



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARININ YENİ NESİL DİZİLEME ANALİZİ
İLE GÖZ VE KLİNİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu ERDEM

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETİNİTİS PİGMENTOSA HASTALARININ YENİ NESİL DİZİLEME ANALİZİ
İLE GÖZ VE KLİNİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu ERDEM

UZMANLIK TEZİ

Danışman:

Prof. Dr. Selim DOĞANAY

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
GİRİŞ ve AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	9
GEREÇ ve YÖNTEM	34
BULGULAR	46
TARTIŞMA VE SONUÇ	65
EKLER	76
EK-1: TABLOLAR	83
EK-2: ŞEKİLLER	84
EK-3: KISALTMALAR	88
KAYNAKLAR	90
TEŞEKKÜR	106
ÖZGEÇMİŞ	107

ÖZET

Amaç: Türkiye'nin tüm bölgelerinden kliniğimize başvuran retinitis pigmentosa (RP) hastalarında, hastalığın oluşumuna hangi genlerde, hangi tip mutasyonların rol oynadığının yeni nesil dizileme (YND, Next Generation Sequencing, NGS) yöntemi ile belirlenmesi ve bu mutasyonların klinik fenotipe yansımalarının incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize başvurarak detaylı fundus muayenesi ile RP tanısı alan ve periferik kandan YND tekniği ile mutasyon analizi yapılan 118 hastanın anamnez ve muayene bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların hikayesi, özgeçmiş ve soy geçmişleri ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir. Genetik analizlerinden kliniği açıklayan patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen (VUS) mutasyonlar veri tabanları taranarak Amerika Tıbbi Genetik ve Genomik Derneği'nin (ACMG, 2015) kriterlerine göre belirlenmiştir. Muayene bulgularından en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDK), biyomikroskopik muayene ve detaylı fundus muayenesi, göz içi basınç (GİB) ölçümü kaydedilmiştir. Hastaların detaylı optik koherens tomografi (OKT), "Enhanced Depth Imaging-OKT" (EDI-OKT), retina sinir lifi tabakası (RNFL) görüntülemeleri ve varsa elektroretinogram (ERG) bulguları incelenerek; maküla, koroid ve sinir lifi tabakası kalınlığı, epiretinal membran (ERM) ve kistoid maküler ödem (KMÖ) varlığı, elipsoid zon (EZ) uzunluğu kaydedilmiştir.

Bulgular: Genel yaş ortalaması 35 olan hastaların (3-77 yaş), 60'ı erkek, 58'i kadındı. Toplamda %79,6'lık bir tanı oranıyla 48 gende hastalığa neden olan 84 mutasyon belirlendi. Bu mutasyonların 16'sı yeni varyantlardı. En sık görülen iki gen *MYO7A* ve *CDHR1*'di. Hastalarda saptanan varyantların 61 tanesi homozigot, 19 tanesi heterozigot, 10 tanesi birleşik heterozigot, 4 tanesi hemizigot kalıtım göstermekteydi. ACMG kriterlerine göre saptanan 84 varyanttan 37'si (%44) patojenikti, 21'i (%25) muhtemelen patojenikti ve 26 tanesi (%31) VUS varyantlardı. Hastalardan 37 tanesi RP'nin eşlik eden sendromik formlarına

sahipti. EİDK'nin maküla tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık gösterdiği ($P<0.001$), EZ ile negatif korelasyon gösterdiği ($r=-0.684$; $P<0.001$) ancak katarakt ($p=0.606$) ve yaş ($P=0.711$) ile anlamlı farklılık göstermediği bulundu. İstatistiksel olarak yaş ($P=0.035$), semptom başlangıç yaşı ($P=0.001$) ve tünel görme başlangıç yaşı ($P=0.01$) *MYO7A* grubunda anlamlı olarak *CDHR1* grubuna göre daha düşük bulundu. *MYO7A* grubunda sağ gözde anlamlı olarak *CDHR1* grubuna göre KMÖ sıklığı daha yüksek tespit edildi ($P=0.021$).

Sonuç: Moleküler analiz yapılan 118 hastanın 94'ünde (%79,6) kliniği açıklayan ve kalıtım paterni uygun olan mutasyon saptandı. On altı yeni varyant tanımlanarak RP'nin mutasyon spektrumu genişletildi. Literatür ile uyumlu olarak fenotip ve genotip ilişkileri belirlendi. Hastalığın başlama yaşı, maküla tutulumu, aile öyküsü ve eşlik eden sistemik birliktelikleri, refraksiyon ve fundus bulguları; saptanan mutasyonlar ile değerlendirildi. Çalışmamız Türk popülasyonunda RP hastalarında şimdiye kadar yapılmış en geniş çaplı multidisipliner çalışmadır. Elde edilen %79,6'lık tespit oranı, RP hastalarının moleküler tanısı için YND kullanılmasını güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Retinitis pigmentosa, yeni nesil dizileme, kalıtım paterni, varyant tipi, genotip fenotip korelasyonu.

SUMMARY

Next-Generation Sequencing Analysis of Retinitis Pigmentosa Patients and Evaluation of Ocular and Clinical Findings

Objective: The aim of this study is to determine the mutations involved in the development of retinitis pigmentosa (RP) in patients from all regions of Turkey who presented to our clinic, using next-generation sequencing (NGS) and to investigate the clinical implications of these mutations.

Materials and Methods: Anamnesis and examination data of 118 patients diagnosed with RP by detailed fundus examination and peripheral blood mutation analysis using NGS were retrospectively analyzed. Information on the patients history, personal and family background was recorded. Pathogenic, likely pathogenic, and variants of uncertain significance (VUS) that explain the clinical findings were determined according to The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG, 2015) criteria by screening databases. Best-corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopic examination, detailed fundus examination, and intraocular pressure (IOP) measurements were recorded. Detailed optical coherence tomography (OCT), Enhanced Depth Imaging-OCT (EDI-OCT), retinal nerve fiber layer (RNFL) imaging, and if available, electroretinogram (ERG) findings were examined and macular, choroidal, nerve fiber layer thickness, presence of epiretinal membrane (ERM) and cystoid macular edema (CME), ellipsoid zone (EZ) length were recorded.

Results: The average age of the patients (aged 3-77) was 35, with 60 males and 58 females. A total of 84 mutations causing the disease in 48 genes were identified with a diagnostic rate of 79.6%. Sixteen of these mutations were novel variants. The two most common genes were *MYO7A* and *CDHR1*. Sixty-one of the identified variants were homozygous, 19 were heterozygous, 10 were compound heterozygous, and four were hemizygous inheritance. According to the

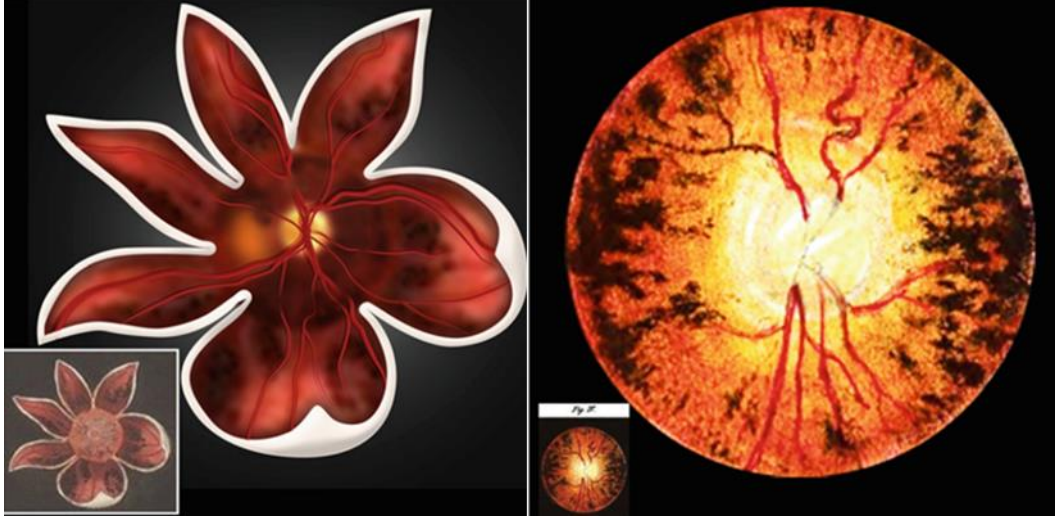
ACMG criteria, 37 of the 84 variants (44%) were pathogenic, 21 (25%) were likely pathogenic, and 26 (31%) were VUS. Thirty-seven patients had syndromic forms accompanying RP. It was found that BCVA showed significant difference between those with and without macular involvement ($P < 0.001$) and had a negative correlation with EZ ($r = -0.684$; $P < 0.001$), but no significant difference with cataract ($p = 0.606$) and age ($P = 0.711$) was found. Statistically, age ($P = 0.035$), symptom onset age ($P = 0.001$), and tunnel vision onset age ($P = 0.01$) were significantly lower in the *MYO7A* group compared to the *CDHR1* group. The frequency of CME in the right eye was significantly higher in the *MYO7A* group compared to the *CDHR1* group ($P = 0.021$).

Conclusion: Mutations explaining the clinical findings and with a consistent inheritance pattern were identified in 94 of the 118 patients (79.6%) who underwent molecular analysis. Sixteen new variants were identified, expanding the mutation spectrum of RP. Genotype-phenotype relationships were determined in accordance with the literature. The age of disease onset, macular involvement, family history, accompanying systemic comorbidities, refraction, and fundus findings were evaluated in relation to the identified mutations. Our study is the most comprehensive multidisciplinary study conducted on RP patients in the Turkish population to date. The obtained detection rate of 79.6% strongly supports the use of NGS for the molecular diagnosis of RP patients.

Keywords: Retinitis pigmentosa, next-generation sequencing, inheritance pattern, variant type, genotype-phenotype correlation.

GİRİŞ ve AMAÇ

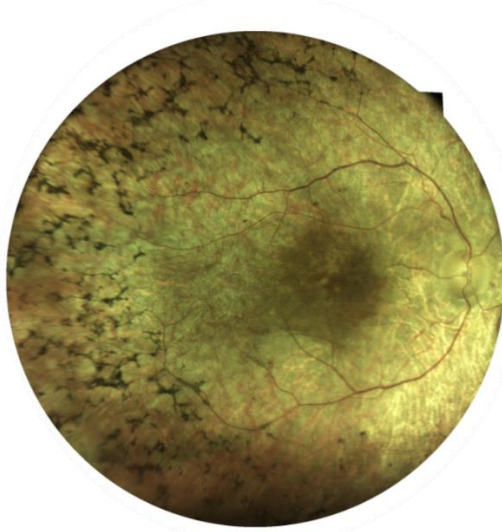
Retinitis pigmentosa (RP), ilerleyici fotoreseptör apoptozu ile karakterize kalıtsal bir retina dejenerasyonudur (1). İlk olarak kadavra diseksiyonunda 'melanozis retina' olarak tanımlanan, sonrasında 1857'de oftalmoskop ile Hollandalı bir oftalmolog olan Franciscus Cornelius Donders ve öğrencisi Adrien Van Trigt tarafından gece körlüğü ile ilişkilendirilen, erken çocukluk ya da bebeklik döneminde ortaya çıkabilen, temel semptomları gece görmede azalma, periferik görme alanı daralması ve tünel görme ile total körlüğe kadar değişebilen kalıtsal bir körlük nedenidir (2) (Şekil-1). Japonya, Danimarka ve Kuveyt'teki çalışmalardan elde edilen verilere göre, RP, özellikle çalışma çağındaki insanlar arasında körlük veya görme bozukluğunun önde gelen nedenleri arasındadır (3).



Şekil-1: Friedrich von Ammon'un 1838'deki orijinal çalışmasından oluşturulmuş, kadavradaki retina pigmentasyonunun bir gösterimi (sol resim). 1853 yılında A. V. Trigt tarafından oftalmoskop ile retinadaki pigmentasyonun tanımlandığı ilk resmin yeniden oluşturulmuş görüntüsü (sağ resim) (4). (Methods in Molecular Biology, Retinitis Pigmentosa, Dr. Stephen Tsang izniyle.)

Klinik ve genetik olarak geniş bir heterojenite gösteren bu hastalıkta temel bulgular; balmumu görünümünde optik disk, retina damarlarında

atenüasyon, genellikle fundus orta ve dış kısmından başlayarak yayılan pigmenter retinopatidir (Şekil-2). Tipik bulgular belirli olmasına karşın tüm RP hastalarında gözlenmeyebilir, bazı hastalar kemik spikülü ile prezente olan pigmenter retinopati yerine, toz benzeri retinopati ya da numuler hiperpigmentasyon gösterebilir (5). Erken dönemde elektroretinogram tanıya yardımcı olabilir ve rod hücre hasarını bize gösterebilir. Katarakt ve glokom sıklığının da RP'li hasta popülasyonunda artığı gösterilmiştir (6). Hastalığın patogenezinde dış retina tabakalarının incelendiği ve fotoreseptör hücre kaybının olduğu gösterilmiş, bunun bir sonucu olarak iç retina katlarında da etkilenmeler olduğu hayvan modellerinde izlenmiştir (7).



Şekil-2: Retinitis pigmentosa ile takipli bir hastanın renkli fundus fotoğrafı. Balmumu görünümünde optik disk, retina damarlarında atenüasyon ve orta-periferdeki kemik spikülü tarzında retina pigmentasyonunu görmekteyiz.

RP otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı kalıtım gösterebilmektedir. Sadece göz bulgularının bulunduğu izole RP olarak ortaya çıkabileceği gibi, çoğu otozomal resesif bir kalıtım gösteren, göz dışında en az bir sistemin etkilendiği sendromik RP olarak da ortaya çıkabilir. Bu sendromlara, Usher- *sensörinöral sağırılık ve vestibüler disfonksiyon*, Bardet-Biedl- *obezite ve zeka geriliği*, Bassen-Kornzweig- *ilerleyici nörolojik bozukluk ve anemi*, Refsum- *kronik polinörit, progresif parezi, ataksi, anosmi ve sağırılık*

örnek verilebilir (8). Mutasyonların çeşitliliği nedeniyle, aynı gendeki farklı mutasyonlar klinikte farklı yansımalara neden olabilir.

RP hastalarında moleküler genetik çalışma ve analiz; ayırıcı tanıları dışlamak, prenatal ve preimplantasyon dönemde tanıyı koymak, genetik danışmanlık ve koruyucu hekimlik açısından son derece önemlidir. RP ilişkili genlerin ve lokusların artan sayısı, hastalıktaki çoklu kalıtım paterni, etnik gruplar ve coğrafi konumlar arasındaki farklılıklar nedeniyle bu hastalıkta moleküler tanıyı koyabilmek için güvenli bir teste ihtiyaç duyulmaktadır. YND teknolojisi ile, hedefe yönelik, klinik ekzom veya tüm ekzom ya da genom dizileme gibi moleküler testlerin yapılabilirliği, kalıtsal retina hastalıkları için tüm genlerin daha düşük bir maliyetle dizilenmesini sağlayarak mutasyon saptama oranını artırmaktadır (9).

Günümüze kadar genetik mutasyonların tespiti genetik danışmanlık, hastalık tanısı ve prognozu açısından fayda sağlamaktaydı. RPE65'li RP hastalarında gen tedavisinin kullanıldığı başarılı klinik deneyler ile birlikte mutasyonların tespiti RP için çeşitli genetik tedavilerin geliştirilmesine destek sağlamıştır. Sonuç olarak, RP'nin genetik nedenlerinin tanımlanması, tedavi olanakları açısından da önemli hale gelmiştir (10).

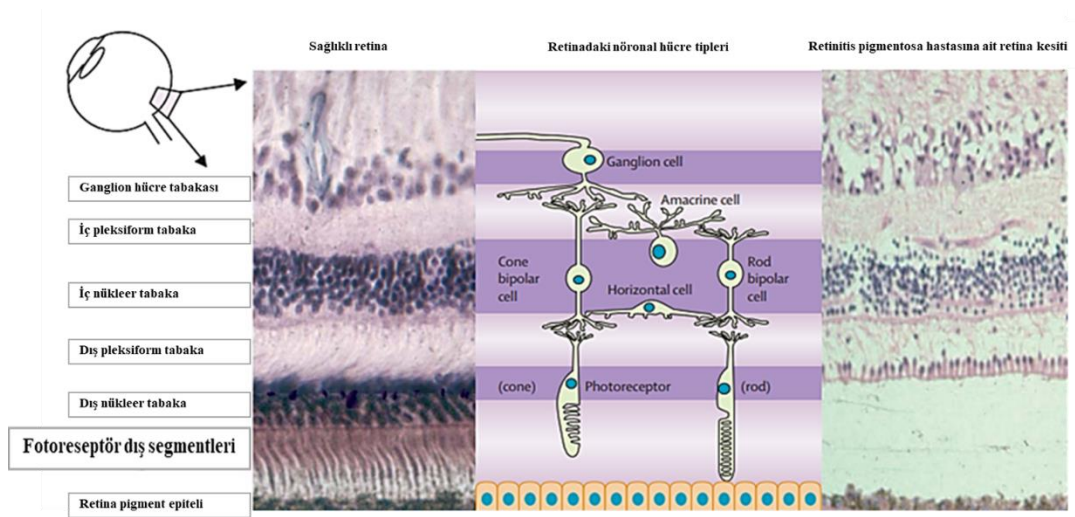
Gelecekte, genotip-fenotip korelasyonunun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte genetik ve klinik verilerin daha kapsamlı analizi ile hastalık gelişimi, seyri ve tedavi seçenekleri ile ilgili alternatiflerin ortaya çıkmasına olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmada amaçlar; polikliniğimizde tanı konulan ve takip edilen retinitis pigmentosa olgularının demografik özelliklerinin ve klinik bulgularının sıklığını saptamak, hedefe yönelik yeni nesil dizileme yöntemi ile hızlı ve etkin bir şekilde hastalığa sebep olan genlerdeki mutasyonları saptayarak RP tanısı ile moleküler analizi yapılmış olgulardaki genetik mutasyon spektrumunun belirlenmesi, RP'ye neden olabilecek sorumlu yeni genleri belirleyerek yeni RP tiplerinin tanımlanması, klinik özelliklerine göre olguları tiplendirmek, belirli tiplere daha sık eşlik eden bulguları saptamak, genotip ve fenotip ilişkisinin araştırılarak belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

Retina Anatomisi ve Görmenin Fizyolojisi

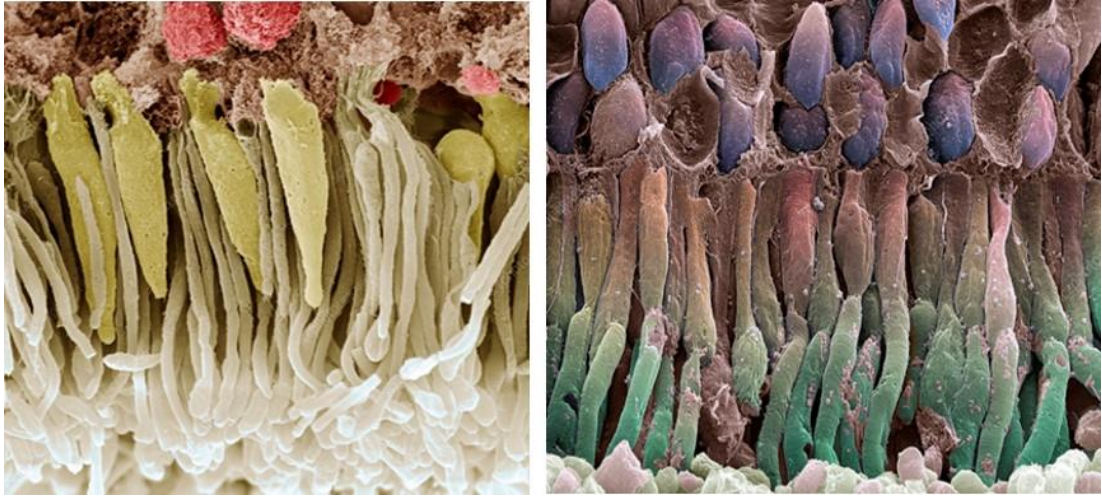
Retina, beynin görsel bir uyarı algılaması için gelen fotonların elektriksel ve kimyasal sinyaller olarak nöronlar boyunca iletilmesini sağlayan, gözün iç yüzeyindeki glial ve fotoreseptör hücre tabakasıdır. Ön beyin nöroektoderminden köken alır. Optik sinirden ora serrataya uzanır. Nöral retina, optik sinir aracılığıyla santral sinir sistemi ile devam eder. Retina içten dışa doğru 10 tabakadan oluşmaktadır (11) (Şekil-3). Bu tabakalar retinal distrofiler ve glokom gibi hastalıklarda farklı şekillerde etkilenir (12).



Şekil-3: Sağlıklı (sol) ve retinitis pigmentosa (sağ) insan retinasının histolojik görünümü ve retina tabakaları (13).

Retina pigment epiteli; nörosensöriyel retina ve Bruch membranı arasında yer alan, hücrelerin bazalde zonula adherens, apikalde zonule okludensler ile bağlı olduğu hekzagonal yapıda tek sıralı hücrelerden oluşan bir katmandır. Apikal yüzeyinde melanin granülleri bulunur. Işık absorpsiyonu, rodopsin ve iodopsin yenilenmesi ile fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu, yansıyan ışıkların absorpsiyonu ile ışığın saçılmasının önlenmesi, kan-retina bariyeri, retina adezyonu, büyüme faktörü salınımı gibi çeşitli fonksiyonları vardır (12).

Fotoreseptör tabakası rod ve kon hücrelerinden oluşur (Şekil-4). Rod hücreleri alacakaranlıkta görmeden sorumludur ve retina periferinde bulunurken kon hücreleri ise fotopik ve renkli görmeden sorumludur ve makülada bulunur. Retinada 6 milyon kadar kon hücresi ve 120 milyon kadar rod hücresi bulunur (12). Rod hücrelerinin iç segmenti çok sayıda mitokondri içerir ve dış segmentten daha kalın yapıdadır. İç segmentte Na/K ATPaz pompası bulunurken dış segmentte cGMP bağımlı sodyum (Na) kanalı bulunur. Rodlar dış segmentlerinde ışığa duyarlı bir pigment olan rodopsin içerir ve bu pigment fototransdüksiyonda görev alır.



Şekil-4: Rod ve kon hücrelerinin renklendirilmiş taramalı elektron mikroskop görüntüleri (14).

Fototransdüksiyon, fotonların elektrik sinyallerine dönüştürüldüğü süreçtir. 11-cis retinal olan rodopsin ligandının ışık kaynaklı izomerizasyonu ve rodopsin aktivasyonu ile başlar. Karanlıkta rodopsindeki retinal 11-cis konumundadır. Işık rodopsine ulaştığında retinalin cis şekli hep-trans şekline dönüşür. Opsindeki bu değişiklikle transdusin denilen heterotrimerik G proteini etkileşir. İlk olarak batorodopsin, sonrasında lümirodopsin ve metarodopsin I ve metarodopsin II (aktif rodopsin) oluşur. Metarodopsin II sonrasında skotopsin ve hep-trans retinale dönüşür. İzomerizasyondan sonra, hep-trans retinal, hep-trans retinole indirgenir ve yeniden kullanılmak için retina pigment epiteline geri döner. Önce lesitin retinol açıltransferaz ile esterleştirilir ve daha sonra RPE65 ile 11-cis retinole dönüştürülür. Son olarak, yeni bir fonksiyonel

rodopsin oluşturmak için tekrar bir opsine konjuge edilebileceği çubuk dış segmentine geri gitmeden önce 11-cis retinale oksitlenir. Fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki diskler retina pigment epiteli tarafından fagosite edilir (15). Retinoidlerin kimyasal dönüşümü ve taşınmasında yer alan birçok protein, RP'nin nedensel ajanlarıdır. Görme döngüsünde yer alan farklı gendeki mutasyonlar, kodladıkları proteinler ile farklı retina dejenerasyonlarına yol açarak, bu biyokimyasal yolun görme fizyolojisindeki önemini vurgulamaktadır (16).

Retinitis Pigmentosa

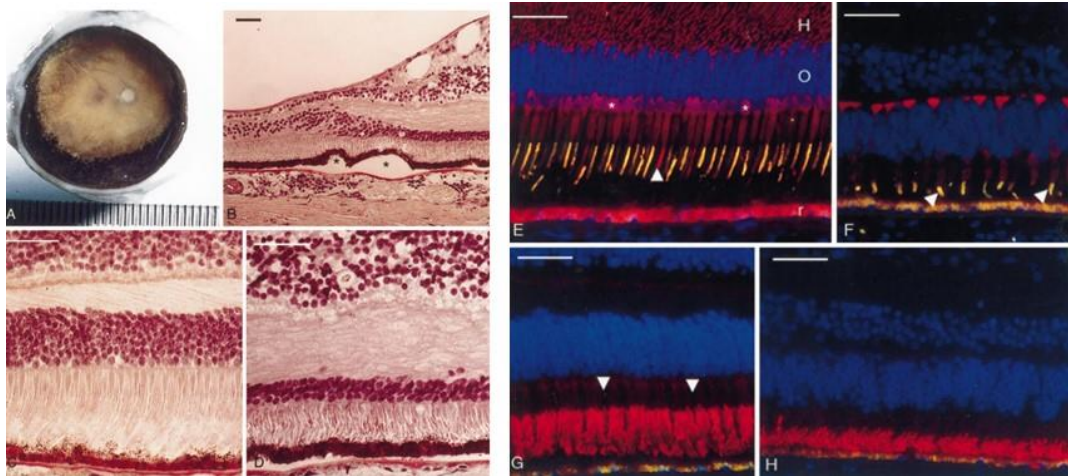
RP, klinik ve genetik olarak heterojenite gösteren, primer olarak fotoreseptör hasarı ve pigment epitel fonksiyon bozukluğunun görüldüğü ilerleyici, kalıtsal bir retina dejenerasyonudur. Gece körlüğü, retina pigmentasyonu, bilateral tutulum ve görme alanı daralması RP'nin temel karakteristik özellikleridir. Ortalama küresel prevalansı 4000'de 1 olmasına karşın farklı toplumlarda görülme sıklığı değişiklik gösterir, Çin popülasyonunda 1/1000 oranında görülürken, Kore'de 1/9000 ve Danimarka'da 1/3943 oranında görüldüğü kaydedilmiştir (15–17). Genellikle gece görme azlığı ve görme alanında kayıp ile bulgu verir (20).

RP için genetik kalıtım bilinen tek risk faktörüdür. İzole sporadik hastalık ya da %30-40 vakada otozomal dominant, % 50-60 vakada otozomal resesif ve %5-15 vakada X'e bağlı kalıtımla ortaya çıkabilir (13). Bunların dışında 4 kuşak boyunca sadece erkeklerin etkilendiği Çinli bir aile ile Y'ye bağlı kalıtım bildirilmiştir (21). *PRPH2* ve *ROM1* genlerindeki çift heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan digenik kalıtım ve anneden çocuğa *MTTS2* geni ile aktarılan mitokondriyal kalıtım da RP'nin nadir görülen kalıtım tipleridir (20, 21). Otozomal resesif olarak belirli sistemik hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Bu hastalıklarla birliktelik gösterdiğinde sendromik retinitis pigmentosa olarak tanımlanır ve hastalığa göz dışı bulguların da eşlik ettiği gözlenir (24).

Genetik olarak birçok farklı gendeki mutasyon, fotoreseptörlerin kademeli kaybına yol açarak hastalığın benzer fenotipi ile sonuçlanır (7).

Çeşitli genler fotoreseptör yapısında, fototransdüksiyon kaskadında ve görsel yolakta bozukluk yaratarak rod ve kon hasarına neden olabilir ve hastalığın patogeneze katkıda bulunabilir. Örneğin; fototransdüksiyonda (*RHO*), hücre iskeleti proteinlerinde (*RDS*, *ROM1*), hücreler arası iletimde (*RPGR*, *RP1*, *RP2*), fotoreseptör değişiminde (*NRL*, *NR2E3*, *CRX*), ekleme kutusu makinasında (spliceosome) mRNA işlenmesi öncesinde intron çıkarılmasında görevli genler (*PRPC8*, *HPRP3*, *PRPF31*, *PAP1*), ekstrasellüler matriks (*USH2A*), lipid (*ABCA4*, *CERKL*) ve nükleotid metabolizmasında (*IMPDH1*) görev alan proteinleri kodlayan genlerdeki bozukluğun RP'ye neden olduğu bildirilmiştir (16, 25). RP alt tipleri, RP'ye neden olan genler ve etkiledikleri proteinler Ek Tablo-1'de detaylı gösterilmektedir.

Enükleasyon yapılmış RP'li gözlerin patolojik incelemelerinde, hastaların görme alanının iyi olduğu kısımlarda rod ve kon fotoreseptörlerin sayısının azaldığı, dış segmentlerinin kısaldığı ve düzensizleştiği gösterilmiştir (26) (Şekil-5). *RHO* geninde mutasyona sahip hastalarda, hastalığın ileri evrelerinde periferde ve perifoveada rod hücre yokluğu ve periferde kon hücre yokluğu olduğu gösterilmiştir (27).



Şekil-5: RP ve normal retinanın histopatolojik ve immünfloresan boyama ile incelemesi. Okla gösterilen alanlarda immünfloresan boyamada fotoreseptör nükleus kaybı ve fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki kısalmayı görmekteyiz (28).

RP'nin ilk semptomları arasında gece körlüğü (niktalopi) ve karanlığa uyum sağlamada zorluk yer alır. Bazı vakalarda orta-periferik görme alanı kaybı ile de ortaya çıkabilir. Fotofobi hastaları çok rahatsız eden ancak çoğu zaman ihmal edilen bir semptomdur, fotoreseptör hasarına ikincil olarak iç retinanın kendi kendine sinyal üretmesinden kaynaklanabilir (29). Santral retina genellikle hastalığın son evrelerine kadar korunur (13).

RP'nin ayırt edici bulguları; balmumu optik disk, retinada kemik spikülü benzeri hiperpigmentasyon ve vasküler yapılarda atenüasyondur. Tipik RP bulgularından önce hastalarda foveal refleksin genişlemesi ve RPE seviyesinde dağınık beyaz lezyonlar görülebilir. Hiperpigmentasyonun derecesi her hastada farklı olabilir ve hastalığın şiddetini yansıtmaz. RPE seviyesinden iç retinadaki perivasküler bölgelere göç eden melanin pigmentinin neden olduğu retinadaki kemik spikülü benzeri hiperpigmentasyon, genellikle rod hücre yoğunluğunun en yüksek olduğu orta-perifer retinada ortaya çıkar ve her zaman fotoreseptör hücre kaybı ile birlikte görülür (30). Tipik bulgular dışında nistagmus, şaşılık, kırma kusurları, arka subkapsüler katarakt, primer açık açılı glokom, kistoid maküler ödem, epiretinal membran, vitreus kistleri, optik disk drusen ve retina vazoproliferatif tümörleri RP'li hastalarda görülebilir (5).

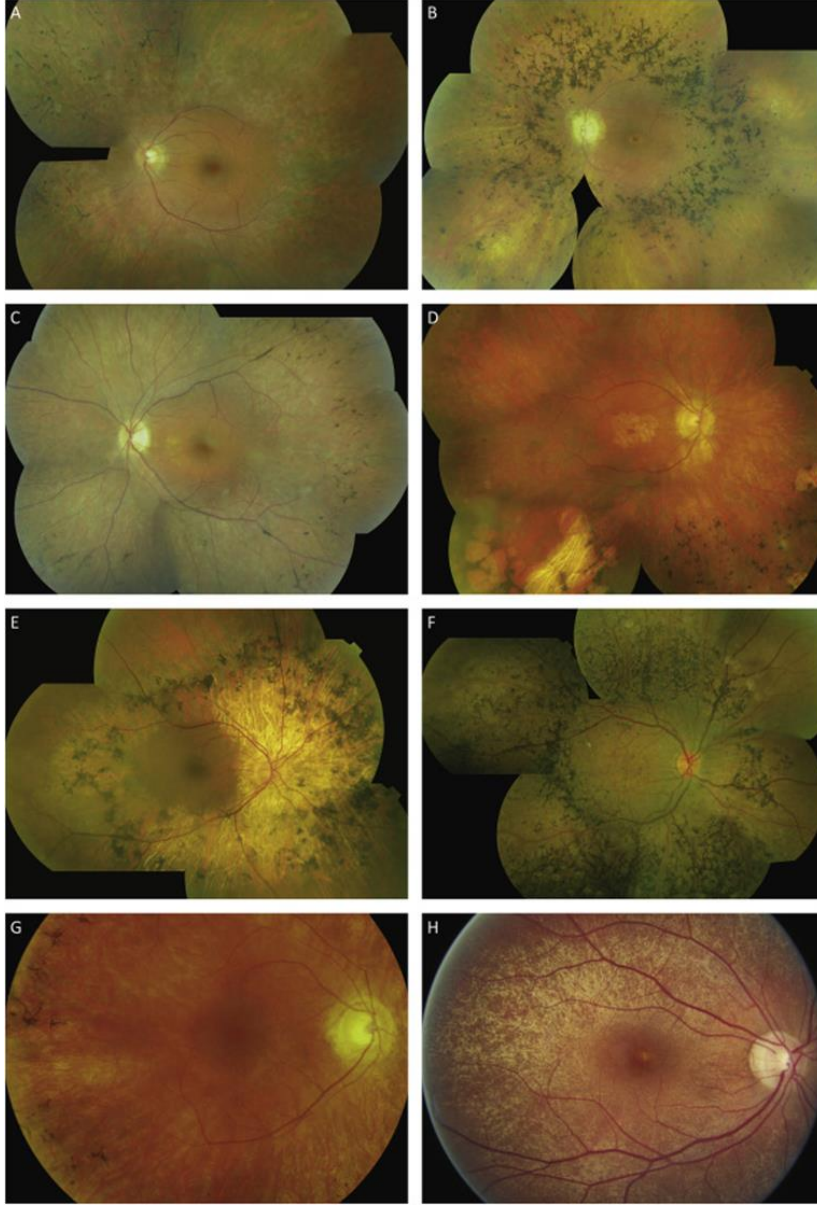
Retinitis pigmentosa farklı şekillerde heterojenite gösterebilir. Bunlar; *genetik heterojenite* - çok sayıda gen benzer fenotip gösterebilir, *allelik heterojenite* - her bir gende hastalığa neden olan farklı bir mutasyon olabilir, *fenotipik heterojenite* - aynı gendeki farklı mutasyonlar farklı hastalıklara sebep olabilir, ve *linik heterojenite* - farklı bireylerdeki aynı mutasyon, aynı aile bireyleri arasında bile farklı klinik sonuçlara neden olabilir (31). Heterojenitedeki çeşitlilik tanı aşamasında zorluklara neden olabilir ve bu aşamada genetik ve klinik bulguların doğru yorumlanması önem kazanmaktadır. Hastalardan eksiksiz bir aile öyküsü alınması ve yardımcı tetkiklerden faydalanarak detaylı bir göz muayenesi yapılmasının yanı sıra eşlik eden göz dışı diğer bulguları mutlaka ilgili klinikler ile birlikte multidisipliner olarak değerlendirmek çok önemlidir.

RP günümüze kadar farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Retina tutulumuna göre santral, perisantral, sektöryel ve periferik olarak kategorize

edildiği gibi, başlangıç yaşına göre (leberin konjenital amarozu, jüvenil ya da geç başlangıçlı RP) olarak da kategorize edilebilir. Şiddetli infantil veya erken başlangıçlı ocukluk RP vakaları Leber konjenital amaroosis (LCA) olarak adlandırılırken, daha az agresif formlar genelde jüvenil RP olarak kabul edilir. Genellikle kalıtım tipi ve etkilenen baskın fotoreseptör önemli olmakla birlikte RP vakalarını izole ve sendromik olarak ayırabiliriz. İzole vakalar kendi arasında fundus bulgularına göre tipik ve atipik RP olarak ayrılabilirken, sendromik vakalarda hastalığa eşlik eden sistemik anormallikler görülür (32).

İzole RP


























Hastalık sürecinin sadece göz ile sınırlı olduğu vakaları içerir (Şekil-6). RP'nin sendromik olmayan formlarının yaklaşık yarısından sorumlu çok sayıda gen tanımlamıştır. Bu genler fototransdüksiyon kaskadında ve görme siklusunda hücreler arası etkileşimde rol alan silyum fonksiyonunda gerekli proteinleri kodlamaktadır. Sendromik olmayan RP formunda gece görmede azlık genelde adolesan dönemde başlar ve geç erişkinlikte belirginleşir. Ancak semptomların başlangıç yaşı hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Özellikle ocuklar periferik görme alanı kaybını iyi tolere edebildiği için kesin başlangıç yaşını belirlemek zor olabilir (5).



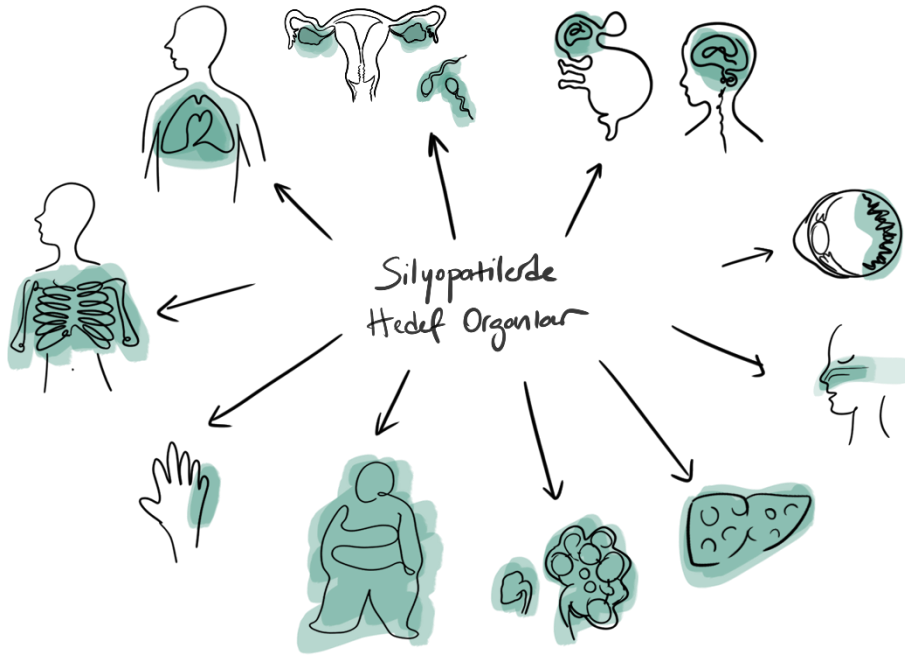
Şekil-6: Çeşitli sendromik olmayan RP alt tiplerine sahip hastaların fundus fotoğrafları. **A.** USH2A mutasyonuna sahip RP'li hastada orta periferde kemik spikülleri ve vasküler atenüasyon. **B.** IMPG2 mutasyonuna sahip RP'li hastada orta periferde belirgin kemik spikül pigmentasyonu, balmumu optik disk, vasküler atenüasyon ve maküler atrofi. **C.** USH2A mutasyonuna sahip RP'li hastada orta periferde kemik spikülleri ve vasküler atenüasyon ve KMÖ. **D.** CDHR1 mutasyonuna sahip RP'li hastada periferde kemik spikülü benzeri hiperpigmentasyon ve periferde ve makülada yama şeklinde koryoretinal atrofi. **E.** CNGB1 mutasyonuna sahip RP'li hastada periferde kemik spikülü benzeri hiperpigmentasyon ve vasküler atenüasyon. **F.** CRB1 mutasyonuna sahip RP'li hastada arteriyol çevresinde pigmentasyon yokluğu. **G.** CA4 ile ilişkili RP'li hastada orta periferde klasik kemik spikül pigmentasyonu, vasküler atenüasyon ve balmumu optik disk. **H.** RPGR mutasyonuna sahip RP'li hastanın tapetolike fundus dejenerasyonu (5).

Sendromik RP

RP'nin göz dışı bulguların eşlik ettiği formlarına sendromik RP denilir ve yaklaşık %20-30 oranında görülür (13). Siliyer fonksiyonla ilgili genlerdeki mutasyonlar sıklıkla sendromik RP ile sonuçlanır (Şekil-7). Siliyum disfonksiyonu, situs inversus ile kalp, infertilite ile gonadlar, oksipital ensefalosel veya serebelar vermis hipoplazi ile merkezi sinir sistemi, fotoreseptör dejenerasyonu ile retina, sensörinöral işitme kaybı ile kulak, koku alma sistemi ile anosmi, karaciğer ve karaciğer fibrozu, kistik displazi veya nefronofitizis ile böbrek, obezite ile adipoz doku, polidaktili ile uzuvlar ve kondrodizplazi ile kemikleri etkileyebilir (33) (Şekil-8).

Obezite								
İskelet anomalileri								
Kraniyal sistem defektleri								
Böbrek sorunları								
Retinitis pigmentosa								
	Leberin konjenital amarozi	Senior-Loken	Joubert	Meckel-Gruber	Jeune	Bardet-Biedl	Alström	MORM

Şekil-7: Siliyopati spektrumu. Dr. Ceren Ertürk katkılarıyla.



Şekil-8: Silyopatilerde etkilenen hedef organlar. Dr. Ceren Ertürk katkılarıyla.

En sık görülen sendromik form, değişken derecelerde bilateral sensörinöral işitme kaybı ve vestibüler disfonksiyon ile görülen Usher sendromudur (34). Usher sendromu, Tablo-1’de özelliklerinin açıklandığı 3 tipe ayrılır. Usher sendromu tip-1; en şiddetli alt tiptir, derin konjenital işitme kaybı ve tipik RP bulguları görülür. Usher sendromu tip-2; tüm Usher vakalarının yarısından fazlasını oluşturur, yüksek frekanslı seslerde işitme kaybı görülür (35). Usher sendromu tip-3 ise tüm Usher vakalarının yaklaşık %2-4’ünü oluşturur, hastaların yarısında işitme problemi yoktur ve genelde hayatın ikinci 10 yılında başlayan RP bulguları görülür (36). Bugüne kadar, Usher sendromu için 10 nedensel gen tanımlanmıştır; MYO7A tip 1 Usher sendromunun %50’den fazlasından, USH2A tip 2 Usher sendromunun %80’inden sorumludur (37).

Tablo-1: Usher sendromuna neden olan genler ve klinik bulguları (38).

Usher alt tipi	Neden olan gen	Sensörinöral işitme kaybı	Retinitis pigmentosa	Vestibüler fonksiyon
Usher Tip-1	<i>MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G, CIB2</i>	Konjenital, şiddetli	Prepubertal başlangıç, yaşamın ilk 10 yılında, 40 yaş civarı yasal körlük	Vestibüler hipofonksiyon, motor gelişimde gecikme, tipik olarak 28 aydan önce yürüyememe
Usher Tip-2	<i>USH2A, ADGRV1, WHRN</i>	Konjenital, orta ile şiddetli, yüksek frekanslarda	Yaşamın ikinci 10 yılında başlangıç, 30lu yaşlarda tanı alır ve 60 yaş civarı yasal körlük	Normal vestibüler fonksiyon
Usher Tip-3	<i>CLRN1</i>	Konuşma sonrası başlangıç, ilerleyici, değişken	Değişken başlangıç, genellikle yaşamın ikinci 10 yılından sonra	Değişken, hastaların %50'sinde normal vestibüler fonksiyon

Bardet-Biedl sendromu (BBS), hareketsiz silyum fonksiyon bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan RP'nin sendromik formlarından birisidir. Bilinen 19 tane BBS ilişkili gen vardır, BBS1 mutasyonları genellikle daha az şiddetli oküler tutulumuna sahipken, BBS2, BBS3 veya BBS4'teki mutasyonlar tipik olarak erken ve şiddetli oftalmolojik belirtilere neden olur (39). Erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ERG bozuklukları ve yaşamın ilk 10 yılında tanımlanan tipik RP fundus görünümü genelde mevcuttur. Hastalığın diğer bulguları; postaksiyel polidaktili, trunkal obezite, öğrenme güçlüğü, erkeklerde hipogonadizm ve kadınlarda genital anormallikler, renal anomaliler olarak sayılabilir (24) (Şekil-9).



Şekil-9: Tipik bir klinik Bardet-Biedl sendromu fenotipi gösterilmektedir. BBS12 mutasyonu taşıyan 22 yaşındaki erkek hasta, diyet sonrası kilo vermesine rağmen gövde obezitesi gösteriyor (Resim A). Resim B; polidaktili nedeniyle geçirilmiş cerrahi izini görmekteyiz.

Sendromik RP'de göz dışı bulgular muayene eden göz hekimi tarafından gözden kaçabilir. Eşlik eden kardiyovasküler ya da böbrek hastalıkları, muayene öncesinde cerrahi olarak düzeltilmiş polidaktili gibi anatomik bozukluklar mevcut olabilir. Bu nedenle RP düşünülen her hastanın eşlik eden sendromlar açısından detaylı bir şekilde sorgulanması ve genetik analiz yapılması için yönlendirilmesi gerekir. Genetik analiz sonrasında saptanan gendeki mutasyon ile ilişkilendirilmiş farklı organ etkilenmelerinin tespiti; buna yönelik multidisipliner koruyucu bir yaklaşım ile hastanın geç farkedilerek yaşam kalitesini etkileyebilecek hastalıklarının erken belirlenmesi açısından önem arz etmektedir (40). Metabolik bir bozukluk olan Refsum hastalığı ya da kardiyak disfonksiyon ile giden mitokondriyal bir bozukluk olan Kearns-Sayre sendromu gibi sendromik RP'li bir hastayı teşhis etmek hayat kurtarıcı olabilir (41, 42).

Ayrırt Edici Klinik Bulgular

Başlangıç Yaşı:

RP genellikle karanlığa adaptasyonda güçlük olarak tanımlanan gece körlüğü ile bulgu verir. Görsel semptomların başlangıç yaşı genellikle adölesan dönemde olmakla birlikte kişiden kişiye çok fazla değişim göstermektedir (43). Tablo-2'de görüldüğü üzere erken ve geç başlangıçlı RP'ye neden olan genler bildirilmiştir (32). Yapılan bir çalışmada X'e bağlı ve OD kalıtıma sahip hastalarda başlangıç semptomlarının OR hastalara göre daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir (44). Hastalığın başlangıç yaşını belirlemek hem genetik danışmanlık hem de hastaya uygun tedavi seçeneklerini değerlendirmek açısından önemlidir.

Tablo-2: RP hastalığında klinik bulgu başlama yaşı ve erken maküler atrofi ile ilişkisi bildirilen genler (32).

Klinik bulgu	İlişkili gen
Başlangıç yaşı <5	BBS1, CRB1, CNGA1, DHX38, FSCN2, IDH3A, IFT140, LRAT, MERTK, NR2E3, NRL, OFD1, PDE6G, PRPF3, PRPF31, RBP3, RDH12, RP2, RPE65, RPGR, SPATA, TTC8
Başlangıç yaşı <10	ABCA4, AGBL5, BBS2, BEST1, CLN3, CNGB1, HGSNAT, IMPDH1, PDE6A, PDE6B, POMGNT1, PROM1, PRPF8, RHO, RLBP1, RP9
Başlangıç yaşı >50	CRX, RBP3, HGSNAT
Erken maküler atrofi	CDHR1, CERKL, CRX, FSCN2, IDH3A, IMPG2, MERTK, PROM1, PRPF6, RDH12, RP2, RPGR, TTC8

Kırma Kusurları:

Hem yüksek miyopi, hem yüksek hipermetropi genel popülasyona göre RP hastalarında daha yaygın görülmektedir (45). Refraksiyon ölçümü hastaların kalıtım paterni açısından yol gösterici olabilir. Örneğin; otozomal

dominant kalıtım gösteren hastalarda hipermetropi, X'e bağlı kalıtımlı hastalarda miyopi daha sık görölmektedir (44). Hipermetropi CRB1, LRAT, NR2E3 mutasyonu olan hastalarda sık görölmürken; miyopi, RP1, RBP3, RPGR ve RP2 mutasyonu olan hastalarda sık görölmektedir (39–42). Hastaların görme potansiyelinin belirlenmesi açısından refraksiyon ile düzeltilmiş görme keskinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Retina Pigment Değişiklikleri:

Orta perifer retinadan başlayan ve perivasküler yayılan tipik RP kemik spikülü fundus hiperpigmentasyonu dışında RP hastalarında farklı pigment değişiklikleri görölebilmektedir. *BEST1* ilişkili RP hastalarında pigmentler genellikle retinanın en dış periferinde bulunabilir (50). *RDH12* mutasyonunda şiddetli koryoretinal atrofi, *CRB1* mutasyonunda arteriyol çevresinde pigmentasyon yokluğu görölebilir (39, 44). Tablo-3'te göröldüğü gibi çeşitli gen mutasyonlarında retinal hiperpigmentasyon yokluğu da gösterilmiştir.

Tablo-3: Retina pigment değişiklikleri ve neden olan gen ilişkisi.

Klinik bulgu	İlişkili gen
Perisantral pigmenter retinopati	CERKL, CNGA1, CNGB1, HGSNAT, NR2E3, PDE6B, RHO, TOPORS, USH2A
Öküz gözü makülopati	BBS2, CDHR1, IMPG2, MERTK, PROM1, RP2
Yoğun pigment kümelenmesi	BEST1, CDHR1, CRB1, EYS, PDE6A, PRPF8, RDH12
Retinal hiperpigmentasyon yokluğu veya azlığı	CDHR1, CLN3, HGSNAT, OFD1, RPE65, TTC8, USH2A

Makülada Pigment Anormallikleri:

RP'nin bazı alt tiplerinde maküler değişiklikler daha erken ortaya çıkabilir. Bu durum görme keskinliğinde beklenenden daha hızlı bir düşüşe neden olabileceği gibi hastalığın maküler distrofi ile karıştırılmasına da neden

olabilir. Erken maküler atrofi ilişkili genlerden Tablo-2’de bahsedilmiştir. *ABCA4* ve *RDH12* mutasyonlarında pigment birikimleri makülaya ulaşabilir (51). *CRB1* genindeki mutasyonlarda erken maküla tutulumu nedeniyle 20 yaşından önce şiddetli görme azlığı beklenir (52).

Kistoid Maküler Ödem (KMÖ) :

RP hastalarında sık görülen bir bulgudur ve her yaş grubunda görülebilir. RP hastalarında KMÖ oluşumunun kesin nedeni bilinmemektedir. KMÖ, genç ve otozomal dominant kalıtıma sahip hastalarda daha yaygındır (53). Pigmenter retinopatinin henüz başlamadığı çocuklarda üveit ile karıştırılabilir (54). *CRB1* mutasyonu olan RP hastalarında da KMÖ daha sık görülmektedir (55).

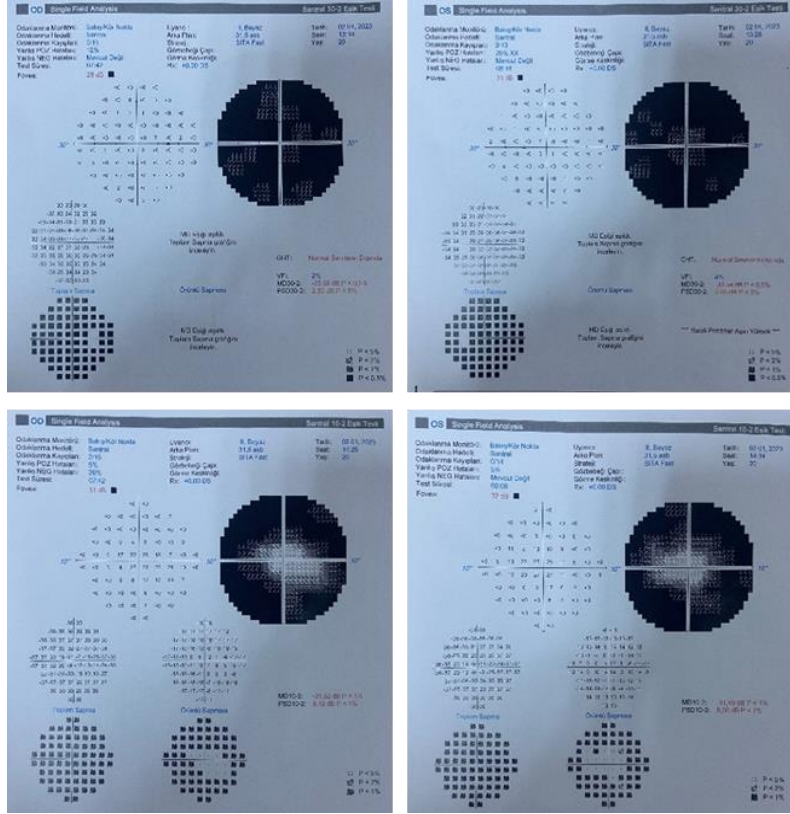
Vasküler Bozukluklar:

Coats benzeri eksüdatif vaskülopati RP’li hastaların %3 kadarında görülebilir (56). RP tanısının eşlik etmesi, her iki cinsi de etkilemesi, infero-temporal yerleşim göstermesi ve bilateral olması ile Coats hastalığından ayrılabilir (57).

Oftalmolojik Tanı Yöntemleri

Görme Alanı:

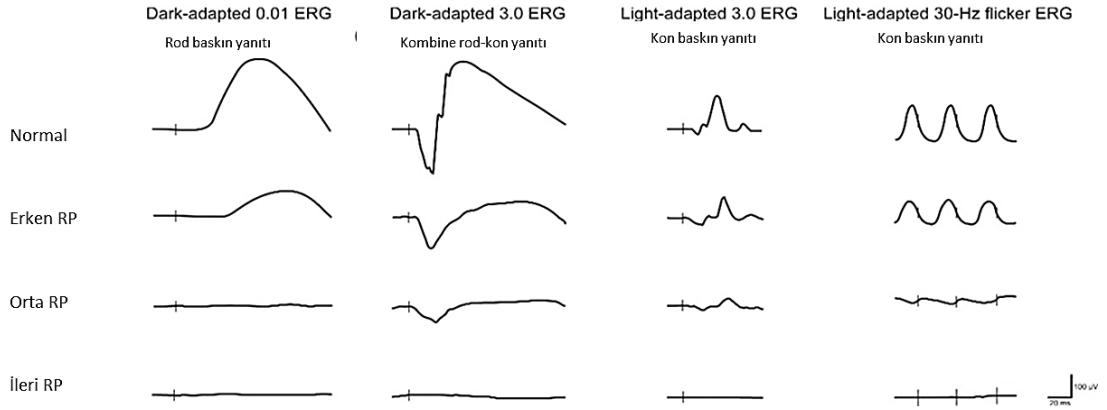
Görme alanındaki ilerleyici daralma RP’nin klasik bir özelliğidir ve her iki gözde simetrik bir kayıp görülür (58) (Şekil-10). Orta periferden tek bir skotom olarak başlayıp tünel şeklinde görme alanı defekti yaratana kadar perifere ve periferden daha az olmak üzere santrale doğru ilerleme gösterebilir (43).



Şekil-10: RP'de görme alanı defektleri. MYO7A geninde etkilene olan RP tanılı hastanın sağ ve sol gözünün 30/2 (üst iki resim) ve 10/2 (alt iki resim) görme alanı testinde tünel görme defekti yaratan skotom alanları görülmektedir.

Elektroretinografi (ERG):

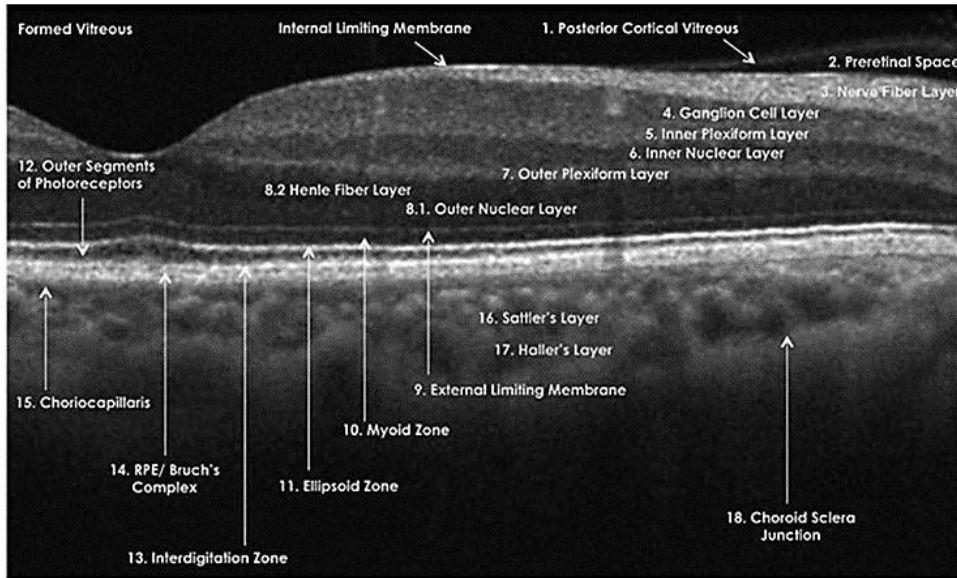
ERG, bir ışık uyarısına karşı retinanın elektriksel aktivitesini ölçen, retina fonksiyonunun fizyolojik koşullar altında objektif olarak ölçümünü sağlayan bir tanı testidir. Uluslararası Görme Klinik Elektrofizyoloji Derneği (ISCEV), farklı ERG kayıt biçimleri için standartlar getirmiştir (59). RP hastalarında ERG değişiklikleri görsel semptomlardan ve fundus bulgularından önce ortaya çıkar ve sadece tanı amaçlı değil, hastalık ilerleyişinin takibinde de kullanılabilir (60). Şekil-11'de RP'nin çeşitli evrelerindeki ERG kayıtları gösterilmektedir (5).



Şekil-11: RP'nin farklı aşamalarında (erken, orta ve ileri RP) ERG kayıtlarının şematik gösterimi. Dikey çizgiler uyaran flaş anını gösterir. RP ilerledikçe yanıtların genliği azalır ve tepki zamanı artabilir. Kon disfonksiyonu tipik olarak rod disfonksiyonu başlangıcının gerisinde kalır. Son aşamada, hem skotopik hem de fotopik koşullar altında yanıt alınmaz (5).

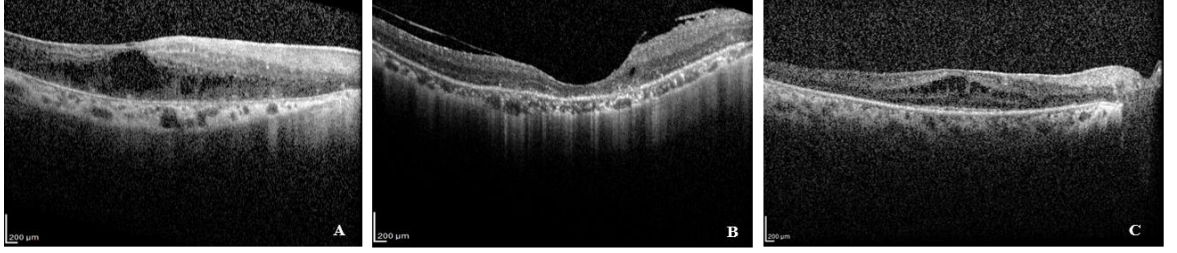
Optik Koherens Tomografi (OKT):

OKT, retinal morfolojinin yüksek çözünürlükle görselleştirilmesini sağlayan invaziv olmayan bir tanı aracıdır (Şekil-12). RP hastalarında OKT görüntülemesinde dış retina katlarının incelendiği, fotoreseptörlerin bulunduğu elipsoid zonda düzensizlik ve kayıp olduğu gösterilmiştir (61). Görsel fonksiyonun elipsoid zon uzunluğu ile korele olduğu bildirilmiştir (62).



Şekil-12: Sağlıklı retinanın Heidelberg Spectralis görüntüsü ve normal anatomik işaretlerin gösterilmesi (63).

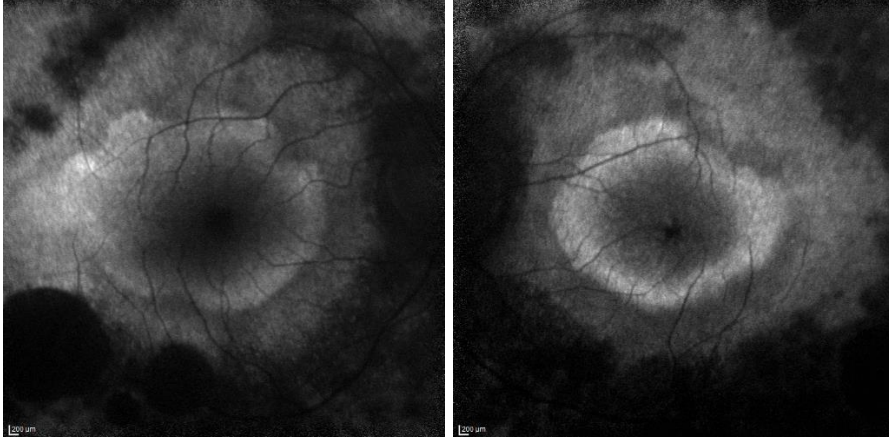
OKT ayrıca KMÖ, epiretinal membran (ERM), vitreus traksiyonları gibi diğer maküler patolojilerin varlığını göstermek açısından da kullanışlı bir tetkiktir (Şekil-13). Yapılan bir çalışmada RP hastalarında KMÖ sıklığı %20 üzerinde bulunmuştur ve genellikle kistoid boşluklar iç nükleer tabakada görülmektedir (64).



Şekil-13: RP'li üç hastanın optik koherens tomografi (OKT) görüntüleri. **A.** *PDE6B* mutasyonu taşıyan RP'li 51 yaşındaki bir kadının OKT görüntüsü, kistoid maküler ödem ve elipsoid zone kaybını göstermekte. **B.** *RPGR* mutasyonuna sahip 47 yaşındaki bir erkeğin OKT görüntüsü, RPE'nin maküler kaybı ve koroid vaskülatürünün artan görünürlüğü ile fotoreseptör dış segmentlerinin derin kaybı görülmekte. **C.** *MYO7A* mutasyonu ile ilişkili RP'li 45 yaşındaki bir kadının OKT görüntüsü, intraretinal kistler ve dış retina katmanlarında genel bir kayba rağmen artmış bir retinal kalınlık görülmektedir.

Fundus Otofloresans (FOF):

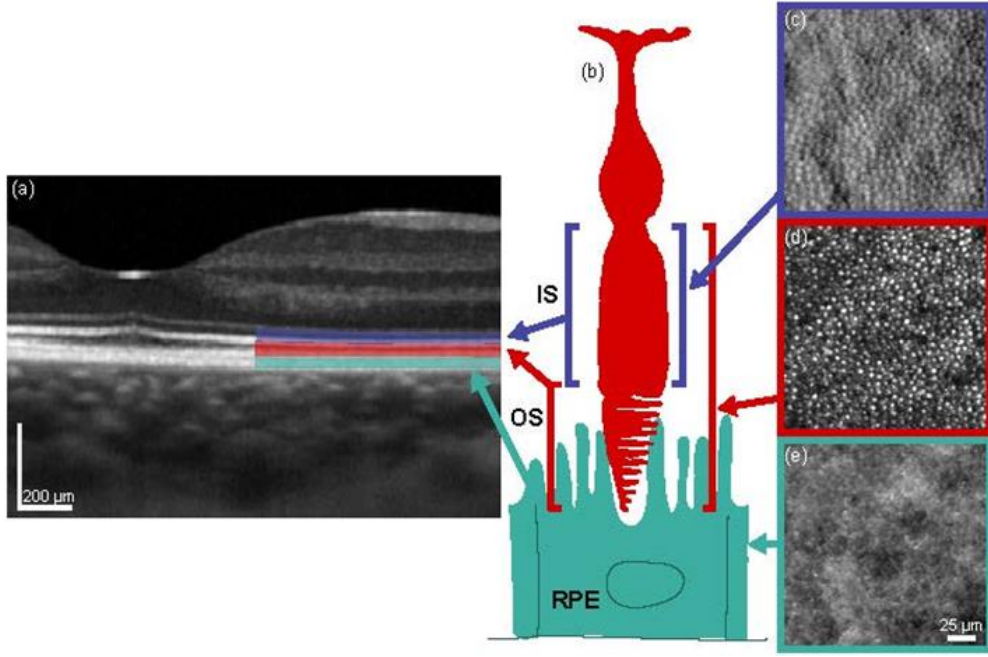
FOF, ilk olarak Delori ve arkadaşları tarafından 1995 yılında tanımlanan, RPE içerisindeki lipofusinin floresan özelliğinden faydalanarak retinal distrofilerin tanı ve takibinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (65). Normal gözlerde FOF'un topografik dağılımı şu şekildedir; optik sinir başı RPE'nin olmaması nedeniyle tipik olarak koyu renkli görünür; retinal damarlar ışığın kan tarafından emilmesi nedeniyle hipofloresandır; makülada ise artan lutein ve zeaksantin konsantrasyonu nedeniyle FOF sinyali azalır. RP hastalarında en sık gözlenen FOF bulgusu Robson-Holder halkası olarak tanımlanan parafoveal hiperotofloresan halkadır (66) (Şekil-14). Bu halka normal ve anormal retina arasında bir geçiş zonunu temsil eder, halkanın iç kısmında normal, halka bölgesinde azalmış ve halkanın dışında kaybolmuş retinal fonksiyonu yansıttığı düşünülmektedir (67).



Şekil-14: Retinitis pigmentosa ile takipli 37 yaşındaki erkek hastanın sağ ve sol göz FOF görüntüsündeki Robson-Holder halkası.

Uyarlanabilir Optik Tarayıcılı Lazer Oftalmoskop (AOSLO):

Kornea ve lensin optik aberasyon etkisini ortadan kaldıran bir görüntüleme yöntemi olan AOSLO, ilk olarak 1997 yılında tanımlanmış ve gelişen teknoloji ile birlikte farklı retina derinliklerindeki RPE, kon ve rod hücrelerinin yapısını ve hücre mozaiklerinin organizasyonunu görüntülememizi sağlamıştır (68) (Şekil-15). Sağlıklı gözlerde RPE tabakası, fotoreseptör tabakanın arkasında kaldığı için AOSLO görüntülemeye iyi gözlenemezken, fotoreseptör hasarının belirgin olduğu RP'li hastalarda RPE hücre mozaiği iyi görülebilir (69). Son yıllarda OKT ve AOSLO görüntülemeleri birleştiren cihazlar üzerinde çalışılmaktadır (70).



Şekil-15: Sağlıklı bir insanın OKT ve AOSLO görüntüleri. (a) Foveal çukuru içine alan OKT görüntülemesi. (b) RPE ve fotorseptör hücresinin iç ve dış segmentlerinin ilişkisini gösteren bir taslağı. (c) (d) (e) Retinanın ve hücre segmentlerinin AOSLO görüntülemesi (71).

Genetik Tanı Yöntemleri

RP'ye neden olan fotorseptör dejenerasyonu mekanizmasının anlaşılmasıyla birlikte bununla ilişkili genler modern moleküler testler ile tanımlanmaya başlamıştır (31). Gelişen teknolojiyle yeni nesil testler kullanılarak hastalığa neden olan gendeki değişim belirlenebilir ve çok sayıda kamuya açık ve açık olmayan ücretli veritabanları ile bu değişikliğin patojenitesi değerlendirilebilmektedir. Kalıtsal hastalıklarda mutasyonların tanımlanması ve hastalık grupları için hedefe yönelik paneller, klinik ekzom, tüm ekzom, tüm genom ya da mitokondriyal kalıtım düşünülüyor ise mitokondriyal DNA dizileme metotları kullanılmaktadır. Klasik dizileme metotları, kurucularının isimleri ile anılan; Sanger dideoksi sentez ve Maxam-Gilbert kimyasal bölünme metotlarıdır (64, 65). Yeni nesil dizileme teknolojileriyle birlikte klinik ve tüm ekzom dizileme, genetik heterojenite gösteren hastalıklar için, lokus spesifik ya da gen paneli testlerine etkili bir alternatif olmuştur (74).

Genetik haritalama için yeni nesil dizileme uygulanması; hasta soyağacındaki bir veya birkaç tane etkilenen bireyin taranması, denovo mutasyonların tespiti için anne, baba ve çocuğun taranması, çok sayıda ilişkisiz vakanın taranması ve bir özellik dağılımının uç noktalarının taranmasını sağlayabilir (75). Bu yöntemler, yalnızca gen tedavisi denemelerinin yolunu açmakla kalmayıp, aynı zamanda prenatal ve preimplantasyon genetik tanı ve dolayısıyla hastalığın yönetimi ve koruyucu hekimlik için son derece önemli olmaktadır (76).

Sanger Dizileme:

DNA replikasyonunu zincir sonlandırıcı dideoksinükleotitler ve DNA polimeraz tarafından sağlayan bir yöntemdir (77). 1986'da Applied Biosystems tarafından ticarileştirilmiş ve yaklaşık 40 yıldır en yaygın kullanılan dizileme yöntemi olmuştur. Sanger dizileme teknolojisiyle %99 doğruluk oranıyla 1000 bp uzunluğa kadar dizileme gerçekleştirilebilir (78). Genetik olarak geniş heterojenite gösteren RP gibi hastalıkların moleküler tanısında kullanılmaya başlanan yeni nesil dizileme yöntemleri ile tespit edilen mutasyonların doğrulanmasında kullanılmaktadır (79).

Yeni Nesil Dizileme (NGS):

İkinci nesil dizileme olarak da bilinen, tüm genomun tek seferde paralel olarak dizilenmesine olanak sağlayan bu yöntemlerde DNA dizilemesi için farklı platformlar kullanılabilir. Sentez ile sıralama yaparak köprü amplifikasyon yöntemi kullanan Illumina bunlara bir örnektir (71, 72). Konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında bilinen retinal distrofi genlerindeki patojenik varyantların taranması için en etkili yaklaşımın YND yöntemi olduğu kanıtlanmıştır (82).

Tedavi Stratejileri

Günümüzde RP'nin gelişimini engelleyen ve kaybedilen görsel fonksiyonu tekrar kazandıran bir tedavisi bulunmamaktadır. Dejenerasyon sürecini yavaşlatmayı, hastalığın komplikasyonlarını öngörüp tedavi etmeyi ve yasal körlük sınırındaki hastaları sosyal açıdan desteklemeyi içeren tedavi stratejileri izlenebilir. Tanı koymak, kapsamlı bir tedavi planlamasının sadece bir adımıdır. Bu aşamada oftalmolojik ve genetik danışmanlık konusunda multidisipliner bir yaklaşım izlemek önerilir (83).

Yapılan hayvan çalışmalarında ışığa maruz kalan transgenik farelerde hastalıkla ilişkili patolojik değişikliklerin hızlandığı gösterilmiştir (84). Bu nedenle RP hastalarında güneş koruması önerilmektedir.

Görsel Rehabilitasyon

Görsel rehabilitasyon merkezleri, görme keskinliği düşük olan RP hastalarına rezidüel görme fonksiyonunu optimize etmek amacıyla el feneri, gece görüş gözlükleri, amber renkli ve teleskopik gözlükler gibi optik yardımcı ekipmanlar ile ve hastanın mobilizasyonunu ve bağımsızlığını artıracak yaklaşımlarla destek verebilir. 5 dereceye kadar görme alanı korunan RP hastaları 2,2 ve 2,5 kat büyütme teleskopik gözlüklerden fayda görmektedir ve okul çağındaki çocuklarda 2,5 kat büyütmeden daha fazla büyütmeyle sahip teleskopik gözlükler de başarıyla kullanılabilir (85).

Eşlik Eden Oküler Anormalliklerin Tedavisi

Katarakt, RP hastalarında en sık görülen göz komplikasyonları arasındadır. RP'li hastaların katarakt cerrahisi sonrasında elde edilen görsel kazanç, foveal elipsoid zonu korunmuş hastalarda en yüksektir (86).

RP hastalarında KMÖ tedavisi için karbonik anhidraz inhibitörleri, intravitreal vasküler endotelial büyüme faktörü inhibe edici ajanlar ve intravitreal ve perioküler steroidler kullanılabilir. Hem topikal hem de oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin KMÖ tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (87).

Bunlarla birlikte büyüyen bir araştırma ağıyla RP tedavisinde fotoreseptör rejenerasyonu için; nöroproteksiyon, hücre temelli tedaviler, gen terapisi ve retinal protezler kullanılmaktadır (88).

Nöroprotektif Tedavi

Nöroprotektif tedavi özellikle görme kaybının erken evresinde nöron canlılığını korumayı amaçlar, ciddi görme bozukluğuna ilerlemeyi yavaşlatma olasılığı sunar (89). Fotoreseptör canlılığını korumayı hedefleyen nörotrofik faktörler ya da hücre canlılığını artırmayı sağlayan retinal progenitör hücreler ve endojen onarımı artıran fiziksel egzersiz ve elektrik stimülasyonu gibi uyaranlar nöroproteksiyon sağlamaktadır (90).

Vitamin A ve dokosaheksaenoik asit kullanımının RP'li hastalarda hastalığın progresyonunu 2 yıla varan takipte yavaşlattığı gösterilmiştir (91). Ancak vitamin A'nın ABCA4 mutasyonuna sahip olan hastalarda retinada lipofusin birikimini artırdığı için kullanılması önerilmemektedir (92). Rod hücre dejenerasyonu sonrasında salınan reaktif oksijen türevlerinin verdiği hasarı azaltan alfa tokoferol, askorbik asit ve alfa lipoik asit gibi bileşikler içeren antioksidan tedavinin kon hasarını engellediği gösterilmiştir ve bu nedenle RP hastalarında kullanımı önerilmektedir (93).

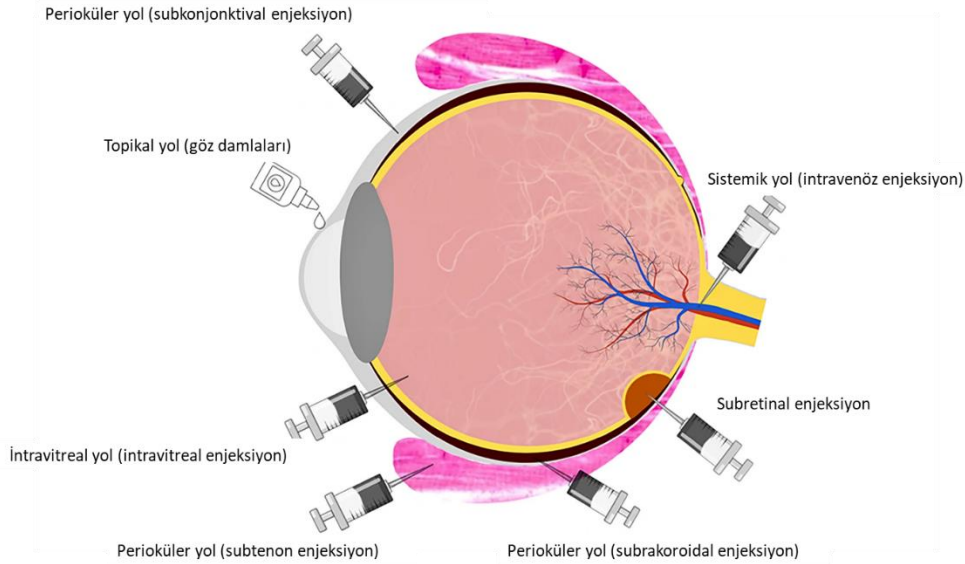
Hücre Temelli Tedavi

Oküler kaynaklı retinal progenitör hücreler, embriyonik kök hücreler gibi oküler kaynaklı olmayan kök hücreler ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin intravitreal ya da subretinal olarak uygulanmasıdır. Bu tedavi, enjekte edilen hücrelerin hasarlı hücrelerin yerini almasıyla ya da konakçı hücrelerin hayatta kalmasına destek olan değiştirilmiş bir mikroçevre yaratarak fayda sağlayabilir (94).

Hücre kaynağının erişilebilirliği, uygulamada gereken hücre sayısı ve etik problemler nedeniyle farklı hücre tipleri kullanılmaktadır. Nöral progenitör hücreler olarak bilinen fetal kök hücreleri, umbilikal kord ya da dental kaynaklı

kök hücreler ve gözün siliyer cisim gibi kısımlarından üretilen kök hücreler kullanılabilir (8). Yapılan çalışmalarda subtenon aralığına enjekte edilen umbilikal kord kaynaklı kök hücrelerin 6 aylık takiplerde dış retina katlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (95). Retinal organoidler olarak adlandırılan 3D yazıcılarda üretilen kök hücre kütleleri ile bildirilen çalışmalar da mevcuttur (96).

Başarılı bir tedavi için yalnızca hücrelerin üretimi değil, hedef bölgeye nakledildikten sonra canlılığın korunarak fonksiyonelliğın sağlanması da gereklidir (97). Şekil-16'da ilaçların ve hücrelerin retinaya iletiminde kullanılan yollar gösterilmektedir (94).



Şekil-16: Retinaya ilaç iletimi için kullanılan yollar (94).

Gen ve Mutasyon Temelli Tedavi

RP hastalığında en gelişmiş tedavi seçeneği gen tedavisidir. Hastalığın moleküler temellerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, hastalığa neden olan gen ve fotoreseptör döngüsünde etki ettikleri protein mutasyonlarına yönelik tedavi stratejileri geliştirilmektedir. *RPE65* mutasyonuna yönelik geliştirilen Voretigene Neparvovec (Luxturna®) tedavisinin başarılı klinik sonuçlarıyla birlikte ilaç Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onayı almış ve kalıtsal retinal distrofilerine yönelik diğer gen çalışmaları ivme

kazanmıştır (98). *MERTK*, *ABCA4*, *MYO7A*, *PDE6B* ve *RPGR* klinik deneyleri bulunan diğer gen tedavileri arasındadır (79, 89–91).

Retina; anatomik olarak erişilebilir olması, boyutunun küçük olması ile tedavi için az vektör dozu gerektirmesi, kan-retina bariyeri ile immün ayrıcalıklı olması nedeniyle gen transferine dayalı yaklaşımlar için çok uygundur (102). Ancak bu tedavilerin uygulanabilmesi için canlı fotoreseptörlere ve RPE hücrelerine ihtiyaç vardır, bu nedenle uygulanacak hastalarda hücre hasarının ileri seviyede olmaması gerekmektedir.

Gen tedavisinde genoma entegre olan retroviral, lentiviral ve adeno-ilişkili viral vektörler kullanılabileceği gibi genoma entegre olmadan etki eden adenoviral vektörler de kullanılabilir. Viral vektörler için subretinal enjeksiyon, RP gibi kalıtsal retina distrofilerinde RPE ve fotoreseptör hücrelere gen iletimi için standart yaklaşımdır. Yapılan çalışmalarda intravitreal uygulamanın sadece ganglion ve müller hücreleri gibi iç retinal hücrelere etki ettiği gösterilmiştir (103).

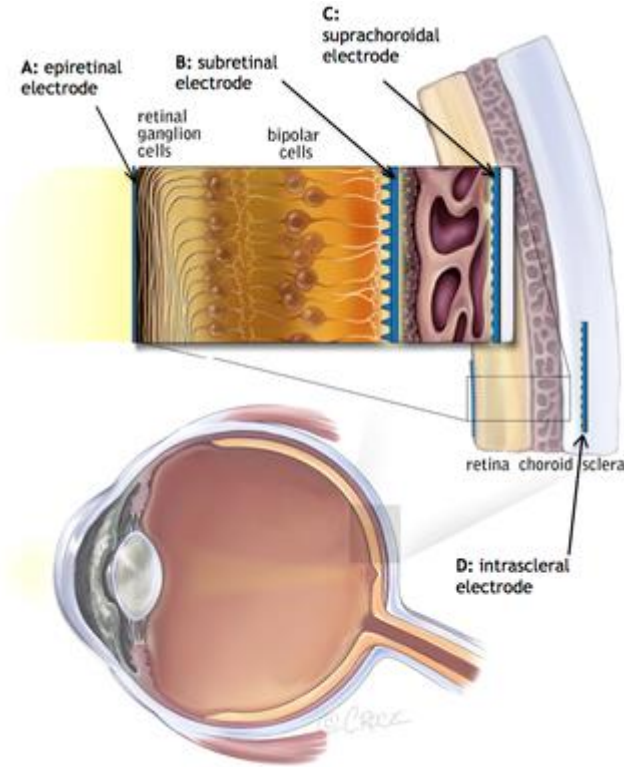
Son yıllarda in vivo ve ex vivo gen düzenlemeye dayanan ve çinko parmak nükleazı, transkripsiyon aktivatör benzeri efektör nükleazlar ve CRISPR/Cas9 nükleaz sistemini kullanan çeşitli gen düzenleme tedavileri de gündemdedir. CRISPR/Cas9 nükleaz sistemi, RNA aracılı bir DNA parçalama sistemidir ve hücrenin endojen DNA onarım mekanizmalarını etkinleştirir (104). Bundan yola çıkarak mutasyona neden olan geni düzeltebilir ve fenotipik iyileşme sağlayabilir (95, 96).

Gelecekteki gen terapileri, RP hastalarında baskın formlar dahil olmak üzere daha fazla sayıda genetik mutasyonu hedefleyebilmeli ve daha güvenli ve etkili yöntemleri içermelidir.

Retinal Protez

RP'nin ileri evrelerinde, yukarıda bahsedilen yöntemler etkili olmadığında, retinal protezler elektriksel impulslar ve nöromodülasyon oluşturmak için kullanılabilir. Görsel protez fikri temelde beyaz ya da renkli ışık kıvılcımlarına benzeyen fosfen üretimine dayanır (107). Günümüzde FDA ve

Avrupa Uygunluđu (Conformité Européenne, CE) onaylı ve ruhsatlı üç adet retinal implant kullanılmaktadır; Argus II (Second Sight, ABD), Alpha AMS (Retina İmplant, Almanya) ve IRIS II (Pixium, Fransa) (108). Epiretinal implant ganglion hücrelerini uyararak görüş sağlarken subretinal implant bipolar hücreleri uyarır. Şekil-17'de görülebileceği gibi retinal protezler epiretinal, subretinal, suprakoroidal ve intraskleral olarak yerleştirilebilir (109).



Şekil-17: Retinal protezlerin implantasyonu için potansiyel anatomik lokalizasyonlar (109).

Mevcut cihazlar ileri evrede görme kaybı olan 500'den fazla kişide kullanılmıştır ve yapılan geometrik şekil tanımlaması, masa üstü nesne lokalizasyonu, nesnelerin hareket yönü ve gözlemci tarafından değerlendirilen yaşam kalitesi değişikliği gibi testlerle fayda sağladığı gösterilmiştir (110). Bununla birlikte bu teknoloji hala gelişme aşamasındadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 25 Nisan 2023 tarihli, 2023-9/25 sayılı kurul kararı ile onaylanmıştır.

Hastalar: Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2019 – Ocak 2022 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan ve sonrasında takiplerine devam eden, klinik olarak RP tanısı konulan veya genetik mutasyona sahip ancak atipik bulgusu olan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde klinik ekzom veya tüm ekzom yeni nesil dizileme (YND) tekniği kullanılarak dizilenen materyallerin moleküler analizleri tamamlanmış 118 hasta ve 56 sağlıklı akrabası dahil edildi. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre yürütüldü.

Oftalmolojik Değerlendirme: Hastaların hikayesi, özgeçmiş ve soy geçmişi ile ilgili bilgiler tarandı. Yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalık varlığı (ve/veya sendrom varlığı), travma öyküsü, geçmişte geçirilen göz veya göz dışı ameliyatlar, kullanılan veya kullanılmış ilaç varlığı, anne-baba akrabalığı, anne veya babanın ailesinde RP öyküsü, kardeşlerde RP varlığı, çocuğu varsa RP varlığı, ek göz hastalığının olup olmadığı, hastalığın başlangıç yaşı ve başlangıç semptomları, gece görme azalması varsa başlama yaşı, renk görme azalması varsa başlama yaşı, periferik görme alanı daralması (tünel görme, görme alanı kaybı) varsa başlama yaşı kaydedildi. Hastalığın başlangıç yaşı, hasta tarafından tanımlanan ya da bebeklik döneminde başladıysa ailesi tarafından tanımlanan görme ile semptomların ortaya çıkış yaşı olarak belirtildi. Göz muayenesinde; primer pozisyonda gözün konumu, şaşılık ve nistagmus varlığı, ekstraoküler patoloji varlığı, refraksiyon ve göz içi basıncı ölçümü, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (ETDRS eşeli ile) kaydedildi. Şaşılığı olan hastalar ezodeviasyon, ekzodeviasyon olarak gruplandırıldı. EİDK, minimum rezolüsyon açısının logaritmik değeri (logMAR) cinsinden

kaydedildi. İstatistik verilerin düzenlenmesi için nominal değışiklikler gerektiğinden bir metreden parmak sayma 2 logMAR, iki metreden parmak sayma 1,85 logMAR, el hareketi görme 2,4 logMAR ve ışık persepsiyonu pozitif 3 logMAR, ışık algısı olmayışı 4 logMAR olarak belirlendi (Tablo-4). Ayrıca EİDK; Dünya Sağlık Örgütü görme azlığı sınıflandırmasına göre, görme azlığı yok ya da hafif görme azlığı (logMAR ≤ 0.5), orta görme azlığı (logMAR >0.5 ve ≤ 1), şiddetli görme azlığı (logMAR ≤ 1.3) ve körlük (logMAR >1.3) olarak gruplandırıldı (111) (Tablo-5).

Tropikamid %1 ya da sikloplejin %0.5 göz damlası ile dilatasyon sonrası biyomikroskopik muayesi ve fundus bulguları kaydedildi. Biyomikroskopik bulgulardan lense ait değışiklikler; fakik lens, afaki, psödo-faki, lens kesafeti olarak gruplanarak kaydedildi. Lens kesafeti olan hastalar da nükleer, arka subkapsüler ve kortikal olarak gruplandırıldı. Psödo-fakik hastalarda geçirilmiş cerrahinin katarakt ya da travmaya sekonder olup olmadığı kaydedildi. Fundus bulguları; periferik fundusta kemik spikülü benzeri hiperpigmentasyon, optik diskte balmumu benzeri solukluk, vasküler yapılarda atenüasyon, maküla da kemik spikülü benzeri hiperpigmentasyon, tapetolike retinal dejenerasyon olarak gruplanarak kaydedildi. Optik koherens tomografi (OKT) ve fundus otofloresans görüntüleme (FOF) için Heidelberg (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Almanya) cihazı kullanıldı. Koroidin görüntülemesinde foveanın merkez alındığı artırılmış derinlikli görüntüleme "Enhanced Depth Imaging" (EDI) tekniğı kullanıldı. Nistagmusu olan veya fikse edemeyen olgularda maküla dışı bölgeden çekim yapılabildiyse kaydedildi. Ayrıca hastaların varsa görme alanı testi ve elektoretinografi (ERG) ve elektrookulografi (EOG) tetkikleri kaydedildi. Korneal topografi ile ölçülen santral kornea kalınlığı, keratokonus varlığı, speküler mikroskopi ile ölçülen endotel sayısı kaydedildi.

Tablo-4: Görme Keskinliğı Verileri

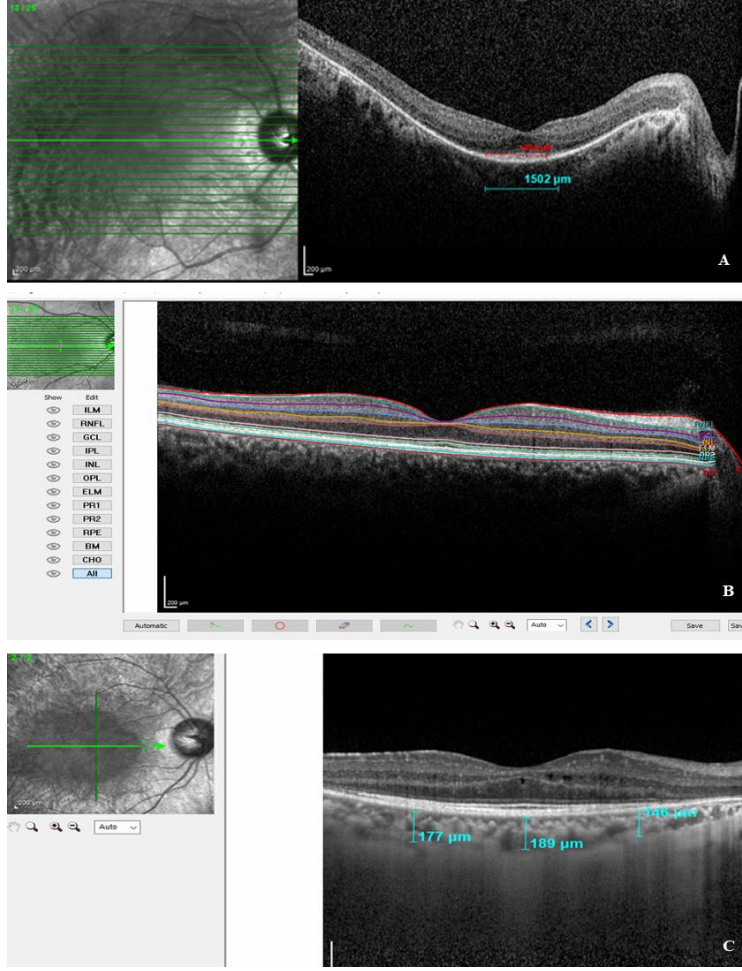
Görme Keskinliğı	LogMAR Değeri
1m'den Parmak Sayma	2.0
2m'den Parmak Sayma	1.85
El Hareketi Görme	2.4

Işık Persepsiyonu Pozitif	3.0
Işık Algısı Olmayışı	4.0

Tablo-5: EİDK Sınıflandırması

Görme Azlığı	LogMAR Değeri
Yok ya da Hafif	LogMAR ≤ 0.5
Orta	LogMAR >0.5 ve ≤ 1
Şiddetli	LogMAR ≤ 1.3
Körlük	LogMAR >1.3

Maküler retina kalınlığı, iç ve dış retina katları, retina pigment epiteli, dış nükleer ve dış pleksiform tabaka, iç nükleer ve iç pleksiform tabaka, ganglion hücre tabakası kalınlığı ayrıntılı maküla OKT tetkiki ile ölçüldü. Yerleşik yazılım (sürüm 3.0), retina kalınlığının otomatik segmentasyonunu sağladı (Şekil 18). Ayrıntılı çekim yapılamayan olgularda maküler retina kalınlığı manuel olarak ölçüldü. Ardışık taranan görüntülerde bir epiretinal membran (ERM) veya kistoid maküler ödem (KMÖ) varlığı kaydedildi. ERM, foveal distorsiyon olsun ya da olmasın, iç sınırlayıcı membran üzerinde hiperreflektivite gösteren alan olarak tanımlandı. KMÖ, foveayı geçen hiporeflektif kistik boşluklara sahip bölge olarak tanımlandı; şiddetli KMÖ, OKT'de art arda üçten fazla taramaya bitişik olarak yayılan hiporeflektif kistik boşluklar olarak tanımlandı. Fotoreseptör dejenerasyonunun derecesini belirlemek için, foveadaki elipsoid zon (EZ) çizgisinin uzunluğu değerlendirildi ve bu uzunluk OKT cihazındaki kaliperler kullanılarak manuel olarak ölçüldü. EDI-OKT görüntülerinde santral, temporal ve nazal koroid kalınlıkları ölçüldü (Şekil-18). Optik disk retina sinir lifi tabakası tüm hastalardan santral, nazal, nazal superior, nazal inferior, temporal, temporal superior, temporal inferior olarak kaydedildi.



Şekil-18: A. Elipsoid zon uzunluğunun ölçülmesi. Santral 1500 µm uzunluğundaki bölge (mavi çizgi) içerisindeki düzenli devam eden EZ (kırmızı çizgi) uzunlukları kaliperler yardımı ile hesaplandı. **B.** Retina katlarının otomatik segmentasyonu. **C.** EDI-OKT görüntülemeye santral, nazal ve temporal koroid kalınlıklarının ölçülmesi.

Fundus görüntülemesinde klinik olarak Stargardt ve Best gibi RP dışında kalıtsal retina distrofisi olduğu düşünülen hastalar, kan numunesi alınamayan hastalar, fundus muayenesi ve görüntülemesi mümkün olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu tez çalışmasında Türk popülasyonunda RP'nin oluşumunda hangi genlerin rol oynadığını belirlemeyi ve bu genlerde saptanan mutasyonların fenotipe yansımalarını incelemeyerek genotip-fenotip ilişkisini saptamayı planladık. Çalışmamız klinik veriler doğrultusunda hastalığın prognozunu saptamaya ışık tutmayı amaçlamaktadır.

Moleküler Analiz:

Çalışmamızdaki hasta örnekleri, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi laboratuvarında incelendi.

DNA izolasyonu için rutin olarak moleküler tanı yapılacak hastalardan 3 ml periferik kan örnekleri, EDTA'lı tüplere alındı. Daha sonra otomatik DNA izolasyon yöntemi ile genomik DNA, QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN, Ankara, Türkiye) kullanılarak periferik venöz kandan ekstrakte edildi. DNA örneği, 1,5 ml'lik tüplerde -20°C'de saklandı. Kalan kan numunesi +4°C'de muhafaza edilmektedir. İzole DNA örneğinin miktar tayini fluorometrik olarak (Invitrogen- Qubit 3.0) ölçülerek, spektrofotometre (Qiagen-Qiaexpert) ile kalite kontrolü yapıldı. Kalite skorları (20ng/µl: OD260/280≥1.8, OD260/230≥1.8) olarak değerlendirildi.

Laboratuvar süreci kısaca, hastalık ile ilişkilendirilmiş gen bölgesinin/bölgelerinin zincirleme polimeraz reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılmasını ve bu bölgenin yeni nesil dizileme teknolojisi kullanılarak dizilenmesini içermektedir.

Klinik Ekzom Dizileme (Clinical Exome Sequencing/CES): Exome zenginleştirme için Clinical Exome Solution (Sophia Genetics, Rolle, İsviçre) kiti kullanıldı. Dizileme reaksiyonu Illumina NextSeq sistemi ve uyumlu reaktif kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm prosedürler, üreticinin protokollerine göre gerçekleştirilmiştir. Bu kit yakalama tabanlı bir hedef zenginleştirme kitidir ve bilinen kalıtsal hastalığa neden olan mutasyonlara sahip 4.490 geni kapsar. Çift uçlu dizileme, 150x2 okuma uzunluğuna sahip bir Illumina NextSeq 500 sisteminde gerçekleştirildi. Temel arama ve görüntü analizi, Illumina'nın Gerçek Zamanlı Analiz yazılımı kullanılarak yapıldı. BCL (temel çağrılar) ikili dosyası, Illumina paketi bcl2fastq kullanılarak FASTQ'ya dönüştürüldü.

Tüm Ekzom Dizileme (Whole Exome Sequencing/WES): Hedef zenginleştirme için Twist Human Core Exome v2 (Twist Bioscience HQ, California, USA) kiti kullanıldı. Dizileme reaksiyonu ise Illumina NextSeq

sistemi ve uyumlu reaktif kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm prosedürler, üreticinin protokollerine göre gerçekleştirilmiştir. Temel arama ve görüntü analizi, Illumina'nın Gerçek Zamanlı Analiz yazılımı kullanılarak yapıldı. BCL (temel çağrılar) ikili dosyası, bcl2fastq illumina paketi kullanılarak FASTQ'ya dönüştürüldü.

Veri Analiz Süreci: Ham veri Sophia DDM® veri analizi platformu aracılığı ile analiz edilmiştir. Hizalama ve varyant bulma işlemleri Sophia Genetics'in tescilli bir temel algoritması olan Pepper® tarafından hg19 insan genom referansına göre gerçekleştirildi. Varyant anotasyonu Sophia Genetics'in MOKA® yazılımı ile gerçekleştirildi ve her bir varyant için varyantın protein dizilimi üzerindeki etkisi (missense, stop gain vs), çeşitli populasyonlardaki (1000G, ESP, ExAC, gnomAD) görülme sıklığı, tahminleme algoritmaları (SIFT, PolyPhen) ile varyantın yıkıcılık etkisi gibi bilgiler eklendi. CNV bulunması Sophia Genetics'in MUSKAT® yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Varyant sınıflandırılması için, Clinvar veri tabanının uzman çalışma grupları ve Maxwell ve arkadaşları tarafından oluşturulan veri bankaları referans alınmıştır (112–118). Veri bankalarında bulunmayan diğer varyantlar için Maxwell ve arkadaşları tarafından oluşturulan kriterler dikkate alınmıştır. Bu kriterler American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) dizileme/sekans varyantları sınıflandırma yönetmeliği temel alınarak belirlenmiştir (119).

Gen düzeyinde belirlenen PP2 ve BP1 kanıtları için Clinvar veritabanındaki P/LP varyantlar dikkate alınarak hastalığın mekanizmasındaki missense varyantların etkisi hesaplanmıştır. PVS1 kanıtı için genin hastalık mekanizmasının ağırlıklı olarak fonksiyon kaybı (LOF) olup olmadığı literatür taraması ile belirlenmiştir. BA1, BS1 kanıtları için allel frekansı eşik değerleri, hastalık bazında literatür taraması ile belirlenmiştir. PM2 kanıtında kullanılan allel frekansı eşik değeri 0.0001 alınmıştır (120). Bu genlerin referans transkriptlerini kodlayan tüm ekzonik, 10 bazlık intronik (ekzon-intron sınırları) ve varsa mutasyon tanımlanmış diğer kodlamayan (5'UTR ve 3'UTR, regülör, derin intronik) bölgeleri belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan 80 hastaya CES ve 16 hastaya WES analizi yapıldı. *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), İnsan Fenotip Ontoloji (*The Human Phenotype Ontology*, HPO) ve *Human Gene Mutation Database* (HGMD) 2023.2 profesyonel veritabanları kullanılarak, RP kliniği ile ilişkili genler belirlenerek sanal paneller oluşturuldu ve analiz gerçekleştirildi.

Mutasyon Tarama Metodu:

Analiz sırasında; olgular için girilen HPO terimleri ile ilişkili genlerdeki varyantlar ve OMIM veri tabanında hastalıkla ilişkilendirilmiş genlerde bulunan varyantlar incelendi.

Bu varyantlardan;

- Okuma derinliği x20'den düşük olan ve varyant frekansı (VF) %30'dan düşük olan varyantlar,
- Sinonim ve derin intronik varyantlar (splice (kesim) bölgesine uzaklıkları +/- 10 baz çiftinden daha fazla olan varyantlar),
- Toplum çalışmaları (GnomAD, ExAC 1000 Genomes), veritabanları (ClinVar, HGMD) ve merkez içi datada %1'in üzerinde frekansa sahip olan varyantlar,
- ClinVar sunucusunda benign/olasılıkla benign olarak bildirilmiş varyantlar inceleme dışı bırakıldı.

Varyant analizi sırasında özellikle tekrar bölgelerinde meydana gelebilecek okuma hatalarından kaçınmak adına, incelenen varyantlar IGV programı kullanılarak DNA amplikonlarının okuma yönleri ve okuma derinliği dikkatle incelendi.

Varyantın heterozigot, homozigotluk durumunun belirlenmesi açısından VF'ı yüzdeleri önceden belirlendi. VF %50 olan varyantlar heterozigot, VF %75-%100 olan varyantlar ise homozigot varyant olarak kabul edildi.

Yapılan bu filtrelemeler sonucunda patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen olarak sınıflandırılan varyantlar klinik değerlendirme aşamasına alındı.

Varyantların sınıflandırılmasında ise Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Derneği'nin (ACMG, 2015) önerileri dikkate alınmıştır (119). Bu kılavuza göre varyantlar benign, muhtemel benign, klinik önemi belirsiz, muhtemel patojenik ve patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Varyantın patojenite değerlendirilmesinde kullanılan veriler şunlardır:

PS1 Varyantın, nükleotit değişimine bakılmaksızın daha önce patojenik olarak bildirilmiş bir aminoasit değişimine yol açması.

PS2 Hastalık geçmişi olmayan ailede de novo varyant (anne ve babanın her ikisinde doğrulanmış olmalı).

PS3 Varyantın gen ya da gen ürünü üzerindeki hasar verici etkisini destekleyen kabul görmüş in vivo ya da in vitro fonksiyonel çalışmaların varlığının olması.

PS4 Varyantın etkilenmiş bireylerdeki prevalansının, etkilenmemiş bireylere oranla önemli bir artış göstermiş olması.

PM1 Varyantın, daha önce benign varyant gözlenmemiş mutasyonel hot spot ve/veya kritik ve kabul görmüş bir fonksiyonel bölgesinde bulunması (Örneğin bir enzimin aktif bölgesi).

PM2 Varyantın toplumsal veri bankalarında (ExaC, ESP,1000G) görülmemiş ya da çok az görülmüş olması.

PM3 Varyantın, çekinik kalıtım gösteren bir hastalık açısından, başka bir patojenik varyant ile trans fazda bulunması.

PM4 Tekrarsız bölgede, in-frame insersiyon ya da delesyon varyantı sonucu protein uzunluğu değişimi ya da dur kaybına yol açan varyant.

PM5 Yepyeni bir yanlış anlamlı varyantın, daha önce farklı bir patojenik yanlış anlamlı varyantın bulunduğu aminoasit rezidüsünde bulunması.

PM6 Varyantın, annelik ya da babalık doğrulaması olmadan de novo varsayılması.

PP1 Kesinlikle hastalığa neden olduğu bilinen bir gen üzerindeki varyantın, aynı hastalık ile etkilenmiş birden fazla aile bireyinde de ayrışım göstermesi.

PP2 Hastalığın genel mekanizmasında missense varyantların etkili olması ve bu varyantların da benign olma olasılığının düşük olması.

PP3 In silico tahmin algoritmalarının (SIFT, MutationTaster, PolyPhen2, PhyloP, GERP, MetaLR, MetaSVM, LRT, M-CAP) varyantın protein düzeyinde yok edici etkisinin olduğunu ve/veya evrimsel olarak korunmuş olduğunu göstermesi.

PP4 Hastanın fenotipinin ya da aile öyküsünün, tek bir genetik etyolojiye sahip bir hastalığa yüksek oranda spesifite göstermesi.

PP5 Clinvar veri tabanında varyantın kanıt olmaksızın tüm gruplar tarafından Patojenik/Muhtemel patojenik olarak sınıflandırılması.

BA1 Varyantın toplumsal veribankalarındaki (ExaC, ESP,1000G) alel frekansının, hastalık için belirlenen eşik değerden yüksek olması.

BS1 Varyantın toplumsal veribankalarındaki (ExaC, ESP,1000G) alel frekansının, hastalığın beklenen frekansından yüksek olması.

BS2 Varyantın, erken yaşta ve tam penetrans ile beklenen, çekinik (homozigot), baskın (heterozigot) ya da X'e bağlı (hemizigot) bir hastalık için sağlıklı bir bireyde görülmesi.

BS3 Kabul görmüş in vitro ya da in vivo fonksiyonel çalışmaların, varyantın, protein fonksiyonu ya da kırılma üzerinde hasar verici bir etkisi olduğunu göstermemesi.

BS4 Etkilenmiş aile bireylerinde varyantın ayırım göstermemesi.

BP1 Hastalığın genel mekanizmasında missense varyantların etkili olmaması, kısa protein (truncated) oluşumuna sebep olan varyantların etkili olması.

BP2 Varyantın, tam penetrans gösteren bir gen ve bozukluğa yol açan başka bir varyant ile trans fazda ya da herhangi bir kalıtım modelinde başka bir patojenik varyant ile cis fazda bulunması.

BP3 Fonksiyonu bilinmeyen tekrarlı bölge üzerinde in-frame insersiyon ya delesyon.

BP4 In-silico tahminleme algoritmalarının (SIFT, MutationTaster, PolyPhen2, PhyloP, GERP) varyantın protein düzeyinde yok edici etkisinin olmadığını göstermesi.

BP5 Varyantın dikkate alınan hastalık dışında başka bir hastalık mekanizması ile ilişkilendirilmesi.

BP6 Clinvar veritabanında varyantın kanıt olmaksızın tüm gruplar tarafından Benign/Muhtemel benign olarak sınıflandırılması.

BP7 Sinonim varyantın, in silico tahmin araçlarında (MaxEntScan) kırılma dizisi, yeni kırılma bölgesi oluşturmaması.

Patojenite sınıflandırması için Sophia DDM platformuna ek olarak, varyantların klinik açıdan değerlendirilmesi için ClinVar veritabanı (NCBI, ABD) ve her biri bioinformatik verileri analiz etmek için ACMG 2015 kriterlerini ve varyantın protein üzerindeki etkisini öngörmek için kullanılan bazı tahmin skorlarını kullanan 3 farklı veritabanı kullanıldı. Bu sırada bu veritabanlarının aynı varyantları farklı şekilde kategorilendirme durumlarının (benign, muhtemel benign, klinik önemi belirsiz, muhtemel patojenik, patojenik) incelenmesi de amaçlandı. Kullanılan bu veritabanları şunlardır: Varsome (Saphetor, İsviçre), Franklin (Genoox, ABD) ve Intervar (Shenzhen Realomics Inc, Çin). Saptanan değişimlere ait genlerin klinik açıdan değerlendirilmesi için OMIM (NCBI, Amerika), GeneCards (LifeMap Sciences, İsrail), GenCC kullanıldı.

Saptanan varyantların novel (daha önce rapor edilmemiş veya herhangi bir genetik veri tabanında yer almayan yeni bir genetik değişiklik) olup olmadığının araştırılmasında HGMD Professional 2023.2, Clinvar (NCBI, ABD), dbSNP (NCBI, ABD), Clingen (NHGRI, ABD) LOVD, Pubmed, Google Scholar, Google arama motoru kullanıldı. Varyantların literatürde yer alıp almadığını araştırmak adına LitVar2, Pubmed, Google Scholar ve Google arama motorlarına, varyantın adını ve ilgili hastalığın adını kullanarak uygun anahtar kelimelerle standart bir arama formülü oluşturuldu. Aşağıda kullanılan arama formülü örneklendirilmiştir: (gen adı OR gen sembolü) AND (varyant adı OR nükleotid değişimi OR amino asit değişimi) AND (hastalık adı OR fenotip)

Örnek olarak, "MYO7A" genindeki "c.1369G>C" varyantının retinitis pigmentosa ile ilişkisini araştırmak istenildiğinde arama sorgusu şu şekilde olacaktır: (MYO7A AND c.1369G>C OR 1369G>C OR Gly460Ala OR G460A) AND (retinitis pigmentosa OR RP)

Yukarıda belirtilen protokol ve analiz yöntemleri ile çalışmamızdaki retinitis pigmentosa hastalarında patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyantlar belirlenerek klinik verileri ile değerlendirilmiştir.

Doğrulama ve Segregasyon Analizleri

Elde edilen DNA'lardan çalışılan gen bölgeleri PZR yöntemi ile uygun primerler kullanılarak çoğaltılır. PZR reaksiyonu için herbir örnek sayısına göre distile su, PCR Master Mix, forward ve revers primerler hazırlanır. Herbir örnek için 0,2 ml'lik PZR tüplerine dağıtılarak, üzerlerine hastaya ait DNA örneklerinden 5 µl eklenir. Aşağıda belirtilen koşullarda amplifikasyon için PZR Miksi hazırlanışı işlemi sağlanır.

PCR Master Mix	12,5 µl
DdH ₂ O	5 µl
Forward Primer	1,25 µl
Revers Primer	1,25 µl
DNA	5 µl
Total	25 µl

ABI 2720 termalcycler ile uygun programlarda ekzonların amplifikasyonu gerçekleştirilir. Ampfikasyon için PZR koşulları aşağıda belirtilmiştir.

	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
Denatürasyon	94 °C	5 dakika	1
Denatürasyon	94 °C	30 saniye	35
Bağlanma	57,5 °C	30 saniye	35
Uzama	72 °C	45 saniye	35
Son Uzama	72 °C	7 dakika	1
Bekleme	4 °C	∞	

Amplifiye edilen bölgenin değerlendirilmesi:

PZR ürünlerinin amplifiye olup olmadığını anlamak için örnekler %2'lik agaroz jelde yürütülür. Agaroz jelin hazırlanması için 100 ml'lik Erlenmeyer içine, 2 gr agaroz ve 100 ml 0,5XTBE konulup mikrodalga fırında ısıtılarak agarozun çözülmesi sağlanır. Çözelti berrak bir görünüm aldığı anda, üzerine 16

µl etidyum bromür eklenir ve karıştırılır. Ürünlerin yükleneceği kuyucukları oluşturmak için içine taraklar yerleştirilmiş tabağa dökülerek jel 20 dakika donmaya bırakılır. Daha sonra parafilm üzerinde 5 µl Orange G ve 5 µl PCR ürünleri karıştırılarak kuyucuklara yüklenir. Amplifiye olan ürünlerin uzunluklarını değerlendirmek için örneklerin başı ve sonundaki kuyucuklara DNA ladder yüklenir. Örnekler 140 Volt akımda yürütülür. Jel görüntüleme sistemi ile görüntüleri alınır. Uygun uzunlukta amplifiye olmuş ürünlere, dizi analizi bölümünde belirtildiği şekilde çalışmanın devam eden basamakları uygulanır.

İstatistiksel Analiz: Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum- maksimum) nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanıldı. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlendi. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapıldı. Grafikler için GraphPad-Prism9 ve Excell programı kullanıldı. Göz Terimleri Sözlüğü, tıbbi terimlerin yazımı için referans olarak kullanıldı.

BULGULAR

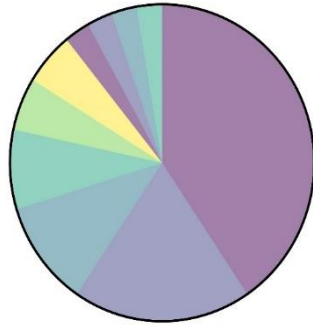
Demografik Veriler

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Ocak 2019-Ocak 2022 tarihleri arasında RP ve ilişkili sendromik hastalıklar nedeniyle muayene edilen ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniği'nde değerlendirilen ve B.U.Ü S.U.A.M. Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda ıslak laboratuvar çalışması yapıldıktan sonra analiz edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Dahil edilme kriterlerini sağlayan 118 hasta çalışmaya dahil edildi.

Genel yaş ortalaması $34,6 \pm 18,7$ olan hastaların (3-77 yaş), 60'ı erkek (%50,8), 58'i kadındı (%49,2). Tüm hastalar Türk etnik kökene sahipti. Hastalardan 81 tanesi izole RP (sadece oküler tutulumun mevcut olması) iken; 37 tanesi (%39,3) RP'nin eşlik eden sendromik formlarına sahipti. Sendromik forma sahip hastaların, moleküler analiz ve klinik bulguları değerlendirilerek, 15'ine (%40,5) Usher sendromu, 7'sine (%18,9) Bardet-Biedl sendromu, 4'üne (%10,8) akromatopsi, 3'üne (%8,1) LCA, 2'sine (%5,4) Senior-Loken sendromu, 2'sine (%5,4) kon-rod distrofisi, birine Alström sendromu, birine Nöronal Seroid Lipofusinozis, birine Otoimmün Poliendokrinopati Tip1, birine Mikrokornea-Rod-Kon Distrofisi-Katarakt-Posterior Stafilom tanısı konuldu. Sendromik vakaların detaylı klinik özellikleri ve etkilenen genler ve transkript numaraları Tablo-6'da detaylı sunulmuştur. Hastaların %64,8'i (70/108) ebeveynleri arasında akraba evliliği yapılan ailelerden gelmekteydi. Ayrıca, hastaların %61,4'ünün (67/109) ailesinde RP öyküsü bulunmaktaydı. Detaylı demografik ve klinik özellikler Tablo-6, Tablo-7 ve Şekil-19'da sunulmaktadır.

Tablo-6: Hedeflenen yeni nesil dizileme yoluyla tanımlanan genlere göre gruplandırılmış retinitis pigmentosa tanılı 118 Türk hastanın temel demografik ve klinik özellikleri.

Özellikler	Veri
Hasta Sayısı	
Toplam (%)	118
Kadın/erkek	58/60 (%49,2/%50,8)
Sendromik/izole	37/81 (%31,3/%68,6)
Ortalama yaş (yıl)	34,6±18,7
Başlangıç ≤5 yaş	49 (%44,1)
Başlangıç 6–18 yaş	30 (%27,02)
Başlangıç 19–49 yaş	31 (%27,9)
Başlangıç ≥50 yaş	1 (%0,9)
İşitme kaybı	17 (%14,4)
Ailede RP öyküsü	67 (%61,4)
Anne baba arasında akrabalık	70 (%64,8)
Tünel görme	72 (%61)
Renk görme azlığı	53 (%44,9)
Nistagmus	19 (%16,1)
Şaşılık	26 (%22,6)
Glokom	8 (%6,8)
Maküla tutulumu	53 (%51,4)
ERM	19 (%18,4)
KMÖ	24 (%23,3)
Optik disk drusenleri	3 (%2,5)
EİDK (logMAR, hasta sayısı)	
Toplam (%)	115 (%97,4)
Ortalama	1,2 ± 1,02
Katarakt (göz sayısı)	
Toplam (%)	57 (%24,5)
Ortalama yaş (yıl)	32,14 ± 19,26
Ortalama EİDK (logMAR)	1,3 ± 1,08
Retina hiperpigmentasyonu (göz sayısı)	
Toplam (%)	207 (%89,2)
Balmumu görünümünde optik disk (göz sayısı)	
Toplam (%)	202 (%87,06)



40.54%	USHER
18.92%	BARDET-BİEDL
10.81%	AKROMATOPSI
8.11%	LCA
5.41%	SENIOR-LOKEN
5.41%	KON-ROD DİSTROFİSİ
2.70%	ALSTROM
2.70%	MİKROKORNEA-ROD-KON DİSTROFİSİ-KATARAKT-POSTERİOR STAFİLOM
2.70%	NÖRONAL SEROİD LİPOFUSİNOZİS
2.70%	OTOİMMUN POLİENDOKRİNOPATİ TİP 1

Total=37

Şekil-19: Çalışmadaki 37 sendromik RP hastası ve eşlik eden sendromların belirtildiği pasta grafiği.

Tablo-7: Seçili sendromik olgularda etkilenen genler ve hastaların klinik özellikleri.

Hasta no Cinsiyet	Gen Adı	Sendrom	Zigosite	RefSeq mRNA	Sanger	Klinik bulgu
H11/K	USH2A	Usher tip-2	Birleşik heterozigot	NM_007123.5 NM_206933.2	Konfirme değil	İşitme kaybı, KMÖ, yüksek hipermetrop (+7 D), 1,0/0,9, tipik RP
H17/E	TTC8	Bardet-Biedl	Homozigot	NM_144596.3	Konfirme	Polidaktili nedeniyle opere, gövde obezitesi, yüksek miyop ve astigmat (>5 D), eh/eh, tipik RP
H18/E	BBS1	Bardet-Biedl	Homozigot	Ekzon 1-7 del	Konfirme	Yüksek miyop ve astigmat kıırma kusuru, 0,05/0,05, tipik RP
H25/E	GUCY2D	LCA	Homozigot	NM_000180	Konfirme	Okulodigital refleks, nistagmus, ip-/ip-, tipik RP
H26/E	RDH12	LCA	Homozigot	NM_152443.2	Konfirme	Nistagmus, şiddetli KMÖ, maküla tutulumu, eh/eh, tipik RP, ozurdex tedavisi
H27/K	TRAF3IP1	Senior-Loken	Homozigot	NM_015650.3	Konfirme değil	Nefronofitizise sekonder böbrek transplantasyonu, 0,6/0,8, tipik RP
H29/E	ALMS1	Alström	Homozigot	NM_015120.4	Konfirme	Tip 1 Diyabet, nistagmus, ekzoforya, eh/eh, optik disk solukluğu
H33/K	ATF6	Akromatopsi	Homozigot	NM_007348.3	Konfirme değil	Nistagmus, tipik RP
H36/E	AIRE	Otoimmün poliendokrinopati tip1	Homozigot	NM_000383.3	Konfirme	0,8/0,8, tipik RP
H37/E	BEST1	Mikrokornea-Rod- Kon Distrofisi- Katarakt-Posterior Stafilom	Heterozigot	NM_004183.3	Konfirme değil	Nistagmus, ezotropya, konjenital glokom nedeniyle cerrahi, eh/ip+, tipik RP
H38/E	CLN3	Nöronal Seroid Lipofusinozis	Homozigot	NM_000086.2	Konfirme değil	Nistagmus, konjenital katarakt nedeniyle cerrahi, eh/eh, tipik RP

Oftalmolojik Bulgular

Semptomların ortaya çıkma yaşı bilgisi çalışmamızdaki 111 hastada mevcuttu. Hastalık başlangıcı, doğumdan 50 yaşına kadar geniş bir aralığı temsil ediyordu (ortalama $12,33 \pm 11,06$ yaş). Başlangıç semptomu bildiren hastalar arasında en sık bildirilen ilk semptom, gece görmede azalmaydı ($n=36$, %32,4). Bunu görme keskinliğinin azalması ($n=22$, %19,8), periferik görme alanı daralması ($n=15$, % 13,5) ve fotofobi ($n=7$, %6,3) takip etti. Hastaların %58,5'i (65/111) ilk başlangıç semptomunu hayatının ilk on yılında bildirdi. Nistagmus 19 hastada mevcuttu ve nistagmusu olan hastaların hepsi için hastalık başlangıcı yaşamın ilk dekadında bildirildi.

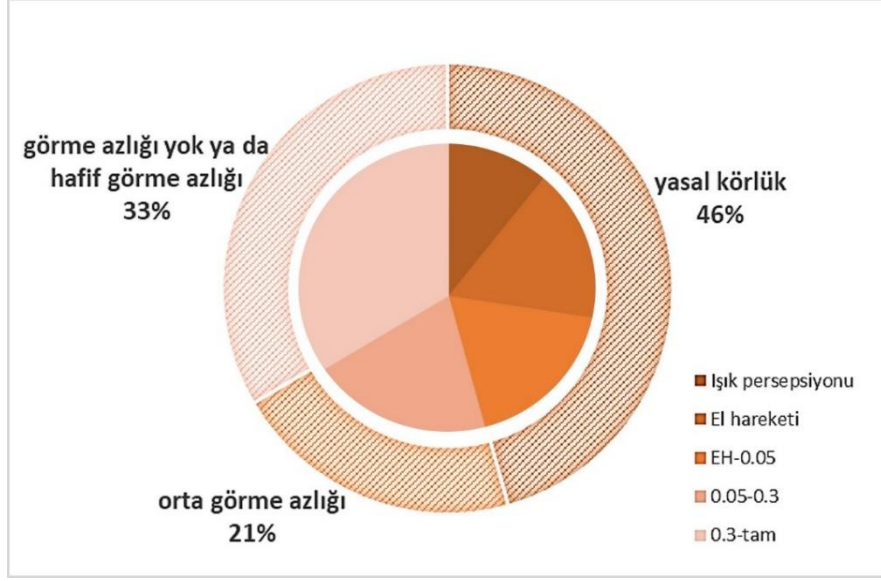
Ayrıntılı olarak, hastaların %44,1'inde ($n=49$) 5 yaşından önce (bebeklik dönemi başlangıçlı), hastaların %27,1'inde ($n=30$) 6 ile 18 yaşları arasında (juvenil başlangıçlı), hastaların %27,9'unda ($n=31$) 19 ile 49 yaşları arasında başlangıç vardı ve sadece 1 (%0,9) hastada 50 yaşında başlangıç vardı (Tablo-6). Tünel görme hastaların 72'si tarafından tarif edildi. Tünel görme başlangıç yaşı ortalama $28,5 \pm 13,6$ idi. Renk görme azlığı hastaların 53 tanesinde mevcuttu ve renk görme azlığı başlangıç yaşı $32,6 \pm 14,7$ olarak saptandı. Hastalar önce gece görmede bozulma, sonra görme alanı kaybı ve en son renk görme azlığı tariflemekteydi. Çalışmamızda erken maküla tutulumu olan hastalarda renk görme kaybı, hastalar tarafından daha erken bir bulgu olarak tariflendi. Fotofobi, hastaların 12'si tarafından tarif edildi ve kon distrofisi olan iki hastanın bu semptom ile tanı aldığı belirlendi. Bir hastada okulodigital refleks mevcuttu. Çalışmamızdaki Bardet-Biedl sendromu ile takipli hastaların hepsinin (7/7) polidaktili nedeniyle geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcuttu.

İşitme kaybı, 17 hastada mevcuttu. Bu hastalardan 15 tanesi Usher sendromu tanısı ile, bir tanesi Leber Konjenital Amarozi, bir tanesi izole RP tanısı ile takipliydi. Moleküler analiz sonrası 2 hastada heterozigot *PCDH15* ve *CDH23* mutasyonu tespit edilmesi üzerine hastalar işitme testi için Kulak Burun Boğaz hastalıkları polikliniğine yönlendirildi. Bu hastalarda sensörinöral işitme kaybı saptandı ve hastalara Usher Tip-2 tanısı konuldu.

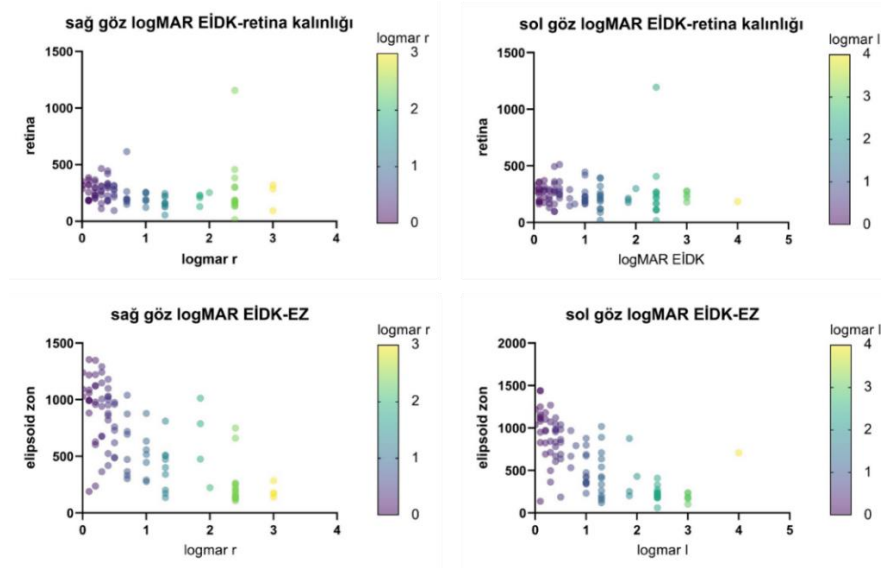
Şaşılık, 26 hastanın 40 gözünde mevcuttu (21 hastada dışa kayma, 5 hastada içe kayma). Şaşılık, bu hasta popülasyonunda neredeyse her yaş grubunda görülen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (7-68 yaş aralığı, ortalama $30,76 \pm 21$ yaş).

Fakik ve kataraktı olan hastaların %30,3'ü miyop-astigmat (27/89), %22,4'ü hipermetrop-astigmat (20/89), %7,8'i hipermetrop (7/89), %5,6'sı miyop (5/89), %6,7'si astigmat (6/89) kırma kusuruna sahipti. Hastaların 20 tanesinin (%25,9) sferik refraksiyonu 5 D ve üzerindediydi.

EİDK verileri 115 hasta (230 göz) için mevcuttu. Ölçülen EİDK, 0 logMAR'dan ışık algısının olmamasına (ortalama $1,2 \pm 1,02$) kadar değişiyordu. Şekil-20'de belirtildiği üzere gözlerin %33'ünün (76/230) logMAR 1,3'ten daha kötü ve gözlerin %39,6'sının (91/230) 0,5 logMAR'dan daha iyi bir görme keskinliği vardı. Çalışmamızdaki hastaların %33,04'ü (38/115), gözlerin %46'sı (105/230) yasal körlük olarak kabul edilen 1,85 logMAR eşdeğeri veya daha düşük görme keskinliğine sahipti. Klinik verilerin (yaş, katarakt, KMÖ, maküla tutulumu) EİDK üzerindeki etkisi araştırıldı. Sonuçlar; logMAR EİDK'nin maküla tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık gösterdiği ($P < 0.001$), elipsoid zon ile negatif korelasyon gösterdiği ($r = -0.684$; $P < 0.001$) ancak katarakt ($p = 0.606$) ve yaş ($P = 0.711$) ile anlamlı farklılık göstermediği bulundu. KMÖ varlığında genel karşılaştırmada anlamlılık olsa da ($P = 0.024$) ikili karşılaştırmada anlamlılık bulunamadı (Şekil-21).



Şekil-20: Çalışmadaki 118 RP hastasının 230 gözünün EİDK ölçümlerinin pasta grafiği.

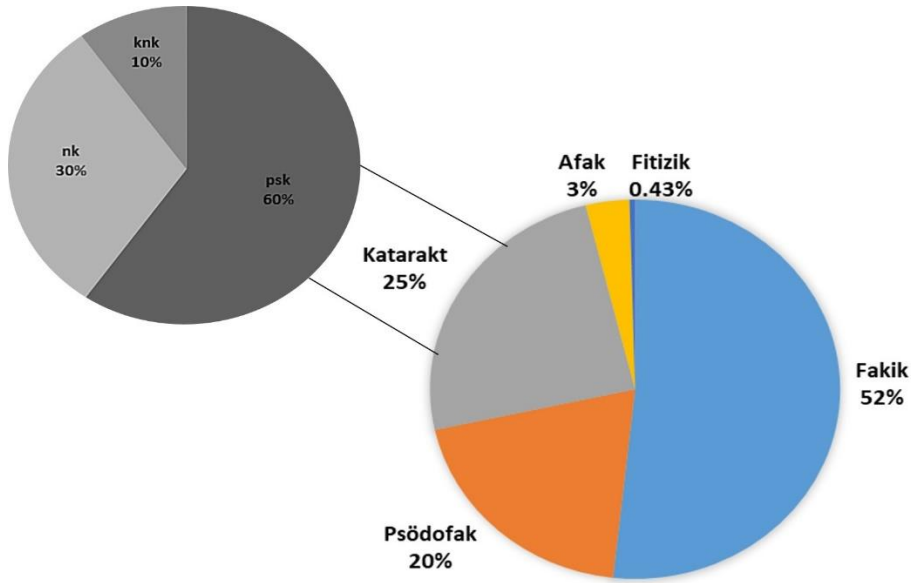


Şekil-21: Anatomik özelliklerdeki değişikliklerin logMAR görme keskinliği ile karşılaştırmalı dağılımı.

Biyomikroskopik muayene verileri, hastaların 116'sının 232 gözü için değerlendirildi. Bir hastada korneal yama öyküsü (herpetik keratite sekonder korneal perforasyon nedeniyle) mevcuttu ve bir hastada fizik göz (katarakt cerrahisi sonrası retina dekolmanı nedeniyle) mevcuttu. Bir hasta, keratokonus

tanısıyla takip edilirken, aynı hastada matür katarakt nedeniyle cerrahi öyküsü mevcuttu. Ayrıca, bir hastada iris ve retina kolobomu tespit edildi.

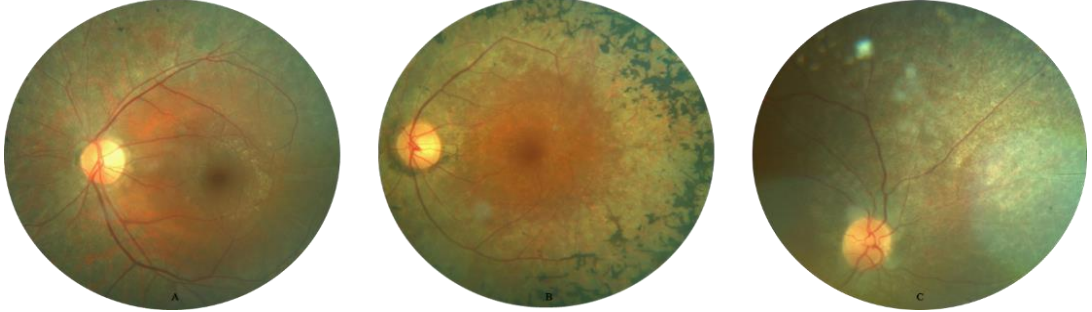
Hastaların 116 tanesinin 231 gözü için lens verileri değerlendirildi. Gözlerin %51,9'u fakik (n=120), %24,6'sı (n=57) katarakt, %19,9'u (n=46) psödo fak, %3,4'ü (n=8) afaktı. Kataraktı olmayan fakik hastalar (ortalama $31,87 \pm 19,42$ yaş) kataraktı olan hastalardan (ortalama $42,51 \pm 14,37$ yaş) daha gençti (P =0.002). Sıklık sırasına göre görülen katarakt alt tipleri; arka subkapsüler (30/57), nükleer (15/57), kortiko-nükleer (5/57), matür (3/57), kortikal (3/57), sütüral (1/57) idi (Şekil-22). Psödo faki ve afaki olan hastalarda geçirilmiş lens cerrahisinin nedeni 53 gözde katarakt, 1 gözde retina dekolmanı olarak kaydedildi.



Şekil-22: Çalışmadaki hastaların lense ait verileri ve katarakt alt tiplerinin gösterildiği pasta grafiği.

Optik disk görünümü ve fundustaki pigment değişimine ilişkin veriler 117 hastanın 232 gözü için mevcuttu. Gözlerin 202'sinde (%87) balmumu optik disk görülmekteydi. Üç hastada optik disk drusenleri mevcuttu (Tablo-4). Retina pigmentasyonu ve vasküler atenüasyon gözlerin %81,4'ünde (189/232) birlikte görülmekteydi. Gözlerin 95'inde maküla tutulumu ve elipsoid zon hasarı

mevcuttu. Dört hastada tapetolike retinal dejenerasyon mevcuttu. Şekil-23'te örnek hastalardan fundus bulguları gösterilmektedir.

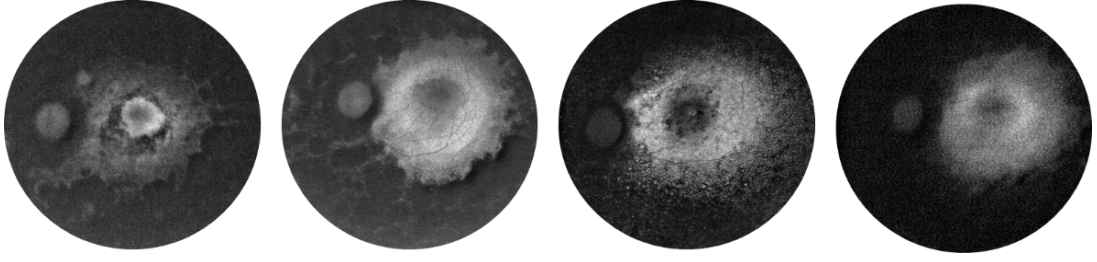


Şekil-23: Retinitis pigmentosa hastalarının fundus bulguları. **A.** *ADGRV1* mutasyonu olan RP ile takipli hastada balmumu optik disk görünümü. **B.** *CNGA1* mutasyonu olan RP ile takipli hastada orta-periferde kemik spikülü benzeri retina pigmentasyonu ve vasküler atenüasyon. **C.** *IQCB1* mutasyonu olan Senior-Loken sendromu ile takipli hastada tapetolike retinal dejenerasyon.

Hastaların göz içi basınç (GİB) ortalaması 14.6 ± 2.4 mmHg idi (aralık 10-30 mmHg). Sekiz hastanın glokom tanısı vardı. Hastaların tümü antiglokomatöz ilaç kullanmaktaydı. Glokom tanısı olan hastaların hepsi açık açılı glokom olarak kaydedildi. Hastaların ikisi glokom nedeniyle cerrahi geçirmişti.

ERG tetkiki 12 hasta için mevcuttu. Tüm ERG'lerde skotopik yanıtlarda genel bir azalma kaydedildi. İleri evre hastalarda hem skotopik hem fotopik yanıtlarda belirgin azalma mevcuttu. İki hasta kon yanıtlarında azalmış ERG yanıtı gösterdi ve bu hastalar fundus bulguları ve moleküler tanı ile birlikte kon-rod distrofisi tanısı aldı.

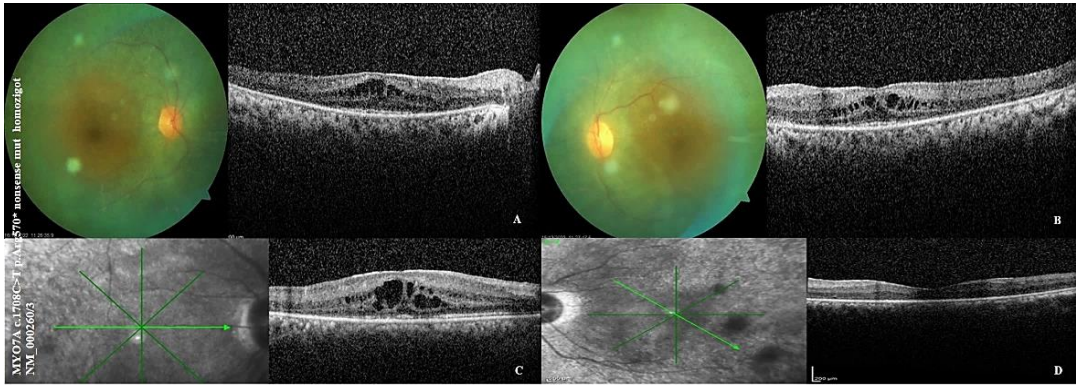
FOF görüntüleri mevcut olan hastalarda periferik retina çevresinde RPE atrofisine karşılık gelen hipootofloresans görünüm mevcuttu. Ek olarak, FOF görüntüleri Robson-Holder olarak tanımlanan parasantral hiperotofloresans halkayı göstermekteydi. Şekil-24'te görüldüğü üzere *CNGA1*, *CDH23*, *CDHR1* ve *MYO7A* mutasyonları olan hastalarda halka hiperotofloresansı belirgindi.



Şekil-24: Sırasıyla *CNGA1*, *CDH23*, *CDHR1* ve *MYO7A* mutasyonuna sahip retinitis pigmentosa hastalarının fundus otofloresans görüntülerindeki Robson-Holder halkası farklılıkları.

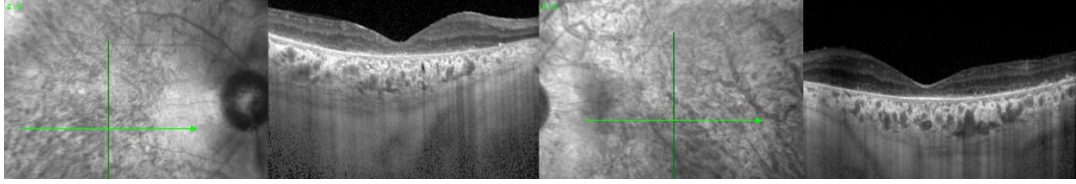
Maküla OKT'de çalışmamızdaki RP hastalarının retina kalınlığı 92 hastanın sağ gözü için ortalama $250,89 \pm 96,3$ mikron (μm), 91 hastanın sol gözü için ortalama $238,54 \pm 92,9$ μm olarak ölçüldü. Elipsoid zon uzunluğu ortalaması ise 95 hastanın sağ gözünde $648,54 \pm 373,78$ μm , 94 hastanın sol gözünde $617,15 \pm 370,11$ μm olarak ölçüldü.

Hastaların 103 tanesinin OKT tetkiki KMÖ ve ERM için değerlendirildi. Toplamda 24 hastanın 45 gözünde KMÖ, 19 hastanın 36 gözünde ERM tespit edildi. KMÖ'ye sahip gözlerin %46,7'sinde (21/45) şiddetli KMÖ görüldü. KMÖ nedeniyle 18 hasta karbonik anhidraz inhibitörü kullanmaktaydı. KMÖ'sü olan hastaların 7'si Usher sendromu ve 15'i izole RP ile takip edilmektedir. Şekil-25'te örnek hastalarda maküla OKT tetkikinde belirlenen KMÖ tipleri gösterilmektedir.



Şekil-25: *MYO7A* mutasyonuna sahip vakaların renkli fundus fotoğrafları ve OKT görüntüleri. A ve B şeklinde dış pleksiform tabakayı etkileyen KMÖ görülürken, C şeklinde tüm retina katlarını etkileyen KMÖ görünümü gösterilmektedir.

Hastaların 60 tanesinin 116 gözünün EDI-OKT tetkiki mevcuttu. EDI-OKT'de subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlıkları ortalaması sağ ve sol göz için sırasıyla $216,72 \pm 56,34 \mu\text{m}$, $222,27 \pm 69,74 \mu\text{m}$, $186,13 \pm 51,56 \mu\text{m}$, $191,74 \pm 52,42 \mu\text{m}$, $208,12 \pm 57,52 \mu\text{m}$, $215,56 \pm 53,65 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Nazal koroid kalınlığı anlamlı olarak temporal ve subfoveal koroid kalınlığından daha inceydi (sırasıyla $P=0,001$, $P=0,001$) (Şekil-26).



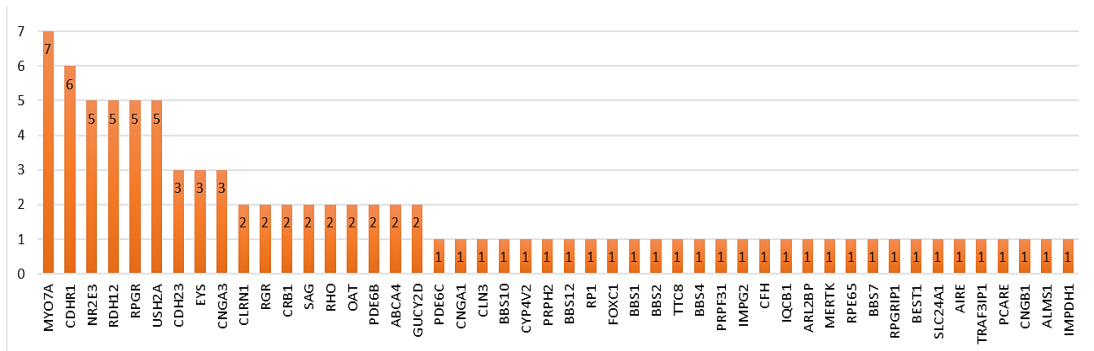
Şekil-26: *SLC24A1* mutasyonuna sahip 61 yaşında kadın hastanın EDI-OKT tetkikinde koroidin görüntülenmesi. Her iki gözde nazal koroidin daha ince olduğu dikkat çekmektedir.

RNFL tetkiki 84 hastanın 166 gözü için mevcuttu. Sağ göz RNFL kalınlığı ortalama $99,91 \pm 39,63 \mu\text{m}$, sol göz için ortalama $96,72 \pm 29,08 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Nazal sinir lifi tabakası kalınlığı (ortalama $68,17 \pm 48,02$) anlamlı olarak temporal kadrandan (ortalama $97,21 \pm 36,41$) daha inceydi. ($p < 0.001$)

Hastaların 3 tanesi mezenkimal (wharton jelly) kök hücre nakli yaptırmış olup; 9 tanesi subtenon ve intravitreal PRP, 18 tanesi mikronütrisyon tedavisi görmekteydi. İki hastada KMÖ nedeniyle tekrarlayan ozurdex enjeksiyonu öyküsü mevcuttu.

Hastaların Mutasyon Spektrumu ve Varyant Analizleri

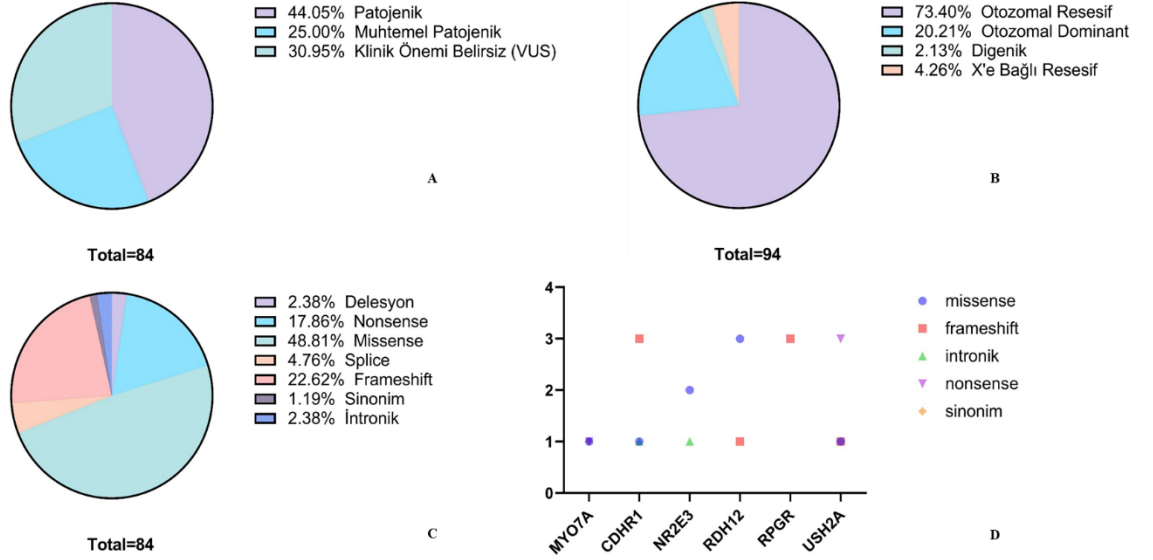
Çalışmaya alınan 118 hastanın 94'ünde (%79,6) kliniği açıklayan ve kalıtım paterni uygun olan mutasyon saptandı. Mutasyon saptanan hastalarda RP'ye neden olan 48 gende 84 varyant saptandı. En sık etkilenen altı gen *MYO7A* (n=7 (%7,3), NM_000260), *CDHR1* (n=6 (%6,3), NM_001171971/2), *NR2E3* (n=5 (%5,2), NM_014249.3), *RDH12* (n=5 (%5,2), NM_152443.2), *RPGR* (n=5 (%5,2), NM_001034853.1) ve *USH2A* idi (n=5 (%5,2), NM_206933.2). Hastalarda saptanan varyantların 61 tanesi homozigot, 19 tanesi heterozigot, 10 tanesi birleşik heterozigot, 4 tanesi hemizigot kalıtım göstermekteydi. ACMG kriterlerine göre saptanan 84 varyanttan 37'si (%44) patojenikti, 21'i (%25) muhtemelen patojenikti ve 26 tanesi (%31) klinik önemi belirsiz (VUS) varyantlardı. Mutasyonların %73,4'ünü otozomal resesif varyantlar (n=69), %20'sini otozomal dominant (n=19), %2,1'ini digenik (n=2) ve %4,2'sini X'e bağlı resesif varyantlar (n=4) oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki otozomal resesif vakalar için en sık mutasyon saptanan gen *MYO7A* iken, X'e bağlı vakalar için en sık mutasyon saptanan gen *RPGR* idi. Saptanan varyantlardan 2'si delesyon, 15'i nonsense, 41'i missense, 4'ü splice, 19'u frameshift, 1'i sinonim, 2'si intronik idi. RP'ye neden olan genler ve bunların varyantlarının mutasyon spektrumu Şekil-27, Şekil-28, Tablo-8 ve Ek Tablo-2'de gösterilmektedir.



Şekil-27: Hastalığa neden olan anlamlı mutasyon saptanan 48 genin isimleri ve her gende mutasyona sahip hasta sayısı gösterilmektedir. Daha detaylı veri için tamamlayıcı verilerde Ek Tablo-2'ye bakabilirsiniz.

Tablo-8: Çalışma grubunda hastalığa neden olan ve en sık mutasyona uğrayan *MYO7A* ve *CDHR1* genleri ve varyantları.

Hasta Numarası	Gen	Referans Dizisi	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Varsome	Sanger
H5-H6	<i>MYO7A</i>	NM_000260.3	c.1369G>C	p.(Ala457Pro)	Muhtemel patojenik	konfirme
H7-H8-H9	<i>MYO7A</i>	NM_000260.3	c.1708C>T	p.(Arg570*)	Patojenik	konfirme
H10-H11	<i>MYO7A</i>	NM_000260/	c.735G>A	p.(p,Gln245=)	VUS	konfirme
H49-H50	<i>CDHR1</i>	NM_001171971.2	c.338delG	p.Gly113Alafs*2	Patojenik	konfirme
H51-H52	<i>CDHR1</i>	NM_001171971.2	c.616delC	p.His206Thrfs*61	Patojenik	konfirme
H53	<i>CDHR1</i>	NM_001171971.2	c.1448A>G	p.(Glu483Gly)	VUS	konfirme
H54	<i>CDHR1</i>	NM_001171971/2	c.348+5G>C		VUS	konfirme değil



Şekil-28: Hastalardaki yeni nesil DNA diziliminin genetik bulgularına ilişkin temel bilgiler. **A.** Patojenik (n = 37), muhtemel patojenik (n = 21) ve VUS (n = 26) varyant olmak üzere 84 patojenik/muhtemel patojenik/VUS varyant tanımlandı. Bu varyantlardan 16'sı ilk kez açıklandı. **B.** Hastalarda RP'ye neden olan mutasyonların kalıtım tipi. **C.** Bulunan varyantların alt tipleri. **D.** En sık görülen 6 gende bulunan varyantların tipleri ve dağılımı.

Çalışmamızda 19 hastada, hastalığı açıklayan 16 tane novel varyant tanımlandı. Bu yeni varyantlardan 9 tanesi sanger analizi ile doğrulandı. Novel varyantlar Tablo-9'da hastaların klinik bulguları ile listelendi. Seçili novel varyantların bulunduğu gen haritaları Ek Şekil-1-Ek Şekil-6'da gösterildi.

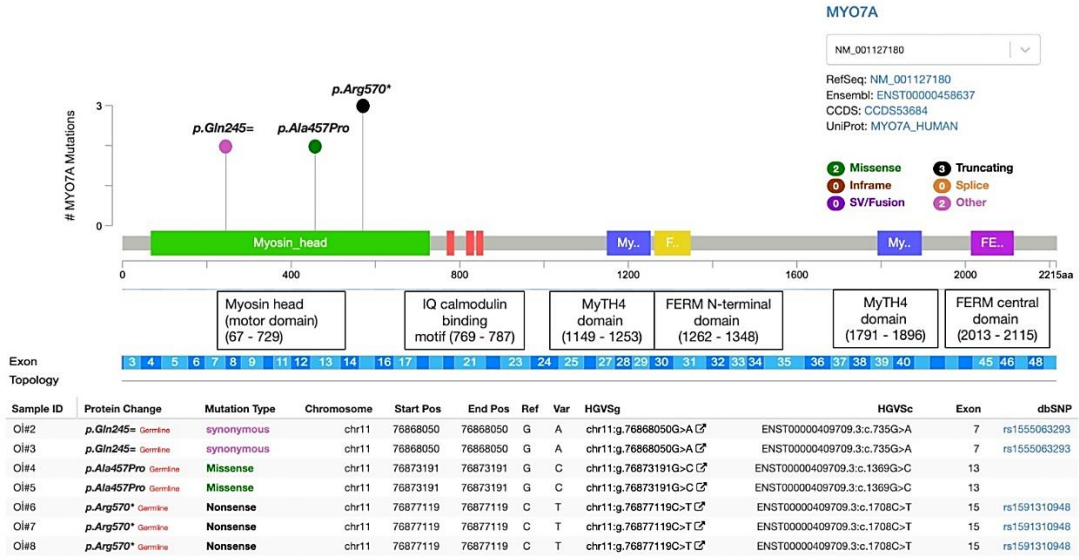
Tablo-9: Hastalığı açıkladığı düşünülen novel varyantlar ve ilgili mutasyona sahip hastaların klinik bulguları.

Hasta no	Gen Adı	Nükleotid	Protein Değişimi	Zigosite	Varyant tipi	RefSeq mRNA	ACMG Skoruması	Varsome	Klinik bulgu
H2	USH2A	c.8618T>G	p.Leu2873*	Het	Nonsense	NM_206933.2	PVS1, PP5, PM2	VUS	Usher sendromu, işitme kaybı, 0,5/0,4, tipik RP
H28	IQCB1	c.1574del	p.Pro525Glnfs*3	Hom	Frameshift	NM_001023570.3	PVS1, PM2	LP	Senior-loken, nistagmus, 0,1/0,05, balmumu disk
H34	PDE6C	c.1757A>G	p.Tyr586Cys	Hom	Missense	NM_006204.3	PP3, PM1, PM2	VUS	Kon-rod distrofi, nistagmus, yüksek hipermetrop ve astigmat kırma kusuru, 0,05/0,05, katarakt, tipik RP
H35	GUCY2D	c.2704G>A	p.Val902Met	Het	Missense	NM_000180.3	PM5, PP3, PM2, PM1	LP	Kon-rod distrofi, fotofobi, nistagmus, 0,05/0,05, tipik RP
H44-H45	PDE6B	c.703dupC	p.Arg235Profs*14	Hom	Frameshift	NM_000283.3	PVS1, PM2	LP	Şiddetli KMÖ, maküla tutulumu, eh/eh, tipik RP
H47	CRB1	c.1291C>G	p.His431Asp	Het	Missense	NM_001193640.1	PM1, PM2	VUS	Erken başlangıç, nistagmus, maküla tutulumu, ip+/ip+, tipik RP
H48	RPE65	c.1405G>A	p.Glu469Lys	Het	Missense	NM_000329.2	PP3, PM1, PM2	LP	Maküla tutulumu, tipik RP, 0,2/ip+
H5-H6	MYO7A	c.1369G>C	p.Ala457Pro	Hom	Missense	NM_000260.3	PP3, PM5, PM2	LP	Usher sendromu, işitme kaybı, 0,1/0,2, tipik RP
H65	PRPF3	c.1520G>C	p.Arg507Thr	Hom	Missense	NM_004698.2	PP3, PM1, PM2	LP	Maküla tutulumu, 0,05/0,3, pigmenter retinopati

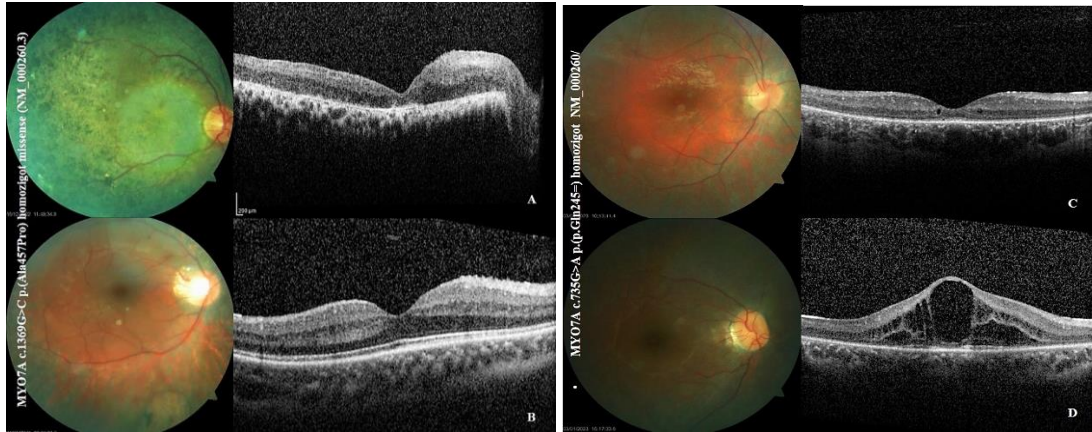
H73-H78	<i>RHO</i>	c.737del	p.Ala246Glu fs*1 7	Hom- Het	Frameshift	NM_000539.3	PVS1, PM2	LP	0,7/0,4, tipik RP
H75	<i>ARL2BP</i>	c.143A>G	p.Tyr48Cys	Hom	Missense	NM_012106.3	PM2, BP1	VUS	0,5/0,3, tipik RP
H76	<i>IMPG2</i>	c.1491del	p.Leu498Cys fs* 15	Hom	Frameshift	NM_016247.3	PVS1, PM2	LP	Ekzotrophia, yüksek miyop, 0,4/0,1, pigmenter retinopati
H77	<i>IMPDH1</i>	c.848A>T	p.Asn283Ile	Het	Missense	NM_000883.3	PM5, PM2, PP3	LP	KMÖ, 0,1/eh, tipik RP
H79	<i>SLC24A1</i>	c.355dupG	p.Ala119Gly fs*1 1	Hom	Frameshift	NM_00130103 1/1	PVS1, PM2	LP	Progresif, ıp+/ıp+, tipik RP
H82-H83	<i>RDH12</i>	c.434del	p.Gly145Glu fs*1 8	Hom- Het	Frameshift	NM_152443.2	PVS1, PM2	LP	Maküla tutulumu, tipik RP
H88	<i>MERTK</i>	c.461del	p.Thr154Lys fs*3	Hom	Frameshift	NM_006343.2	PVS1, PM2	LP	Fotofobi, 0,8/0,8, tipik RP

(Het: Heterozigot, Hom: Homozigot)

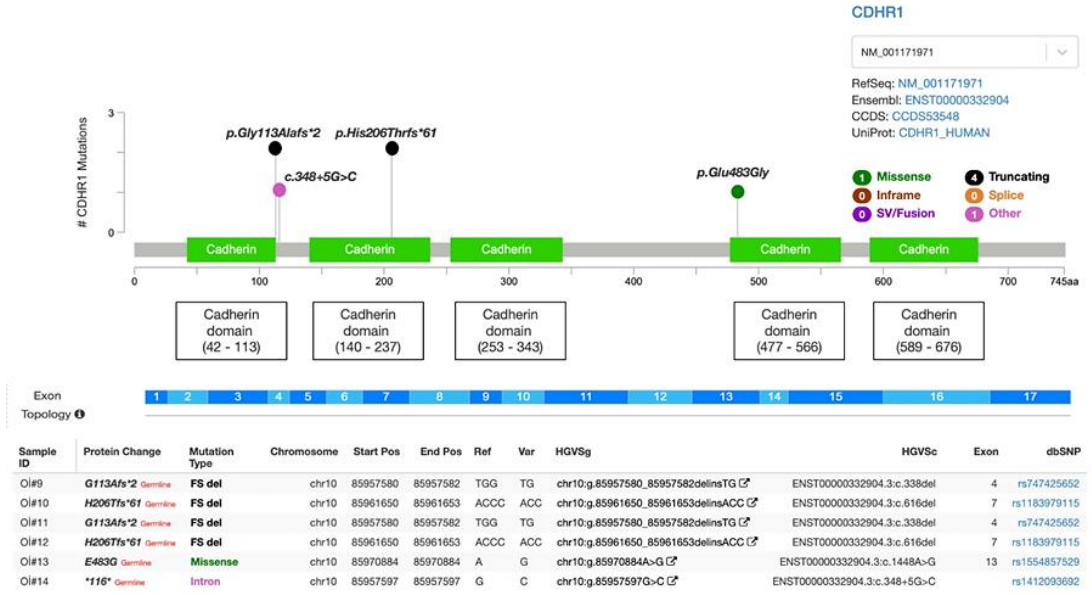
En sık görülen iki gen olan *MYO7A* ve *CDHR1* için yaş, semptom başlama yaşı, tünel görme başlama yaşı, KMÖ varlığı, görme keskinliği, retina tabakaları kalınlığı, nazal, temporal, subfoveal koroid kalınlığı ve nazal, temporal optik disk RNFL kalınlıkları karşılaştırıldı. *MYO7A* grubu için ortalama yaş $22,86 \pm 11,14$, semptom başlangıç yaşı ortalaması $3,71 \pm 1,25$, tünel görme başlangıç yaşı ortalaması $14,50 \pm 4,12$, renk görme azlığı başlangıç yaşı ortalaması $15 \pm 7,07$ olarak bulunurken; *CDHR1* grubu için ortalama yaş $36,83 \pm 4,07$, semptom başlangıç yaşı ortalaması $23,33 \pm 6,05$, tünel görme başlangıç yaşı ortalaması $31 \pm 4,90$, renk görme azlığı başlangıç yaşı ortalaması $31,80 \pm 4,97$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak yaş ($P=0.035$), semptom başlangıç yaşı ($P=0.001$) ve tünel görme başlangıç yaşı ($P=0.01$) *MYO7A* grubunda anlamlı olarak *CDHR1* grubuna göre daha düşük bulunmuştur. KMÖ varlığı için *MYO7A* grubunda sağ gözde anlamlı olarak *CDHR1* grubuna göre KMÖ sıklığı daha yüksek tespit edildi ($P=0.021$). Ek olarak NFL, GCL ve IPL tabaka kalınlıkları sağ göz için *MYO7A* grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $P=0.012$, $P=0.01$, $P=0.04$). Şekil-29-Şekil-30'da *MYO7A* mutasyonlarının gen haritası ve örnek hastaların fundus ve OKT fotoğrafları gösterilmektedir. Şekil-31-Şekil-32'de *CDHR1* mutasyonlarının gen haritası ve örnek hastaların fundus ve OKT fotoğrafları gösterilmektedir. Şekil-33'te ise en sık görülen 6 genin hastalık başlangıç yaşı, ortalama logMAR EİDK, ortalama elipsoid zon uzunluğu (μm), retina kalınlığı (μm), KMÖ olan hasta sayısı ve RNFL uzunluklarının karşılaştırıldığı grafik gösterilmektedir.



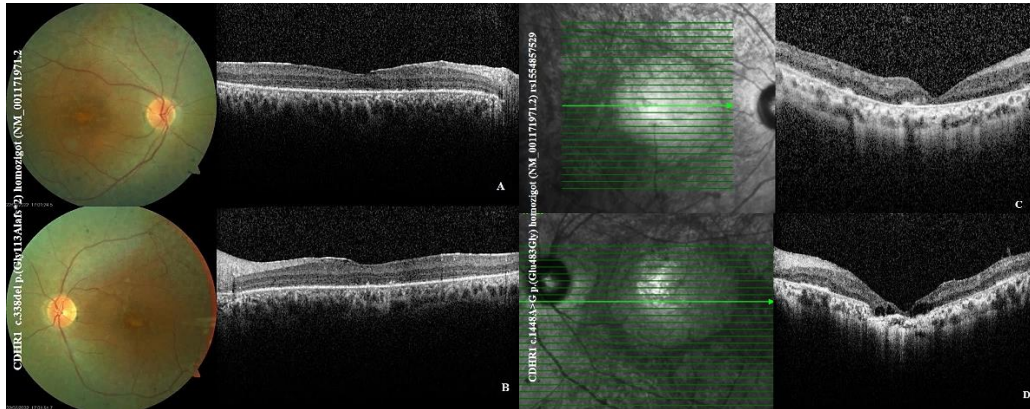
Şekil-29: Bialelik *MYO7A* varyantları. Bialelik *MYO7A* varyantlarına sahip 7 hastada tanımlanan 3 varyantın dağılımı ve sıklığı mRNA yapısının üzerinde gösterilmiştir.



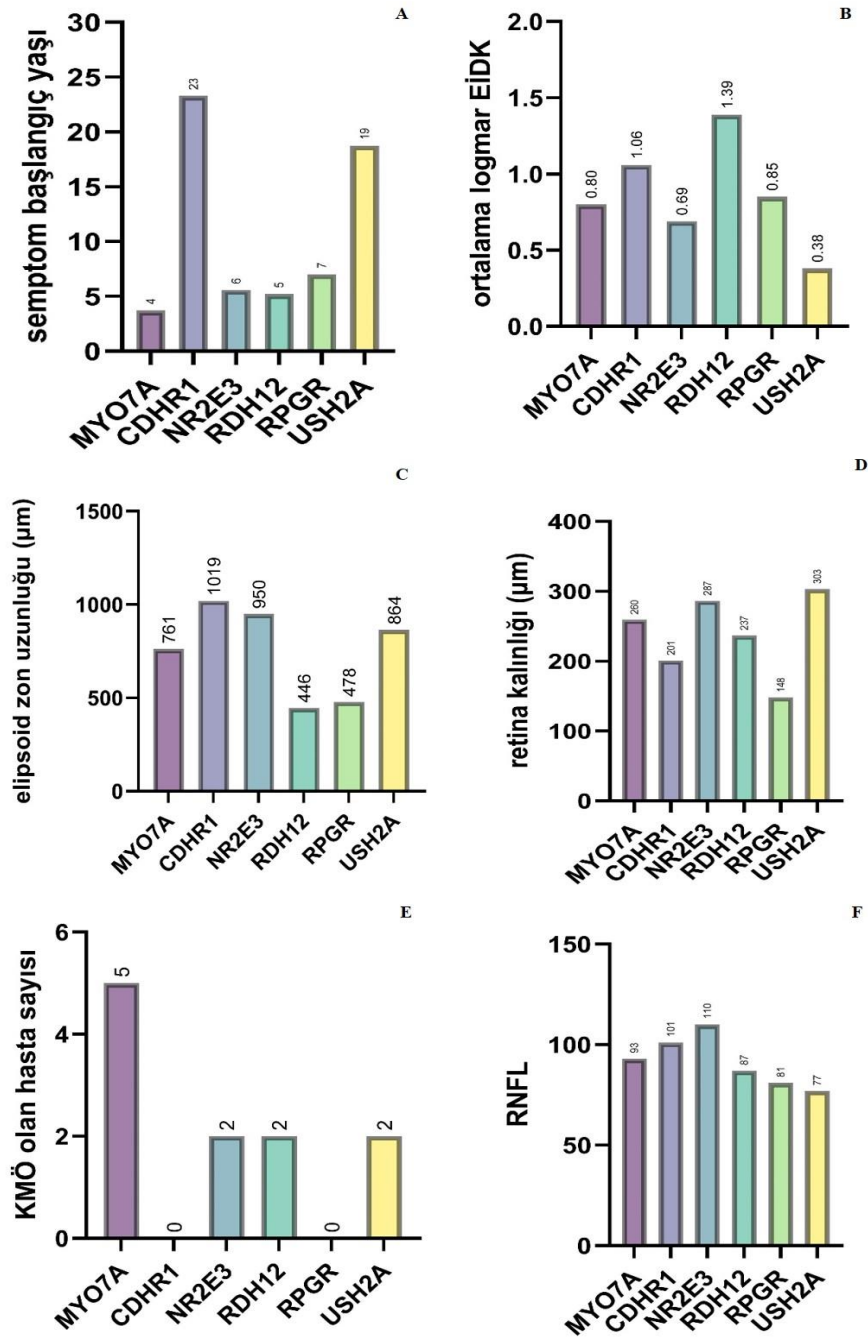
Şekil-30: *MYO7A* mutasyonuna sahip olguların renkli fundus fotoğrafları ve OKT görüntüleri. Aynı mutasyona sahip kardeşler arasındaki fenotipik farklılık dikkat çekmektedir.



Şekil-31: Bialelik *CDHR1* varyantları. Bialelik *CDHR1* varyantlarına sahip 6 hastada tanımlanan 4 varyantın dağılımı ve sıklığı mRNA yapısının üzerinde gösterilmiştir.



Şekil-32: *CDHR1* mutasyonuna sahip olguların renkli fundus fotoğrafları ve OKT görüntüleri.



Şekil-33: Fenotip genotip ilişkili veriler. En sık görülen 6 genin hastalık başlangıç yaşı, ortalama logMAR EİDK, ortalama elipsoid zon uzunluğu (µm), retina kalınlığı (µm), KMÖ olan hasta sayısı ve RNFL uzunluklarının karşılaştırılması. **A.** *MYO7A* mutasyonuna sahip hastalar diğer hastalardan daha erken hastalık başlangıç yaşına sahipti. **B.** En yüksek görme keskinliği *USH2A* mutasyonuna sahip hastalarda izlenirken, *RDH12* mutasyonuna sahip hastalar kötü görme keskinliğine sahipti. **C.** EZ uzunluğu *RDH12* mutasyonuna sahip hastalarda en düşük izlenirken *CDHR1* mutasyonuna sahip hastalarda daha yüksek izlendi. **D.** Retina kalınlığı *USH2A* mutasyonuna sahip hastalarda daha yüksek izlendi. **E.** *MYO7A* mutasyonuna sahip hastalardan 5 tanesi KMÖ'ye sahipti. *CDHR1* ve *RPGR* mutasyonuna sahip hastalarda KMÖ izlenmedi. **F.** RNFL, *USH2A*, *RPGR* ve *RDH12* mutasyonuna sahip hastalarda daha düşük izlendi.

Ek olarak bir hastada homozigot *EYS* mutasyonuna ek olarak heterozigot muhtemel patojenik *GJA8* mutasyonu saptandı. Ek Şekil-7'de *EYS* geninin Protein Atlas görünümü gösterilmektedir (121).

TARTIŞMA ve SONUÇ

RP, fotoreseptörlerin ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize, görme bozukluğuna ve en sonunda körlüğe yol açan genetik geçiş gösteren retinal bozukluklarının heterojen bir grubunu temsil eder. Dünya genelinde yaklaşık 4.000 kişiden 1'ini etkileyen RP, hem genetik hem de fenotipik değişkenlik nedeniyle hastalığın teşhis ve yönetimini zorlaştıran kalıtsal körlüğün önde gelen nedenidir (13). RP'ye neden olan faktörler olarak 80'den fazla farklı gen içinde 3.000'den fazla mutasyon belirlenmiştir (122).

Retinitis pigmentosa hastalarının moleküler analizi, bu heterojen klinik ve genetik özelliklere sahip retinal bozukluklar grubunun genetik ve moleküler temellerini anlamamızı ilerletmede önemli bir rol oynamaktadır. RP, ilerleyici fotoreseptör dejenerasyonu ve sonuç olarak görme kaybı ile karakterize olduğu için, hastalığın genetik temelini açıklanması erken teşhis, doğru prognoz ve hedeflenen terapötik müdahalelerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir (123). RP hastalarının derinlemesine moleküler analizi, teşhis, prognoz ve tedavi seçeneklerini iyileştirerek etkilenen bireyler ve aileleri için yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir. Aynı zamanda risk altındaki aile bireyleri prenatal tanı/preimplantasyon genetik tanı (PGT) yöntemi ile sağlıklı çocuk sahibi olabilir (76).

Çalışmamızda, Türk RP hastalarının göz bulguları ve YND analizleri üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmanın verilerini değerlendirerek, mevcut literatürle karşılaştırmayı ve gelecekteki araştırmalar ve klinik uygulamalar için sonuçları vurgulamayı, RP hastaları için daha etkili tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmayı hedefledik.

YND teknolojilerinin uygulanması, RP tanı oranında önemli bir iyileşme sağlamıştır. Martin-Merida ve arkadaşları tarafından İspanyol RP popülasyonunda, 877 hastalık bir kohortta yapılan bir çalışmada Sanger dizileme ile çözülemeyen 641 vakanın 251'ine tanı konulmuş ve %39'luk bir oranla genetik temeli çözülemeyen olgularda YND başarıyla uygulanmıştır (124). Martin-Merida ve arkadaşlarının OD İspanyol RP hastaları üzerine yaptıkları başka bir çalışmada ise %65,6'lık bir tanı oranıyla hastaların

moleküler tanısı YND yöntemi ile konulmuştur (125). Nereida ve arkadaşları tarafından 106 İspanyol hasta üzerinde yapılan çalışmada vakaların 66'sına moleküler tanı konulmuş ve YND saptama oranı %62.26 olarak bildirilmiştir (126). Maeda ve arkadaşlarının Japon RP popülasyonunda yaptığı 94 hastalık çalışmada ise hastaların 64 tanesinde patojenik varyant tespit edilmiş (%68,1) ve bu 64 hastanın 43'üne (%45,7) moleküler tanı konulmuştur (127). Bizim çalışmamızda ise, %79,6'lık bir tanı oranı ile 118 RP hastasının YND analizi ile 94'ünün moleküler tanısı tespit edildi. Bu nispeten yüksek tanı oranı, RP'ye neden olan genetik mutasyonları bu popülasyonda tanımlamada YND'nin etkinliğini vurgulamaktadır. Bu nedenle bulgularımız, bu çalışmalarla paralel olarak, YND'nin farklı etnik kökenlerde RP tanısı için kullanılabilirliğini teyit etmektedir. Bununla birlikte YND yöntemi ile CES ve WES analizinin RP tanısı için kullanılmasını destekleyen kanıtlara katkıda bulunmaktadır (128).

Kohortumuzda gözlenen yüksek tanı oranının, fenotip korelasyonu için 11 kardeş hastanın analiz edildiği örneklem grubunun özelliğinden kaynaklanabileceği dikkate alınmalıdır. Aynı aileden olan hasta bireylerin çalışmada bulunması ile hastalığa neden olan varyasyonların tespiti ve aile segregasyonunun gösterilmesi tanı oranını artırmaktadır. Bu yüksek tanı oranı, aynı zamanda potansiyel olarak YND'nin kapsamlı analiz teknolojisine bağlanabilir. Bu, tüm bilinen RP ile ilişkili genlerin taranmasını sağlar ve yeni nedensel genlerin ve mutasyonların belirlenmesini kolaylaştırır.

RP hastalarının %20-30'unda göz dışında bir sistem tutulumu olmaktadır. Bu hastalar sendromik RP olarak değerlendirilir (13). Perea-Romero ve arkadaşları tarafından, İspanya'daki 6089 kalıtsal retina distrofisi hastasının moleküler tanısı üzerine yapılan geniş çaplı çalışmada tanı konulan vakaların %14,6'sının (308/2100) sendromik olduğu bildirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda, hastaların %39,3'ünde RP'nin 9 farklı sendromik formu tespit edildi. Sonuçlarımız RP hastalarının değerlendirmesinde YND kullanımının, özellikle ek sistemik veya nörolojik özellikler sergileyen hastalar için genotip-fenotip korelasyonlarının belirlenmesindeki önemini vurgulamaktadır.

Usher sendromunun sendromik RP vakaları arasındaki prevalansı literatürde farklılık gösterirken, Colombo ve arkadaşları tarafından 591 İtalyan

olguda yapılan çalışmada tüm vakaların %7'si Usher sendromu olarak saptanmıştır (130). Boughman ve arkadaşları tarafından 648 RP hastası ile yapılan çalışmada ise 62 sendromik vakanın 3'te biri Usher sendromu olarak bildirilmiştir (131). Çalışmamızda sendromik vakaların %40,5'i (15/37), tüm vakaların ise %12,7'si Usher sendromuna sahipti. Usher sendromunun doğru teşhisi, uygun klinik yönetim, tedavi ve hastalar ile ailelerine genetik danışmanlık sağlamak açısından önemlidir. Sonuçlarımız, işitme kaybı gibi ek şikayetlerle başvuran RP hastalarının değerlendirilmesinde bu sendromik formun göz önünde bulundurulmasının önemini vurgulamaktadır.

MYO7A geni Usher sendromu tip-1'de en sık mutasyona uğrayan gen olup tüm vakaların %50'sine yakınına oluşturmaktadır (132). Testa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *MYO7A* ilişkili Usher sendromu vakalarının daha genç yaşta görme bozukluğuna sahip olduğu ve bu mutasyona sahip hastalarda görme keskinliğinin daha hızlı azaldığı bildirilmiştir (133). Bizim çalışmamızda da %46,6'lık bir oranla 15 Usher olgusunun 7 tanesi patojenik *MYO7A* varyantı taşımaktaydı. Ayrıca çalışmamızda literatürle uyumlu olarak *MYO7A* mutasyonuna sahip hastalar istatistiksel anlamlı olarak daha genç hastalık başlangıç yaşına sahipti. Bu alanda yapılan çalışmalar mutasyon spektrumunun genişletilmesi ve genotip fenotip korelasyonunun belirlenmesi ile birlikte hedefli tedavi müdahalelerinin geliştirilmesine olanak sağlayarak etkilenen bireylerin yaşam kalitesini ve prognozunu iyileştirebilir.

RP'nin sendromik formlarından bir diğeri silyum kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan, obezite, polidaktili, öğrenme güçlüğü ile rod-kon distrofisinin görüldüğü Bardet-Biedl sendromudur (134). Deveault ve arkadaşları tarafından yapılan 105 BBS olgusunun bulgularının değerlendirildiği çalışmada; bütün hastalarda pigmenter retinopati saptanmış, hastaların %97'sinde parmak anomalileri gözlenmiştir. En sık saptanan iki gen *BBS10* (%22) ve *BBS1* (%17) olarak bildirilmiştir (135). Solmaz ve arkadaşları tarafından 15 Türk BBS olgunun fenotip-genotip korelasyonunun yapıldığı çalışmada %86,6'lık bir tanı oranıyla BBS nedeni olan 17 gende mutasyon saptanmıştır. Bu çalışmada olguların yarısında *BBS1* ve *BBS10* mutasyonu görülmüş olup *BBS12* ve *TTC8* mutasyonu olan olgu saptanmamıştır.

Pigmenter retinopati %84 oranında bildirilmiş olup polidaktili %76 oranında bildirilmiştir. (136). Beales ve arkadaşlarının 109 BBS olgusu üzerine yaptığı çalışmada tanı yaşı 9 olarak bildirilmiştir ve pigmenter retinopatinin 8.5 yaşından önce ortaya çıkmadığı vurgulanmıştır (137). Bizim çalışmamızda 7 BBS saptanan olguda sırasıyla *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS7*, *BBS10*, *BBS12* ve *TTC8* homozigot mutasyonu mevcuttu. *BBS12* mutasyonuna sahip olguda nistagmus, dışa kayma ve arka supkapsüler katarakt mevcuttu, EİDK her iki gözde ışık persepsiyonu düzeyindeydi. BBS olgularımızın muayene anındaki yaş ortalaması 17 iken, tanı yaşı ortalama 3.5 idi. Usher sendromu olan olguların ise muayene anındaki yaş ortalaması 29 iken, tanı yaşı 10 idi. Usher sendromlu olguların EİDK logMAR ortalama değeri 0.5 iken BBS olguların EİDK logmar ortalama değeri 1.5 idi. Bu bulgulardan yola çıkarak, BBS olgularının Usher sendromlu olgulara göre daha erken başlangıçlı olduğunu ve daha şiddetli görme kaybı ile ilerlediğini düşündük. Bu bulgular, hastalarda prognozun belirlenmesine ve eşlik eden sendroma göre klinik yönetime ışık tutabilir. Ancak daha çok sayıda olguyu içeren korelasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kalitsal retina distrofilerinin en şiddetli formu olan LCA, doğumdan sonraki birkaç ay içerisinde bulgu verirken normal fundus ile prezente olabilir (138). Hanein ve arkadaşları tarafından 179 LCA hastasının değerlendirildiği geniş çaplı çalışmada en sık mutasyon saptanan genler *GUCY2D* (%21.2), *CRB1* (%10) ve *RPE65* (%6.1) olarak saptanmıştır. *GUCY2D* mutasyonunun *RPE65*'e göre daha şiddetli hastalığa neden olduğu belirtilmiştir (48). Bizim çalışmamızda LCA tanısı alan 3 hastada *RPGRIP1*, *RDH12* ve *GUCY2D* homozigot mutasyonu saptandı. Olguların hepsinde nistagmus mevcut olup hepsi yasal körlük ile takipliydi. *GUCY2D* silinme mutasyonuna sahip olan 3 yaşındaki olguda EİDK her iki gözde ışık persepsiyonu negatif düzeyinde olup okulodigital refleks mevcuttu. LCA yaşamın çok erken dönemlerinde ortaya çıkarak derin görme kaybıyla sonuçlandığı için, diğer sendromik veya nonsendromik göz hastalığı genlerinde mutasyonları olan hastalar, sendromik özellikler gelişmeden veya daha kapsamlı fenotipleme yapılmadan önce LCA

tanısını alabilirler (139). Bu nedenle LCA düşündüğümüz olgularda moleküler analiz için klinik yönlendirmenin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Akromatopsi, otozomal resesif olarak kalıtım gösteren, etkilenen bireylerde azalmış görme keskinliği, fotofobi ve nistagmus görülen bir göz hastalığıdır (140). Günümüzde mevcut tedavisi olmayan bu hastalıkta, *CNGA3* gen tedavisi üzerine yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmektedir (141). Danimarka'daki 89 akromatopsi olgusu üzerine yapılan çalışmada hastaların %65'inde *CNGB3*, %19'unda *CNGA3* mutasyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ortalama EİDK 1 logMAR olarak saptanmış olup konjenital nistagmus hastaların %89'unda tespit edilmiştir (142). Choi ve arkadaşlarının 21 Koreli akromatopsi hastası üzerine yaptığı incelemede ise *CNGA3* ve *PDE6C* en sık saptanan genler olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların ortalama EİDK 1 logMAR olarak saptanmış olup konjenital nistagmus hastaların tamamında tespit edilmiştir (143). Bizim çalışmamızda akromatopsi tanısı ile takip ettiğimiz 4 hastanın 3'ü homozigot *CNGA3* mutasyonu, bir tanesi ise homozigot *ATF6* mutasyonu taşımaktaydı. Hastalarımızın hepsinde bebeklik döneminde başlangıç ve konjenital nistagmus mevcuttu. Ortalama EİDK 1,25 logMAR'dı. *CNGA3* mutasyonu taşıyan 10 yaşındaki bir hastada konjenital katarakt nedeniyle geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcuttu. Bulgularımız, bu hastalarda gen tedavisinin gelecekteki uygulamaları için dikkate alınabilir.

Senior-Loken sendromu, OR kalıtım gösteren, kronik böbrek yetmezliğine ilerleyen kistik böbrek hastalığı ve RP ile bulgu veren bir siliyopatidir (144). Otto ve arkadaşları tarafından hastaların 5 tanesinin Türk olduğu geniş bir kohortta yapılan çalışma ile *IQCB1* genindeki mutasyonların bu hastalığa neden olduğu belirtilmiştir (145). *IQCB1* mutasyonu taşıyan hastalar bebeklik döneminde LCA ile karışabilir ve yaşamın ilk 10 yılında böbrek fonksiyon testleri normal olabilir (146). Çalışmadaki olgularımızdan biri, bebeklik döneminde başlayan nistagmus ve az görme ile takipliydi. Fundusta *tapetolike retinal dejenerasyon* mevcuttu (Şekil-23). Sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme şikayeti ile 10 yaşında kistik böbrek hastalığı tanısı aldı ve 13 yaşında kronik böbrek yetmezliği ile takip edilmeye başlandı. Moleküler analiz sonrası homozigot *IQCB1* çerçeve kayması mutasyonu tespit edildi. Bu hastalarda

moleküler analizin, böbrek nakline ilerleyici böbrek yetmezliği gelişmeden tespit edilmesi açısından gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Batten sendromu olarak da bilinen Nöronal Seroid Lipofusinozis; otozomal resesif kalıtılan nörodejeneratif bir hastalıktır (147). Köse ve arkadaşları tarafından Türkiye'deki 14 NCL hastası üzerine yapılan çalışmada hastaların *PPT1*, *TPP1*, *MFSD8*, *CLN3*, *CTSF*, *CTSD* mutasyonu olduğu tespit edilmiş ve %15'inde nistagmus ve görme kaybı bildirilmiştir (148). Topçu ve arkadaşları tarafından 36 NCL hastasının değerlendirildiği çalışmada ise hastaların temel başlangıç semptomunun görme ile ilgili semptomlar olduğu bildirilmiştir (149). Bizim hastamız *CLN3* geninde homozigot mutasyona sahipti. Görme ile ilgili semptomları 6 yaşında başlayan hastada nistagmus, arka kapsüler katarakt, tipik pigmenter retinopati ve balmumu disk solukluğu mevcuttu. Her iki göz EİDK el hareketi düzeyindeydi. NCL'ye neden olan mutasyonlar ve eşlik eden göz bulgularını detaylandırabilmek için daha çok sayıda hasta içeren çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Otozomal dominant vitreoretinokoroidopati, ilk olarak 1982'de Kauffman ve arkadaşları tarafından, OD kalıtım gösteren bir ailenin etkilenmiş 12 üyesiyle bir koroidal-retinal distrofi olarak yayınlanmıştır (150). Sonrasında çeşitli vaka serileri yayınlanmış ve *BEST1* heterozigot mutasyonunun mikrokornea, presenil katarakt, pigmenter retinopati ve glokom gibi oküler anormalliklere neden olduğu bildirilmiştir (140–142). Bizim olgumuzda heterozigot *BEST1* silinme mutasyonu mevcuttu. Hastanın EİDK sağ gözde el hareketi, sol gözde ışık persepsiyonu düzeyinde olup nistagmus, içe kayma, mikrokornea ve glokom nedeniyle cerrahi öyküsü vardı. Bu hastalarda düzenli kontroller, ilişkili komplikasyonları yönetmek açısından fayda sağlayabilir.

SLC24A1 geni, normal fundus ve ilerleyici olmayan niktalopi ile karakterize konjenital durağan gece körlüğü ile ilişkilendirilmiştir (154). Ancak Carrigan ve arkadaşları tarafından İrlanda popülasyonundaki kalıtsal retina hastalıkları üzerine yapılan çalışmada bu genin RP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (155). Sonrasında Millo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise bu genin bildirilen fenotipik spektrumu doğrulanmıştır (156). Çalışmamızda novel homozigot *SLC24A1* çerçeve kayması mutasyonuna sahip bir olgu (61 yaş,

kadın) tespit edildi. Hastamızın anne baba arasında birinci derece akrabalık ve ailede RP öyküsü olan bireyler mevcuttu. Beş yaşında gece görmede azalma tarifleyen hastanın semptomları ilerleyici idi. Hasta 45 yaşında tünel görme tarifliyordu. EİDK her iki gözde ışık persepsiyonu düzeyindeydi olup her iki göz psödofakikti (katarakt nedeniyle cerrahi öyküsü). Hasta fundusta tipik RP triadına sahipti (Ek Şekil-7). Bu bulguların *SLC24A1* mutasyonlarının RP'nin nispeten yeni tanımlanan, nadir bir nedeni olduğu için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Bietti kristalin korneoretinal distrofi, ilerleyici gece körlüğü, küçük sarımsı parlak retina kristalleri, koroidal skleroz ve periferik korneada kristaller ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. *CYP4V2* genindeki mutasyonların bu hastalığa neden olduğu bilinmektedir (157). İlk kez Wang ve arkadaşları tarafından 22 kişilik Çinli bir ailede *CYP4V2* genindeki mutasyonların OR kalıtım gösteren RP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (158). Çalışmamızda *CYP4V2* geninde birleşik heterozigot ve homozigot *missense* mutasyonu taşıyan aynı aileden etkilenmiş 4 birey mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması 52,7 idi ve hepsi görsel semptom başlangıcını hayatlarının ikinci dekadında bildirdi. Hastaların hepsi yasal körlük ile takipliydi. Etkilenen bireylerin 3 tanesinde her iki gözde maküla tutulumu mevcut olup EİDK ortalama 2,6 logMAR'dı. Maküla tutulumu olmayan birleşik heterozigot mutasyona sahip hastanın EİDK her iki gözde 1,3 logMAR'dı. Hastaların biyomikroskopik muayenesinde korneada birikim izlenmedi, fundus muayenesinde balmumu görünümünde optik disk, tipik kemik spikülü tarzında retinal pigmentasyon ve vasküler atenüasyon mevcuttu. EDI-OKT tetkikinde koroid kalınlığı belirgin artmış olarak saptandı (Ek Şekil-8). Bu mutasyona sahip RP'li hastalar arasındaki genotip-fenotip ilişkileri üzerine daha fazla araştırma yapılmasının, hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabileceğini ve hedefe yönelik tedavi stratejilerin geliştirilmesi için zemin hazırlayacağını düşünmekteyiz.

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, RP için çeşitli toplumlarda belirli genlerde prevalansın daha yüksek bulunduğu görülmektedir. Koyanagi ve arkadaşları tarafından geniş bir Japon kohortunda

yapılan çalışmada en sık saptanan genler *EYS* ve *USH2A* olarak bildirilmiştir (159). İzlanda'da yapılan bir çalışma kohortunda ise en sık saptanan gen *RLBP1* idi (160). Lee ve arkadaşları tarafından Doğu Asya popülasyonunda yapılan geniş çaplı bir çalışmada ise en sık saptanan genler *USH2A*, *EYS* ve *RPGR* olarak bildirilmiştir (161). Türkiye'den yapılan araştırmalar incelendiğinde en sık mutasyon saptanan genler *ABCA4* ve *USH2A* olarak karşımıza çıkmaktadır (113, 114). Çalışmamızda en sık saptanan genler *MYO7A* (n=7) ve *CDHR1* (n=6) olarak bulundu. Bu genleri *USH2A* (n=5), *NR2E3* (n=5), *RDH12* (n=5) ve *RPGR* (n=5) takip etmekteydi. Bu çalışmalar kalıtsal retina distrofileri üzerine olup, bizim çalışmamızdan farklı olarak *ABCA4* genindeki mutasyonların neden olduğu Stargardt hastalığı dışlanmamıştır. Buna bağlı olarak *ABCA4* prevalansı yüksek saptanmış olabilir.

Akraba evliliklerinin, her iki ebeveynin hastalığa neden olan mutasyonları taşıma olasılığını artırması nedeniyle, otozomal resesif hastalıkların, özellikle RP'nin riskini artırdığı bildirilmiştir (164). Literatürde, akraba evliliklerinin prevalansı farklı popülasyonlar ve bölgeler arasında değişmektedir, Türkiye gibi yüksek akrabalık derecesine sahip ülkelerde daha yüksek oranlar gözlenmektedir (165). Türkiye'den Demir ve arkadaşları tarafından yapılan 446 RP hastasının değerlendirildiği çalışmada akrabalık oranı %56,4 olarak bildirilmiştir (162). Düzkale ve Arslan tarafından 86 probandın değerlendirildiği çalışmada akrabalık oranı %62,5 olarak bildirilmiştir (162). Türk kalıtsal retina distrofilerinin WES analizi ile değerlendirildiği 15 olguluk tez çalışmasında ise akrabalık oranı %66,6 (10/15) olarak bildirilmiştir (163). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın anne babası arasındaki akraba evliliği oranı, bu çalışmalara benzer olarak, %64,8 (70/108) olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki otozomal resesif kalıtılan genlerin (%73,4) ve homozigot varyantların (%64,8) oranının yüksek olması, toplumdaki akraba evliliği sıklığına bağlı olabilir. Akrabalık ve RP arasındaki ilişkiyi anlamak, aileler için daha doğru genetik danışmanlık ve risk değerlendirmesi sağlamaya yardımcı olabilir.

RP hastalarında loş ışıkta görmede azalma genellikle ilk bulgu olarak ortaya çıkmakta, bunu görme alanı kaybı ve renk görme azlığı izlemektedir (12, 114). Demir ve arkadaşlarının RP hastalarının oküler bulguları ve multimodal görüntüleme özellikleri üzerine yaptığı geniş kapsamlı çalışmada, niktalopi başlangıç yaşı ortalama 15.8 ± 12.3 olarak bildirilmiştir (166). Çalışmamızda niktalopi başlangıç yaşı ortalama $12,33 \pm 11,06$ idi. Hastalar tarafından tünel görme olarak tarif edilen görme alanı kaybının başlangıç yaşı ortalama $28,5 \pm 13,6$ idi ve renk görme kaybı başlangıç yaşı ortalama $32,6 \pm 14,7$ idi. Hastaların klinik bulguları ve gece görmede azlık, görme alanı kaybı ve renk görme kaybı başlangıç yaşları değerlendirildiğinde loş ışıkta görme kaybının diğer bulgulardan daha erken ortaya çıktığı saptandı. Bu bulgular, gece körlüğünün genellikle RP hastalarında ilk belirti olduğunu ve görme alanı kaybı ve renk görme kaybından önce ortaya çıktığını belirten çalışmalar ile uyumaktadır (12, 114, 158). RP ile takipli hastaları değerlendirirken hastaların bu bulgular hakkında bilgilendirilmesi ve hastalık seyrinin tahmin edilmesi açısından değerli olabilir.

Demir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gözlerin %79.3'ü bir metreden parmak sayma ve daha kötü görme keskinliğine sahipti (166). Türk RP hastalarının klinik ve demografik özellikleri üzerine Kaşıkçı tarafından yapılan tez çalışmasında ise sağ göz ortalama EİDK $1,51 \pm 1,11$ LogMAR, sol göz ortalama EİDK ise $1,50 \pm 1,13$ LogMAR olarak bildirilmiş olup hastalardaki EİDK kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak saptanmıştır (167). Bizim çalışmamızda gözlerin %46'sı (105/230) yasal körlük olarak kabul edilen 1,85 logMAR eşdeğeri veya daha düşük görme keskinliğine sahipti. RP'li hastaların görme azlığı nedeniyle günlük aktiviteleri için başkalarına bağımlı hale geldiğinde depresif semptomlar yaşadığı ve görme ile ilgili sorunlarına çözüm bulmak istemediği bildirilmiştir (168). Bu nedenle RP'li hastalarda görme kalitesini artıracak katarakt ameliyatı ve KMÖ tedavisi gibi yaklaşımların ve az görme rehabilitasyonunun gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

RP hastaları arasında posterior kapsüler katarakt sık görülen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır ve prevalansı yapılan çalışmalarda %41 ile %53 arasında bildirilmektedir (116, 117). RP hastalarının klinik ve demografik

özellikleri üzerine yapılan 46 probandin değerlendirildiği tez çalışmasında posterior kapsüler katarakt sıklığı %28,3 olarak bildirilmiştir (167). Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise posterior kapsüler katarakt sıklığı %29.1 olarak bildirilmiştir (166). Khateb ve arkadaşlarının MYO7A mutasyonu olan hastalarda genotip-fenotip korelasyonunu ele alan çalışmada ise posterior kapsüler katarakt sıklığı %52.5 olarak bildirilmiştir (171). Çalışmamızda kataraktı olan gözlerin %52,6'sında (30/57) posterior kapsüler katarakt gözlemledik. RP hastalarında sık görülen posterior kapsüler kataraktın tespiti ve tedavisi, etkilenen bireylerin görsel işlevini korumaya ve yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olabilir.

Testa ve arkadaşları tarafından yapılan RP'li hastalarda maküla problemlerinin değerlendirildiği çalışmada gözlerin %20'sinde KMÖ, %15'inde ERM saptanmıştır (172). Türkiye'de yapılan iki çalışmada ise KMÖ sıklığı %6,5 ve %28,2 olarak değişken oranlarda bildirilmiştir (158, 159). Çalışmamızda KMÖ sıklığı %23,3 olarak tespit edildi. ERM sıklığı ise %18,4 oranında tespit edildi. Maküler anormallikler, genel popülasyona kıyasla RP'de daha sık görülür (173). Bu nedenle, nistagmus gibi çekimi engelleyecek patolojiye sahip olgular dışındaki RP hastalarının OCT ile taranması, hastaların mevcut maküla problemlerinin değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi açısından faydalı olacaktır.

EZ'nin dejenerasyonu veya bozulması, RP dahil olmak üzere çeşitli retina hastalıklarında görme keskinliği kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Sakai ve arkadaşları, katarakt ameliyatı olan RP hastalarında ameliyat sonrasındaki görme keskinliği prognozunun EZ uzunluğu ile korele olduğunu, 500 µm üzerinde EZ'ye sahip olan gözlerin katarakt cerrahisi sonrasında daha iyi görme keskinliğine sahip olduğunu bildirmiştir (174). Eleonora ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise EZ uzunluğunun hastalık süresi ile negatif korele olduğu, görme keskinliği ile ise pozitif korele olduğu bulunmuştur (175). Çalışmamızda EZ ölçümleri sağ göz için ortalama $648,54 \pm 373,78$ µm ve sol göz için ortalama $617,15 \pm 370,11$ µm değerlerini gösterdi. Bu ölçümler ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. Bulgularımız, EZ'nin korunmasının RP hastalarında daha iyi görsel sonuçlarla ilişkili olduğunu ve EZ bozulması ve retina incelmesinin azalmış görme

keskinliği ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğunu bildiren önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu bulgular RP hastalarının değerlendirilmesinde EZ lmlerinin önemini vurgulamaktadır. EZ lmleri ve EİDK arasındaki anlamlı korelasyon, EZ bütünlüğünün RP hastalarında prognostik bir faktör olarak potansiyel rolünü gösterebilir.

Özetle YND, RP'nin genetik temelini açıklamada güçlü bir araç olarak ortaya çıkmıştır; bu sayede hastalığa neden olan yeni varyantların tanımlanması ve temel moleküler mekanizmaların anlaşılmasında gelişmeler sağlanmıştır. Moleküler analiz, yeni nesil dizileme analizi teknolojileri de dahil olmak üzere, yeni hastalık nedeni olan gen ve mutasyonların belirlenmesine ve genotip-fenotip ilişkilerinin karakterize edilmesine olanak tanır. Ayrıca, RP hastalarında moleküler analiz, potansiyel terapötik hedeflerin keşfine katkıda bulunarak, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının ve gen tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için zemin hazırlar (176).

Sonuç olarak bu alışma, RP prevalansına ilişkin moleküler analiz içeren geniş kapsamlı bir çalışmadır. Hedeflenmiş YND yöntemi ile 118 hastanın 94'nde 16 yeni varyant olmakla birlikte 84 varyant belirlenmiş, hastaların %79,6'sına genetik tanı konulmuştur. Bu alışma sonucunda RP kliniği olan ve mutasyon saptanamayan olgularda tüm ekzom dizi analizi yöntemi ile ileri genetik analiz planlanmıştır. YND yöntemi ile kapsamlı hedefe yönelik panel çalışılması genetik tanı konulma oranının yükseltilmesine faydalı olmaktadır. Genotip-fenotip korelasyonu, hastalığın şiddetine karşı etkilenen mutasyon tipine ilişkin önceki çalışmaları doğrulamıştır.

EKLER

EK TABLOLAR

Ek Tablo-1: RP alt tipleri ve neden olan genler ile etkiledikleri proteinler (25).

Retinitis Pigmentosa Alt Tipi	Kalıtım	Neden Olan Gen	Etkilenen Protein
RP1	OR, OD	<i>ORP1</i>	Oksijen regülatör fotoreseptör protein
RP4	OR, OD	<i>RHO</i>	
RP12	OR	<i>CRB1</i>	
RP14	OR	<i>TULP1</i>	
RP19	OR	<i>ABCA4</i>	
RP20	OR	<i>RPE65</i>	
RP25	OR	<i>EYS</i>	
RP26	OR	<i>CERKL</i>	
RP28	OR	<i>FAM161A</i>	
RP35	OR, OD	<i>SEMA4A</i>	
RP36	OR	<i>PRCD</i>	
RP37	OR	<i>NR2E3</i>	
RP38	OR	<i>MERTK</i>	
RP39	OR	<i>USH2A</i>	
RP40	OR	<i>PDE6B</i>	
RP41	OR	<i>PROM1</i>	
RP43	OR	<i>PDE6A</i>	Rod reseptör düzenleme proteini
RP44	OR, OD	<i>RGR</i>	
RP45	OR	<i>CNGB1</i>	Rod fotoreseptör cGMP ilgili iyon kanalı beta subüniti
RP46	OR	<i>IDH3B</i>	Retinadaki sitrik asit metabolizması
RP47	OR	<i>SAG</i>	
RP49	OR	<i>CNGA1</i>	Rod fotoreseptör cGMP ilgili iyon kanalı alfa subüniti
RP51	OR	<i>TTC8</i>	
RP53	OR, OD	<i>RHD12</i>	Retinal dehidrogenaz-LCA ile de ilişkili
RP54	OR	<i>C20RF71</i>	Fotoreseptör dış segment silyum proteini
RP55	OR	<i>ARL6</i>	
RP56	OR	<i>IMPG2</i>	
RP57	OR	<i>PDE6G</i>	
RP58	OR	<i>ZNF513</i>	Çinko parmak proteini transkripsiyon faktörü
RP59	OR	<i>DHDDS</i>	
RP61	OR	<i>CLRN1</i>	
RP62	OR	<i>MAK</i>	
RP64	OR	<i>C8ORF37</i>	
RP65	OR	<i>CDHR1</i>	
RP66	OR	<i>RBP3</i>	
RP67	OR	<i>NEK2</i>	
RP68	OR	<i>SLC7A14</i>	
RP69	OR	<i>KIZ</i>	
RP71	OR	<i>IFT172</i>	

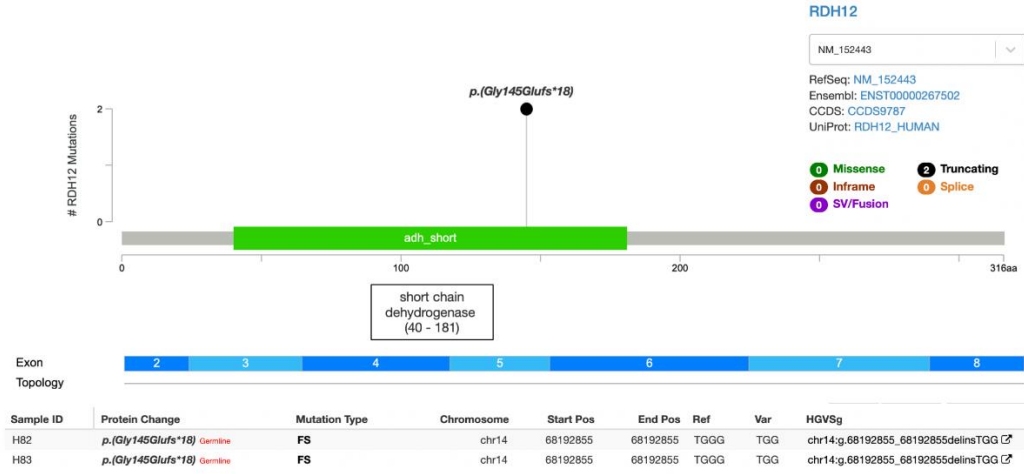
RP72	OR	ZNF408	Başka bir çinko parmak proteini transkripsiyon faktörü
RP73	OR	HGSNAT	
RP74	OR	BBS2	Bardet-Biedl sendromu ile de ilişkili
RP75	OR	AGBL5	
RP76	OR	POMGNT1	Golgi transmembran proteini
RP77	OR	REEP6	
RP78	OR	ARHGEF18	
RP79	OR	HK1	
RP80	OR	IFT140	
RP81	OR	IFT43	
RP82	OR	ARL2BP	
RP84	OR	DHX38	
RP85	OR	AHR	
RP7	OD	PMP2	
RP9	OD	RP9	
RP10	OD	IMPDH1	
RP11	OD	PRPF31	
RP13	OD	PRPF8	
RP17	OD	CA7	Karbonik anhidraz
RP18	OD	PRPF3	
RP19	OD	ABCA4	
RP27	OD	NRL	
RP30	OD	FSCN2	
RP31	OD	TOPORS	
RP33	OD	SNRNP200	
RP37	OD	NR2E3	
RP42	OD	KLHL7	
RP48	OD	GUCA1B	
RP50	OD	BEST1	Voltaj kapılı kalsiyum kanalları
RP60	OD	PRPF6	
RP70	OD	PRPF4	
RP83	OD	ARL3	
RP2	X-linked	RP2	
RP3, RP15	X-linked	RPGR	
RP23	X-linked	OFD1	

Ek Tablo-2: Seçili olgularda etkilenen genler ve hastaların klinik özellikleri.

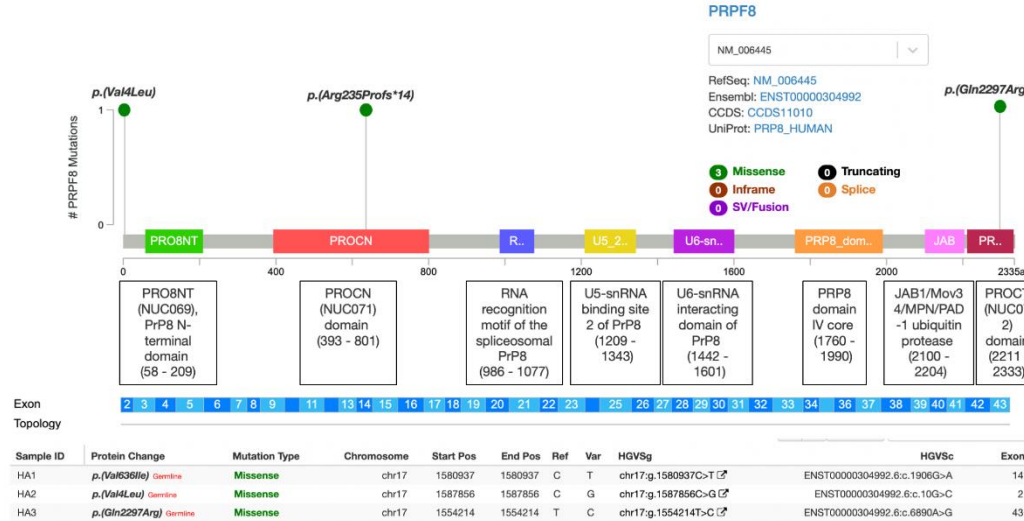
Hasta no Cinsiyet	Gen Adı	Nükleotid/AA değişimi	Varyant tipi	Zigosite	RefSeq mRNA	ACMG skorlaması	Varsome	Klinik bulgu
H4/K	USH2A	c.6127_6128dup, p.Ser2043Argfs*6	Frameshift	Homozigot	NM_206933.2	PVS1, PP5, PM2	P	Usher sendromu, işitme kaybı, 0,2/0,1
	CRB1	c.2425G>T, p.(Ala809Ser)	Missense	Heterozigot	NM_001193640.1	PM5,PM2,PM 1, BP4	VUS	
H14/E	CDH23	c.5653C>T, p.(Arg1885Cys)	Missense	Homozigot	NM_022124.5	PM2, BP2	VUS	İşitme azlığı, 1,0/1,0, tipik RP
	ABCA4	c.4765G>A, p.Thr154Lysfs*3	Missense	Heterozigot	NM_000350.2	PM2, PP2, BP4	VUS	
	ABCA4	c.1140T>A, p.Asn380Lys	Missense	Heterozigot	NM_000350.2	PP5,PM2,PP2 , BP4	VUS	

H24/K	<i>RPGRIP1</i>	c.2021C>A, p.(Pro674His)	Missense	Homozigot	NM_020366.3	PM5,PP5,PM2 , PP3	LP	LCA, nistagmus, 1mps/1mps, tipik RP
	<i>RPE65</i>	c.1156C>G, p.(Leu386Val)	Missense	Heterozigot	NM_000329.2	PP3,PP2, PM2	VUS	
	<i>PRPF8</i>	c.6890A>G, p.(Gln2297Arg)	Missense	Heterozigot	NM_006445.3	PM2	VUS	
H35/K	<i>GUCY2D</i>	c.2704G>A, p.Val902Met	Missense	Heterozigot	NM_000180.3	PM5,PP3,PM2 , PM1	LP	Kon-rod distrofi, fotofobi, nistagmus, 0,05/0,05, tipik RP
	<i>PRPF8</i>	c.6469G>A, p.Val2157Met	Missense	Heterozigot	NM_006445.3	PM2	VUS	
H51/E- H52/K	<i>CDHR1</i>	c.616delC, p.(His206Thrs*61)	Frameshift	Homozigot	NM_001171971.2	PVS1,PP5, PM2	P	0,05/0,05, tipik RP
	<i>EYS</i>	c.7187G>T, p.Cys2396Phe	Missense	Heterozigot	NM_001142800.1	PP3,PM2, BP1	VUS	
H61/E	<i>EYS</i>	c.490C>T, p.Arg164*	Nonsense	Homozigot	NM_001142800.1	PVS1,PP5,PS 3,PM2	P	Maküla tutulumu, 0,05/0,05
	<i>ABCA4</i>	c.5882G>A, p.Gly1961Glu	Missense	Heterozigot	NM_000350.2	PS3,PP5,PM1 , PM5	P	
	<i>HGSNAT</i>	c.1775A>G, p.Tyr592Cys	Missense	Heterozigot	NM_152419.2	PP3,PM2, BP1	VUS	
H65/E	<i>CNGB1</i>	c.413-1G>A, NA	Splice- acceptor	Homozigot	NM_001135639.1	PVS1,PP5, PM2	P	Maküla tutulumu, 0,05/0,3, tipik RP
	<i>PRPF3</i>	c.1520G>C, p.(Arg507Thr)	Missense	Heterozigot	NM_004698.2	PP3,PM1, PM2	LP	
H86/E	<i>SAG</i>	c.100G>T, p.(Asp34Tyr)	Frameshift	Heterozigot	NM_000541.4	PP3,PM2, BP1	VUS	0,3/eh, tipik RP
	<i>BBS7</i>	c.712_715del, p.(Arg238Glufs*59)	Missense	Heterozigot	NM_018190.3	PVS1,PP5, PM2	P	

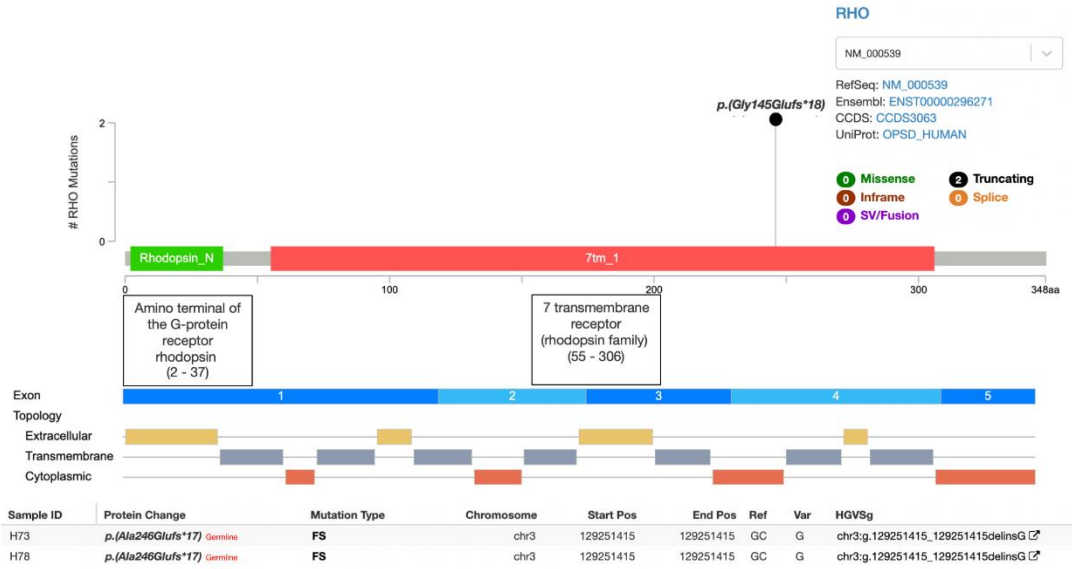
EK ŞEKİLLER



Ek Şekil-1: RDH12 geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.



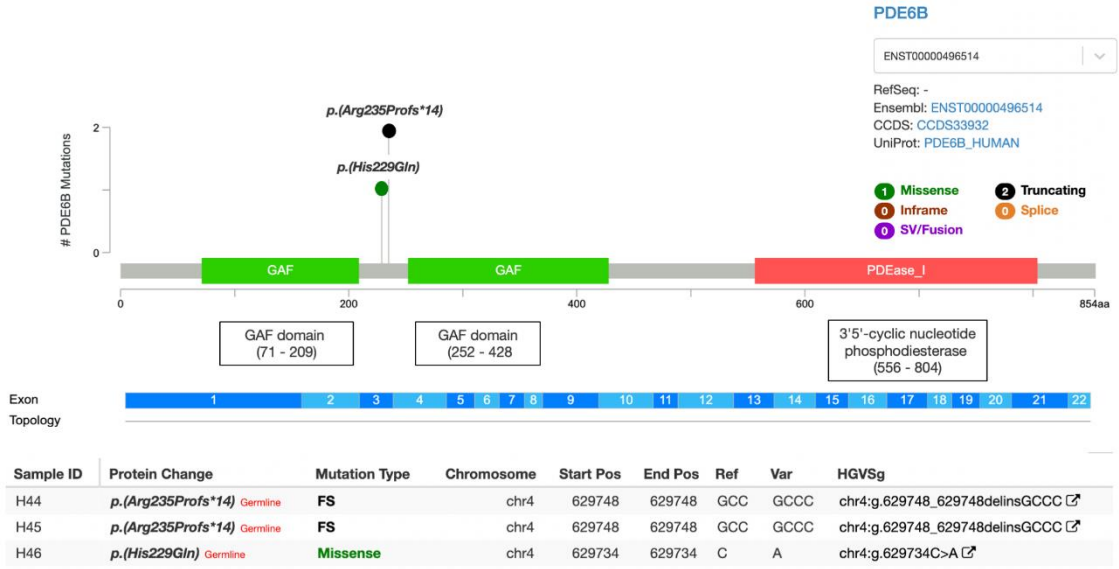
Ek Şekil-2: PRPF8 geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.



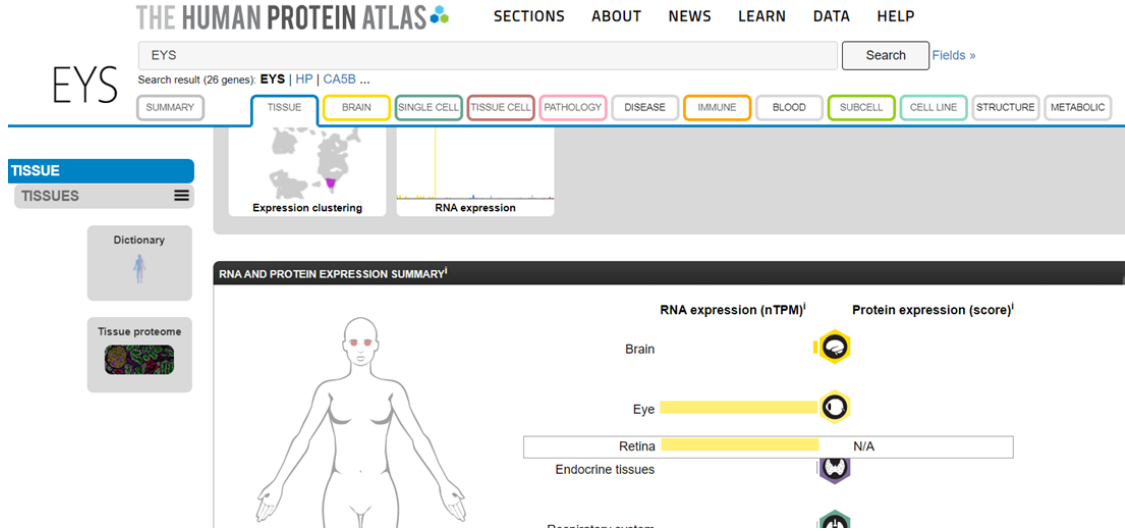
Ek Şekil-3: *RHO* geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.



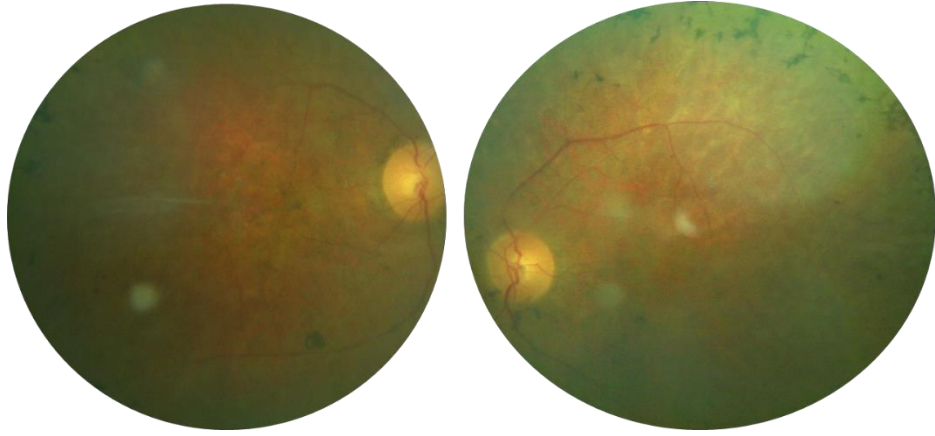
Ek Şekil-4: *RPE65* geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.



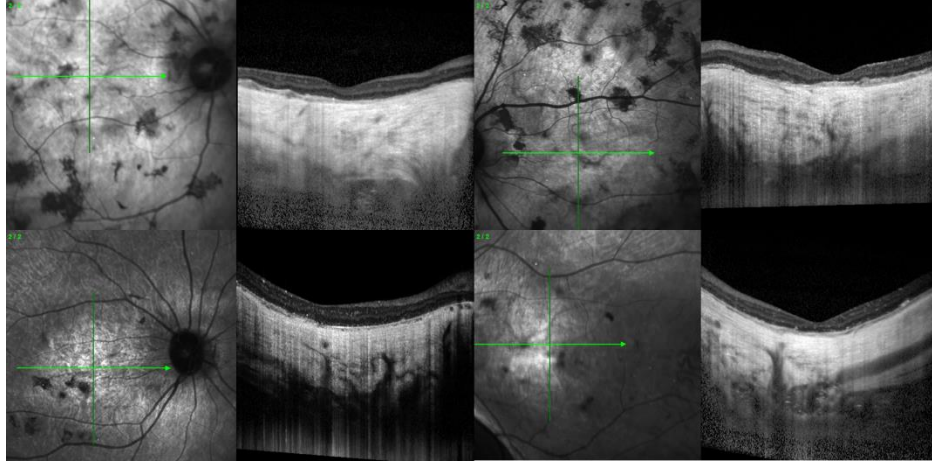
Ek Şekil-5: *PDE6B* geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.



Ek Şekil-6: *EYS* geni Human Protein Atlas görünümü (121). Genin sadece retinada eksprese olduğunu görmekteyiz.



Ek Şekil-7: *SLC24A1* geninde novel homozigot çerçeve kayması mutasyonuna sahip 61 yaş kadın olgunun sağ ve sol göz renkli fundus fotoğrafı. Tipik RP bulguları görülmekte.



Ek Şekil-8: *CYP4V2* geninde mutasyona sahip hastaların EDI-OKT görüntülemesinde artmış koroidal kalınlık gösterilmektedir.

EK-1: TABLOLAR

Tablo-1: Usher sendromuna neden olan genler ve klinik bulguları.

Tablo-2: RP hastalığında klinik bulgu başlama yaşı ile ilişkisi bildirilen genler.

Tablo-3: Retina pigment değişiklikleri ve neden olan gen ilişkisi.

Tablo-4: Görme Keskinliği Verileri.

Tablo-5: EİDK Sınıflandırması

Tablo-6: Hedeflenen yeni nesil dizileme yoluyla tanımlanan genlere göre gruplandırılmış retinitis pigmentosa tanılı 118 Türk hastanın temel demografik ve klinik özellikleri.

Tablo-7: Seçili sendromik olgularda etkilenen genler ve hastaların klinik özellikleri.

Tablo-8: Çalışma grubunda hastalığa neden olan ve en sık mutasyona uğrayan *MYO7A* ve *CDHR1* genleri ve varyantları.

Ek Tablo-1: RP alt tipleri ve neden olan genler ile etkiledikleri proteinler.

Ek Tablo-2: Seçili olgularda etkilenen genler ve hastaların klinik özellikleri.

EK-2: ŞEKİLLER

Şekil-1: Friedrich von Ammon'un 1838'deki orijinal çalışmasından oluşturulmuş, kadavradaki retina pigmentasyonunun bir gösterimi. (sol resim). 1853 yılında A. V. Trigt tarafından oftalmoskop ile retinadaki pigmentasyonun tanımlandığı ilk resmin yeniden oluşturulmuş görüntüsü. (sağ resim). (Methods in Molecular Biology, Retinitis Pigmentosa, Dr. Stephen Tsang izniyle.)

Şekil-2: Retinitis pigmentosa ile takipli bir hastanın renkli fundus fotoğrafları.

Şekil-3: Sağlıklı (sol) ve retinitis pigmentosalı (sağ) insan retinasının histolojik görünümü ve retina tabakaları.

Şekil-4: Rod ve kon hücrelerinin renklendirilmiş elektron mikroskop görüntüleri.

Şekil-5: RP ve normal retinanın histopatolojik ve immnflouresan boyama ile incelemesi. Okla gösterilen alanlarda immnflouresan boyamada fotoreseptör nükleus kaybı ve fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki kısılmayı görmekteyiz.

Şekil-6: Çeşitli sendromik olmayan RP alt tiplerine sahip hastaların fundus fotoğrafları.

Şekil-7: Siliyopati spektrumu. Dr. Ceren Ertürk katkılarıyla.

Şekil-8: Siliyopatilerde etkilenen hedef organlar. Dr. Ceren Ertürk katkılarıyla.

Şekil-9: Tipik bir klinik Bardet-Biedl sendromu fenotipi.

Şekil-10: RP'de görme alanı defektleri.

Şekil-11: RP'nin farklı aşamalarında (erken, orta ve ileri RP) ERG kayıtlarının Şematik gösterimi.

Şekil-12: Sağlıklı retinanın Heidelberg Spectralis görüntüsü ve normal anatomik işaretlerin gösterilmesi.

Şekil-13: RP'li üç hastanın optik koherens tomografi (OKT) görüntüleri. A. PDE6B mutasyonu taşıyan RP'li 51 yaşındaki bir kadının OKT görüntüsü, kistoid maklerdem ve elipsoid zone kaybını göstermekte. B. RPGR mutasyonuna sahip 47 yaşındaki bir erkeğin OKT görüntüsü, RPE'nin makler kaybı ve koroid vasklatrnn artan görünürlüğü ile fotoreseptör dış segmentlerinin derin kaybı

görülme. C. MYO7A mutasyonu ile ilişkili RP'li 45 yaşındaki bir kadının OKT görüntüsü, intraretinal kistler ve dış retina katmanlarında genel bir kayba rağmen artmış bir retinal kalınlık görülmektedir.

Şekil-14: Retinitis pigmentosa ile takipli 37 yaşındaki erkek hastanın sağ ve sol göz FOF görüntüsündeki Robson-Holder halkası.

Şekil-15: Sağlıklı bir insanın OKT ve AOSLO görüntüleri. (a) Foveal çukuru içine alan OKT görüntülemesi. (b) RPE ve fotoreseptör hücrelerinin iç ve dış segmentlerinin ilişkisini gösteren bir taslağı. (c) (d) (e) Retinanın ve hücre segmentlerinin AOSLO görüntülemesi.

Şekil-16: Retinaya ilaç iletimi için kullanılan yollar.

Şekil-17: Retinal protezlerin implantasyonu için potansiyel anatomik lokalizasyonlar.

Şekil-18: A. Elipsoid zon uzunluğunun ölçülmesi. Santral 1500 µm uzunluğundaki bölge (mavi çizgi) içerisindeki düzenli devam eden EZ (kırmızı çizgi) uzunlukları kaliperler yardımı ile hesaplandı. B. Retina katlarının otomatik segmentasyonu. C. EDI-OKT görüntülemeye santral, nazal ve temporal koroid kalınlıklarının ölçülmesi.

Şekil-19: Çalışmadaki 37 sendromik RP hastası ve eşlik eden sendromların belirtildiği pasta grafiği.

Şekil-20: Çalışmadaki 118 RP hastasının 230 gözünün EİDK ölçümlerinin pasta grafiği.

Şekil-21: Anatomik özelliklerdeki değişikliklerin logMAR görme keskinliği ile karşılaştırmalı dağılımı.

Şekil-22: Çalışmadaki hastaların lense ait verileri ve katarakt alt tiplerinin gösterildiği pasta grafiği.

Şekil-23: Retinitis pigmentosa hastalarının fundus bulguları. A. *ADGRV1* mutasyonu olan RP ile takipli hastada balmumu optik disk görünümü. B. *CNGA1* mutasyonu olan RP ile takipli hastada orta-periferde kemik spikülü benzeri retina pigmentasyonu ve vasküler atenüasyon. C. *IQCB1* mutasyonu olan Senior-Loken sendromu ile takipli hastada tapetolike retinal dejenerasyon.

Şekil-24: Sırasıyla *CNGA1*, *CDH23*, *CDHR1* ve *MYO7A* mutasyonuna sahip retinitis pigmentosa hastalarının fundus otofloresans görüntülerindeki Robson-Holder halkası farklılıkları.

Şekil-25: *MYO7A* mutasyonuna sahip vakaların renkli fundus fotoğrafları ve OKT görüntüleri. A ve B şeklinde dış pleksiform tabakayı etkileyen KMÖ görülürken C şeklinde tüm retina katlarını etkileyen KMÖ görünümü gösterilmektedir.

Şekil-26: *SLC24A1* mutasyonuna sahip 61 yaşında kadın hastanın EDI-OKT tetkikinde koroidin görüntülenmesi. Her iki gözde nazal koroidin daha ince olduğu dikkat çekmektedir.

Şekil-27: Hastalığa neden olan anlamlı mutasyon saptanan 48 genin isimleri ve her gende mutasyona sahip hasta sayısı gösterilmektedir. Daha detaylı veri için tamamlayıcı verilerde Ek Tablo 2'ye bakabilirsiniz.

Şekil-28: Hastalardaki yeni nesil DNA diziliminin genetik bulgularına ilişkin temel bilgiler. A. Patojenik (n = 37), muhtemel patojenik (n = 21) ve klinik önemi bilinmeyen (n = 26) varyant olmak üzere 84 patojenik/muhtemel patojenik/klinik önemi bilinmeyen varyant tanımlandı. Bu varyantlardan 16'sı ilk kez açıklandı. B. Hastalarda RP'ye neden olan mutasyonların kalıtım tipi. C. Bulunan varyantların alt tipleri. D. En sık görülen 6 gende bulunan varyantların tipleri ve dağılımı.

Şekil-29: Bialelik *MYO7A* varyantları. Bialelik *MYO7A* varyantlarına sahip 7 hastada tanımlanan 3 varyantın dağılımı ve sıklığı mRNA yapısının üzerinde gösterilmiştir.

Şekil-30: *MYO7A* mutasyonuna sahip olguların renkli fundus fotoğrafları ve OKT görüntüleri. Aynı mutasyona sahip kardeşler arasındaki fenotipik farklılık dikkat çekmektedir.

Şekil-31: Bialelik *CDHR1* varyantları. Bialelik *CDHR1* varyantlarına sahip 6 hastada tanımlanan 4 varyantın dağılımı ve sıklığı mRNA yapısının üzerinde gösterilmiştir.

Şekil-32: *CDHR1* mutasyonuna sahip olguların renkli fundus fotoğrafları ve OKT görüntüleri.

Şekil-33: Fenotip genotip ilişkili veriler. En sık görülen 6 genin hastalık başlangıç yaşı, ortalama logMAR EİDK, ortalama elipsoid zon uzunluğu (μm), retina kalınlığı (μm), KMÖ olan hasta sayısı ve RNFL uzunluklarının karşılaştırılması.

Ek Şekil-1: *RDH12* geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.

Ek Şekil-2: *PRPF8* geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.

Ek Şekil-3: *RHO* geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.

Ek Şekil-4: *RPE65* geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.

Ek Şekil-5: *PDE6B* geninde saptanan novel mutasyonların gen haritalaması yöntemi ile gösterimi.

Ek Şekil-6: *EYS* geni Human Protein Atlas görünümü. Genin sadece retinada eksprese olduğunu görmekteyiz.

Ek Şekil-7: *SLC24A1* geninde novel homozigot çerçeve kayması mutasyonuna sahip 61 yaş kadın olgunun sağ ve sol göz renkli fundus fotoğrafı. Tipik RP bulguları görülmekte.

Ek Şekil-8: *CYP4V2* geninde mutasyona sahip hastaların EDI-OKT görüntülemesinde artmış koroidal kalınlık gösterilmektedir.

EK-3: KISALTMALAR

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics

AOSLO: Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscope (Uyarlanabilir Optik Tarayıcı Lazer Oftalmoskop)

D: Dioptri

EDI-OKT: Enhanced Depth Imaging- Optik Koherens Tomografi

EİDK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

EOG: Elektrookulogram

ERG : Elektoretinogram

EZ: Elipsoid Zon

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

FOF: Fundus Otofloresans

GİB: Göz İçi Basınç

HGMD: Human Gene Mutation Database

INL: Inner Nuclear Layer (İç Nükleer Tabaka)

IPL: Inner Plexiform Layer (İç Pleksiform Tabaka)

IS/OS: Inner Segment/Outer Segment (Fotoreseptör Tabaka)

ISCEV: International Society For Clinical Electrophysiology Of Vision (Uluslararası Görme Klinik Elektrofizyoloji Derneği)

KMÖ: Kistoid Maküler Ödem

LCA: Leber Konjenital Amarozis

LOVD: Leiden Open Variation Database

LP: Likely Patojenik (Muhtemel Patojenik)

NGS: Next Generation Sequencing (Yeni Nesil Sekanslama)

NKK: Nazal Koroid Kalınlığı

OD: Otozomal Dominant

OKT: Optik Koherens Tomografi

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

ONL: Outer Nuclear Layer (Dış Nükleer Tabaka)

OPL: Outer Plexiform Layer (Dış Pleksiform Tabaka)

OR: Otozomal Resesif

P: Patojenik

RGC: Retinal Ganglion Cell Layer (Retina Ganglion Hücre Tabakası)

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer (Retina Sinir Lifi Tabakası)

RP: Retinitis Pigmentosa

RPE: Retina Pigment Epiteli

SKK: Subfoveal Koroid Kalınlığı

TKK: Temporal Koroid Kalınlığı

VUS: Variant of Uncertain Significance (Klinik Önemi Bilinmeyen)

YND: Yeni Nesil Dizileme

WES: Whole Exome Sequencing (Tüm Ekzom Dizileme)

µl: Mikrolitre

µm: Mikrometre

KAYNAKLAR

1. Marmor MF, Aguirre G, Arden G, ark. Retinitis Pigmentosa: A Symposium on Terminology and Methods of Examination. *Ophthalmology*. 1983;90(2):126–31.
2. Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. *Arch für Ophthalmol* 1957 31. 1857;3(1):139–65.
3. Pierce EA. Retinitis pigmentosa and related disorders. *Ocul Dis Mech Manag Expert Consult*. 2010;579–89.
4. Wang HH, Chen N, Wang NK. Introduction and Discovery of Retinitis Pigmentosa. *Methods Mol Biol*. 2023;2560:1–14.
5. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, ark. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:157–86.
6. Hung MC, Chen YY. Association between retinitis pigmentosa and an increased risk of primary angle closure glaucoma: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2022;17(9).
7. Wong F. Investigating retinitis pigmentosa: a laboratory scientist's perspective. *Prog Retin Eye Res*. 1997;16(3):353–73.
8. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: Current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optom - J Am Optom Assoc*. 2009;80(7):384–01.
9. Rees MI. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology In: Cavalleri GL, Delanty N. Opportunities and challenges for genome sequencing in the clinic. Elsevier;2012. 1-196*
10. Littink KW, Den Hollander AI, Cremers FPM, Collin RWJ. The power of homozygosity mapping: Discovery of new genetic defects in patients with retinal dystrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2012;723:345–51.
11. İnan S. *Retina Anatomisi. Kocatepe Tıp Derg*. 2011;12(3):355–64.
12. Nguyen KH, Patel BC, Tadi P. *Anatomy, Head and Neck, Eye Retina*.

StatPearls; 2022.

13. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;368:1795–809.
14. Retina rod and cone cells. *Science Photo Library*;2022.
15. Kawamura S, Tachibanaki S. Phototransduction in rods and cones. *Vertebr Photoreceptors Funct Mol Bases*. 2014:23-5.
16. Kiser PD, Golczak M, Maeda A, Palczewski K. Key enzymes of the retinoid (visual) cycle in vertebrate retina. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:137-51.
17. Xu L, Hu L, Ma K, Li J, Jonas JB. Prevalence of retinitis pigmentosa in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(6):865-66.
18. Toulbi L, Toms M, Moosajee M. USH2A-retinopathy: From genetics to therapeutics. *Exp Eye Res* 2020;201:14–4835.
19. Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmologica* 2002;80:1–34.
20. Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP. Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet* 2002;11(10):1219–227.
21. Zhao GY, Hu DN, Xia HX, Xia ZC. Letters to the Editor, Is it possible that retinitis pigmentosa in this family is Y-linked? *Ophthalmic Genetics* 2009;16:75–6.
22. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP. Digenic Retinitis Pigmentosa Due to Mutations at the Unlinked Peripherin/RDS and ROM1 Loci. *Science* 1994;264:1604–608.
23. Mansergh FC, Millington-Ward S, Kennan A, ark. Retinitis pigmentosa and progressive sensorineural hearing loss caused by a C12258A mutation in the mitochondrial MTTTS2 gene. *Am J Hum Genet*. 1999;64(4):971.
24. Baker K, Beales PL. Making sense of cilia in disease: The human ciliopathies. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2009;151(4):281–

- 95.
25. Breazzano MP, Grewal MR, Tsang SH, Chen RWS. Etiology of Retinitis Pigmentosa. *Methods Mol Biol.* 2023;2560:15–30.
 26. Ben-Arie-Weintrob Y, Berson EL, Dryja TP. Histopathologic-genotypic correlations in retinitis pigmentosa and allied diseases. *Ophthalmic Genet.* 2005;26(2):91–100.
 27. Bonilha VL, Rayborn ME, Bell BA, ark. Retinal histopathology in eyes from patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa caused by rhodopsin mutations. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(12):2161–169.
 28. Milam AH, De Castro EB, Smith JE, ark. Concentric Retinitis pigmentosa: Clinicopathologic correlations. *Exp Eye Res.* 2001;73(4):493–508.
 29. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E. Neural remodeling in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(5):607–55.
 30. Jaissle GB, May CA, Van De Pavert SA, ark. Bone spicule pigment formation in retinitis pigmentosa: Insights from a mouse model. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(8):1063–070.
 31. Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet.* 2013;84(2):132–41.
 32. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, ark. GeneReviews In: Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. Seattle; 2017.
 33. Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, Letsch J, Marion V, Dollfus H. Retinal dystrophy in Bardet–Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(4):258–74.
 34. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: Definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chronic Dis.* 1983;36(8):595–03.
 35. Delmaghani S, El-Amraoui A. The genetic and phenotypic landscapes of Usher syndrome: from disease mechanisms to a new classification. *Hum Genet.* 2022;141:709–35.

36. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Ciliopathy: Usher syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:167–70.
37. Toms M, Pagarkar W, Moosajee M. Usher syndrome: clinical features, molecular genetics and advancing therapeutics. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:251584142095219.
38. Blanco-Kelly F, Jaijo T, Aller E, ark. Clinical aspects of Usher syndrome and the USH2A gene in a cohort of 433 patients. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:157-64.
39. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Ciliopathy: Bardet-Biedl syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:171–74.
40. Recommendations for Genetic Testing of Inherited Eye Diseases American Academy of Ophthalmology Guideline 2014.
41. Kumar R, Jesus O De. Refsum Disease. *StatPearls* 2023.
42. Shemesh A, Margolin E. Kearns Sayre Syndrome. *StatPearls* 2022.
43. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1):40.
44. Berson EL, Rosner B, Simonoff E. Risk factors for genetic typing and detection in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(6):763–75.
45. Hendriks M, Verhoeven VJM, Buitendijk GHS, ark. Development of Refractive Errors; What Can We Learn From Inherited Retinal Dystrophies? *Am J Ophthalmol.* 2017;182:81–9.
46. Talib M, Van Schooneveld MJ, Van Genderen MM, ark. Genotypic and phenotypic characteristics of CRB1-associated retinal dystrophies: a long-term follow-up study. *Elsevier.* 2017;124:884–95.
47. Hollander A Den, Lopez I, Yzer S, ark. Identification of novel mutations in patients with Leber congenital amaurosis and juvenile RP by genome-wide homozygosity mapping with SNP microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5690-8.
48. Hanein S, Perrault I, Gerber S, ark. Leber congenital amaurosis: Comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype–phenotype correlations as a strategy for

- molecular diagnosis. *Wiley Online Libr.* 2004;23(4):306–17.
49. Bandah D, Merin S, Ashhab M, ark. The spectrum of retinal diseases caused by NR2E3 mutations in Israeli and Palestinian patients. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(3):297-302.
 50. Davidson A, Millar I, Urquhart JE, ark. Missense mutations in a retinal pigment epithelium protein, bestrophin-1, cause retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet.* 2009;85(5):581-92.
 51. Mackay D, Borman A, Moradi P, ark. RDH12 retinopathy: novel mutations and phenotypic description. *Mol Vis.* 2011;17:2706-16.
 52. Den Hollander AI, Heckenlively JR, van den Born LI, ark. Leber Congenital Amaurosis and Retinitis Pigmentosa with Coats-like Exudative Vasculopathy Are Associated with Mutations in the Crumbs Homologue 1 (CRB1) Gene. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):198–03.
 53. Liew G, Strong S, Bradley P, ark. Prevalence of cystoid macular oedema, epiretinal membrane and cataract in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(8):1163–166.
 54. Yoshida N, Ikeda Y, Notomi S, Ishikawa K, ark. Clinical evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2013;120(1):100-5.
 55. Hettinga YM, van Genderen MM, Wieringa W, Ossewaarde-van Norel J, de Boer JH. Retinal Dystrophy in 6 Young Patients Who Presented with Intermediate Uveitis. *Ophthalmology.* 2016;123(9):2043–046.
 56. Demirci FYK, Rigatti BW, Mah TS, Gorin MB. A Novel RPGR Exon ORF15 Mutation in a Family With X-linked Retinitis Pigmentosa and Coats'-like Exudative Vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(1):208–10.
 57. Moinuddin O, Sathrasala S, Jayasundera KT, ark. Coats-like Exudative Vitreoretinopathy in Retinitis Pigmentosa – Ocular Manifestations and Treatment Outcomes. *Ophthalmol Retin.* 2021;5(1):86.
 58. Massof RW, Finkelstein D, Starr SJ, Kenyon KR, Fleischman JA, Maumenee IH. Bilateral symmetry of vision disorders in typical retinitis

- pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1979;63(2):90–6.
59. Robson AG, Frishman LJ, Grigg J, ark. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2022;144(3):165–77.
 60. Huang WC, Liu PK, Wang NK. Electroretinogram (ERG) to Evaluate the Retina in Cases of Retinitis Pigmentosa (RP). *Methods Mol Biol*. 2023;2560:111–22.
 61. Liu G, Liu X, Li H, Du Q, Wang F. Optical Coherence Tomographic Analysis of Retina in Retinitis Pigmentosa Patients. *Ophthalmic Res*. 2016;56(3):111–22.
 62. 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 (Lond)*. 2009;23(2):304–08.
 63. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1572–578.
 64. Makiyama Y, Oishi A, Otani A, Ogino K, ark. Prevalence and spatial distribution of cystoid spaces in retinitis pigmentosa: investigation with spectral domain optical coherence tomography. *Retina*. 2014;34(5):981-8
 65. Delori F, Dorey C, Staurenghi G, Arend O, Goger D, Weiter J. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(3):718-29.
 66. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, ark. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):687–94.
 67. Lima LH, Cella W, Greenstein VC, ark. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*. 2009;29(7):1025.
 68. Miller DT, Williams DR, Liang J. Supernormal vision and high-resolution

- retinal imaging through adaptive optics. *JOSA A*. 1997;14(11):2884–892.
69. Merino D, Loza-Alvarez P. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscope imaging: technology update. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:743.
 70. Pircher M, Zawadzki R, Evans J, Werner JS, Hitzenberger CK. Simultaneous imaging of human cone mosaic with adaptive optics enhanced scanning laser ophthalmoscopy and high-speed transversal scanning optical coherence. *Opt Lett*. 2008;33(1):22–24.
 71. Live imaging of retinal photoreceptors and retinal pigment epithelium cells - National Centre for Optics, Vision and Eye Care 2022.
 72. Sanger F. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. Elsevier. 1976;94:441–48.
 73. Maxam A. Sequencing end-labeled DNA with base-specific chemical cleavages. *Methods Enzymol*. 1980;65(1):499-560.
 74. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, ark. Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1502-11.
 75. Cavalleri GL, Delanty N. Opportunities and Challenges for Genome Sequencing in the Clinic. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2012;89:65–3.
 76. Yahalom C, Macarov M, Lazer-Derbeko G, ark. Preimplantation genetic diagnosis as a strategy to prevent having a child born with an heritable eye disease. *Taylor Fr*. 2018;39(4):450–56.
 77. How Sanger Sequencing Works? (Classic Sanger Method) - 2023.
 78. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2008 2610. 2008;26(10):1135–145.
 79. Glöckle N, Kohl S, Mohr J, ark. Panel-based next generation sequencing as a reliable and efficient technique to detect mutations in unselected patients with retinal dystrophies. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(1):99.
 80. Illumina Sequencing Technology - 2023.
 81. Next Generation Sequencing (NGS) - An Introduction - 2023.
 82. Wang X, Wang H, Sun V, ark. Comprehensive molecular diagnosis of 179

- Leber congenital amaurosis and juvenile retinitis pigmentosa patients by targeted next generation sequencing. *J Med Genet.* 2013;50(10):674–88.
83. Branham K, Yashar BM. Providing comprehensive genetic-based ophthalmic care. *Clinical Genetics* 2013;84(2):183–89.
 84. Wang M, Lam TT, Tso MOM, Naash MI. Expression of a mutant opsin gene increases the susceptibility of the retina to light damage. *Vis Neurosci.* 1997;14(1):55–62.
 85. Castro CTM, Berezovsky A, de Castro DDM, Salomão SR. Visual rehabilitation in patients with retinitis pigmentosa. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(5):687–90.
 86. Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y. Factors affecting visual acuity after cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2015;122(5):903-8.
 87. Huang Q, Chen R, Lin X, Xiang Z. Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0186180.
 88. Retinitis Pigmentosa - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/).
 89. Nakazawa T, Kitaoka Y, Harada T. Neuroprotection and neuroregeneration for retinal diseases. SpringerLink; 2014.
 90. Chu-Tan JA, Cioanca A V, Wooff Y, ark. Voluntary exercise modulates pathways associated with amelioration of retinal degenerative diseases. *Front Physiol.* 2023;14:1116898.
 91. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, ark. Further Evaluation of Docosahexaenoic Acid in Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Vitamin A Treatment: Subgroup Analyses. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(9):1306–314.
 92. Radu RA, Yuan Q, Hu J, ark. Accelerated Accumulation of Lipofuscin Pigments in the RPE of a Mouse Model for ABCA4-Mediated Retinal Dystrophies following Vitamin A Supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(9):3821.

93. Komeima K, Rogers BS, Campochiaro PA. Antioxidants slow photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol.* 2007;213(3):809–15.
94. Karamali F, Behtaj S, Babaei-Abraki S, ark. Potential therapeutic strategies for photoreceptor degeneration: the path to restore vision. *J Transl Med* 2022;20(1):1–52.
95. Özmert E, Arslan U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cells: prospective analysis of 1-year results. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):353.
96. Llonch S, Carido M, Ader M. Organoid technology for retinal repair. *Dev Biol* 2018;433(2):132-43.
97. Keegan D, Kennelly KP, Holmes TM, Wallace DM, Keegan DJ. Early subretinal allograft rejection is characterized by innate immune activity. *Cell Transplant.* 2017;26(6):983–1000.
98. Russell S, Bennett J, Wellman JA, ark. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849–60.
99. Ghazi NG, Abboud EB, Nowilaty SR, ark. 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):327–43.
100. Garafalo A, Cideciyan A, Héon E, ark. Progress in treating inherited retinal diseases: Early subretinal gene therapy clinical trials and candidates for future initiatives. *Prog Retin Eye Res.* 2020;77:100827.
101. Vázquez-Domínguez I, Garanto A, Collin RW. Molecular therapies for inherited retinal diseases-current standing, opportunities and challenges. *Genes.* 2019;10(9):654.
102. Petit L, Punzo C. Gene Therapy Approaches For The Treatment Of Retinal Disorders. *Discov Med.* 2016;22(121):221

103. Dalkara D, Kolstad K, Caporale N, ark. Inner limiting membrane barriers to AAV-mediated retinal transduction from the vitreous. *Mol Ther*. 2009;17(12):2096-102.
104. Dias MF, Joo K, Kemp JA, ark. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:107–31.
105. Fuster-García C, García- García A, Gonzalez RA, ark. USH2A gene editing using the CRISPR system. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;15:529-41.
106. Bakondi B, Lv W, Lu B, ark. In vivo CRISPR/Cas9 gene editing corrects retinal dystrophy in the S334ter-3 rat model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol Ther*. 2016;24(3):556-63.
107. Brindley G, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol*. 1968;196(2):479–93.
108. Ayton LN, Barnes N, Dagnelie G, ark. An update on retinal prostheses. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(6):1383–398.
109. Ayton LN, Blamey PJ, Guymer RH, ark. First-in-human trial of a novel suprachoroidal retinal prosthesis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115239.
110. Mills J, Jalil A, Stanga PE. Electronic retinal implants and artificial vision: journey and present. *Eye*. 2017;31(10):1383-98.
111. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, ark. The Lancet Global Health commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021;9(4):489–551.
112. Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)
113. Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA)
114. Pharmacogenomics Knowledge Base - Submitter – ClinVar
115. CFTR2 - Submitter – ClinVar
116. ClinGen RASopathy Variant Curation Expert Panel - Submitter – ClinVar
117. ClinGen Cardiomyopathy Variant Curation Expert Panel - Submitter – ClinVar

118. Maxwell KN, Hart SN, Vijai J, ark. Evaluation of ACMG-Guideline-Based Variant Classification of Cancer Susceptibility and Non-Cancer-Associated Genes in Families Affected by Breast Cancer. *Am J Hum Genet.* 2016;98(5):801-17.
119. Richards S, Aziz N, Bale S, ark. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24.
120. Nykamp K, Anderson M, Powers M, ark. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med.* 2017;19(10):1105-17
121. Tissue expression of EYS - Summary - The Human Protein Atlas. 2023.
122. RetNet: Disease Table. 2022.
123. Neveling K, Collin RWJ, Gilissen C, ark. Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. *Hum Mutat.* 2012;33(6):963–72.
124. Martin-Merida I, Avila-Fernandez A, Del Pozo-Valero M, ark. Genomic Landscape of Sporadic Retinitis Pigmentosa: Findings from 877 Spanish Cases. *Ophthalmology.* 2019;126(8):1181–188.
125. Martin-Merida I, Aguilera-Garcia D, Fernandez-San Jose P, ark. Toward the Mutational Landscape of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa: A Comprehensive Analysis of 258 Spanish Families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(6):2345–54.
126. Bravo-Gil N, González-Del Pozo M, Martín-Sánchez M, ark. Unravelling the genetic basis of simplex Retinitis Pigmentosa cases. *Sci Reports.* 2017;7(1):1–10.
127. Maeda A, Yoshida A, Kawai K, ark. Development of a molecular diagnostic test for Retinitis Pigmentosa in the Japanese population. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(4):451–57.
128. Wang F, Wang H, Tuan HF, ark. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: Identification of a novel

- genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet.* 2014;133(3):331–45.
129. Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, ark. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Sci Rep.* 2021;11(1):1526.
 130. Colombo L, Maltese PE, Castori M, ark. Molecular Epidemiology in 591 Italian Probands With Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(2):13.
 131. Boughman JA, Conneally PM, Nance WE. Population genetic studies of retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet.* 1980;32(2):223.
 132. Bonnet C, Riahi Z, Chantot-Bastaraud S, ark. An innovative strategy for the molecular diagnosis of Usher syndrome identifies causal biallelic mutations in 93% of European patients. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(12):1730.
 133. Testa F, Melillo P, Bonnet C, ark. Clinical presentation and disease course of usher syndrome because of mutations in MYO7A or USH2A. *Retina.* 2017;37(8):1581–90.
 134. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet–Biedl Syndrome—Multiple Kaleidoscope Images: Insight into Mechanisms of Genotype–Phenotype Correlations. *Genes (Basel).* 2021;12(9).
 135. Deveault C, Billingsley G, Duncan JL, ark. BBS genotype–phenotype assessment of a multiethnic patient cohort calls for a revision of the disease definition. *Wiley Online Libr.* 2011;32(6):610–19.
 136. Ece Solmaz A, Onay H, Atik T, ark. Targeted multi-gene panel testing for the diagnosis of Bardet Biedl syndrome: Identification of nine novel mutations across BBS1, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, BBS10 genes. *Eur J Med Genet.* 2015;58(12):689–94.
 137. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flintner FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36(6):437.
 138. Mackay DS, Borman AD, Sui R, ark. Screening of a large cohort of leber

- congenital amaurosis and retinitis pigmentosa patients identifies novel LCA5 mutations and new genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2013;34(11):1537–46
139. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1147–54.
 140. Hirji N, Aboshiha J, Georgiou M, Bainbridge J, Michaelides M. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(2):149–57.
 141. Fischer MD, Michalakis S, Wilhelm B, ark. Safety and Vision Outcomes of Subretinal Gene Therapy Targeting Cone Photoreceptors in Achromatopsia: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(6):643–51.
 142. Andersen MKG, Bertelsen M, Grønskov K, Kohl S, Kessel L. Genetic and Clinical Characterization of Danish Achromatopsia Patients. *Genes (Basel).* 2023;14(3):690.
 143. Choi YJ, Joo K, Lim HT, Kim SS, Han J, Woo SJ. Clinical and Genetic Features of Korean Patients with Achromatopsia. *Genes (Basel).* 2023;18;14(2):519.
 144. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Ciliopathy: Senior-Løken Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:175–78.
 145. Otto EA, Loeys B, Khanna H, ark. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet.* 2005;37(3):282–88.
 146. Estrada-Cuzcano A, Koenekoop RK, Coppieters F, ark. IQCB1 mutations in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):834–39.
 147. Rakheja D, Narayan S, Bennett M. Juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten disease): a brief review and update. *Curr Mol Med.* 2007;7(6):603–

08.

148. Kose M, Kose E, Ünalp A, ark. Neuronal ceroid lipofuscinosis: genetic and phenotypic spectrum of 14 patients from Turkey. *Neurol Sci.* 2021;42(3):1103–11.
149. Topçu M, Tan H, Yalnizoglu D, ark. Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopathologic studies. *Turk J Pediatr.* 2004;46(1):1–10.
150. Kaufman SJ, Goldberg MF, Orth DH, Fishman GA, Tessler H, Mizuno K. Autosomal dominant vitreoretinopathies. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1982;100(2):272–78.
151. Blair NP, Goldberg MF, Fishman GA, Salzano T. Autosomal dominant vitreoretinopathies (ADVIRC). *Br J Ophthalmol.* 1984;68(1):2–9.
152. Lafaut B, Loeys B, Leroy B, Spileers W, De Laey J, Kestelyn P. Clinical and electrophysiological findings in autosomal dominant vitreoretinopathies: report of a new pedigree. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;39(8):575–82.
153. Yardley J, Leroy BP, Hart-Holden N, ark. Mutations of VMD2 splicing regulators cause nanophthalmos and autosomal dominant vitreoretinopathies (ADVIRC). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3683–89.
154. Riazuddin SA, Shahzadi A, Zeitz C, ark. A mutation in SLC24A1 implicated in autosomal-recessive congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet.* 2010;87(4):523–31.
155. Carrigan M, Duignan E, Malone CPG, ark. Panel-Based Population Next-Generation Sequencing for Inherited Retinal Degenerations. *Sci Rep.* 2016; 14;6:33248.
156. Millo T, Rivera A, Obolensky A, ark. Identification of autosomal recessive novel genes and retinal phenotypes in members of the solute carrier (SLC) superfamily. *Genet Med.* 2022;24(7):1523–35.

157. Lin J, Nishiguchi KM, Nakamura M, Dryja TP, Berson EL, Miyake Y. Recessive mutations in the CYP4V2 gene in East Asian and Middle Eastern patients with Bietti crystalline corneoretinal dystrophy. *J Med Genet.* 2005;42(6):e38.
158. Wang Y, Guo L, Cai SP, vd. Exome Sequencing Identifies Compound Heterozygous Mutations in CYP4V2 in a Pedigree with Retinitis Pigmentosa. *PLoS One.* 2012;7(5):33673.
159. Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, ark. Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. *J Med Genet.* 2019;56(10):662–70.
160. Thorsteinsson DA, Stefansdottir V, Eysteinnsson T, Thorisdottir S, Jonsson JJ. Molecular genetics of inherited retinal degenerations in Icelandic patients. *Clin Genet.* 2021;100(2):156.
161. Lee BJH, Tham YC, Tan TE, ark. Characterizing the genotypic spectrum of retinitis pigmentosa in East Asian populations: a systematic review. *Ophthalmic Genet.* 2023;44(2).
162. Duzkale N, Arslan U. Investigation of genotype–phenotype relationship in Turkish patients with inherited retinal disease by next generation sequencing. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(6):674–84.
163. Keleş Z. Kalıtsal retinal distrofilerde genetik etiyolojinin tüm ekzom dizileme yöntemi ile retrospektif araştırılması (Uzmanlık tezi) İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2022.
164. Bittles AH, Black ML. Colloquium Paper: Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107:1779.
165. Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA. Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reprod Health.* 2009;6(1):17.
166. Demir ST, Güven D, Kaçar H, ark. Ocular Findings and Multimodal Imaging Characteristics of Retinitis Pigmentosa Patients. *Hamidiye Med J.* 2021;2(1):6–12.

167. Kaşıkçı DÇ. Retinitis Pigmentosa Hastalarının Klinik Ve Demografik Özellikleri. (Uzmanlık Tezi) Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi; 2017.
168. Anil K, Garip G. Coping strategies, vision-related quality of life, and emotional health in managing retinitis pigmentosa: A survey study. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):1–12.
169. Heckenlively J. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. *Am J Ophthalmol.* 1982;93(6):733–38.
170. Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(4):263.
171. Khateb S, Mohand-Saïd S, Nassisi M, ark. Phenotypic characteristics of rod-cone dystrophy associated with MYO7A mutations in a large french cohort. *Retina.* 2020;40(8):1603–15.
172. Testa F, Rossi S, Colucci R, ark. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(7):946–50.
173. Hajali M, Fishman G, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(8):1065-8.
174. Sakai D, Takagi S, Hiramami Y, Nakamura M, Kurimoto Y. Use of ellipsoid zone width for predicting visual prognosis after cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Eye.* 2023;37(1):42.
175. Lad EM, Duncan JL, Liang W, ark. Baseline Microperimetry and OCT in the RUSH2A Study: Structure-Function Association and Correlation With Disease Severity. *Am J Ophthalmol.* 2022;244:98–116.
176. Wang F, Wang H, Tuan HF, ark. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet.* 2014;133(3):331.

TEŞEKKÜR

Mentorlülüğüyle sürekli mükemmellik için çabalamaya devam etmeme ilham veren, tezin teşekkür kısmında formaliteden ötürü danışman hocaya teşekkür etme zorunluluğunu yıkan değerli hocam Prof. Dr. Selim Doğanay'a teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince akademik gelişimime katkıda bulunan, kişisel gelişimimde de başarılı olmama yardımcı olan başta Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Baykara olmak üzere sayın hocalarım Prof. Dr. Ahmet Tuncer Özmen'e, Prof. Dr. Özgür Yalçınbayır'a, Prof. Dr. Esin Söğütlü Sarı'ya, Prof. Dr. Berna Akova'ya, Doç. Dr. Meral Yıldız'a, Doç. Dr. Gamze Uçan Gündüz'e ve Doç. Dr. Sertaç Argun Kıvanç'a teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık hayatının keyifli geçmesini sağlayan, her konuda desteklerini gösteren canım asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm Uludağ Göz Aileme teşekkürlerimi sunarım.

Analizlerin tamamlanmasında gösterdiği destek ve rehberlik için BUÜ Genetik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Şehime Gülsün Temel'e teşekkür ederim. Analizlerdeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Şebnem Özemri Sağ'a, Dok. Öğr. Adem Alemdar'a, Elif Çetinbayır'a teşekkür ederim. Çalışmanın genetik araştırmasında büyük emeği olan, birlikte çok şey öğrendiğim canım arkadaşlarım Dr. Duygu Gamze Aracı'ya, Dr. Lamiya Aliyeva'ya çok teşekkür ederim. İstatistik verileri için kısa zamanda bana vakit ayıran Prof. Dr. Güven Özkaya'ya çok teşekkür ederim. Çizimlerdeki emeği için canım arkadaşım Dr. Ceren Ertürk'e teşekkür ederim.

Son olarak acı, keder ve gözyaşı ile ve bir o kadar da keyifle geçirdiğim tez ve asistanlık sürecimde her zorlandığımda yanımda olan, devam etmemi sağlayan canım aileme ve arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

12 Ocak 1993 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimi Nuri Özaltın İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Liseyi Mersin Fen Lisesi'nde okuduktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2011-2017 yıllarında tıp eğitimimi tamamladım. Elazığ'da kısa süreli bir zorunlu hizmet yaptıktan sonra 2018 Şubat Tıpta Uzmanlık Sınavında başarılı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitime başladım. Hala Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.