

Argus II Retinal Protez için Aday Taraması Yapılan Retinitis Pigmentosa Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi*

Evaluation of Demographical and Clinical Characteristics of Retinitis Pigmentosa Patients Screened for Argus II Retinal Prosthesis Candidacy

Dilek GÜVEN¹, Mehmet DEMİR², Saniye ÜKE UZUN², Erdem ERGEN³, Semra TIRYAKI DEMİR²,
Atilla Gökçe DEMİR³, Hakan KAÇAR³

ÖZ

Amaç: Göz Kliniğimizin Argus II retinal implant sisteminin Türkiye'de uygulanabileceği merkez olarak serfika almasını takiben, Haziran 2014-2015 arasında başvuran retinitis pigmentosa (RP) hastaların demografik ve klinik özelliklerinin sunulması.

Gereç ve Yöntem: Ayrıntılı özgeçmiş ve soy geçmişler kaydedildi. Göz muayenesini; göz pozisyonu, görme keskinliği (GK), ön segment ve fundus muayenesi, optik koherens tomografi (OKT) ve fundus otofloresans (FAF) görüntüleme oluşturdu.

Bulgular: Hastaların %36'sı kadındı, yaş ortalaması 45.4±14.2 idi.(8-75 yıl) Akraba evliliği %55 oranında, sporadik görülme oranı %37 idi. Hastaların %49'unda ek sistemik hastalık bulunmuyordu. Usher sendromu 20 hastada, Bardet Biedl sendromu 8 hastada görüldü. Hastaların %80'inde RP dışında ek oküler patoloji yoktu. Hastaların %26'sı katarakt ameliyatı geçirmişti. Fakik gözlerin %30'unda arka subkapsüler kesafet, %8'inde senil katarakt mevcuttu. Hastaların %44'ünde ortofori, %38'inde ekzotropya, %23.6'sında nistagmus görüldü. GK düzeyleri %77 oranında el hareketleri düzeyinde veya daha azdı. Fundoskopide %72 oranında geç, %6 oranında erken evre RP, %8'inde ciddi maküler atrofi izlendi. Ortalama fovea kalınlığı sağ gözde 117.11±62.45 um, sol gözde 118.95±68.21 um idi. Fovea kalınlıkları ile yaş, cins ve GK düzeyi arasında korelasyon yoktu. ILM ve ERM kalınlaşması, mikropsödokist varlığı en sık görülen retina özellikleriydi, kistoid makula ödemi oranı %3'tü. Koroid inceliği %63.5 oranında görüldü. İnceliği yoksa GK daha yüksekti, şiddetli difüz inceliğe, ışık hissi kaybı olan gözlerde daha sıkı. Hiper FAF halka varlığında, yaş ile fovea kalınlığı arasında negatif korelasyon vardı.

Sonuç: Argus II retinal protez kriterlerine göre 41 hasta, aday olma özelliklerine sahiptir. İmplantın yerleştirileceği makula bölgesinin görüntüleme yöntemleriyle incelenmesi retinal protezin maksimum verim alınabilmesi için korunmuş iç-retinanın bulunduğu uygun bölgeye yerleştirilmesi için önemli taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Argus II epiretinal protez, fundus otofloresans, optik koherens tomografi, retina protezi, retinitis pigmentosa.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the demographical and clinical characteristics of RP patients applied between June 2014-2015.

Material and Methods: Personal-family history of the patients were recorded. Ophthalmological examination included visual acuity (VA) testing, biomicroscopy, funduscopy, optical coherence tomography and fundus autofluorescence (FAF) imaging. Results: Out of 242 RP patients 36% was female, mean age was 45 years. Consanguinity rate was 55%, sporadic cases constituted 37%. There was no coexisting systemic disorder in 49% of the patients and no additional ocular pathology in 80% of the eyes. Cataract surgery was performed in 26% of the eyes, 30% of the eyes had posterior-subcapsular, 8% had nuclear cataract. Nystagmus was seen in 23.6%, orthophoria in 44% and exophoria in 38%. VA was seeing hand movements or less in 77%. Fundus examination revealed end-stage RP in 70%, severe macular atrophy in 7% of the eyes. Mean foveal thickness was 117.11±62.45 um in right, 118.95±68.21 um in the left eyes. There was no correlation among age, sex and VA. ILM and ERM thickening, presence of micropseudocyst, cystoid macular edema were among retinal abnormalities. Choroidal thinning rate was 63.5%. VA was higher if there was no choroidal thinning. Severe diffuse thinning was more common if VA was no light perception. In presence of hyper-FAF ring there was a negative correlation between age and foveal thickness.

Conclusion: According to the indication criteria 41 patients were suitable as candidates for Argus II retinal prosthesis. Clinical and cognitive characteristics of the patients and detailed imaging/analysis of the macula is of supreme importance.

Key Words: Argus II epiretinal prosthesis, fundus autofluorescence, optical coherence tomography, retinal prosthesis, retinitis pigmentosa.

* Bu çalışma TOD 49. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde (İstanbul 2015) sunulmuştur.

- 1- M.D. Associate Professor, Sisli Etfal Training and Reseach Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
GUVEN D., dkguven@hotmail.com
- 2- M.D., Sisli Etfal Training and Reseach Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
DEMİR M., drmehmetfe@hotmail.com
UKE UZUN S., sukeuzu@gmail.com
TIRYAKI DEMİR S., dr_semra@hotmail.com
- 3- M.D. Asistant, Sisli Etfal Training and Reseach Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
ERGEN E., erdemergen@gmail.com
DEMİR A.G., atilla_dmr@hotmail.com
KACAR H., hakan.kacar@sislietfal.gov.tr

Geliş Tarihi - Received: 14.11.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 26.12.2015
Ret-Vit 2016;24:61-69

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

M.D. Associate Professor, Dilek GUVEN
Sisli Etfal Training and Reseach Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 373 51 61
E-mail: dkguven@hotmail.com

GİRİŞ

Epiretinal retina protezi çalışmalarındaki sürecin başlarında; son evre retinitis pigmentosa (RP) hastaların retinalarının histopatolojik incelenmesi sonucunda normal gözlerle karşılaştırıldığında, iç nükleer kat hücreleri %78.4, ganglion hücre katı hücreleri %29.7 ve fotoreseptör hücrelerinin %4.9 oranında korunmuş olduğu görülmüştür.¹ Işık hissinden fazla görmesi olanların makula bölgesindeki korunmuş dış nükleer kat hücre çekirdeği oranının, sadece ışık hissi varlığı veya yokluğu durumunda olanların makulasında veya makula-dışında korunmuş dış nükleer kat hücre çekirdeği oranına nazaran daha fazla olduğu tespit edilmiştir.² Işık hissi olmayan RP'li gözlerde, akut elektriksel epiretinal uyarım ile fosfen algısının oluşturulabildiği gösterilmiştir.³ Günümüzde RP temel endikasyon olmak üzere dış retina katlarının yok olduğu retina dejenerasyonlarında görmeleri ışık görme düzeyi ve ışık kaybına kadar düşmüş hastalarda elektriksel uyarım ile görme sağlayabilmek için çeşitli retinal protez çalışmaları sürmektedir.^{4,5} Epiretinal yerleşimli olan, prelinik⁶ ve klinik çalışmasını⁷⁻¹⁰ tamamlayarak, CE markası ve FDA onayı alan Argus II retinal protezi ticari olarak elde edilebilir olduktan sonra dünyanın bir çok ülkesinde uygulanmaya başlanmış¹¹ ve günümüze kadar 170 RP'li hastaya uygulanmıştır (kişisel iletişimle Second Sight Medical Products firmasından edinilmiş bilgi). Epiretinal protez uygulanmış olgularda görme düzeyi sistem aktif halde iken ışık hissinden en az el hareketleri görme ile parmak sayma düzeyine kadar yükselmiştir, bilgisayar ekranından 30 cm'den harf ve hatta kelime algılayabilen hastalar bildirilmiştir.¹² Argus II ile elde edilen en yüksek uzaysal rezolüsyon 1.8 logMAR (Snellen 20/1262) olarak rapor edilmiş⁹, subretinal yaklaşımlı görsel implant Alpha IMS için ise 1.43 logMAR (Snellen 20/546) olarak bildirilmiştir.¹³

Bu makaledeki amacımız, hastanemizin Argus II retinal protez implantasyonu açısından akridite edilmesini takiben kliniğimize başvuran veya yönlendirilen RP'li hastaların demografik ve klinik özelliklerini incelediğimiz ön çalışmanın daha fazla sayıda hasta içeren, geniş kapsamlı ve istatistiksel olarak analiz ettiğimiz halini sunmaktır.¹⁴ Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir çalışmadır, kliniğimize Haziran 2014-Haziran 2015 tarihlerinde müracaat eden ve RP tanısı alan hastalar dahil edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

RP tanısı, gece körlüğü, değişik seviyelerde perifer görme alanı daralması, görme azalması veya kaybı öyküsü ve hastaların muayenesinde tipik pigmentasyonlu bilateral retina dejenerasyonu ile damar atenüasyonu görülmesiyle klinik olarak konuldu.

Hastaların özgeçmiş ve soy geçmişi ile ilgili ayrıntılı bilgiler kaydedildi. Kaydedilen verileri; doğum yeri, yaşı, cinsi, sistemik hastalık varlığı (ve/veya sendrom varlığı), kullanılan veya kullanılmış olan herhangi bir medikal tedavi, geçmişte geçirilen göz veya göz dışı ameliyatlar, anne-baba akrabalığı, anne veya babanın ailesinde RP öyküsü, kardeşlerde RP varlığı, çocuğu varsa RP varlığı, ek göz hastalığı varlığı, gece körlüğünün başlama yaşı, merkezi körlüğün başlama yaşı, ağır görme kaybı varsa başlama yaşı oluşturdu. Ailesinde günümüz veya geçmişte, RP öyküsü bilinmeyen olgular sporadik olarak değerlendirildi.¹⁵ Kalıtsal geçiş paterni açısından genetik analiz yapılmadı.

Göz muayenesinde; primer pozisyonunda gözün konumu, nistagmus varlığı, görme düzeyi (en iyi düzeltilmiş, Snellen eşeli ile), ekstraoküler patoloji varlığı (pitoz ve benzeri), tropikamid %1 göz damlası ile dilatasyon sonrası biyomikroskopide lens durumu, non-kontakt 78 diyoptri Volk lens ile incelenen fundus bulguları kaydedildi. Lens durumu; fakik-saydam, fakik-arka kapsül kesafeti (ASK), afaki, fakik-olmuş senil katarakt-nükleokortikal katarakt olarak gruplandırıldı. Fundus bulguları; erken evre RP (ekvatoriyal bölgede kemik korpüskülü pigmentasyonun yeni başlamış, makulasının ve optik diskin etkilenmemiş olması), geç evre RP (yaygın pigmentasyon düzensizliği ve koryoretinal atrofinin görülmesi, makulada belirgin retina pigment epitelyum düzensizliğinin olması, belirgin optik disk solukluğu bulunması), sektöriyel RP, sine pigmenti, paravenöz pigmenter retinopati, Coat's benzeri RP veya atipik RP, ciddi maküler atrofi-RP, subretinal sıvı veya retina dekolmanı eşlinde RP olarak gruplanarak kaydedildi.

Aksiyel uzunluk ölçümü Nidek AL biyometri cihazı ile yapıldı, hasta gözü fikse olamıyorsa B ve A-mod ultrasonografi (EZ Scan AB5500 Ophthalmic ultrasound scanner) ile ölçüm yapıldı. Optik koherens tomografi (OKT) ve fundus otofloresans görüntüleme (FAF) için, spektral domain (SD) 3D OCT-2000 (Topcon Corp., Tokyo, Japan) cihazı ($\lambda=840$ nm, 27.000 A-tarama/saniye ve 5µm aksiyel çözünürlüğe sahip) kullanıldı. Makula 3D (6.0x6.0 mm-512x128) modu ayrıca koroidin görüntülenmesinde foveanın merkez alındığı 9 mm "line" modunda arttırılmış derinlikli görüntüleme "Enhanced Depth Imaging"(EDI) tekniği kullanıldı. Nistagmusu olan veya fikse edemeyen olgularda makula dışı bölgeden çekim yapılabildiyse kaydedildi. Koroid kalınlık ölçümü subfoveal bölgede hiperreflektif retina pigment epitelin (RPE) dış kenarı ile koroid-sklera sınırı arasında manuel olarak yapıldı. Yazılımının ölçüm aracı (kalibre) kullanılarak RPE'nin dış kenarından başlayan ve bu kenara dik bir çizginin koroid sklera sınırına getirilmesi ile yapıldı.

Kalınlık 250 um'nin altında ise "koroid incelmeleri" olarak değerlendirildi.¹⁶ OKT'de 9 mm "Line" kesitten foveadan yapılan (iç limitan membran (ILM) ile RPE-Bruch membranı hiperreflektivite çizgileri arasındaki vertikal uzunluk kalibre kullanılarak manuel olarak) en ince kalınlık ölçümü, makulanın değerlendirilebildiği OKT görüntülerinde; vitreomaküler bulgular, kistoid makula ödemi, mikropsödokist, maküler hol, lamellar hol, subretinal sıvı, iç segment-dış segment (ISOS) çizgisi devamlılığı, dış limitan membran (ELM) çizgisi devamlılığı, RPE-Bruch membranı incelmeleri, hiperreflektif odakların varlığı, koroid simetrisi, koroid incelmeleri değerlendirildi. Fundus otofloresans görüntüleme (FAF); interoküler simetri, artmış FAF halkası varlığı, makulada artmış FAF şekilleri, dış retinal atrofi bulguları değerlendirildi. Vitreomaküler bulgular adı altında yüzey bozukluğu yokluğu, ILM kalınlaşması, ERM kalınlaşması, ILM+ERM kalınlaşması, vitre bantları varlığı incelendi. Çizgi devamlılığı ve koroid incelmeleri ayrıca total olması veya parsiyel olması olarak ayrıntılandırıldı.

Retrospektif olan çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak, Hastanemiz Etik Kurulundan onay alınarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Tanımlayıcı olarak ortalama, standart sapma ve yüzde kullanıldı. Mann Whitney U testi, iki alt grup arasında derece gösteren değişken kıyaslaması için kullanıldı. İki veya daha fazla grup ortalaması kıyaslanıyorsa, bağımsız örnek t testi veya tek yönlü tukey HSD post hoc hesaplandı. Kategorik dağılım için ki-kare testi, korelasyonları göstermek için spearman korelasyonları kullanıldı. Analiz için IBM SPSS versiyon 19 programı kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Özellikler: RP'li 242 hastanın %36'sı kadın, %64'ü erkekti, yaş ortalaması 44.89±14.42 idi. Anne-baba akrabalığı oranı %55 (133 hasta), kardeşlerde RP görülme oranı %48 (117 hasta) olarak tespit edildi. Akrabalarında RP hastası görülme sıklığı %27 (66 hasta) idi. Sporadik olgu oranı %37 (89 hasta) idi.

Doğum yerlerinin coğrafik bölge dağılımı; Karadeniz %29, Marmara %21, Doğu Anadolu %16, İç Anadolu %12, Güneydoğu Anadolu %10, Akdeniz %4 ve Ege %6 şeklinde sıralandı. Sporadik olup olmaması ile doğum yeri bölgesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Anne-baba akrabalığı varlığı ile doğum yerinin İç Anadolu ve Karadeniz bölgesi olması arasında pozitif ilişki varken, anne-baba akrabalığı olmaması ile doğum yerinin Marmara veya Doğu Anadolu bölgesi olması arasında pozitif yönde bir ilişki vardı ($p<0.05$).

Hastaların %49.59'unda (120 hasta) ek sistemik hastalık bulunmuyordu. Hipertansiyon 18 hastada (%7.44), hipertansiyon ve diyabet birlikteliği 9 hastada (%3.72) ve kaza veya travma öyküsü 11 hastada (%4.55) mevcuttu. Usher sendromu 20 hastada, Bardet Biedl sendromu 8 hastada görüldü. Hastaların ifadelerine göre gece görme kaybı yaşı ortalaması 15.4±10.1 yıl, merkezi görme kaybı başlama yaşı ortalaması 22.4±11.5 yıl ve eğer geçerli ise ağır merkezi görme kaybı yaşı ortalaması 33.5±15.2 yıl olarak saptandı.

Oftalmolojik Özellikler: Hastaların ele alınan 242 sağ gözünün %81.82'sinde, 241 sol gözün %85.83'ünde RP dışında ek oküler patoloji yoktu, eşlik eden katarakt dışındaki patolojiler sıklıkla miyopi (1.00 diyoptri veya daha yüksek) (22 sağ gözde (%7.85), 20 sol gözde (%7.08) ve glokomdu (6 sağ gözde (%2.89), 4 sol gözde (%2.08), diğerlerini; kuru göz, tiroit orbitopati, hipertropi, kornea opasitesi, asteroid hyalozis, retina dekolmanı, iris kolobomu, üveit sekeli, 3. sinir felci oluşturdu. Hastaların 107'sinde (%44) ortofori, 92'sinde (%38) ekzotropya mevcuttu, 4 hastada ezotropya ve 4 hastada da hipertropya izlendi. Sağ ve sol gözün görme düzeyleri ile göz pozisyonları arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Hastaların 50'sinde (%23.6) nistagmus izlendi. Nistagmusu olanların yaş ortalaması (ort:40.65) ile nistagmusu olmayanların yaş ortalaması (ort:45.24) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklıydı ($p=0.049$) Nistagmus varlığı ile cinsiyet, her iki gözde koroid özellikleri arasında ilişki yoktu.

Görme Düzeyi: Tüm gözlerde görme keskinliği düzeyleri %7 oranında ışık kaybı, %37 sadece ışık hissi, %33 el hareketi görme düzeyi, %10 oranında 1 metreden parmak sayma ile 10/100 arasında ve %13 oranında 10/100'ün üzerinde olarak kaydedildi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların sağ ve sol gözlerinin görme düzeyleri dağılımı.

Görme Keskinliği Düzeyleri	Sağ göz		Sol göz	
	Sayı	%	Sayı	%
Işık hissi yok	18	7.4	18	7.4
Sadece ışık hissi var	84	34.7	93	38.4
El hareketleri düzeyi	84	34.7	76	31.4
1mps-10/100	26	10.7	21	8.7
=>10/100	29	12.0	33	13.6
Eksik	1	.4	1	.4
Total	242	100	242	100

Her iki gözde görme düzeylerinin benzerliği incelendiğinde uyumlu olduğu görüldü. Sağ gözde nistagmus yokluğunda görme düzeyinin 10/100 ve fazla olmasıyla, nistagmus varlığında görme düzeyinin sadece ışık hissi olması anlamlı bulundu. ($p=0.049$) Sol gözde nistagmus yokluğunda görme düzeyinin 10/100 ve fazla olmasıyla, nistagmus varlığında görme düzeyinin el hareketleri seviyesinde olması anlamlı bulundu. ($p=0.027$) Sağ ve sol gözde ek göz hastalığı varlığı ile görme düzeyi arasında bir korelasyon bulunmadı.

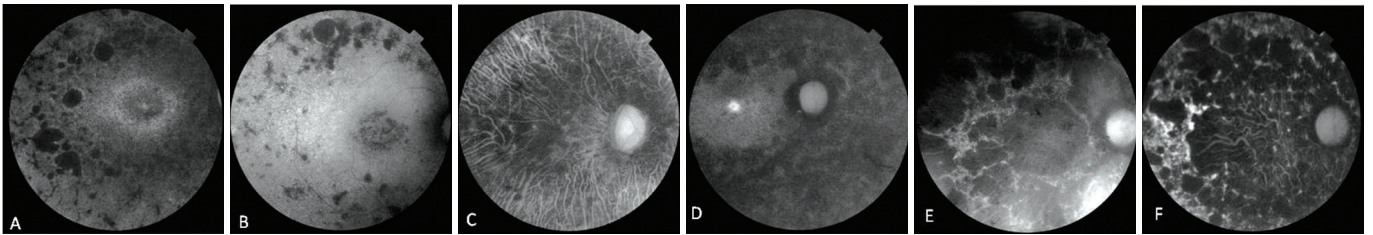
Lens Durumu: Gözlerin 146'sında (%30) arka subkapsüler kesafet, 40'ında (%8) nükleer skleroz ve senil katarakt mevcuttu, 115'i (%24) psödofakikti. Sağ ve sol gözlerin lens durumları ile görme düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmadı. Lens durumu saydam, arka subkapsüler kesafet ve psödofaki olması açısından sağ ve sol göz uyumlu bulundu.

Geçirilmiş Göz Ameliyatları: Gözlerin 113'ü (%26) katarakt ameliyatı geçirmişti. Diğer ameliyatlar refraktif cerrahi ve dekolman cerrahisiydi. Gözlerin 18'ine RP tedavisi amacıyla hastaların "damar eklenmesi" olarak tabir ettikleri bir cerrahi uygulanmıştı. Sağ göz ameliyat geçirmemiş ise sol gözlerin de %95'i ameliyat geçirmemişti. Sağ göz katarakt ameliyatı geçirmişse sol gözler de %90.7 oranında katarakt ameliyatı geçirmişti.

Aksiyel Uzunluk: Toplam 142 hastanın sağ gözlerinde ortalama aksiyel uzunluk 23.11 ± 1.55 mm, solda 23.13 ± 1.50 mm bulundu ($n=144$), sağ ve sol göz arasında aksiyel uzunluk açısından anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$) Sağ gözde görme keskinliği düzeyi el hareketleri seviyesinde olanların aksiyel uzunluğu görme seviyesi ışık hissi kaybı olanlardan anlamlı olarak daha fazla idi. ($p=0.045$) Sol gözlerde aksiyel uzunluk ile görme keskinliği arasında bir korelasyon görülmedi.

Fundus muayenelerinde, gözlerin 340'ında (%70) geç evre RP, 42'sinde (%9) oranında erken evre RP, 25'inde (%7) ciddi maküler atrofi mevcuttu. Sağ ve sol gözlerde FAF ile tespit edilen özelliklerin dağılımı tablo 2'de görülmektedir. Sağ ve sol gözlerin FAF bulguları açısından %52.84'ünde simetri vardı, %4.80'inde yoktu, %41.92'sinde değerlendirilememişti. Resim 1'de bazı olgularda elde edilen FAF görüntüleri sunulmuştur. FAF incelemede sağ ve sol gözde hiperotofloresans halkası olanlarda gece görme kaybı yaşı, merkezi görme kaybı yaşı ve ağır görme kaybı yaşı ile sağ ve sol maküler kalınlık arasında anlamlı ilişki yoktu, hasta yaşı ile sağ makula kalınlığı ve sol makula kalınlığı arasında anlamlı negatif korelasyon vardı (Spearman korelasyon testi $p=0.011$, $p=0.013$). Sağ ve sol gözde FAF bulguları açısından, görme keskinliği düzeyi ile korelasyon izlenmedi ($p>0.05$).

OKT Bulguları: Nistagmus varlığında %43.5 sağ gözde OKT ile makula muayenesi yapılabildi, sol gözlerin %50'sinde makula bölgesi incelenebildi. Nistagmus yokluğunda ise %74.5 oranında makula bölgesi değerlendirildi. Değerlendirme yapılabilen sağ gözlerin 4'ünde (%3.0) oranında, sol gözlerin 5'inde (%3.2) oranında kistoid makula ödemi (KMÖ) tespit edildi. Sağ gözde ortalama fovea kalınlığı 117.11 ± 62.45 um, sol gözde ortalama fovea kalınlığı 118.95 ± 68.21 um olarak ölçüldü. Her iki göz arasında fovea kalınlığı açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Fovea kalınlıkları ile ne yaş ne de cins arasında anlamlı ilişki vardı. Fovea kalınlığı ile görme keskinliği arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0.05$). Fovea kalınlıkları sağ göz ve sol gözde görme düzeyine göre tablo 3'te verilmiştir. Sağ ve sol gözlerde retina bulguları sırasıyla; ILM kalınlaşması (39 sağ göz /43 sol göz), ERM kalınlaşması (19/13), ILM ve ERM kalınlaşması (2/5),



Resim 1a-f: Retinitis pigmentosalı olgularda görülen fundus otofloresans şekilleri;)hiperotofloresans halkası (a), periferde azalmış otofloresans yamaları (b), otofloresans yokluğu (c) makulada anormal hiperotofloresans şekli (d), makulada belirgin hipotofloresans (e), arka kutupta ciddi otofloresans yokluğu (f).

Tablo 2: Fundus otofloresans (FAF) görüntüleme ile sağ ve sol gözde görülen özelliklerin dağılımı (%).

özellik	Sağ göz (n=133)		Sol göz (n=108)	
	var	yok	var	yok
Hiperotofloresan halka varlığı	28.6	71.4	32.1	67.9
Periferde azalmış FAF	81	18	81	19
Makulada anormal artmış FAF şekilleri	49.6	50.4	47.4	52.6
FAF yokluğu (dış retina atrofisi)	58.7	41.3	62.2	37.8

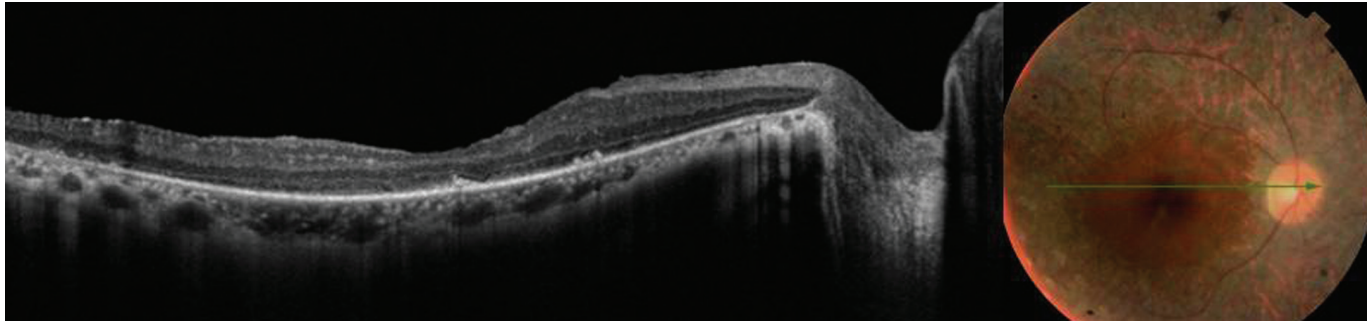
Tablo 3: Görme düzeylerine göre sağ ve sol gözlerde ortalama fovea kalınlıkları (mikrometre).

görme düzeyi	Sağ göz			Sol göz		
	sayı	ortalama	Standart sapma	sayı	ortalama	Standart sapma
Işık hissi yok	5	65.80	58.666	8	78.75	46.052
Sadece ışık hissi var	43	123.35	64.694	47	122.89	57.181
El hareketleri düzeyi	50	114.42	64.679	49	109.82	51.238
1mps-10/100	20	105.00	60.521	13	97.08	69.299
>=10/100	22	133.73	50.662	25	153.68	102.686
Total	140	117.11	62.458	142	118.95	68.213

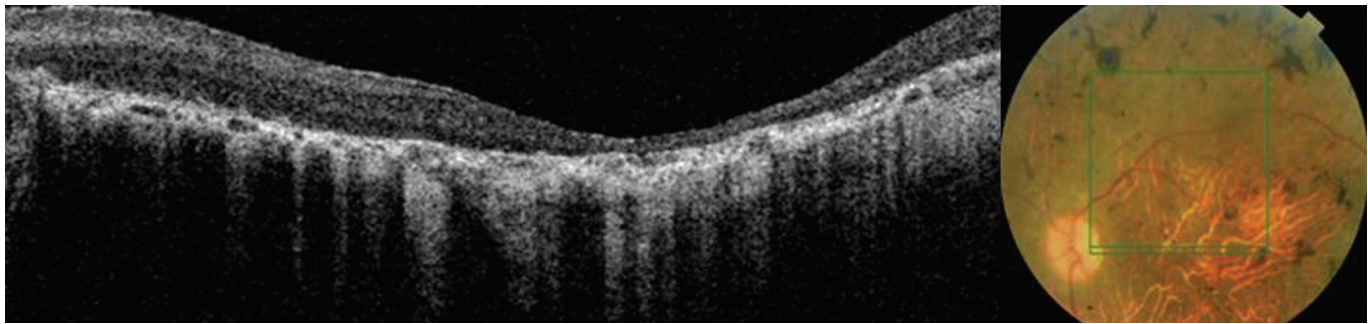
Vitreus bantları (4/7), mikropsödokist (28/20), maküler hol (1/0), lamellar hol (1/2), kistoid makula ödem (4/5), subretinal sıvı (5/3) olarak tespit edildi. Sol gözlerde IS/OS çizgisi devamlılığı olan gözlerde makula kalınlığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.05$). ELM çizgisi devamlılığı varsa, makula anlamlı olarak daha kalındı ($p=0.003$). RPR-Bruch membranı incelenmesi varsa makula anlamlı daha inceydi ($p=0.036$) ve hiperreflektif odaklar yoksa makula anlamlı daha kalın bulundu ($p=0.01$), (Resim 2,3).

Koroid Bulguları: Sağ ve sol gözlerin koroid bulguları açısından %64.98 hastada simetrik olduğu, %7.83 hastada simetri olmadığı görüldü, %27.19 hastada değerlendirme yapılamadı. Sağ gözlerin 168'inde, sol gözlerin 174'ünde; koroid incelenmesi yokluğu sağ/sol (%) 36.9/36.2, az-orta koroid incelenmesi 31.5/29.3,

şiddetli fokal incelme 6/4.6, şiddetli difüz incelme 25.6/29.9 görüldü. Koroidin incelenme durumu ile görme düzeyinin ilişkisine baktığımızda, sağ ve sol gözlerde görme düzeyi yüksek olanlarda koroidin incelenmiş bulunmama oranı daha yüksekti, şiddetli difüz incelme ise ışık hissi kaybı olan gözlerde (özellikle sol gözlerde) daha yüksek oranda görüldü (Tablo 4). Koroid incelenmesi durumu ile yaşın ilişkisine bakıldığında sağ gözde; koroid incelenmesinin olmadığı yaş grubu (ort: 38.85) ile az-orta (ort:45.94) ve şiddetli difüz koroid incelme olduğu yaş grubunda(ort:52.26) anlamlı fark vardı ($p=0.0001$). Sol gözde koroid incelenmesinin olmadığı yaş grubu (ort:39.22) ile şiddetli difüz koroid incelenmesi olduğu yaş grubu (ort:51.76) arasında ve şiddetli fokal incelme olan yaş grubu (ort: 36.43) anlamlı fark bulundu ($p=0.005$).



Resim 2: Sağda 43 yaşında görmesi ışık hissi düzeyinde ve psödofakik retinitis pigmentosa hastasının renkli fundus fotoğrafı. Altta parafovedan geçen optik koherens tomografi kesitinde retina katları içinde hiperreflektif noktalar ve ELM çizgisi devamlılığı temporale kadar izlenebiliyor. IS/OS çizgisi devamlılığı mevcut değil, koroidde incelme mevcut.



Resim 3: Sağda 57 yaşında ışık hissi görmesi olan fakik retinitis pigmentosalı hastanın renkli fundus fotoğrafı, altta optik koherens tomografi kesitinde ciddi dış retina atrofisi, koroidin ciddi incelenmesine bağlı skleral hiperreflektivite artışı, nazale doğru izlenebilen ince epiretinal membran oluşumuna bağlı hiperreflektans görülüyor.

Tablo 4: Sağ ve sol gözlerde koroid incelme seviyesi ile görme düzeyi arasındaki dağılım (sayı/%).

Görme	Koroid incelme durumu									
	yok		Az-orta derecede		Şiddetli fokal		Şiddetli difüz		Toplam	
	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol
Işık hissi	1	1	3	3	1	0	3	7	8	11
yok	%12.5	%9.1	%37.5	%27.3	%12.5	%0.0	%37.5	%63.6	%100.0	%100.0
Sadece ışık hissi	24	19	14	23	4	4	18	19	60	65
	%40.0	%29.2	%23.3	%35.4	%6.7	%6.2	%30.0	%29.2	%100.0	%100.0
El hareketleri	14	19	26	17	2	1	15	20	57	57
	%24.6	%33.3	%45.6	%29.8	%3.5	%1.8	%26.3	%35.1	%100.0	%100.0
1mps-10/100	6	5	8	6	1	0	5	4	20	15
	%30.0	%33.3	%40.0	%40.0	%5.0	%0.0	%25.0	%26.7	%100.0	%100.0
>=10/100	17	19	2	2	2	3	2	2	23	26
	%73.9	%73.1	%8.7	%7.7	%8.7	%11.5	%8.7	%7.7	%100.0	%100.0
Toplam	62	63	53	51	10	8	43	52	168	174
	%36.9	%36.2	%31.5	%29.3	%6.0	%4.6	%25.6	%29.9	%100.0	%100.0

Aksiyel uzunluk ile koroid incelme seviyesi arasındaki ilişkiye baktığımızda, şiddetli difüz koroid incelmesi sağ gözlerde anlamlı olarak daha uzun gözlerde izlenirken (p=0.042), sol gözde benzer sonuç vardı ancak anlamlı bulunmadı (p=0.051).

TARTIŞMA

RP, rod ve konların progresif olarak dejenerasyon gösterdikleri bir grup herediter retina hastalığı olarak tanımlanır, dünyadaki prevalansı 1/4000'dir.¹⁷ Kalıtımı otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı resesif olabilmekle birlikte sporadik olarak da görülebilir. Sporadik olma yüzdeleri çeşitli ülkelerde farklılıklar gösterir; Kore'de %61.9, İtalya'da %48.5, İspanya'da %41, Danimarka'da %43, Slovenya'da %47.5, ABD'de %52'dir.^{15,18-22} Türkiye'den bir çalışmada²³ %32.4 ve bizim çalışmamızda %37'dir, diğerlerine göre daha düşük oranda görülme sebebinin akraba evliliği olduğu düşünülebilir.

RP olgularının OKT incelemesinde görülebilen hiperreflektif noktaların, makrofaj, göç eden RPE hücresi veya damar dışına çıkmış lipoproteinler olduğu ve bu noktaların hastalığın süreci ile ilgili yapısal bir değişiklik olduğu düşünülmüştür.²⁴ İç nükleer tabakadaki hiperreflektif noktaların daha sık erken evrede ve daha iyi GK olan hastalarda, dış nükleer tabakadaki hiperreflektif noktaların ise ileri evrede daha sık olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda %70'i ileri evre RP olan olgularımızda hiperreflektif odakların görülmemesi durumunda fovea kalınlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Fotoreseptör dış segmentlerinin membranöz disklerinin normal sırada olduğunu ifade eden RP hastalarının takibinde hiperotofloresan halka ve ISOS çizgisi önemli parametrelerdir. ISOS çizgisinin devamlılığı

SD-OKT'de görüntülenebilmekte ve normal fonksiyonlu fotoreseptörleri temsil etmektedir.²⁵ RP hastalarının 300 gözünde yapılan çalışmada ISOS çizgisi devamlılığı ile yaş arasında ilgi bulunmamış, ancak GK ve merkezi fovea kalınlığı ile anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.²⁶ Kuroda ve ark.,²⁷ 184 RP hastasında ISOS bandının erken evrede kısmen, ileri evrede tamamen kaybedildiğini göstermişlerdir. Makula hastalığı olmayan RP hastalarının her iki gözünde de fovea merkezinden 1-3mm uzaklıktaki retina kalınlığı ve foveada korunmuş ISOS çizgisi varlığı ile en iyi GK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.²⁸ Yazarlar yaş ile azalan ancak GK ile korelasyon göstermeyen peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığının değil ama makulada retina kalınlığının ve ISOS çizgisi varlığının retinal protez implantasyonundan sonra görme artışı beklenecek RP hastasının seçilmesinde prediktör rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, ISOS çizgisi veya ELM çizgisi devamlılığı olan sol gözlerde fovea kalınlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu, RPE-Bruch membranı incelenmesi varsa foveanın anlamlı daha ince olduğu tespit edilmiştir.

Kim ve ark.,²⁹ SD-OCT çalışmasında, 128 RP hastasının 220 gözünün %20.9'unda KMÖ görülmüştür, ortalama merkezi makula kalınlığı, KMÖ olanlarda 303 um iken diğerlerinde 209 um bulunmuştur. KMÖ varlığına göre GK etkilenmemiş, ancak KMÖ olanlarda ISOS çizgisi anlamlı olarak kaybolmuştur. KMÖ olmayan gözlerde ise makula kalınlığı azalması ile düşük GK korele bulunmuştur, ciddi KMÖ (>350 um) kötü görsel prognoz belirtisidir. Çalışmamızda kistoid makula ödemi gözlerin yaklaşık %3'ünde görülmüş, sadece %3.4'ünde ISOS'un kısmen korunduğu görülmüştür. Diğer bir çalışmada 581 RP hastasında %45 oranında makula bozukluğu görülmüştür.¹⁹

KMÖ görülme oranı %2.4, epiretinal membran oranı ise %15.6'dır. Vitreomaküler bozukluklar yaşlıda, katarakt cerrahi geçirenlerde veya kataraktı olanlarda daha sık görülmüştür. Triolo ve ark.,³⁰ çalışmasında, 90 RP hastasının 176 gözünde, %13.6 oranında foveal bölgede ISOS çizgisi görülmemiş, %47.7'sinde bozulmuş izlenmiş, %13.6'sında ELM görülmemiş, %67 oranında ILM görülmüştür. ERM %27.3 gözde, vitreomaküler düzensizlik %94.3 gözde, mikropsödokistler %18.2 gözde, KMÖ %12.5 gözde, makula deliği %4.5 gözde, koroid neovaskülarizasyon ise %1.7 gözde tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada ERM %0.8, KMÖ %0.5 oranında görülmüştür.¹⁸ Hagiwara ve ark.,³¹ çalışmasında, 323 hastanın 622 gözünde, makula lezyonu %7.4, KMÖ %5.5 oranında görülmüş, ERM 4 gözde, VMT 5 gözde, makula deliği 3 gözde tespit edilmiştir. Grigoropoulos ve ark. çalışmasında,³² GK 10/100'den az 42 gözün retina atrofisi olan %81'inde GK ortalaması 20/1000, KMÖ olan %19'unda GK ortalaması 20/300 tespit edilmiş, ERM %64.3 oranında görülmüştür. Bir başka çalışmada KMÖ oranı %15'tir.³³ Çalışmamızda KMÖ %3 oranında görülmüştür, vitreomaküler bozukluk, psödokist, maküler hol, psödohol ve subretinal sıvı varlığı ile makula kalınlığı arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır.

Opie ve ark.,³⁴ 88 RP'li hastada ortalama fovea kalınlığını 152.9 um bulmuşlar, nasale doğru 5 derecelik mesafede kalınlık 250.9 um olmuştur. Fovea kalınlığı ile GK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur, kalınlıktaki 9.89 um'lık azalma GK'nde 1.0 logMAR azalmaya karşılık geldiği tespit edilmiştir. Fovea kalınlığı ile semptomatik hastalık süresi arasında korelasyon bulunmamıştır. Hastalık süresi ve GK retina katlarının kalınlığının tahmini için bir belirleyici olmadığı sonucuna varılmıştır. Diğer bir çalışmada RP hastalarında dış retina katı kalınlığı profili, hastalığın erken evresinde makuladaki kalınlığın foveadaki kalınlıktan daha fazla incelendiğini göstermiştir.³⁵ Bu durumun görme alanı azalmasının periferden başlaması ve daralması ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda ortalama fovea kalınlığı 118 um'dir, fovea kalınlıkları ile ne yaş ne cins ne de görme keskinliği arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

RP gibi kalıtsal retina hastalıklarında, dış retina katları kaybına RPE ve son evrede koroid bozuklukları da eşlik etmektedir. Koroiddeki değişiklikler kalıtım yoluna, hastalığın ciddiyetine, hastalığın süresine bağlıdır. Yeoh ve arkadaşları,³⁶ EDI-OKT kullanarak retinal distrofi hastalarda subfoveal koroidi incelemişler, 20 hastanın 10'unda normal bulunurken 9'unda değişik derece ve şekillerde incelleme (fokal ve/veya difüz), maküler distrofi bir hastada da koroid kalınlaşması tespit etmişlerdir. GK ile subfoveal koroid kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmamışlardır. Dhoot ve ark.,¹⁶ çalışmalarında 21 RP hastasında ortalama koroid kalınlığını 245.6±103 um sağlıklı gözlerde 337.8±109 um olarak rapor etmişlerdir.

RP hastalarında ortalama yaş 45 iken sağlıklı kontrol grubunda 40.6'dır. Yazarlar submaküler koroid kalınlığı RP'li hastalarda anlamlı olarak düşük bulmuşlar ancak retina kalınlığı veya GK ile koroid kalınlığı arasında korelasyon bulunmamışlardır. Ayton ve ark.,³⁷ RP hastalarından GK daha az olan veya semptomları daha uzun süredir olanlarda koroidi anlamlı daha ince bulmuşlar, ortalama subfoveal koroid kalınlığını kontrol grubunda 336±70.4 um, RP grubunda 215±94.9 um tespit etmişlerdir. Adhi ve ark.,³⁸ 14 RP'li, 33 normal hasta gözünün ele alındığı çalışmada, yüksek çözünürlüklü tek çizgi raster tarama yapılmış, hastalarda %79 oranında düzensiz koroid şekli olduğu ve sağlıklı bireylerle kıyaslandığında subfoveal koroid kalınlığının ve büyük koroidal damar kalınlığının anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, subfoveal koroid kalınlığı 250 um'den düşük olanlar koroid incelenmesi var olarak değerlendirilmiş, GK yüksek olanlarda koroid kalınlığının normal olma yüzdesi, şiddetli difüz incelleme var ise ışık hissi kaybı yüzdesi anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Her iki gözde, koroid incelenmesinin olmadığı yaş grubu ile az-orta ve şiddetli difüz koroid incelleme olduğu yaş grubunda anlamlı fark bulunmuş, koroid kalınlığı yaş ile ilişkilendirilmiştir. Aksiyel uzunluk ile koroid incelleme seviyesi arasındaki ilişkiye bakıldığında, şiddetli difüz koroid incelenmesi sağ gözlerde anlamlı olarak daha uzun gözlerde izlenmiştir.

Retinal distrofi hastalıklarında artmış FAF şekli ve genişliği karakteristik dağılım gösterebilir. İnce, belirgin sınırlı hiperotofloresans çizgileri görülebilir, retinal disfonksiyon sınırını işaret eder.^{39,40} RP'de halka şeklindedir, korunmuş merkezi fotopik fonksiyon alanını çevreleyen disfonksiyona bağlı progresif görme alanı kaybını yansıtır. Lima ve ark.,⁴¹ çalışmasında yaşları 13-67 olan 13 hastanın 24 gözünde hiperotofloresan halka yapısı OKT ile incelenmiş, merkezi hiperotofloresan halkada ISOS bozukluğu ve dış retina katında incelleme, halka dışında fotoreseptör ve RPE dejenerasyonu ile uyumlu hipotofloresans görülmüştür. Hiperotofloresan halkanın oluşması için dış segmentlerin RPE tarafından fagosite olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Wakabayashi ve arkadaşları 17 RP hastasında normal FAF alanı ve korunmuş ISOS çizgisi ile mikroperimetriden elde edilen ortalama retina hassasiyeti arasında anlamlı korelasyon olduğunu tespit etmişler ve FAF'ın fotoreseptör bütünlüğünü yansıttığını belirtmişlerdir.⁴² Murakami ve ark.,⁴³ 3 tip anormal FAF şekline göre bir gruplandırma yapmışlardır. Grupları; anormal ofloresan halka (%59), anormal merkezi ofloresans (foveadan dışa doğru yayılan yüksek dansiteli diskiform FAF) (%18) ve her iki paternin de olmaması (%24) oluşturmuştur. Aizawa ve ark.,⁴⁴ çalışmasında ofloresan halka bulunan 26 RP hastasının 50 gözü 2 yıl boyunca takip edilmiş, ofloresan halkanın çapındaki daralma ve alanındaki azalma ile retinal hassasiyet, görme keskinliği ve ISOS çizgisinde azalma korele bulunmuştur.

Çalışmamızda her iki gözde hiperotofloresan halka varlığında; makula kalınlığı ve ISOS çizgisi devamlılığı arasında bir ilişki tespit edilememiştir, ancak her iki gözde yaş ile makula kalınlığı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Görme keskinliği düzeyine göre FAF bulgularının dağılımı anlamlı bir ilişki göstermemiştir. RP'li 71 hastanın 2 yıl boyunca multimodal görüntüleme ile takip edildiği çalışmada, %75'ten fazla hastada anlamlı progresyon görülmüştür.³³ Hastaların %19'unda sağ ve sol gözde asimetrik yapısal progresyonun varlığı gösterilmiştir. Hastaların %69'unda hiperotofloresan halka, %23.9'unda merkezi yamalı hiperotofloresans görülmüş, %7'sinde anormal hiperotofloresans görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da sağ ve sol gözler ayrı ele alınmış ve birçok istatistiksel analizde koroid ve FAF bulguları simetrisinde olduğu gibi farklı oldukları görülmüştür, bundan sonraki çalışmalarda bunun göz önünde tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kalıcı mikroelektronik retinal implantın takılması planlanan kör hastalarda retina hücrelerinin daha düşük elektriksel akım seviyesine sahip olup olmadıklarının doğru olarak tespit edilmesi önemlidir. Bu konuda yapılan akut elektriksel uyarım çalışmasında, daha düşük görme daha az hassas psikofiziksel cevap ile korele bulunmuştur.⁴⁵ Düşük intraoküler uyarım akımları daha hassas psikofiziksel cevaplar ile korele bulunmuştur. Argus II epiretinal protez implantasyonunun uygulandığı çok merkezli klinik çalışmada 22 hastanın verileri değerlendirilerek OKT'de elektrot-retina ve fundus fotoğrafı ile elektrot fovea uzaklığı ölçülmüş, elektrotların eşik değerleri ile ganglion hücre dansite profili arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Persepsiyon eşik değerleri ve bu değeri sağlayan akım amplitüdü arasındaki ilişki incelenmiştir.⁴⁶ Hem makulada ganglion hücre yoğunluğu daha fazla olduğu için hem de sağlıklı bireylerde makulanın yüksek görme keskinliği bölgesi olması sebebiyle elektrot dizinin makula ile teması önemlidir. Hood ve ark.,⁴⁷ çalışmasında, RP'li 30 hasta ile 23 kontrol FD-OCT ile incelenmiş, iç nükleer ve retinal ganglion hücre tabakası kalınlığı normale benzer, bazı hastalarda normalden kalın bulunmuş, sinir lifi tabakası kalınlığı ise anlamlı yüksek bulunmuştur. Retinal ganglion hücre tabakası kalınlığı değerlendirmesinin ganglion hücre varlığı için daha doğru bir gösterge olacağı fikrine varılmıştır. İmplantasyon için aday olguların değerlendirilmesinde hem psikofiziksel testler hem de epiretinal implantın yerleştirileceği makulanın non-invaziv görüntüleme yöntemleriyle ayrıntılı incelenmesi gereklidir.

Klinik taramamız sonucunda, Argus II retinal protez sistemi kullanım endikasyonları doğrultusunda; 25 yaş ve üstü, ciddi veya belirgin dış retinal dejenerasyonu olan, bir miktar korunmuş ışık görmesi olan,

önceden görme tecrübesi olan, oküler veya sistemik olarak retinal protez sisteminin çalışması için engel hastalığı veya durumu olmayan, aksiyel uzunluğu 20.5 mm'den az, 26 mm'den fazla olmayan, fundus muayenesini engelleyecek katarakt dışında kornea opasitesi gibi durumu olmayan, genel anesteziyi veya takibi boyunca implantasyonla ilgili uygulanacak medikasyonu tolere edemeyecek durumu olmayan, gözünü kaşımaya meyilli olmayan 41 hastamız retinal protez için aday olma özelliklerine sahip bulunmuştur. Bundan sonraki aşama olguların foto flaş testine cevaplarının, oküler ve fiziksel durumlarının daha ayrıntılı olarak ele alınmasıdır. Hastaların ve hasta ailelerinin konuyu, retinal protezin çalışma prensiplerini, implante olmuş hastaların protezi kullanırken ne gibi kazanımlar elde ettiklerini iyi bir şekilde anlamaları gerekmektedir. Ancak bu bilinçle ameliyata hazırlık, ameliyat, ameliyat sonrası "fitting" diye adlandırılan retinal protezin içerdiği 60 elektrodun tek tek eşik elektriksel uyarı değerlerinin tespit edilmesi ve protezin en etkili bir şekilde kullanılabilmesi için yapılan rehabilitasyon süreçleri başarılı olmaktadır.⁴⁸

Kör RP'li hastaların rehabilitasyonu için imkan sunan retinal protez implantasyonu önemli bir seçenektir.⁴⁹ Bu konuda, hastanın demografik, kognitif özellikleri ve implantın yerleştirileceği makula bölgesinin görüntüleme yöntemleriyle ayrıntılı incelenmesi önem taşımaktadır. RP'li hastaları ele aldığımız bu çalışmanın, hem hastalığın doğal seyrini takip etmemizi sağlayacağını, hem de geliştirilmekte olan tedavi stratejilerinden faydalanabilecek hastaların tespit edilebilmesi için bir veri tabanı görevi göreceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, et al. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. Arch Ophthalmol. 1997;115:511-5.
2. Humayun MS, Prince M, de Juan E Jr, Barron et al. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:143-8.
3. Humayun MS, de Juan E Jr. Artificial vision. Eye (Lond). 1998;12:605-7.
4. Ong JM, da Cruz L. The bionic eye: a review. Clin Experiment Ophthalmol. 2012;40:6-17.
5. Chuang AT, Margo CE, Greenberg PB. Retinal implants: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2014;98:852-6.
6. Güven D, Weiland JD, Fujii G, et al. Long-term stimulation by active epiretinal implants in normal and RCD1 dogs. J Neural Eng. 2005;2:65-73.
7. Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, et al. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. Vision Res. 2003;43:2573-81.

8. Yue L, Falabella P, Christopher P et al. Ten-Year Follow-up of a Blind Patient Chronically Implanted with Epiretinal Prosthesis Argus I. *Ophthalmology*. 2015 Sep 16. pii: S0161-6420(15)00785-X. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.008.
9. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie et al. Argus II Study Group. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*. 2012;119:779-88.
10. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, et al. Argus II Study Group. Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology*. 2015;122:1547-54.
11. Rizzo S, Belting C, Cinelli L, et al. The Argus II Retinal Prosthesis: 12-month outcomes from a single-study center. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:1282-90.
12. da Cruz L, Coley BF, Dorn J, ve ark. Argus II Study Group. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:632-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301525.
13. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D et al. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proc Biol Sci*. 2013;20:280 (1757):20130077. doi: 10.1098/rspb.2013.0077. Print 2013 Apr 22.
14. Güven D, Demir M, Üke Uzun S, ve ark. Argus II retinal protez için aday taraması yaptığımız retinitis pigmentosa hastalarının demografik ve klinik özellikleri. *Ret-Vit* 2015; 23:186-7.
15. Fishman GA. Retinitis pigmentosa. Genetic percentages. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:822-6.
16. Dhoot DS, Huo S, Yuan A et al. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:66-9.
17. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;18:1795-809.
18. Lee SH, Yu HG, Seo JM, et al. Hereditary and clinical features of retinitis pigmentosa in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2010;25:918-23.
19. Testa F, Rossi S, Colucci R, et al. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:946-50.
20. Ayuso C, Garcia-Sandoval B, Najera C, et al. Retinitis pigmentosa in Spain. The Spanish Multicentric and Multidisciplinary Group for Research into Retinitis Pigmentosa. *Clin Genet*. 1995;48:120-2.
21. Haim M. Prevalence of retinitis pigmentosa and allied disorders in Denmark. III. Hereditary pattern. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70:615-24.
22. Peterlin B, Canki-Klain N, Morela V et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in Slovenia. *Clin Genet*. 1992;42:122-3.
23. Atmaca LS, Sayli BS, Akarsu N, et al. Genetic features of retinitis pigmentosa in Turkey. *Doc Ophthalmol*. 1995;89:387-92.
24. Kuroda M, Hiramami Y, Hata M. Intraretinal hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomographic images of patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:435-40.
25. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, et al. Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa. *J Med Invest*. 2012;59:1-11.
26. Aizawa S, Mitamura Y, Baba T et al. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2009;23:304-8.
27. Tamaki M, Matsuo T. Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. *J Artif Organs*. 2011 Jun;14:140-50.
28. Kim YJ, Joe SG, Lee DH, et al. Correlations between spectral-domain OCT measurements and visual acuity in cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:1303-9.
29. Triolo G, Pierro L, Parodi MB, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Res*. 2013;50:160-4.
30. Hagiwara A, Yamamoto S, Ogata K, et al. Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:122-5.
31. Grigoropoulos VG, Emfietzoglou J, Nikolaidis P et al. Optical coherence tomography findings in patients with retinitis pigmentosa and low visual acuity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;41:35-9.
32. Sujirakul T, Lin MK, Duong J, et al. Multimodal imaging of central retinal disease progression in a 2-year mean follow-up of retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:786-98.
33. Opie NL, Ayton LN, Apollo NV. Optical coherence tomography-guided retinal prosthesis design: model of degenerated retinal curvature and thickness for patient-specific devices. *Artif Organs*. 2014;38:82-94.
34. Lim JI, Tan O, Fawzi AA, et al. A pilot study of Fourier-domain optical coherence tomography of retinal dystrophy patients. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:417-26.
35. Yeoh J, Rahman W, Chen F, et al. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1719-28.
36. Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41:396-403.
37. Adhi M, Regatieri CV, Branchini LA, et al. Analysis of the morphology and vascular layers of the choroid in retinitis pigmentosa using spectral-domain OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44:252-9.
38. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol*. 2008;116:79-89.
39. Fleckenstein M, Charbel Issa P, Fuchs HA, et al. Discrete arcs of increased fundus autofluorescence in retinal dystrophies and functional correlate on microperimetry. *Eye (Lond)*. 2009;23:567-75.
40. Lima LH, Cella W, Greenstein VC, et al. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*. 2009;29:1025-31.
41. Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, et al. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:77-83.
42. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:687-94.
43. Aizawa S, Mitamura Y, Hagiwara A, et al. Changes of fundus autofluorescence, photoreceptor inner and outer segment junction line, and visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010;38:597-604.
44. Yanai D, Lakhanpal RR, Weiland JD, et al. The value of preoperative tests in the selection of blind patients for a permanent microelectronic implant. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003;101:223-8.
45. Ahuja AK, Yeoh J, Dorn JD, et al. Factors affecting perceptual threshold in argus ii retinal prosthesis subjects. *Transl Vis Sci Technol*. 2013;2:1.
46. Hood DC, Lin CE, Lazow MA, et al. Thickness of receptor and post-receptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:238-36.
47. Geruschat DR, Flax M, Tanna N, et al. FLORA™: Phase I development of a functional vision assessment for prosthetic vision users. *Clin Exp Optom*. 2015;98:342-7.
48. Luo YH, da Cruz L. A review and update on the current status of retinal prostheses (bionic eye). *Br Med Bull*. 2014;109:31-44.