

# Retinitis Pigmentoza Geliştirilmekte Olan Tedavi Seçenekleri

## Developing Treatment Modalities in Retinitis Pigmentosa

M. Alper ERDİNÇ<sup>1</sup>, Gökhan GÜRELİK<sup>2</sup>

### ÖZET

Retinitis pigmentosa, fotoreseptör ve retina pigment epiteline ait genlerdeki mutasyonların bu hücrelerin fonksiyon kaybı ve apoptozis yoluyla ölümüne yol açtığı kalıtsal dejeneratif bir retinal hastalıktır. Bu derlemede gen tedavisi, anti-apoptotik tedavi, vitamin A ve diğer tedavi yöntemleri, transplantasyon ve retinal protezlerini içeren geliştirilmekte olan yeni tedavi seçenekleri ele alınmıştır.

### SUMMARY

Retinitis pigmentosa is an inherited degenerative retinal disorder characterized by photoreceptor and retinal pigment epithelium specific gene mutations that lead to dysfunction of these cells and death by apoptosis. In this review recent developing treatment modalities including gene therapy, anti-apoptotic therapy, vitamin A and other medical strategies, transplantation and retinal prosthesis are discussed.

Ret - Vit 2004; 12 : 65-75

### İÇERİK

- 1- RP hakkında genel bilgiler
  - A. Klinik özellikleri
  - B. Hastalıktan sorumlu genler ve patofizyoloji
  - C. Hastalığın doğal seyri
- 2- RP' de tedavi
  - A. Hastalığın tedavisi için denenen güncel yaklaşımlar
    - I- Gen tedavisi
    - II- Antiapoptotik tedavi
    - III- Vitamin A ve diğer tedavi yöntemleri
    - IV- Retina transplantasyonu
    - V- Retinal protezler
  - B. Komplikasyonların tedavisi

## 1- RP HAKKINDA GENEL BİLGİLER

### A. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Retinanın herediter pigmenter dejenerasyonları, fotoreseptör hücrelerin (rod-kon) ve retina pigment epitelinin (RPE) ilerleyici dejenerasyonu ve fonksiyon kaybı ile karakterize, bazı formlarda sistemik beraberlikleri olan bir grup heredoretinal hastalıktır. Retinitis pigmentosa (RP) terimi, geçmişte daha çok spesifik bir fundus görünümü için kullanılsa da (retinitis aslında inflamasyonu tarif ettiği için yanlış adlandırmadır), günümüzde geniş kapsamlı bu hastalık grubuyla eşanlamlı olarak kullanılmaktadır.

RP, hastaların büyük kısmında bizzat fotoreseptörlerdeki birçok genin mutasyonunun sebep olduğu kalıtsal bir fotoreseptör distrofidir. Hastalığın klasik tipinde primer olarak rod hücrelerinde başlayan fonksiyon kaybı ve dejenerasyonu, kon ve RPE hücrelerindeki kayıp izler<sup>1-4</sup>. Görülme sıklığı farklı çalışmalarda 1/3000-4000 olarak bildirilen hastalığın dünyada 1,5-2 milyon, 1-4 ülkemizde 15-20 bin kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir.

RP loş ışıkta görme güçlüğü (Niktalopi-Tavuk karası), görme alanında daralma, fundusta kemik spikülü benzeri pigmentasyon, retinal arteriollerde atenüasyon, balmumu görünümünde disk solukluğu ve fotoreseptör hücre disfonksiyonuna işaret eden ERG bulguları ile karakterizedir<sup>1,2</sup>.

X'e bağlı geçiş gösteren ve konjenital başlangıçlı bazı formlar dışında görme keskinliği hastalığın ileri dönemlerine kadar çok ciddi etkilenmez. Görme keskinliğindeki bu stabilite özellikle otozomal dominant formda belirgindir. Hastalıktaki ilerlemeyle beraber görme alanında kayıplar başlar ve tünel şeklinde görme ortaya çıkar. Hastalığın son döneminde ise görme ışık hissi ve total körlük ile sonuçlanır.

RP'li hastalarda görülen diğer bulgular, arka subkapsüler katarakt, kistoid maküler ödem, myopi ve astigmatizma gibi kırma kusurları, keratokonus ve primer açık açılı glokomdur.

### B. HASTALIKTAN SORUMLU GENLER VE PATOFİZYOLOJİ

RP de 3 temel kalıtım şekli tanımlanmıştır. Hastaların %15-20' sinden otozomal dominant (ODRP), %20-25' inden otozomal resesif (ORRP) ve %10-15' inden X'e bağlı geçiş (XBRP) sorumlu iken aile hikayesinin olmadığı simplex ya da izole grup hastaların %40-55' ini oluşturmaktadır. Her bir kalıtım şekli için de farklı genler tanımlanmıştır<sup>4</sup> (Tablo 1) RP'nin farklı formları altında yatan genetik lokus; 1, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 14, 16, 19 ve X kromozomunu kapsayan bir grup kromozomda yerleşir<sup>4,5</sup>. Hastalığın sadece OD formunda rod hücrelerinin rodopsin proteininin etkileyen 100'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır<sup>3,6</sup>. Diğer mutasyonlar ise fotokimyasal enerjiyi nöronal elektrik enerjisine çeviren bir enzim sistemi olan c-GMP fosfodiesterazın  $\beta$  subuniti ve ışık enerjisinin kimyasal enerjiye ilk dönüşümünden sorumlu rod dış segmentlerinin yapısal organizasyonu kontrol eden protein olan periferin de meydana gelir<sup>5</sup>.

KALITIM ŞEKLİ	GEN/LOKUS	KROMOZOM
OD RP	RP18	1q
	RHO (rodopsin)	3q
	RDS/Periferin	6p
	RP9	7p
	RP10	7q
	RP1	8q
	NRL	14q
	RP13	17p
	RP17	17q
	CRX	19q
	RP11	19q
OR RP	RPE65	1p
	ABCR	1p
	RP19	1p
	RHO	3q
	b-Subunit cGMP FDE	4p
	a-Subunit cGMP FDE	5q
	cGMP-bağımlı kanal	4p
X'e bağlı RP	TULP1	6p
	CralBP	15q
Digenik RP	RPGR	Xp
	RP2	Xp
	RP6	Xp
Digenik RP	ROM1	11q

Tablo 1: RP da tanımlanmış genler ve kalıtım şekilleri

### Apoptozis ve RP

Nörodejeneratif hastalıklarda (Parkinson, Alzheimer hast.) olduğu gibi RP hastalarında da ortak patolojik süreç apoptozistir<sup>7-10</sup>. İnsanlarda olduğu gibi değişik RP hayvan modellerinde de fotoreseptör hücre ölüm yolunun apoptozis olduğu gösterilmiştir<sup>11</sup>. Genel anlamda genetik olarak programlanmış hücre ölümü olan apoptozisi teşvik eden 3 temel uyaran vardır<sup>9</sup>.

1- Hüresel hasar; iskemi, toksik maddeler, neoplastik dönüşüm, radyasyon.

2- Tropik faktörlerin geri çekilmesi; fibroblast ve growth faktörler.

3- Eksternal uyaranlar; glukokortikoid hormonlar, virüsler, tümör nekroz faktör ve interferon gibi sitokinler

Şiddetli değişiklikler altında oluşan nekrozun komşu hücre popülasyonu üzerine olan yıkıcı etkilerinin aksine, apoptozis etrafındaki hücrelere hasar vermeyen ya da minimal hasar veren hüresel bir intihardır. Kanser ve otoimmün hastalıklarda kontrolden çıkmış hücrelerin yıkımından sorumlu olan apoptozisin engellenmesi hastalığa yol açarken, serebral ve miyokardial iskemi, AIDS, Parkinson, Alzheimer, Huntington hastalığı, ALS ve RP da apoptozisin hücre dejenerasyonundan bizzat sorumlu mekanizma olduğu gösterilmiştir<sup>5</sup>. Yapılan çalışmalar birçok nörodejeneratif ve oküler hastalıkta apoptozisin altında yatan biyokimyasal sürecin, mitokondrial holositokrom C salıveren mitokondri tarafından tetiklendiğini göstermiştir<sup>12,13</sup>. Mitokondrial membran potansiyeli delta psi ile ilgili çalışmalar sitokrom C salınımı ve apoptozis başlangıcı arasındaki ilişkinin anlaşılmasında önemlidir. Mesela, nörotropik growth faktörlerin geri çekilmesinin sebep olduğu delta psi' deki azalma apoptozisteki en erken olaylardan

biridir. Delta psi' daki azalma ve intramitokondrial Ca+2 artışı, permeability transition pore (PTP) olarak bilinen mitokondrial megaporun açılması ile sonuçlanmakta ve apoptoziste rol alan enzimleri aktive eden holositokrom C ve diğer proteinler sitoplazmaya salıverilmektedir<sup>12</sup>.

Primer genetik lezyon ne olursa olsun tüm olgularda hastalığın ortak süreci apoptozis yoluyla fotoreseptör hücre ölümüdür. RP de ki asıl gizemli olay ise genlerde tarif edilen mutasyonların ne şekilde apoptozise yol açtığıdır. Bulmacanın bir diğer parçası da santral görmeden sorumlu olan kon hücrelerinin rod hücrelerinin maruz kaldığı genetik bir defekte maruz kalmamasına rağmen bu hücrelerde neden apoptozisin indüklendiğidir. RPda rod hücrelerinin ölümüne, konlarda da dış segmentte kısalma, sitoplazmik yoğunlaşma, aksonal uzama ve sonuçta hücre ölümü ile sonuçlanan değişiklikler eşlik eder<sup>14,15</sup>. Sekonder bir mekanizma ile olduğu düşünülen kon dejenerasyonu RP nin tüm genetik formlarında mevcuttur. Henüz açıklanamamış bazı kimyasal maddelerle oluştuğu sanılan "hücre-hücre etkileşimi mekanizması" ile apoptozis genetik olarak sağlam hücrelerde de tetiklenebilmektedir<sup>16</sup>. Rod hücre apoptozisi, her ne kadar nekrozdan daha az yıkıcı olsa da, fagositoz sırasında sızan serbest radikaller, toksik maddeler ve pro-apoptotik makromoleküller ile kon hücrelerini etkiliyor olabilir<sup>13,17</sup>. İnterfotoreseptör retinoid bağlayıcı protein (İRBP) esas olarak rodlardan salgılanan ve RPE ile fotoreseptörler arasında retinoid transportunda görev aldığı düşünülen bir proteindir.18 RP da rod hücre kaybının olduğu retina bölgelerinde İRBP immunoreaktivitesinin azaldığını veya kaybolduğunu gösteren deliller mevcuttur ve lokal bir vitamin A eksikliği ortaya koyarak konları etkiliyor olabileceği düşünülmektedir<sup>14,15</sup>.

Bu durum RP de parsiyel bir kür olarak, rod ve kon hücreleri arasındaki ölümcül etkileşimi inhibe edip, santral görmeyi koruyabilirmiyiz sorusunu akla getirmektedir.

RP da ilave bir patolojik durum da retinal kan damarlarında atenüasyon ve koryokapiller atrofiye sebep olan retinal oksijenizasyon bozukluğudur<sup>19</sup>. Ancak bu durumun hastalığın sebebinden çok sonucu olduğuna inanılmaktadır. Bununla beraber zayıf oksijenizasyonun myokardial iskemi ve felçte apoptozisi etkilediği gibi, RP'de de azalmış retinal oksijenizasyonun kısır bir döngü şeklinde fotoreseptör hücre ölümüne katkıda bulunduğu olasılık dahilindedir.

### **RP deki Temel Moleküler Defektler**

RP patolojisi altında yatan moleküler defektler 3 temel başlık altında toplanabilir.

#### **1- Rod dış segmentlerinin yenilenmesini etkileyen mutasyonlar**

Rod dış segmentleri, özelleşmiş yapısı ve fonksiyonu ile görmede kritik bir rol üstlenmektedir. Dış segment disklerinin sürekli yenilenmesindeki bozukluk veya aşırı değişimi dış segmentlerin kusurlu çalışmasına sebep olabilir. Disklerdeki bu fonksiyon bozukluğu, retinal

depozit oluşumuna yol açarak fotoreseptörlerden RPE'e doğru olan metabolit akımında obstrüksiyona neden olacaktır. Disk yenilenmesinin ve dönüşümünün hassas dengesindeki bu defekt retinal dejenerasyonla sonuçlanabilir. RP de rodopsin, periferin/ retinal degeneration slow (RDS) ve rod dış segment membran proteini 1 (ROM1) kodlamakla sorumlu genlerdeki mutasyonlar bu mekanizma ile tipik fenotipe sebep olurlar<sup>6</sup>.

Rodopsin; RP de mutasyona uğradığı bulunan ilk proteindir. Tüm ODRP ların yaklaşık %25'inden bu gendeki mutasyon sorumludur<sup>20</sup>. Bu mutasyonların hemen hemen tamamı birkaç aminoasitin değiştiği ya da eksildiği anormal bir protein sentezine sebep olur. Bu mutasyonların en sık görüleni de Pro23His ve Pro347Leu mutasyonlarıdır<sup>3</sup>.

Stabilitesi ve transportu bozulmuş ve membranla birleşemeyen mutant rodopsin endoplazmik retikulumda birikir. Bu da; membrandaki fonksiyone rodopsin miktarında % 50 oranında azalmaya ve fotoreseptör hücrelerde büyük miktarlarda mutant protein birikimine yol açmaktadır. Normal rodopsin miktarındaki azalma RP fenotipine yol açmazken, anormal rodopsinin birikimi, fotoreseptör dış segmentlerinin yenilenmesi ve dökülmesi gibi süreçlerdeki aksama ile hücre ölümünün tetiklenebileceği düşünülmektedir<sup>6</sup>.

Dış segmentlerdeki disklerin kenarında periferin/RDS ve rod dış segment membran proteini 1 (ROM1) isimli transmembran proteinleri bulunur. Periferin/RDS ve ROM1 proteinlerinin fonksiyonu disklerin dönüşümünü sağlamak olduğu gibi disk membranları ve plazma membranı arasındaki bağlantıları da sağlamaktır<sup>21</sup>. Bu proteinlerin fotoreseptör dış segmentlerinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğündeki önemi, retinal degeneration slow mouse (RDS) isimli hayvanlarda bu proteini kodlayan genlerin deneysel yolla mutasyona uğratılması ile ortaya konulmuştur<sup>22</sup>. Kobaylardan homozigot olanlarda fotoreseptör dış segmentlerinin hiç gelişmediği, heterozigotlarda ise sayısal olarak normal olmakla beraber dış segment yapılarının küçüldüğü ve yapısal disorganizasyon gösterdikleri bildirilmiştir. Sonuçta hayvanlarda yavaş ilerleyen bir retinal dejenerasyon geliştiği gösterilmiştir<sup>23</sup>. Bu genlerin insanlardaki mutasyonlarında da aynı mekanizmalar ile retinal dejenerasyon geliştiği düşünülmektedir.

#### **2- Görsel transdüksiyon kaskadını etkileyen mutasyonlar**

Gelen ışığı elektriksel cevaba çeviren kaskad, birbiriyle ilişkili içinde olan bir seri protein ile gerçekleştirilir. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların Konjenital Durağan Gece Körlüğü (KDGG) veya RP ya yol açtığı gösterilmiştir. Bu farklı fenotiplerin, farklı mekanizmaların etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir<sup>6</sup>.

cGMP fosfodiesteraz (cGMP FDE) inaktif formunda 4 subünitten oluşur (αβγδ). İki α subuniti γ ve β subünitlerinin katalitik bağlanma noktalarını sarar. Işık

fotonu ile aktive olan rodopsine cevap olarak aktive transducin, inhibitör  $\rho$  subünitlerinin saliverilmesini başlatır. Takiben cGMP FDE, cGMP yi hidrolizler ve cGMP bağımlı kanal kapanır. cGMP FDE'in  $\rho$  ve  $\beta$  subünitini kodlayan genlerdeki mutasyonların ORRP ya yol açtığı gösterilmiştir<sup>24,25</sup>.

cGMP bağımlı kanal, insan rod hücrelerinde 3 subünitten oluşmuştur.  $\rho$  subüniti kodlayan gendeki 5 farklı mutasyonun da insanlarda ORRP'ya neden olduğu bildirilmiştir.<sup>26</sup>

### 3- Retinol (Vitamin A) metabolizmasını etkileyen mutasyonlar

Rod dış segment disklerinin yenilenmesi ve değişimi yanında RPE'nin bir diğer fonksiyonu da retinol (Vitamin A) metabolizmasıdır. Metabolik hastalıklar veya malnutrisyon nedeniyle ortaya çıkan vitamin A eksikliği RP dekine benzer bir fenotipe sebep olur. Deneysel hayvan çalışmaları uzamış vitamin A eksikliğinin fotoreseptör dejenerasyonuna sebep olduğunu göstermiştir<sup>27</sup>. Son zamanlarda insanlarda da 11-cis-retinal rejenerasyonuna sebep olan mutasyonların da RP'ye neden olduğu bildirilmiştir<sup>28,29</sup>.

Rp de suçlanan, ancak tam fonksiyonu henüz bilinmeyen X-linked gene retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR), the retinal ATP-binding cassette gene (ABCR) ve tubby-like gene 1 (TULP1) gibi bir grup gen de mevcuttur. X'e bağlı RP hasta grubunun % 20-30 undan RPGR genindeki mutasyon sorumludur<sup>30-32</sup>.

RP'li ailelerin ve RP de mutasyona sebep olan genlerin araştırmaları tüm hızıyla devam etmektedir. Bu sayede gelecekte birçok yeni gen ve mutasyon tanımlanacaktır ve bu veriler RP deki heterojeniteyi daha da arttıracaktır.

### C. HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

Hastalığın seyri hastadan hastaya, hatta aynı ailenin değişik bireyleri arasında dahi farklılık gösterir. Ancak seyrin X'e bağlı formda en hızlı, dominant formda en yavaş ve resesif tipte orta şiddette olduğu kabul edilmektedir.

Genel kanı X'e bağlı RP'li hastaların 30-40 yaşlarında, ORRP ve izole vakaların 45-60 yaşlarında ve ODRP'li hastaların 60 lı yaşlarda görmelerini tamamen kaybedecekleri yönündedir. Bununla beraber genetik grupların kendi içinde de farklı seyir gösterdikleri görülmüştür. ODRP'de rodopsin genindeki Pro23His mutasyonunun ortalama 70 yaşında, Pro347Leu mutasyonunun ise ortalama 53 yaşında kanuni körlükle sonuçlandığı bilinmektedir<sup>33</sup>.

Yaşları 6 ile 49 arasında değişen 94 genel RP hastasının 3 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada bu süre içinde hastaların % 54 ünde fundusta kemik spikülü pigmentasyonun arttığı, % 77 sinde ERG de bazal değerlere göre anlamlı bir kötüye gidiş olduğu ve ortalama amplitüd kaybının % 16-18,5 / yıl olduğu bildirilmiştir. Foveal kon ERG amplitüd kaybı ise retinal fonksiyonlardaki azalmanın esas olarak ektrafoveal olduğunu doğrular şekilde, her yıl için % 5,2 olarak hesaplanmıştır. Karanlık adaptasyonu ve görme keskinliğinin nispeten stabil seyrettiği bu periyotta görme

alanı kaybı ise her yıl için ortalama % 4,6 olarak bildirilmiştir<sup>34</sup>.

## 2- RP DE TEDAVİ

RP, hemen hemen tamamı OR geçişli yaklaşık 30 farklı sendromun da bir bileşenidir. Bunlardan biyokimyasal defektin bilindiği Bassen-Kornzweig Sendromunda vitamin A desteği ile, Refsum Sendromunda fitanik asit içermeyen diyet ve plazma değişimi ile ve bir grup Mukopolisakkaridoz da spesifik enzim tedavisi ile hastalığın seyri yavaşlatılabilmektedir<sup>1,2,35</sup>. Ancak bu tip hastalar genel RP popülasyonu içinde küçük bir grubu oluşturmaktadır. Halihazırda, bazı sendromlarla birlikte bulunan bu küçük grup dışında RP'yi ciddi anlamda yavaşlatacak ya da durduracak kabul görmüş bir tedavi, ne yazık ki mevcut değildir.

### A. HASTALIĞIN TEDAVİSİ İÇİN DENENEN GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

#### I. GEN TEDAVİSİ

RP nin moleküler temelindeki mevcut bilgiler, non-sendromik RP den sorumlu olan fotoreseptör spesifik genlerdeki mutasyonların tanımlanması ve insanlardakine benzer retinal dejenerasyon geliştiren hayvan modellerinin mevcudiyeti araştırmacıları gen tedavisi çalışmalarına yönlendirmiştir. Literatürde RP nin farklı hayvan modellerinde kullanılmış bir çok gen tedavisi çalışması bulunmaktadır. Bu hayvanlar içinde fare ve sıçan ucuz olmasının yanında, genetik olarak iyi tanımlanmış ve manipüle edilebilmesiyle de geniş kapsamlı kullanılan deney hayvanları olmuştur. Ancak hastalık progresyonu tam olarak bir insan modelini temsil etmeyebilir. İnsanlarda ilerlemesi için yıllar gereken hastalık hayvan modellerinde kısa bir zamanla sınırlıdır. Bu hızlı ilerleyiş bir bakımdan avantaj olsa da, insanlarda tedavi için uygun zamanın seçilmesi konusunda zorluklar yaratacaktır.

Gen tedavisinde gen transferi için kullanılan virüsler toksisite ve hastalık yapıcı etkilerini göstermeyecek şekilde modifiye edilseler de immün bir cevap doğurup antikor gelişimine sebep olabilirler. Adenovirüs, parvovirüs (Adeno-associated virüs-AAV) ve lentivirüs retinal gen transferi için kullanılan vektörlerdir. Bunların içinde AAV insanlarda her hangi bir hastalığa yol açmadığı ve immünojenitesi çok düşük olduğu için RP hayvan modellerinde en çok tercih edilen vektör olmuştur. Bu virüsün subretinal enjeksiyonu sonrası makrofajlar dışında herhangi bir hücrel infiltrasyon da gösterilememiştir<sup>36</sup>.

Çalışmalarda fotoreseptörleri kurtarmak için farklı tip gen tedavisi yaklaşımları kullanılmaktadır. Bunlar 4 ana başlık altında incelenebilir.

1-Fotoreseptör apoptozisini engellemek için kullanılan anti-apoptotik gen tedavisi 2-Birçok farklı tipteki RP modeli için kullanılan nörotropin/growth faktör gen tedavisi

3-Dominant mutant proteinlerin toksik etkilerini bloke etmek için kullanılan ribozom gen tedavisi

4- Eksik genin yerine konulması için kullanılan gen yenileme tedavisi dir.

Ancak temel strateji, OR ve X'bağlı formlarda eksik genin yerine konulması, OD formlarda ise mutant proteinin ekspresyonunu bloke edilmesi şeklindedir.

### 1- Anti-Apoptotik Gen Tedavisi

Apoptozis insanda olduğu gibi RP hayvan modellerinde de ortak hücre ölüm şekli olduğu için bunun manipülasyonu mantıklı bir tedavi yaklaşımı olarak gözükmektedir. Şimdiye kadar birçok pro-apoptotik (p53 gibi) ve anti-apoptotik (bcl-2, bcl-XL, c-fos gibi) gen tanımlanmıştır<sup>37</sup>. Bu anti-apoptotik genlerden bcl-2 nin farklı çalışmalarda RP hayvan modellerinin retinalarına aktarılması ile retinal dejenerasyonda gecikme gösterilmiştir<sup>38-40</sup>.

### 2- Nörotropin/Growth Faktör Gen Tedavisi

Ciliary neurotrophic factor (CNTF) DNA'sını taşıyan adenovirus kullanılarak yapılan gen nörotropin tedavisinin RP'nin fare modellerinde fotoreseptör kaybını değişik derecelerde yavaşlattığı histolojik ve elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir<sup>41,42</sup>.

Bir çalışmada basic fibroblast growth faktör (bFGF) geninin Royal College of Surgeons (RCS) ratlarına bir adenovirüs vasıtasıyla transferi sonrası fotoreseptör ömrünün en az 2 ay uzatıldığı bildirilmiştir<sup>43</sup>. Retinada ganglion hücreleri, fotoreseptör dış segmentleri ve RPE'nde FGF reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir<sup>44</sup>. Bir başka çalışmada FGF-2 geninin rekombinant adeno-associated virus (rAAV) vektörlüğünde rat modeli fotoreseptör hücrelerine transferi gerçekleştirilmiş ve fotoreseptörlerde FGF-2 ekspresyonunun hücre ölümünü yavaşlattığı gösterilmiştir. Retinada FGF-2 nin ekspresyonu nükleus, sitoplazma ve plazma membranlarında bulunan bu reseptörleri aktive etmektedir. Sonuçta retinada yaşamsal cevap oluşturan bir çok hedef reseptörün de uyarıldığı tahmin edilmekte ve FGF apoptozise karşı genel bir yaşam faktörü olarak gözükmektedir<sup>45</sup>.

Bununla beraber bFGF geninin aktarıldığı gözlerde proteinin toksik ve anjiyogenik etkileri araştırma bekleyen bir konudur.

### 3- Ribozom Gen Tedavisi

Ribozomlar, mRNA zincirlerini bölen katalitik RNA molekülleridir ve dominant geçişli kalıtsal hastalıklar için potansiyel tedavi etkinlikleri vardır<sup>46</sup>.

Pro23His mutasyonlu bir sıçan modelinde rAAV isimli virüslerle fotoreseptörlerde intraselüler yapımı sağlanan ribozomlar, fotoreseptör dejenerasyonunda 3 ay süren bir yavaşlamaya sebep olmuşlardır<sup>47</sup>. Başka bir çalışmada 8. ayın sonunda 12 ratın ribozom tedavisi uygulanan gözlerinde ortalama 4-5 sıra fotoreseptör nükleusu sayılırken, tuzlu su solüsyonu enjekte edilen kontralateral gözlerde ortalama nükleus sayısının sadece 1 sıra olduğu ve bu farklılığın rod ERG cevapları ile doğrulandığı bildirilmiştir<sup>48</sup>.

Mutant mRNA ları devre dışı bırakarak etki eden ve viral vektörlerle transfer edilen genlerin sentezlediği ribozomlar gelecekte ODRP de bir tedavi yöntemi olabilir.

### 4- Gen Yenileme Tedavisi

rd-/rd- isimli farelerde cGMP-FDE'in  $\beta$  subünitini kodlayan gendeki mutasyon nedeniyle doğumdan kısa

bir süre sonra progresif retinal dejenerasyon gelişir<sup>49</sup> insanda da bu genin mutasyonunun RP ye sebep olduğu gösterilmiştir.50 Adenovirüs vektörlüğünde  $\beta$ -FDE nin retinaya transferi bu hayvanlarda FDE aktivitesinde artış ve en az 12 hafta süre ile retinal dejenerasyonda yavaşlamaya sebep olmuştur.51 Başka bir çalışmada tedavi uygulanan hayvanlarda 24. haftada fotoreseptörlerin olduğu gösterilmiş ancak kontrol grubunda 6. haftada fotoreseptörlerin tamamen kaybolduğu belirtilmiştir<sup>52</sup>.

RCS farelerinde RPE'inde normalde eksprese olan Mertk isimli gendeki mutasyon nedeniyle, RPE, dış segment disklerini fagosite edemez ve devamlı dökülen bu diskler bir debris oluşumuna yol açarak ilerleyici fotoreseptör kaybına sebep olur<sup>53</sup>. Son zamanlarda bir grup RP hastasında da aynı gendeki mutasyonun mevcut olduğu bildirilmiştir<sup>54</sup>. Vollrath ve ark. Mertk genini taşıyan rekombinant adenovirüsün (rAd) subretinal enjeksiyonunun RPE hücrelerine bu genin transferi ve ekspresyonuna sebep olduğunu, RPE fagositik aktivitesinin restore edildiğini ve 1 ay sonra kontrol grubuna göre bu gözlerde fotoreseptör hücre yoğunluğunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir<sup>55</sup>. Smith ve ark. aynı hayvanlara bu sefer rAAV vektörlüğünde gen transferi gerçekleştirmiş ve tedaviden sonraki 9. haftada alınan hematoksilen-eozin kesitlerinde tedavi edilen gözlerde diğer gözlerle oranla yaklaşık 2,5 kat daha fazla fotoreseptör hücresi bulunduğunu bildirmişlerdir<sup>56</sup>.

Sonuç olarak gen tedavisiyle amaç düzeltici geni hedef hücreye bir vektör vasıtasıyla transfer etmektir. Postnatal retina tam olarak diferansiye olduğu için hücreler kaybedildikten sonra fonksiyonu tekrar kazanmak olanaksızdır. Fotoreseptörlerin büyük kısmının öldüğü ya da ölmek üzere olduğu ileri dönemlerde gen tedavisi uygulamak için artık çok geçtir.

RP de gen tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmalar farklı stratejiler, hayvan modelleri ve viral vektörler kullanarak ilk aşamalarını başarıyla tamamlamıştır. Ancak bu çalışmaların hepsi kemirgen RP modelleri üzerinde yapılmıştır. Benzer sonuçların insana benzer oküler anatomisi olan daha geniş hayvan modellerinde de alınıp alınamayacağı görülecektir.

## II. ANTIAPOPTOTİK TEDAVİ

İnsanlar ve hayvanlarda, metabolik defektlerle sonuçlanan mutasyonların apoptozis yoluyla hücre ölümüne yol açıp bir çok hastalığa neden olduğuna işaret eden kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Yukarıda tarif edildiği gibi, RP de de rodopsin mutasyonu fotoreseptör kaybına yol açmaktadır. Apoptozisin büyüme faktörleriyle manipüle edilebileceği düşüncesi bir tedavi yaklaşımını da akla getirmiştir. Bunun uygulanabilirliğinin ilk işareti, basic fibroblast growth faktörün (bFGF) RCS ratlarına subretinal enjeksiyonunun fotoreseptör hücre ömrünü uzatıldığı gösteren bir çalışmadır<sup>57</sup>. Normalde retinada ve RPE'nde bulunan bFGF'un bu etkisinin nörotropik bir faktör olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak bFGF'un dezavantajı özgünlüğünün olmamasından dolayı bir çok

hücre tipini etkilemesidir. Nitekim tavşanlarda katarakt ve proliferatif vitreoretinopatiye neden olduğu gösterilmiştir<sup>58</sup>. Tavşanlarda intravitreal uygulanan brain derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF) ve bFGF'nin retinayı intraoküler basınç artışıyla indüklenen iskemik hasardan koruduğu gösterilmiştir<sup>59</sup>.

Retinal dejenerasyonun bu şekilde tedavisinin avantajı, genetik defektin bilinmediğinde de kullanılabilir bir yöntem olmasıdır. Ancak bu nörotropik faktörlerin ömrü hayvanlarda oldukça kısadır ve yaklaşık bir ay kadar sürmektedir. Aylık tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlar da retina dekolmanı ve endoftalmi risklerini beraberinde getirecektir. Henüz insanlarda kullanılmamış bu nörotropik faktörlerin etkili olması ve yan etkilerinin önüne geçilmesi durumunda yavaş salınım sistemlerinin kullanımı gündeme gelebilir.

Bir diğer yeni gelişme aslında anti-Parkinson bir ilaç olan Deprenyl' in metaboliti Desmetildeprenyl' in anti-apoptotik etkisinin keşfedilmesidir. Bu ilaç nöroprotektif etkisini, anti-apoptotik bcl-2 geninde overekspresyona sebep olarak göstermektedir. Henüz FDA onayı almamış olan Desmetildeprenyl' in aynı zamanda pro-apoptotik bax genini baskıladığı da gösterilmiştir.<sup>5,60</sup> Bu kombine etki anti-parkinson dozun 1/10 u olan 1-2mg/100kg dozunda belirginleşmekte ve böylece yan etkiler minimal olmaktadır. Bir çalışmada bcl-2 geninin overekspresyonunun deneysel RP modelinde apoptozisi yavaşlattığı ve engellediği gösterilmiştir<sup>38</sup>. Bu bilgiler ışığında 1-2mg/100kg/gün dozunda kullanılacak Deprenyl'in RP'de apoptozisi yavaşlatarak etkili olabileceği düşünülmekte ve bu hipotezi desteklemek için lanus Foundation adlı kuruluş tarafından bir klinik çalışma planlanmaktadır<sup>5</sup>.

### III. VİTAMİN A VE DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

#### Vitamin A tedavisi

Berson ve arkadaşları<sup>61</sup> tarafından vitamin A ve E nin RP seyri üzerine etkilerini araştırmak için kontrollü, randomize, çift-kör bir çalışma yapılmıştır. Yaşları 18 ve 49 arasında değişen 601 RP hastası dört farklı gruba ayrılmış. Birinci gruba günde 15.000 iu vitamin A (grup A), ikinci gruba günde 400 iu vitamin E (grup E), üçüncü gruba bu vitaminlerin kombinasyonu (grup A+E) ve dördüncü gruba (kontrol grubu) az miktarda her iki vitamin (vitamin A 75 iu, vitamin E 3 iu) tedavisi verilmiş ve hastalar kon ERG amplitüdüleri ölçülerek takip edilmiş. Her yıl için ortalama amplitüd kaybı grup A da %8,3, grup E de %11,8, grup A+E de %8,8 ve kontrol grubunda %10,0 olarak hesaplanmış. Sonuçta 15.000iu vitamin A tedavisi alan hastalarda, vitamin A tedavisi almayan gruplara göre (kontrol ve E grubu) hastalığın seyrinin anlamlı olarak daha yavaş olduğu yani progresyonun yavaşladığı gösterilmiş. Vitamin E tedavisi alan gruplarda ise (grup A+E ve E) almayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha hızlı bir ilerlemenin olduğu, bu tedavinin RP nin doğal seyri üzerine ters bir etkisinin olduğu gösterilmiş. Tüm tedavilerin görme alanı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı ancak görme alanı parametreleri ile ERG

dataları arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve uzun dönemde 15.000iu vitamin A tedavisi alan hastalarda görme alanındaki kaybın almayanlara göre daha yavaş olabileceği belirtilmiştir. Bu tedavi etkinliklerinin RP nin genetik tipleri arasında farklılık göstermediği de bildirilmiştir.

Vitamin A fotoreseptör fonksiyonunun korunması ile sonuçlanan bir grup reaksiyonda rol alır. RP hastaları zayıflamış rod ve kon hücreleri veya anormal taşıyıcı proteinler nedeniyle retinaya yeterli miktarda vitamin A taşıma ya da tutmada başarılı olamazlar. Her şekilde de günlük vitamin A desteği fotoreseptör fonksiyonunu etkileyecek olası serum retinol konsantrasyonundaki düşümlere karşı koruma sağlıyor olabilir. Vitamin E tedavisi alan grupta almayan gruplara göre serum retinol konsantrasyonu daha düşük bulunmuş ve bu dozdaki vitamin E nin, vitamin A absorpsiyonunu ve transportunu inhibe ederek etki ediyor olabileceği savunulmuş. Bu bilgiler ışığında yetişkin genel RP hastalarına göz hastalıkları uzmanı nezaretinde 15.000iu vitamin A desteği verilmesi ve yüksek doz E vitamininden kaçınılması tavsiye edilmiş. Ancak hastalara fazla doz almamaları, bu tedavinin etkinliğinin ERG amplitüdüleri üzerine olduğu ve görme keskinliğindeki azalmayı da yavaşlatacağı şeklinde genelleştirilmemesi gerektiği hatırlatılmalıdır<sup>62</sup>.

Başka bir çalışmada da günlük 15.000iu vitamin A uygulamasının 12 yıl süre içinde diğer yönden sağlıklı 18-54 yaş arasındaki 146 RP hastasında herhangi bir yan etki göstermediği ve bu süre ve dozdaki destek tedavisinin güvenli kabul edilebileceği savunulmuştur<sup>63</sup>.

Genotip ve tedavi etkinliği arasındaki olası korelasyonu göstermek ve hangi tip RP hastalarının vitamin A tedavisi için uygun olabileceğini araştırmak için Li ve ark. 64 tarafından iki farklı rodopsin mutasyonu, Thr17Met ve Pro347Ser mutasyonuna sahip farelere vitamin A destek tedavisi verilmiş. Histolojik ve elektrofizyolojik değerlendirme sonuçlarına göre Thr17Met mutasyonu olanlarda tedavi etkili bulunurken, Pro347Ser mutasyonu olanlarda etkili olduğu gösterilememiş. Bu farklı etkinin sebebi olarak, Thr17Met mutasyonunun rodopsini stabilize ettiği ve yüksek konsantrasyonlardaki 11-cis-retinalin stabil rodopsine bağlanıp miktarını arttırdığı savunulmuş. Pro347Ser mutasyonunun ise rod dış segmentinde kusurlu bir trafiğe sebep olduğu ve 11-cis-retinal bağlanması normal olduğu için A vitamininin bu mutasyonda faydalı olmadığı belirtilmiştir. Eğer bu sonuç insanlarda da doğrulanırsa RP hastalarının tedavi öncesi genetik olarak tanımlanması gerekecek ve bu durum RP tedavisinde farmako-genomik bir yaklaşımı gündeme getirebilecektir.

#### Docosahexaenoic asit (DHA)

Bir omega-3 uzun zincirli poliansatüre yağ asidi olan Docosahexaenoic asit (DHA), rod fotoreseptör membranlarının major lipid bileşenidir ve membran bütünlüğünün korunmasında önemli rol aldığı düşünülmektedir. XB-RP' li hastaların yaklaşık %75' inde eritrosit DHA düzeyin normale göre %30-40 daha az

olduğu gösterilmiştir.<sup>65</sup> Bu bilgiler ışığında DHA eksikliğinin fotoreseptör hücre ömrünü etkiliyor olabileceği düşünülerek Mizota ve ark.<sup>66</sup> tarafından bir çalışmada DHA destek tedavisi alan hayvanların kainic asidin nörotoksik etkilerinden daha az etkilendiği elektrofizyolojik ve histolojik olarak gösterilmiştir.

Hoffman ve ark.<sup>67</sup> XB-RP hastalarında eritrosit DHA konsantrasyonunu yükseltmek ve bunun hastalığın seyri üzerine olası etkilerini araştırmak amacıyla erken dönem 23 XB-RP hastasına günlük DHA destek tedavisi (400mg/gün) vererek hastaları 4 yıl takip etmişler. Çalışmanın sonuçları ARVO 2003 te sunulmuş. Yaşları 4 ila 38 arasında değişen çalışma grubunda eritrosit DHA düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre yaklaşık 2,5 katına çıkartılmış ve plasebo grubuna göre % 40 lık kon hücre kaybı düzeyine erişim süresinin 2,1 yıl geciktirildiği belirtilmiş. 4 yıllık süre içinde hastalarda eritrosit DHA düzeyi artışı ile kon ERG kaybındaki azalma arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş ve çalışma boyunca hastalarda ilaca bağlı önemli bir yan etkiye rastlanmamış. Bu bulgularla XB-RP hastalarında uzun süreli DHA tedavisinin hastalığın progresyonunu yavaşlatmada faydalı olduğu savunulmuş. DHA' nın efektif dozunun bulunması ve diğer RP tiplerine etkisinin araştırılması için ise başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Kalsiyum Kanal Blokörleri

RP hayvan modellerinde kullanılan bir diğer farmakolojik ajan da kalsiyum kanal blokörleridir (KKB). Sistemik hipertansiyon için kullanılan KKB lerinin intraselüler kalsiyum girişini azalttığı, vasküler kas hücrelerinde gevşemeye yol açtığı ve dokularda kan akımını arttırdığı bilinmektedir.<sup>68</sup> Yamazaki ve ark.<sup>69</sup> tarafından RCS ratlarına 4 KKB (diltiazem, nicardipine, nilvadipine ve nifedipine) intraperitoneal olarak uygulanmış ve sadece nilvadipin' in histolojik ve elektrofizyolojik olarak retinal dejenerasyonu yavaşlattığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da diltiazem ile benzer sonuçlar elde edilmiş ve bu etkinin L-tip kalsiyum kanallarının blokajı ve kalsiyum akımının azaltılması ile olabileceği savunulmuştur.<sup>70</sup> Ancak diltiazem' in retinal dejenerasyon üzerine bir etkisinin olmadığını belirten farklı hayvan modelleri ile yapılan farklı çalışmalar da mevcuttur.<sup>71,72</sup> Hayvanlarda oluşan bu şüpheli koruyucu etkinin vazodilatatör etkiden mi yoksa intraselüler kalsiyum seviyelerini azaltıcı etkiden mi kaynaklandığı ise açık değildir. Eğer bu etki intraselüler kalsiyum seviyelerinin azaltılmasına bağlı ise recoverin, guanilat-siklaz aktive edici protein ve kalmodulin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinlerdeki düzensizlik sonucu oluşan fotoreseptör hücrelere aşırı kalsiyum girişi bu ajanların kullanımı ile engelleniyor olabilir. Bir diğer olasılık ta KKB' nin kalsiyum bağımlı apoptotik süreci suprese ediyor olabileceğidir. RP de KKB nin olası etkileri ve etki mekanizmaları açıklamak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Vingolo ve arkadaşları<sup>73</sup> 24 RP hastasına üç yıl boyunca bir protokol şeklinde hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) uygulamışlar ve tedavi alan grupta kontrol

grubuna göre ERG b-dalga amplitüdülerinde anlamlı bir artış olduğunu bildirmişler. Yukarıda da bahsedildiği gibi RP de azalmış retinal oksijenizasyonun kısır bir döngü şeklinde fotoreseptör hücre ölümüne katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada HBO tedavisinin plazmada çözünmüş oksijen miktarı artırarak fotoreseptörlerin metabolik gereksinimlerini tamamlamalarına yardım ettiği savunulmuş.

#### IV. RETİNA TRANSPLANTASYONU

Son yıllarda nöral transplantasyon alanındaki gelişmeler dejeneratif retinal hastalıklarda da retina hücre transplantasyonunun muhtemel cerrahi bir strateji olabileceği umudunu doğurmuştur. RP de fotoreseptör ve RPE dejenerasyonuna rağmen beyinle bağlantı kuran iç retina tabakalar nispeten korunmuştur. Humayun ve ark.<sup>74</sup> RP li hastalarda iç retinanın işlevselliğini, elektriksel olarak uyarılmasının ışık hissine sebep olduğunu göstererek savunmuşlardır. Ciddi görme kaybı olan RP' li hastaların postmortem histolojik incelemeleri iç nükleer ve ganglion hücre tabakalarının %28 ila %88 oranında sağlam olduğunu göstermiştir<sup>75,76</sup>. RP tedavisindeki bir sonraki basamak hastalıklı fotoreseptörlerin yerine sağlam fotoreseptörleri koymaktır. Eğer hasar görmüş bu hücreler yenileriyle değiştirilebilirse ve eğer bu yeni hücreler alıcıdaki fonksiyone kısım la nöronal bağlantı kurabilirse RP hastalarının görme yeteneği biraz olsun artırılabilir.

Çalışmalarda kayıp fotoreseptörlerin yerine yenilerini koymanın olası etkilerini incelemek için mikroagregat (retina parçacıkları)<sup>77</sup> veya hücre süspanسیونları,<sup>78</sup> excimer lazer ile hazırlanan immatür ya da matür retina tabakaları gibi<sup>79,80</sup> farklı donör doku hazırlama tekniklerini kullanılmıştır. Mikroagregat şeklindeki transplantasyonda ana problem tabakalı düzenin kaybolup rozet formasyonunun gelişmesi, subretinal alanda düzenli bir tabaka yerine hücre kümelerinin oluşması olmuştur. Ayrıca alıcı arasında olası sinaptik etkileşimi önleyecek glial skar oluşumu gözlemlenmiştir<sup>77</sup>. Transplantasyon için tabaka şeklindeki donör dokuların kullanılması bu problemi bir miktar çözmüştür. Embriyonik retina tabakalarının kullanılması da alıcı tabaka ile daha iyi bir etkileşimin oluşmasına neden olmuştur.

İlk defa 1986<sup>81</sup> yılında yapılan retina-retina transplantasyonundan sonra bu çalışmalar hız kazanmıştır. Hayvan ve insan gözlerine yapılan RPE ve fotoreseptör hücre transplantasyonları teknik olarak bu hücrelerin alıcı gözlere transplante edilebileceğini ve aylarca canlı kalabileceğini göstermiştir.

Bir çalışmada rod hücrelerinin tamamı ölmüş ancak konların bir kısmının hala canlı olduğu bir RP fare modeline sağlam bir fareden alınan rod hücrelerinin bir tabaka halinde transplantasyonu, kalan kon hücrelerinin canlılığını korumasına sebep olmuştur<sup>82</sup>. Bu sonuç, rodların, konların yaşaması için trofik bir faktör ürettiği fikrini desteklemiştir. Rod-kon etkileşimi için öne sürülen bir başka hipotezde rod kaybının retinal oksijen kompozisyonunu bozarak konları etkiliyor olabileceğidir. Fotoreseptör transplantasyonun etkili olabileceğini

düşündüren bir diğer mekanizma da nöral ağın yeniden kurulmasıdır.

Kwan ve ark.<sup>83</sup> bir RP fare modeline normal farelerden alınan fetal donör doku implantasyonunu gerçekleştirmiş ve histolojik olarak donör dokunun alıcının retinal tabakalarından farklı ve devamlı bir tabaka şeklinde bulunduğu gözlemlemişlerdir. Ayrıca özel sinaps boyaları ve elektron mikroskopik çalışmalarda da yeni sinaptik interfaza işaret eden bulgular olduğu savunulmuştur.

İnsanda ilk fotoreseptör transplantasyonu 1997 yılında Kaplan ve ark.<sup>84</sup> tarafından gerçekleştirilmiştir. İleri dönem iki RP hastasına yetişkin kadavra gözünden alınan fotoreseptör tabakası submaküler cerrahi teknikle subretinal alana nakledilmiştir. Klinik cevabın alınmadığı bu çalışmada 12. ayın sonunda alıcı gözünde herhangi bir ters etki ya da greft reaksiyonunun oluşmadığı bildirilmiştir.

Berger ve ark.<sup>85</sup> da 8 RP hastasına kadavra gözünden alınan ve bu sefer excimer lazer ile hazırlanan fotoreseptör tabakasını nakletmiş, ancak yine herhangi bir klinik cevap veya yan etki oluşumu bildirmemişlerdir.

Radtke ve ark.<sup>86</sup> iki ORRP hastasına fetal nöral retina ve RPE' ni tek bir tabaka halinde fovea yakınına subretinal olarak transplante edilmişler. Postoperatif takiplerde hastalardan birinin multifokal ERG kaydında transplantasyon sahasına uyan bölgede 4. ayda ortaya çıkan ve 9. ayda kaybolan geçici bir dalga elde edilmiş. Aynı grubun yaptığı<sup>87</sup> sadece ışık hissi olan 5 RP hastasına fetal retinanın transplante edildiği diğer bir çalışmada ise klinik cevap alınamamış ancak fetal dokunun daha yüksek oranda tropik faktör oluşumuna sahip olması ve oksijene yetişkin hücreler kadar bağımlı olmadıkları için transplantasyon sırasındaki travmadan daha az etkilenmesi nedeniyle yetişkin dokuya göre daha avantajlı olduğu belirtilmiştir.

Das ve ark. da<sup>88</sup> 14 RP hastasına fetal nöroretinal dokuyu  $\mu$ l de yaklaşık 4000 hücre içeren nöral retina süspansiyonu şeklinde nakletmiş ve takipler sırasında bazı hastalarda klinik değişiklikler saptandığını bildirmişler. GK, 1. yılda 3 hastada ışık hissinden EH ne, 8. ayda bir hastada ışık hissinden 20/200 ve bir hastada da 15 cmcs dan 50 cmcs ya çıkmış. Görme alanındaki ışığı göremediği için kaydı alınamayan ve GK 20/200 çıkan hastanın bu dönemde ilk defa kaydı alınabilmiş ve fiksasyon noktası çevresinde sensitivite üst temporalde en yüksek olacak şekilde 30 lik bir görme alanı saptanmış. 3 yıl boyunca takip eden GA muayenelerinde de buna benzer sonuçlar alınmış. Yine GK 50 cmcs olan hastada da 20 lik bir görme alanı saptanmış. Ortalama transplantasyon hacmi 77  $\mu$ l iken bu hastalarda sırasıyla 150 ve 125  $\mu$ l transplantasyon yapıldığı belirtilmiştir.

Bu olumlu değişikliklerin spontan fluktuasyonlar veya plasebo etkisine bağlı olabileceği düşünülse de, postoperatif geç dönemde ortaya çıkması, aylarca devam etmiş olması ve transplantasyon yapılmayan diğer gözlerde saptanmaması dikkat çekicidir. Eğer bu olumlu değişikliklerin transplantasyona bağlı olduğunu kabul edersek, histopatolojik verilere ulaşana kadar

olası mekanizma yorumu açık kalacaktır. Ancak hayvanlarda gösterilen sinaptik bağlantı gelişimi ya da donör hücrelerden salınan trofik maddeler muhtemel mekanizmalardır.

İnsanlarda yapılan tüm bu çalışmalar retina transplantasyonunun güvenliğini araştırmak için tasarlanmış faz 1 klinik çalışmalardır. Nöral retina transplantasyonunun RP li hastalardaki etkinliği ancak bir sonraki basamak olan, sonuçlar için kantitatif testlerin kullanıldığı ve istatistiksel analizlerin yapıldığı faz 2 klinik çalışmalar ile belirlenebilir.

Bir yandan da bazı araştırma gruplarının retinal transplantasyonu bir hakikat yapmaya çalıştığı görülmektedir. Makülada 500 bin, tüm retinada 120 milyon fotoreseptör iç retina tabakaları ile birçok bağlantı kurar. Şüphesiz ki ideal, bu hücrelerin alıcı retinasına yerleştirilmesinin fonksiyonel bağlantılara yol açabilmesi iken, retina organizasyonundaki karmaşıklık bu basit temasın görme fonksiyonunda restorasyona yol açmasının pek mümkün olmadığını da düşündürmektedir. Sitokinlerin ve growth faktörlerin hücresele farklılaşma ve bağlantı (synaptogenesis) üzerine olan karışık etkileri de aydınlatılmayı beklemektedir. Bu mekanizmaların tam olarak öğrenilmesi ve çalıştırılması retinal transplantasyonun başarısını muhtemelen büyük oranda arttıracaktır<sup>89</sup>.

## V. RETİNAL PROTEZLER

İç nükleer ve ganglion hücre tabakalarının korunmuş olmasından dolayı günümüzde bir dizi araştırmacının retinal dejenerasyon ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu hastalarda daha iyi görmeye katkı sağlayabilecek, retinanın direkt elektriksel olarak uyarılması ile çalışan retinal protezler üzerinde araştırmaları mevcuttur.

Retinal protez uygulamaları için birinci derecedeki adaylar RP hastalarıdır. RP de çok daha ciddi körlük oluşturduğundan bu hastaların görmesinde meydana gelecek en küçük artış bile hasta için yararlı olacaktır<sup>60</sup>. yaş üzerindeki en önemli körlük nedeni olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda ise periferik görmenin korunmakta olduğu ve merkezi görmenin de çoğu kez 0.05 düzeylerinde sabit kaldığı düşünülürse yaşa bağlı maküla dejenerasyonlarında retinal implantların daha iyi bir görme sağlaması gerekmektedir<sup>90</sup>.

Retinal protezler epiretinal ya da subretinal alana yerleştirilebilir ve her iki grupta da çalışılmaktadır. Epiretinal protezlerde elektrodlar ganglion tabakası üzerine yerleştirilirken, subretinal protezler nöral retina ile RPE arasına yerleştirilmektedir.<sup>90,91</sup> 2002 yılında Humayun ve ark.<sup>92</sup> 16 elektrottan oluşan bir epiretinal implantı 74 yaşında ışık hissi olmayan X'e bağlı RP li bir hastaya implante etmişler ve ilk 10 haftada yapılan testlerde hastanın 120cm uzaklıktaki bir ışık spotunu fark edebildiği, karanlık odada 2 metre uzaklıkta hareket eden parlak ışığı lokalize edebildiği ve normal aydınlatma koşullarında koyu renkli bir cismin hareketini algılayabildiğini bildirmişlerdir. Geliştirilmekte olan bir diğer protez de kültürü yapılan nöronların mikro elektro mekanik sistemin elektrotlarına tutunduğu hibrit retinal



protezlerdir<sup>90,93</sup>. Ayrıca bir grup araştırmacıda fotoreseptörlerin sinaptik davranışlarını taklit edecek nörotransmitter salıveren mikro akışkan dağıtım sistemli kimyasal protezler üzerinde yoğunlaşmaktadır<sup>94,95</sup>.

Retinal protezler dışında optik sinir ve direkt kortikal protezler üzerinde de çalışmalar mevcuttur. Belçika da bir araştırma grubu RP'li bir hastaya optik sinir protezi implantasyonu gerçekleştirmiş ve hastanın fosfenler (ışık şeklinde görsel algılar) ve değişik geometrik şekilleri algılayabildiğini bildirmişlerdir<sup>96,97</sup>. Kortikal protezlerde ise oksipital alanda görme korteksine yerleştirilen mikro elektrotlar ile yine fosfenlerin algılandığı bildirilmiştir.<sup>98</sup>

### B. KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

RP ile sık birlikteliği olan arka subkapsüler katarakt bazı hastalarda santral görme kaybının asıl sebebi olabilir. Bu tip hastalarda maküladaki sağlam RPE görünümü de potansiyel görme fonksiyonuna işaret edebilir. Bu hastalarda eğer kriterler uygunsa katarakt cerrahisi yapılabilir, çünkü cerrahinin hastalığın gidişini hızlandırdığına ait bulgular yoktur. Ancak cerrahi öncesi hastalar, potansiyel görme artışını sadece santral görmelerinde hissedecekleri ve görme alanlarında herhangi bir artış olmayacağı konusunda uyarılmalıdır. Jackson ve ark.<sup>99</sup> 142 RP'li göze uyguladıkları katarakt cerrahisi sonrası hastaların %77'sinde GK'nde artış, %63'ünde arka kapsül opasifikasyonu ve % 21'inde postoperatif maküler ödem olduğunu bildirmişlerdir. RP'li hastalarda cerrahi sonrası kapsüler opasifikasyon riskinin fazla olması ve anterior kapsül kontraksiyonu görülebilmeye rağmen hastaların tamamına yakının görmelerinde artış hissettikleri belirtilmiştir.

RP hastalarında görme keskinliğinde azalmaya sebep olan bir diğer komplikasyon da % 5 ila 10 arasında görülen kistoid maküler değişikliklerdir. Patolojisi tam olarak aydınlatılamasa da RPE pompa mekanizmasındaki yetersizlik nedeniyle ya da otoimmün mekanizmalar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Kistoid maküler ödem (KMÖ), bu hastalarda zaten azalmış olan santral görmeyi daha da azaltarak hastaların yaşam kalitesini düşürür. KMÖ tedavisinde grid lazer, kortikosteroidler, acetazolamide, methazolamide ve dorzolamide gibi karbonik anhidraz inhibitörleri ve vitrektomi denenmiş tedavi yöntemleridir<sup>100-102</sup>.

### Yardım Ve Destek

Genel kanı RP'li hastalarda ışık maruziyetinin retinal dejenerasyona katkıda bulunduğu yönündedir. Rodopsin mutasyonlu bir grup fareden karanlık koşullarda yetiştirilenlerde, aydınlık şartlarda yetiştirilenlere göre fotoreseptör dejenerasyonun histolojik ve elektrofizyolojik olarak daha az olduğu gösterilmiştir<sup>103</sup>. Bununla beraber bir gözlerine günde 8-10 saat opak kontakt lens takılan iki RP hastasında, beşinci yılın sonunda gözler arasında hastalığın seyri açısından fark görülmediği de bildirilmiştir.<sup>104</sup> Bazı hastalar sarı fotokromatik gözlük kullanma tercihinde bulunmaktadırlar. Daha fazlası öğrenilene kadar hastalara şiddetli güneş ışığından korunmaları ve dışarıda en iyi konforu sağladıkları güneş gözlüklerini seçmeleri konusunda tavsiyelerde bulunulabilir. Her ne kadar stereopsis ve

görüntünün çok küçülmesi gibi sorunlar popüler olmalarını engellemiş olsa da, retinal dejenerasyonun maküler fonksiyonları etkilediği ve santral görmeyi azalttığı bazı hastalarda teleskopik gözlükler de semptomatik bir rahatlama sağlayabilir.

Eğer başlangıç katarakt hastaların GK'de azalmaya ve glare hissine yol açıyorsa, nispeten erken de olsa katarakt cerrahisi tavsiye edilebilir.

Hastalardaki körlük endişesi psikolojik bazı problemlere de yol açabilir. Hastalar hastalıklarının tipi ve doğal seyri hakkında da bilgilendirilmelidirler. Ayrıca hastalara devam eden yeni tedavi seçenekleri ve gelişmelerden de bahsedilmeli ve hastalar komplikasyonların ve hastalığın seyrinin takibi için kontrollere çağırılmalıdır.

RP hastalarına yaklaşımda önemli bir konu da onları potansiyellerine uygun iş sahalarına ve mesleklere yönlendirmektir.

### SONUÇ

Tüm bu bilgiler ışığında günümüz şartlarında ülkemizde yetişkin RP hastalarına gebelikte kullanılmaması, A vitamininden zengin diyetten kaçınılması ve hipervitaminoza dikkat edilmesi şartıyla 15000 iu vitamin A tedavisi verilebilir. Ülkemizde bulunan preparatlar; Avicap ve Avigen 30000iu ve Natural vit A 8000iu şeklindedir. Bunun yanı sıra yakın gelecekte tedavi seçenekleri arasına katılabilecek diğer seçenekler apoptozisi azaltan ya da engelleyen ilaçlar ve nörotrofik ilaçlar olacaktır.

### KAYNAKLAR

- 1- Duane's Clinical Ophthalmology 2002 CD-Rom Edition
- 2- Albert and Jacobiec: Principles and Practice of Ophthalmology 1995 CD-Rom Edition
- 3- Sharma RK, Ehinger B.: Management of Hereditary Retinal Degenerations: Present Status and Future Directions. Surv Ophthalmol 1999; 43: 427-444,
- 4- Yeung KY, Baum L, Chan WM et al. Molecular diagnostics for retinitis pigmentosa. Clin Chim Acta. 2001 313: 209-215.
- 5- Baumgartner WA.: Etiology, pathogenesis, and experimental treatment of retinitis pigmentosa. Med Hypotheses. 2000 May; 54: 814-824.
- 6- van Soest S, Westerveld A, de Jong PT et al.: Retinitis pigmentosa: defined from a molecular point of view. Surv Ophthalmol. 1999; 43: 321-334.
- 7- Chong V Bird AC.: Management of inherited outer retinal dystrophies: present and future. Br J Ophthalmol 1999; 83: 120-122
- 8- Adler R.: Mechanisms of photoreceptor death in retinal degeneration: from the cell biology of the 1990s to the ophthalmology of the 21st century. Arch Ophthalmol 1996; 141: 79-83.
- 9- Nickles RW, Zack DJ.: Apoptosis in ocular disease: a molecular overview. Ophthalmic Genetics 1996; 17: 145-165.
- 10- Wong P.: Apoptosis, retinitis pigmentosa, and degeneration. Biochem. Cell Biol. 1994; 72: 489-498
- 11- Chang GQ, Hao Y, Wong F. Apoptosis: final common pathway of photoreceptor death in rd, rds, and rhodopsin mutant mice. Neuron 11: 1993; 595-605.
- 12- Tatton WG., Olanow CW.: Apoptosis in neurodegenerative disease: the role of mitochondria. Biochim Biophys Acta 1999; 1410: 195-213.
- 13- Susin S. A., Zamzami N., Kroemer G.: Mitochondria as

- regulators of apoptosis: doubt no more. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1366: 151-165.
- 14- Milam AH, Li ZY, Cideciyan AV, et al.: Clinicopathologic effects of the Q64ter rhodopsin mutation in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37: 753-765.
  - 15- Li ZY, Jacobson SG, Milam AH.: Autosomal dominant retinitis pigmentosa caused by the threonine-17-methionine rhodopsin mutation: retinal histopathology and immunocytochemistry. *Exp Eye Res.* 1994; 58: 397-408.
  - 16- Wong F.: Investigating retinitis pigmentosa: a laboratory scientist's perspective. *Progress in Retinal Eye Research* 1997; 16: 353-373.
  - 17- Bird AC.: Investigation of disease mechanisms in retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1992; 13: 57-66.
  - 18- Porrello K, Bhat SP, Bok D.: Detection of interphotoreceptor retinoid binding protein (IRBP) mRNA in human and cone-dominant squirrel retinas by in situ hybridization. *J. Histochem Cytochem.* 1991; 39: 171-176
  - 19- Newell FW.: *Ophthalmology: Principles and concepts.* New York: Mosby, 1992; 304-305.
  - 20- Inglehearn CF, Tarttelin EE, Plant C, et al.: A linkage survey of 20 dominant retinitis pigmentosa families: frequencies of nine known loci and evidence for further heterogeneity. *J Med Genet* 1998; 35:1-5.
  - 21- Goldberg AFX, Molday RS: Subunit composition of the peripherin/ rds-Rom-1 disk rim complex from rod photoreceptors: hydrodynamic evidence for a tetrameric quaternary structure. *Biochemistry* 1996; 35: 6144-6149.
  - 22- Sanyal S, de Ruiter A, Hawkins RK: Development and degeneration of retina in rds mutant mice: light microscopy. *J Comp Neurol* 1980; 194:193-207.
  - 23- Hawkins RK, Jansen HG, Sanyal S: Development and degeneration of retina in rds mutant mice: photoreceptor abnormalities in the heterozygotes. *Exp Eye Res,* 1985; 41:701-720.
  - 24- Huang SH, Pittler SJ, Huang X, et al: Autosomal recessive retinitis pigmentosa caused by mutations in the  $\alpha$ -subunit of rod cGMP phosphodiesterase. *Nat Genet* 1995; 11:468-471.
  - 25- McLaughlin ME, Sandberg MA, Berson EL, et al.: Recessive mutations in the gene encoding the  $\beta$ -subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet,* 1993; 4:130-133.
  - 26- Dryja TP, Finn JT, Peng YW, et al.: Mutation in the gene encoding the  $\alpha$ -subunit of the rod cGMP-gated channel in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1995; 92:10177-10181.
  - 27- Hayes KC.: Retinal degeneration in monkeys induced by deficiencies of vitamin E or A. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 1974; 13: 499-510.
  - 28- Maw MA, Kennedy B, Knight A, et al.: Mutation of the gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 1997; 17:198-200.
  - 29- Gu S, Thompson DA, Srikumari CR, et al.: Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet,* 1997; 17:194-197.
  - 30- Fujita R, Buraczynska M, Gieser L et al: Analysis of the RPGR gene in 11 pedigrees with the retinitis pigmentosa type 3 genotype: paucity of mutations in the coding region but splice defects in two families. *Am J Hum Genet,* 1997; 61:571- 580.
  - 31- Cremers FPM, van de Pol DJR, van Driel M, et al.: Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice mutations in the Stargardt's disease. *ABCR. Hum Mol Genet,* 1998; 7:355-362.
  - 32- Hagstrom SA, North MA, Nishina PM, et al.: Recessive mutations in the gene encoding the tubbylike protein TULP1 in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet,* 1998; 18:174-176.
  - 33- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al.: Ocular findings in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa and rhodopsin, proline-347-leucine. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 614-623 .
  - 34- Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, et al.: Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol.* 1985; 99: 240-251
  - 35- Grant CA, Berson EL.: Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin.* 2001; 41: 103-110.
  - 36- Dejneka NS, Bennett J.: Gene therapy and retinitis pigmentosa: advances and future challenges. *Bioessays.* 2000; 23:662-668.
  - 37- Hauswirth WW, Beaufre L.: Ocular gene therapy: Quo Vadis? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 2821-2826
  - 38- Chen J, Flannery JG, LaVail MM, et al.: bcl-2 overexpression reduces apoptotic photoreceptor cell death in three different retinal degenerations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7042-7047
  - 39- Bennett J, Zeng Y, Bajwa R, et al.: Adenovirus mediated delivery of rhodopsin-promoted bcl-2 results in a delay in photoreceptor cell death in the rd/rd mouse. *Gene Therapy* 1998; 5: 1156-1164.
  - 40- Nir I, Kedzierski W, Chen J, et al.: Expression of Bcl-2 protects against photoreceptor degeneration in retinal degeneration slow (rds) mice. *J Neurosci.* 2000; 20: 2150-2154.
  - 41- Cayouette M, Behn D, Sendtner M, et al.: Intraocular gene transfer of ciliary neurotrophic factor prevents death and increases responsiveness of rod photoreceptors in the retinal degeneration slow mouse. *J Neurosci* 1998; 18: 9282-9293
  - 42- Liang, FQ, Dejneka, NS, Cohen, DR, et al.: AAV-mediated delivery of ciliary neurotrophic factor prolongs photoreceptor survival in the rhodopsin knockout mouse. *Mol Ther.* 2001; 3: 241-248.
  - 43- Akimoto M, Miyatake SI, Kogishi JI, et al.: Adenovirally expressed basic fibroblast growth factor rescues photoreceptor cells in RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:273-279.
  - 44- Blanquet, PR, Jonet, L.: Signal-regulated proteins and fibroblast growth factor receptors: comparative immunolocalization in rat retina *Neurosci Lett.* 1996; 214: 135-138.
  - 45- Lau D, McGee LH, Zhou S, et al.: Retinal degeneration is slowed in transgenic rats by AAV-mediated delivery of FGF-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3622-3633.
  - 46- Doudna, JA, Cech, TR.: The chemical repertoire of natural ribozymes. *Nature* 2002; 418: 222-228.
  - 47- Lewin AS, Drenser KA, Hauswirth WW, et al.: Ribozyme rescue of photoreceptor cells in a transgenic rat model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nature Med* 1998; 4: 967-971.
  - 48- LaVail MM, Yasumura D, Matthes MT, et al.: Ribozyme rescue of photoreceptor cells in P23H transgenic rats: longterm survival and late-stage therapy. *Proc Natl Acad Sci USA;* 97: 11488-11493
  - 49- Lem J, Flannery JG, Li T, et al: Retinal degeneration is rescued in transgenic rd mice by expression of the cGMP phosphodiesterase  $\beta$  subunit. *Proc Natl Acad Sci USA;* 1992; 89: 4422-4426.
  - 50- McLaughlin ME, Sandberg MA, Berson EL, et al.: Recessive mutations in the gene encoding the  $\beta$ -subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 1993; 4: 130-134
  - 51- Kumar-Singh R, Farber DB: Encapsidated adenovirus minichromosome-mediated delivery of genes to the retina: application to the rescue of photoreceptor degeneration. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1893-1900
  - 52- Takahashi M, Miyoshi H, Verma IM, et al.: Rescue from photoreceptor degeneration in the rd mouse by human immunodeficiency virus vector-mediated gene transfer. *J Virol* 1999; 73: 7812-7816
  - 53- D'Cruz PM, Yasumura D, Weir J, et al.: Mutation of the receptor tyrosine kinase gene *Mertk* in the retinal dystrophic RCS rat. *Hum. Mol. Genet* 2000; 9: 645-651.
  - 54- Gal A, Li Y, Thompson DA, et al.: Mutations in *MERTK*, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 2000; 26: 270-271.
  - 55- Vollrath D, Feng W, Duncan JL, et al.: Correction of the retinal dystrophy phenotype of the RCS rat by viral gene transfer of *Mertk*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 12584-12589.
  - 56- Smith AJ, Schlichtenbrede FC, Tschernutter M et al.: AAV-Mediated Gene Transfer Slows Photoreceptor Loss in the RCS Rat Model of Retinitis Pigmentosa. *Mol Ther.* 2003; 8: 188-195.
  - 57- Faktorovich EG, Steinberg RH, Yasumura D et al.: Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature,* 1990; 347:83-86.
  - 58- Borhani H, Peyman GA, Rahimy MH et al. Vitreoretinal toxicity of

- basic fibroblast growth factor. *Int Ophthalmol* 1993; 17:195-199.
- 59- Unoki K, LaVail MM.: Protection of the rat retina from ischemic injury by brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, and basic fibroblast growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:907-915.
- 60- Tatton W. G., Chalmers-Redman R. M.: E. Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: (-)-deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. *Neurology* 1996; 47: 171-183.
- 61- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA et al.: A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplements for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 761-772.
- 62- Massof RW, Finkelstein D.: Supplemental vitamin A retards loss of ERG amplitude in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: 751-754.
- 63- Sibulesky L, Hayes KC, Pronczuk A et al.: Safety of <7500 RE (<25000 IU) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:656-663.
- 64- Li T, Sandberg MA, Pawlyk BS et al.: Effect of vitamin A supplementation on rhodopsin mutants threonine-17-tomethionine and proline-347-to-serine in transgenic mice and in cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11933-11938.
- 65- Hoffman DR, Birch DG.: Docosahexaenoic acid in red blood cells of patients with X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1009-1018
- 66- Mizota A, Sato E, Taniai M et al.: Protective effects of dietary docosahexaenoic acid against kainate-induced retinal degeneration in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:216-21.
- 67- Hoffman DR, Wheaton DH, Locke KD et al.: Four-Year Outcomes from a Randomized Clinical Trial of Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation in X-Linked Retinitis Pigmentosa (abstract) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4851.
- 68- Freher M, Challapalli S, Pinto JV et al.: Current status of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol*. 1999; 24: 236- 340.
- 69- Yamazaki H, Ohguro H, Maeda T et al.: Preservation of retinal morphology and functions in Royal College Surgeons Rat by Nilvadipine, a Ca antagonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 919-926
- 70- Frasson M, Sahel JA, Fabre M. et al.: Retinitis pigmentosa: rod photoreceptor rescue by a calcium-channel blocker in the rd mouse. *Nat Med*. 1999;5:1183-1187.
- 71- Bush RA, Kononen L, Machida S et al.: The effect of calcium channel blocker diltiazem on photoreceptor degeneration in the rhodopsin Pro23His rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 2697-2706.
- 72- Pearce-Kelling SE, Aleman TS, Nickle A, et al.: Calcium channel blocker D-cis-diltiazem does not slow retinal degeneration in the PDE6B mutant rcd1 canine model of retinitis pigmentosa. *Mol Vis*. 2001;7:42-47.
- 73- Vingolo EM, Pelaia P, Forte R et al.: Does hyperbaric oxygen (HBO) delivery rescue retinal photoreceptors in retinitis pigmentosa? *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 33-39
- 74- Humayun M, de Juan E Jr, Dagnelie G, et al.: Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol* 1996;114:40-46.
- 75- Stone JL, Barlow WE, Humayun MS et al.: Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1634-1639.
- 76- Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr et al.: Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115:511-515.
- 77- Gouras, P, Du J, Kjeldbye H et al.: Long-term photoreceptor transplants in dystrophic and normal mouse retina. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1994; 35: 3145-3153.
- 78- Gouras, P, Du J, Gelanze M, et al.: Transplantation of photoreceptors labelled with tritiated thymidine into RCS rats. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 1991; 32: 1704-1707.
- 79- Huang, JC, Ishida M, Hersh P et al.: Preparation and transplantation of photoreceptor sheets. *Curr Eye Res* 1998; 17: 573-585.
- 80- Tezel, TH, Kaplan HJ.: Harvest and storage of adult human photoreceptor cells: The Vibratome compared to the excimer laser. *Curr. Eye Res*. 1998; 17: 748-756.
- 81- Turner JE, Blair JR.: Newborn rat retinal cells transplanted into a retinal lesion site in adult host eyes. *Brain Res*. 1986; 391: 91-104,
- 82- Mohand-Said S, Hicks D, Dreyfus H et al.: Selective transplantation of rods delays cone loss in a retinitis pigmentosa model. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 807-811.
- 83- Kwan AS, Wang S, Lund RD.: Photoreceptor layer reconstruction in a rodent model of retinal degeneration. *Exp Neurol* 1999; 159: 21-33.
- 84- Kaplan HJ, Tezel TH, Berger AS et al.: Human photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa. A safety study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1168-1172.
- 85- Berger AS, Tezel TH, Del Priore LV et al.: Photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa: short-term follow-up. *Ophthalmology*. 2003; 110: 383-391.
- 86- Radtke ND, Aramant RB, Seiler MJ et al.: Preliminary report: indications of improved visual function following retina sheet transplantation to retinitis pigmentosa patients. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 384-387.
- 87- Radtke ND, Seiler MJ, Aramant RB et al.: Transplantation of intact sheets of fetal neural retina with its retinal pigment epithelium in retinitis pigmentosa patients. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133:544-550.
- 88- Das T, del Cerro M, Jalali S et al.: The Transplantation of Human Fetal Neuroretinal Cells in Advanced Retinitis Pigmentosa Patients: Results of a Long-Term Safety Study. *Exp Neurol*. 1999; 157:58-68.
- 89- Berson EL, Jakobiec FA: Neural retinal cell transplantation: ideal versus reality. *Ophthalmology*. 1999;106:445-446
- 90- Gürelik, G., Hasanreisioğlu B.: Retinal Protezler. *Ret-Vit* 2002; 1: 94-101
- 91- Zrenner, E.: Will retinal implants restore vision. *Science*, 2002; 295: 1022-1025.
- 92- Humayun VS, Weiland JD, Fujii GY et al.: Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res*.2003;43; 2573-2581
- 93- Ito Y, Yagi T, Kanda H et al.: A culture of neurons on a micro-electrode array in hybrid retinal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:734
- 94- Peterman MC, Mehenti NC, Bilbao KV et al.: The Artificial Synapse Chip: A Flexible Retinal Interface Based on Directed Retinal Cell Growth and Neurotransmitter Stimulation. *Artif Organs*. 2003;27:975-985.
- 95- Vastag B.Y: Future eye implants focus on neurotransmitters. *JAMA*. 2002; 16;288:1833-1834.
- 96- Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT et al.: Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Research* 1998;813: 181-186
- 97- Veraart C, Wanet-Defalque MC, Gerard B et al.: Pattern recognition with the optic nerve visual prosthesis. *Artif Organs*. 2003;27:996-1004.
- 98- Schmidt EM, Bak MJ, Hambrecht FT et al.: Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. *Brain* 1996; 119: 507-22.
- 99- Jackson H et al.: Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:936-938.
- 100- Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG et al.: Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1445-1452.
- 101- Grover S, Fishman GA, Fiscella RG et al.: Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 1997; 17: 222-231.
- 102- Garcia-Arumi J, Martinez V, Sararols L et al.: Vitreoretinal surgery for cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2003; 110:1164-1169.
- 103- Naash ML, Peachey NS, Li ZY et al.: Light-induced acceleration of photoreceptor degeneration in transgenic mice expressing mutant rhodopsin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 775-782
- 104- Berson EL.: Light deprivation and retinitis pigmentosa. *Vision Res*. 1980; 20:1179-1184.