Biochemical Studies in Retinitis Pigmentosa *Clinical Chemistry* 1961;7(2):143 – 148.
119. Cámara C, Salom D, Sequeda MD, Hervás D, Marín-Lambies C, Aller E, Jaijo T, Díaz-LLopis M, Millán JM, Rodrigo R. Altered Antioxidant Oxidant Status in the Aqueous Humor and Peripheral Blood of Patients with Retinitis Pigmentosa. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74223
120. Campochiaro PA, Strauss RW, Lu L, Hafiz G, Wolfson Y, Shah SM, Sophie R, Mir TA, Scholl HP. Is There Excess Oxidative Stress and Damage in Eyes of Patient Retinitis Pigmentosa? *Antioxid Redox Signal*. 2015 Sep 1;23(7):643-8.
121. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013;288(37):2648996.
122. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006;71(5):551–64.
123. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *FreeRadicBiolMed* 2010;48(6):749–762.

