

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı



**RETİNİTİS PİGMENTOSA OLGULARINDA MULTİMODAL
GÖRÜNTÜLEME VERİLERİNİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah BAYAT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Emin KURT

Manisa, 2025

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her zaman ilgi, alaka ve hoşgörü ile yaklaşan çok değerli Anabilim Dalı Başkanımız, hocam ve aynı zamanda tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Emin Kurt'a;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez sürecindeki önemli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Muhammed Altınışik'a

Asistanlık eğitimim süresince teorik ve pratik deneyimlerinden yararlandığım, her zaman desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman Sami İlker'e, Doç. Dr. Hüseyin Mayalı'ya ve Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Erdoğan'a;

Asistanlık eğitimimde geçirdiğim sürede sayısız güzel anıları paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım başta hemşire ve sekreter olmak üzere tüm sağlık personellerimize;

Hayatım boyunca ve mesleğimde her koşulda yanımda olan, yaşadığım her başarı ve mutluluğun gerçek kahramanı olan, koşulsuz sevgi, fedakarlık ve özveriyle beni bugünlere getiren canım annem, rol modelim olarak benimsediğim çok kıymetli babam, akademik anlamda her daim bana yardımcı olan ağabeyim Dr. Öğretim Üyesi Muhammed Musab Bayat başta olmak üzere çok değerli kardeşlerime;

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla
Dr. Abdullah Bayat

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	3
II.1. Retinitis Pigmentosa.....	3
II.2.Kalıtım	3
II.3. Patogenez	5
II.3.1.Fotoreseptör Hücre Ölümü	5
II.3.2.Apoptoz	6
II.3.3.Nekroz.....	8
II.3.4.Fototransdüksiyon Kaskadı	9
II.4.Klinik Bulgular	10
II.5.Atipik Retinitis Pigmentosa	12
II.6.Tanısal Testler	13
II.6.1 Elektoretinografi.....	14
II.6.2.Optik Koherens Tomografi.....	15
II.6.3.Optik Koherens Tomografi Anjiyografi.....	18
II.6.4.Fundus Otofloresans	20
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
III.1.Hasta Seçimi	22
III.2.Oftalmik Değerlendirme	23
III.3.İstatistiksel Analiz	25
IV.BULGULAR	26

V.TARTIŞMA	33
VI.SONUÇLAR	42
ÖZET	44
ABSTRACT	46
VII.KAYNAKLAR.....	48



KISALTMALAR DİZİNİ

DKP:	Derin Kapiller Pleksus
EDI:	Enhanced Depth Imaging
EİDGK:	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM:	Eksternal Limitan Membran
ERG:	Elektroretinografi
ETDRS:	Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
DRIL:	İç Retina Katmanlarının Düzensizliği
EZ:	Elipsoid Zon
FAF:	Fundus Otofloresans
FAZ:	Foveal Avasküler Zon
FAZ FD:	Foveal Avasküler Zon Damar Yoğunluğu (%)
FFA:	Fundus Floresein Anjiyografi
IS/OS:	İç Segment Dış Segment Bandı
KMÖ:	Kistoid Maküla Ödemi
KVİ:	Koroidal Vasküler İndeks
MFK:	Merkezi fovea kalınlığı
OD:	Otozomal Dominant
OKT:	Optik Koherens Tomografi
OKTA:	Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OR:	Otozomal Resesif
RP:	Retinitis Pigmentosa
RPE:	Retina Pigment Epiteli
SD-OKT:	Spektral Alan Optik Koherens Tomografi
SFKK:	Subfoveal Koroid Kalınlığı
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
XR:	X'e Bağlı Resesif
YKP:	Yüzeyel Kapiller Pleksus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Farklı genlerdeki mutasyonlar nedeniyle Retinitis Pigmentosa'lı farklı hastalardaki fundus değişiklikleri. Gen sembolü her fotoğrafın sol alt köşesinde belirtilmiştir.

Şekil 2: RP'de üç yaygın hücre ölümü tipi. Hücre içi makromoleküllerden gelen hasar sinyalleri sırasıyla nekroz, apoptoz ve otofajiye neden olur.

Şekil 3: Hücre ölüm mekanizmasının şematik diyagramı

Şekil 4: Fototransdüksiyon kaskadının şematik hali (Rh: rodopsin, Rh*: ışııkla aktive rodopsin, PDE: fosfodiesteraz, RGS complex: GTP hidrolizini sağlayan 3'lü protein kompleks)

Şekil 5: RP tanılı hastanın renkli fundus fotoğrafı.

Balmumu optik disk, pigmente kemik spekülleri ve damarlarda atenüasyon görülüyor

Şekil 6: OKTA'da YKP, DKP, dış retinal tabaka ve koryokapillaris'e ait damar yapılarının görüntüleri

Şekil 7: OKTA'da FAZ ve ilişkili parametreler

Şekil 8: Maküler FAF görüntülemesine dayanan RP hasta sınıflandırması

Şekil 9: RP tanılı hastanın FAF görüntüsünde foveayı çevreleyen artmış otofloresan halka

Şekil 10: EDI OKT ile SFKK ölçümü

Şekil 11: RP tanılı hastanın KVI hesaplanması amacıyla İmage J yazılımı kullanılarak binarize edilen EDI-OKT görüntüsü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve EİDGK dağılımı

Tablo 2: Çalışma gruplarının ortalama maküla kalınlık değerleri

Tablo 3: Çalışma gruplarının merkezi subfoveal koroidal kalınlık ölçümlerin değerleri

Tablo 4: Çalışma grupları arasındaki OKTA ölçümlerinden alınan, YKP ve DKP damar dansiteleri ile FAZ parametrelerinin verileri

Tablo 5: RP grubunda EİDGK ile FAZ parametreleri, YKP ve DKP damar ağ dansiteleri arasındaki ilişki

Tablo 6: Çalışma gruplarının İmage J programı kullanılarak hesaplanan KVI verileri

Tablo 7: RP grubunda EİDGK (LogMAR) ile KVI, MFK ve SFKK sonuçları arasındaki ilişki

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinitis Pigmentosa (RP), çeşitli genotip ve fenotip heterojenite gösteren, fotoreseptör harabiyetiyle görme kaybına neden olabilen kalıtsal distrofik hastalıktır. 1/4000 görülme sıklığı ile, en sık görülen hereditör fundus distrofisidir (1). Kalıtım şekli otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı resesif (XR) olabilirken, sporadik vakalar da görülebilmektedir.

Başlangıçta rod fotoreseptörlerinin apoptozu nedeniyle niktalopi ve görme alanı kaybı izlenir. Rod dejenerasyonunu da koni fotoreseptör hücre ölümü izler ve ileri evrelerde merkezi görme kaybına yol açar (2).

Karanlık adaptasyonunda zorlanma ile başlayan şikayetleri gece görme azlığı, görme alanında midperiferik skotomlar, periferik görme alanı kaybı, tünel görme ve santral görmenin kaybı izler (1). Fundus muayenesinde pigmente kemik spekülleleri, bal mumu optik disk, arteriyollerde incelleme hastalığın tipik bulgularındandır (3).

RP, fundus muayenesi ve elektroretinogram ile teşhis edilir. Tanı, hastalıktan sorumlu spesifik gen mutasyonunu belirlemek için genetik testlerle doğrulanır (4).

Geleneksel olarak görme keskinliği, görme alanı ve elektroretinografi (ERG), RP ilerlemesini değerlendirmek için kullanılmıştır (5,6). Bu testler öznel olduğundan takip değerlendirmelerinde güvenilirlik düşüktür (6,7). Dahası ileri evrelerde kısmi progresyonu ortaya koyamamaktadırlar (8).

Bu bağlamda, spektral alan optik koherens tomografi (SD-OCT), optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ve fundus otofloresans (FAF) dahil olmak üzere çeşitli noninvaziv görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır.

Yapısal görüntüleme yöntemleri, fonksiyonel değerlendirmelerin aksine makûlaya odaklanır ve daha yüksek tekrarlanabilirliğe sahiptir, bu da RP gibi nispeten yavaş ilerleyen bir hastalığın progresyonunu takip etme olanağı sunar. OKTA'nın non-invaziv olması ve üç boyutlu incelemeye imkan tanınması klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır (8).

Çalışmamız, RP hastalarında OKTA'da yüzeyel ve derin kapiller ağ dansiteleri, merkezi fovea kalınlığı (MFK), parafovea ve perifovea kalınlıkları, foveal avasküler zon (FAZ) parametreleri, optik koherens tomografinin (OKT) Enhanced Depth Imaging (EDI) programından yararlanılarak merkezi subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) ile İmage J programı kullanılarak alınan koroidal vasküler indeks (KVI) değerlerini incelemeyi ve bu değerlerin görme keskinliği ile ilişkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Çalışmamızda OKTA'da parafovea ve perifovea kalınlıklarının superior, inferior, nazal ve temporal kadranlardaki değerlerinin RP hastalarındaki dağılımı, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), cinsiyet ve yaş ilişkileri incelenmiştir.

II.GENEL BİLGİLER

II.1. Retinitis Pigmentosa

RP, ilerleyici görme kaybına neden olan, genetik geçişli retinal distrofiler içinde en yaygın grubu oluşturmaktadır. Hastalık ilk olarak 1744 yılında Ovelgun tarafından gece körlüğü olarak tanımlanmış, klinik ve oftalmolojik özellikleri ise 1851'de Helmholtz tarafından tanımlanmıştır. 1857'de Donders hastalığa günümüzde bilinen adını vermiştir. Ancak "retinitis" terimi, inflamatuvar bir süreci çağrıştırırsa da, hastalığın patogenezinde esas olarak inflamasyon değil, genetik mutasyonlara bağlı fotoreseptör ve retina pigment epitel (RPE) dejenerasyonu rol oynamaktadır. Bu nedenle günümüzde "Pigmenter Retinopati" ve "Rod-Kon Distrofisi" gibi patogeneze daha uygun terminolojik karşılıklar kullanılmaktadır.

RP'nin prevalansı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 1/4000 olarak kabul edilmektedir. Küresel düzeyde tahmini 1,5 milyondan fazla bireyin bu hastalıktan etkilendiği öngörülmektedir.

II.2.Kalıtım

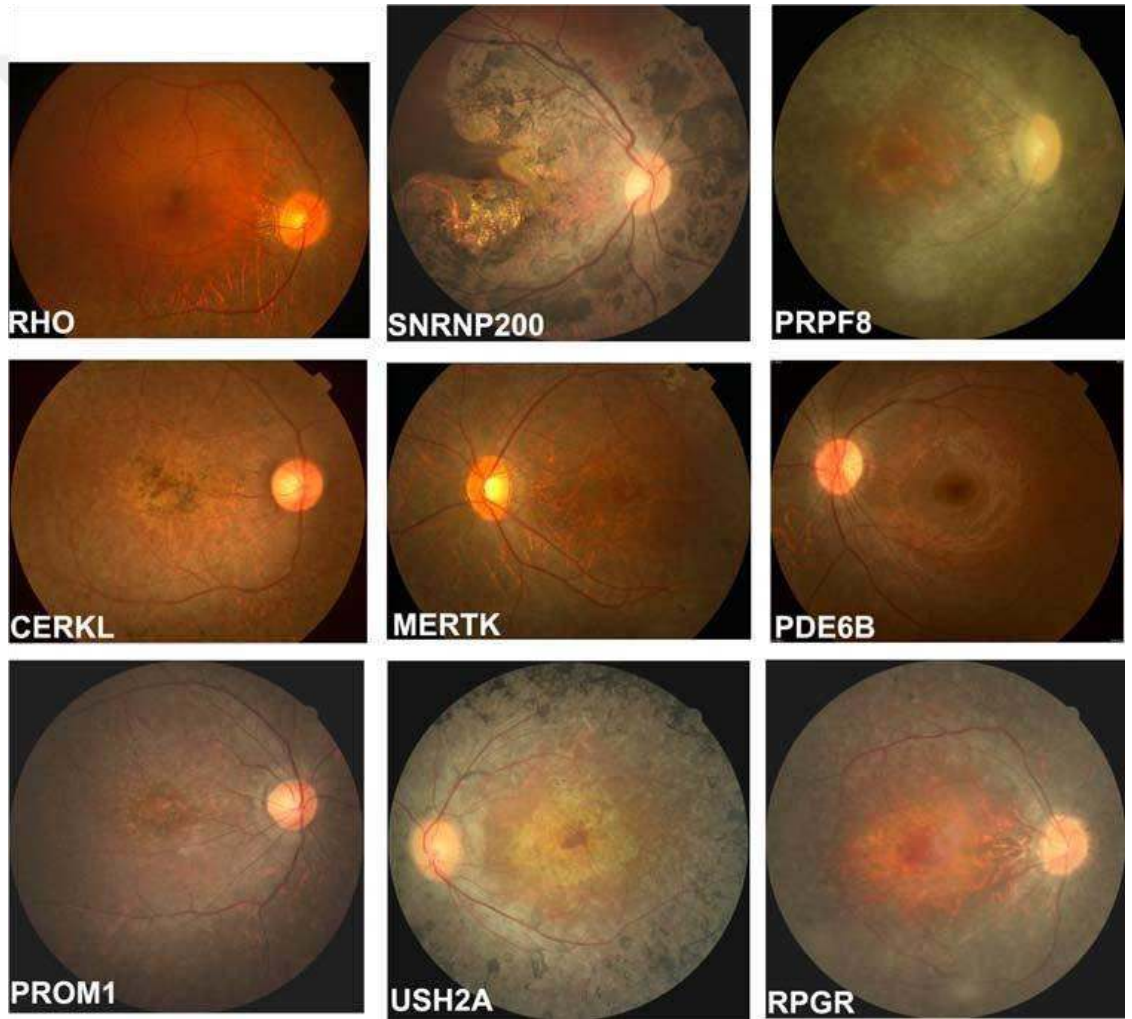
RP; otozomal dominant (%30-40'), otozomal resesif (%50-%60) veya X'e bağlı olarak (%5-%15) aktarılabilen bir grup kalıtsal hastalıktır (9). Nadiren mitokondriyal veya digenik formlar tanımlanmıştır (10,11). Hastalığın kalıtsal modeli ile hastalık belirtileri arasında korelasyon mevcuttur (12). En ağır prezentasyon şekli X'e bağlı form iken en iyi prognoz OD kalıtımında izlenir (13).

RP; sendromik hastalıkların bir bileşeni olarak da karşımıza çıkabilir. Örneğin Usher Sendromu'nda ön planda işitme kaybı görülürken; Bardet-Biedl Sendromu'nda ise obezite, bilişsel bozukluklar, polidaktili, hipogonadizm,

böbrek hastalıkları RP'ye eşlik eder (14,15). Sendromik RP en sık OR kalıtım ve atipik klinik prezentasyonla kendini gösterir. Usher Sendromu'nda RP hastalarında 20 gen ve Bardet-Biedl Sendromu'nda 17 gen ve 1200'den fazla mutasyon saptanmıştır (16).

Nadiren OD soyağacında hastalık aslında OR veya X'e bağlı olabilirken, OR gibi görünen bir soyağacında ise hastalık somatik mozaikizm nedeniyle dominant bir mutasyona bağlı gelişmiş olabilir (17).

Bu nedenle, genetik danışmanlık sürecinde soy ağacı analizi dikkatle yapılmalı ve sistematik mutasyon analizi ile desteklenmelidir.



Şekil 1: Farklı genlerdeki mutasyonlar nedeniyle Retinitis Pigmentosa'lı farklı hastalardaki fundus değişiklikleri. Gen sembolü her fotoğrafın sol alt köşesinde belirtilmiştir (18).

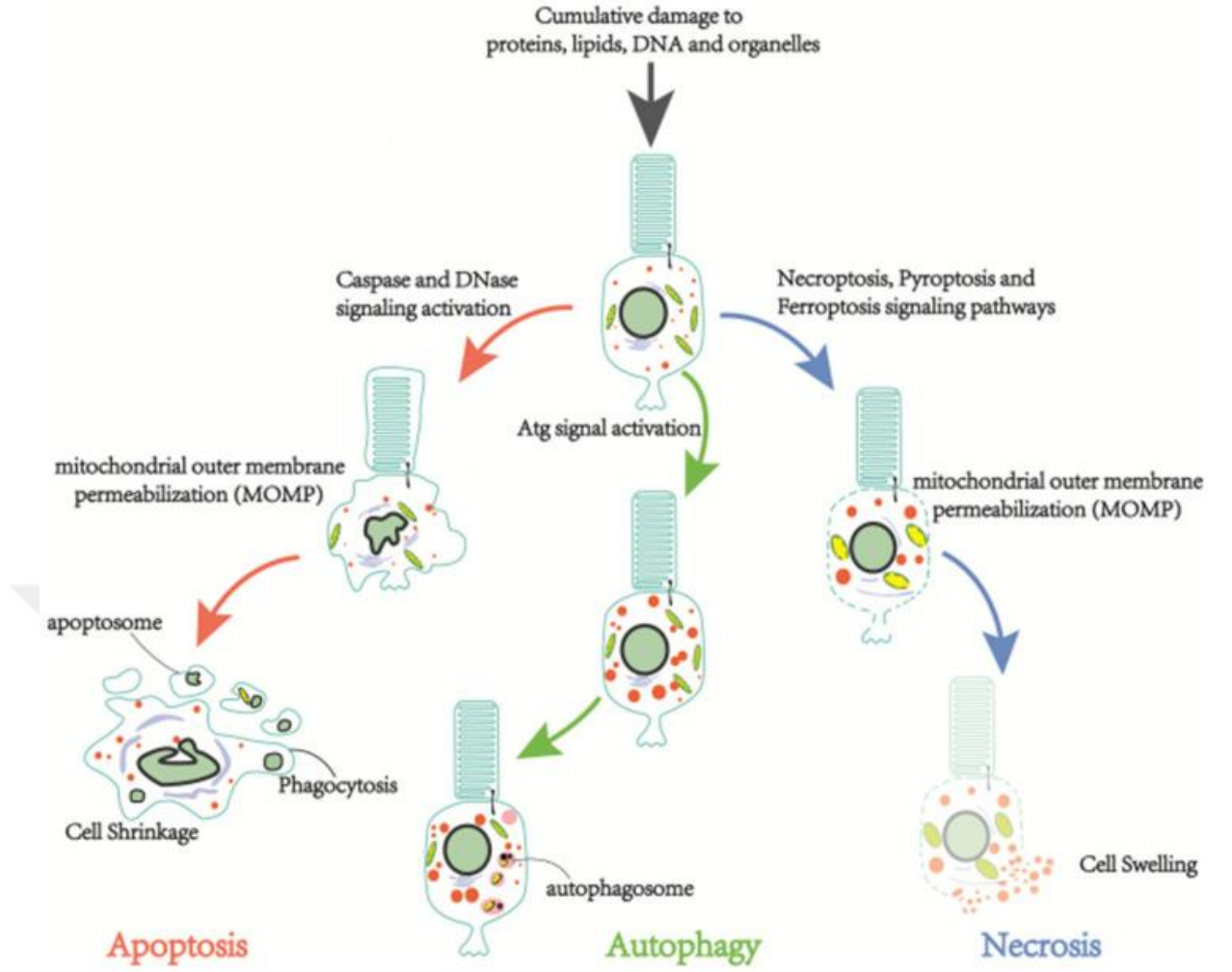
II.3. Patogenez

II.3.1.Fotoreseptör Hücre Ölümü

RP'de görme kaybının nihai nedeni fotoreseptör hücre ölümüdür. Apoptotik, nekrotik ve otofajik sinyallerin düzensiz regülasyonu, fotoreseptör dejenerasyonundan sorumlu temel mekanizmalardır (19) (Şekil 2).

Fotoreseptör hücreleri, apoptoza uğrayan diğer nöronal hücrelerle birlikte organizmanın görsel geri dönüşüm sisteminde yer alır. Post-mitotik özellik gösteren bu hücreler, bölünme veya büyüme yeteneklerini kaybetmiş olmalarına rağmen on yıllar boyunca çeşitli çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak protein, lipid, DNA ve organel hasarlarına maruz kalmaktadır. Çoğu nöronal hücrenin post-mitotik doğası, hücre yaşam süresinin fizyolojik sınırların ötesinde düzenlenmesine olanak tanırken, aynı zamanda anomali gösteren hücre ölümlerine de neden olabilmektedir.

Günümüzde 10'un üzerinde farklı hücre ölümü mekanizması tanımlanmıştır. Hücre ölümü genel olarak kazara hücre ölümü ve düzenlenmiş hücre ölümü olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. RP temel olarak düzenlenmiş hücre ölümü ile ilişkili olup, hastalık sürecinde gözlenen farklı nöronal hücre ölüm tipleri, bunlarla ilişkili sinyal iletim kaskadları, biyokimyasal ve morfolojik belirteçler ile immünolojik sonuçlar çerçevesinde ele alınmaktadır.



Şekil 2: RP'de üç yaygın hücre ölümü tipi. Hücre içi makromoleküllerden gelen hasar sinyalleri sırasıyla nekroz, apoptoz ve otofajiye neden olur.

II.3.2. Apoptoz

Fizyolojik olarak düzenlenmiş hücre ölümü, programlanmış hücre ölümü sürecinden geçer ve bu süreç apoptoz olarak da adlandırılır (20). Fotoreseptör hücre apoptozu; kaspaz-bağımlı ve kaspaz-bağımsız olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır.

Kaspaz protein ailesi, p20 ve p10 alt birimleri içeren enzimlerden oluşur. Apoptotik efektör kaspazlar, hücre membran vezikülasyonu, hücre büzülmesi, apoptotik cisimcik oluşumu ve kromozomal DNA parçalanması gibi apoptoza özgü morfolojik değişikliklerden sorumludur (21). Fonksiyonlarına göre kaspaz ailesi öncü kaspazlar ve efektör kaspazlar olarak iki ana gruba ayrılır.

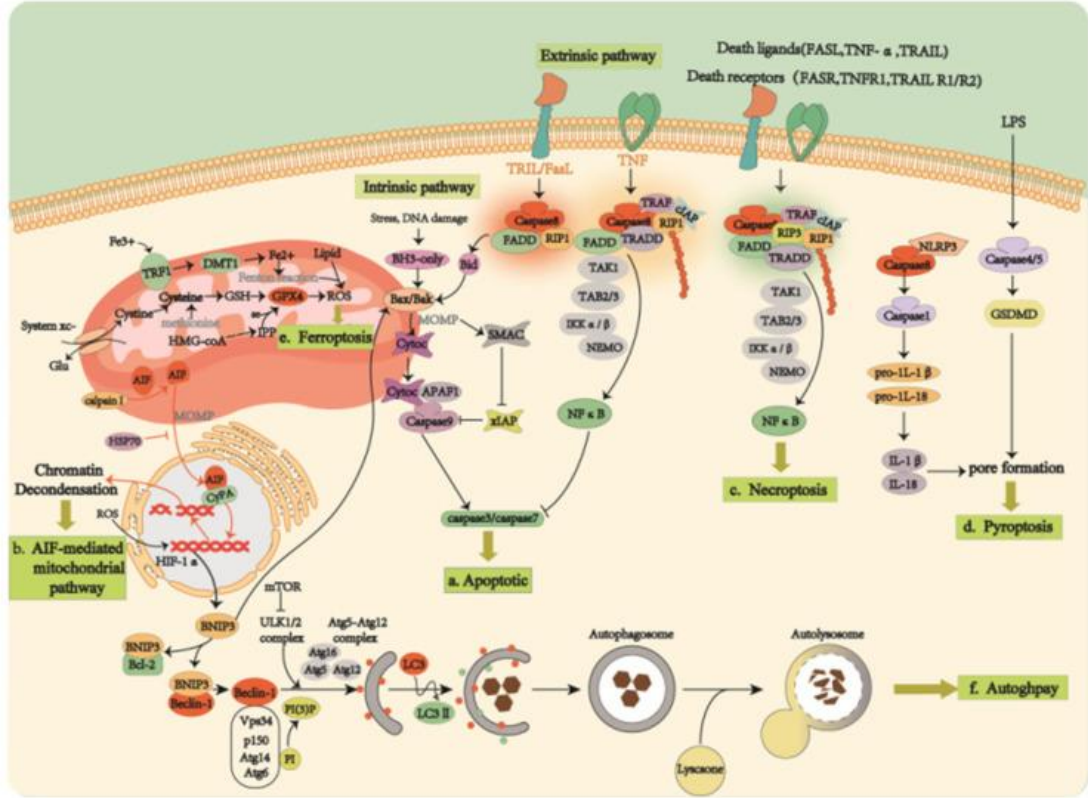
Kısaca, başlatıcı kaspazlar önce çoklu protein komplekslerini aktive eder, ardından aşağı akışta yer alan efektör kaspazları uyararak geniş bir protein substrat yelpazesini parçalar ve böylece apoptozu ve diğer biyolojik süreçleri tetikler. Apoptoz indüksiyonunda rol oynayan dört farklı kaspaz-aktif kompleks tanımlanmıştır (22).

Birinci kompleks, hücre ölümüne neden olan sinyal iletim kompleksi olup hem endojen hem de eksojen yollara katılır (23) (Şekil3). Eksojen apoptotik yol, tümör nekroz faktörünün (TNF) hücre yüzeyindeki TNF reseptör ailesine bağlanmasıyla tetiklenir. Bu etkileşim, bir dizi reaksiyon sonrası kaspaz-8'in aktif hale gelmesini sağlar (24). Aktifleşen kaspaz-8, ya aşağı akıştaki diğer kaspazları doğrudan aktive eder ya da dolaylı reaksiyonlarla mitokondri dışı membran geçirgenliğini artırır. Bu süreç, mitokondriyal proteinlerin ve sitokrom C'nin salınımına yol açar (24).

Bazı çalışmalar, kaspaz-10'un pro-apoptotik özellikler sergilediğini, ayrıca otofajik ve apoptotik yollar aracılığıyla hücre sağkalımını teşvik ettiğini göstermektedir (25).

Buna karşılık, endojen (mitokondriyal) apoptotik yol, hücre içi sinyaller tarafından tetiklenir ve ATP aracılığıyla düzenlenir. Spesifik olarak, serbestleşen sitokrom C'nin apoptotik peptidaz aktive edici faktöre bağlanması, kaspaz-9'u aktive ederek apoptotik veziküllerin (ikinci kompleks) oluşumunu sağlar. Bu süreç, aşağı akış kaspazlarını aktive ederek hücrel proteinlerin yıkımına neden olur (26).

Diğer iki kompleks ise p-53 ile indüklenen ölüm alanı vezikülleri ve inflamatuvar veziküllerdir. Ölüm alanı vezikülleri, endojen mitokondriyal yolda yukarı akış proteini olan kaspaz-2'yi aktive ederken, inflamatuvar veziküller kaspaz-1'i aktive ederek (25).



Şekil 3: Hücre ölüm mekanizmasının şematik diyagramı: (a) kaspaz bağımlı apoptoz; (b) mitokondriyal yol kaspaz bağımsız apoptoz; (c) nekroptoz; (d) piroptoz; (e) ferroptoz; (f) otofaji bağımlı hücre ölümü.

II.3.3.Nekroz

Rod hücre dejenerasyonu olan RP hastalarının elektron mikroskopisi çalışmaları, retina hücrelerinde şişmiş sitoplazma, yırtılmış plazma membranı ve otofajik vakuoller gibi anormal morfolojiyi ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular, retina hücrelerinin ikincil ölümünde apoptotik olmayan mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (28). Nöronal hücre piroptozu, patojenle ilişkili moleküler kalıplar, hasarla ilişkili moleküler kalıplar ve kaspaz ailesi üyelerini seçici olarak aktive eden diğer inflamatuvar sinyallerden kaynaklanabilir. Aktive olan kaspaz proteinleri bir dizi reaksiyon sonrası nihai hücre lizisine yol açan fosfolipidlere bağlanır. Genellikle retina içinde inflamatuvar bir yanıtı neden olur (29) (Şekil 3).

Özetlemek gerekirse, RP'deki bu nekroz tiplerinin her biri henüz iyi anlaşılmamıştır ve bu da potansiyel terapötik hedef keşfi için mekanizmanın altında yatan neden olabilir.

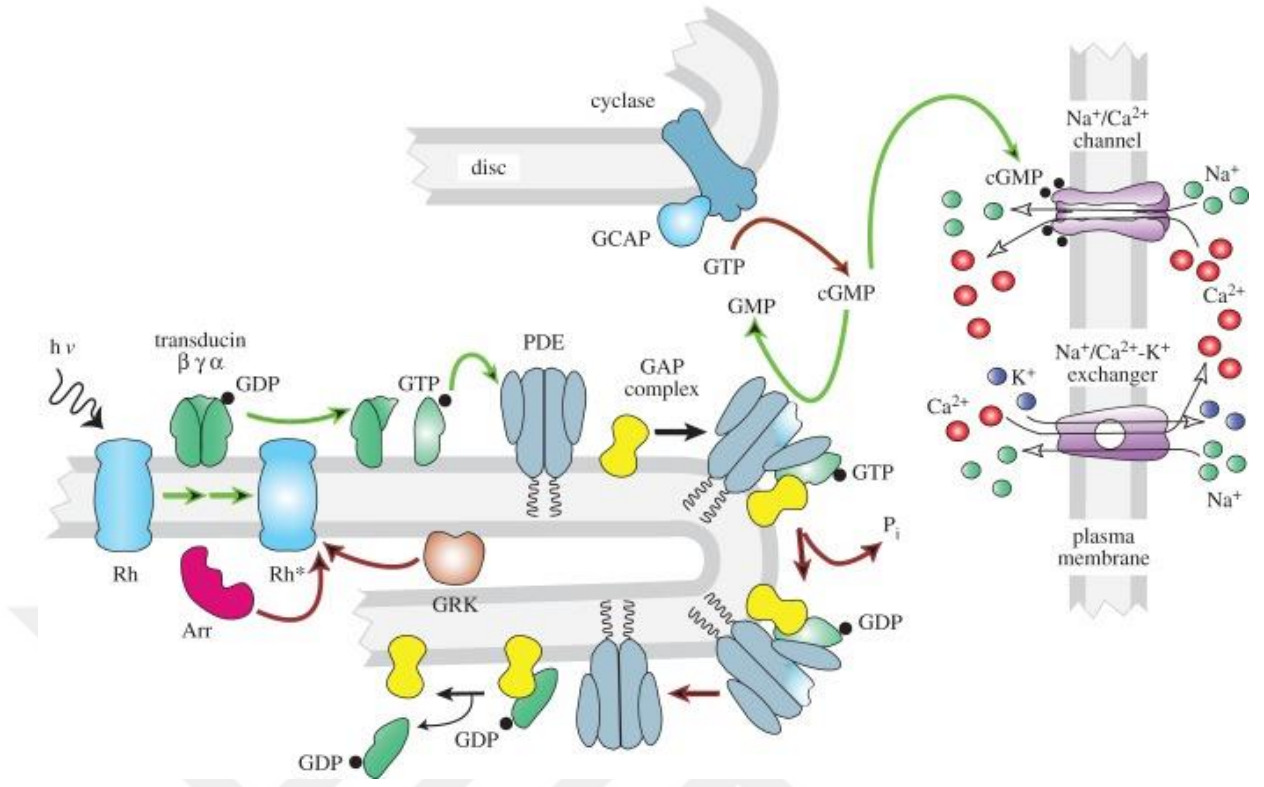
II.3.4.Fototransdüksiyon Kaskadı

Retina nesnelerin, hareketin ve renklerin algılanmasını sağlayan ışık kaynaklı nöronal sinyalizasyon süreçlerinin erken aşamasından sorumludur. Hem opsin hem de rodopsin G proteinine bağlı reseptörlerdir ve hücresel sinyal protein ailesinin üyeleridir.

Loş ışıkta adenosin kapılı katyon kanalları açılır ve sürekli olarak bipolar hücrelere glutamat salarak rod hücreleri depolarize eder; parlak ışıkta rodopsin G proteinlerine etki eder, bu da α alt biriminin ayrıldığı G proteinlerinin aktivasyonu ile birlikte daha sonra cGMP'yi hidrolize eden fosfodiesterazı aktive eder.

Işık uyarımı olmadan, cGMP konsantrasyonu, kanalların kapanması ve rodların hiperpolarize olmasıyla birlikte kademeli olarak azalır. RHO geni rodopsini kodlar; bu nedenle RHO mutasyonunun patojenik olduğuna inanılır ve bu da RP'nin önde gelen nedenlerinden biridir (30).

Endoplazmik retikulumda tutulan katlanmamış veya yanlış katlanmış rodopsin organel stresi oluşturur ve katlanmamış protein tepkisi yolağını aktive eder. Bu yolağın yetersiz aktivasyonu, kaspaz aktivasyonu, Ca^{2+} salınımı ve mitokondriyal sinyalizasyon gibi pro-apoptotik yolların aktivasyonu yoluyla hücre ölümüne neden olur (31). Öte yandan, farklı spektral özelliklere sahip channelrhodopsin proteinlerinin keşfi, benzersiz ışığa duyarlılıkları sayesinde modern biyolojide önemli bir araç haline gelmiştir. Özellikle, optogenetik tekniklerin geliştirilmesi ve hücrelerin ışıkla kontrol edilmesi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (32).



Şekil 4: Fototransdüksiyon kaskadının şematik hali (33) (Rh: rodopsin, Rh*: ışıkla aktive rodopsin, PDE: fosfodiesteraz, RGS complex: GTP hidrolizini sağlayan 3'lü protein kompleks)

II.4.Klinik Bulgular

RP, körlüğe neden olan en yaygın ilerleyici kalıtsal retina dejenerasyonudur. Hastalık, öncelikle rod fotoreseptörlerinin fonksiyon kaybı ile başlamakta, ilerleyen evrelerde koni fotoreseptörlerinin de dejenerasyona uğraması ile karakterize edilmektedir. Hem rod hem de koni fonksiyonu genç yaşta dahi ileri evrelerde ciddi şekilde bozulmuş olabilir. Klinik bulgular arasında gece körlüğü, görme alanında ilerleyici daralma, kademeli olarak azalmış görme keskinliği ve fundusta dejeneratif değişiklik bulunur.

Funduskopik muayenede mumsu-soluk diskler, retinal arterlerin incilmesi ve retina dejenerasyonu gözlenir. Retinal dejenerasyon başlangıçta fundusun midperiferinde meydana gelir ve tipik kemik spekülü şeklinde pigmentasyonla karakterizedir. Kemik spekül pigmentasyonu RP'nin tipik bir belirtisi olarak

tanımlansa da, özellikle hastalığın erken evresinde güçlükle ayırt edilebilen küçük periferik yamalar benzeri değişikliklerle ortaya çıkabilir.

Makula dejenerasyonu genellikle hastalığın geç evresinde görülür ancak OR form RP hastalarında daha sık görülür. Fundus değişikliklerinde değişken ekspresyon; farklı hastalarda farklı nedenlere bağlı olarak, aynı gendeki mutasyonlardan kaynaklanan farklı hastalarda, aynı aileden farklı hastalarda ve hatta nadiren aynı hastanın diğer gözünde bile bulunabilir. RP çoğunlukla tek başına non-sendromik bir form olarak görülürken, küçük bir kısmı diğer oküler patolojilerle veya sistemik hastalıklarla birlikte sendromik bir form olarak da karşımıza çıkabilir.

Erken başlangıçlı RP'nin, Leber'in Konjenital Amorozi ile örtüşen belirti ve semptomlar göstermesi de mümkündür. Bazen erken çocukluk döneminde herhangi bir semptom olmaksızın retinada dejeneratif değişiklikler gözlemlenebilir. Fundus bulguları tanı için yararlı ipuçları sağlarken, ERG genellikle tanıyı doğrulamaya yardımcı olur. OKT ve fundus floresin anjiyografi (FFA) gibi diğer muayene türleri rutin klinik tanı için gerekli olmayabilir.

Başlangıçta midperiferdeki skotomlar zamanla perifere doğru yayılarak genişler ve tünel tipi görmeye neden olur. Koni fotoreseptörlerinin dejenerasyonu ile birlikte santral görme kaybı, hastalığın son evresinde, genellikle altıncı dekat civarında belirgin hale gelir (34). Hastaların büyük bir kısmı 40'lı yaşlara gelindiğinde, görme alanında meydana gelen konsantrik daralma nedeniyle yasal körlük sınırına ulaşmaktadır (18).

RP hastalarında, arka subkapsüler katarakt, miyopi, vitreus bulanıklıkları, arka vitreus dekolmanı, vitreoretinal arayüzey hastalıkları ve kistoid maküla ödemi (KMÖ) yaygın olarak görülen oküler komplikasyonlar arasındadır. Hastaların yaklaşık %3'ünde açık açılı glokom gelişme riski bulunmaktadır. Ayrıca, optik disk drüzeni, RP hastalarında genel popülasyona kıyasla daha sık gözlenmektedir. Bunun yanı sıra, keratokonus ve Coat's benzeri hastalık, RP ile ilişkili olarak ortaya çıkabilen diğer oftalmolojik bulgulardandır (13).



Şekil 5: RP tanılı hastanın renkli fundus fotoğrafı.

Balmumu optik disk, pigmente kemik spekülleri ve damarlarda atenüasyon görülüyor

II.5.Atipik Retinitis Pigmentosa

RP ile ilişkili ya da inkomplet formu olarak ortaya çıkan durumlar atipik RP olarak adlandırılır. Bunlar:

- Koni-basil distrofisi: Farklı koni hücrelerinin başlangıçta etkilenmesi ve ilk semptomun gece görüş bozukluğu değil merkezi görmenin bozulması durumudur.
- RP sine pigmenti: Pigment birikiminin nispeten daha az olduğu ya da hiç olmadığı durumdur. Zaman geçtikçe pigmentasyon oluşabilir.
- Retinitis punctata albescens: Retina periferinde ve özellikle ekvatorunda yoğunluğu artan, sarı-beyaz beneklerin olduğu, arteriollerde atenüasyonun eşlik ettiği durumdur.
- Sektöryel RP: OD kalıtılan, alt kadranların özellikle tutulduğu varyanttır. Yavaş seyirlidir.

RP'ye eşlik eden sendromlar:

Sık Rastlanan Sendromlar

- Usher Sendromu: Tipik RP'nin nörosensöriyel sağırılık ile ilişkili olduğu en sık görülen sendromik formudur. Tüm RP vakalarının yaklaşık %14'ü aslında Usher sendromudur (35).
- Bardet Biedl Sendromu: Obezite, polidaktili, zeka geriliği veya hafif psikomotor hasar tipik RP'ye eşlik eder

Dismorfik Sendromlar

- Cohen Sendromu: RP'ye kısa boy, zeka geriliği, uzun eller ve nötrope ni ile belirli bir yüz dismorfizmi (belirgin üst kesici dişler) eşlik eder. COH1 geni ile ilişkilidir (36).
- Cockayne Sendromu: Cücelik, progeria, zeka geriliği ve ince granüler pigmentli retinopati ile karakterizedir.

Metabolik Hastalıklar

- Abetalipoproteinemi (Bassen Korntzweig Sendromu): İlerleyici ataksi, steatore, plazma lipidlerinde azalma ve bazı vakalarda retinitis punctata albescense benzeyen pigmenter retinopati ile karakterizedir.
- Refsum Hastalığı: Fitamik asit metabolizma bozukluğu ve karakteristik belirgin maküler tutulum pigmenter retinopati ile kendini gösterir.

II.6.Tanısal Testler

RP'nin tanı ve takibinde kullanılan testlerden başlıcaları:

1. Elektoretinografi
2. Optik Koherens Tomografi
3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
4. Fundus Otofloresans

II.6.1 Elektoretinografi

Retinadaki hücreler sürekli olarak elektriksel aktivite sergiler ve bu aktivite gelen uyarılarla değişime uğrar. ERG, görsel uyarılara karşı retinanın iç ve dış katmanlarında oluşan elektriksel yanıt değişimlerini ölçer.

ERG üç ana dalga komponentinden oluşmaktadır;

- 1- Erken negatif a dalgası: Fotoreseptörlerin iç kısmından a dalgasının kenarı oluşur
- 2- a dalgasından sonra gelen pozitif b dalgası: Müller hücreleri ve bipolar hücreler b dalgasından sorumludur.
- 3- Pozitif c dalgası: RPE ve fotoreseptör hücrelerinin dahil olması ile c dalgası oluşmaktadır.
- 4- Latans (implisit zamanı): Uyarının verildiği andan dalganın pik yaptığı ana kadar geçen zamanı ifade eder.

Amplitüd (genlik): Dalganın tepe noktasındaki genlik değeridir. a dalgasının amplitüdü, izoelektrik hat ile dalga tepesi arasındaki mesafe üzerinden belirlenirken; b dalgasının amplitüdü, a ve b dalgalarının tepe noktaları arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanır.

fERG, multifokal ERG (mfERG), pERG. ERG olarak üç şekilde yapılabilir. Uygulama ve değerlendirme kriterleri için uluslararası standartlar ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) tarafından belirlenmiştir (37)

II.6.1.1.Flaş Elektoretinografi

Karanlıkta rod, kombine rod- kon, ossilatuar yanıtı aydınlıkta; kon ve fliker yanıtı olmak üzere 5 farklı kayıt alınmaktadır (38).

RP'de fotoreseptör fonksiyonlarına dair bilgiler sunar. Hastalığın erken dönemlerinde dahi anormal olabilir. Skotopik ve fotopik b dalga amplitüdlerinin azalması ve ileti zamanındaki uzama en önemli bulgulardır.

II.6.1.2. Pattern Elektoretinografi

Uyaranlar bir monitör aracılığıyla hastaya gösterilir, uyaranın rengi devamlı olarak siyah ile beyaz arasında yer değiştirir ve gangliyon hücreleri spesifik olarak uyarılır (39).

Elektrodlar ERG'de olduğu gibi bağlanır fakat pupil dilatasyonu yapılmaz. Refraksiyon kusurunun düzeltilmiş olması gerekmektedir.

Tipik pERG'de başlangıçtan 53 ms sonra görülen pozitif P50 dalgası ile başlangıçtan 93 ms sonra görülen negatif N95 dalgası görülmektedir.

II.6.1.3. Multifokal Elektoretinografi

Retinadaki elektrofizyolojik aktivitenin topografik haritasını çıkarmaktadır.

II.6.2. Optik Koherens Tomografi

OKT, retina tabakalarının yüksek hız ve çözünürlükte kesitsel görüntülerini sağlayabilen, non-invaziv klinik görüntüleme yöntemidir.

Düşük koherensli bir interferometre olan OKT, dokulara yönlendirilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan 820 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma özelliklerini, gecikme süresini ve şiddetini analiz ederek doku ve patolojileri görselleştirir.

Bu sistemin temelinde, ışık kullanarak yüksek hassasiyetli zaman ve mesafe ölçümü yapabilen Michelson interferometresi bulunmaktadır. Cihaz, gönderilen ışığı iki kola ayırarak geri dönen ışık dalgalarını birleştirir. Işının bir

kısmı referans koluna yönlendirilerek, hareketli bir referans ayna tarafından yansıtılırken; diğer kısmı ise örnek koluna yönlendirilerek doku tarafından geri yansıtılır. Geri yansıyan ışınlar, bir ışın ayırıcı tarafından birleştirilip dedektöre iletilerek ölçüm gerçekleştirilir (40).

OKT taramasında, her bir ölçüm ışığı ile tek bir A-scan çizgisi elde edilir. Bu A-scan çizgileri yan yana dizilerek ultrason görüntüsüne benzeyen kesitsel bir B-scan görüntüsü oluşturulur. OKT görüntülerinde reflektivite kavramı kullanılır. Yansıtıcılığı yüksek dokular hiperreflektif iken (gri-beyaz); düşük olan yapılar hiporeflektif (siyah) görünürler (41).

Doğal retina yapısında, arka hyaloid zar ince ve hafif reflektif bir çizgi olarak görünürken, sinir lifi tabakası yüksek reflektiviteye sahiptir. Fotoreseptörler, retina pigment epitelinin üstünde zayıf reflektif bir bant olarak saptanırken, fovea makula merkezinde bir çöküntü şeklinde izlenir. Bruch membranı ve koryokapillaris ise düşük reflektiviteye sahip tek bir bant şeklinde görülmektedir.

Erken evre RP'de eksternal limitan membran (ELM) ve iç segment-dış segment bandı (IS/OS) korunurken, rod hasarına bağlı retinanın midperiferinde bu tabakaların hasarlandığı izlenir. Hastalığın ileri dönemlerinde konların ve RPE'nin de etkilenmesiyle diffüz retina atrofisi oluşurken iç retina tabakalarının daha az hasarlanmasına bağlı foveal çukurluğun korunduğu görülür. Skizis veya maküler ödem oluşumu ile RP'de sık rastlanan epiretinal membran gibi patolojilerin tespitinde OKT oldukça etkilidir (42).

II.6.2.1.Optik Koherens Tomografide Merkezi Fovea Kalınlığı

OKT sistemleri otomatik yazılımları aracılığıyla fovea kalınlığı, ortalama makula kalınlığı, Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) gridine göre ortalama retina kalınlığı ve maküler hacim gibi sayısal değerleri verebilmekte ve önceki ölçümlerle kıyaslama imkânı sunmaktadır. RP

hastalarında OKT’de fotoreseptörlerin iç ve dış kısmında hasarlanma, dış nükleer tabakada incelme ve iç nükleer tabakada kalınlaşma gözlemlenmektedir (43).

II.6.2.2.Enhanced Dept Imaging (EDI) OKT

SD-OKT’ nin bir bileşeni olan bu yöntem koroide odaklanıp in-vivo görüntüler elde etmektedir. EDI ile OKT görüntülemesinde cihaz göze daha yakın konuma getirilir, böylece görüntü edinimi retina yerine koroide odaklanır ve koroidal görüntülemenin kalitesi artar. Koroidi geniş kesitler halinde taraması ve koroid kalınlığının manuel ölçülmesi tekniğin kısıtlılıklarındandır. EDI OKT yaklaşımı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, dejeneratif miyopi ve santral seröz koryoretinopati gibi çeşitli retina hastalıklarında koroidi araştırmak için kullanılmıştır (44).

KVİ, koroid tabakasının damar yapısının değerlendirilmesine yönelik bir parametredir. KVİ, koroidin damar alanı olan luminal alan ile toplam koroidal alan arasındaki oranın hesaplanmasıyla elde edilir.

Bu indeks, EDI OKT görüntüleri kullanılarak analiz edilir ve koroidal damarların ve stromal dokunun oranlarını belirlemeye yardımcı olur. KVİ, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, santral seröz koryoretinopati ve diğer koroidal vasküler hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılabilir.

KVİ, klasik subfoveal koroid kalınlığı ölçümünden farklı olarak koroidin damarsal bileşimini daha ayrıntılı şekilde analiz etme imkânı sunar ve koroidal dolaşımdaki değişiklikleri tespit etmek için önemli bir biyolojik belirteç olarak kabul edilir.

II.6.3.Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

OKTA, hareket kontrast görüntüleme tekniğini kullanarak yüksek çözünürlüklü hacimsel kan akışı bilgilerini saniyeler içinde anjiyografik görüntüler haline getiren non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir.

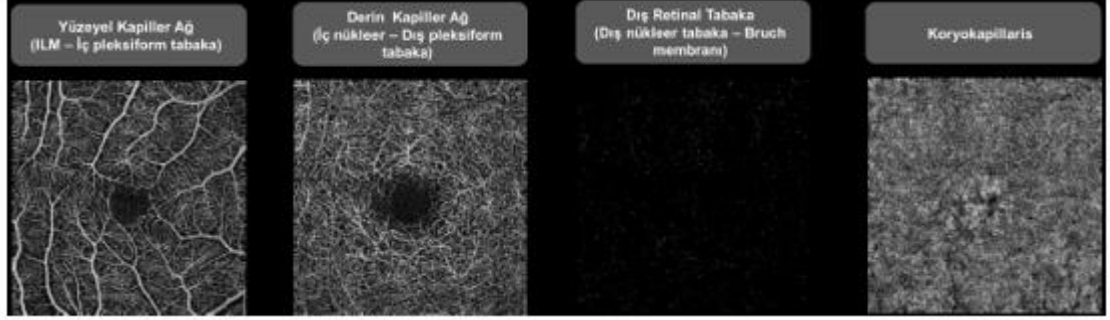
OKTA, dekorrelasyon sinyali (belirli bir kesitte ardışık olarak alınan OKT B-taramaları arasındaki geri saçılan OKT sinyal yoğunluğu veya genişliğindeki farklar) karşılaştırarak kan akışının haritalandırılmasını sağlar. Hastanın baş hareketinden kaynaklanan eksenel genel hareketler elimine edilir, böylece tekrarlanan OKT B-taramaları arasındaki hareket alanları yalnızca retinal kan damarlarında hareket eden eritrositlerin akışını temsil eder (44).

Geleneksel OKT cihazlarının tarama hızları kullanıldığında, görüş alanının daralması, görüntü kalitesinin düşmesi ve tarama süresinin önemli ölçüde artması gibi dezavantajlarla karşılaşılabilir.

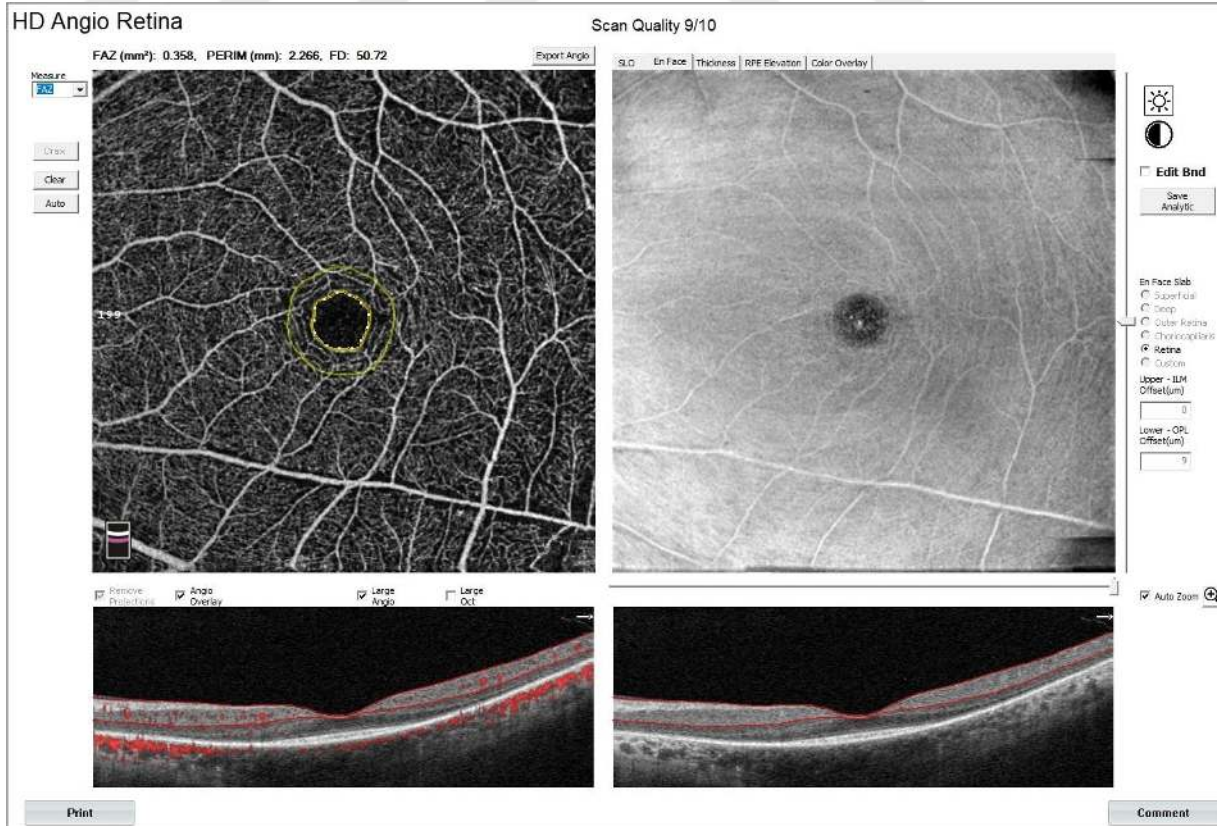
En yaygın olarak kullanılan prototip OKTA sistemi, RTVue XR Avanti spektral domain OKT (SD-OKT) (Optovue, Inc, Fremont, CA) cihazının AngioVue yazılımıdır. Bu sistem, bölünmüş spektrum genlik dekorrelasyon anjiyografi (SSADA) algoritmasını kullanmaktadır. Cihaz, 70.000 A-tarama/sn hızında, yaklaşık 3,0 saniyede, 304 × 304 A-taramadan oluşan hacimsel taramalar elde eder.

Yazılım, 2 × 2 mm, 3 × 3 mm, 6 × 6 mm ve 8 × 8 mm OKT anjiyogramları oluşturma seçeneği sunar ve tam kalınlıklı retinal taramaların otomatik segmentasyonunu gerçekleştirerek, bunları yüzeysel ve derin kapiller pleksuslar, dış retina ve koryokapillaris olarak ayırır. FFA ile görüntüleme yüzeysel kapiller pleksus (YKP) ile sınırlıyken OKTA' da derin kapiller pleksusun (DKP) değerlendirilebilmesi önemli bir avantajdır (45). OKTA, RP hastalarında oküler hemodinamiğin tanısı, prognostik ve belki de terapötik biyobelirteçlerini sağlamada büyük potansiyel gösteren retina ve koroidin mikrodamar yapısının non-invaziv görüntülenmesini ve kantitatif değerlendirmesini mümkün kılmaktadır (46).

YKP, DKP, dış retina ve koryokapillaris olmak üzere dört tabakanın en face görüntüleri **Şekil 6**'da izlenmektedir.(47).



Şekil 6: OKTA'da YKP, DKP, dış retinal tabaka ve koryokapillaris ait damar yapılarının görüntüleri



Şekil 7: OKTA'da FAZ ve ilişkili parametreler

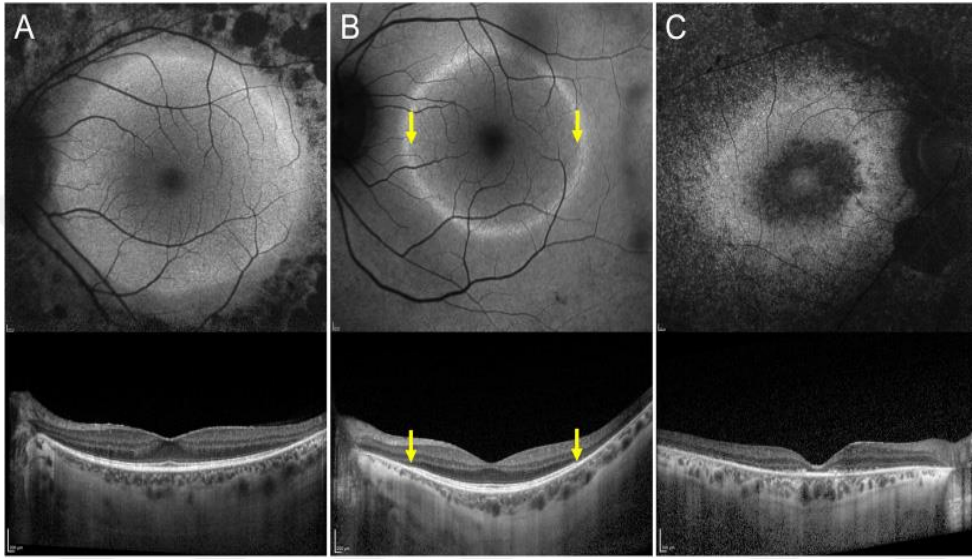
II.6.4.Fundus Otofloresans

Fundus otofloresans görüntüleme, lipofusinin RPE'deki dağılımı hakkında bilgi sağlayarak fotoreseptör hücrelerinin ve RPE'nin in vivo durumunun değerlendirilmesine olanak tanıyan bir tekniktir (48). RP hastalarında anormal otofloresansın farklı paternlerini gösterebilir. Sık bulgulardan biri, parafoveal alanda anormal artmış otofloresan halkadır (49). Bu halkanın, korunmuş ve hasar görmüş retina arasındaki sınırı temsil ettiği düşünülmektedir ve lipofusin gibi RPE'den türetilen floresan materyalin anormal birikiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (50).

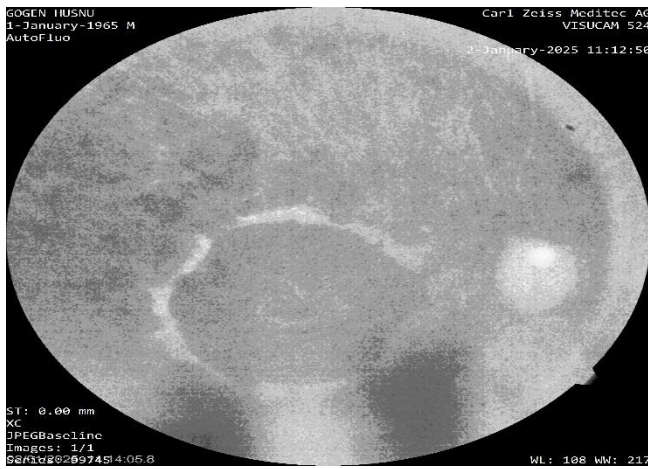
Elipsoid zon (EZ) bandı genellikle bu halkanın dışında görünmez ve elipsoid bölge bandının lateral sınırı ile halkanın iç kenarı arasında yakın bir ilişki vardır; bu da hastalık ilerledikçe merkezi fotoreseptörlerin işlev bozukluğunun dış retinanın yapısında bozulmalara hızla yol açtığını gösterir.

Seri FAF görüntüleme, özellikle görme alanı yapılamayan hastalarda hastalığın ilerlemesini izlemek için etkili bir yöntem olarak kullanılabilir. Hiperfloresan halka ve ERG aracılığıyla değerlendirilen retina fonksiyonu arasında korelasyon görülmektedir.

Şekil 8’de gösterildiği gibi, maküler FAF görüntülemesine dayanan bir RP hasta sınıflandırması önerilmiştir (51)



Şekil 8: A-) halka yok ve korunan retinal otofloresans, B-) belirgin halka ve korunan retinal FAF, C-) foveada artmış/anormal FAF



Şekil 9: RP tanılı hastanın FAF görüntüsünde foveayı çevreleyen artmış otofloresan halka

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2020 – Haziran 2024 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'ne başvuran RP tanısı almış 25 hastanın dosyası ve oftalmolojik patolojisi olmayan, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 25 sağlıklı kişinin dosyası retrospektif olarak tarandı. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

III.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya, 18-50 yaş aralığında olup karakteristik klinik bulgular (gece körlüğü, periferik görme kaybı), fundus muayene özellikleri (bal mumu görünümlü optik disk, kemik spekülleleri, retinal damarların incilmesi) ve ERG'de rod ve kon yanıtlarında silinme olan ve kesin RP tanısı almış bireyler dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Oküler cerrahi öyküsü
- Oküler travma öyküsü
- 18 yaşından küçük hastalar
- Glokom gibi optik sinir hasarı olanlar

- Korneal opasite, katarakt ya da vitreus opasitesi gibi görüntü kalitesini düşürecek hastalığın varlığı
- Nistagmus varlığı, üveit, koroidit, retinit vb. başka göz hastalığının bulunması
- Geçirilmiş optik nörit öyküsü
- 6 Diyoptriden yüksek miyopisi olan hastalar
- Retinopati yapabilecek sistemik hastalık varlığı (Hipertansiyon, Diyabet)

III.2. Oftalmik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun, biyomikroskop ile ön segment ve 90 D Volk lens ile dilatasyonlu fundus muayenesi yapıldı. Canon TX-20 (Canon TX-20P; Tokyo, Japan) air tonometre ile göz içi basınçları, Canon RK-7F2 (Canon USA Inc., Lake Success, NY, USA) ile otorefraksiyon ölçümleri yapıldı. EİDGK refraksiyon tashihi yapılarak ondalık Snellen ile değerlendirildi ve LogMAR'a çevrildi.

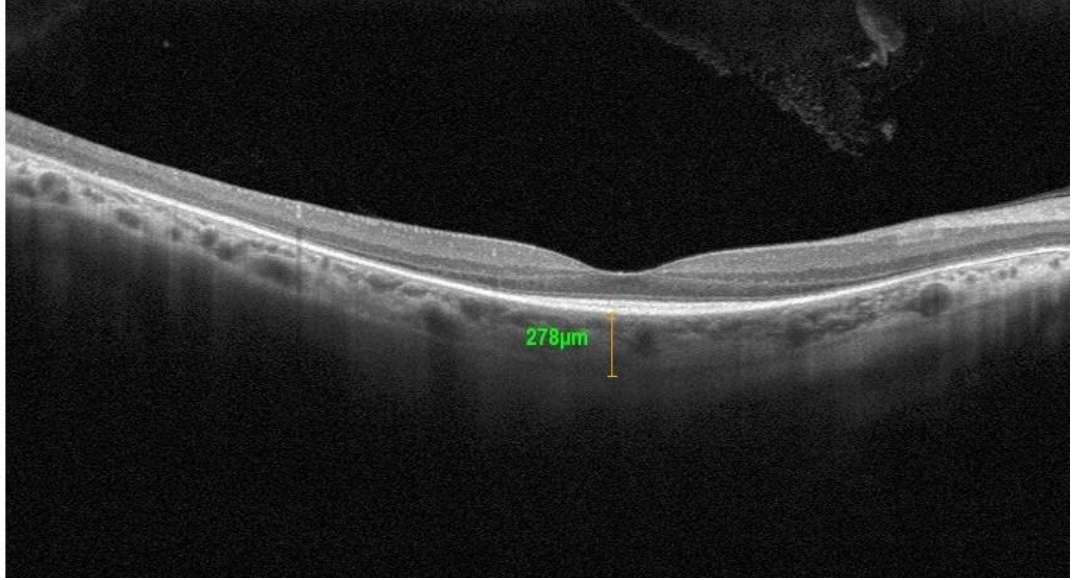
Hastaların retinadaki yapısal değişikliklerini değerlendirmek amacıyla AngioVue, RTVue XR Avanti SD-OKT, (Optovue, Fremont, CA, ABD) cihazı ile OKT ve OKTA görüntüleme yapıldı. Cihazın yazılımında kalite kriteri olarak mevcut bulunan Sinyal gücü indeksi (Signal Strength Index- SSI) kullanıldı. Sinyal gücü düşük olan hastalar (Q4 ve altı) çalışmaya dahil edilmedi.

ETDRS ızgara modeline (1 mm, 3 mm ve 6 mm) uyumlu maküla bölgeleri olan fovea, parafovea ve perifovea kapiller ağlarının damar yoğunluğu (%) ölçümleri kaydedildi. Foveal, parafoveal ve perifoveal alanlardaki her 4 kadranın kalınlığı yazılım tarafından otomatik olarak hesaplandı.

YKP için iç limitan membran ile iç pleksiform tabaka arasındaki alan, DKP için ise iç pleksiform ve dış pleksiform tabaka arasındaki alan referans alınarak, segmentasyon işlemi yazılım tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

FAZ alanı (mm²), perimetre (FAZ çevresi) ve FAZ 300 mikron çevresi damar yoğunluğu (FD, %) ölçümleri otomatik olarak hesaplandı.

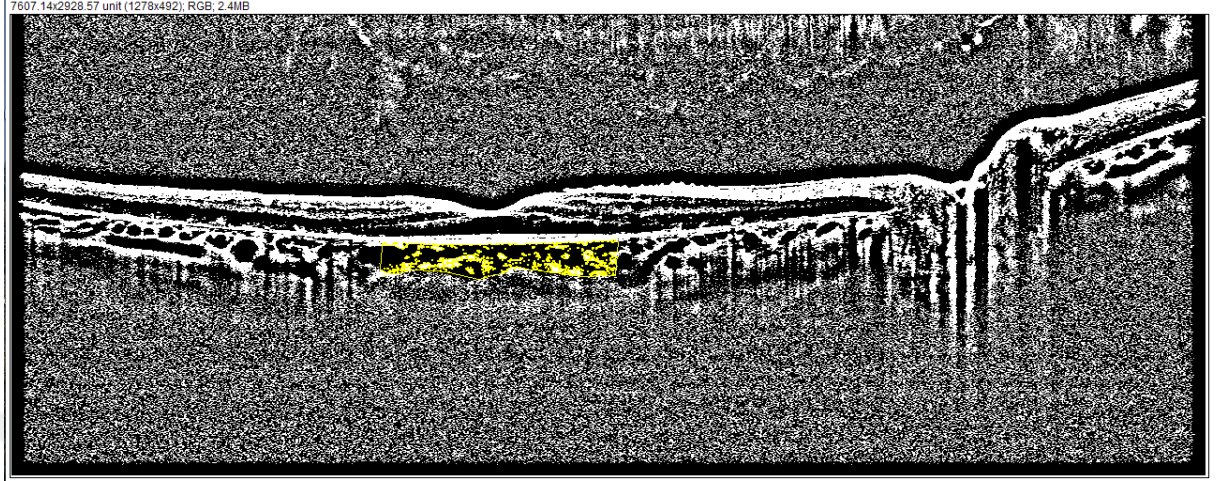
Merkezi SFKK ölçümü için RTVue 100' ün EDI programından faydalanıldı. Cihazın cetvel özelliği kullanılarak SFKK ölçümleri yapıldı. Ölçümler, RPE hiperreflektif bandının sonlandığı nokta ile koroid damarlarının yansımalarının bittiği koroido-skleral birleşim bölgesinin başlangıç noktası arasındaki dikey ekseninde çizgi şeklinde gerçekleştirildi.



Şekil 10: EDI OKT ile SFKK ölçümü

Sonoda ve ark. (52), koroidin stromal alanını luminal alanından ayırmak için yeni bir teknik tanımladılar. Bu yöntem yazılımda görüntüleme binarizasyonu kullanılarak görüntüyü işlemeye dayanmaktadır. Görüntü binarizasyonu, Image J yazılımı ile foveanın altında 3 milimetrelilik bir koroid alanı seçilerek yapılır. Görüntü ölçeği ayarlandıktan sonra yazılımın poligon seçimi kullanılarak üst sınırı retina pigmentli epitelinin alt kenarında ve alt sınırı koroidoskleral bileşkede olan bir alan seçilir (53). Ardından seçilen alanda otomatik lokal eşik tekniği kullanılarak Niblack'ın metoduyla binarizasyon yapılır. İlgili alandaki koyu ve açık piksellerin ortalama ve standart sapmaları

analiz edilir. Koyu piksellere karşılık gelen alan luminal alanı verirken, piksellerin tamamı toplam alanı gösterir (Şekil 11) (52).



Şekil 11: RP tanılı hastanın KVI hesaplanması amacıyla Image J yazılımı kullanılarak binarize edilen EDI-OKT görüntüsü

III.3.İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analiz için SPSS 24 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Numerik veriler aksi vurgulanmadıkça ortalama $\pm$ standart sapma; kategorik veriler sayı (%) olarak ifade edildi. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan bağımsız grupları karşılaştırmak için Independent Sample T testi, uymayanlar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Spearman Korelasyon testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV.BULGULAR

Çalışmaya RP tanılı 25 hastanın 25 gözü ile 25 sağlıklı kontrolün 25 gözü olmak üzere toplam 50 bireyin 50 gözü dahil edildi. RP tanılı hastaların 12'si (%48) kadın 13'ü (%52) erkekti. Kontrol grubunun 12'si (%48) kadın, 13'ü (%52) erkekti. Yaş ortalamaları RP hastalarında $41,44 \pm 17.14$ (18 - 76) yıl iken kontrollerde $39,48 \pm 10,31$ (20 - 61) yıldır. RP ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.627$, $p=1,000$).

RP hastalarındaki ortalama EİDGK LogMAR'a göre $0,38 \pm 0,31$ iken kontrol grubunda $0,00 \pm 0,00$ idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı. **Tablo 1**'de RP ve kontrol grubunun LogMAR cinsinden EİDGK ve demografik verileri sunulmuştur.

Tablo 1: Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve EİDGK dağılımı

	Retinitis Pigmentosa	Kontrol	P
Cinsiyet			
Erkek	13	12	1,000*
Kadın	13	12	
Yaş (yıl)	41.44 ± 17.14	39.48 ± 10.31	0,627**
Görme Keskinliği (LogMAR)	0.38 ± 0.31	0.00 ± 0.00	0,000**
* Ki-Kare			
** T-test			

Hasta ve kontrol grubunun ETDRS ızgara modeli kullanılarak yapılan maküler kalınlık ölçümlerinin dağılımı **Tablo 2'**de verilmiştir. Maküla kalınlık ölçümünde foveal, parafoveal ve perifoveal dört kadranın tamamında RP grubunda anlamlı incelmeye olduğu gözlemlendi (tüm değerler için $p < 0,05$).

Tablo 2: Çalışma gruplarının ortalama maküla kalınlık değerleri

	Retinitis Pigmentosa	Kontrol	p
<u>Maküla Kalınlığı (µm)</u>	ort±SD	ort±SD	
Fovea	218.71 ± 69.31	252.32 ± 15.60	<0,05*
Parafovea	277.36 ± 49.85	326.84 ± 15.51	<0,05**
Superior	279.84 ± 47.10	332.04 ± 16.70	<0,05*
İnferior	276.84 ± 56.77	327.56 ± 15.56	<0,05*
Temporal	262.64 ± 57.84	317.12 ± 15.60	<0,05**
Nazal	289.76 ± 48.14	330.40 ± 14.91	<0,05*
Perifovea	238.32 ± 31.10	285.76 ± 13.84	<0,05*
Superior	236.76 ± 29.96	288.00 ± 14.59	<0,05*
İnferior	236.80 ± 45.26	278.52 ± 13.29	<0,05**
Temporal	218.48 ± 37.11	272.04 ± 12.52	<0,05*
Nazal	258.16 ± 29.81	304.68 ± 17.37	<0,05*
* T-test			
** Mann–Whitney			

Hasta ve kontrol grubunun merkezi SFKK ölçümlerin değerleri **Tablo 3**'te gösterilmektedir. SFKK ölçümlerinde RP grubunda anlamlı incelmeye olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 3: Çalışma gruplarının merkezi subfoveal koroidal kalınlık ölçümlerin değerleri

	Retinitis Pigmentosa	Kontrol	P
	ort±SD	ort±SD	
SFKK	228.68 ± 36.51	266.08 ± 36.96	<0,05*
*T-test			

RP ve kontrol grubu arasındaki OKTA ölçümlerinden alınan, YKP ve DKP damar dansiteleri ile FAZ parametreleri **Tablo 4**'te gösterilmiştir. RP grubunda FAZ FD, YKP ve DKP dansite değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4: Çalışma grupları arasındaki OKTA ölçümlerinden alınan, YKP ve DKP damar dansiteleri ile FAZ parametrelerinin verileri

	Retinitis Pigmentosa	Kontrol	P
FAZ			
Perimetre	2.19 ± 0.89	1.88 ± 0.41	0,060*
Alan (mm ³)	0.34 ± 0.33	0.25 ± 0.12	0,233*
FD	44.05 ± 7.19	55.19 ± 3.67	<0,001**
YKP	43.57 ± 5.47	51.24 ± 3.20	<0,001*
DKP	41.29 ± 5.37	51.83 ± 5.36	<0,001*
*Mann–Whitney			
**T-Test			

RP grubunda EİDGK (LogMAR) ile FAZ parametreleri, YKP ve DKP damar ağ dansiteleri arasındaki ilişki **Tablo 5**'te sunulmuştur. FAZ FD ile EİDGK arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı.

Tablo 5: RP grubunda EİDGK ile FAZ parametreleri, YKP ve DKP damar ağ dansiteleri arasındaki ilişki

	Korelasyon katsayısı (r)	P
FAZ		
Perimetre	-0,134	0,523
Alan (mm ³)	-0,136	0,517
FD	-0,463	0,020
YKP		
	-0,044	0,835
DKP		
	-0,166	0,427

r: Spearman korelasyon katsayısı

Hasta ve kontrol grubunun İmage J programı kullanılarak hesaplanan KVi verileri **Tablo 6**'da sunulmuştur. RP grubunda kontrol grubuna kıyasla KVi istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak saptandı.

Tablo 6: Çalışma gruplarının İmage J programı kullanılarak hesaplanan KVi verileri

	Retinitis Pigmentosa	Kontrol	P
KVi	31.54 ± 7.92	23.74 ± 4.73	<0,001*
Luminal Alan	100.48 ± 26.79	82.52 ± 25.77	0,020*
Total Alan	320.56 ± 48.47	340.96 ± 61.08	0,197*
*T-test			

RP grubunda EİDGK (LogMAR) ile KVi, MFK ve SFKK arasındaki ilişki **Tablo 7**'de sunulmuştur. RP'li grupta EİDGK (LogMAR) değeri ile KVi arasında orta düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. (r : 0,557). Yine RP grubunda LogMAR cinsinden EİDGK ile MFK ve SFKK arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 7: RP grubunda EİDGK (LogMAR) ile KVi, MFK ve SFKK sonuçları arasındaki ilişki

	Korelasyon katsayısı (r)	p
KVi	0,557	0,004
MFK	-0,176	0,401
SFKK	-0,078	0,710

r: Spearman korelasyon katsayısı

V.TARTIŞMA

RP çocukluk çağında başlayan, gittikçe artan görme kaybı ile hayat kalitesini düşüren, gen terapisi ve subretinal implant gibi tedavi alternatiflerinin ortaya çıkmasıyla hakkında daha detaylı bilgiye ihtiyaç olan hastalıktır. En sık görülen herediter fundus distrofisi grubunu oluşturur. Erken dönemde niktalopi gelişmesi ve görme alanı daralmasına rağmen hastalar bu durumu fark edemeyebilirler. Ancak ileri dönemde görme keskinliğinin azalması ilk başvuru şikâyetini oluşturmaktadır. Farklı tedavi alternatifleri geliştirilse de henüz kesin bir tedavi yöntemi yoktur. A ve E vitaminleri, β karoten, lutein gibi takviye edici gıdaların yanında, gen terapileri, kök hücre tedavisi görme keskinliğindeki düşüşün azalmasını sağlamaya yönelik alternatiflerden bazılarıdır. Ülkemizde akraba evliliklerinin nispeten sık olması ve kısıtlı genetik danışmanlık hizmetleri olması sebebiyle herediter hastalıklar önemli bir sağlık problemi nedenidir. Hastalar görme keskinliğindeki düşüş nedeniyle veya özürölük raporu alabilmek için polikliniğe başvurabilmektedirler.

Görme keskinliğindeki düşüşün değerlendirilmesinin hastanın sözel ifadesine bağlı olması durumu objektif sonuçlar veren testleri zorunlu kılmaktadır.

RP ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalarda genellikle patogenezdaki fotoreseptör hücre harabiyeti, hastalıktan sorumlu genler ve yeni nesil tedavi yöntemleri üzerine olmuştur (54). Yaptığımız çalışmada OKTA parametreleri, KVI hesaplanması ve fundus fotoğraflanmasıyla ileride RP'deki bugüne dek bilinen bilgilere eklemeler yapmayı, hastalığın takip ve tedavisinde yeni gelişmelere katkı vermeyi amaçladık.

Çalışmamızda merkezi, perifoveal ve parafoveal retina kalınlığını, subfoveal koroid kalınlığını, YKP ve DKP ağı dansiteleri, FAZ parametrelerini ve koroidal vasküler indeksi inceledik. Elde edilen sonuçları kontrol grubuyla kıyaslayarak parametrelerin arasında korelasyon olup olmadığını inceledik.

Çalışmamıza benzer çalışmalarda yaş ortalaması 23 ile 55 yıl aralığında değişmekte olup birçok çalışmada yaş ortalaması 45 yılın üzerindedir (55–58). Literatürdeki benzer çalışmaların ortalama EİDGK'sı 0.83 ± 0.11 LogMAR arasında olup, bizim çalışmamızdaki veriler bildirilen çalışmalara göre benzerdi (56,57,59,60).

RP hastalarında; KMÖ, epiretinal membran ve maküler atrofi gelişebilir ve OKT bu patolojilerin incelenmesinde kabul görmüş bir yöntemdir (61,62). RP üzerine yapılan birkaç çalışmada OKT'nin KMÖ tanı ve takibinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (63–65). Son yıllarda OKT teknolojisindeki gelişmelerle birlikte yüksek hız ve çözünürlük sayesinde retinal patolojiler çok ayrıntılı gösterilmeye başlanmıştır (66,67).

Çalışmamızda ETDRS ızgara modeli kullanılarak merkezi fovea kalınlığı, parafoveal ve perifoveal dört kadranda maküla kalınlıklarını inceledik. Tüm kadrarlarda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla maküla kalınlığının anlamlı olarak incelendiğini belirledik. Lupo ve ark. (68) 59 hastanın 118 gözünün dahil edildiği çalışmada hastaları OKT'deki maküla paternine göre dört gruba ayırmıştır. 36 gözün dahil edildiği birinci grupta yaş ortalaması 33.5 ± 7.4 yıl olup OKT'de herhangi bir şekilde maküla kalınlığı değişimi saptanmadı. Birinci grupta EİDGK ortalama 0.95 ± 0.07 ve ortalama MFK 256.3 ± 9.14 μm ölçülmüştür. İkinci ve üçüncü grupta ise OKT'de vitreomaküler traksiyon ve maküler ödem gibi ek patolojileri olan hastalar bulunmaktadır. 28 gözün incelendiği, OKT'de makülada incelmeleri bulunan dördüncü grupta yaş ortalaması 52.1 ± 13.6 ; EİDGK 0.36 ± 0.15 ve ortalama MFK 174.2 ± 24.4 μm olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda ilerleyen yaşlarda retinada incelmelerin daha sık izlendiği ve bu durumun görme keskinliğinde düşüş ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda RP grubunun yaş ortalaması, EİDGK ve MFK değerleri; Lupo ve ark.'nın çalışmasındaki birinci grup verileri ile benzerlik göstermektedir. Aizawa ve ark. (59) 163 RP tanılı hastada ortalama MFK'yı 248.2 μm olarak belirleyip, IS/OS bandını baz alarak hastaları 3 kategoriye ayırmıştır. IS/OS bandının sağlıklı olduğu gözlerde, anormal ya da hiç saptanamayan gözlerle kıyasla EİDGK'nin daha yüksek, MFK'nin ise daha kalın olduğunu belirtmişlerdir. Kim ve ark. (69) MFK'sı azalmış hastalarda fotoreseptör yoğunluğunun azaldığını ve IS/OS bandından

bağımsız olarak EİDGK'nın azaldığını belirtmişlerdir. Bu çalışmalar, bizim çalışmamızdaki sonuçları destekler nitelikte sağlıklı kontrol grubuna göre tüm kadranslarda makula kalınlıklarının istatistiksel olarak anlamlı derecede incelendiğini göstermişlerdir. Ayrıca bizim çalışmamızda RP grubu içinde EİDGK ile MFK arasında bir korelasyon saptamadık. Bunun sebebi olarak bahsi geçen çalışmalara kıyasla hasta grubumuzun ortalama MFK'sının belirgin kalın olması ve görüntüleme kalitesinin yüksek tutulması amacıyla ileri evre RP'li hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olduğunu düşünüyoruz.

EDI-OKT özellikle koroid tabakasını daha ayrıntılı görüntülemek için kullanılan bir OKT tekniğidir. Standart OKT'den farklı olarak, ışık kaynağının ve dedektörün konumlarıyla oynayarak koroid tabakası daha net ve derinlemesine görüntülenir. Gelişmiş derinlik görüntüleme olan EDI, klinik uygulamada yakın zamanda tanıtılan gelişmiş bir OKT teknolojisidir ve koroidin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesine ve bazı anatomik özelliklerinin kantifikasyonuna imkan tanır (70,71). EDI ile OKT görüntülemesi göze daha yakın yerleştirilir, böylece görüntü edinimi retina yerine koroide odaklanır ve koroidal görüntülemenin kalitesi artar (72). Son yıllarda, EDI-OKT yaklaşımı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (73), dejeneratif miyopi (74) ve santral seröz koryoretinopati (75) gibi çeşitli retina hastalıklarında koroidi araştırmak için kullanılmıştır. RP hastalarında retina ve koroidin debisi ile akım hızında azalma meydana gelip kan volümünde de değişiklikler olmaktadır (76,77). Debinin azalması durumu zamanla koryokapillariste incelmeye ve atrofiye sebep olmaktadır (78,79).

Bizim çalışmamızda EDI-OKT görüntüleri kullanılarak retina segmentinde uygulamanın içerdiği cetvel yardımıyla merkezi SFKK'yı ölçtük. RP grubunda kontrol grubuna kıyasla SFKK'nın istatistiksel açıdan anlamlı olarak incelendiğini belirledik. Ancak SFKK ile EİDGK arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Ayton ve ark.(80) RP tanılı 42 hastada sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında SFKK'da anlamlı incelmeye olduğunu belirtmişlerdir. Dhoot ve ark. (81) 21 hastada, Adhi ve ark. (82) 11 hastanın 14 gözünde SFKK'da kontrol grubuna kıyasla anlamlı incelmeye olduğunu tespit etmişlerdir. Sodi ve ark. (72) çalışmaya 39 RP hastasını dahil ederken RP grubunda, ortalama SFKK'yı belirleyip kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı incelmeye olduğunu

belirtmişlerdir. Ancak kontrol grubunda SFKK'nın, makula kalınlığı veya görme keskinliği ile bir korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir. Dhoot ve ark. (81) İle Yoon ve ark. (83) da benzer şekilde SFKK ile EİDGK arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir.

Diğer yazarların aksine, Chhablani ve ark. (84) RP'li hastalarda SFKK'da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmazken, Tan ve ark. (85) kontrol grubuna göre SFKK'da bir artış saptadılar. Yazarlar bu bulguları araştırmalarının kesitsel doğasına ve koroidal vasküler akımla ilgili veri eksikliğine bağlayarak, yalnızca yapısal özelliklerden ziyade koroidal vaskülarizasyonu değerlendirecek bir parametreye ihtiyaç olduğunu iddia ettiler. Bu durum koroidal vasküler indeksin hesaplanarak akım değişimi ölçmenin gerekliliğini doğrumuştur. RP'de koroidal incelmeyi açıklayan olası hipotez, muhtemelen büyüme faktörlerinin salgılanması yoluyla koroidin fonksiyonlarını destekleyen RPE'nin besleyici rolüdür (86,87). Bu nedenle, RP'de retina dejenerasyonu koroid atrofisini uyarabilir veya koroid değişiklikleri dış retinanın atrofisini kötüleştirebilir.

Bu çalışmaların büyük çoğunluğu, bizim çalışmamızdaki sonuçları destekler nitelikte sağlıklı kontrol grubuna göre SFKK'nın istatistiksel olarak anlamlı derecede incelindiğini ve SFKK ile EİDGK arasında korelasyon olmadığını göstermişlerdir. Bunun nedeni bazı hastalarda koroid sınırlarının zor tespit edilmesi veya hastalığın ileri evrelerinde bile nispeten merkezi görmenin korunması olabilir.

Görüntüleme teknolojisindeki son gelişmeler sayesinde OKTA, RP hastalarında oküler hemodinamiğin tanısal, prognostik ve terapötik biyobelirteçlerini sağlamada büyük potansiyel gösteren retina ve koroidin mikrodamar yapısının non-invaziv görüntülenmesini ve kantitatif değerlendirmesini mümkün kılmaktadır (88). FFA ile kıyaslandığında DKP ve koryokapillaris de görüntülenmesi önemli bir avantajdır.

Ayrıca FFA invazivdir ve intravenöz enjeksiyon ihtiyacı ve boya sızıntısı olasılığı nedeniyle hepatik, renal veya alerjik komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir (89). OKT, geçmişte RP'yi değerlendirmek için kullanılmış olup foveal kalınlıkta azalma, fotoreseptör iç/dış segment (IS/OS) bağlantısının

kesintiye uğraması ve koroid kalınlığında önemli ölçüde azalma ortaya çıkarmıştır (90,91).

OKT yapısal değişiklikleri görme bozukluğuyla ilişkilidir (92). Bu görüntüleme bulguları yararlı olsa da OKT, RP'nin progresyonu sırasında mikrovasküler değişikliklerin görüntülenmesi yeteneğine sahip değildir.

OKTA hem retina hem de koroid vasküler katmanlarının yüksek çözünürlüklü retina görüntülerinin hızlı ve non-invaziv bir şekilde elde edilmesini sağlayan yeni bir teknolojik gelişmedir (93). YKP, DKP ve koryokapillaris ayırt etme avantajlarıyla OKTA, RP dahil olmak üzere birçok kalıtsal retina distrofisinin vasküler anormalliklerinin erken tespitinde ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (94). Toto ve ark. (95) hem YKP hem de DKP damar dansitelerinin kontrollerle karşılaştırıldığında orta ve özellikle geç evre RP'de önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Sugahara ve ark. (96) 110 RP tanılı hasta ve 32 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmada, RP grubunda kontrol grubuna kıyasla YKP ve DKP'de anlamlı incelmeye; FAZ alanında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptadı. Battaglia ve ark. (97) 16 hastanın 32 gözünü dahil ettiği çalışmada YKP ve DKP damar ağ dansitelerinde, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir incelmeye olduğunu ortaya koydu. Aynı zamanda DKP seviyesinde FAZ alanının arttığını, YKP seviyesinde ise FAZ alanında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise RP grubunda YKP ve DKP ağ dansitesinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı incelmeye tespit ettik. Ancak EİDGK ile YKP ve DKP dansiteleri arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Yine RP grubunda FAZ alanında ve perimetrede kontrollere kıyasla artış olduğunu, ancak bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını saptarken, FAZ FD'de ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit ettik. FAZ FD verilerinde EİDGK ile negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon olduğunu bulduk. Perimetri ve FAZ alanı verilerinde ise EİDGK ile korelasyon olmadığını tespit ettik. Benzer olarak Battaglia ve ark. (97) çalışmasında RP grubunda DKP seviyesinde FAZ alanının arttığını ancak YKP seviyesinde FAZ alanında belirgin bir fark olmadığını saptamışlardır.

Farklı tipteki OKTA cihazlarıyla gösterildiği gibi, RP'li hastaların gözlerinde maküler vasküler yoğunlukta bir azalma olduğu doğrulanmıştır (98). Attaallah ve ark. (99) OKTA'da incelenen tüm katmanlarda maküler mikrovasküler yoğunlukta bir azalmanın yanı sıra EZ bozulması ve FAZ çevresinde genişleme gibi maküler yapısal değişiklikler olduğunu göstermiştir. Ancak, FAZ alanıyla ilgili bulgular tartışmalıdır. Parodi ve ark. (97) FAZ alanının RP hastalarında yalnızca DKP seviyesinde önemli ölçüde arttığını buldu. Bunun aksine Koyanagi ve ark. (100) erken evrelerde nispeten korunurken, geç evrelerde ise YKP seviyesinde FAZ alanının önemli ölçüde genişlediğini buldu. Nicel OKTA parametreleri, RP'li hastalarda retinal vasküler anormallikleri belirlemeye yardımcı olur. OKTA biyobelirteçleri kullanılarak geometrik vasküler özelliklerin ölçülmesi, hastalık aktivitesini ve yeni tedavi yöntemlerinin etkinliğini izlemek için yararlı bir araç olabilir. Oküler kan akışındaki azalma, RP'nin ilerlemesinde katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilmiştir. Histopatolojik çalışmalar, RP'nin retina damarlarının zayıflaması ve sklerozu ile karakterize olduğunu göstermiştir. Damarların zayıflamasının, öncelikle hasarlı retinanın enerji ihtiyacının azalmasının bir sonucu olduğu ve bunun oksijen tüketiminde bir azalmaya yol açarak oksijen konsantrasyonunun artmasına ve sonunda retina damarlarının daralmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (51).

Koroidal kan akımının ölçüldüğü bazı çalışmalar, hastalığın ilerlemesiyle doğru orantılı bir şekilde akımda nitel ve nicel bir azalma ile hemodinamide önemli bir değişiklik olduğunu göstermektedir (101,102). Bu akım değişikliklerinin hastalığın histopatolojik değişikliklerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya koroidal değişikliklerin retinal bulguların öncülü olup olmadığı hala açıklığa kavuşturulması gereken bir konudur. Özellikle fareler, sıçanlar ve Habeş kedileri üzerinde RP hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, fototoksisiteye yanıt olarak koroidal dolaşımda azalma ve ardından koni hücrelerinin ölümüne (103), koroidal vazokonstriksiyona veya koroidal akımın azalmasına yol açan plazma endotelin-1'de artış (104) ve koroidin kılcıl damarlarının ilerleyici kaybını (105,106) göstermektedir. Bu gözlemler

Langham ve ark. (101) tarafından insanlarda da doğrulandı. Çalışmalarında oküler hemodinamiğin değişip değişmediğini ve bu değişikliklerin görme kaybıyla ilişkili olup olmadığını belirlemek için toplam kan akımını belirlemek amacıyla oftalmik arter basıncını ve pulsatil oküler kan akımını değerlendirdiler. Kısmi düzeyde koroidal iskeminin bile RP'li hastalarda görme kaybı ve pigmentli hücrelerin dejenerasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu sonucuna vardılar.

OKT ölçümlerinde koroidal yapılara doğru sinyalde kademeli bir azalma olması durumu hassasiyetin ve çözünürlüğünün sıfır gecikme noktasından uzaklaşmasıyla sonuçlanır. Dalga boyuna bağlı ışık saçılması, alt retina katmanlarından gelen bilgilerdeki sinyalin azalmasına neden olur. Koroidin optimal görüntülenmesi, taramanın hastanın gözüne daha yakın olduğu ve daha derin retina katmanlarını ve koroidin sıfır gecikme noktasına daha yakın olduğunu gösteren ters bir görüntü elde etmek için geliştirilmiş derinlik görüntüleme olan EDI teknolojisi ile mümkündür. EDI, koroidden skleranın iç kısımlarına kadar geliştirilmiş ve yüksek çözünürlüklü bir görüntüsünü sağlar (70,71). Koroid; bağ dokusu, melanositler, sinirler, kan damarları ve stromadan oluşur. Koryokapillaris en içteki katmandır ve dış retina katmanlarına vasküler destek sağlar. Sattler katmanı küçük ve orta çaplı koroidal damarlardan oluşan ara katmandır ve Haller katmanı büyük çaplı koroidal damarlardan oluşan en dıştaki katmandır. Koroidin vasküler yapısının baskın olduğu göz önüne alındığında; akımın, vasküler dağılımın ve anatomik yapıyı incelemenin temel olduğu anlaşılmaktadır (53). Agrawal ve ark. (107) KVİ'nin SFKK'ya kıyasla daha yüksek güvenilirliği olduğunu belirtmişlerdir. Luminal alan ile toplam koroidal alan arasındaki oran KVİ'yi bulmamızı sağlar. Tan ve ark. (85) parametre olarak KVİ ve SFKK kullanarak RP'li hastalarda koroidal yapısal değişiklikleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışma yürütmüştür. RP'li gözlerde KVİ'de bir azalma gözlemlemişlerdir. Wei ve ark. (108) retina distrofisi olan 26 hastada (RP'li 17 hasta) ve 32 sağlıklı bireyde benzer sonuç bildirdiler. Bu yazarlar, RP'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bir ortalama KVİ buldular.

Iovino ve ark. (109) KMÖ ile ilişkili RP'li hastaların değerlendirilmesinde SFKK, MFK ve KVİ'yi değerlendirdi. Çalışmaya RP'li toplam 159 hasta dahil

edildi, 67 hastada KMÖ vardı ve 92 hastada yoktu. KMÖ'lü hastalarda daha düşük KVI ve daha yüksek SFKK bildirdiler. Bu sonuçlar, KMÖ etiyolojisinde koroidin rolünü doğrulamakta ve KVI'nin RP'de hasarın daha güvenilir bir belirteç olarak kullanılmasını ön plana çıkarmaktadır. RP'deki KVI azalması Shen ve ark. (110) tarafından da doğrulandı. RP hastalarında foveal, parafoveal ve perifoveal bölgelerdeki orta ve büyük koroidal damarların koryokapillaris yapısında defekt ile KVI'de düşüş saptadılar ve iki parametre arasında pozitif bir korelasyon buldular. KVI ile görme keskinliği arasında hiçbir korelasyon bulamadılar.

Çetin ve ark. (111) RP'li hastalarda KVI'yi; EZ hasarlanması, dış limitan membranın kesintiye uğraması, iç retina katmanlarının düzensizliği (DRIL) ve epiretinal membranlar gibi diğer retinal hasarlarla ilişkilendirmiştir. Sonuçlar, dış retinadaki değişimler ile KVI arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, DRIL veya EZ kesintilerinin varlığında KVI'de bir artış olduğunu göstermiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak, KVI'de artış olmasına rağmen SFKK'da değişiklik bulamamış ancak peripapiller alanda koroidal kalınlıkta bir artış bulmuşlardır. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak, KVI ile görme keskinliği arasında bir korelasyon belirtmemişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak, RP grubunda KVI ölçümünde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptadık. Ayrıca RP grubunda KVI ile EİDGK arasında anlamlı ve orta düzeyde pozitif yönde bir korelasyon tespit ettik. Çalışmamızda görüntü kalitesinin güvenilirliği açısından ileri evre RP'li hastaların dahil edilmemesi, analiz edilen bölgenin yalnızca subfoveal alan olmasının da elde ettiğimiz sonuçta pay sahibi olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca erken dönemde fotoreseptör kaybı sonrası, oksijen tüketimi azaldıkça koroid damar yapısında reaktif vazodilatasyon olabilir. Bazı RP formlarında subklinik inflamasyon, vasküler geçirgenlikte artış veya vasküler remodeling görülebilir. Azalan metabolik talep sonrası damar yapılarında göreceli olarak stromaya göre artış görülebilir. Çetin ve ark. (111) çalışmasında olduğu gibi DRIL ve EZ düzensizliğinin de sonuçları etkilediğini öngörüyoruz. KVI, yalnızca damar/stroma oranını verir; mutlak damar alanının artması değil, stromal azalmanın baskın olduğu durumlarda da KVI artabilir.

Total koroid incelse bile, eğer stromal yapı daha fazla azalıyorsa KVI'de artış görülebilir. Örneklem büyüklüğünün de sonuçları etkileyebileceği düşünüldüğünde; katılımcı sayısının artması ve ileri evre RP hastalarının da dahil edilmesiyle birlikte ileride yapılacak çalışmalar KVI'nin, RP'li hastalarda retinal ve koroidal yapısal değişiklikleri öngörmesini bekliyoruz. KVI ile EİDGK arasındaki saptadığımız pozitif korelasyonu erken dönemde EZ hasarının ve koryokapillarıdaki atrofisinin sınırlı olması ile ilişkilendirdik. Çünkü RP'de evre ilerledikçe koroid atrofisi ve EZ hasarının artması ve EİDGK'de düşüş beklenen bulgulardır. Bu durum EİDGK'nin azalması ile KVI'nin düşmesi arasında korelasyon olduğunu doğrulamaktadır. KVI artışının telafi edici bir mekanizma olarak mı yoksa retinal değişikliklerin bir sonucu olarak mı görüldüğü ise henüz belirsizdir (111).

VI.SONUÇLAR

1. Maküla kalınlığının RP grubunda tüm kadranlarda incelendiği tespit edilmiştir. Bu incelmeye fotoreseptör hasarı sonrası oluşan iç retina tabakalarındaki kayıp neden olmaktadır.
2. MFK ile EİDGK arasından anlamlı korelasyon saptanmadı. Bunun nedeni, hasta grubunun ortalama MFK değerinin yüksek olması ile ileri evre hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir.
3. OKTA ölçümlerinde, RP grubunda YKP ve DKP damar ağ dansitelerinde anlamlı azalma tespit ettik. Ancak bu azalma EİDGK ile ilişkili değildi.
4. RP grubunda FAZ parametrelerinden; FAZ alanında genişleme ve FAZ perimetredeki artış istatistiksel olarak anlamlı olmazken, FAZ FD'deki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu durum ileri evre hastalarda dahi maküla ve merkezi görmenin nispeten korunmasıyla ilişkili olabilir.
5. FAZ FD ile EİDGK negatif yönde korelasyon göstermektedir.
6. FAZ parametrelerindeki değişim ve damar ağ yoğunluğundaki azalma RP'de vasküler hasarın belirteci olabilir.

7. Merkezi SFKK, RP grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak incelirken, SFKK ile EİDGK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
8. RP hastalarında SFKK ile EİDGK arasında ilişki olmamasının nedenini ileri evrelerde bile nispeten merkezi görmenin korunması ve bazı hastalarda koroid sınırlarının net belirlenememesi olabilir.
9. RP grubunda KVI artışı istatistiksel açıdan anlamlı olup, bu artış EİDGK ile pozitif yönde korele bulunmuştur. Bu korelasyonun erken evrelerde EZ hasarının ve koryokapillaris atrofisinin sınırlı olması ile ilişkisi olabilir.
10. RP grubunda KVI artışının bir kompanzasyon mekanizması mı olduğu yoksa retinal değişikliklerin sonucu mu olduğu henüz bilinmemektedir.
11. MFK ve SFKK incelmesi, damar ağ dansitelerinde azalma, FAZ FD'de düşüş olması RP'de hasarın göstergeleridir. OKTA verilerinin, vasküler değişikliklerin anlaşılmasında ve hastalığın takibinde faydalı olacağını düşünüyoruz. KVI, vasküler hasarı göstermede etkilidir ancak henüz literatürde yeterli veri olmaması nedeniyle özellikle ileri evreleri de içeren geniş hasta gruplarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: Retinitis Pigmentosa hastalarında multimodal görüntüleme verilerini analiz etmek, bu verilerin görme keskinliği ile ilişkisini araştırmak ve elde edilen verilerin yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapılmış sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmak.

Gereç ve yöntem: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde takipli, 18 yaşını doldurmuş, RP tanılı 25 hastanın 25 gözü ile yaş ve cinsiyet eşleştirmesi yapılmış 25 sağlıklı kontrolün 25 gözü çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, detaylı biyomikroskopik bakısı, pupil dilatasyonu yapılarak fundus muayenesini takiben OKT, OKTA, EDI OKT tetkikleri yapıldı. Çalışma gruplarının OKTA görüntülerinden; YKP ağ dansiteleri, DKP ağ dansiteleri, FAZ parametreleri, foveal, parafoveal ve perifoveal 4 kadran maküla kalınlık ölçümleri, EDI OKT görüntülerinden; merkezi SFKK ve İmage J programı yardımıyla KVİ verileri alınarak karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.05$). EİDGK RP grubunda (0.38 ± 0.31 LogMAR) kontrol grubuna kıyasla (0.00 ± 0.00 LogMAR) daha düşük bulundu ($p < 0.05$). MFK, parafoveal ve perifoveal maküla kalınlık ölçümlerinde hasta grubunda tüm kadrarlarda anlamlı incelleme tespit edildi (tüm değerler için $p < 0.05$). Çalışma grupları arasında, OKTA görüntülerinden elde edilen YKP ve DKP ağ dansiteleri, RP grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Yine OKTA görüntülerinden alınan FAZ parametrelerinden FAZ çevresi damar yoğunluğu hasta grubunda düşük bulundu ($p < 0,05$) ve EİDGK ile negatif yönde ilişkili olduğu saptandı ($r: -0,463$, $p < 0,05$). Merkezi SFKK'nın hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p < 0,05$). KVİ ölçümlerinde RP grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış gözlenirken ($p < 0,05$), bu artış EİDGK ile pozitif yönde ilişkili bulundu ($r: 0,557$, $p < 0,05$),

Sonuç: Çalışmamızda RP grubunda MFK, parafoveal ve perifoveal 4 kadranda maküla kalınlıklarında incelme saptanırken, YKP ve DKP ağ dansitelerinde incelme gözlenmiştir. FAZ parametrelerinden yalnızca FAZ FD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, FAZ FD ile EİDGK arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. EDI görüntülerinden yapılan ölçümlerde RP grubunda merkezi SFKK'da incelme saptanırken KVI ölçümlerinde ise tam aksine artış saptanmış olup bu artış EİDGK ile korele bulunmuştur. Veriler bize RP hastalığında damar yapılarındaki hasarın, hastalığın patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarının, RP'de hasarın derecesini belirleme ve hastalığın takibinde faydalı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Retinitis Pigmentosa, Optik Koherens Tomografi, Optik Koherens Tomografi Anjiyografi, EDI OKT, Koroidal Vasküler İndeks

ABSTRACT

Purpose: To analyze multimodal imaging data in Retinitis Pigmentosa (RP) patients, investigate the relationship of these data with visual acuity, and compare the obtained data with age and gender matched healthy volunteers.

Materials and methods: Twenty-five eyes of 25 patients aged 18 years and older with RP who were followed up at Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital and 25 eyes of two age- and gender-matched healthy volunteers were included in the study. Best corrected visual acuity (BCVA), detailed biomicroscopic examination, fundus examination with pupil dilation followed by color fundus photography, Fundus Autofluorescence imaging (FAF), Optical Coherence Tomography (OCT), Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA), Enhanced Depth Imaging (EDI) OCT examinations were performed in both groups. Superficial Capillary Plexus (SCP) network densities, Deep Capillary Plexus (DCP) network densities, Foveal Avascular Zone (FAZ) parameters, foveal, parafoveal and perifoveal 4-quadrant macular thickness measurements from OCTA images of the study groups, central subfoveal choroidal thickness (SFCT) from EDI OCT images and choroidal vascular index (CVI) data using the Image J program were obtained and compared.

Results: No statistically significant difference was found between the study groups in terms of age and gender ($p < 0.05$). BCVA was found to be lower in the RP group (0.38 ± 0.31 LogMAR) compared to the control group (0.00 ± 0.00 LogMAR) ($p < 0.05$). In the measurements of central foveal thickness (CFT), parafoveal and perifoveal macular thickness, significant thinning was detected in all quadrants in the patient group ($p < 0.05$ for all values). Among the study groups, SCP and DCP network densities obtained from OCTA images were found to be significantly lower in the RP group ($p < 0.05$). Again, among the FAZ parameters obtained from OCTA images, the vascular density

around the FAZ was found to be low in the patient group ($p<0.05$) and was found to be negatively correlated with BCVA ($r: -0.463$, $p<0.05$). Central SFCT was observed to be significantly decreased in the patient group compared to the control group ($p<0.05$). While a significant increase was observed in CVI measurements in the RP group compared to the control group ($p<0.05$), this increase was found to be positively correlated with BCVA ($r:0.557$, $p<0.05$).

Conclusion: In our study, thinning of macular thickness was observed in the RP group in the MFK, parafoveal and perifoveal 4 quadrants, while thinning of SCP and DCP mesh densities was observed. While a statistically significant decrease was detected only in PHASE FD measurements among FAZ parameters, a negative correlation was found between FAZ FD and BCVA. In the measurements made from EDI images, a thinning in the central SFCT was detected in the RP group, while in the CVI measurements, an increase was detected, and this increase was found to be correlated with BCVA. Data show us that damage to vascular structures in RP disease plays a role in the pathophysiology of the disease. We think that multimodal imaging data will be useful in determining the degree of damage in RP and in monitoring the disease.

Key words: Retinitis Pigmentosa, Optical Coherence Tomography, Optical Coherence Tomography Angiography, EDI OCT, Choroidal Vascularity Index

VII.KAYNAKLAR

1. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;368(9549):1795-1809. doi:10.1016/S0140-6736(06)69740-7
2. Kuroda M, Hiram Y, Hata M, Mandai M, Takahashi M, Kurimoto Y. Intraretinal hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomographic images of patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:435-440. doi:10.2147/OPHTH.S58164
3. Zhang Q. Retinitis Pigmentosa: Progress and Perspective. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016;5(4):265-271. doi:10.1097/APO.0000000000000227
4. Huang CH, Yang CH, Lai YJ, et al. HYPERREFLECTIVE FOCI AS IMPORTANT PROGNOSTIC INDICATORS OF PROGRESSION OF RETINITIS PIGMENTOSA. *Retina*. 2022;42(2):388-395. doi:10.1097/IAE.00000000000003301
5. Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, Birch DG, Hanson AH. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(3):240-251. doi:10.1016/0002-9394(85)90351-4
6. Iftikhar M, Usmani B, Sanyal A, et al. Progression of retinitis pigmentosa on multimodal imaging: The PREP-1 study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(5):605-613. doi:10.1111/CEO.13458
7. Madreperla SA, Palmer RW, Massof RW, Finkelstein D. Visual acuity loss in retinitis pigmentosa. Relationship to visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(3):358-361. doi:10.1001/ARCHOPHT.1990.01070050056030
8. Sujirakul T, Lin MK, Duong J, Wei Y, Lopez-Pintado S, Tsang SH. Multimodal Imaging of Central Retinal Disease Progression in a 2-Year Mean Follow-up of Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):786-798.e4. doi:10.1016/J.AJO.2015.06.032
9. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;368(9549):1795-1809. doi:10.1016/S0140-6736(06)69740-7

10. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy - PubMed. Accessed March 9, 2025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2137962/>
11. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science*. 1994;264(5165):1604-1608. doi:10.1126/SCIENCE.8202715
12. A brief review of retinitis pigmentosa and the identified retinitis pigmentosa genes - PubMed. Accessed March 9, 2025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889272/>
13. Akova Y, Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji 7. Baskı*. Güneş Tıp Kitabevleri ; 2011.
14. GRØNDAHL J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clin Genet*. 1987;31(4):255-264. doi:10.1111/J.1399-0004.1987.TB02804.X
15. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chronic Dis*. 1983;36(8):595-603. doi:10.1016/0021-9681(83)90147-9
16. Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet*. 2013;84(2):132-141. doi:10.1111/CGE.12203
17. Hu H, Xiao X, Li S, Jia X, Guo X, Zhang Q. KIF11 mutations are a common cause of autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(2):278-283. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-306878
18. Zhang Q. Retinitis Pigmentosa: Progress and Perspective. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(4):265-271.
doi:10.1097/APO.0000000000000227
19. Liu W, Liu S, Li P, Yao K. Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutical Strategies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4883. doi:10.3390/IJMS23094883
20. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature*. 1999;397(6718):441-446. doi:10.1038/17135
21. Ramirez MLG, Salvesen GS. A primer on caspase mechanisms. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;82:79-85. doi:10.1016/J.SEMCDB.2018.01.002

22. Murakami Y, Notomi S, Hisatomi T, et al. Photoreceptor cell death and rescue in retinal detachment and degenerations. *Prog Retin Eye Res.* 2013;37:114-140. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2013.08.001
23. Peter ME, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ.* 2003;10(1):26-35. doi:10.1038/SJ.CDD.4401186
24. Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell.* 2003;114(2):181-190. doi:10.1016/S0092-8674(03)00521-X
25. Horn S, Hughes MA, Schilling R, et al. Caspase-10 Negatively Regulates Caspase-8-Mediated Cell Death, Switching the Response to CD95L in Favor of NF- κ B Activation and Cell Survival. *Cell Rep.* 2017;19(4):785-797. doi:10.1016/J.CELREP.2017.04.010
26. Li P, Allen H, Banerjee S, et al. Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. *Cell.* 1995;80(3):401-411. doi:10.1016/0092-8674(95)90490-5
27. Lin Y, Ma W, Benchimol S, Pidd, a new death-domain-containing protein, is induced by p53 and promotes apoptosis. *Nat Genet.* 2000;26(1):122-125. doi:10.1038/79102
28. Retinal ultrastructure in advanced retinitis pigmentosa - PubMed. Accessed March 10, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/908648/>
29. Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal Cell Death. *Physiol Rev.* 2018;98(2):813-880. doi:10.1152/PHYSREV.00011.2017
30. Chan P, Stolz J, Kohl S, Chiang WC, Lin JH. Endoplasmic reticulum stress in human photoreceptor diseases. *Brain Res.* 2016;1648(Pt B):538-541. doi:10.1016/J.BRAINRES.2016.04.021
31. Rasheva VI, Domingos PM. Cellular responses to endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Apoptosis.* 2009;14(8):996-1007. doi:10.1007/S10495-009-0341-Y
32. Deisseroth K, Hegemann P. The form and function of channelrhodopsin. *Science.* 2017;357(6356). doi:10.1126/SCIENCE.AAN5544
33. Morshedean A, Fain GL. The evolution of rod photoreceptors. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2017;372(1717):20160074. doi:10.1098/RSTB.2016.0074

34. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;368(9549):1795-1809. doi:10.1016/S0140-6736(06)69740-7
35. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chronic Dis*. 1983;36(8):595-603. doi:10.1016/0021-9681(83)90147-9
36. Kolehmainen J, Black GCM, Saarinen A, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet*. 2003;72(6):1359-1369. doi:10.1086/375454
37. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012;124(1):1-13. doi:10.1007/S10633-011-9296-8
38. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography (1999 update). International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol*. 1998;97(2):143-156. doi:10.1023/A:1002016531591
39. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013;126(1):1-7. doi:10.1007/S10633-012-9353-Y
40. Weymouth A. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases 3 rd Edition . *Clin Exp Optom*. 2014;97(2):192-192. doi:10.1111/CXO.12134
41. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci*. 2000;77(7):347-356. doi:10.1097/00006324-200007000-00009
42. Özdemir H, Arf S, Karacorlu M. *Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi*. Güneş Tıp Kitabevleri; 2015.
43. Wolsley CJ, Silvestri G, O'Neill J, Saunders KJ, Anderson RS. The association between multifocal electroretinograms and OCT retinal thickness in retinitis pigmentosa patients with good visual acuity. *Eye (Lond)*. 2009;23(7):1524-1531. doi:10.1038/EYE.2008.318
44. Chhablani J, Wong IY, Kozak I. Choroidal imaging: A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2014;28(2):123-128. doi:10.1016/J.SJOPT.2014.03.004
45. Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, et al. Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography. *Ophthalmology*. 2014;121(1):180-187. doi:10.1016/J.OPHTHA.2013.09.002

46. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1-55. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2017.11.003
47. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.* 2015;1(1):5. doi:10.1186/S40942-015-0005-8
48. Von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of pigment epithelium autofluorescence in retinal disease state recorded in vivo and its change over time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(1):1-9. doi:10.1007/S004170050186
49. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, et al. Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(8):3544-3550. doi:10.1167/IOVS.02-1278
50. Robson AG, Tufail A, Fitzke F, et al. Serial imaging and structure-function correlates of high-density rings of fundus autofluorescence in retinitis pigmentosa. *Retina.* 2011;31(8):1670-1679. doi:10.1097/IAE.0B013E318206D155
51. Berni A, Arrigo A, Bianco L, et al. New insights in the multimodal imaging of retinitis pigmentosa. *Eur J Ophthalmol.* 2024;34(2):357-366. doi:10.1177/11206721231172863
52. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Luminal and stromal areas of choroid determined by binarization method of optical coherence tomographic images. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(6):1123-1131.e1. doi:10.1016/J.AJO.2015.03.005,
53. Abdolrahimzadeh S, Di Pippo M, Ciancimino C, Di Staso F, Lotery AJ. Choroidal vascularity index and choroidal thickness: potential biomarkers in retinitis pigmentosa. *Eye (Basingstoke).* 2023;37(9):1766-1773. doi:10.1038/S41433-022-02270-5,
54. Ghazi NG, Abboud EB, Nowilaty SR, et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. *Hum Genet.* 2016;135(3):327-343. doi:10.1007/S00439-016-1637-Y
55. 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. doi:10.1167/IOVS.08-1842

56. 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. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:2073-2078. doi:10.2147/OPTH.S50752,
57. Hwang YH, Kim SW, Kim YY, Na JH, Kim HK, Sohn YH. Optic nerve head, retinal nerve fiber layer, and macular thickness measurements in young patients with retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res*. 2012;37(10):914-920. doi:10.3109/02713683.2012.688163
58. Oishi A, Otani A, Sasahara M, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa. *Eye*. 2009;23(3):561-566. doi:10.1038/EYE.2008.63,
59. 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. doi:10.1038/SJ.EYE.6703076,
60. Kim YJ, Joe SG, Lee DH, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Correlations between spectral-domain OCT measurements and visual acuity in cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1303-1309. doi:10.1167/IOVS.12-10149
61. Pagon RA. Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*. 1988;33(3):137-177. doi:10.1016/0039-6257(88)90085-9
62. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical Coherence Tomography of the Human Retina. *Archives of Ophthalmology*. 1995;113(3):325-332. doi:10.1001/ARCHOPHT.1995.01100030081025,
63. Apushkin MA, Fishman GA, Janowicz MJ. Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2004;111(10):1899-1904. doi:10.1016/j.ophtha.2004.04.019
64. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(2):185-191. doi:10.1016/S0002-9394(99)00100-2
65. Sallum JMF, Farah ME, Saraiva VS. Treatment of cystoid macular edema related to retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone acetate: Case report. *Adv Exp Med Biol*. 2003;533:79-81. doi:10.1007/978-1-4615-0067-4_10,

66. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003;11(18):2183. doi:10.1364/OE.11.002183,
67. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1734-1746. doi:10.1016/J.OPHTHA.2005.05.023,
68. Lupo S, Grenga PL, Vingolo EM. Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetry findings in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1):106-111. doi:10.1016/j.ajo.2010.07.026
69. Kim YJ, Joe SG, Lee DH, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Correlations between spectral-domain OCT measurements and visual acuity in cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1303-1309. doi:10.1167/IOVS.12-10149
70. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032
71. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811-815. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.008
72. Sodi A, Lenzetti C, Murro V, et al. EDI-OCT evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(1):52-57. doi:10.5301/EJO.5000961
73. Spaide RF. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Retinal Pigment Epithelial Detachment in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):644-652. doi:10.1016/j.ajo.2008.10.005
74. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Highly Myopic Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):445-450. doi:10.1016/j.ajo.2009.04.029
75. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009;29(10):1469-1473. doi:10.1097/IAE.0B013E3181BE0A83,

76. Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(2):1064-1069. doi:10.1167/IOVS.10-5964,
77. Zhang Y, Harrison JM, Nateras OSE, Chalfin S, Duong TQ. Decreased retinal-choroidal blood flow in retinitis pigmentosa as measured by MRI. *Documenta Ophthalmologica*. 2013;126(3):187-197. doi:10.1007/S10633-013-9374-1,
78. Ko TH, Fujimoto JG, Duker JS, et al. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology*. 2004;111(11):2033-2043. doi:10.1016/j.opthta.2004.05.021
79. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(5):695-706. doi:10.1001/ARCHOPHT.121.5.695,
80. Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(4):396-403. doi:10.1111/J.1442-9071.2012.02867.X,
81. Dhoot DS, Huo S, Yuan A, et al. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(1):66-69. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2012-301917,
82. Adhi M, Regatieri C V., Branchini LA, Zhang JY, Alwassia AA, Duker JS. Analysis of the morphology and vascular layers of the choroid in retinitis pigmentosa using spectral-domain OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(3):252-259. doi:10.3928/23258160-20130503-08,
83. Yoon CK, Yu HG. The structure-function relationship between macular morphology and visual function analyzed by optical coherence tomography in retinitis pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/821460,
84. Chhablani J, Jonnadula GB, Srinivasa Rao P, Venkata A, Jalali S. Choroidal thickness profile in Retinitis Pigmentosa – Correlation with outer retinal structures. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2015;30(1):9. doi:10.1016/J.SJOPT.2015.09.003
85. Tan R, Agrawal R, Taduru S, Gupta A, Vupparaboina K, Chhablani J. Choroidal vascularity index in retinitis pigmentosa: An OCT study.

- Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49(3):191-197.
doi:10.3928/23258160-20180221-07,
86. Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *American Journal of Pathology*. 2005;167(5):1451-1459. doi:10.1016/S0002-9440(10)61231-X
 87. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18751-18756. doi:10.1073/PNAS.0905010106,
 88. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1-55. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2017.11.003,
 89. Takayama K, Ito Y, Kaneko H, et al. Comparison of indocyanine green angiography and optical coherence tomographic angiography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Basingstoke)*. 2017;31(1):45-52. doi:10.1038/EYE.2016.232,
 90. Lang M, Harris A, Ciulla TA, et al. Vascular dysfunction in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(7):660-664. doi:10.1111/AOS.14138,
 91. Nakazawa M, Hara A, Ishiguro SI. Optical Coherence Tomography of Animal Models of Retinitis Pigmentosa: From Animal Studies to Clinical Applications. *Biomed Res Int*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/8276140,
 92. Funatsu J, Murakami Y, Nakatake S, et al. Direct comparison of retinal structure and function in retinitis pigmentosa by co-registering microperimetry and optical coherence tomography. *PLoS One*. 2019;14(12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0226097,
 93. Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, Schmidt S, Staurengi G. OCT Angiography (OCTA) in Retinal Diagnostics. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Published online 2019:135-160. doi:10.1007/978-3-030-16638-0_6
 94. Ong SS, Patel TP, Singh MS. Optical coherence tomography angiography imaging in inherited retinal diseases. *J Clin Med*. 2019;8(12). doi:10.3390/JCM8122078,

95. Toto L, Borrelli E, Mastropasqua R, et al. Macular features in retinitis pigmentosa: Correlations among ganglion cell complex thickness, capillary density, and macular function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6360-6366. doi:10.1167/IOVS.16-20544,
96. Sugahara M, Miyata M, Ishihara K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography to Estimate Retinal Blood Flow in Eyes with Retinitis Pigmentosa. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-10. doi:10.1038/SREP46396;SUBJMETA=308,3161,692,699;KWRD=EYE+DISEASES,MEDICAL+RESEARCH
97. Parodi MB, Cicinelli MV, Rabiolo A, et al. Vessel density analysis in patients with retinitis pigmentosa by means of optical coherence tomography angiography. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(4):428-432. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2016-308925
98. Lu B, Chao G, Xie L. Medicine ® Optical coherence tomography angiography in retinitis pigmentosa A narrative review. Published online 2022. doi:10.1097/MD.00000000000030068
99. Attaallah HR, Mohamed AAM, Hamid MA. Quantification of macular microvascular changes in retinitis pigmentosa using optical coherence tomography angiography. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:1705-1713. doi:10.2147/OPTH.S254909,
100. Koyanagi Y, Murakami Y, Funatsu J, et al. Optical coherence tomography angiography of the macular microvasculature changes in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):e59-e67. doi:10.1111/AOS.13475,
101. Langham ME, Kramer T. Decreased choroidal blood flow associated with retinitis pigmentosa. *Eye (Basingstoke)*. 1990;4(2):374-381. doi:10.1038/EYE.1990.50,
102. Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(2):1064-1069. doi:10.1167/IOVS.10-5964,
103. Tanito M, Kaidzu S, Anderson RE. Delayed loss of cone and remaining rod photoreceptor cells due to impairment of choroidal circulation after acute light exposure in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(4):1864-1872. doi:10.1167/IOVS.06-1065,
104. Cellini M, Strobbe E, Gizzi C, Campos EC. ET-1 plasma levels and ocular blood flow in retinitis pigmentosa. *Can J Physiol Pharmacol*. 2010;88(6):630-635. doi:10.1139/Y10-036,

105. May CA, Narfström K. Choroidal microcirculation in Abyssinian cats with hereditary rod-cone degeneration. *Exp Eye Res.* 2008;86(3):537-540. doi:10.1016/j.exer.2007.12.011
106. Neuhardt T, May CA, Wilsch C, Eichhorn M, Lütjen-Drecoll E. Morphological changes of retinal pigment epithelium and choroid in rd- mice. *Exp Eye Res.* 1999;68(1):75-83. doi:10.1006/exer.1998.0589
107. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CMG, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep.* 2016;6. doi:10.1038/SREP21090,
108. Wei X, Mishra C, Kannan NB, et al. Choroidal structural analysis and vascularity index in retinal dystrophies. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(1):e116-e121. doi:10.1111/AOS.13836,
109. Iovino C, Au A, Hilely A, et al. Evaluation of the choroid in eyes with retinitis pigmentosa and cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(15):5000-5006. doi:10.1167/IOVS.19-27300,
110. Shen C, Li Y, Wang Q, Chen YN, Li W, Wei W Bin. Choroidal vascular changes in retinitis pigmentosa patients detected by optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1). doi:10.1186/S12886-020-01640-5,
111. Cetin EN, Parca O, Akkaya HS, Pekel G. Association of retinal biomarkers and choroidal vascularity index on optical coherence tomography using binarization method in retinitis pigmentosa. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2020;258(1):23-30. doi:10.1007/S00417-019-04516-7,