T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

KALITSAL RETİNAL DİSTROFİLERDE GENETİK ETİYOLOJİNİN TÜM EKZOM DİZİLEME YÖNTEMİ İLE RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ZÜLAL KELEŞ

İZMİR
2022

REFERANS: 10474258

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

KALITSAL RETİNAL DİSTROFİLERDE GENETİK ETİYOLOJİNİN TÜM EKZOM DİZİLEME YÖNTEMİ İLE RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ZÜLAL KELEŞ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR AYFER ÜLGENALP

İZMİR
2022

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **v**

TEŞEKKÜRLER ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

SUMMARY ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Retina Anatomisi **4**

2.2. Retina Fizyolojisi **5**

2.3. Kalıtsal Retinal Distrofiler **10**

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji 10

2.3.2. Sınıflandırma ve Klinik Özellikler 11

2.3.2.1. Jeneralize Retinal Distrofiler 11

2.3.2.2. Maküler Distrofiler 15

2.3.2.3. Koroidal Distrofiler 18

2.3.2.4. X'e Bağlı Retinoskizis 19

2.3.2.5. Sendromlarla Seyreden Retinal Distrofiler 19

2.3.3. Kalıtsal Retinal Distrofilerin Genetiği 21

2.3.4. Tanı Yöntemleri 24

2.3.4.1. Oftalmolojik Tanı Yöntemleri 24

2.3.4.2. Genetik Tanı Yöntemleri 25

2.3.4.3. Tüm Ekzom Dizi Analizinin Kalıtsal Retinal Distrofilerde Kullanımı . 27

2.3.5. Tedavi Seçenekleri 28

3. GEREÇ VE YÖNTEM **30**

3.1. Hasta Seçimi **30**

3.2. Verilerin Toplanması 30

3.3. Genomik DNA İzolasyonu 31

3.4. Spektrofotometre ile DNA Konsantrasyon ve Saflığının Belirlenmesi 32

3.5. Tüm Ekzom Dizileme (WES) 32

3.5.1. Tüm Ekzom Dizileme Islak Laboratuvar Aşamaları 33

3.5.2. Tüm Ekzom Dizileme Biyoinformatik Analizi 35

3.5.3. Tüm Ekzom Dizileme Verilerinin Klinik Analizi 36

3.6. Klinik ile İlişkili Varyantların Sanger Yöntemi ile Doğrulanması 37

4. BULGULAR 40

4.1. Olguların Demografik Özellikleri 40

4.2. Olguların Klinik Özellikleri ve Tüm Ekzom Dizileme Bulguları 40

5. TARTIŞMA 84

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 105

7. KAYNAKLAR 107

8. EKLER 129

EK 1. Etik Kurul Onayı 129

EK 2. Veri Kayıt Formu 131

EK 3. Retinitis Pigmentosa NGS Paneli 133

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. WES için kullanılan materyaller

Tablo 2. WES için kullanılan ekipmanlar

Tablo 3. Kalıtsal retinal distrofi gen listesi

Tablo 4. Olguların klinik bulguları

Tablo 5. Olguların göz muayene bulguları ve ek hastalık bilgisi

Tablo 6. İndeks olguların tüm ekzom dizileme kalite skorları

Tablo 7. Olgu 1'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 8. Olgu 2'ye ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 9. Olgu 3'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 10. Olgu 4'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 11. Olgu 5'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 12. Olgu 6'ya ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyant

Tablo 13. Olgu 7'ye ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 14. Olgu 8'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 15. Olgu 9'a ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 16. Olgu 10'a ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 17. Olgu 11'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 18. Olgu 12'ye ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 19. Olgu 13'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 20. Olgu 14'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Tablo 21. Olgu 15'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Retinanın temel organizasyonu

Şekil 2. Fotoreseptörlerin şematik gösterimi

Şekil 3. Fotoreseptör depolarizasyon ve hiperpolarizasyonunun şematik gösterimi

Şekil 4. Fototransdüksiyon kaskadı

Şekil 5. Rod görme siklusu

Şekil 6. Vertebralılarda fototransdüksiyon kaskadının moleküler yapısı

Şekil 7. Retinal siliopatilerle ilişkili proteinler ve bulunduğu yapılar

Şekil 8. Genetik olarak örtüşen retinopatilerin şematik gösterimi

Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen olguların KRD alt grup dağılımları

Şekil 10. Varyantların ACMG sınıflandırması ve varyant tipi

Şekil 11. Tanı konulan olgularda gen ve varyant dağılımı

Şekil 12. Olgu 1'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 13. Olgu 2'ye ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 14. Olgu 3'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 15. Olgu 4'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 16. Olgu 5'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 17. Olgu 6'ya ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 18. Olgu 7'ye ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 19. Olgu 8'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 20. Olgu 9'a ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 21. Olgu 10'a ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 22. Olgu 11'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 23. Olgu 12'ye ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 24. Olgu 13'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 25. Olgu 14'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 26. Olgu 15'e ait pedigri ve Sanger analizi

Şekil 27. ABCA4 protein yapısının ve çalışmamızda saptanan varyantlara ait pozisyonların şematik gösterimi

Şekil 28. *IFT81* geninin, proteininin ve çalışmada tartışılan varyantların şematik gösterimi

KISALTMALAR

µl	Mikrolitre
ACMG	Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Birliği (‘American College of Medical Genetics and Genomics’)
bç	Baz çifti
BVMD	Best Vitelliform Maküler Distrofi
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat (‘Cyclic Guanosine-Monophosphate’)
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EOG	Elektrookulografi
ERG	Elektroretinografi
FAF	Fundus Otofloresans (‘Fundus Autofluorescence’)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (‘Food and Drug Administration’)
IFT	İntraflageller Taşınım
KRD	Kalıtsal Retinal Distrofi
LKA	Leber’in Konjenital Amarozisi
LP	Muhtemel Patojenik
ng	Nanogram
NGS	Yeni Nesil Dizileme (‘Next Generation Sequencing’)
OD	Otozomal Dominant
ODRP	Otozomal Dominant Retinitis Pigmentoza
OKT	Optik Koherans Tomografi
OMIM	İnsan Genleri ve Genetik Bozuklukların Çevrimiçi Kataloğu (‘Online Mendelian Inheritance in Man’)
OR	Otozomal Resesif
ORRP	Otozomal Resesif Retinitis Pigmentoza
P	Patojenik
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (‘Polymerase Chain Reaction’)
RetNet	Retinal Bilgi Ağı (‘Retinal Information Network’)
RP	Retinitis Pigmentoza
RPE	Retina Pigment Epiteli
SNİK	Sensörinöral İşitme Kaybı
VUS	Önemi Bilinmeyen Varyant (‘Variant of Uncertain Significance’)
WES	Tüm Ekzom Dizileme (‘Whole Exome Sequencing’)
WGS	Tüm Genom Dizileme (‘Whole Genome Sequencing’)

TEŞEKKÜRLER

Tez danışmanlığımı üstlenen ve bu süreçte her türlü yardım, öneri ve eleştirileriyle bana yol gösteren sayın Prof. Dr. Ayfer Ülgenalp'e,

Tez sürecinde değerli düşünce ve tecrübeleriyle bana farklı bakış açıları sunan sayın Prof. Dr. Ahmet Okay Çağlayan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkıda bulunan ve bana destek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Murat Derya Erçal'a, Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya'ya, Doç. Dr. Elçin Bora'ya, Doç. Dr. Tufan Çankaya'ya,

Bilgi, tecrübe ve yorumlarını aktarmakla kalmayıp akademik anlamda ilerlememde bana motivasyon kazandıran sayın Doç. Dr. Altuğ Koç'a,

Tez hastalarımın belirlenmesi ve klinik bilgilerinin yorumlanmasında desteğini esirgemeyen Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Ali Osman Saatci'ye ve Doç. Dr. Ziya Ayhan'a,

Çalışma hayatımı güzelleştiren ve birçok alanda desteklerini hissettiğim Tıbbi Genetik ve Çocuk Genetik bölümlerindeki sevgili hekim arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendi alanlarındaki tecrübelerini benimle paylaşan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanı tüm arkadaşlarıma,

Son olarak hayatımın her anında desteklerini arkamda hissettiğim, bana sonuna kadar güvenen, bugünlere gelmem için çok büyük fedakârlıklarda bulunan, her zaman sevgilerini hissettiren sevgili anneme, babama, ağabeyime ve kardeşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Zülal KELEŞ

ÖZET

KALITSAL RETİNAL DİSTROFİLERDE GENETİK ETİYOLOJİNİN TÜM EKZOM DİZİLEME YÖNTEMİ İLE RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Zülal KELEŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İZMİR

Kalıtsal retinal distrofiler (KRD) genetik ve klinik açıdan geniş dağılıma sahip bir hastalık grubudur. Bu zamana kadar 250'den fazla KRD ilişkili gen tanımlanmıştır ve yeni nesil dizileme teknolojilerinin geliştirilmesiyle aday gen ve değişimlerin keşfi hız kazanmıştır. Moleküler tanı klinik açıdan benzer özellik gösterebilen alt grupların kesinleştirilmesi, takip ve olgu yönetimi, genetik danışma, preimplantasyon genetik tanı gibi konularda avantajlar sağlamaktadır. Bunun yanı sıra son yıllarda bu hastalık için gen terapi çalışmalarına ağırlık verilmesi erken dönemde genetik tanının önemini giderek artırmaktadır. Gelişen teknolojilere rağmen KRD'de genetik tanı oranı %50-65 olarak bildirilmektedir.

Bu tez çalışmasında klinik olarak KRD tanısıyla izlenen birbirinden bağımsız 15 olgu tüm ekzom dizileme yöntemiyle incelenmiştir. Tüm ekzom dizilemenin bu hasta grubunda tanıya katkısını göstermek, tespit edilen değişimler için genotip-fenotip korelasyonu kurmak, klinik alt tipler, kalıtım paterni, gen ve varyant dağılımını ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. Ayrıca ülkemizde nispeten daha az tanınan bu hastalık için farkındalığı artırmak, bulunan değişimleri önceki çalışmalar eşliğinde tartışmak ve aday gen, varyant, gen-hastalık ilişkisini literatüre kazandırmak hedeflenmiştir.

Çalışmada 15 olgunun 11'inde (%73) tüm ekzom dizileme yöntemiyle klinik ve kalıtım paterniyle uyumlu değişim saptanmıştır. Stargardt Hastalığı tanılı bir olguda *ABCA4* c.4102C>T muhtemel patojenik, Usher Sendromu tanılı iki olguda sırasıyla *USH2A* c.12394del ve *USH1C* c.346del muhtemel patojenik, retinitis pigmentoza tanılı 3 olguda sırasıyla *ABCA4* c.1853G>A, *PCARE* c.3002G>A patojenik ve *RPGRIP1* c.2302C>T muhtemel patojenik homozigot değişimleri gözlenmiştir. İki retinoskizis tanılı olguda sırasıyla *RS1* c.575C>T, *RS1* c.326G>C ve retinitis pigmentoza tanılı bir olguda *RP2* c.181_182del muhtemel patojenik hemizigot değişimleri tanımlanmıştır. Bir retinitis pigmentoza ve bir kon distrofi tanılı olguda ise ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen olarak sınıflandırılan fakat literatürde hastalıkla ilişkili olduğu bildirilen *IFT81*

c.1969C>T ve *KCNV2* c.782C>A homozigot değişimleri sırasıyla saptanmıştır. İskelet bulgularıyla giden fakat izole retinal distrofi kliniğinin de bildirildiği *IFT81* geni için geç konuşma öyküsü dışında ek özelliği bulunmayan retinitis pigmentoza tanılı olgu bu çalışmayla tanımlanmıştır. 11 hastada bulunan varyantlardan *RP2* c.181_182del daha önce literatürde ve veri tabanlarında bildirilmemiştir.

Tanı konulan 11 olguya ek olarak iki olguda sırasıyla patojenik *USH2A* c.2299del ve muhtemel patojenik *CEP78* c.1372G>T heterozigot değişimleri gözlenmiştir.

Çalışmada retinitis pigmentoza tanılı olgularda diğer KRD alt gruplarına göre ve en az bir çocukluk çağı başlangıçlı ek sistem etkilenmesi olan grupta izole olgulara göre silier genler anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Sonuçlar bu klinik özelliklere sahip olguların tanısında silier genlerin ön planda düşünülmesinin önemini vurgulamaktadır.

Tanı konulamayan olgular için aile taramasına, ileri moleküler incelemelere ve bulunan varyantların etkisini öngörebilmek açısından fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kalıtsal retinal distrofi, WES, *ABCA4, USH2A, USH1C, RS1, RP2, RPGRIP1, PCARE, IFT81, KCNV2*

SUMMARY

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF GENETIC ETIOLOGY IN INHERITED RETINAL DYSTROPHIES BY WHOLE EXOME SEQUENCING

Zülal KELEŞ, MD

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Izmir

Inherited retinal dystrophies are a group of diseases which have a wide genetic and clinical spectrum. So far more than 250 clinically relevant genes have been identified, and the discovery of candidate genes and mutations has accelerated with the development of next-generation sequencing technologies. Molecular diagnosis provides advantages such as confirmation of clinically overlapping subgroups, case management and follow-up, genetic counseling, and preimplantation genetic diagnosis. Moreover, the emphasis on gene therapy studies for this disorders in recent years has gradually increased the importance of genetic diagnosis in the early period of disease. Despite increasing technologies, the rate of genetic diagnosis in inherited retinal dystrophies is reported to be 50-65%.

In this study, 15 unrelated cases which have one of the hereditary retinal dystrophy subgroups were analyzed by whole exome sequencing. It is aimed to indicate the contribution of whole exome sequencing to the diagnosis in this patient group, to determine a genotype-phenotype correlation for the detected changes, to reveal clinical subtypes, inheritance pattern, gene and variant distribution. In addition, it is aimed to raise awareness about this relatively less known disease in our country, to discuss the variants we have detected in the light of previous studies, and to bring the candidate gene, variant, gene-disease relationship to the literature.

In this research, we detected variants which consistent with the clinical and inheritance pattern in 11 of the 15 cases (73%) by whole-exome sequencing method. The *ABCA4* c.4102C>T likely pathogenic homozygous variant was detected in a patient with Stargardt Disease. *USH2A* c.12394del and *USH1C* c.346del homozygous likely pathogenic changes were observed respectively in two patients diagnosed with Usher Syndrome. *ABCA4* c.1853G>A pathogenic, *PCARE* c.3002G>A pathogenic and *RPGRIP1* c.2302C>T likely pathogenic homozygous changes were detected in 3 cases diagnosed with retinitis pigmentosa, respectively. Morover, we observed a *RP2* c.181_182del likely pathogenic

hemizygous variant, which has not been reported in databases and literature before, in a patient with a diagnosis of retinitis pigmentosa. In addition, *RS1* c.575C>T and c.326G>C hemizygous likely pathogenic changes were observed in two patients with retinoschisis, respectively. We found *IFT81* c.1969C>T and *KCNV2* c.782C>A homozygous changes in one retinitis pigmentosa and one cone dystrophy patient, respectively, classified as clinically unknown according to ACMG criteria, but previously reported to be associated with the disease in the literature. In this study, a case of retinitis pigmentosa with no additional features other than late speech history in the *IFT81* gene, which is associated with skeletal ciliopathies or isolated retinal dystrophy, was described.

In addition to 11 patients, pathogenic *USH2A* c.2299del and likely pathogenic *CEP78* c.1372G>T heterozygous changes were observed in two cases, respectively.

In the study, ciliary genes were found to be significantly higher in patients diagnosed with retinitis pigmentosa compared to the other IRD subgroups and in the cases with at least one childhood-onset additional system involvement compared to isolated cases. The results highlight the importance of regarding ciliary genes for the genetic diagnosis of patients with these clinical features.

For undiagnosed cases, segregation analysis, further molecular studies and functional researches are needed.

Keywords: Inherited retinal dystrophy, WES, *ABCA4*, *USH2A*, *USH1C*, *RS1*, *RP2*, *RPGRIP1*, *PCARE*, *IFT81*, *KCNV2*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalıtsal retinal distrofiler, retina pigment epitel hücreleri veya fotoreseptörlerin anormal fonksiyonu ya da dejenerasyonu ile karakterize, klinik ve genetik açıdan heterojen bir hastalık grubu olup 2000-3000'de 1 insidansa sahiptir (1,2). Klinik olarak retinal distrofiler etkilenen hücre tipine (rod/kon), başlangıç yaşına veya seyrine (progresif/statik) göre sınıflandırılır (3). Primer olarak rod disfonksiyonu ile giden retinitis pigmentoza (RP) gibi formlarda başlangıçta gece görme kaybı ve periferik görme alanında azalma görülürken Stargardt Hastalığı ve diğer makuler distrofiler gibi öncelikle kon disfonksiyonu olan grupta santral görme kaybı ve fotofobi ön plandadır, bununla birlikte kon-rod distrofi, retinitis pigmentoza ve Stargardt Hastalığı'nda ileri evrelerde hem rod hem kon hücrelerinin etkilenmiş olması klinik sınıflandırmayı zorlaştırır (4,5).

Kalıtsal retinal distrofiler Leber'in Konjenital Amarozisi (LKA) gibi konjenital ya da retinitis pigmentoza gibi ileri yaş başlangıçlı olabilir (6). Retinal distrofilerin en şiddetli formu olan Leber'in Konjenital Amarozisi'nde rod, kon ve retina pigment epitel hücreleri primer olarak etkilenir ve doğumda şiddetli görme bozukluğu, nistagmus, hipermetropi, pupiller yanıtta azalma ve okulodijital refleks varlığı görülür (5,6). Retinitis pigmentoza ve kon-rod distrofi progresif; fotoreseptörler ile bipolar hücreler arasındaki sinyalizasyon bozukluğu sonucu oluşan konjenital durağan gece körlüğü ve üç tip kon hücresinden bir veya daha fazlasının etkilendiği akromatopsi statik seyirlidir (5). Olgular sadece göz tutulumunun olduğu izole ya da Usher Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu, Alström Sendromu, Joubert Sendromu, Senior-Loken Sendromu, Cohen Sendromu gibi diğer sistemlerin de etkilendiği sendromik forma sahip olabilir (3) .

Klinik tanı ve sınıflandırma için hastalar ayrıntılı anamnez, aile öyküsü, göz ve göz dibi incelemesi, sistemik ve dismorfolojik muayene, fundus otofloresans (FAF) ve optik koherans tomografi (OKT) gibi görüntüleme yöntemleri, elektroretinografi (ERG) ve moleküler genetik testler ile değerlendirilir (7).

Retinal distrofilerde çoğunlukla mendeliyen kalıtım paterni olan otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı geçiş gözlenirken digenik ve mitokondriyal kalıtım da söz konusudur (8). Retinal Information Network veri tabanında retinal distrofiler ile ilişkili 250'den fazla gen tanımlanmıştır (RetNet, https://sph.uth.edu/retnet/). Birden çok gen benzer klinik tablonun etiyolojisinde rol alırken bir gendeki farklı varyantlar fenotipik çeşitliliğe yol açabilir (9). Bununla birlikte bazı genler hem sendromik hem de izole retinal distrofi

formlarına neden olabilir (6). Aynı gen değişimi aile bireyleri arasında dahi farklı klinik spektrum ile ilişkili olabilir ve bu durumdan azalmış penetrans, değişken ekspresivite, modifiye edici genler ve genetik olmayan modifiye edicilerin sorumlu olabileceği öngörülmektedir (5,8).

Klinik ve genetik heterojenitenin yüksek olduğu bu hastalık grubunda doğru sınıflandırma, etkili tedavi ve yönetim için altta yatan moleküler nedenin belirlenmesi önemlidir (9). Moleküler tanı amacıyla geçmişte yaygın kullanılan Sanger dizileme sık görülen gen ve ekzonlardaki mutasyonları incelerken yeni nesil dizi analizi (NGS) teknolojileri birden fazla genin eş zamanlı, hızlı ve maliyet etkin bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımıştır. (3). Yeni nesil DNA dizileme teknolojileri belirli bir fenotipi ilgilendiren genleri inceleyen hedefli paneller, tüm genlerin kodlayıcı kısımlarını inceleyen tüm ekzom dizileme (WES) ya da genomun tamamını inceleyen tüm genom dizileme (WGS) olarak kullanılmaktadır (5). Hedefli gen panelleri fenotiple ilişkili sık bilinen genlerin hızlı ve yüksek derinlikte analizini sağlarken panel dışında kalan genleri inceleyemez (10).

Gelişen teknolojiler ve azalan maliyetle birlikte WES, kalıtsal retinal distrofiler gibi monogenik hastalıkların analizinde etkili bir yöntem halini almıştır (2). Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Birliği (American College of Medical Genetics - ACMG), genetik heterojenitesi yüksek olan belirli bir genetik bozuklukla başvuran olgularda WES analizini önermektedir (11). Bununla birlikte hem paneller hem de WES genin kodlamayan ve sitozin/ guanin/ (CG) açısından zengin bölgelerindeki varyantları, kopya sayısı değişimlerini ve büyük yapısal varyantları tespit etmede kısıtlılığa sahiptir (1). WGS bu bölgelerin değerlendirilmesinde üstünlük sağlasa da genin kodlanmayan bölgelerindeki çok sayıda varyanta ilişkin güncel bilgilerin yetersizliği ve yüksek maliyet testin dezavantajıdır (10).

Güncel tanı yöntemleri ile kalıtsal retinal distrofilerde moleküler tanı oranı %50-65'tir (7,12). Hastalıkla ilişkili aday genlerin keşfedilmesinde WES, WGS ve bağlantı analizleri kullanılırken mRNA analizi gibi fonksiyonel yöntemler, saptanan değişimlerin patofizyolojik etkilerinin anlaşılmasında etkilidir (5,13).

Genetik etiyolojinin aydınlatılması gen terapileri gibi yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (14). Retinal distrofiler, monogenik kalıtımın yüksek olması, retinal hücrelere yüksek tropizm gösteren adeno-asosiye virüs (AAV) gibi vektörlerin varlığı, tedavinin kolay uygulanabilirliği ve dokunun immünolojik bariyere sahip olması

nedeniyle gen replasman tedavileri için oldukça uygun bir hastalık grubudur (9). İlk olarak adeno-asosiye virüs tabanlı voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna®), *RPE65* geninde biallelik mutasyona sahip Leber'in Konjenital Amarozisi ve erken başlangıçlı retinitis pigmentoza hastalarında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır ve *CNGB3, CNGA3, REP1, CHM, ND4, RS1, MERTK, RPGR, ABCA4* ve *MYO7A* genleri için gen terapi çalışmaları devam etmektedir (9,15). Genetik tanı, hastanın uygun tedavi ve yönetimini sağlamakla birlikte ailedeki diğer bireylerin erken tanısı, sonraki nesiller için risk tahmini, preimplantasyon genetik tanı (PGT) gibi avantajlar da sunar (7).

Bu çalışma ile kalıtsal retinal distrofi tanılı olguların dosya kayıtları ve genetik test sonuçları retrospektif incelenerek genotip-fenotip ilişkisini aydınlatılmak ve Türkiye'deki olgulara ait klinik ve genetik tablonun bir kesitini sunmak amaçlanmıştır.

Çalışmanın soruları aşağıda tanımlanmıştır:

- Soru 1: Literatürde yeni nesil dizileme teknolojileri ile retinal distrofilerin %50-65'ine moleküler tanı konulmaktadır. Kliniğimizde yapılan tüm ekzom dizi analizinin bu hastalık grubu için moleküler tanıya katkısı ne kadardır? Testin avantaj ve kısıtlılıkları nelerdir?

- Soru 2: Tüm ekzom dizi analizi ile bugüne kadar retinal distrofi ile ilişkili çok sayıda aday gen keşfedilmiştir. Bu çalışma ile klinikle uyumlu yeni gen, varyant ya da gen-hastalık ilişkisi keşfedilebilir mi?

- Soru 3: Kalıtsal retinal distrofi kliniği ile ilişkili genler bölgesel ve etnik farklılık gösterir. Akraba evliliğinin sık görüldüğü bir ülke olan Türkiye'de kalıtım spektrumu nasıldır?

2. GENEL BİLGİLER

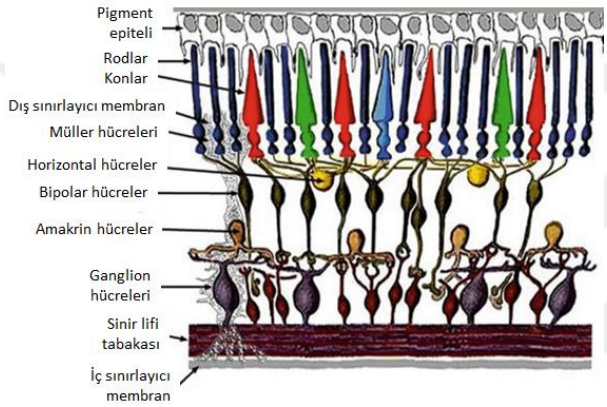
2.1. Retina Anatomisi

Retina, göz küresinin arka iç yüzünü kaplayan ince, yarı saydam, çok katmanlı bir nöral doku tabakasıdır ve önde silier cisme kadar uzanıp 'ora serrata' adı verilen bölgede sonlanır (16). Gözün ön kısmından gelen ışığı tanıyıp bir görüntü oluşturmak için santral sinir sistemi ile iletişim kurar (17). Topografik olarak optik disk, makula, fovea ve periferal retina olarak organize olmuştur (18). Optik sinirin gözden ayrıldığı kısım olan optik disk, fotoreseptör hücreleri içermediği için 'kör nokta' olarak da adlandırılır (19). Lutein ve zeaksantin içeriği nedeniyle sarı renkli olan makula optik diskin temporalinde lokalize olup fotosensitif hücreler -özellikle kon hücreleri- açısından zengindir ve merkezinde 'fovea centralis' olarak adlandırılan avasküler alan bulunur (20). Retinadaki hücreler fotoreseptör hücreleri, nöronal hücreler ve glial hücreler olarak üç ana gruba ayrılır (19). Fotoreseptör hücreleri olan kon (koni) ve rod (çubuk) hücrelerinin temel görevi fotonları yakalayıp nöronal sinyale dönüştürmektir (18). 'Fovea centralis'te yalnızca renkli görmeden sorumlu kon hücreleri bulunurken; retinanın periferine doğru gidildikçe zayıf ışıkta görme ve görme alanının genişlemesinde etkili rod hücreleri sıklaşır (21). Nöronal hücreler, bipolar, ganglion, horizontal ve amakrin hücrelerdir (19). Yardımcı hücreler olarak da adlandırılan glial hücreler ise müller hücreleri, astrositler ve mikroglial hücreleri kapsar (**Şekil 1.**) (19).

Retina histolojik olarak 10 tabakaya ayrılır (22). İç yüzeyi vitreus; dış yüzeyi koroid ile komşuluk gösteren retinanın katmanları içten dışa:

1) İç sınırlayıcı membran: Müller hücreleri ve astrositlerin uzantılarından oluşur.
2) Sinir lifi tabakası: Ganglion hücrelerinin aksonları ve astrositler bulunur.
3) Ganglion hücre tabakası: Büyük, multipolar ganglion hücre nükleuslarından oluşur ve makulada çok katlı; retinanın kalanında tek katlı yapıdadır.
4) İç pleksiform tabaka: Ganglion hürelerinin bipolar ve amakrin hücreleri ile sinaps yaptığı tabakadır.
5) İç nükleer tabaka: Bipolar, amakrin, horizontal ve Müller hücrelerin gövdelerinden meydana gelir.
6) Dış pleksiform tabaka: Horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleri ile fotoreseptörlerin aksonları arasındaki sinapsın gerçekleştiği tabakadır.
7) Dış nükleer tabaka: Fotoreseptör hücre çekirdekleri bulunur.

8) Dış sınırlayıcı membran: Gerçek bir membran olmayıp Müller hücreleri ve fotoreseptörler arasındaki sıkı bağlantılarla oluşan bir tabakadır.
9) Fotoreseptör tabaka: Fotoreseptörlerin iç ve dış segmenti bulunur.
10) Retina pigment epiteli (RPE) olarak sıralanır. Düzenli bir biçimde sıralanmış tek sıra hücrelerden oluşan RPE dışta koroidin Bruch membranı ile içte fotoreseptör uzantılarıyla bağlantılıdır (23). Bölünmeyen epitel hücreleri 'zonula okludens' adı verilen sıkı bağlantılarla bir arada tutulur (18). RPE içerdiği melanin pigmenti ile ışığın emilmesine yardımcı olur (19). İç tabakaların oksidatif hasardan korunması, oküler immünitenin sağlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında görevlidir (18).



Şekil 1. Retinanın temel organizasyonu (19).

Retinanın en ince olduğu alanlar makula, 'fovea centralis' ve optik disktir (23). Retinada hücre dışı boşluk en fazla makulada bulunur ve hücre dışı madde birikimine yol açan hastalıklar bu bölgede kalınlaşmaya neden olur (16).

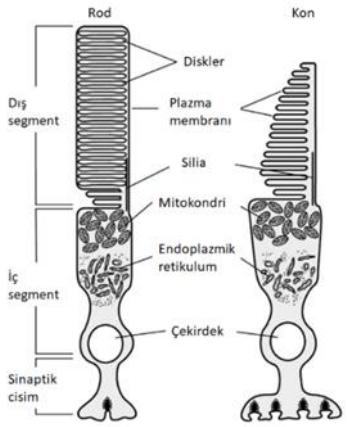
Retinanın iç kısımları (dış pleksiform tabakaya kadar), end-arteriyel sisteme sahip olan ve retinal arterden dallanan retinal kapiller ağ ile beslenirken dış retina ve 'fovea centralis' avaskülerdir ve koroidal dolaşımdan difüzyon ile besin sağlanmaktadır (21). Retinal kan damarları penceresiz endotele sahip olup iç kan-retina bariyerini oluştururken dış kan-retina bariyeri ise RPE'deki sıkı bağlantılar ile sağlanır (16,24).

2.2. Retina Fizyolojisi

Gözün temel işlevi çevremizdeki objelerin görüntüsünü net bir şekilde elde edip optik sinir yoluyla beyne iletmektir (21). Göze giren ışık optik sinirde aksiyon potansiyelleri olarak taşınır (25). Görülebilir ışığın elektromanyetik spektrumu, morötesi ile kızılötesi ışınlar arasında kalır ve 400 nanometre (nm)'deki mor ışıktan 700 nm'deki kırmızı ışığa kadar

uzanır. Gözün en hassas olduğu ışık yaklaşık 500 nm'deki sarı-yeşil ışıktır ve bu hassasiyet spektrumun iki yanına doğru azalır (26).

Görme fizyolojisinin temel basamakları: (I) 'fototransdüksiyon'; (II) duyunun işlenmesi ve iletilmesi; (III) görsel algılamanın oluşturulmasıdır (26). Retinada düşük ışıkta uyarılabilen ve sayısı yaklaşık 120 milyon olan rodlar ile 6 milyon olan ve renkli görmeden sorumlu konlar olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi bulunur (27). Tek foton ile uyarılabilen rodların ışık hassasiyeti yüksek olmakla birlikte ışığa tepkisi yavaştır, ışığa daha az hassas olan kon hücrelerinin ise ışık tepkisi hızlıdır. Bu nedenle hareket eden objelerin tespitinde kon hücreleri daha etkindir (28). Rod ve konlar beş işlevsel birimden oluşur: dış segment, silia, iç segment, çekirdek ve sinaptik cisim (**Şekil 2.**) (29,30).

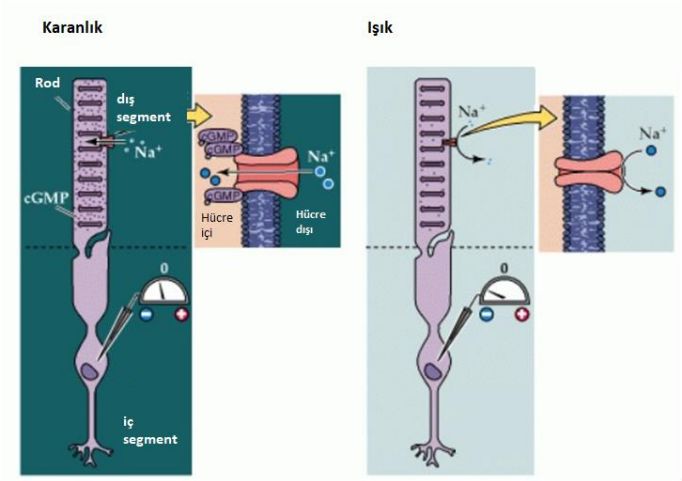


Şekil 2. Fotoreseptörlerin şematik gösterimi (30).

Dış segment fotonun yakalandığı ve fototransdüksiyon kaskadının başladığı kısımdır (31). Bir dizi membranöz diskten meydana gelir, hücre zarı ile çevrelenir. Tepede RPE ile tabanda ise iç segment ile komşuluk gösterir ve diskleri arasında foton ile aktiflenerek biyokimyasal değişiklikleri başlatan pigment moleküllerini barındırır (32). Rodların dış segmenti silindirik yapıda iken konlar daha kısa ve tabandan tepeye doğru incelen bir dış segmente sahiptir (31). İç segment hücre metabolizması için gerekli organelleri içerir (28).

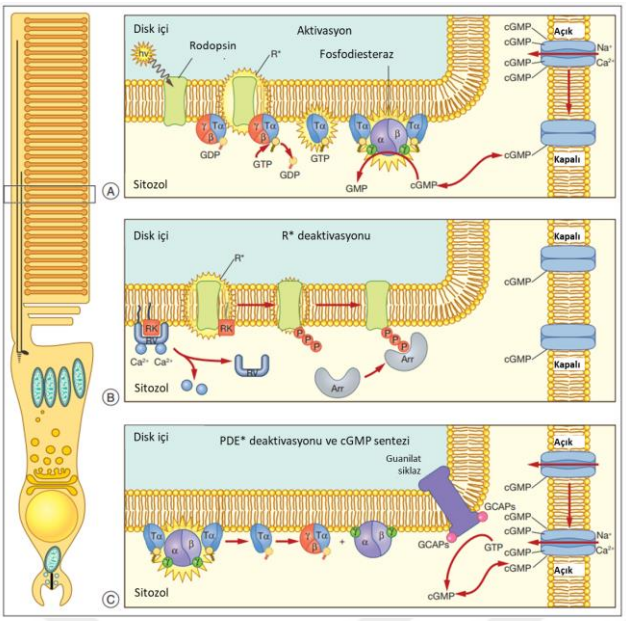
Fotoreseptörlerde diğer duyusal sistemlerin aksine aksiyon potensiyeli oluşmaz, ışık ile membran potansiyeli kademeli olarak değişir ve sinaptik aralığa salınan nörotransmitterlerin kontrolü sağlanır (33). Diğer uyarılabilir hücrelerin istirahat membran potansiyeli -60 ile -90 mV arasında iken uyarının olmadığı durumda (karanlık ortamda) fotoreseptörler, -40 mV membran potansiyeline sahiptir. Bu nedenle fotoreseptörler istirahatte göreceli olarak depolarize durumdadır ve ışık ile hiperpolarize olur (34). Dış segment membranındaki cGMP-kenetli kanallar, fotoreseptörlerin elektriksel aktivitesinde ışık kaynaklı değişimden

sorumludur. Karanlıkta, dış segmentteki yüksek cGMP seviyeleri Na^+ geçirgen kanalları açık tutar, hücre içine Na^+ ve diğer katyonların girmesine izin vererek depolarizasyonu sağlar. Işık cGMP'de düşüşe, kanalların kapanmasına ve hiperpolarizasyona yol açar (**Şekil 3.**) (33).



Şekil 3. Fotoreseptör depolarizasyon ve hiperpolarizasyonunun şematik gösterimi (33).

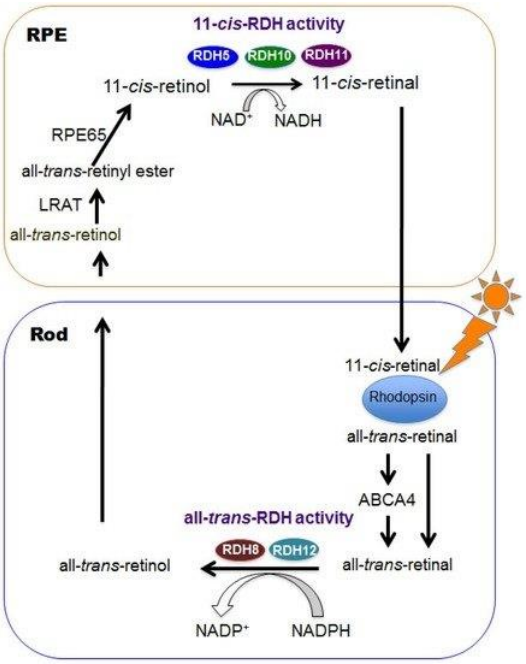
Voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları ile hücre içine Ca^{+2} girişi ve hücre dışından sinaptik aralığa glutamat salınımı kontrol edilir (34). Karanlıkta voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları açıktır ve sinaptik aralığa sürekli glutamat salınımı gerçekleşir; ışık uyarısıyla hiperpolarize duruma geçen hücrede kanalların kapanması glutamat salınımını yavaşlatır (31). Bu biyokimyasal değişiklikler dizisi, fotoreseptörledeki pigmentin fotonu absorbe etmesiyle başlar (33). Rodların dış segmentinde çift zarlı diske gömülü rodopsin pigmenti bulunur (16). Gece (skotopik) görüşten sorumlu rodopsin, en yüksek 500 nm dalga boyunu absorbe eder (26). Opsin ve ona kovalent bağlı kromofordan (11-cis retinal) oluşur (35). Opsin, 3. kromozomdaki *RHO* geni tarafından kodlanan G-protein-kenetli bir reseptördür (36). Molekülün ışık absorbe edici merkezi olan kromoforun, trans pozisyona izomerizasyonu fotonların potansiyel enerjiye dönüşümünü kolaylaştırır (25). Işıkla 11-cis retinal all-trans-retinale izomerize olur ve rodopsin aktif formu olan metarodopsin II'ye dönüşür (36). Metarodopsin II cGMP fosfodiesterazı (PDE) aktive ederek hücre içi cGMP'yi azaltır ve hücre hiperpolarize duruma geçer (**Şekil 4.**) (31).



Şekil 4. Fototransdüksiyon kaskadı (A): Rodopsin (R*) aktivasyonu ile fototransdüksiyonun başlaması, (B): R* deaktivasyonuyla fototransdüksiyonun sonlanması. (C): PDE deaktivasyonu ve cGMP seviyesindeki artış ile hücrenin yeniden uyarılabilir hale gelmesi (31). PDE: Fosfodiesteraz, cGMP: siklik guanozin monofosfat

Hiperpolarize durumdaki rodların yeniden dinlenme durumuna geçmesinde rodopsin kinaz, arrestin ve G protein sinyal düzenleyicisi (RGS) rol oynar (36). Fotoreseptörler ışığa tepki vermekle birlikte çevredeki ışığa uyum sağlamada da görev alır, ışığa uyum sağlayan rod hücresinin ışık duyarlılığı azalır ve ışık tepkisi hızlanır, bu süreçte Ca^{+2} rol oynar (28).

Fotoreseptörün yeniden uyarılabilmesi için all-trans retinalin 11-cis retinale izomerizasyonu RPE hücrelerinde gerçekleşir ve bu işleme ‘retinal görme siklusu’ adı verilir (37). Kromoforun yeniden kullanılması için gerekli olan bu siklusta retinol dehidrojenazlar önemli rol oynar. All-trans retinal ABCA4 taşıyıcısı tarafından membrandan geçirilir, sırasıyla lesitin-retinol asetil transferaz ve RPE65 tarafından 11-cis retinale izomerize olur (**Şekil 5.**) (35,38).



Şekil 5. Rod görme siklusu. RPE: Retina pigment epiteli, RDH: retinol dehidrojenaz, LRAT: lesitin-retinol asetil transferaz, RPE65: RPE'ye özgü 65 kDa proteini, ABCA4: ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı 4 (38).

Işık hassasiyeti rodlara göre daha düşük olan kon hücreleri ise renkleri ve ince ayrıntıları ayırt etme ile görsel alandaki hızlı değişiklikleri yakalamada görev alır, içerdiği pigment rodopsin ile benzerlik gösterse de aktive edilmiş kon pigmentleri daha çabuk inaktif olma eğilimindedir ve farklı kon pigmentlerinde 11-cis retinalin atomik değişimleri farklı dalga boylarındaki ışığa hassasiyet sağlar (34). Fotoaktivasyon derecesi sadece uyaranın dalga boyuna değil aynı zamanda yoğunluğuna da bağlıdır, bu nedenle renk ayrımı tek fotoreseptör ile değil görsel sistemin farklı kon tiplerinden gelen sinyalleri karşılaştırmasıyla oluşturulur (39). Kon hücreleri içerdiği opsin türüne göre S (kısa dalga boyuna hassas-mavi-), M (orta dalga boyuna hassas-yeşil-) ve L (uzun dalga boyuna hassas-kırmızı-) olmak üzere üçe ayrılır (29). S kon opsinleri 7. kromozom üzerinden kodlanırken M ve L opsinlerini kodlayan genler X kromozomu üzerinde birbirine yakın pozisyondadır ve benzer diziye sahiptir (40). Kon ve rod hücrelerindeki morfolojik farklılıklar, ışığa yanıt özelliklerinin belirlenmesinde rol oynar, kon hücrelerinde disk membranı plazma zarı ile devamlılık gösterir ve bu da iyon değişimi ve kromofor geri dönüşümü için daha büyük yüzey alanı sağlar (31). Fototransdüksiyonda rol oynayan opsin, transdusin α, β, γ subünitleri, PDE katalitik ve inhibitör subünitleri ve cGMP-kenetli kanal subünitleri gibi faktörler rod ve kon hücrelerinde farklı genlerden eksprese (ifade) edilir. Rekoverin ve RGS9 ise ortak genlerden kodlanıp farklı ekspresyon seviyelerine sahiptir. Konlarda RGS9 seviyesi daha yüksektir ve bu durumda transdusin daha hızlı inaktive

olur (41). Konlardaki hızlı aktivasyon görsel algılamada kısa latent periyodunu sağlarken hızlı inaktivasyon birbirine yakın zaman aralığında gelen uyarıların ayrımını olanaklı kılar, ayrıca konlar parlak ışığa maruziyet sonrası duyarlıklarını birkaç dakika içinde tamamen geri kazanırken bu durum rod hücrelerinde bir saati alır (39). Parlak ışıktan karanlık bir ortama geçtikten sonra cisimlerin algılanmasına olanak tanıyan bu süreç 'karanlığa uyum' olarak adlandırılır (26). Kon hücreleri ışık hassasiyetlerini çok geniş bir aralıkta tutma yeteneğine sahiptir, parlak ışıkta bile bu hassasiyeti korurlar ve gün boyunca görüş özelliğini sağlarlar; rod hücreleri ise düşük ışıkta doygunluğa ulaşır ve günün çoğunda uyarılamaz hale gelir (39). Loş ışıktan parlak ışığa geçişte görme eşiğinin yükseltilmesi olarak tanımlanan 'ışık uyumu' karanlığa uyuma göre daha kısa sürede olur ve ortalama beş-on dakika sürer, bu süreç de kon hücrelerinde daha hızlı gerçekleşir (32).

Bipolar hücreler fotoreseptörler ile ganglion hücreleri arasındaki bağlantıyı sağlar (42). Ganglion hücreleri tek aksona sahiptir, retina iç yüzeyine paralel uzanan aksonlar optik diskte bir araya gelir ve optik sinir olarak gözden ayrılır (32). Horizontal hücreler ise fotoreseptörler üzerine lateral inhibisyondan sorumludur, fotoreseptörlerin çıktılarını modüle ederek renk kontrastı ve merkez-çevre reseptif alanlarının oluşumuna katkıda bulunur (43). Neredeyse tümü inhibitör özelliğe sahip amakrin hücreler ise lateral inhibisyon yoluyla ganglion hücrelerinin hareket ve keskinliğe duyarlılığını sağlar, merkez-çevre reseptif alanlarını şekillendirir (30). Müller hücreleri yapısal destek, K^+ konsantrasyonunu düzenleyerek buffer etkisi, metabolik atıkları uzaklaştırarak hücre dışı pH'ın korunması, GABA ve glutamat nörotransmitterlerinin geri dönüşümü ve glikojen depolanması fonksiyonlarında, mikroglial hücreler fagositozda, astrositler ise iç sınırlayıcı membran yapısında görev alır (32).

2.3. Kalıtsal Retinal Distrofiler

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kalıtsal retinal distrofiler (KRD), birincil olarak fotoreseptörler ve RPE'nin bulunduğu dış retinayı etkileyen heterojen bir hastalık grubudur (3). Geri dönüşümsüz retinal hasar ile karakterize olan retinal distrofiler, çocukluk ve genç erişkinlikte görme yetisinde azalma ve körlüğün önemli bir nedenini oluşturur (44). Dünya genelinde yaklaşık 1/2.000-1/3.000 insidansa sahiptir (45).

2.3.2. Sınıflandırma ve Klinik Özellikler

Etkilenen hücre tipine (rod/kon distrofi), seyrine (ilerleyici/durağan), ek sistem bulgularının varlığı ya da yokluğuna (sendromik/izole), kalıtım paternine (OD, OR, X'e bağlı) ve esas olarak etkilediği anatomik bölgeye göre (jeneralize/maküler/koroidal) farklı sınıflandırmalar mevcuttur (3,26,46).

2.3.2.1. Jeneralize Retinal Distrofiler

2.3.2.1.1. Retinitis Pigmantoza

1857'de Cornelius Franz Donder tarafından periferal retinada siyah pigmentlerin olduğu hasta grubunda tanımlanan retinitis pigmentoza (RP), retinal distrofilerin en yaygın formudur ve yaklaşık 3500'de 1 kişiyi etkiler (7). RP, rodların konlardan önce etkilendiği, ilerleyici rod-kon disfonksiyonu ile giden klinik ve genetik heterojeniteye sahip bir genetik hastalıktır (47).

İlk semptomlar gece görmede azalma (niktalopi) ve periferik görme alanında ilerleyici kayıp iken maküler fonksiyonlar genellikle hastalığın ilerleyen evrelerine kadar korunur (48). Görme alanında daralma genellikle yavaş seyirlidir ve hastalar yalnızca merkezde görmenin korunduğu durum olan 'tünel görüşü' oluşana kadar kaybı fark etmeyebilir. Bununla birlikte kistoid maküler ödem, maküler RPE hasarı gibi sekonder değişikliklerle erken dönemde merkezi görme etkilenebilir (47). Erken başlangıçlı form hayatın ilk yılı ya da erken çocukluk döneminde bulgu verirken geç başlangıçlı formda klinik özellikler erişkinlik döneminde görülür (49).

Fundus bulguları tipik olarak perifer ve mid-periferde yoğunlaşmış kemik spikül pigmentasyonları, retinal damarlarda incelme ve optik sinir başının balmumu görünümüdür (48). Bununla birlikte başlangıç evresinde fotoreseptör etkilenmesi fonksiyonel değerlendirmelerle saptanmış olsa da fundus muayenesi normaldir ve bu durum 'retinitis pigmentoza *sine pigmento*' olarak tanımlanır (50). Elektroretinogramda (ERG) skotopik etkilenme fotopik etkilenmeden; b-dalgası anormallikleri ise a-dalgası anormalliklerinden önce gözlenir ve hastalığın ilerleyen evrelerinde ERG yanıtı alınamaz, elektrookülogramda (EOG) ise ışık piki kaybolur (26). Retinitis pigmentozanın en erken histolojik bulgusu olan fotoreseptörlerin dış segmentinde kısalma, optik koherans tomografide (OKT) dış retinal tabakaların disorganizasyonu ile kendini gösterir, hastalığın ilerlemesiyle dış nükleer tabakada incelme ve daha ileri dönemde ise dış tabakaların tam kaybı gözlenir. Bununla birlikte iç nükleer tabaka, dış nükleer tabaka veya subretinal aralıkta göç eden RPE hücrelerinin

oluşturduğu hiperrefle veren alanlar ile kistoid maküler ödem, epiretinal membran oluşumu gibi maküler anormallikler sıklıkla gözlenir ve hiperrefle alanların yokluğu daha iyi görme keskinliği ile ilişkilidir (48).

RP izole ya da diğer organ veya sistem etkilenmelerinin eşlik ettiği sendromik formda olabilir ve olguların %20-30'unun sendromik olduğu bildirilmektedir (51). Etiyolojide farklı kalıtım paternleri rol oynar: %15-25'i otozomal dominant (ODRP); %5-20'si otozomal resesif (ORRP); %5-15'i X'e bağlı kalıtılır. Bununla birlikte %40-50'sinde genetik etiyoloji bilinmemektedir (50). Moleküler olarak fototransdüksiyon kaskadı, retinal transkripsiyon faktörleri, kırpılma (splice) faktörleri, retinal metabolizma, retina hücre yapısı, görme siklusu, silia yapı ve fonksiyonu ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar hastalıktan sorumludur (51). 'Retinal Information Network' [(Retinal Bilgi Ağı), (RetNet)] veri tabanında ODRP ile ilişkili 31 gen (*ADIPOR1, ARL3, BEST1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, HK1, IMPDH1, IMPG1, KIF3B, KLHL7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPF31, PRPH2, RDH12, RHO, ROM1, RP1, RP9, RPE65, SAG, SEMA4A, SNRNP200, SPP2, TOPORS*); ORRP ile ilişkili 66 gen (*ABCA4, AGBL5, AHR, ARHGEF18, ARL6, ARL2BP, BBS1, BBS2, BEST1, C8orf37, CERKL, CLCC1, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, CWC27, CYP4V2, DHDDS, DHX38, EMC1, ENSA, EYS, FAM161A, GPR125, HGSNAT, IDH3B, IFT140, IFT172, IMPG2, KIAA1549, KIZ, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NEK2, NEUROD1, NR2E3, NRL, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, POMGNT1, PRCD, PROM1, PROS1, RBP3, REEP6, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RP1L1, RPE65, SAG, SAMD11, SLC7A14, SPATA7, TRNT1, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF408, ZNF513*) ve X'e bağlı kalıtım ile ilişkili 3 gen (*OFD1, RP2, RPGR*) yer almaktadır (52). Digenik kalıtım nadir olarak *PRPH2* ve *ROM1* gen mutasyonlarının bir arada olduğu olgularda bildirilmiştir (50). İlk çalışmalar kalıtım paterni ile klinik şiddet arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarsa da sorumlu genlerin aydınlatılması alt tiplerin tespiti ve prognoz tahminine katkı sağlamıştır. Bunun yanında farklı mutasyon tipleri, modifiye edici genler ve çevresel faktörler fenotipik çeşitliliğe yol açar (48). X'e bağlı RP en şiddetli formlardan biridir, ağırlıklı olarak erkekleri etkiler ve genellikle ilk on yılda gece körlüğü, 20 yaşına kadar periferik görme alanı kaybı, 40 yaşından önce ise şiddetli görme kaybı (20/200'den az) gelişir. Taşıyıcı kadınların %50'sinde retinal pigmentler, tapetal refleks ve ERG değişiklikleri gözlenir (22). ODRP en iyi prognoza sahiptir ve 30 yaşından önce görme keskinliği 20/30 ve üzeridir; ORRP ise orta düzeyde klinik seyir gösterir (50).

RP retinal distrofilerin jeneralize grubunda yer alsa da retinanın spesifik bölgelerinde disfonksiyonla giden alt tipler de mevcuttur (48). 'Sektör retinitis pigmentoza' retinanın

inferior ve nazal bölgelerinin simetrik olarak etkilendiği bir durumdur ve rodopsin (*RHO*) gen mutasyonuna sahip olgularda ve X'e bağlı retinitis pigmentoza ilişkili genlerde heterozigot patojenik değişimi olan kadınlarda gösterilmiştir (50). Görme alanı etkilenmesi sınırlı ve ERG yanıtı iyi olup yavaş progresyon gösterir (47). 'Perisantral retinitis pigmentoza'da patolojik değişiklikler tipik RP'deki gibi mid-periferden değil vasküler ark komşuluğundaki yakın periferden başlar ve uzak periferi ayırma eğilimindedir (53). 'Retinitis punktata albesans' retinaya diffüz olarak dağılmış beyaz noktasal pigmentler ile karakterize olup *LRAT, PRPH2* ve *RLBP1* genleri ile ilişkilendirilmiştir, bu pigmentlerin sayısı atrofi gelişmeden önce azalır (48).

Kırma kusurları, primer açık açılı glokom, keratokonus ve posterior subkapsuler katarakt RP'li olgularda görülen ek göz bulgularıdır (26).

2.3.2.1.2. Leber'in Konjenital Amarozisi

Leber'in konjenital amarozisi (LKA) retinal distrofilerin en şiddetli formlarından biridir ve retinal distrofi olgularının %5'ini oluşturur (54). İlk olarak 1869'da Theodor Leber tarafından amarotik pupil, nistagmus ve konjenital başlangıçlı görme kaybına sahip çocuklarda tanımlanmıştır (55). Erken ve şiddetli görme kaybı, Franceschetti'nin okulodijital belirtisi (göze bastırmak, gözü ovalamak), ışığa karşı pupiller yanıtta azalma ya da kayıp, ışık hassasiyeti (fotofobi), nistagmus başlıca bulguları olup ayrıca niktalopi, katarakt, keratokonus ve kırma kusurları da gözlenir (54). Fundus muayenesi normal olabildiği gibi retinada pigment değişiklikleri, damarlarda incelme, optik diskte soluklaşma ve maküler değişimler de görülebilir (56). Tam alan ERG'de (ffERG) şiddetli anormal yanıt ya da yanıtsızlık mevcuttur (57). Hastalıktan sorumlu genlerin büyük bir kısmı OR kalıtılsa da (23 gen: *AIPL1, CABP4, CCT2, CEP290, CLUAP1, CRB1, CRX, DTHD1, GDF6, GUCY2D, IFT140, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NMNAT1, PRPH2, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1*) OD kalıtılan 3 gen (*CRX, IMPDH1, OTX2*) RetNet'te bildirilmiştir (52).

LKA hastalık yolakları yedi gruba ayrışmıştır: 1) fototransdüksiyon kaskadı (*GYCY2D, AIPL1, RD3*); 2) retinoid döngüsü (*RPE65, LRAT, RDH12*); 3) retinal transkripsiyon faktörleri (*CRX*); 4) intraflagellar taşınma (IFT) (*SPATA7, LCA5, RPGRIP1, CEP290, TULP1, NPHP5, CLUAP1, IFT140*); 5) fotoreseptör yapısı (*CRB1, PRPH2*); 6) metabolik enzimler (*IMPDH1, NMNAT1*); 7) fotoreseptör kanalları (*KCNJ13*) (56). *RPE65* ilişkili LKA için FDA tarafından onaylanan Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) retinal distrofilerde kullanılan ilk gen tedavisidir (57).

2.3.2.1.3. İlerleyici Kon ve Kon-Rod Distrofileri

Kon hücreleri (kon distrofi) veya kon hücrelerine ek olarak ilerleyen dönemlerde rod hücrelerinin (kon-rod distrofi) etkilendiği bu grup genellikle erken çocukluk veya adolesan dönemde başlar ve ilerleyicidir (49). Klinik belirtileri olan merkezi ve renkli görmede azalma, parlak ışıkta görmede güçlük (hemeralopi) ve fotofobiye ek olarak kon-rod distrofisinde periferik görme alanı kaybı ve gece körlüğü de zamanla gelişir. Fundus muayenesi başlangıçta normal olabilse de ilerleyen dönemde 'boğa gözü' bulgusu gözlenir (22). ERG'de ağırlıklı olarak fotopik etkilenme mevcuttur (47). OD kalıtılan 10 gen (*AIPL1, CRX, GUCA1A, GUCY2D, PITPNM3, PROM1, PRPH2, RIMS1, SEMA4A, UNC119*); OR kalıtılan 25 gen (*ABCA4, ADAM9, ATF6, C21orf2, C8orf37, CACNA2D4, CDHR1, CEP78, CERKL, CNGA3, CNGB3, CNNM4, DYNC2I2, GNAT2, IFT81, KCNV2, PDE6C, PDE6H, POC1B, RAB28, RAX2, RDH5, RPGRIP1, SLC4A7, TTLL5*) ve X'e bağlı kalıtılan 2 gen (*CACNA1F, RPGR*) RetNet'te ifade edilmiştir (52). *ABCA4* geni olguların %30-60'ından sorumludur ve daha şiddetli klinik ile ilişkilendirilmiştir (22).

2.3.2.1.4. Konjenital Durağan Gece Körlüğü

Gece körlüğünün ilerleyici olmayan grubunu oluşturan konjenital durağan gece körlüğü fundus görüntüsünün normal ya da anormal olmasına göre iki alt sınıfa ayrılır (47). En sık X'e bağlı resesif katılan fundus muayenesinin normal olduğu sınıf ERG yanıtına göre "komplet" ve "inkomplet" olarak gruplanır (22). Komplet formda X'e bağlı resesif *NYX*, OR *GRM6, TRPM1, GPR179* ve *LRIT3* gen mutasyonları; inkomplet formda ise X'e bağlı *CACNA1F* ve OR *CABP4, CACNA2D4* gen mutasyonları ilişkili bulunmuştur (58). Anormal fundus muayenesiyle giden iki hastalık Oguchi Hastalığı ve fundus albipunktatustur (47). Biallelik *RDH5* gen mutasyonlarının neden olduğu fundus albipunktatusta gece körlüğü, iyi görme keskinliği ve fundusun geneline yayılan 'fovea centralis'te seyrekleşen çok sayıda beyaz noktalanmalar gözlenir (22). Oguchi Hastalığı'nın ışık altında fundus incelemesinde altın sarı renkli retina ve karanlık makula görülür (59). Bu bulgu uzun süreli karanlık adaptasyonu sonrası kaybolur (Mizuo-Nakamura fenomeni) (60). OR kalıtılan Oguchi Hastalığı *SAG* ve *GRK1* gen mutasyonlarından kaynaklanır (22). ERG'de yirmi dakika karanlık adaptasyon sonrası skotopik yanıtlar anormalken uzamış karanlık adaptasyonu ile rod yanıtı düzelir (58).

2.3.2.1.5. Konjenital Monokromatizm

Monokromatizm, kişinin renkleri yalnızca ışık yoğunluğuna göre eşleştirdiği bir tür renkli görme bozukluğudur (61). Klinik özellikleri, sıklığı ve kalıtım paterni birbirinden farklı

olan iki tip tanımlanmıştır: rod monokromatizm (akromatopsi) ve kon monokromatizm (62). *CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H* gen mutasyonlarının sorumlu olduğu OR kalıtılan rod kromatizmde, rod fonksiyonu korunmuşken kon fonksiyonu saptanamaz buna bağlı olarak görme grinin tonları şeklindedir (tam renk körlüğü) (22). X'e bağlı resesif kalıtılan kon monokromatizmin (üç kon fotoreseptör türünden ikisinin bozukluğu ya da yokluğu) en sık görülen şekli kırmızı ve yeşil kon hücre fonksiyonun olmadığı mavi kon monokromatizmdir (47,62). L-kon ve M-kon opsinleri kodlayan *OPN1LW* ve *OPN1MW* genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşan mavi kon monokromatizminde görme akromatopsiye göre daha iyidir (22).

2.3.2.2. Maküler Distrofiler

Maküler distrofiler bilateral maküler anormalliklerle giden ve buna bağlı olarak merkezi görmenin etkilendiği bir hastalık grubudur (63).

2.3.2.2.1. Stargardt Hastalığı

İlk kez 1909 yılında Karl Stargardt tarafından tanımlanan Stargardt Hastalığı hem erişkin hem de çocuklarda en sık görülen maküler distrofi olup 1/8000-10000 prevalansa sahiptir (64,65). Genellikle çocukluk çağında başlar ve santral görme kaybı ve RPE'de bilateral ilerleyici atrofi ile seyreder (66). Renkli görmede azalma, fotofobi ve karanlığa uyumda yavaşlama diğer klinik özellikleri olup görme bozukluğunun şiddeti hastalığın başlangıç yaşına bağlıdır (63). İlk pik çocukluk çağı ikinci pik genç erişkinlik dönemidir ve daha nadir olan geç başlangıç yaşı genellikle iyi prognozla ilişkilidir (65). Fundus muayenesinde 'boğa gözü' paterni ve dövülmüş bakır manzarasına ek olarak sarımsı yamalar (fundus flavimakulatus) gözlenebilir (22). ffERG bulguları değişkendir ve üç gruba ayrılır: Grup 1'de ERG bulguları normal, prognoz iyidir; Grup 2'de anormal kon ve normal rod bulguları mevcuttur; Grup 3'te ise hem kon hem de rod hücreleri etkilenmiştir ve jeneralize kon-rod disfonksiyonu görülür, grup 3 en kötü prognoza sahiptir (63). RPE'de biriken lipofuscin pigmentleri nedeniyle oluşan sarımsı yamalar fundus otofloresans görüntülemede (FAF) hiperotofloresans (hiperAF) görüntü verir ve spektral domain OKT'de (ST-OKT) fotoreseptör kaybı, RPE anormallikleri ve retina genelinde incelme gözlenebilir (67).

Stargardt Hastalığı (STGD) çoğunlukla OR kalıtılan *ABCA4* (STGD1, OMIM #248200) gen mutasyonları sonucunda oluşsa da OD kalıtım paternine sahip *ELOVL4* (STGD3, OMIM #600110) ve *PROM1* (STGD4, OMIM #603786) gen mutasyonları da tanımlanmıştır (63,68).

Nonsense (anlamsız) mutasyonlar gibi yıkıcı mutasyonlar genellikle erken başlangıçlı hastalık ile ilişkiliyken missense (yanlış anlamlı) mutasyonlar geç başlangıçlı forma neden olur (63).

2.3.2.2.2. Best Vitelliform Maküler Distrofi

Best vitelliform maküler distrofi (BVMD) OD kalıtılır ve eksik (inkomplet) penetrans ve değişken ekspresiviteye sahiptir (69). Hastalıkla ilişkili olan gen *BEST1* (*VMD2, TU15B*, OMIM #607854) 11q12.3'te bulunur ve bir transmembran protein olan bestrofin 1'i kodlar (70). BVMD'nin (Fenotip MIM no:153700) yanı sıra OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man®) veri tabanında *BEST1* geni ile ilişkili "otozomal resesif bestrofinopati (Fenotip MIM no:611809)", "otozomal dominant mikrokornea, rod kon distrofi, katarakt, posterior stafiloma (Fenotip MIM no:193220)" "vitreoretinokoroidopati (Fenotip MIM no:193220)" ve "retinitis pigmentoza (Fenotip MIM no: 613194)" fenotipleri tanımlanmıştır.

Best Hastalığı genellikle yaşamın erken dönemlerinde bulgu verse de geç başlangıçlı formlar da mevcuttur (71,72). Başlangıç yaşı aynı mutasyonu taşıyan ailenin bireylerinde bile farklılık gösterebilir ve ortalama 15'tir (73). Klinik bulgular hastalığın evresine göre değişkendir (22). BVMD previtelliform, vitelliform, psödohipopiyon, vitellirüptif ve atrofik olmak üzere beş evreden oluşur (72). Görme genellikle son evrede coğrafik atrofi oluşana kadar iyidir (22). Kırıcılık kusurları eşlik edebilir ve çoğunlukla hipermetropi gözlenir (69).

2.3.2.2.3. Pattern Distrofiler

Pattern distrofiler RPE'de pigment birikimi ile karakterize bir grup hastalığı tanımlar (63). Hastalık genellikle 4-5. dekatta santral görmede minimal azalma ile kendini gösterir (74). Genellikle iyi prognoza sahip olsa da koroidal neovaskülarizasyon ve pigment epitelinde atrofiye bağlı geç dönemde görme kaybı oluşabilir (75). 'Kelebek şekilli pattern distrofi', 'erişkin başlangıçlı vitelliform pattern distrofi', 'Sjögren'in retiküler tip pattern distrofisi' ve 'fundus pulverulentus' pattern distrofilerin alt grubunu oluşturur. Aynı ailede veya aynı olgunun her iki gözünde farklı patternler gözlenebilir, bir pattern diğerine dönüşebilir (22).

Sjögren'in retiküler tip pattern distrofisi 1950'de Henrik Sjögren tarafından tanımlanmıştır (76). RPE seviyesinde balık ağı şeklindeki hiperpigmente lezyon merkezden perifere doğru konsantrik tarzda büyüme gösterir (74).

Kelebek şekilli pattern distrofi ilk kez 1970'te Deutman tarafından dört erkek kardeş ve onlardan birinin oğlunda tanımlanmıştır. Olguların tümünün fundus muayenesinde foveada kelebek şeklinde pigment birikimi, dördünün EOG'sinde retinada diffüz etkilenmeyi gösteren

bulgular saptanmış ve hastalığın OD kalıtıldığı tahmin edilmiştir (77). Hastalar tanı anında genellikle semptomsuzdur ve görme keskinliği yaşamın büyük kısmında korunmuştur, bununla birlikte progresyon görülür ve ileri yaşlarda atrofi ve depigmente lezyonlar nedeniyle azalabilir. Olguların karanlığa uyum, renkli görme, periferik görme alanı ve ERG bulguları korunmuş olup EOG kaydında azalma gözlenir (78).

Erişkin başlangıçlı foveomaküler vitelliform distrofi genellikle 30-60 yaşlarında başlar, EOG normaldir (22). Fundus pulverulentus en nadir pattern distrofi grubu olup makulada kaba noktasal epitel değişiklikleri görülür (74).

Pattern distrofiler OD kalıtılır, olguların büyük kısmından *PRPH2* gen mutasyonları sorumlu olsa da *BEST1* ve *CTNNA1* genleri de hastalıkla ilişkili olarak bildirilmiştir (63,79).

2.3.2.2.4. Otozomal Dominant Druzen (Doyne Bal Peteği Retinal Distrofi)

Robert Walter Doyne tarafından fundusta bal peteği görünümü olan üç kuşak ailede tanımlanmıştır (80). Makula ve optik disk nazalinde oluşan druzenler zamanla birleşir ve petek görünümü oluşur (81). Hastalık 30-40 yaşlarına kadar bulgu vermez. İlk bulguları görme keskinliğinde azalma, diskromatopsi, metamorfopsi (nesnelerin yamuk görülmesi) ve fotofobidir. İleri evrelerde santral görmede bozulma gözlenir (82). Hastalıkla ilişkili *EFEMP1* geni 2p16.1'de lokalizedir (83). Tam penetrans ve değişken ekspresivite görülür (84).

2.3.2.2.5. Santral Areolar Koroidal Distrofi

Makulanın merkezindeki RPE ve koryokapillarisi etkiler (85). Genellikle 3.-4. dekatta merkezi skotomla kendini gösterir (86). Hastalıktan çoğunlukla heterozigot *PRPH2* gen mutasyonları sorumludur (86). Heterozigot *GUCY2D* gen mutasyonları da rol oynar (87).

2.3.2.2.6. Kuzey Carolina Maküler Distrofi

Kuzey Carolina'da geniş bir ailede tanımlanmıştır (88). Genellikle konjenital ya da infantil başlangıçlıdır ve OD kalıtılır (89). Fundus muayenesinde başlangıçta makulada sarı-beyaz druzen benzeri lezyonlar zamanla birleşir. Hastalık ilerledikçe toksoplazmozis skarına benzer görünüm oluşabilir (22). *DHS6S1* geni klinik ile ilişkili olarak tanımlanmıştır, tam penetrans ve değişken ekspresivite gözlenir.

2.3.2.2.7. Okkült (Gizli) Maküler Distrofi

Merkezi görmede progresif kayıp ve santral skotomla giden bu hastalıkta fundus muayenesi ve FAF ile belirgin bir bulgu yokken OKT'de merkezde elipsoid bant kaybı görülür (22). OD kalıtılır ve *RP1L1* gen mutasyonları sorumludur (90).

2.3.2.3. Koroidal Distrofiler

2.3.2.3.1. Koroideremi

Koroideremi (CHM) X'e bağlı kalıtım gösteren bir retinal distrofi alt grubu olup fotoreseptörler, RPE ve koryokapillarisin ilerleyici dejenerasyonu ile karakterizedir (91). Etkilenen erkeklerde ilk semptom genellikle ergenlikten önce başlayan karanlıkta görmede azalma ve periferik görme kaybı iken 40'lı yaşlara kadar santral görme korunur, 50-70 yaşlarında santral görme de etkilenir (92). Fundus değişiklikleri genellikle ikinci dekattan önce başlar ve ilk bulgu midperiferal retina ile arka kutupta retina pigmentasyonudur. Heterozigot mutasyona sahip kadınlarda genellikle görme korunmuştur, ERG'de güçlükle saptanan değişiklikler olabilir. Bununla birlikte bazı alanlarda fotoreseptör, RPE atrofisi, koryokapillaris kaybı veya erkeklerdeki gibi yaygın koroidal atrofi gözlenebilir ve bu durumlardan X kromozomunun rastgele inaktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (93). *CHM* genindeki mutasyonlar hastalıktan sorumludur (94). Tespit edilen mutasyonların yaklaşık %75'ini nokta mutasyonları, küçük delesyon (del) ve duplikasyonlar (dup); %25'ini büyük del/dup'lar oluşturmaktadır. Beraberinde diğer sistem ve organlarda tutulum olan olgularda Xq21 bölgesini içeren ardışık gen delesyonları bildirilmiştir (92,95–98).

2.3.2.3.2. Bietti Kristalin Distrofisi

OR kalıtılır ve 4q35'te bulunan ve sitokrom P450 ailesinin bir alt ünitesini kodlayan *CYP4V2* geninin biallelik mutasyonları nedeniyle oluşur (99,100). Hastalıktan sorumlu mekanizmanın lipid bağlanması, uzaması (elongasyonu) veya desatürasyonundaki yetersizlik nedeniyle oluşan anormal lipid metabolizması olduğu düşünülmektedir (101). Hayatın 2.-4. dekatlarında gece görme güçlüğü, görmede azalma ve görme alanında daralma ile kendini gösteren hastalık progresif seyirlidir (102). Fundus görüntülemede retinanın iç ve dış katmanları ile koroid tabakasında fundus boyunca dağılım gösteren lipid içerikli küçük, refraktil kristalin depolanmaları gözlenir, bu depolanmalar zamanla solar ve yerini atrofiye bırakır. Olgularda kornea ve lens üzerinde de bu depolanmalar gözlenebilir (22).

2.3.2.3.3. Girat Atrofi

Girat atrofi mitokondriyal bir enzim olan ornitin aminotransferazın eksikliğine bağlı plazma ornitin düzeylerinin yüksekliği ile karakterize OR kalıtılan koryoretinal distrofidir (103). İlk semptomlar gece görmede azalma, miyopi ve periferik görme alanında daralmadır ve birinci dekatta başlar (104). Ayrıca astigmatizm ve posterior subkapsüler katarakt da eşlik edebilir ve 4.-5. dekatta santral görme kaybı gözlenir (105). Epilepsi, bilişsel gerilik gibi merkezi sinir sistemi ve tip 2 kas liflerinde atrofi ve tübüler birikim gibi periferik sinir sistemi tutulumu da görülebilir (106,107). Hastalıktan *OAT* gen mutasyonları sorumludur (22). Arjinin kısıtlı diyet ve B6 vitamini takviyesi, plazma ortinitin seviyelerinde düşmeye ve koryoretinal dejenerasyonu yavaşlatmaya yardımcı olabilir. Tedaviye yanıtın farklı mutasyonlara göre değiştiği öngörülmektedir (103).

2.3.2.4. X'e Bağlı Retinoskizis

X'e bağlı retinoskizis (OMIM:312700, XLRS1) retinanın dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarının ayrılmasıyla karakterize bir hastalıktır (108). Dünya genelinde 1/5000-1/20.000 prevalansa sahiptir ve genellikle 5-10 yaşlarındaki erkek çocuklarda okuma güçlüğü ile bulgu verir (109). Olguların çoğunda klinik bulgularda ilerleme minimaldir. Bununla birlikte retinada ayrılma, vitreus hemorajisi gibi sekonder komplikasyonlar nedeniyle prognoz aile içinde bile değişkenlik gösterir (110). Fundus görüntülemesinde karakteristik bulgu foveal şizistir (ayrılma) ve şizis kaviteleri yıldızsı görünüme neden olur (111). ERG'de b dalgası amplitüdü azalmış, negatif a dalgası ise nispeten korunmuştur ve bu bulgu "elektronegatif ERG" olarak adlandırılır (112). OKT ile intraretinal kistik boşluklar görüntülenirken FAF ile RPE'deki değişiklikler ve hastalığın şiddeti değerlendirilir (113). XLRS1 Xp22.13'te bulunan ve retinoscihisin proteinini kodlayan *RS1* genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (22). Penetrans tama yakındır ve değişken ekspresivite gözlenir (114). Heterozigot kadınlarda genellikle klinik bulgu gözlenmez (112). Bununla birlikte heterozigot veya homozigot *RS1* mutasyonuna sahip, klinik ve ERG bulguları retinoskisiz ile uyumlu kadın olgular literatürde bildirilmiştir (115,116).

2.3.2.5. Sendromlarla Seyreden Retinal Distrofiler

Retinal bulguların yanında kardiyovasküler, renal, santral sinir sistemi, iskelet ve kulak gibi organ ya da sistemlerde tutulumların gözlendiği seksenden fazla sendrom ve 200'den fazla gen tanımlanmıştır. Bu sendromların büyük bir kısmı otozomal resesif kalıtılır ve yenidoğanın metabolik hastalıkları ile siliopatiler olmak üzere iki temel hastalık grubunun

içinde yer alır (117). Konjenital glikozilasyon defekti, nöronal seroid lipofussinozis, mukopolisakkoridozlar, peroksizomal hastalıklar gibi karbonhidrat, protein metabolizması, yağ asidi oksidasyonu ya da glikojen depolanmasındaki anormalliklerle giden durumlar yenidoğanın metabolik hastalıklarını oluşturur (118). Retinal distrofilerin eşlik ettiği başlıca siliopatiler Usher Sendromu, Alström Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu'dur (119).

2.3.2.5.1. Usher Sendromu

Usher Sendromu OR kalıtılan, işitme ve görme kaybı ile giden, denge kaybının da eşlik edebildiği bir grup hastalıktır (120). Usher sendromu Tip 1 (USH1), Tip 2 (USH2) ve Tip 3 (USH3) olmak üzere üç alt sınıfa ayrılmıştır, USH1 en şiddetli formudur (121). USH1 konjenital başlangıçlı şiddetli sensörinöral işitme kaybı ve infantil ya da çocukluk döneminde başlayan RP ile kendini gösterir. İşitme kaybı genellikle yenidoğan taramasında fark edilse de tespit edilemeyen olgularda kohlear implant takılana kadar konuşma gerçekleşemez. Yürüme gecikmiştir ve bu çocuklar denge gerektiren işlerde zorlanır (122). *MYO7A* (USH1B), *USH1C* (USH1C), *CDH23* (USH1D), *PCDH15* (USH1F), *USH1G* (USH1G) ve *CIB2* (USH1J) genleri USH1 ile ilişkilidir (123). En sık tanımlanan gen *MYO7A* olup genlerdeki mutasyonların büyük kısmını dizi analizi ile saptanan nokta mutasyonları ve küçük del/duplar oluşturur. Bununla birlikte *CDH23* ve *PCDH15* genlerinin sırasıyla yaklaşık %15 ve %25'inde büyük delesyon/duplikasyonlar gözlenir (122). USH2 şiddeti bireyler arasında değişkenlik gösteren konjenital bilateral işitme kaybı, genellikle geç adolesan ve erken erişkin dönemde başlayan RP ile seyreder. Vestibüler sistemde etkilenme olabilir ve genellikle asemptomatiktir (124). *USH2A* (USH2A), *ADGRV1* (USH2C) ve *WHRN* (USH2D) gen mutasyonları hastalıktan sorumludur (123). *CLRN1* ve *HARS1* gen mutasyonları ile ilişkili USH3'te sensörinöral işitme kaybı (SNİK) ve RP genellikle ikinci dekatta başlar, vestibüler etkilenme gözlenebilir (22).

2.3.2.5.2. Bardet-Biedl Sendromu

Bardet-Biedl Sendromu (BBS), OR kalıtılan ve temel bulguları retinal distrofi, santral obezite, postaksiyel polidaktili, genitoüriner anomaliler, öğrenme güçlüğü, renal anomaliler olan bir siliopatidir (125). Katarakt, strabismus gibi diğer göz bulguları, gastrointestinal, kas-iskelet, nörogelişimsel, orodental, dermatolojik anomaliler, işitme kaybı ve anosmi gibi birçok tutulum gözlenebilir (126). Retinal distrofi, penetransı en yüksek tutulumdur ve olguların tamamına yakınında gözlenir. Hastalarda tipik olarak ilk dekatta RP semptomları başlar, iki-üçüncü dekatta yasal körlük gelişir. Elektrofizyolojik çalışmalarda erken dönemde makulanın

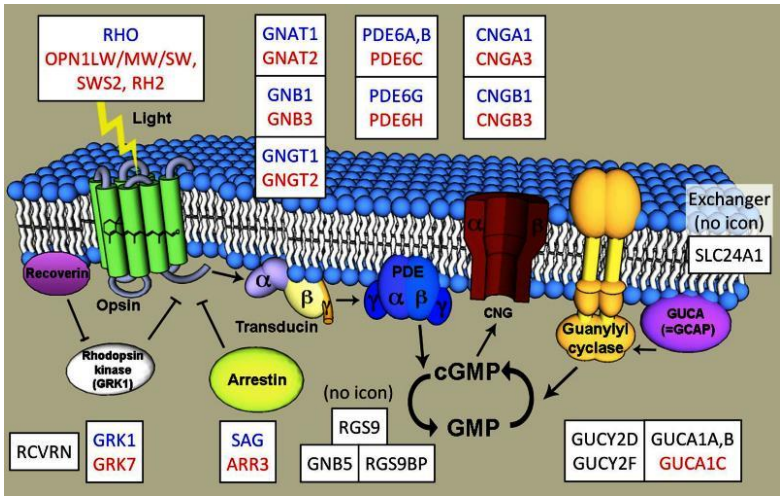
da etkilendiği rod-kon distrofi gözlenir (127). RetNet veri tabanında *ADIPOR1, ARL6, BBIP1, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BBS10, BBS12, C8orf37, CEP19, CEP290, IFT172, IFT27, INPP5E, KCNJ13, LZTFL1, MKKS, MKS1, NPHP1, SDCCAG8, TRIM32, TTC8* genleri yer almaktadır (52). Literatürde en sık *BBS1* (%23,4) ve *BBS10* (%14,5) gen mutasyonları bildirilmiştir (126).

2.3.2.5.3. Alström Sendromu

Alström Sendromu OR kalıtlan, kon-rod distrofi, obezite, bilateral SNİK, kardiyomiyopati, insülin direnci/tip 2 diabetes mellitus, hipogonadizm, kronik böbrek hastalığı gibi bulguların gözlendiği bir hastalıktır (22). Görme semptomları doğumda veya ilk on beş ayda başlayan nistagmus, fotofobi ve görme güçlüğüdür. Rod fonksiyonu başlangıçta korunsa da ilerleyen dönemlerde etkilenir (128). *ALMS1* gen mutasyonları ile ilişkilidir (22).

2.3.3. Kalıtsal Retinal Distrofilerin Genetiği

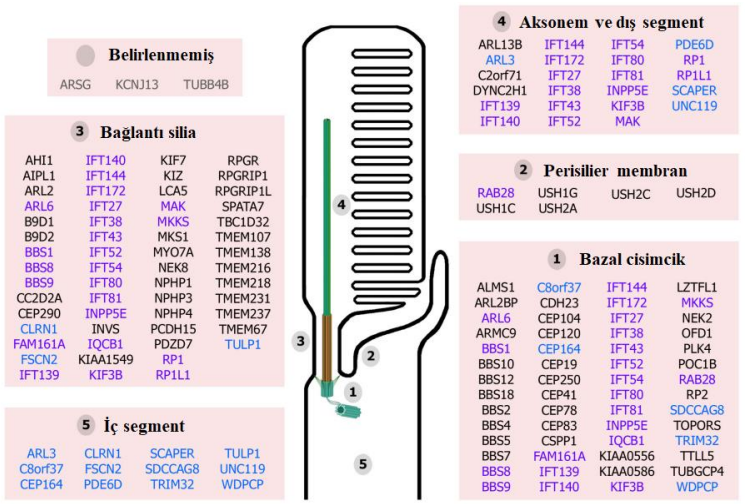
Genetik çeşitliliği en yüksek hastalık gruplarından biridir (129). Bu zamana kadar "Retinal Information Network" veri tabanında retinal distrofiler ile ilişkili 250'den fazla gen tanımlanmıştır (RetNet, https://sph.uth.edu/retnet/) (52). İlk tanımlanan genler bağlantı analizi ve cDNA klonlama yöntemleri ile bulunan *OAT, RHO* ve *CHM* genleridir. 1900'lü yıllar ve 2000'lerin başında yeni gen tespiti için bağlantı analizi kullanılırken yeni nesil dizileme gibi teknolojilerin geliştirilmesiyle kromozom pozisyonuna gerek kalmadan aday genlerin hızı bir şekilde keşfinin önü açılmıştır (130). Retinal distrofi ile ilişkili genler fototransdüksiyon, retinoik asit döngüsü, silia yapı ve fonksiyonu, hücre içi taşınma, retina gelişimi, 'RNA-splicing', lipid metabolizması, ekstrasellüler matriksin düzenlenmesi, fagositoz, oksidatif hasara karşı koruma, hücrede iyon konsantrasyonun ayarlanması gibi farklı fonksiyonlarda rol oynar (131,132). *RHO, OPN1SW, OPN1MW, OPN1LW, SAG, GRK1, GRK7, RCVRN, GNAT1, GNAT2, GNGT1, GNGT2, GNB1, RGS9, RGS16, PDE6A, PDE6B, PDE6C, PDE6D, PDE6G, PDE6H, GUCY2D, GUCY2F, GUCA1A, GUCA1B, SLC24A1, CNGA1, CNGA3, CNGB1, CNGB3* ve *CACNA1F* fototransdüksiyon kaskadında görev alır (**Şekil 6.**) (133,134). *RPE65, RLBP1, RDH5, RPGR, LRAT* genleri ise retinoik asit döngüsünde etkilidir (135).



Şekil 6. Vertebralılarda fototransdüksiyon kaskadının moleküler yapısı, genler beyaz kutu içinde belirtilmiş olup kırmızı renkle yazılanlar kon, mavi renkle yazılanlar rod, siyah yazılanlar her iki hücrede de eksprese ediliyor, no icon:Na^{+}/Ca^{+2}/K^{+} (134).

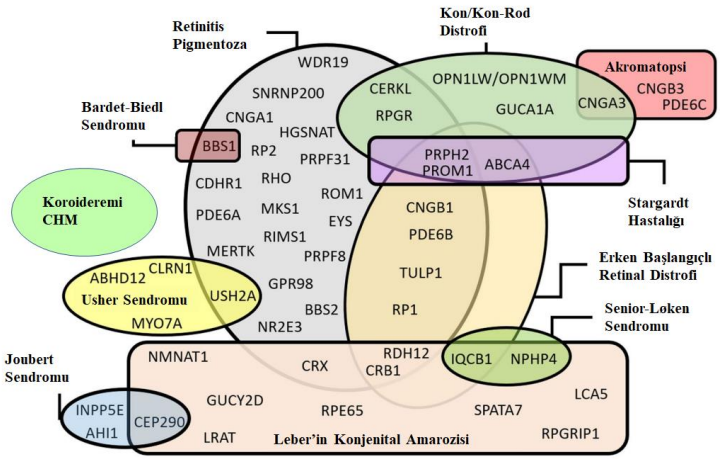
Fotoreseptörlerde bulunan silia, dış segment ve iç segment arasındaki bağlantıyı sağlar ve görme için gerekli olan fototransdüksiyon proteinlerinin iki yönlü taşınmasında görev alır (136). Bu zamana kadar retinal distrofiler ile ilişkili 100'den fazla silier gen tanımlanmıştır (**Şekil 7.**). RP'nin yaklaşık %40'ının, LKA'nın ise %25'inin silier genlerdeki mutasyonlardan kaynaklandığı bildirilmektedir (137). Retinal siliopati kavramı X'e bağlı kalıtılan RP ve Usher Sendromu tanısı alan olgularda anlamlı ölçüde sperm motilite azlığının fark edilmesiyle spermdeki flagellum ile fotoreseptörlerdeki bağlantı silianın benzer yapısının anlaşılması sonucu ortaya atılmıştır. Fotoreseptör silialarında çok sayıda gen ürününün bulunması bu organelin retinal hastalıklardaki önemini gösterse de bu proteinlerin bir kısmı diğer organlardaki silier yapılarda da bulunur (138). Bu nedenle silia yapı ve fonksiyonunu etkileyen gen mutasyonlarında retinal distrofiler izole ya da farklı sendromların bir parçası olarak ortaya çıkabilir (136). Bu durumdan genetik modifiye ediciler sorumlu tutulmaktadır. Bazal cisimcik, transisyon zonu, aksonem ve silier membran silianın farklı kısımları olup bu bölgelerde eksprese edilen genlerin farklı fonksiyonlara sahip olduğu ve mutasyonlarının farklı mekanizmalarla hastalığa yol açtığı bildirilmektedir (138). Bardet Biedl Sendromu ile ilişkili genlerin kodladığı BBS proteinleri siliar hücrelerin bazal cisimciği ve sentrozomlarında bulunur (139). Bağlantı siliası tarafından fotoreseptör dış ve iç segmenti arasındaki taşınmaya intraflageller transport (IFT) adı verilir (138). IFT gen mutasyonlarında ağırlıklı olarak perinatal mortaliteyle giden iskelet displazileri gözlense de retinal distrofilerin de eşlik ettiği ılımlı formlar ya da izole KRD olguları bildirilmiştir (139). Usher sendromu ile ilişkili genlerin kodladığı proteinler farklı fonksiyonlara sahip olup bir protein ağı oluşturur.

Bu ağ dış pleksiform tabakada da bulunur. Ağın iskelesini oluşturan harmonin ve whirlin proteinleri sinyalizasyonda rol oynar (138).



Şekil 7. Retinal siliopatilerle ilişkili proteinler ve bulunduğu yapılar. Silianın bir parçasına spesifik proteinler siyah; birden fazla kısmında bulunan proteinler mor, diğer hücresel elemanlarda da yer alan proteinler mavi ve konumu henüz aydınlatamayan proteinler gri renkle gösterilmiştir (137).

KRD'ler genotipik ve fenotipik çeşitliliğin en yüksek olduğu hastalıklardan biri olup aynı mutasyonda bile farklı alt tipler, kalıtım paternleri, başlangıç yaşı ve klinik şiddet, izole ya da sendromik formlar gözlenebilir (**Şekil 8.**). Bundan modifiye edicilerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. ODRP ile ilişkili *PRPF31* geninin promoter bölgesinin proksimalinde yer alan minisatellit tekrar elementleri (MSR1) ekspresyonunu düzenler. MSR1 dört kopya ise asemptomatik iken, üç kopya varlığında *PRPF31* ekspresyonu azalır ve hastalık oluşur (140).



Şekil 8. Genetik olarak örtüşen retinopatilerin şematik gösterimi, 1246 olgunun derlendiği Brezilya kohortundan alıntılanmıştır (141).

Kalıtım paterni OD, OR ya da XL gibi monogenik olsa da mitokondriyal ve digenik kalıtım da bildirilmektedir. *PRPH2* geni OD makuler distrofi ile ilişkiliyken *ROM1* geni ile birlikteliğinde digenik kalıtımlı RP gözlenir (142). Yapılan çalışmalarda %52'sinin OD, %23'ünün OR, %10'unun XL ve %15'inin kalıtımının bilinmediği belirtilmektedir (143). Bununla birlikte akraba evliliğinin yüksek olduğu popülasyonlarda OR kalıtım %64 gibi yüksek oranlarda da bildirilmektedir (44). *ABCA4, USH2A, PRPH2, RPGR* ve *RHO* farklı popülasyonlarda en çok bildirilen genlerdir (15,143). Tespit edilen mutasyonların büyük bir kısmını missense (aminoasit değişimine yol açan), nonsense (dur kodonu oluşumu), çerçeve kaymasına neden olan küçük delesyon veya insersiyonlar ya da splice (kesim) bölgesi gibi dizi analizi ile tespit edilen değişimler oluştursa da %2-%9'unun büyük delesyon/duplikasyonlar nedeniyle ortaya çıktığı bildirilmektedir (3,144,145). *BEST1, EYS, MERTK, USH2A* büyük delesyonların sık gözlendiği genlerdir (140).

2.3.4. Tanı Yöntemleri

2.3.4.1. Oftalmolojik Tanı Yöntemleri

KRD'lerin tanısı için görme keskinliği, görme alanı, renkli görme ve ayrıntılı fundus muayenesinin yanı sıra görme düzeyini etkileyecek diğer göz içi patolojilerin tespit edilmesi için ön segment muayenesi ve göz içi basınç ölçümü gibi ek değerlendirmeler de yapılmaktadır. Görme alanı değerlendirmesinde ağırlıklı olarak rod hücrelerinin etkilendiği grupta periferik kayıp ve buna bağlı tünel şeklinde görüş saptanırken, kon-rod distrofilerde ilk etkilenme parasentral bölgede gözlenir. Renkli görme rod baskın grupta nispeten korunurken kon baskın grupta etkilenmiştir ve akromatopsinin tanısında kullanılır (47). Fundus muayenesinde retina, makula, optik sinir ve retinal damarlar değerlendirilir. Tanıda ayrıca OKT, FAF gibi görüntüleme yöntemleri ve ERG, EOG gibi elektrofizyolojik yöntemler kullanılır.

OKT farklı yoğunluğa sahip dokulardaki ışık yansımasını kullanarak enine kesit sunar ve retinanın farklı tabakalarının görüntülenmesine olanak tanır (7). OKT'de RPE ve sinir lifi tabakası gibi yüksek reflektif alanlar parlak, vitreus ve subretinal sıvı gibi alanlar koyu, retinal tabakalar ve ödem gibi orta düzeyde reflektif alanlar ise gri gözlenir. Dış segment ve iç segment birleşimi elipsoid zon olarak adlandırılır ve bu yapının bozulması KRD'de önemli bir bulgu olup hücre ölümünün erken göstergesidir (22). OKT ayrıca progresyonun değerlendirilmesinde de kullanılır. RP'de başlangıçta dış retinal tabaklarda incelme

gözlenirken ilerleyen evrelerde foveal düzleşme saptanır. Kistoid makuler ödem ve epiretinal membran gibi komplikasyonlar da OKT ile tespit edilir (47).

FAF, fotoreseptörler ve RPE'deki fizyolojik ve patolojik floroforları görüntüleyerek fundusun metabolik profilini ortaya çıkarır. Birçok retinal distrofide lipofuscin birikimi olsun ya da olmasın fotoreseptör ve RPE dejenerasyonunun gösterilmesinde FAF kullanılır (146).

ERG, ışık ile uyarılmış retina tabakalarının elektriksel yanıtlarının ölçülerek retinal fonksiyonun değerlendirilmesine dayanır. Multifokal, tüm alan ve pattern ERG olmak üzere 3 tipe ayrılır. Tüm alan ERG total retina fonksiyonunu, pattern ERG santral retinal fonksiyonu ve multifokal ERG kon sistemini değerlendirir (22). Fotoreseptörlerin iç segmentinin hiperpolarizasyonundan kaynaklanan negatif dalga a dalgası, retinanın iç tabakalarındaki bipolar ve Müller hücrelerden kaynaklanan pozitif dalga ise b dalgası olarak isimlendirilir (147).

2.3.4.2. Genetik Tanı Yöntemleri

Oftalmolojik değerlendirmede kesin tanısı olmayan hastalarda moleküler tanının önemi giderek artmaktadır (148). 1953 yılında Watson ve Crick DNA'nın üç boyutlu yapısını keşfettikten sonra Sanger tarafından keşfedilen zincir sonlandırma tekniği ile DNA dizileme teknolojisinde büyük bir adım atılmıştır (149). Sanger yönteminde kullanılan dideoksiribonükleik asitler (ddNTP) DNA zincirinin uzamasında rol alan 3' hidroksil (OH) grubu içermez ve bir sonraki dNTP'nin 5' fosfatı ile bağ oluşturamaz. DNA uzama basamağı sırasında işaretlenmiş ddNTP'ler ile standart dNTP'ler zincire rasgele eklenir ve farklı uzunluklarda DNA zincirleri oluşur (150). Başlangıçta dizinin saptanması için radyoaktif işaretli bantlar jel elektroforezle görüntülenirken zamanla kapiller elektroforezin geliştirilmesi ve florometrik tespit yöntemine geçilmesiyle yöntem kullanım kolaylığı ve kesinlik kazanmıştır ve dizilemede yıllarca en yaygın teknoloji olarak kullanılmıştır (151). Sanger metodu tespit edilen bir değişimin doğrulanmasında altın standart olarak kullanılsa da genetik heterojen hastalıklarda ve büyük genlerin dizilenmesinde zaman ve maliyet açısından kısıtlıdır (130). KRD olgularında genetik ve fenotipik heterojenite, alt grupların birbiriyle örtüşmesi gibi nedenlerle genetik nedenin saptanması zor olsa da yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileriyle birlikte klinikle ilişkili genlerin, tüm ekzonların ya da tüm genomun incelenmesinin önü açılmıştır (152). Yüksek verim NGS'nin ayırıcı özelliğidir ve Sanger (birinci nesil) dizilemeden sonra geliştirilen kısa-okuma özellikli NGS teknolojisi ikinci nesil yöntem olarak adlandırılmaktadır (153). Bu teknolojiler sentez ile dizileme ve ligasyon ile

dizileme olarak iki genel kategoriye ayrılır. Sentez tabanlı yöntemler Sanger metodundan geliştirilse de burada ddNTP yerine geri dönüşümlü terminatörler kullanılır. Sanger yöntemine göre daha kısa okumaya, daha yüksek hata oranına sahip olmakla birlikte milyonlarca kısa DNA dizisinin eş zamanlı dizilenmesine (masif paralel sekanslama) olanak sağlar. Okuma sayısının artırılmasıyla hatalı okumaların önüne geçilse de homopolimer bölgeler gibi bazı dizilerin doğru okunması güçtür ve analiz sırasında bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Sentez bağımlı teknolojilerde dizilenecek DNA molekülleri milyonlarca kuyucuğa bölünür ya da katı bir platforma tutturulur. PCR ya da izotermal yöntemlerle çoğaltılan DNA örnekleri dizileme sırasında görüntülenebilir hale getirilir (154). İkinci nesil teknolojilerden Illumina™ ve Ion Torrent™ platfomlarında DNA fragmantasyonu, uç tamiri, adaptör ligasyonu, yüzeye tutturma ve 'in situ' amplifikasyon basamakları gerçekleştirilir. Milyonlarca kısa okuma paralel olarak gerçekleştirilse de bu parçaların daha sonra birleştirilmesi gerekmektedir ve bu durum yapısal varyantların ve tekrar bölgelerinin tespitinde kısıtlılığa yol açar. Ion Torrent™ platformunda emülsiyon PCR ile amplifikasyon gerçekleştirilir ve doğru nükleotidin (A, T, G, C) diziye eklenmesiyle ortaya çıkan pH değişimleriyle dizi tespit edilir. Illumina™ platformunda köprü amplifikasyon yöntemi kullanılır ve farklı floresan ile işaretli nükleotidler diziye doğru bir şekilde eklendikçe tespit edilir, bu modifiye nükleotidler geri dönüşümlü terminatörler olarak işlev görür (155). Pacific Biosciences™ ve Oxford Nanopore™ yöntemleri ise 10 kilobaza (kb) kadar uzun okumalar sağlayan üçüncü nesil dizileme teknolojileridir. Kütüphane hazırlama aşamasında hedeflenen DNA dizisi parçalanmaz (154). Yapısal varyantların ve tekrar bölgelerinin incelenmesine olanak sağlar. Başlangıçta ikinci nesil yöntemlere göre doğruluğu düşük olsa da bu yöntemler giderek geliştirilmektedir (153). NGS teknolojilerinin başarısı 1) 'bias' (yanlılık) olmadan gerçekleşen genom boyu analiz, 2) farklı popülasyonlardan tek nükleotid polimorfizm (SNP) frekansını gösteren veri tabanlarının geliştirilmesi, 3) güncel, standardize, basitleştirilmiş protokollerin varlığı, 4) güçlü biyoinformatik analiz ve 5) bütün bu verilerin toplanıp yorumlanarak kullanışlı hale getirilmesine bağlıdır (156).

NGS klinik ilişkili gen panelleri, hastalıkla ilişkili genlerin kodlayıcı bölgelerini dizileyen klinik ekzom dizileme (CES), genomun kodlayıcı bölgelerini dizileyen tüm ekzom dizileme (WES) ya da genomun tamamını inceleyen tüm genom dizileme (WGS) olarak farklı kullanım alanlarına sahiptir. Gen panellerinin avantajı az sayıda genomik bölgenin artmış derinlikte incelenmesi, bunun da mitokondriyal genomdaki heteroplazmi ya da nükleer genomdaki mozaisizm gibi durumların tespitine imkân tanımasıdır. Ayrıca az sayıda bölgenin

analiziyle çok sayıda olgu aynı anda çalışılabilir ve elde edilen küçük boyutta veri kolaylıkla saklanabilir, bu da klinik pratikte maliyet avantajı sunar (140). KRD tanısında hastalığın farklı alt grupları için hedefli gen panelleri geliştirilse de olguların %35'ine bu yöntemle tanı konulamadığı bildirilmektedir. Tanı oranının artması için en iyi yaklaşım hem sendromik hem de non-sendromik KRD genlerinin eş zamanlı analizini sağlayan tüm ekzom dizileme (WES) ya da tüm genom dizileme (WGS) gibi kapsamlı yöntemleri kullanmaktır (3).

2.3.4.3. Tüm Ekzom Dizi Analizinin Kalıtsal Retinal Distrofilerde Kullanımı

İnsan genomunun %1'ini protein kodlayan bölgeler oluşturmaktadır bununla birlikte hastalık ilişkili mutasyonların %85'i bu bölgelerde ya da kanonik 'spice' bölgelerinde bulunmaktadır (157). Bilinen genetik varyantların genetik hastalıkların küçük bir kısmını açıklıyor olması, geri kalan açıklanamayan nedenleri nadir genetik varyantların oluşturması nedeniyle Ng ve arkadaşları bütün protein kodlayan bölgelerin hedefli dizilenmesini gerçekleştirmek için ikinci nesil dizileme teknolojisi olan tüm ekzom dizi analizini (WES) uygulamış ve yayımlamıştır (158). Sekanslama gücünü protein kodlayan bölgelere yoğunlaştırma yaklaşımı bu bölgelerin yüksek kalite ve okuma derinliği ile analizine olanak tanır (130). WES ayrıca 'splice' bölgesi gibi ekzonlara yakın intronik bölgelerin de analiz edilmesine imkân sağlar (140). WES, KRD gibi büyük ölçüde monogenik kalıtıma sahip hastalıkların tanısında güvenilir ve hızlı bir yöntem olsa da genomun geri kalan %99'unda düşük kaplama sahip olması nedeniyle düzenleyici bölgelerdeki varyantların, büyük yapısal varyantların ve derin intronik varyantların tanısında kısıtlılığa sahiptir. Ayrıca hedef zenginleştirme sırasında zayıf primer bağlanmalarının olduğu bölgelerde yanlılığa yol açar. Bu gibi durumların üstesinden gelebilmek için WGS yöntemi uygun olsa da WES'in hızlı sonuç vermesi ve WGS tarafından incelenebilen intergenik ve intronik bölgelerin fonksiyonuna dair bilgi eksikliği WES'i hastaların genotipini belirlemede en iyi yöntem haline getirmektedir (130). WES'in resesif olgularda tanıya katkısı yüksek iken dominant olgularda çok sayıda heterozigot varyant arasından klinikle ilişkili olan değişimi saptamak güç olmaktadır ve tanı için büyük pedigrilerde segregasyon analizi gerekebilmektedir (159). Martín-Sánchez ve arkadaşları KRD tanısı için basamaklı sistemi kullanmış ve hastalara ilk olarak hedefli gen panelleri, ikinci olarak klinik ekzom dizileme (CES), üçüncü olarak WES analizi uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda popülasyon-spesifik gen panellerinin ilk basamakta kullanılabileceğini, WES'in çözümlenmeyen olgularda en kullanışlı yöntem olduğunu, panel ve WES arasında CES gibi bir ara basamağa gerek olmadığını, bununla birlikte aday gen keşfetme gibi bir amacı ve maliyet kısıtlılığı olmayan merkezlerde CES'in

tek test olarak uygun olabileceğini öne sürmüşlerdir (160). Bununla birlikte son yıllarda WES'in kalıtsal retinal distrofilerin tanısında klinik kullanımı giderek artmaktadır. Tanı oranı farklı serilerde %49-%71,8 olarak bildirilmektedir (3,6,12,44,161). Genetik nedeni tespit etmedeki yüksek oranın klinik özelliklerin daha iyi belirlenmesi, analiz sırasında aday genleri de kapsayacak iyi bir gen filtresinin oluşturulması ve daha iyi kalite parametreleriyle sağlandığı belirtilmektedir (3). Ayrıca sendromik olgularda ve akraba evliliğinin yoğun olduğu popülasyonlarda OR kalıtımın yüksekliği nedeniyle tanı oranı daha fazladır (12). Hedefli gen panelleri ve WES'in kısıtlılıkları nedeniyle kopya sayısı değişikliklerinin (CNV) tespitinde WGS, array ya da çoklu ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) tercih edilse de güncel biyoinformatik yaklaşımlarla WES'in bu varyantlarda başarısı gösterilmiştir (145).

WES klinik uygulamada genetik tanının tespitinde kullanılsa da hastalıkla ilişkili yeni gen keşfinde de önemli rol oynar (157). Son 10 yılda WES ile 40'tan fazla KRD ilişkili aday gen tespit edilmiştir ve yapılan popülasyon çalışmalarında olguların %3-4'ünde yeni KRD genlerinde varyant gözlendiği bildirilmektedir (13). *TTLL5, RDH11, CDHR1, SEMA6B, CEP78, CEP250, SCLT1* bu genlerden birkaçıdır (3,156,159).

2.3.5. Tedavi Seçenekleri

KRD'lerde kırma kusurlarının düzeltilmesi, katarakt varlığında cerrahi prosedürler, fotosensitivitesi olan olgular için turuncu/kırmızı renkli lens gibi destekleyici tedaviler yaşam kalitesini arttırır. Kistoid makula ödemi varlığında topikal ya da sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri kullanılabilir. Retinal protezler sinyallerin retinanın iç tabakalarına iletilmesini sağlar. FDA tarafından Argus II retinal protezi ileri evre retinitis pigmentoza olgularında onaylanmıştır ve diğer gruplar için çalışmalar devam etmektedir. Retinal ayrılma, koroidal efüzyon, implat dislokasyonu ve endoftalmit gibi komplikasyonlar gözlenebilir (47).

Gyrat atrofide plazma ortinitin seviyelerinin düşürülmesi için arjininden kısıtlı diyet ve piridoksin takviyesi, Refsum hastalığında fitanik asitten kısıtlı diyet ve plazmaferez, abetalipoproteinemide yüksek doz A ve E vitaminleri kullanılır. Retinitis pigmentozada ise yüksek doz A vitamini kullanımı ve E vitamini takviyesinden kaçınma önerilir. Retinal telenjiektaziler ve eksudatif retina dekolmanında fotokoagülasyon ya da kriyocerrahi uygulanır (22).

Yakın zamana kadar KRD'lerin kesin tedavisi olmadığı düşünülse de 2017 yılında *RPE65* ilişkili biallelik varyanta sahip olguların tedavisi için FDA tarafından voretigene

neparvovec-rzyl (Luxturna) gen terapisinin onaylanmasıyla bu inanç değişmiştir ve oküler hastalıklarda gen terapi çalışmaları giderek artmıştır (162). Retina kolay ulaşılabilirlik, kan-retina bariyeri gibi bir immünolojik bariyerinin varlığı, hücre popülasyonunun statikliğine bağlı olarak küçük miktarda terapinin yeterli olması gibi nedenlerle genetik manipülasyonlar için uygun bir hedeftir (47). Gen terapisinin başarısı vektör seçimine bağlıdır. İnsersiyonel mutagenez gelişimini engellemek için konak genomuna entegre olmayan, hücreye spesifik, büyük ya da sınırsız klonlama kapasitesine sahip, toksik etkisi bulunmayan, yüksek titrelerde ve saf bir şekilde üretilebilen vektörler tercih edilir. Patojen olmaması, immünolojik etkisinin minimum olması ve bölünmeyen hücrelerde de kullanılabilmesi nedeniyle en uygun vektör Adeno-asosiye viral (AAV) vektördür (163). AAV voretigene neparvovec-rzyl'de ve diğer birçok çalışmada kullanılan vektör olmakla birlikte taşıma kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle *USH2A, ABCA4* gibi büyük genler için uygun değildir. Bu genler için yüksek kapasiteli lentiviral vektörler uygun olsa da AAV kadar spesifik ve güvenli değildir (7). Ayrıca lentivirallerin bölünen hücrelerde etkili olması bir diğer kısıtlılıktır ve 9 kb'ye kadar genom taşıyan AAV5 vektörü üretilmiştir. Fonksiyon kazanımı ile hastalığa neden olan *RHO* geni gibi OD kalıtılan gen mutasyonlarında ise ribozim, antisense oligonükleotidler (ASO), siRNA gibi antisense inhibitörler ile gen susturma mekanizmasını kullanan çalışmalar mevcuttur. Kriptik 'splice' bölgesi oluşumuna neden olan mutasyonlarda anormal 'splice' yolağını baskılamak için kullanılan ASO için *CEP290* geni üzerinden çalışmalar yapılmaktadır. Bir diğer yaklaşım ise CRISPR/Cas9 sistemi ile hedeflenen bölgede çift zincir kırıklarının oluşması ve DNA tamir mekanizmalarının tetiklenmesiyle genomun düzenlenmesidir. *PDE6B* gen mutasyonlarında CRISPR/Cas9 çalışmaları vardır (163).

Britten-Jones ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede voretigene neparvovec-rzyl alan olguların bir yıllık izlemlerinde multi-luminens mobilite testinde (MLMT) kontrole göre anlamlı ölçüde düzelme olduğu belirtilmektedir. *MERTK, RS1, RPGR, CHM, CNGA3* genleri ile ilgili faz çalışmaları mevcuttur. Gen terapileri için subretinal enjeksiyonda göz kapağı ve oküler yüzey problemleri, intravitreal enjeksiyonlarda ise üveit ve oküler hipertansiyon en sık bildirilen yan etkilerdir (162). KRD'ler için RPE, fotoreseptör ya da iç retinal tabakaların yenilenmesi amacıyla erken faz kök hücre çalışmaları da bildirilmektedir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma retrospektif tanımlayıcı bir araştırmadır.

Aralık 2019 ile Haziran 2021 tarihleri arasında retinitis pigmentoza, Stargardt Hastalığı, kon distrofisi, pattern distrofi, X'e bağlı retinoskizis gibi izole ve Usher Sendromu gibi sendromik retinal distrofi alt gruplarından birinin ön tanısıyla polikliniğimize başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı.

Çalışma için belirlediğimiz dahil olma kriterleri:

1. Retinal distrofi ön tanısıyla genetik çalışma yapılmış hastalar ile
2. Pedigri analizinde risk altında olduğu görülen veya kalıtım paterninin gösterilebilmesi için moleküler analiz yapılan, indeks hastanın ailesine ait bireylerdir.

Çalışma için belirlediğimiz dışlama kriterleri:

1. Dosya kayıtları eksik olan ve
2. Genetik testi tamamlanmamış hastalardır.

3.2. Verilerin Toplanması

Tez araştırması için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/05/2022 tarihli 2022/18-01 numaralı kararıyla etik kurul onayı alındı (Ek-1).

Dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, ilk semptom, semptom başlama yaşı, mevcut semptomlar, göz ve göz dibi muayene bulguları, dismorfolojik muayene bulguları, semptom ve bulguların seyri, varsa fundus otofloresans (FAF), optik koherans tomografi (OKT) ve elektroretinografi (ERG) gibi oftalmolojik tetkikleri, mevcut tedavileri, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri ile genetik tetkik sonuçları Tıbbi Genetik arşiv dosyalarından, Hastane Tıbbi İstatistik ve Arşivi'nden ve Probel HBYS sisteminden toplandı. Toplanan veriler veri kayıt formuna (Ek-2) işlendi.

Elde edilen verilerden genotip fenotip bilgilerini içeren tablo ve grafikler oluşturuldu.

Olgularda dosya verilerinden elde edilen bilgiler ışığında yapılan genetik analizler için uygulanan yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

3.3. Genomik DNA İzolasyonu

Klinik değerlendirme ve genetik danışmanlık sonrasında tüm ekzom dizi analizi önerilen ve testi yaptırmayı kabul edip 'Tüm Ekzom ve/veya Genom Dizileme Testi için Aydınlatılmış Onam Formu'nu imzalayan tüm olgulardan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde (DEGEDEM) moleküler çalışmaların yapılabilmesi için toplam 4 ml EDTA'lı (Etilendiamin Tetraasetik Asit) tüpe periferik kan örneği alınır. Saflaştırılmış total genomik DNA elde edilmesi amacıyla her olgunun 200 µl kanından Qiacube® otomatize DNA izolasyon cihazı (Qiagen, Almanya) ve QIAamp® DNA Blood Mini kiti (Qiagen, Almanya) kullanılarak spin kolon DNA izolasyon tekniği ile DNA elde edilir. Üreticinin önerdiği protokoller uygulanmakta olup cihaz kan ve diğer solüsyonların eklenmesi sonrasında otomatize olarak çalışır.

DNA izolasyon basamakları sırasıyla şu aşamaları içerir;

1. 20 µl proteinaz K, 200 µl ligasyon buffer solüsyon ve 200 µl periferik kan 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne eklenir. 72 °C'de 10 dakika inkübasyonda bırakılır.

2. 200 µl etanol (%96-100) örneğe eklenir ve 15 saniye vortekslenir.

3. Karışım spin kolona aktarılır. Spin kolon temiz 2 ml toplama tüpüne konulur.

4. 6000xg'de 1 dakika santrifüj edilir. Filtrat atılır.

5. 500 µl 'Wash buffer 1' eklenir. Spin kolon yeni bir temiz 2 ml toplama tüpüne konulur.

6. 6000xg'de 1 dakika santrifüj edilir. Filtrat atılır.

7. 500 µl 'Wash buffer 2' eklenir. Spin kolon yeni bir temiz 2 ml toplama tüpüne konulur.

8. 20000xg'de 3 dakika santrifüj edilir. Filtrat atılır.

9. Spin kolon temiz 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne alınır. 100-200 µl 'Elution buffer' veya distile su eklenir. 1-5 dakika oda sıcaklığında bekletilir.

10. 6000xg'de 1 dakika santrifüj edilir. Spin kolonlar atılır.

11. Elde edilen DNA'lar saflıkları ve konsantrasyonları belirlendikten sonra, parafilmle ağızları kapatılarak DNA saklama kutularına konulup -20°C'de saklanır.

3.4. Spektrofotometre ile DNA Konsantrasyon ve Saflığının Belirlenmesi

İzole edilen DNA'ların konsantrasyon ve saflık ölçümünde NanoDrop ND1000® Spektrofotometre cihazı (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılır. Spektrofotometrik ölçüm; DNA, RNA ve protein gibi maddelerin içinde bulundukları sıvı solüsyondan geçirilen belirli spektrumlardaki ışığı kimyasal yapılarına ve konsantrasyonlarına paralel olarak absorbe (A) etmesi prensibine dayandırılır.

Nükleik asitler 260 nm'de ve proteinler 280 nm'de ışığı maksimum absorbe ettiği için DNA saflığının hesaplanmasında A260/A280 oranı kullanılır. DNA materyalinin A260/A280 oranının 1,8-2,0 arasında olması ve konsantrasyonunun ise en az 40 ng/µl olması hedeflenir. Saflığı 1,8'den daha az olan örnekler protein kontaminasyonunu; 2,0'dan daha yüksek olanlar ise RNA miktarının fazla olduğunu gösterir. Saflık ve konsantrasyonları hedefe ulaşmayan örneklerde izolasyon tekrarlanır. Bu kriterlere uyan DNA'lar alikotlanarak -20 °C'de arşivlenir.

3.5. Tüm Ekzom Dizileme (WES)

Ekzom genomik bölgenin %1-2'lik kısmını oluştursa da Mendeliyen hastalıkların büyük çoğunluğu bu bölgelerde oluşan varyantlar nedeniyle oluşmaktadır. WES bu bölgelerin analizini sağlayan bir dizileme teknolojisidir. Ekzom dizilemede DNA rasgele kesilip kütüphane oluşturulur, oluşturulan kütüphane problarla hibridize edilerek çoğaltılır, dizileme işlemi gerçekleştirilir ve biyoinformatik süreçlerle varyantlar ortaya çıkarılır.

Tüm ekzom analizi verileri değerlendirilirken temel olarak iki kalite parametresi kullanılmaktadır. Kaplam; hedef bölgenin yüzde kaçının okunduğunu ifade ederken, derinlik; belirli bir bölgenin toplamda kaç defa okunduğunu gösterir.

Yapılan çalışmada 'Twist Human Comprehensive Exome' kiti üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanıldı. Kullanılan kit yeni nesil sekanslama teknolojileri içerisinde hedef yakalama ve zenginleştirme ('target capture and enrichment') prensibi ile çalışmaktadır. Bu yöntemde biotinile edilmiş problar hedef bölgeyle hibridize edildikten sonra streptavidin boncuklar kullanılarak yakalanır ve hedef bölge manyetik alan ile hedef dışı bölgelerden ayrıştırılarak çoğaltılır. Reaksiyon basamakları sırasında kütüphane hazırlanması için kullanılan materyaller (**Tablo 1.**) ve ekipmanlar (**Tablo 2.**) aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 1. WES için kullanılan materyaller

Malzeme	**Marka**
Target Capture NGS kit	Twist Bioscience™ Twist Human Comprehensive Exome
DNA Pürifikasyonu için Manyetik Boncuklar	Beckman Coulter™ AMPure XP for PCR Purification
Kütüphane Amplifikasyon Kiti	Roche™ KAPA HiFi HotStart Library Amplification Kit
NGS Reaksiyon Kartuşu	Illumina™ NextSeq 500 High Output Kit v2.5
Etanol	MERCK™ Ethanol
Nükleaz İçermeyen Su	MERCK™ Nuclease free water

Tablo 2. WES için kullanılan ekipmanlar

Ekipman	**Marka**
Dizileme Cihazı	Illumina NextSeq 500
PCR Cihazı	Bio-Rad™ T100 Thermal Cycler
Spektrofotometre	Thermo Fisher Scientific™ NanoDrop ND1000® Spectrophotometer
Santrifüj	Eppendorf™ 5425/5424R
Vorteks	IKA™ Vortex
Termal Çalkalayıcı	BIOSAN™ TS-100 Thermo-Shaker
Mikropipet Setleri	Eppendorf™
Manyetik Stand	DynaMag™ -2 Magnet
0.2 ml, 1.5 ml, 2 ml PCR tüpleri	Eppendorf™

Kütüphane hazırlığı, biyoinformatik aşamaları ve klinik analizler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde (DEGEDEM) uygulandı.

3.5.1. Tüm Ekzom Dizileme Islak Laboratuvar Aşamaları

Olgulardan elde edilen A260/A280 oranı 1,8-2,0 saflığında ve en az 40 ng/µl konsantrasyona sahip DNA örneği tüm ekzom dizileme çalışması için kullanıldı. Tüm ekzom dizilemenin laboratuvar aşamaları özetle 5 teknik aşama içermektedir. Bunlar sırasıyla; hibridizasyon için kütüphanelerin hazırlanması, (fragmentasyon, açık uç onarımı, A ucu takılması, adaptör ligasyonu, indeks ile işaretleme), 'Capture' probları ile kütüphanenin hibridizasyonu, hibridize olan 'target' bölgelerin streptavidin boncuk ile izolasyonu, post-capture PCR amplifikasyonu ve pürifikasyonu, sekanslanma basamaklarıdır.

Tüm ekzom dizileme sırasından uygulanan reaksiyon basamakları sırasıyla aşağıda belirtilmiştir:

DNA Fragmantasyonu: DNA fragmantaz enzimi ile 37°C'de inkübe edilerek 150-250 baz çifti (bç) uzunluğunda DNA fragmanları elde edildi.

Pürifikasyon*: Pürifikasyon işlemi manyetik boncuklar (Magnetik bead) ile yapıldı. Manyetik boncuk çözeltisi önce 30 dakika oda sıcaklığına bekletildi. İki mililitrelik konik dipli tüplere her örnek için eklenen DNA volümünün 1,8 katı manyetik boncuk dağıtıldı. Üzerine fragmantasyon basamağı sonrası elde edilen DNA ürünleri eklendi. Vorteks ve spin yöntemleri ile homojenizasyon sağlandı. Manyetik boncukların DNA'ya bağlanmasını sağlamak amacıyla 5 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Ardından tüpler manyetik standa yerleştirilip, sıvı şeffaf olduğunda süpernatant kısım pipetle atıldı. Tüpler manyetik stand üzerindeyken her tüpe 500 µL Etanol (%80) ilave edildi. Otuz saniye bekleme sonrası alkol pipetaj ile uzaklaştırıldı. Bu işlem 2 kez tekrarlandı. Kalan alkolü temizlemek için örneklere spin yapıldı ve 10 µL pipetle kalan alkol temizlendi. Alkol tamamen buharlaşıncaya kadar beklendi. Tüpler stand üzerindeyken nükleaz içermeyen su eklendi ardından stanttan alındı. Vorteks ve spin sonrası 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Tüpler standa tekrar yerleştirilip, şeffaflaşınca stanttan çıkarmadan süpernatant yeni tüplere alındı ve sonraki aşamalar için kullanıldı. DNA üzerine uygulanan tüm işlemlerin arasında pürifikasyon tekrarlandı (*).

DNA ucu onarımı (End repair): Test kitinde bulunan 'End Repair Mix' üzerine bir önceki basamakta elde edilen DNA ürünü eklenerek 20°C'de 30 dakika inkübe edildi.

*Pürifikasyon adımı tekrarlandı.

A ucu takılması (A-tailing): Bu adımda DNA fragment uç adenilasyonu amacıyla test kitinde bulunan A-tailing tüplerinin üzerine bir önceki pürifikasyon basamağından elde edilen DNA ürünü eklendi. Örnekler 30°C'de 30 dakika inkübe edildi.

*Pürifikasyon adımı tekrarlandı.

Adaptör Ligasyonu: Bir önceki pürifikasyondan elde edilen süpernatant ligasyon tüplerine eklendi. Üzerine kitin içerisinde bulunan adaptör eklendi. 15 dakika 20°C'de inkübe edildi. Ardından USER enzimi eklendi ve 37°C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

*Pürifikasyon adımı tekrarlandı.

İndeks ile İşaretleme: Dual indeks (ikili indeks) seti kullanıldı. İndeksler aynı anda birden fazla örneğin tek bir tüpte birleştirilmesi ve eş zamanlı sekanslanmasını sağlayan primer dizileridir. Çalışmada i5 ve i7 olarak adlandırılan evrensel dual indeks sistemi kullanılmıştır. Bir önceki adımdan elde edilen DNA ürünü, 'KAPA Library Amplification Mix' ve indeks primerleri ile reaksiyon karışımı oluşturulup PCR cihazına yüklendi ve kit kullanım kılavuzunda önerilen PCR protokol basamakları uygulandı.

*Pürifikasyon adımı tekrarlandı.

Prob Hibridizasyonu: Kitin içerisinde bulunan Blok miks, Hibridizasyon miks ve 'Target Capture' probları ile hibridizasyon reaksiyon çözeltisi hazırlandı. Örnekler 16 saat 65°C'de inkübe edildi.

Streptavidin boncuk ile hedef kütüphanenin seçilmesi: Hibridizasyon basamağından sonra elde edilen örnekler streptavidin boncuklar ve kitin içerisinde bulunan yıkama çözeltileri ile seri yıkama işleminden geçirildi. Elde edilen DNA ürünü hedef kütüphaneyi oluşturmaktadır.

Hedef kütüphanenin amplifikasyonu: Elde edilen hedef kütüphane universal PCR primerleri ile amplifiye edildi. Son kez pürifikasyon adımı tekrarlandı. Yürütme öncesi hedef bölgeleri seçilmiş, indekslenmiş kütüphanenin konsantrasyon kontrolü yapıldı.

Illumina Cihazı ile Yeni Nesil Dizileme: Kütüphane hazırlama kiti ile elde edilen indekslenmiş örnekler tek bir tüpte birleştirildikten sonra Illumina™ NextSeq500 cihazı kartuşuna yüklendi. Reaksiyon kartuşu ve akış hücresi (flow cell) cihaza yerleştirildi. Cihazdan elde edilen veri, "FASTQ" formatında alındı.

3.5.2. Tüm Ekzom Dizileme Biyoinformatik Analizi

Tüm ekzom dizileme sonucunda elde edilmiş 'FASTQ' formatındaki ham veriler referans genoma (GRch37hg19) hizalama, sıralama, varyant çağırma (variant calling), güvenilirlik skorlaması ve varyant anotasyonu aşamalarından geçirildi. Bu aşamalarda SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu kullanıldı (164). Hizalama ve sıralama için Burrows-Wheeler-Aligner programı, varyant çağırma (variant calling) için optimize edilmiş haplotip temelli FreeBayes programı kullanıldı. Varyantların güvenirlik değerlendirmeleri primer ve sekonder kaplam eşiği, alternatif/allel oranı eşiği, iplikçik bias değeri eşiği ve heterozigot varyantlar için her iki iplikçikteki alternatif/allel oranı parametreleri baz alındı. Güvenirlik değerlendirmesi sonucunda varyantlar tüm parametrelerden geçtiğinde yüksek güvenilirlik,

bir veya daha fazla parametreden geçtiğinde düşük güvenilirlik, primer kaplam eşiğini geçemediğinde ise yetersiz güvenirlik etiketi ile sınıflandırıldı. Yetersiz etiketi alan varyantlar değerlendirilmeye alınmadı. Biyoinformatik işlemler sonucunda 'VCF' veri formatı elde edildi.

3.5.3. Tüm Ekzom Dizileme Verilerinin Klinik Analizi

Saptanan varyantların patojenisite sınıflandırmasında 2015 yılında yayınlanan Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Derneği'nin (ACMG) güncel kılavuzu esas alınmıştır (165). Bu kılavuza göre varyantlar sırasıyla benign, muhtemel benign, klinik önemi belirsiz, muhtemel patojenik ve patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre varyantın patojenite değerlendirilmesinde kullanılması önerilen veriler şu şekildedir:

• Varyantın tipi (anlamsız, yanlış anlamlı, dur kodonu oluşturan, çerçeve kayması vb.)

• Varsa daha önce bildirilmiş aynı aminoasit değişiminin patojenitesi,

• Varsa daha önce bildirilmiş aynı kodon değişikliğinin patojenitesi,

• "de novo" olup olmaması veya ailede hastalık ve varyantın segregasyonu,

• Bilinen fonksiyonel çalışmasının olup olmaması,

• Toplum frekansı ve merkez içi frekansı,

• Varsa eski vaka-kontrol çalışmalarındaki frekansları,

• Protein üzerinde mutasyonel "hotspot" (sıcak nokta)'da yer alıp almaması,

• Biallelik olup olmaması,

• Protein uzunluğu üzerindeki etkisi,

• "in silico" analiz verileri (REVEL, MetaLR, SIFT, PolyPhen, MutationTaster, ADA ve RF skoru)

• Uluslararası veri tabanlarındaki veriler

Patojenisite sınıflandırması için SEQ platformuna ek olarak Amerikan Ulusal Biyoteknoloji Enstitüsü'ne ait ClinVar veri tabanı, Varsome (Saphetor, İsviçre), Franklin (Genoox, ABD), VarSeak (JSI, Almanya), NGS Cloud (Pairend, Türkiye) analiz platformları kullanıldı. Analiz edilen varyantlara ait genlerin klinik açıdan yorumlanması için OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man®) ve RetNet ['Retinal Information Network' (Retinal

Bilgi Ağı)] veri tabanları ile hastaların klinik bulguları ile ilişkili 'Human Phenotype Ontology (HPO)' terimleri kullanıldı.

Analiz sırasında;

- Popülasyon Veri Bankaları (Merkez içi, GnomAD, ESP, ExAC, 1000 Genomes) ve Gen-Hastalık İlişkisi Veri Tabanlarında (HGMD, OMIM, ClinVar, v.b.) %1'in üstünde frekansa sahip varyantlar
- Sinonim ve intronik varyantlar ile kanonik 'splice' bölge olmayan (+/- 10bç) varyantlar dışlandı.

  Filtrelenen varyantlar arasından sırasıyla;
- Patojenik, muhtemel patojenik varyantlar
- Olgular için girilen HPO terimleri ile ilişkili genlerdeki varyantlar
- ClinVar veri tabanında en az bir patojenik bildirimi olan varyantlar
- Yıkıcı (dur kodonu oluşumu, dur kodonu/başlangıç kodon kaybı, splice bölgesi, çerçeve içi delesyon/insersiyonlar, çerçeve kayması) varyantlar
- OMIM veri tabanında hastalıkla ilişkilendirilmiş genlerde bulunan varyantlar incelendi.

Ayrıca RetNet, PanelApp (NHS, İngiltere) ve literatürde kalıtsal retinal hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilen genler dikkate alınarak oluşturulan gen seti filtresindeki varyantlar incelendi. Oluşturulan gen setindeki genlerin listesi **Tablo 3.**'te gösterilmiştir. Bu basamakta hipomorfik allellerin analiz sırasında atlanmasını engellemek için ek filtre kullanılmadı.

Değerlendirme sonucu kalıtsal retinal distrofilerle ilişkili olabileceği düşünülen patojenik/muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen ekzonik ve +/- 10 bç intronik varyantlar olgular için oluşturulan tablolara eklendi.

3.6. Klinik ile İlişkili Varyantların Sanger Yöntemi ile Doğrulanması

WES analizi sonucunda olguların kliniği ile ilişkili olduğu düşünülen varyantları doğrulamak ve ulaşılabilen birinci derece yakınlarını taramak amacıyla Sanger yöntemi kullanıldı. Hedef varyantlar için primer çiftleri NCBI Primer Design programı kullanılarak tasarlandı. Sanger işleminde sırasıyla;

PCR ile hedef bölgenin çoğaltılması: Başlangıç DNA konsantrasyonu 80-100 ng/µL ve volüm 20 µL olacak şekilde Taq polimeraz (Roche, ABD), iki yönlü primerler, DMSO

(Dimetil sülfoksit), $MgCl_2$, dNTP, DNA ve su ile reaksiyon karışımı hazırlandı. PCR işlemi ile hedeflenen bölge amplifikasyonu gerçekleştirildi.

PCR ürününün jel elektroforez ile görüntülenmesi: PCR başarısını ve oluşan ürün miktarını öngörebilmek için, ürün %2'lik agaroz jele yüklenip 120 mV'ta yürütüldü. UV Transilluminator ile görüntülendi.

Eşleşmeyen primer ve nükleotidlerin uzaklaştırılması: PCR ürünü, Exo SAP PCR Clean Up kit (Applied Biosystems™) ile muamele edildi. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda reaksiyon gerçekleştirildi.

Dizileme: Tek zincirli dizilerden arındırılmış ürün, BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems™, Thermo Fisher Scientific, ABD) ve tek yönlü primer (F ya da R) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda reaksiyon gerçekleştirildi.

Pürifikasyon: Sekans reaksiyonu sonrası floresan boya, primer, enzim, dNTP gibi dizilenecek verinin kalite ve sinyalizasyonunu bozacak artıklar Zymo Research DNA sequencing clean up kit (Zymo Research) spin kolon yöntemi ile uzaklaştırıldı.

Kapiller elektroforezde yürütme: Saflaştırılmış son ürün Applied Biosystems™ 3130 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, ABD) kapiller elektroforezinde yürütüldü.

Analiz: Elde edilen dizi verisi CLC Genomics Workbench (QIAGEN, Almanya) programı kullanılarak analiz edildi.

Tablo 3. Kalıtsal retinal distrofi gen listesi

ABCA4	BBIP1	CEP78	CSPP1	FBLN5	HCCS	KLHL7	MYOC	PAX6	PROM1	RP2	SYTL4	UBAP1L
ABCC6	BBS1	CERKL	CTNNA1	FDFT1	HGSNAT	LAMA1	NAALADL1	PCARE	PROS1	RP9	TCTN1	UNC119
ABHD12	BBS10	CFAP410	CTNNB1	FLVCR1	HK1	LCA5	NBAS	PCDH15	PRPF3	RPE65	TCTN2	USH1C
ACBD5	BBS12	CFAP418	CTSD	FOXC1	HMCN1	LRAT	NDP	PCYT1A	PRPF31	RPGR	TCTN3	USH1G
ACO2	BBS2	CFB	CUBN	FOXE3	HMX1	LRMDA	NDRG4	PDAP1	PRPF4	RPGRIP1	TEAD1	USH2A
ADAM9	BBS4	CFH	CWC27	FOXI2	HTRA1	LRP2	NEK2	PDE6A	PRPF6	RPGRIP1L	TEX28	VAX1
ADAMTS18	BBS5	CHM	CYP1B1	FRAS1	IDH3A	LRP5	NEUROD1	PDE6B	PRPF8	RS1	TIMM8A	VAX2
ADGRA3	BBS7	CIB2	CYP27A1	FREM1	IDH3B	LZTFL1	NMNAT1	PDE6C	PRPH2	RTN4IP1	TIMP3	VCAN
ADGRV1	BBS9	CLCC1	CYP2R1	FREM2	IFT140	MAK	NPHP1	PDE6G	PRPS1	SAG	TLCD3B	VPS13B
ADIPOR1	BCOR	CLN3	CYP4V2	FSCN2	IFT172	MAPKAPK3	NPHP3	PDE6H	PRTFDC1	SAMD11	TMED7	VSX1
AFG3L2	BEST1	CLN5	DHDDS	FUT5	IFT27	MECR	NPHP4	PDZD7	RAB28	SCAPER	TMEM126A	VSX2
AGBL5	BMP4	CLN6	DHX32	FZD4	IFT81	MERTK	NR1D1	PEX1	RAX	SCLT1	TMEM216	WASF3
AHI1	C1QTNF5	CLN8	DHX38	GARIN4	IKBKG	MFN2	NR2E3	PEX2	RAX2	SDCCAG8	TMEM237	WDPCP
AHR	C2	CLRN1	DMD	GDF6	IMPDH1	MFRP	NR2F1	PEX7	RB1	SEMA4A	TMEM67	WDR19
AIPL1	C3	CLUAP1	DRAM2	GNAT1	IMPG1	MFSD8	NRL	PGK1	RBP3	SEMA6B	TOPORS	WFS1
AIRE	CA4	CNGA1	DSCAML1	GNAT2	IMPG2	MIEF1	NUMB	PHYH	RBP4	SLC24A1	TPP1	WHRN
ALMS1	CABP4	CNGA3	DTHD1	GNB3	INPP5E	MIR204	NYX	PITPNM3	RCBTB1	SLC24A5	TREX1	WT1
AMN	CACNA1F	CNGB1	DYNC2H1	GNPTAB	INVS	MKKS	OAT	PITX2	RD3	SLC25A46	TRIM32	ZNF408
ARHGEF18	CACNA2D4	CNGB3	DYNC2I2	GNPTG	IQCB1	MKS1	OCA2	PITX3	RDH11	SLC37A3	TRNT1	ZNF423
ARL13B	CAPN5	CNNM4	EFEMP1	GP1BA	IRX5	MT-ATP6	OFD1	PLA2G5	RDH12	SLC38A8	TRPM1	ZNF513
ARL2BP	CC2D2A	COL11A1	ELOVL1	GPR143	ITIH2	MT-ND1	OPA1	PLD4	RDH5	SLC45A2	TSPAN12	
ARL3	CCT2	COL11A2	ELOVL4	GPR179	ITM2B	MT-ND4	OPA3	PLK4	REEP6	SLC4A7	TTC21B	
ARL6	CCZ1B	COL18A1	EMC1	GPR45	JAG1	MT-ND6	OPN1LW	PNPLA6	RGR	SLC7A14	TTC8	
ARMS2	CDH23	COL2A1	ENSA	GRIP1	KCNJ13	MTRFR	OPN1MW	POC1B	RGS9	SMOC1	TTLL5	
ARSG	CDH3	COL4A1	EP300	GRK1	KCNV2	MT-TH	OPN1SW	POC5	RGS9BP	SNRNP200	TTPA	
ASRGL1	CDHR1	COL9A1	ERCC6	GRM6	KCTD7	MT-TL1	OR2M7	PODNL1	RHO	SOX2	TUB	
ATF6	CEP164	COL9A2	ERCC8	GRN	KIAA1549	MTTP	OTOGL	POMGNT1	RIMS1	SPATA7	TUBGCP4	
ATOH7	CEP19	CPLANE1	ESPN	GUCA1A	KIF11	MT-TP	OTX2	POMZP3	RLBP1	SPG7	TUBGCP6	
ATP13A2	CEP250	CRB1	EXOSC2	GUCA1B	KIF3B	MT-TS2	P3H2	PPT1	ROM1	SPP2	TULP1	
ATXN7	CEP290	CROCC	EYS	GUCY2D	KIF7	MVK	PANK2	PRCD	RP1	SRD5A3	TYR	
B3GLCT	CEP41	CRX	FAM161A	HARS1	KIZ	MYO7A	PAX2	PRDM13	RP1L1	STRA6	TYRP1	

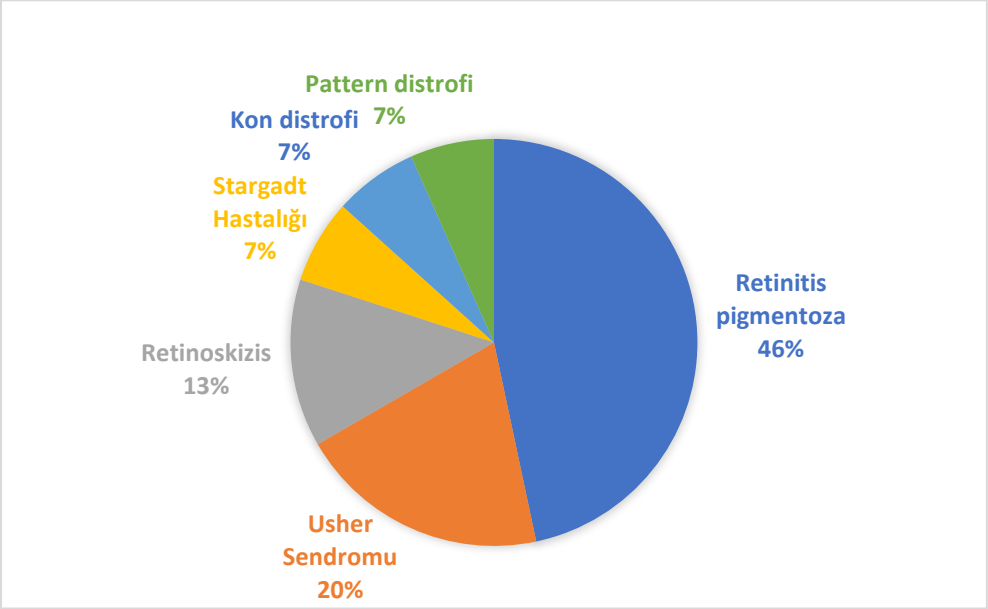
4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda değerlendirilen 15 indeks olgu ve bu indeks olgular ile birinci derece akrabalığı bulunan 8 birey dahil edildi. İndeks olguların ortalama yaşı 39'du (19-63 yaş). Hastaların 9'unu (%66) kadın; 6'sını (%33) erkek bireyler oluşturmaktaydı.

4.2. Olguların Klinik Özellikleri ve Tüm Ekzom Dizileme Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların 7'sinde (%47) retinitis pigmentoza, 3'ünde Usher Sendromu, 2'sinde retinoskizis, 1'inde Stargardt Hastalığı, 1'inde kon distrofisi, 1'inde pattern distrofi tanısı mevcuttu (**Şekil 9.**). Olguların 3'ü (%20) sendromikti. Ayrıca bir olguda çocukluk çağı başlangıçlı ek sistem etkilenmesi mevcuttu. İndeks olgularla birinci derece akrabalığı olup çalışmaya dahil edilen bireylerin hiçbirinde bilinen retinal distrofi tanısı bulunmamaktaydı. Bir olguda tüm ekzom dizileme analizi trio (anne-baba-çocuk) olarak gerçekleştirildi. 3 olgunun yalnızca bir ebeveyni çalışmaya dahil edildi.



Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen olguların KRD alt grup dağılımları

Çalışmadaki hastaların tümünün ebeveynleri arasında akraba evliliği ya da aynı köyden evlilik mevcuttu. Olguların OR kalıtım spektrumunda olduğu kabul edildi.

Olguların semptom başlangıç yaşları 0-42 olarak geniş dağılım göstermekteydi. 3'ü konjenital, 8'i çocukluk çağı, 1'i genç erişkinlik, 3'ü orta erişkinlik başlangıçlıydı (ortalama 14 yaş). Veriler SPSS-24 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) programında 'Fisher Kesin Olasılık

Testi' kullanılarak analiz edildiğinde hastalık alt grupları ile yaş, cinsiyet ve semptom başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine yaş, cinsiyet ve sendromik/izole KRD gibi parametrelerin başlangıç yaşı üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gözlendi.

Olguların klinik özellikleri **Tablo 4.** ve **Tablo 5.**'te özetlenmiştir.

15 olguya ait yapılan WES analizinde hasta başına ortalama 39.271 varyant gözlenmiştir. Ortalama okuma derinliği 100, genel kaplam 20x'te %99; 50x'te 93'tü. WES kalite parametreleri **Tablo 6.**'da yer almaktadır.

Tablo 4. Olguların klinik bulguları

Olgu	Yaş /Cinsiyet	Tanı	İlk Semptom	Başlangıç Yaşı	Niktalopi	Görme Alanı Kaybı	Seyir
1	23/E	Stargadt Hastalığı	Uzağı görememe	11	-	-	Progresif
2	45/K	Usher Sendromu	Bulanık görme	12	+	+	Progresif
3	61/E	Retinitis pigmentoza	Niktalopi /uzağı görememe	İlk 10 yaş	+	+	Progresif
4	28/K	Usher Sendromu	Bulanık görme	7	+	+	Progresif
5	34/K	Retinitis pigmentoza	Bulanık görme	14	+	+	Progresif
6	29/E	Retinoskizis	Bulanık görme	Konjenital	+	+	Statik
7	30/K	Retinitis pigmentoza	Bulanık görme	7	+	+	Statik
8	32/E	Usher Sendromu	Uzağı görememe	17	+	+	Statik
9	53/K	Retinitis pigmentoza	Bulanık görme	9	+	+	Progresif
10	34/K	Retinitis pigmentoza	Bulanık görme	Konjenital	+	-	Progresif
11	50/E	Retinitis pigmentoza	Niktalopi /bulanık görme	20	+	+	Progresif
12	19/E	Retinoskizis	Bulanık görme	Konjenital	+	+	Progresif
13	63/K	Retinitis pigmentoza	Santral görme kaybı	35	+	+	Progresif
14	50/K	Pattern distrofi	Yakını görememe	42	-	+	Progresif
15	39/K	Kon distrofisi	Bulanık görme	7	-	-	Statik

E: erkek, K: kadın

Tablo 5. Olguların göz muayene bulguları ve ek hastalık bilgisi

Olgu	Görme Keskinliği[a] Sağ/Sol	Ön Segment Muayenesi	Fundus Muayenesi	OKT	Ek Tedavi	Ek Hastalık
1	0,1 / 0,1	Normal	Bilateral foveal atrofi ve flekler	Fovael atrofi	-	-
2	p+p-/ p+/p-	Bilateral intra-okuler lens	Bilateral yaygın atrofi	Yaygın atrofi	Bilateral katarakt op.	İşitme kaybı
3	EH / EH	Bilateral katarakt	Retinitis pigmentoza	-	Bilateral katarakt op.	Hipertansiyon
4	-	-	-	-	-	SNİK, ritim bozukluğu
5	0,2 / 0,3	Normal	Normal	Normal	-	-
6	0,05/ 0,2	Normal	Bilateral retinoskizis	Bilateral retinoskizis	-	-
7	0,5 / 0,3	Normal	Retinitis pigmentoza	RP, bilateral KMÖ	Karbonik anhidraz i.	Geç konuşma
8	0,5 / 0,5	Normal	Bilateral optik disk soluk, kemik spikülleri	Retinada bilateral atrofi	-	İşitme kaybı
9	EH / EH	Bilateral arka subkapsüler katarakt	Yaygın atrofi ve kemik spikülleri	-	-	Ritim bozukluğu
10	-	-	Rod-kon distrofi	Rod-kon distrofi	-	-
11	2 mps / EH	Sol arka subkapsüler katarakt	Retinitis pigmentoza	Sağ:atrofik; sol:'flu'	Bilateral katarakt op.	-
12	0,3 / 0,2	Normal	Bilateral retinoskizis	Bilateral retinoskizis	Sol gözde lazer fotokoagülasyon	-
13	EH / ½ mps	Normal	Yaygın koryoretinal atrofi	-	-	Hipertansiyon
14	0,4/ 0,1	Bilateral fakik	Pattern distrofi	Yaygın retinal druzen	-	-
15	0,2 / 0,16	Normal	Makuler skar	Bilateral makuler atrofi	-	-

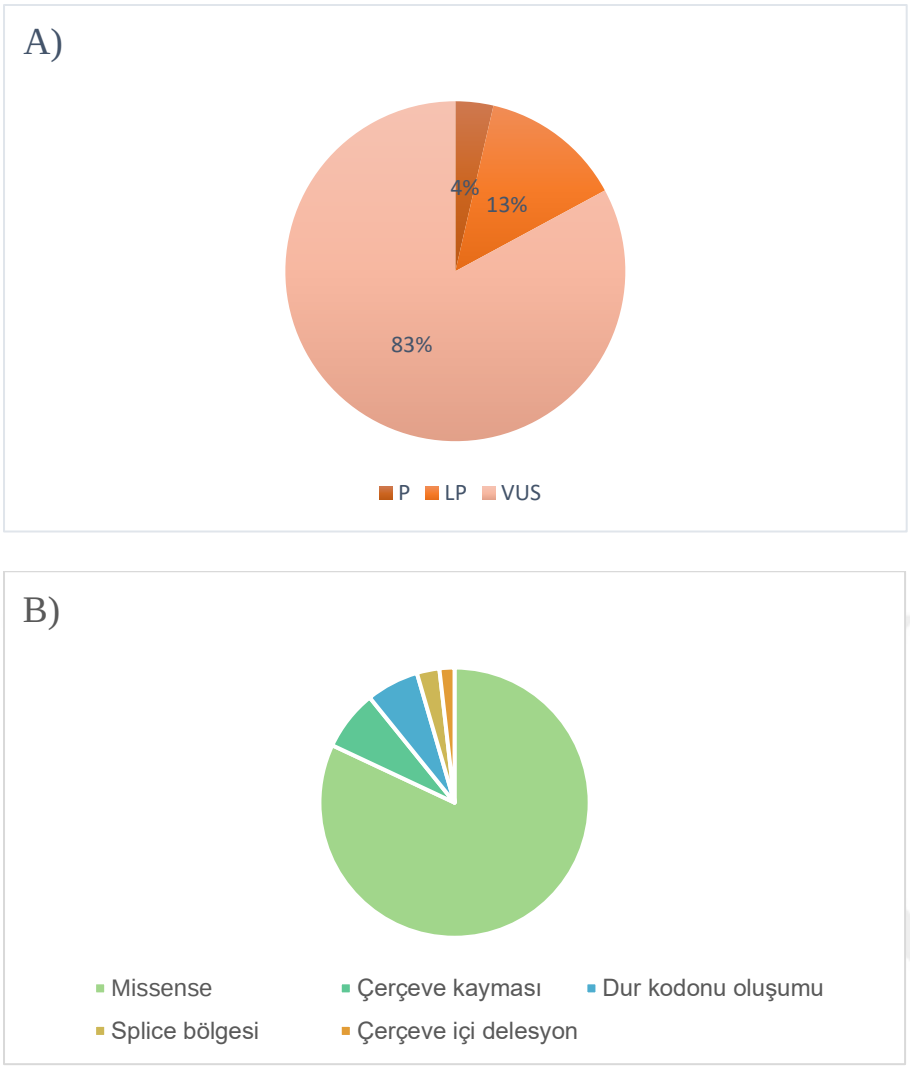
a: Snellen testi kullanılmıştır, p+/p-: persepsiyon var/projeksiyon yok, EH:el sallama hareketini algılama, mps: metreden parmak sayma, OKT: Optik koherans tomografi, RP: retinitis pigmentoza, KMÖ: kistoid makuler ödem, i.:inhibitörü, op.:operasyon, SNİK: sensörinöral işitme kaybı

Tablo 6. İndeks olguların tüm ekzom dizileme kalite skorları

Olgular	Okuma Sayısı (Milyon)	Ortalama Derinlik	Ti/Tv Oranı	Het/Hom Oranı	En Az 20 Kere (20x) Okunan Baz Yüzdesi	En Az 50 Kere (50x) Okunan Baz Yüzdesi
Olgu 1	49,8	93,45	2,03	1,39	99,41	92,03
Olgu 2	66,9	130,13	2,04	1,37	99,55	97,52
Olgu 3	57,7	107,9	2,03	1,38	99,52	95,46
Olgu 4	78,5	143,49	2,04	1,41	99,60	97,91
Olgu 5	57,7	113,11	2,06	1,78	99,39	96,05
Olgu 6	58,3	112,1	2,08	3,26	99,65	95,30
Olgu 7	64,7	112,95	2,05	1,37	99,44	96,00
Olgu 8	56,7	108,42	2,03	1,49	99,63	94,74
Olgu 9	48,0	87,78	2,15	1,28	98,54	92,17
Olgu 10	46,3	83,49	2,15	1,28	98,45	90,39
Olgu 11	46,4	83,39	2,13	1,45	98,69	89,72
Olgu 12	51,5	92,15	2,13	1,41	98,84	92,92
Olgu 13	45,6	83,2	2,14	1,46	98,49	90,26
Olgu 14	45,4	81,89	2,13	1,40	98,56	88,99
Olgu 15	44,5	80,01	2,13	1,37	98,48	88,27

Ti/Tv: Transisyon/Transversiyon, Het/Hom:Heterozigot/Homozigot

Yapılan çalışmada 15 olguda retinal distrofi kliniği ile ilişkilendirilmiş 78 farklı gende 111 farklı varyant değerlendirildi. ACMG kriterlerine göre bu değişimlerin 92'si (%83) klinik önemi bilinmeyen, 15'i (%13) muhtemel patojenik ve 4'ü (%4) patojenik olarak sınıflandırıldı (**Şekil 10.A**). Bu varyantların 91'i (%82) missense değişim, 8'i (%7) çerçeve kaymasına neden olan tek nükleotid delesyonu, 7'si (%6) dur kodonu oluşumuna neden olan değişim, 3'ü (%3) 'splice' bölgesi varyantı, 2'si (%2) ise okuma çerçevesini değiştirmeyen 3 nükleotidlik delesyondu (**Şekil 10.B**). *ABCA4* geni c.5603A>T değişimi 6 farklı olguda tespit edildi. Toplamda çalışmada belirtilen 116 varyantın 101'i (%87) heterozigot, 12'si (%10) homozigot, 3'ü (%3) hemizigottu. En sık saptanan 2 gen *ABCA4* (%8) ve *USH2A* (%6) genleriydi.



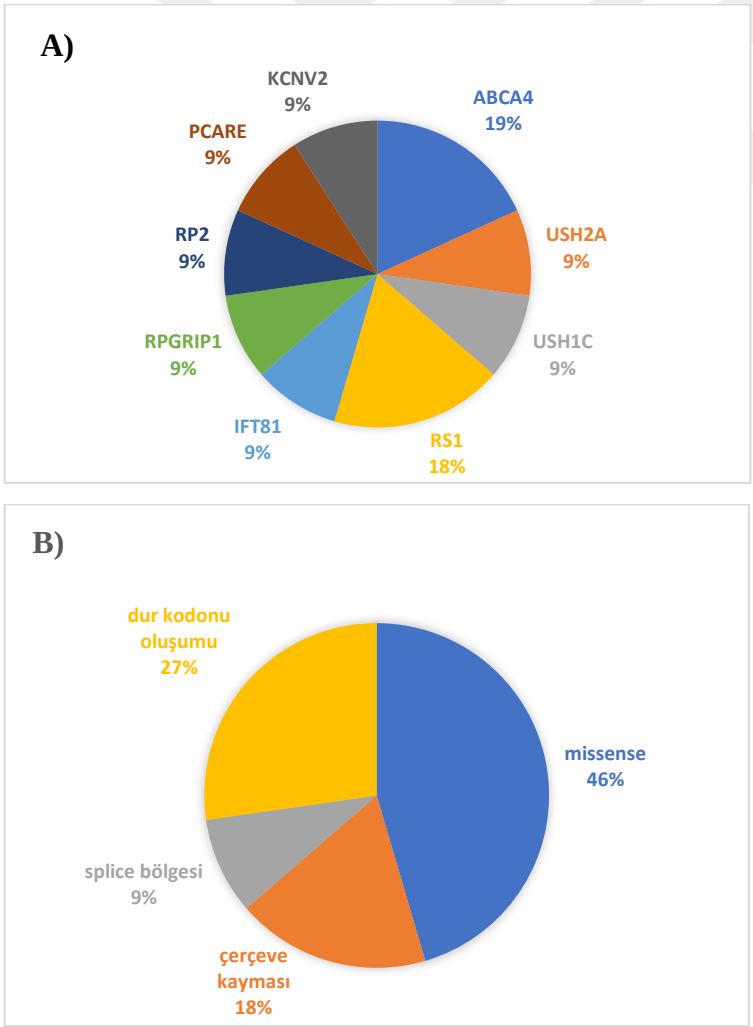
Şekil 10. A) Varyantların ACMG sınıflandırması, **B)** Varyant tipi

İncelenen 15 olgunun 11'inde (%73) kliniği açıklayabilecek ve kalıtım paternine uyan değişim saptandı. Ayrıca Usher Sendromu tanılı bir olguda OR kalıtıma sahip *USH2A* geninde hastalık yapıcı olduğu bilinen heterozigot değişimle birlikte missense heterozigot varyantlar saptandı. Segregasyon analizi planlandı. Bir olguda OR kalıtılan *CEP78* geninde heterozigot LP varyant gözlendi, karşı allel için CNV analizi planlandı. Bir olguda ayırıcı tanıya girebilecek alt grup hastalık ile ilişkili OD kalıtımlı *CFH* geninde heterozigot VUS tespit edildi. Yaş, cinsiyet, başlangıç yaşı ya da en az bir aile bireyinin analize dahil edilmesinin tanı koyma üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlenmedi. Sendomik ve izole KRD olguları arasında tanı açısından fark yoktu. Yine hastalık alt grupları RP ve diğerleri olarak karşılaştırıldığında tanı oranı her iki grupta benzerdi.

15 olguda, silianın yapı ve IFT fonksiyonunda rol oynayan, klinikle ilişkili 7 gen saptandı *(USH2A (2), USH1C, CEP78, IFT81, RPGRIP1, PCARE*). RP olan grupta diğer

KRD alt gruplarına kıyasla silier gen sayısı istatistiksel olarak (p=0,019) daha yüksekti. Sendromik (3) ve izole grup (12) arasında silier genler açısından anlamlı fark gözlenmezken, çocukluk çağı başlangıçlı ek sistem tutulumu olan (4) ve olmayan (11) olarak gruplandırma yapıldığında ek sistem bulgusu olan olgularda silier gen anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,026).

Tanı konulan 11 olgunun 8'inde OR gende homozigot; 3'ünde ise XL kalıtıma sahip gende hemizigot değişim mevcuttu. Olguların 1'i Stargardt Hastalığı, 2'si Usher Sendromu, 2'si retinoskizis, 1'i kon distrofi ve 5'i izole retinitis pigmentoza tanısına sahipti. Tespit edilen genler ve varyant dağılımları **Şekil 11.**'de gösterilmiştir. Tanı konulan olgularda kalıtım paterni ve varyant tipi ile başlangıç yaşı arasında anlamlı fark yoktu. Tanı konulan olgularda RP grubu ile diğer KRD alt grupları karşılaştırıldığında silier gen RP grubunda anlamlı ölçüde yüksek saptandı (p=0,045). Bununla birlikte silier genler diğer genlerle karşılaştırıldığında başlangıç yaşı ve kalıtım paterni arasında fark yoktu.



Şekil 11. Tanı konulan olgularda **A)** gen ve **B)** varyant dağılımı

Kliniği açıkladığı düşünülen varyantlara Sanger analizi uygulandı. 15 olguya ait ayrıntılı klinik özellikler, pedigri, Sanger analiz görüntüleri ve retinal distrofi ilişkili gen varyant tabloları aşağıda özetlenmiştir.

Olgu 1

Yirmi üç yaşında erkek olgu tarafımıza Stargardt Hastalığı nedeniyle yönlendirilmişti. Olgunun görme ile ilgili ilk semptomu uzağı görmede güçlük olup 11 yaşında başlamıştı. Bulanık görme şikâyeti mevcuttu ve semptomları progresif seyirliydi. Görme alanında azalma ve gece görmede etkilenme tariflemiyordu. Göz muayenesinde ön segment doğaldı. Fundus muayenesinde fovea bilateral atrofikti ve flekler mevcuttu. Görme keskinliği her iki gözde de 0,1 olarak ölçülmüştü. OKT'de bilateral foveal atrofi, FAF görüntülemede ise flekler ve foveal atrofi gözlenmişti. Bu bulgular Stargart Hastalığı ile uyumluydu. Olgunun özgeçmiş ve sistem sorgulamasında ek bulgu yoktu. Olgunun görme ile ilgili ek komplikasyon öyküsü yoktu ve ilaç öyküsü bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde bilateral el 2 ve 3. parmaklarda klinodaktili, çomak parmak ve gövdede 1 cm 'cafeu lait' lekesi gözlendi. Olgunun soy ağacında anne ve babası arasında akrabalık olduğu, 33 yaşındaki ablasında da Stargardt tanısı olduğu ve tanıyı 25 yaşında aldığı öğrenildi. Ek olarak olgunun babası ve halasında diyabetik retinopati öyküsü mevcuttu. Yapılan tüm ekzom dizi analizinde saptanan varyantlar **Tablo 7.**'de, soy ağacı ile *ABCA4* geni homozigot c.4102C>T p.(Arg1368Cys) ve *CLRN1* geni heterozigot c.93del p.(Leu32CysfsTer40) varyantlarına yönelik Sanger analizi **Şekil 12.**'de gösterilmiştir. Olgunun anne babasının polikliniğimize başvurusu olmadığı için analiz yalnızca indeks bireyde gerçekleştirilmiştir. Önceden genetik test çalışılmamış ablası için genetik değerlendirme önerilmiştir.

Olgu 2

Kırk beş yaşında kadın olguda retinitis pigmentoza ve işitme kaybı öyküsü mevcuttu. 12 yaşından beri retinitis pigmentoza nedeniyle takip edilen hastanın semptomları progresifti. Göz muayenesinde olgunun bilateral persepsiyon (ışığı algılayabilme) özelliği korunmuşken projeksiyon (ışığın yönünü belirleyebilme) özelliği kaybolmuştu. Fundus muayenesinde ve OKT'de retinada yaygın atrofi saptanan olgunun bulgularının son dönem retinitis pigmentoza ile uyumlu olduğu belirtilmişti. Olguda ek olarak 39 yaşındayken bilateral katarakt nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. Çocukluk çağı başlangıçlı işitme kaybı nedeniyle sağ kulağında işitme cihazı mevcuttu. Hastaya ait işitme muayenesine ulaşılamadı. Özgeçmiş sorgulamasında gelişim basamaklarının yaşıtlarına göre geriden seyrettiği öğrenildi. Fizik

muayenesinde ılımlı entelektüel yetersizlik, strabismus, ince üst dudak ve yüksek damak gözlendi. Pedigri analizinde olgunun anne ve babası arasında akrabalık mevcuttu. Anneannesinde gece görme güçlüğü, ablasında miyopi ve astigmatizm öyküsü olduğu öğrenildi. Klinik bulguları dikkate alındığında ön planda Usher Sendromu Tip 2 düşünülen olgunun anne babasının poliklinik başvurusu olmadığı için analizi indeks olgu olarak gerçekleştirildi. Olguya ait retinal distrofi kliniğiyle ilişkili varyantlar **Tablo 8.**'de, pedigri analizi ve *USH2A* geni homozigot c.12394del p.(Leu4132TrpfsTer35) varyantına yönelik Sanger analizi **Şekil 13.**'te gösterilmiştir.

Olgu 3

Altmış bir yaşında erkek olgu retinitis pigmentoza tanısı ile takip edilmekteydi. Görme ile ilgili ilk bulguları olan uzağı görmede güçlük ve niktalopi 10 yaşından önce başlamıştı ve progresif seyirliydi. Görme alanında azalma tarifleyen olgu cisimleri gölge olarak gördüğünü ve günlük yaşamında yardım ihtiyacı duyduğunu ifade etmişti. Göz muayenesinde bilateral el hareketlerini algılama belirtilmişti. Ön segment muayenesinde bilateral katarakt saptanmıştı ve fundus muayenesi retinitis pigmentoza ile uyumluydu. Olgunun özgeçmişinde hipertansiyon ve bilateral katarakt operasyon öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde anne ve babası arasında 1. derece kuzen evliliği, 52 yaşındaki kız kardeşinde çocukluk çağı başlangıçlı retinitis pigmentoza, 17 yaşındaki torununda ise 12 yaş başlangıçlı niktalopi bulunmaktaydı. Ek olarak annesi 70 ve bir erkek kardeşi 49 yaşındayken lösemi nedeniyle kaybedilmişti. Fizik muayenede özellik saptanmamıştı. Hastaya ait tüm ekzom dizi analizi indeks analiz şeklinde gerçekleştirilmiş olup saptanan klinik ile ilişkili olabilecek varyantlar **Tablo 9.**'da özetlenmiştir. Analizi sırasında gözlenen fakat kötü okuma kalitesine sahip *CNGA1* geni muhtemel patojenik c.568G>T p.(Glu190Ter) değişimi Sanger metodunda gözlenmemiş ve bu değişimin WES analizinde yanlış pozitif olarak saptandığı kabul edilmiştir. Olgunun soy ağacı, varyanta ait IGV görüntüsü ve Sanger analizi **Şekil 14.**'te belirtilmektedir.

Olgu 4

Yirmi sekiz yaşında kadın olgu retinitis pigmentoza ve konjenital sensörinöral işitme kaybı nedeniyle değerlendirilmişti. Görme ile ilgili ilk semptomu 7 yaş başlangıçlı bulanık görme olan hastanın 19 yaşında niktalopi şikâyeti başlamıştı. Kliniği progresif seyirliydi ve görme alanında etkilenme mevcuttu. Ek olarak fotofobi, vestibuler disfonksiyon, kardiyak ileti problemi ve reynaud fenomeni mevcuttu. Özgeçmişinde gelişim basamaklarının yaşıtlarına göre geriden seyrettiği ve 5 yaşında kohlear implant uygulandığı öğrenildi. Olguya

ait göz ve işitme muayene bulgularına ulaşılamadı. Anne ve babası arasında 1. derece kuzen evliliği bulunmaktaydı. Ek olarak 35 yaşındaki ablasında keratokonus; amcasının 32 ve 33 yaşlarında olan iki kızında niktalopi öyküsü belirtilmişti. Olgunun WES analizinde saptanan klinik ilişkili olabilecek varyantlar **Tablo 10.**'da, pedigrisi ve *USH1C* geni c.521+1G>A homozigot varyantına ait Sanger incelemesi **Şekil 15.**'te gösterilmiştir.

Olgu 5

Otuz dört yaşında retinitis pigmentoza ön tanısıyla tarafımızca değerlendirilen olgunun görme ile ilgili ilk semptomları 14 yaşında başlayan bulanık görme ve uzağı görememeydi. Progresif seyir gösteren hastada gece görme ile ilgili problemleri 32 yaşında başlamıştı. Görme alanında azalmaya ek olarak skotom ve fotofobi şikâyeti mevcuttu. Göz ve göz dibi değerlendirmesinde görme keskinliğinin sağda:0,2 solda:0,3 olduğu belirtilmişti. Ön segment muayenesi doğaldı ve fundusta ek bulgu belirtilmemişti. OKT görüntülemesi ve FAF incelemesi normaldi. Olgunun göz muayene notları geriye dönük incelendiğinde optik nöropatinin ön planda düşünüldüğü öğrenildi. Sistem sorgulamasında işitme kaybı, konvülziyon, kardiyak ya da solunum sistemine ait bulgular kas güçsüzlüğü, oftalmopleji, diyabet gibi mitokondriyal hastalığı düşündüren özellikler saptanmadı. Olgunun ek hastalığı , geçirilmiş operasyon öyküsü yoktu. Anne ve babasının 100 haneden küçük bir köyden geldiği öğrenildi. 37, 39 ve 41 yaşlarındaki ablalarında hafif bulanık görme öyküsü mevcuttu ve ablasının iki oğlunda görme problemi belirtilmişti fakat bu olguların göz muayene notlarına ulaşılamadı. Soy ağacında görme bulguları dışında ek özellik gözlenmedi. Analizi indeks olgu şeklinde yapılan hastanın klinik ile ilişkili olabilecek varyantları **Tablo 11.**'de, pedigrisi ve *CEP78* geni heterozigot c.1372G>T p.(Glu458Ter) değişimine yönelik Sanger incelemesi **Şekil 16.**'da gösterilmiştir.

Olgu 6

Yirmi dokuz yaşında retinoskizis tanısı olan hasta bulgularının konjenital olduğunu belirtmişti ve bulanık görme öyküsü mevcuttu. Görme alanının periferinde etkilenme vardı. Kliniğinde ilerleme belirtmiyordu. Ek olarak ambliyopi gözlendi. Göz muayenesinde görme keskinliği sağda 0,05; solda 0,2 ölçülmüştü. Ek olarak nistagmusu mevcuttu. Fundus muayenesi ve OKT bilateral retinoskizis ile uyumluydu. Soygeçmişinde anne ve babası arasında akrabalık vardı ve 24 yaşındaki bir erkek kardeşinde retinal distrofi, 19 yaşındaki teyzesinin oğlunda ise makula ödemi olduğu öğrenildi. Bununla birlikte iki akrabasının göz muayene notlarına ulaşılamadı. Olgunun analizi indeks analiz şeklinde gerçekleştirildi.

Hastaya ait klinik ilişkili varyantların listesi **Tablo 12.**'de, soy ağacı ve *RS1* geni hemizigot c.575C>T p.(Pro192Leu) varyantı için Sanger analizi **Şekil 17.**'de gösterilmiştir.

Olgu 7

Otuz yaşında kadın olgu polikliniğimize retinitis pigmentoza nedeniyle yönlendirilmişti. Sorgulamasında 7 yaşından beri bulanık görme semptomunun olduğu ve 23 yaşında niktalopinin eklendiği öğrenildi. Klinik statikti ve görme alanında etkilenme mevcuttu. Özgeçmişinde geç konuşma öyküsü dışında ek özellik saptanmadı. Entelektüel yetersizlik yoktu ve dismorfolojik muayenede bilateral düşük kulak ve bilateral el-ayak 5. parmaklarında klinodaktili dışında bulgu saptanmamıştı. Anne ve babası arasında akrabalık mevcuttu ve babası 35 yaşında miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedilmişti. 28 yaşındaki göz muayenesinde görme keskinliği bilateral 0,2 olarak ölçülmüştü. Ön segment muayenesi doğaldı. Fundusta retinitis pigmentoza ile uyumlu bulgular, OKT'de retinitis pigmentoza bulgularına ek olarak bilateral kistoid makula ödemi saptanmıştı. Karbonik anhidraz inhibitörü tedavisi başlanan olgunun sonraki takiplerinde görme keskinliğinin arttığı ve 30 yaşındaki muayene ve görüntülemelerinde sağ gözde kistoid makula ödemi not edilmişti. Görme keskinliği sağ:0,5/sol:0,3 olarak ölçülmüştü. Olgunun babası hayatta olmadığı için WES analizi anne-çocuk şeklinde gerçekleştirildi. Klinikle ilişkili olabilecek genlerde saptanan varyantlar **Tablo 13.**'te özetlenmiştir. Pedigri ile *IFT81* c.1969C>T p.(Gln657Ter) değişimine yönelik anne (heterozigot), indeks (homozigot) ve kardeşin (wild tip homozigot) Sanger analizi **Şekil 18.**'de gösterilmiştir.

Olgu 8

Otuz iki yaşında erkek olgu tarafımıza retinitis pigmentoza nedeniyle yönlendirilmişti. Görme ile ilgili ilk semptomları 17 yaşında uzağı görmede güçlük şeklinde başlamıştı. Niktalopi ve görme alanında daralma tarifleyen olgu kliniğinde belirgin bir ilerleme olmadığını belirtmişti. Olgunun ek olarak bilateral işitme kaybı mevcuttu ve işitme cihazı kullanıyordu ve kliniği stabil seyrediyordu. Tanıyı üç yaşında aldığını ve geç konuşma öyküsünün olduğunu belirtmişti. Ilımlı artikülasyon problemi olan olgunun akademik başarısı iyiydi ve ek özelliği yoktu. Dismorfolojik muayenesinde yüksek damak dışında ek bulguya rastlanmadı. Otuz yaşındaki göz muayenesinde gece %40; gündüz %70 görmenin olduğu ve ek olarak bilateral astigmatizm olduğu belirtilmişti. Otuz iki yaşındaki muayenesinde görme keskinliği her iki gözde 0,5 olarak ölçülmüştü. Ön segment doğaldı ve fundus muayenesinde bilateral optik disk soluktu ve kemik spikülleri mevcuttu. OKT'de retina bilateral atrofikti.

Soy geçmişi sorgulandığında olgunun anne ve babasının aynı köyden evlendiği öğrenildi. Annede presbiyopi, babada miyopi ve astigmatizm mevcuttu. Ön planda Usher Sendromu Tip 2 düşünülen olgunun tüm ekzom dizi analizi indeks analiz şeklinde gerçekleştirildi. *USH2A* geni c.2299del p.(Glu767SerfsTer21) ve c.682A>T p.(Asn228Tyr) heterozigot değişimleri için Sanger analizinde her iki değişimin de paternal kalıtıldığı gözlenmiştir. Olguya ait varyant tabloları **Tablo 14.**'te, Sanger analizleri ve pedigri **Şekil 19.**'da gösterilmiştir.

Olgu 9

Elli üç yaşında retinitis pigmentoza nedeniyle değerlendirilen kadın olgunun ilk semptomu 9 yaşında bulanık görme şeklinde başlamıştı. Kliniği progresif seyir gösteren olgunun ek olarak niktalopi, görme alanında daralma ve ambliyopisi mevcuttu. Sistem sorgulamasında kardiyak ileti problemi ve vücutta parestezi olduğu öğrenilmişti. Göz muayenesinde yalnızca el hareketlerini algıladığı belirtilmişti ve ön segment muayenesinde arka subkapsüler katarakt mevcuttu. Fundus muayenesinde bilateral yaygın atrofi ve kemik spikülleri gözlenmişti. Olgunun anne ve babası birinci derece kuzen olup her ikisinde de presbiyopi öyküsü olduğu öğrenildi. Ek olarak teyzesinin üç kızında retinitis pigmentoza ve olgunun 34 ve 29 yaşlarındaki iki oğlunda miyopi olduğu söylenmişti. Büyük oğlu lazer cerrahisi olmuştu ve görme keskinliği tam, fundus muayenesi normaldi. Küçük oğlunun mercek ile görmesi tam ve fundus muayenesi normaldi. Retinitis pigmentoza tanılı üç kuzenine ait göz muayene notlarına ulaşılamadı. Olguya ait varyantlar **Tablo 15.**'te, pedigri ve *ABCA4* geni homozigot c.1853G>A p.(Gly618Glu) değişimine yönelik Sanger analizi **Şekil 20.**'de belirtilmiştir.

Olgu 10

Otuz dört yaşında kadın olgu retinitis pigmentoza nedeniyle takipliydi. İnfantil dönemden itibaren önündeki cisimleri görememe öyküsü mevcut olup 27 yaşından beri şikayetlerinin günlük yaşamını etkilediği ve kliniğinin progresyon gösterdiği hasta tarafından belirtilmişti. Karanlığa adaptasyonda güçlük, görüntünün derinliğinde bozulma, skotom eşlik ederken görme alanında daralma tarif etmemişti. Özgeçmişinde belirgin bir özellik yoktu. Anne ve babası arasında birinci kuzen evliliği mevcuttu. Soy ağacında benzer öyküye sahip olgu yoktu. Fundus görüntüleme ve OKT görüntüsü rod-kon distrofiler ile uyumluydu. Bununla birlikte görme keskinliği ve ön segment bilgilerine ulaşılamadı. Olgunun analizi anne-indeks şeklinde gerçekleştirildi. Klinikle ilişkili olabilecek varyantların özeti **Tablo**

16.'da, pedigri ve *RPGRIP1* c.2302C>T p.(Arg768Ter) değişimine yönelik indeks (homozigot) ve annenin (heterozigot) Sanger analizi **Şekil 21.**'de gösterilmiştir.

Olgu 11

Elli yaşında erkek hasta polikliniğimize retinitis pigmentoza nedeniyle yönlendirilmişti. Sorgulamada 20 yaşından beri gece ve gündüz bulanık görme şikayetlerinin olduğunu ve şikayetlerinin ilerleyici olduğunu belirtmişti. Ek olarak görme alanının periferinde daralma mevcuttu. Öz geçmişinde belirgin bir özellik yoktu. Soy geçmişi sorgulandığında anne ve babasının 100 haneden küçük bir köyden olduğu öğrenildi. Annesinde 67 yaşında başlayan tek taraflı görme kaybı olduğu fakat bunun travma sonrası ortaya çıktığı belirtilmişti. Ek olarak anneannesinde 50 yaşında başlayan görme kaybı, 12 ve 10 yaşlarındaki iki kızında görme problemi olduğu öğrenildi. Olgunun 48 yaşındayken yapılan göz muayenesinde görme keskinliği sağda 2 metreden parmak sayma, solda el hareketlerini algılama olarak belirtilmişti. Kırk bir yaşındayken sağ gözden katarakt operasyonu geçirmiş olan olgunun ön segment muayenesinde sağ gözde iridodonesisi mevcuttu ve psödofakikti; sol gözde ise arka subkapsüler katarakt gözlenmişti. Fundus muayenesi retinitis pigmentoza ile uyumluydu ve OKT'de sağ göz atrofik; sol göz 'flu' olarak tespit edilmişti. Sol gözden katarakt cerrahisi geçiren olgunun görme seviyesi 2 metre mesafeden görmeye ilerlemişti. Olgunun 12 yaşındaki kızının muayene notlarında ise tek taraflı nanoftalmi belirtilmişti. Olguya ait retinal distrofi ile ilişkili varyantların özeti **Tablo 17.**'de soy ağacı ve *RP2* geni hemizigot c.181_182del p.(Gln61ValfsTer7) değişimine yönelik Sanger incelemesi **Şekil 22.**'de belirtilmiştir.

Olgu 12

On dokuz yaşındaki erkek olgu retinoskizis tanısıyla incelenmişti. Olgunun görme ile ilgili problemlerinin konjenital olduğu, 10 yaşında uzağı görme güçlüğünün eklendiği öğrenildi. Kliniği progresif seyirliydi. Dokuz ve on beş yaşında retina dekolmanı nedeniyle lazer fotokoagülasyon uygulanmıştı. Görme alanının sol santral ve temporali etkilenmişti. Göz muayenesinde görme keskinliği sağ:0,3; sol:0,2 olarak belirlenmişti. Fundus muayenesi ve OKT bilateral retinoskizis ile uyumluydu. Ek olarak karbonik anhidraz inhibitörü kullanıyordu. Özgeçmişinde zor doğum öyküsü belirtilmişti. Sigara kullanımı mevcuttu. Olgunun anne ve babası 100 haneden küçük bir köydendi. Kardeşinde akromatopsi, annesinde presbiyopi mevcuttu. Ayrıca annesinin babasında konjenital başlangıçlı görme kaybı ve 70 yaş başlangıçlı işitme kaybı olduğu, dayısı ve teyzesinin birer erkek torununda görme

problemi varlığı belirtilmişti. Fakat bu olguların göz muayene notlarına ulaşılamadı. Olgunun annesi, iki ablası ve anneannesinde ellerde parestezi öyküsü vardı. Analiz anne-indeks şeklinde gerçekleştirildi. Klinik ile ilişkili olduğu düşünülen varyantlar **Tablo 18.**'de; pedigri ile anne ve indekse ait *RS1* geni c.326G>C p.(Gly109Ala) varyantına yönelik Sanger incelemeleri ise **Şekil 23**.'te gösterilmiştir.

Olgu 13

Altmış üç yaşında kadın olgu retinitis pigmentoza ve koroideremi ön tanılarıyla izlenmekteydi. İlk bulgusunun 35 yaşında santral görmede azalma olduğunu ve kliniğinin giderek kötüleştiğini belirtmişti. Niktalopi eşlik ediyordu. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında özellik yoktu. Soy geçmişinde ailede benzer olgu bulunmamaktaydı. Göz muayenesinde sağda yalnızca el hareketlerini görebildiği solda ise yarım metreden parmak sayabildiği belirtilmişti. Ön segment muayenesi normaldi. Fundus muayenesinde retinada yaygın koryoretinal atrofi mevcuttu. Olgunun OKT, FAF ve diğer görüntüleme bulgularına ulaşılamadı. Olguya ait varyantların tablosu **Tablo 19.**'da pedigri ve *PCARE* c.3002G>A p.(Trp1001Ter) homozigot değişimine yönelik Sanger analizi **Şekil 24.**'te gösterilmiştir.

Olgu 14

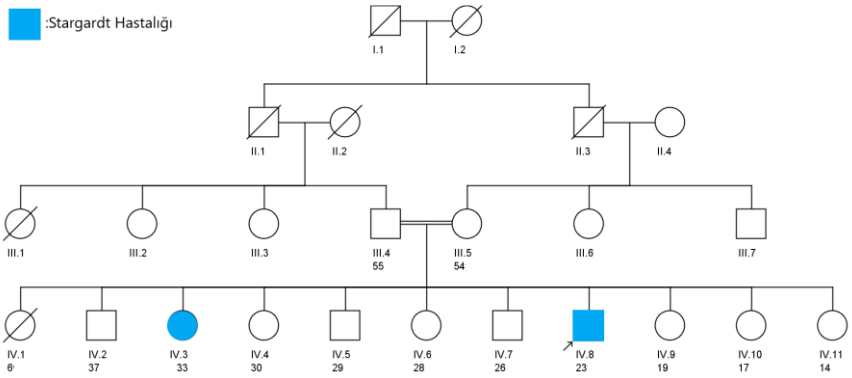
Pattern distrofi ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilen 50 yaşında kadın olgunun 42 yaşından beri yakını görememe şikâyeti mevcuttu. Görme alanında daralma varken niktalopi tarif etmiyordu. Klinik yavaş progresyon gösteriyordu. Özgeçmişinde karpal tünel sendromu gözlendi. Soy geçmişinde anne ve babası aynı köydendi bununla birlikte köy hane sayısı 100 hanenin üstündeydi. Olgunun üç kardeşinde kırma kusurları belirtilmekteydi ve babası 71 yaşında lösemi nedeniyle kaybedilmişti. Göz muayenesinde ön segment bilateral fakik; görme keskinliği sağda:0,5; solda:0,1 olarak ölçülmüştü. Olgunun WES analizi sonucu *CFH* geni açısından göz hastalıkları ile görüntüleme bulguları üzerinden yeniden değerlendirilmesinde OKT'de retinada yaygın druzenler olduğu öğrenildi. Ayırıcı tanılarda bazal laminar druzen olabileceği görüşü alındı. Olguya ait klinik ilişkili olabilecek varyantlar **Tablo 20.**'de; *CFH* geni heterozigot c.3607C>T p.(Arg1203Trp) değişimine yönelik Sanger analizi ile soy ağacı **Şekil 25.**'te gösterilmiştir.

Olgu 15

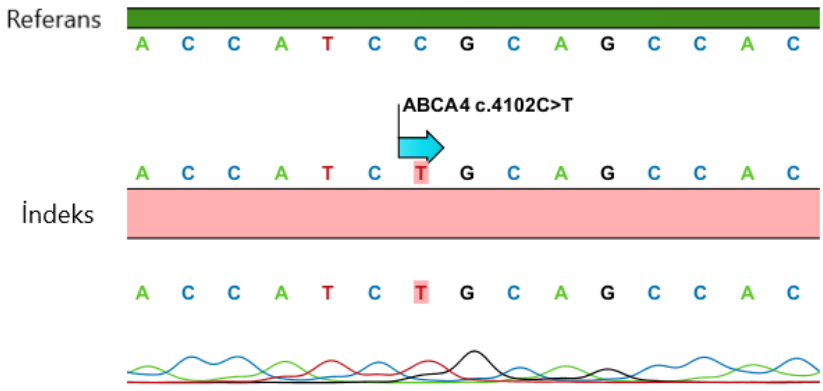
Otuz dokuz yaşında kadın olgu bilateral kon distrofisi nedeniyle takipliydi. İlk semptomu bulanık görme olup 7 yaşında başlamıştı ve fotofobisi mevcuttu. Özgeçmişinde

belirgin bir özellik yoktu. Otuz bir yaşındaki muayenesinde görme keskinliği her iki gözde 0,12 olarak belirlenmişti. OKT'de bilateral makula distrofik saptanmıştı. Otuz sekiz yaşındaki muayenesinde ise görme keskinliği sağ:0,2;sol:0,16 olarak ölçülmüştü. Fundus muayenesinde makuler skar, OKT'de bilateral makuler distrofi ve atrofi gözlenmişti. Görme bulguları 7 yıllık dönemde statik seyreden olgunun ilk semptomdan itibaren kliniğinin yavaş progresif olduğu öngörülmüştür. Soy geçmişinde anne ve babası arasında akrabalık gözlendi. Üç kuşak soy ağacında benzer bulguları olan birey bulunmamaktaydı. Olgunun WES analizi trio analiz şeklinde gerçekleştirildi. Olguya ait varyant tablosu **Tablo 21.**'de, pedigri ve *KCNV2* geni c.782C>A p.(Ala261Asp değişimine yönelik indeks (homozigot) ve ebeveyn (heterozigot) Sanger analizleri) **Şekil 26.**'da gösterilmektedir.

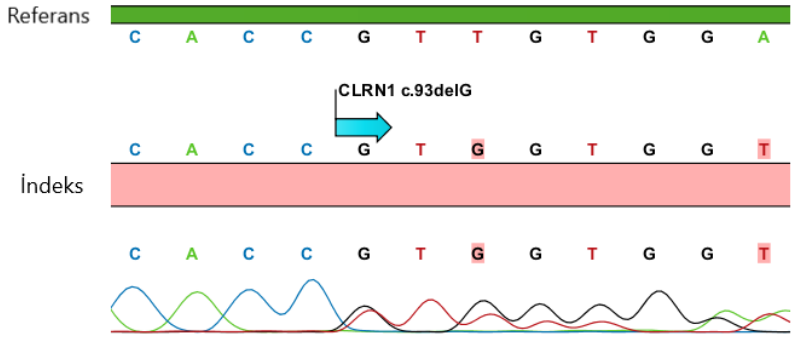
A)



B)

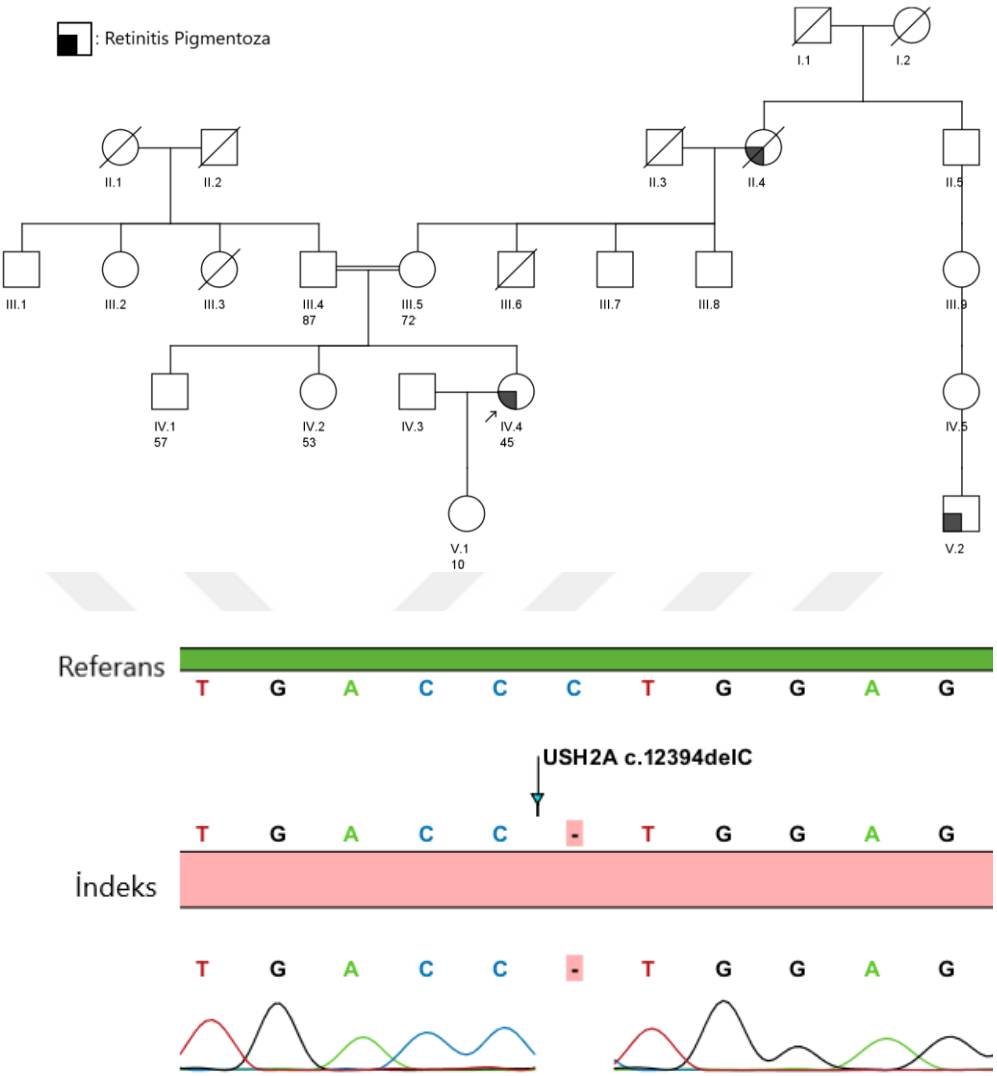


C)



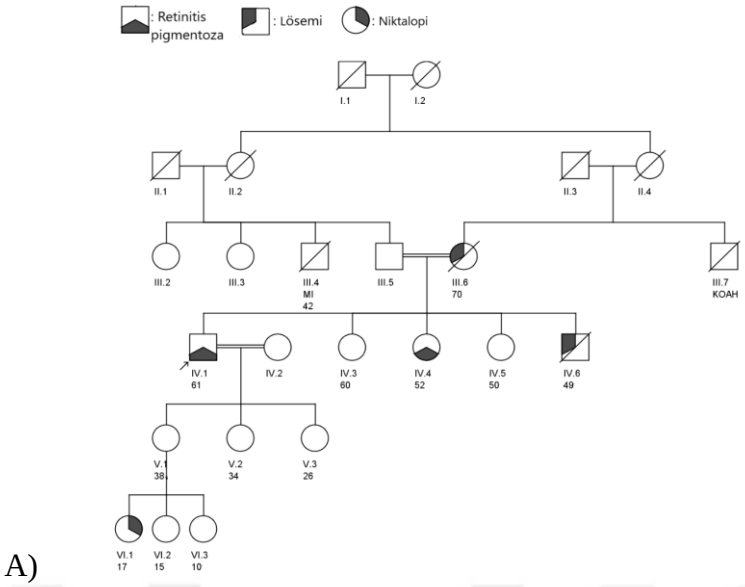
Şekil 12. A) Olgu 1'e ait pedigri **B)** *ABCA4* geni c.4102C>T homozigot değişimine yönelik Sanger analizi **C)** *CLRN1* geni c.93del heterozigot değişimine yönelik Sanger analizi

A)

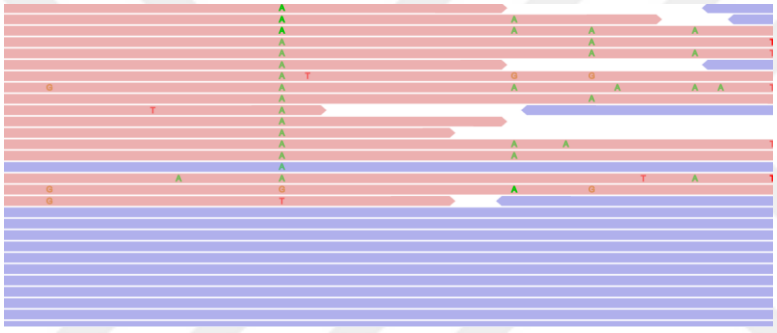


B)

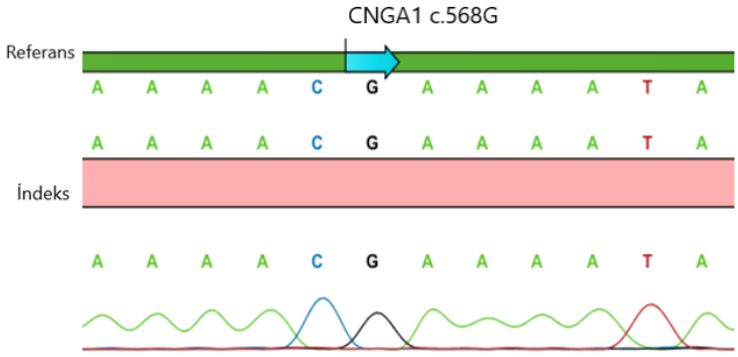
Şekil 13. A) Olgu 2'ye ait pedigri, **B)** *USH2A* geni c.12394del homozigot değişimine yönelik Sanger analizi



A)



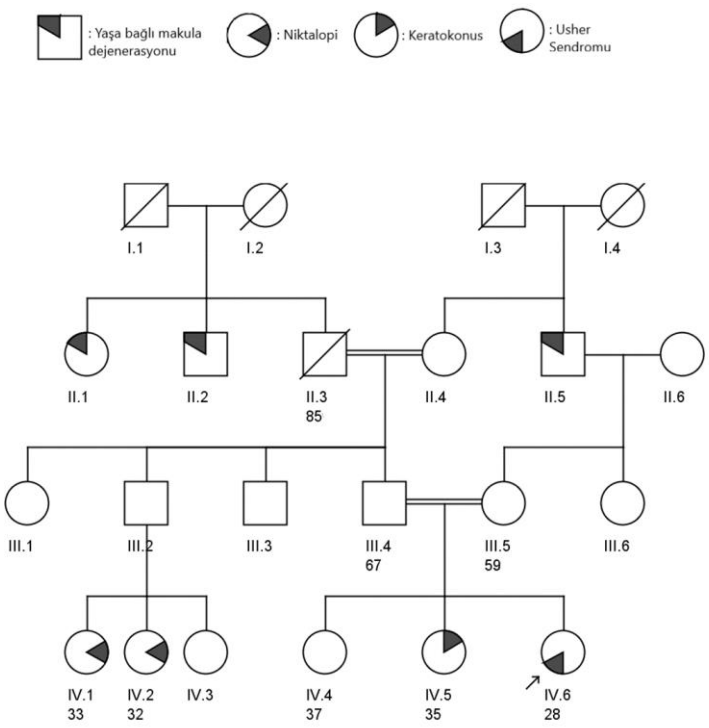
B)



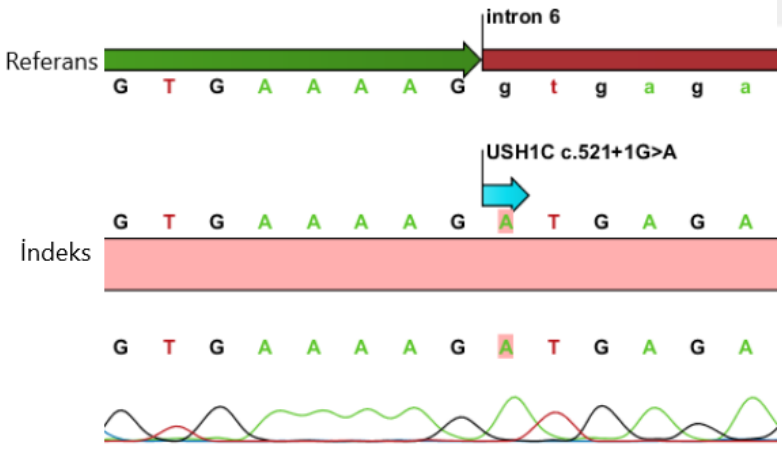
C)

Şekil 14. A) Olgu 3'e ait pedigri **B)** WES'te saptanan *CNGA1* c.568G>T değişimine ait IGV görüntüsü, **C)** c.568G>T değişimi için Sanger analizi, iki test birlikte değerlendirildiğinde bu değişimin hatalı okumadan kaynaklandığı düşünülmüştür.

A)

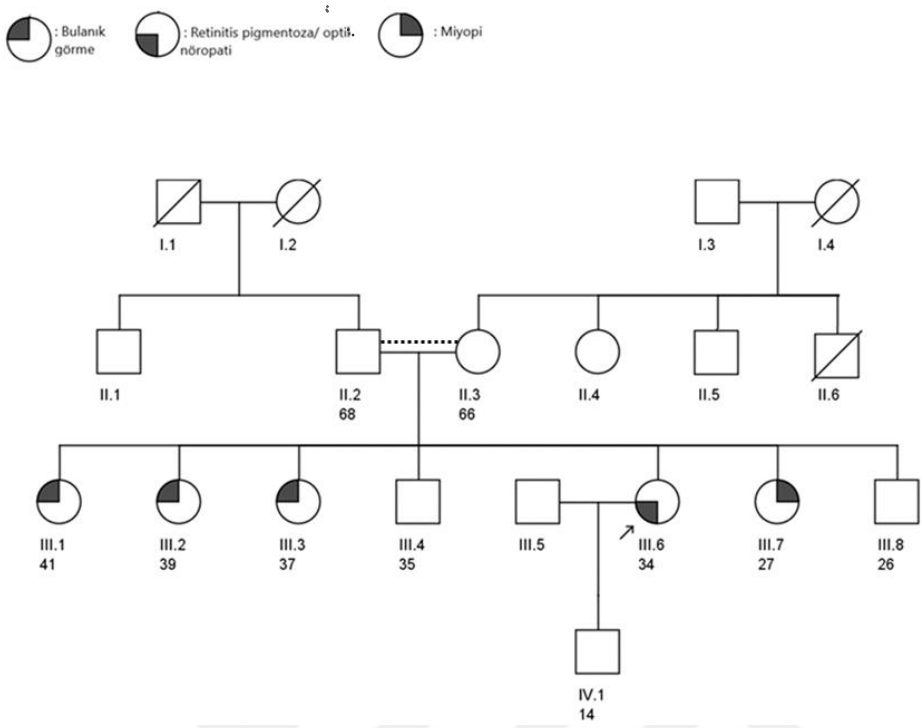


B)

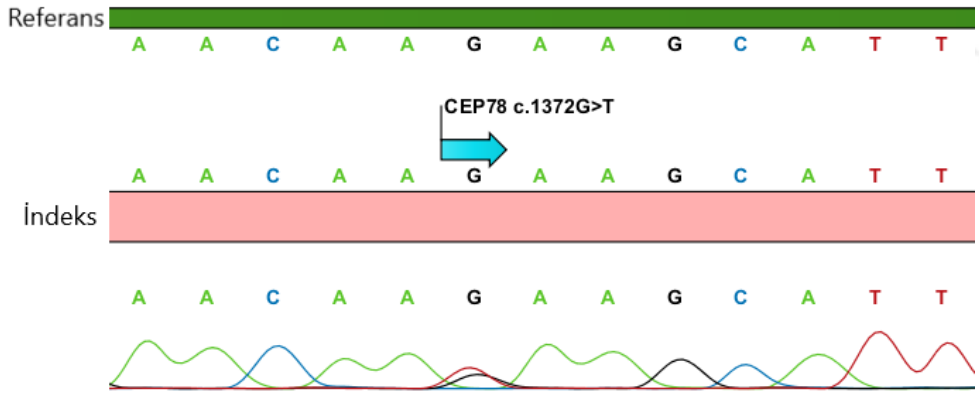


Şekil 15. A) Olgu 4'e ait pedigri **B)** *USH1C* geni c.521+1G>A homozigot değişimine yönelik Sanger analizi

A)

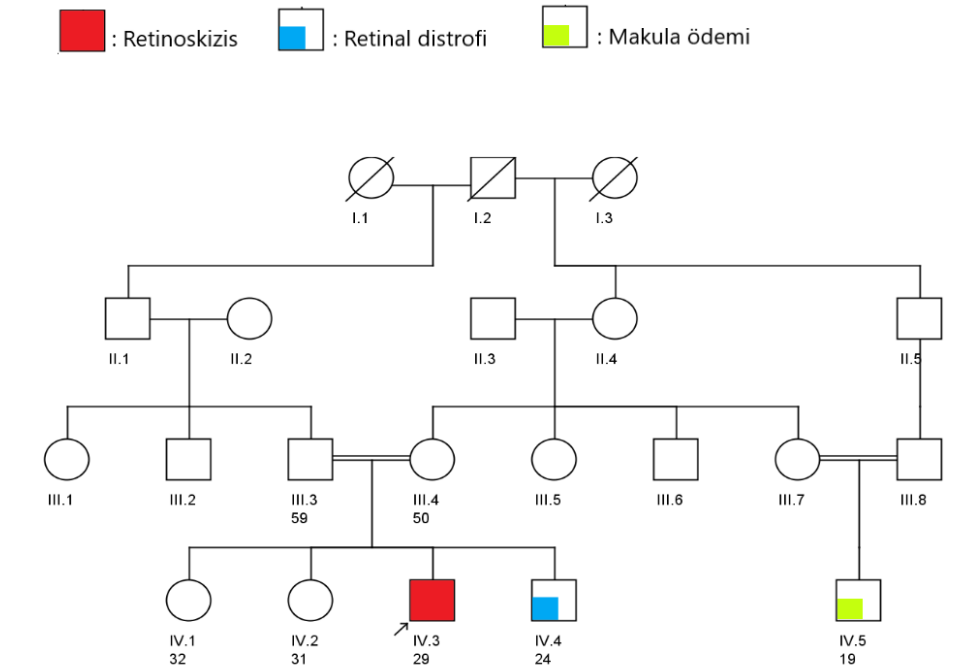


B)

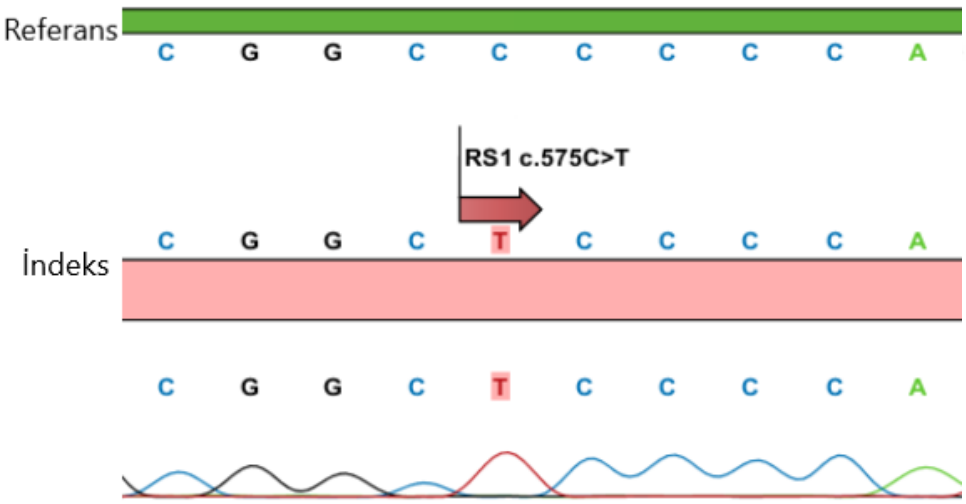


Şekil 16. A) Olgu 5'e ait pedigri **B)** *CEP78* geni heterozigot c.1372G>T değişimine yönelik Sanger analizi

A)

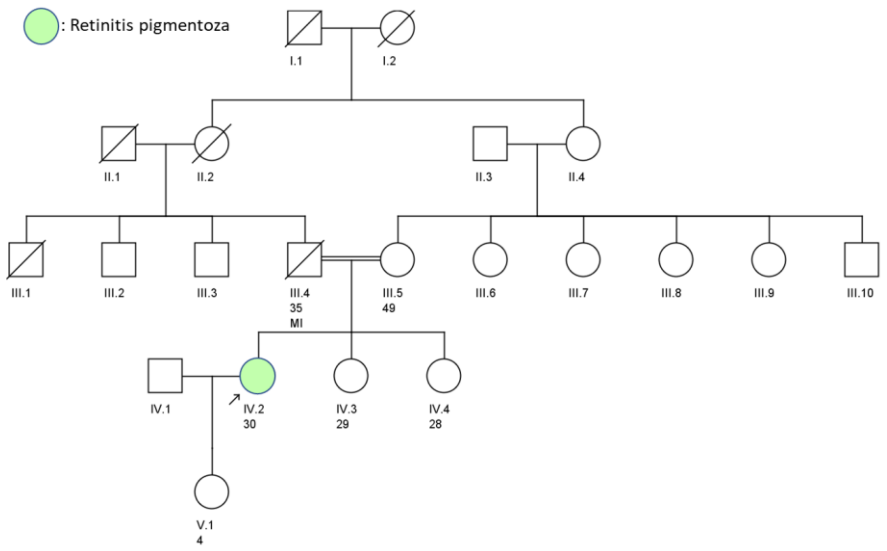


B)

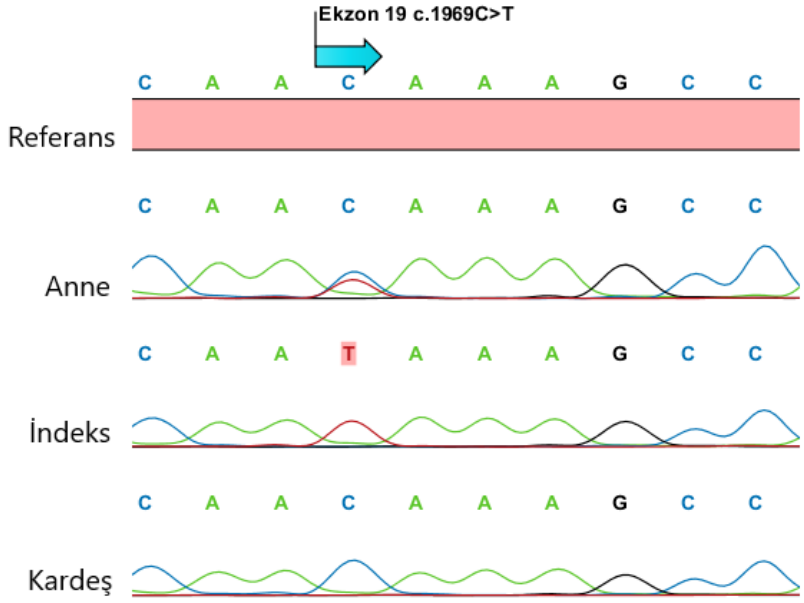


Şekil 17. A) Olgu 6'ya ait pedigri **B)** *RS1* geni hemizigot c.575C>T değişimine yönelik Sanger analizi

A)

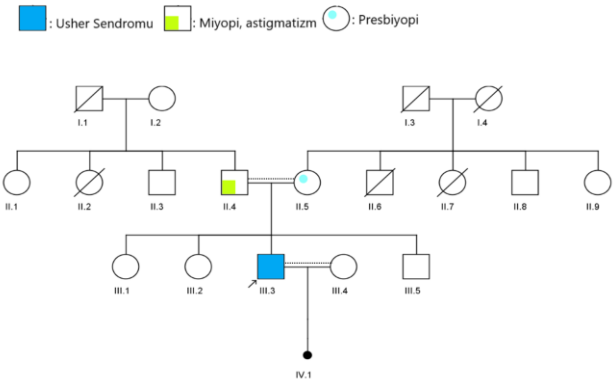


B)

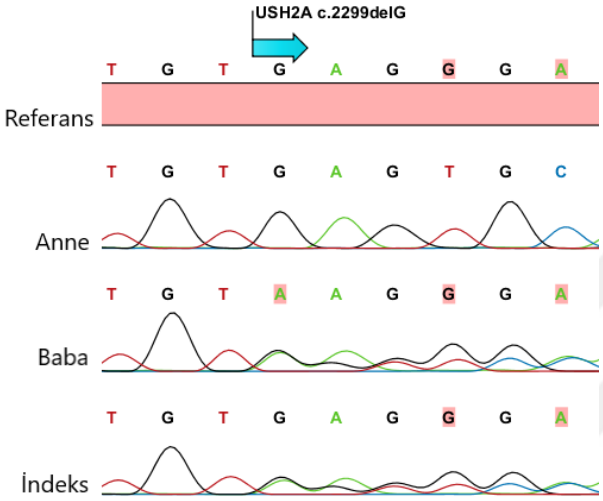


Şekil 18. A) Olgu 7'ye ait pedigri **B)** *IFT81* c.1969C>T değişimine yönelik anne (heterozigot), indeks (homozigot) ve kardeşin (wild tip homozigot) Sanger analizi

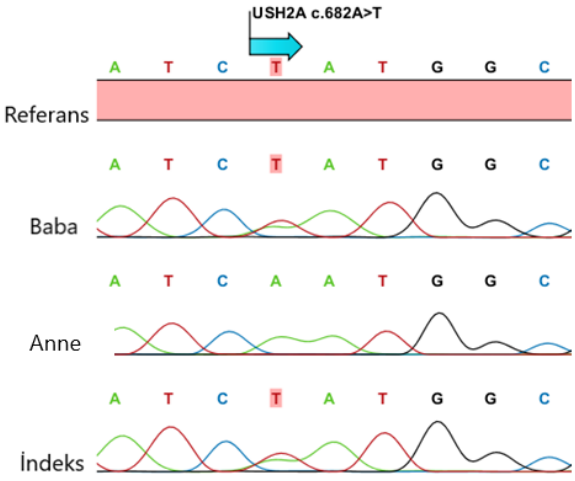
A)



B)

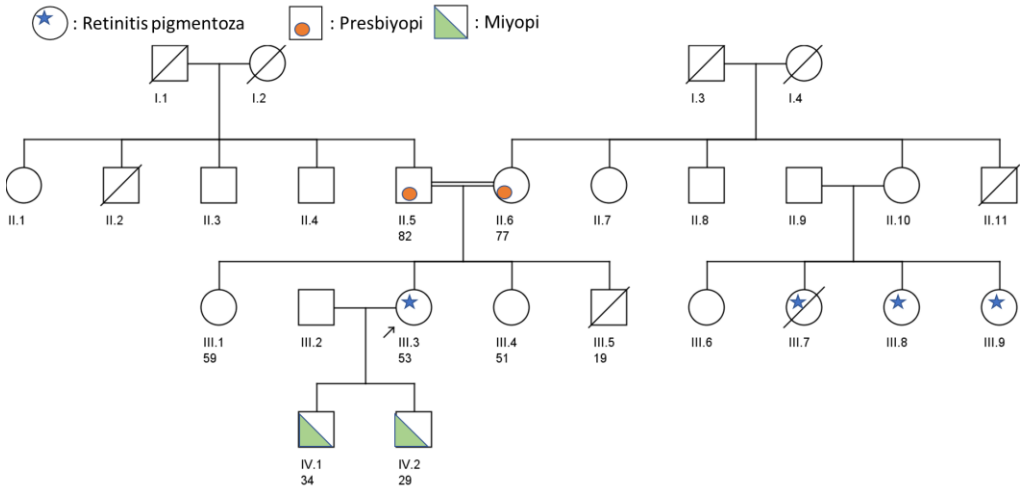


C)

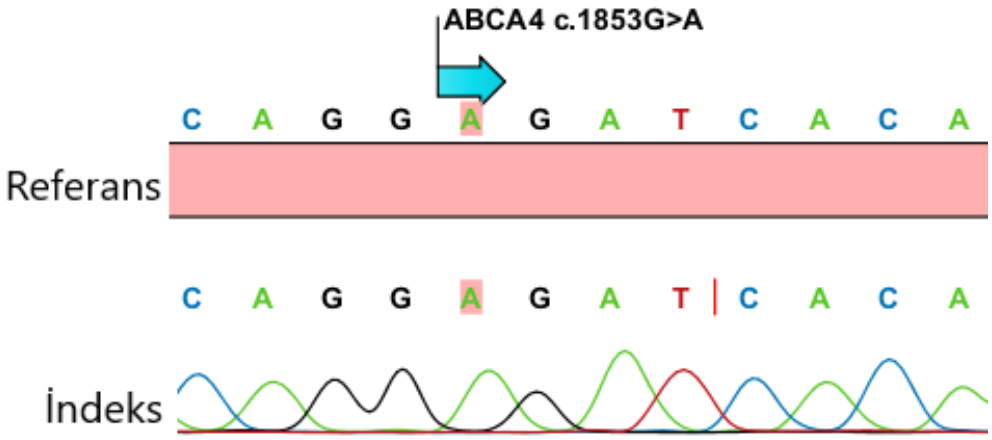


Şekil 19. A) Olgu 8'e ait pedigri **B)** *USH2A* geni c.2299del ve **C)** c.682A>T değişimlerine (anne homozigot/baba ve indeks heterozigot) yönelik Sanger analizi ile olgudaki iki değişimin de paternal kalıtıldığı gözlenmiştir.

A)

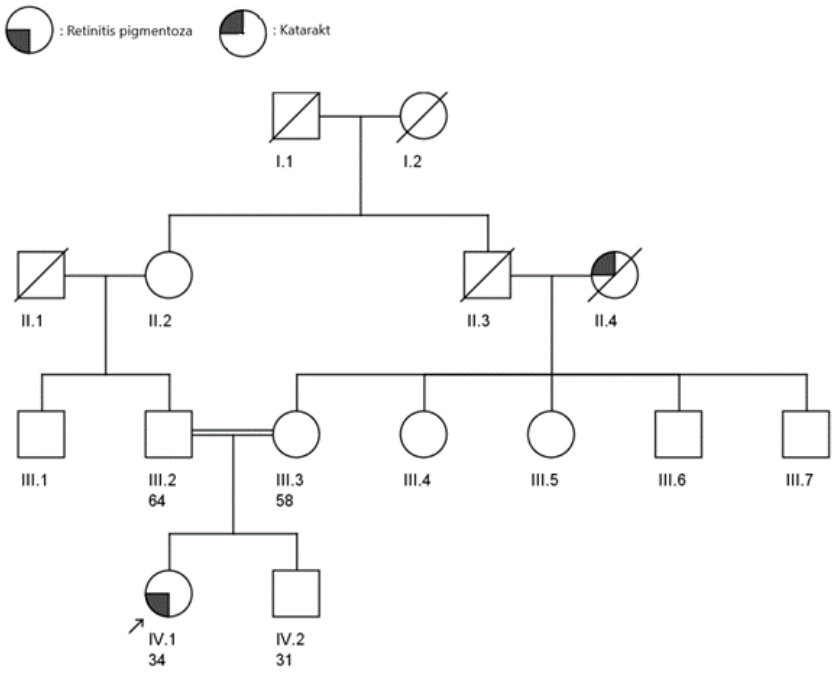


B)

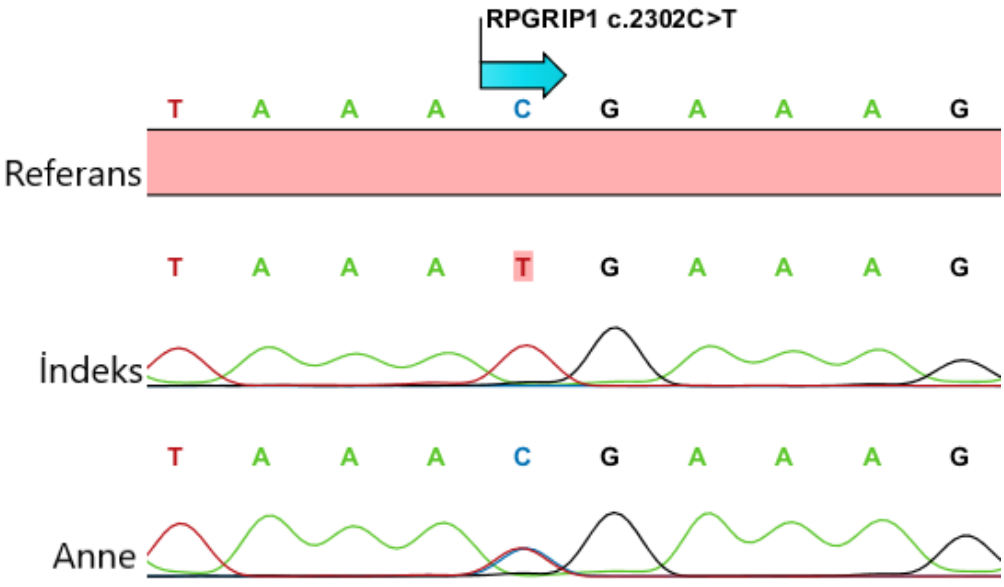


Şekil 20. A) Olgu 9'a ait pedigri, **B)** *ABCA4* c.1853G>A homozigot değişimine yönelik Sanger analizi

A)

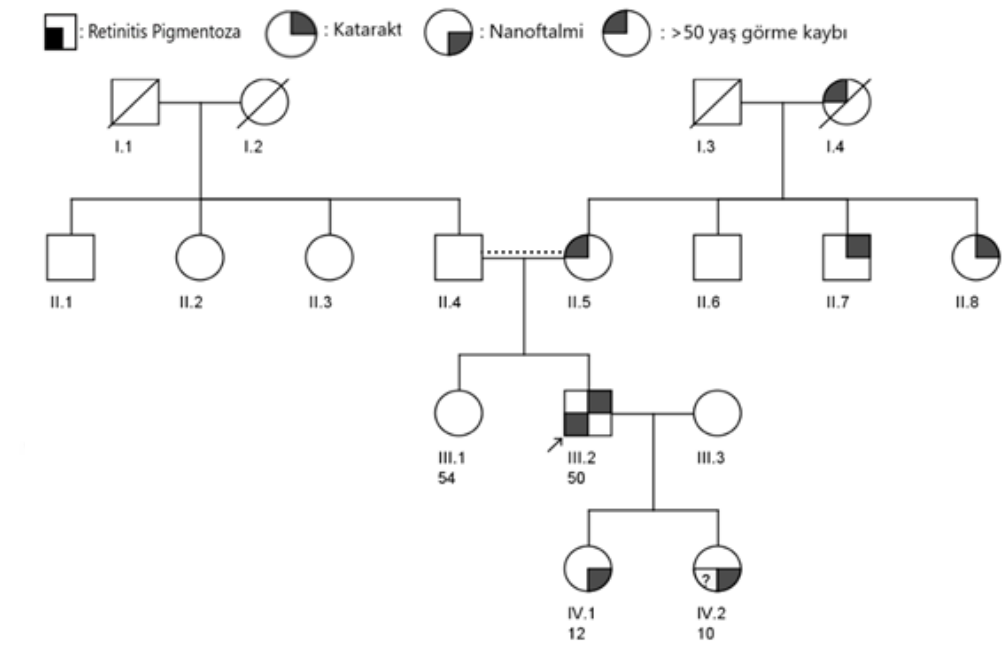


B)

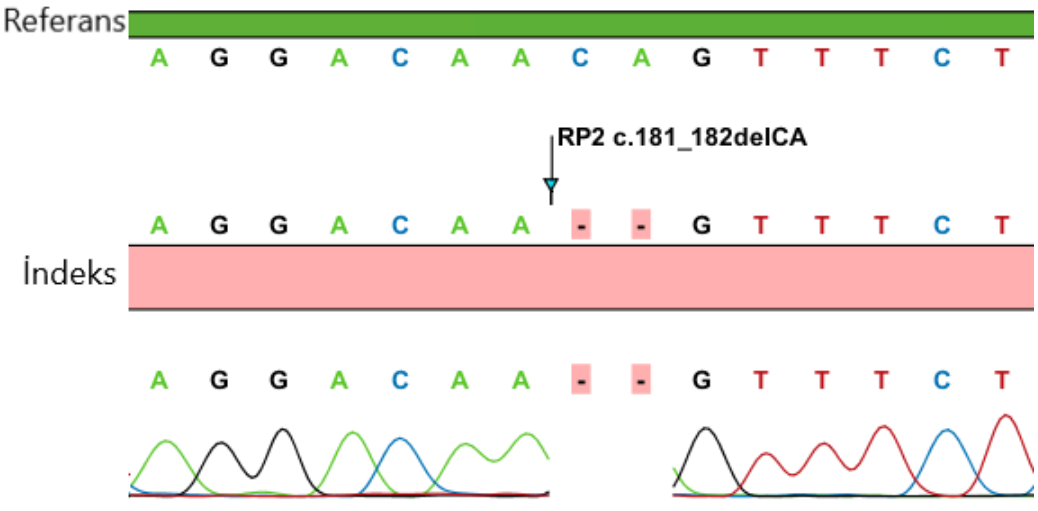


Şekil 21. (**A)** Olgu 10'a ait pedigri, **B)** *RPGRIP1* c.2302C>T değişimine yönelik indeks (homozigot) ve annenin (heterozigot) Sanger analizi

A)

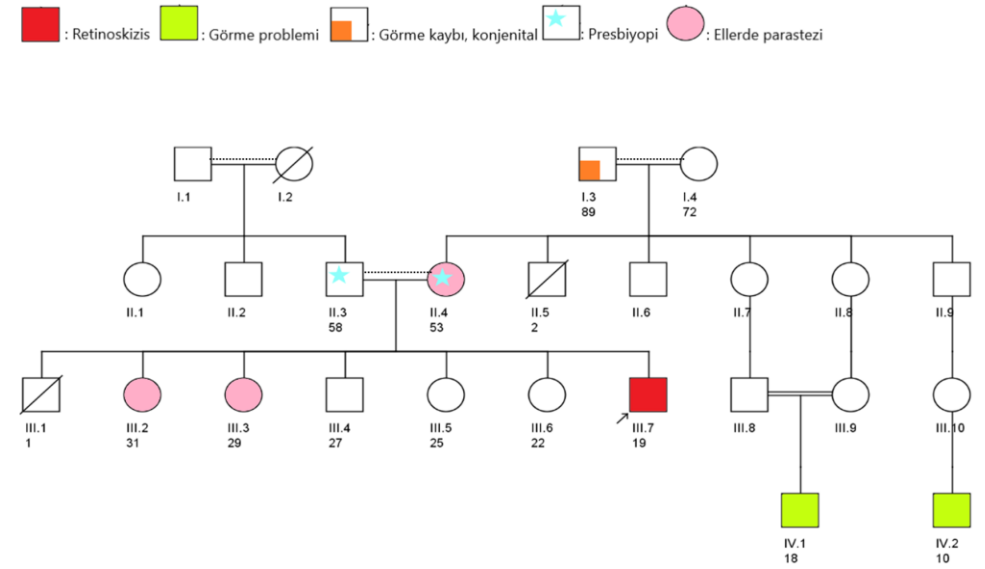


B)

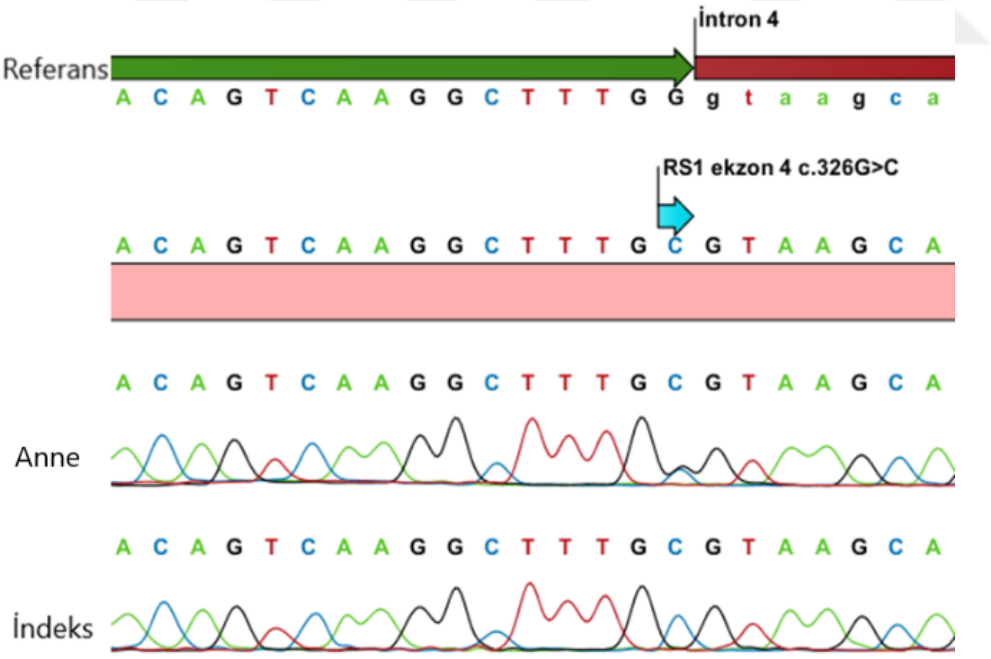


Şekil 22. A) Olgu 11'e ait pedigri, **B)** *RP2* geni hemizigot c.181_182del değişimine yönelik Sanger analizi

A)

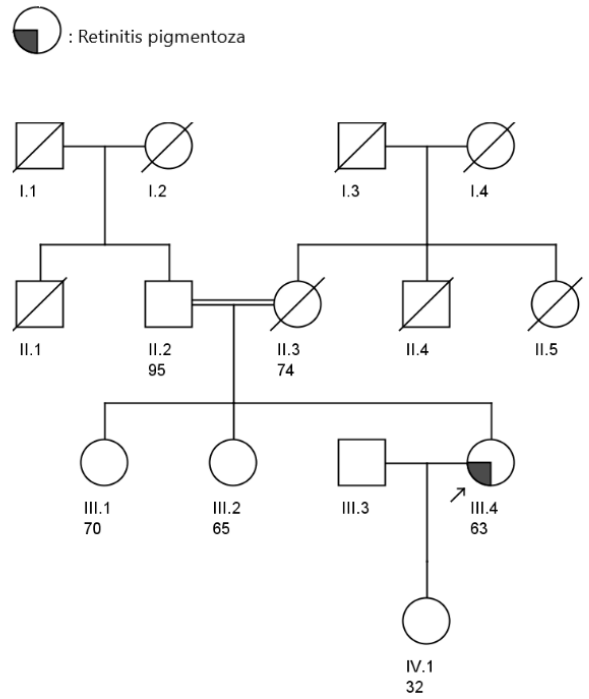


B)

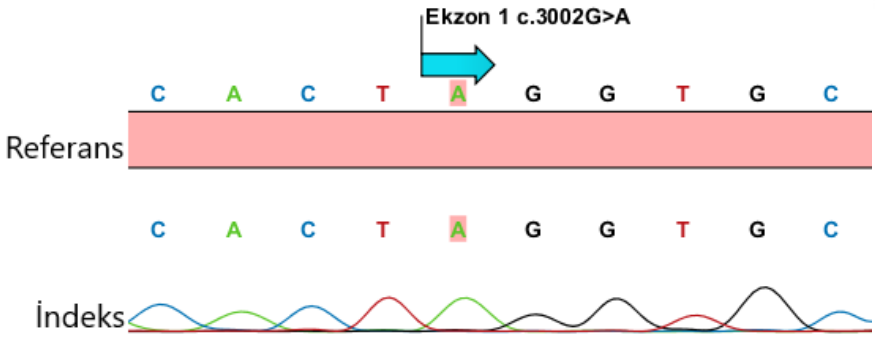


Şekil 23. A) Olgu 12'ye ait pedigri **B)** İndeks (hemizigot) ve annenin (heterozigot) *RS1* geni c.326G>C değişimine yönelik Sanger analizi

A)

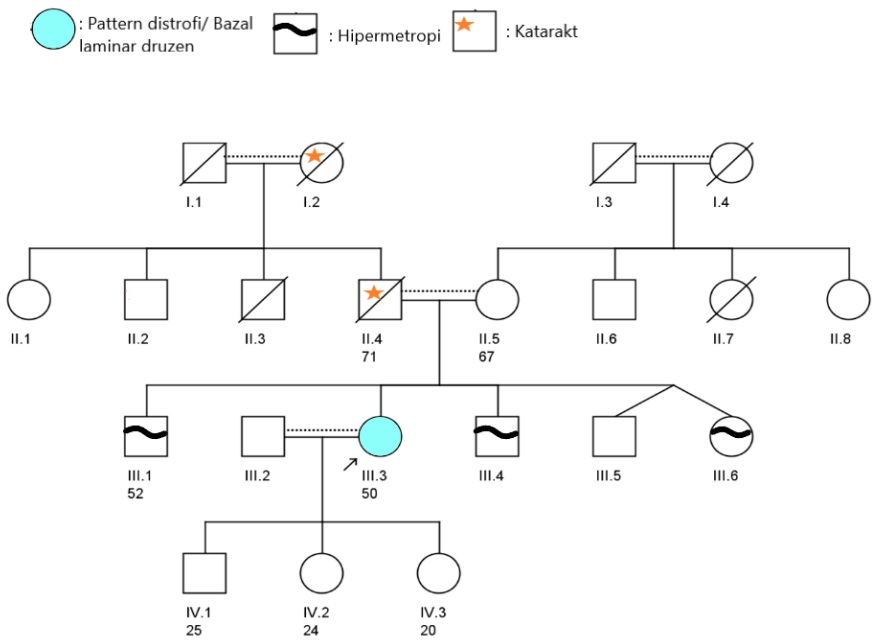


B)

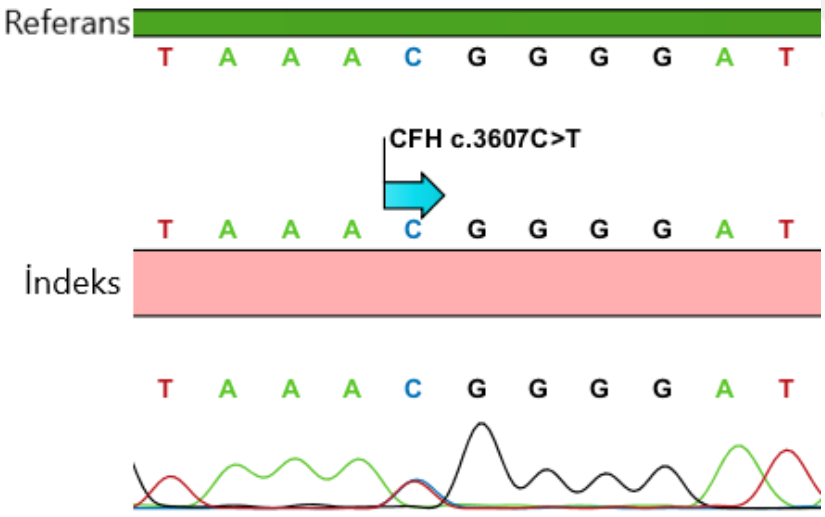


Şekil 24. A) Olgu 13'e ait pedigri, **B)** *PCARE* c.3002G>A homozigot değişimine yönelik Sanger analizi

A)

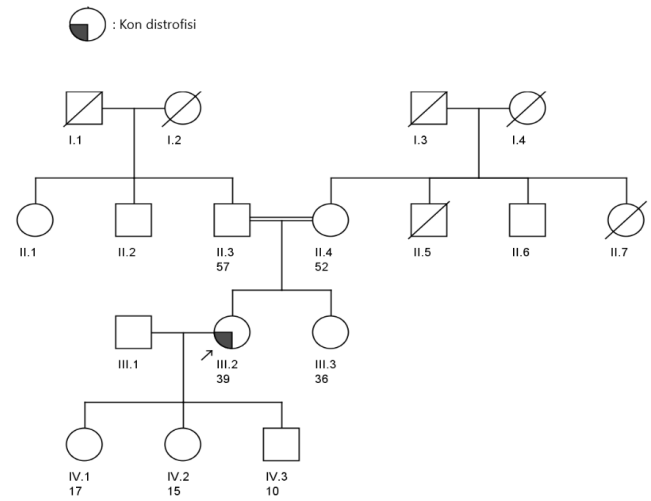


B)

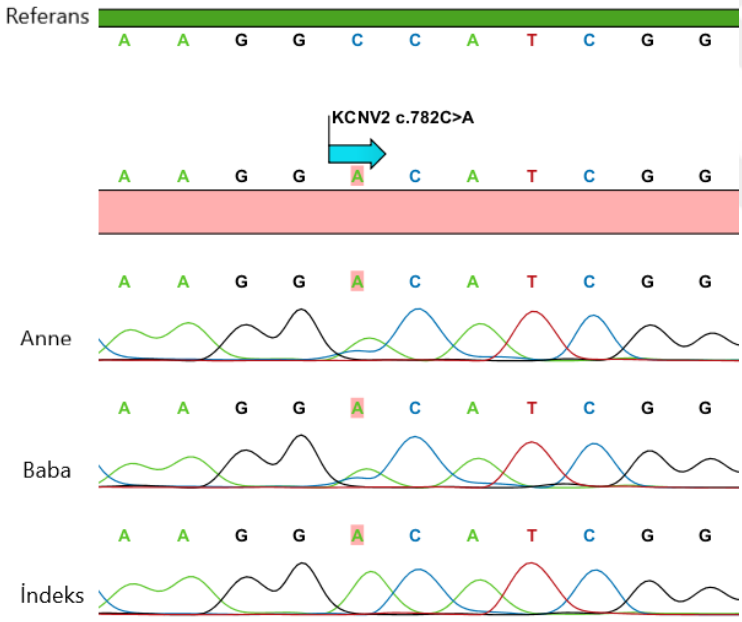


Şekil 25. A) Olgu 14'e ait pedigri **B)** *CFH* geni heterozigot c.3607C>T değişimine yönelik Sanger analizi

A)



B)



Şekil 26. A) Olgu 15'e ait pedigri **B)** *KCNV2* c.782C>A değişimine yönelik indeks (homozigot), anne (heterozigot) ve babanın (heterozigot) Sanger analizi

Tablo 7. Olgu 1'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
CLRN1	3	150690402	ENST00000328863.4:c.93del	p.Leu32CysfsTer40	Ekzon 1	HET	Çerçeve kayması	-	0.0001/ 0.0000	NA/NA	LP	PVS1,PM2
ABCA4	1	94497360	ENST00000370225.3:c.4102C>T	p.Arg1368Cys	Ekzon 27	HOM	Missense	rs1183074086	0.0002/ 0.0000	0.8640/ 0.8770	LP	PM1,PM2, PP2,PP3,PM3
ABCA4	1	94476467	ENST00000370225.3:c.5603A>T	p.Asn1868Ile	Ekzon 40	HOM	Missense	rs1801466	0.0481/ 0.0426	0.4020/0.7283	VUS	PP5,PS3, PP2,BA1
TTC8	14	89327676	ENST00000380656.2:c.909G>C	p.Glu303Asp	Ekzon 10	HOM	Missense/Splice Bölgesi	rs1413362477	0.0021/ 0.0000	0.1880/0.1905 ADA:1.000 RF:0.9360	VUS	PM2,PP3
ABCC6	16	16272711	ENST00000205557.7:c.2359G>A	p.Val787Ile	Ekzon 18	HET	Missense	rs72653792	0.0032/ 0.0006	0.6060/0.7805	VUS	PM2,PM5,
BBS9	7	33303978	ENST00000442858.1 c.328A>G	p.Arg110Gly	Ekzon 4	HET	Missense	rs752144921	0.0008/ 0.0000	0.4790/0.5952	VUS	PM2
USH2A	1	215914826	ENST00000307340.3:c.11602A>T	p.Met3868Leu	Ekzon 60	HET	Missense	rs35309576	0.0002/ 0.0000	0.0240/0.0150	VUS	PM2,BP4
USH2A	1	216219841	ENST00000307340.3:c.6257C>A	p.Thr2086Asn	Ekzon 32	HET	Missense	rs149202379	0.0004/ 0.0037	0.2710/0.3096	VUS	PM2,BP4
PCARE	2	29296007	ENST00000331664.5:c.1121C>G	p.Ala374Gly	Ekzon 1	HET	Missense	rs368965009	0.0001/ 0.0000	0.0270/0.0278	VUS	PM2,BP4
GRP179	17	36491033	ENST00000342292.4:c.1528G>A	p.Val510Met	Ekzon 7	HET	Missense	rs146044193	0.0006/ 0.0003	0.2790/0.7603	VUS	PM2
RSG9	17	63221409	ENST00000262406.9:c.1697C>T	p.Pro566Leu	Ekzon 18	HET	Missense	rs772041811	0.0003/ 0.0000	0.0390/0.0729	VUS	PM2,BP4
HMCN1	1	186047304	ENST00000271588.4:c.8551G>T	p.Val2851Leu	Ekzon 55	HET	Missense	rs781512437	0.0012/ 0.0001	0.2530/0.3106	VUS	PM2,BP4
SCAPER	15	76646460	ENST00000563290.1:c.3877C>A	p.His1293Asn	Ekzon 30	HET	Missense	rs759288244	0.0026/ 0.0000	0.0760/0.0427	VUS	PM2,BP4

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen *: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır. [a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 8. Olgu 2'ye ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
USH2A	1	215848858	ENST00000307340.3:c.12394del	p.Leu4132TrpfsTer35	Ekzon 63	HOM	Çerçeve kayması	rs1558049084	0.0001/ 0.0000	NA/NA	LP	PVS1, PM2
KIAA1549	7	138591781	ENST00000422774.1:c.3344C>T	p.Ala1115Val	Ekzon 6	HET	Missense	rs374288943	0.0021/ 0.0001	0.1590/ 0.0974	VUS	PM2
CNGB1	16	57983286	ENST00000251102.8:c.1086_1091del	p.Glu370_Glu371del	Ekzon 14	HET	Çerçeve içi delesyon	rs750979647	0.0005/ 0.0002	NA/NA	VUS	PM2, BP3
CFAP46	10	134755970	ENST00000368586.5:c.19C>T	p.Gln7Ter	Ekzon 1	HET	Dur Kodonu	rs528886432	0.0008/ 0.0014	NA/NA	VUS	PM2
P2RX7	12	121622408	ENST00000546057.1:c.1591G>T	p.Glu531Ter	Ekzon 13	HET	Dur Kodonu	rs182401754	0.0006/ 0.0003	NA/NA	VUS	PM2
SLC4A7	3	27473088	ENST00000295736.5:c.824A>G	p.Glu275Gly	Ekzon 7	HET	Missense	rs1175856738	0.0002/ 0.0000	0.2230/ 0.2818	VUS	PM2
TCTN2	12	124156614	ENST00000303372.5:c.202A>G	p.Ile68Val	Ekzon 3	HET	Missense	rs137939978	0.0034/ 0.0004	0.0940/ 0.1004	VUS	PM2, BP4

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 9. Olgu 3'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
ABCA4	1	94476467	ENST00000370225.3:c.5603A>T	p.Asn1868Ile	Ekzon 40	HET	Missense	rs1801466	0.0481/ 0.0426	0.4020/0.7283	VUS	PP5,PS3, PP2,BA1
SFT2D3	2	128459631	ENST00000310981.4:c.541_552del	p.Leu181_Leu184del	Ekzon 1	HET	Çerçeve içi delesyon	rs570661834	0.0020/ 0.0012	NA/NA	VUS	PM2, PM4
ABCC6	16	16248886	ENST00000205557.7: c.3885G>C	p.Val1295=	Ekzon 28	HET	Sinonim Splice Bölgesi	-	0.0000/ 0.0000	NA/NA	VUS	PM2
CFH	1	196706001	ENST00000367429.4:c.2461C>T	p.His821Tyr	Ekzon 16	HET	Missense	rs367687415	0.0003/ 0.0001	0.0850/0.1059	VUS	PM2, BP4
FBLN5	14	92361386	ENST00000342058.4:c.410A>G	p.Gln137Arg	Ekzon 5	HET	Missense	-	0.0000/ 0.0000	0.4030/0.5346	VUS	PM2
PDE6C	10	95418708	ENST00000371447.3:c.2087C>T	p.Thr696Met	Ekzon 17	HOM	Missense	rs41290222	0.0057/ 0.0008	0.2580/0.3256	VUS	PM2, BP4
TENM2	5	167675119	ENST00000518659.1:c.7175C>T	p.Thr2392Met	Ekzon 27	HET	Missense	rs1268422632	0.0001/ 0.0000	0.8420/0.8793	VUS	PM2, PP3
EPHA6	3	97467457	ENST00000389672.5:c.3305T>A	p.Leu1102His	Ekzon 18	HET	Missense	rs200120931	0.0003/ 0.0009	0.7470/0.4256	VUS	PM2, PP3
RRH	4	110754357	ENST00000317735.4:c.169C>T	p.Arg57Trp	Ekzon 2	HET	Missense	rs201926781	0.0001/ 0.0001	0.5460/ 0.2805	VUS	PM2

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 10. Olgu 4'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
USH1C	11	17548562	ENST00000005226.7: c.521+1G>A	-	İntron 6	HOM	'Splice' Bölgesi	-	0.0002/ 0.0000	ADA:1.00/RF:0.946	LP	PVS1, PM2
TUBGCP4	15	43669223	ENST00000260383.7: c.346del	p.His116IlefsTer11	Ekzon 4	HET	Çerçeve kayması	rs1196276711	0.0003/ 0.0000	NA/NA	P	PVS1, PM2, PP5
GUCY2D	17	7918012	ENST00000254854.4: c.2506C>T	p.Arg836Trp	Ekzon 13	HET	Missense	rs145420245	0.0001/ 0.0000	0.4350/ 0.5799	VUS	PM1, PM2
ABCA4	1	94476467	ENST00000370225.3:c .5603A>T	p.Asn1868Ile	Ekzon 40	HET	Missense	rs1801466	0.0481/ 0.0426	0.4020/ 0.7283	VUS	PP5,PS3, PP2,BA1
CNGB1	16	57991248	ENST00000251102.8: c.871A>C	p.Thr291Pro	Ekzon 12	HET	Missense	-	0.0007/ 0.0000	0.4950/0.9409	VUS	PM2
TRIM32	9	119460425	ENST00000450136.1: c.404C>T	p.Thr135Ile	Ekzon 2	HET	Missense	rs141953092	0.0004/ 0.0002	0.0880/0.0606	VUS	PM2, BP4
DYNC2H1	11	103182716	ENST00000398093.3: c.11624C>G	p.Ala3875Gly	Ekzon 80	HET	Missense	rs1213780831	0.0005/ 0.0000	0.2480/0.0796	VUS	PM2
SCAPER	15	77067392	ENST00000563290.1: c.839C>T	p.Ala280Val	Ekzon 9	HET	Missense	rs200719909	0.0064/ 0.0005	0.0320/0.0544	VUS	PM2

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 11. Olgu 5'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
CEP78	9	80869869	ENST00000376597.4: c.1372G>T	p.Glu458Ter	Ekzon 11	HET	Dur kodonu oluşumu	rs996333495	0.0002/ 0.0000	NA/NA	LP	PVS1, PM2
IMPG2	3	100962917	ENST00000193391.7: c.2258C>T	p.Ser753Leu	Ekzon 13	HET	Missense	rs200818740	0.0052/ 0.0004	0.0600/0.0440	VUS	PM2, BP4
AIRE	21	45713024	ENST00000291582.5: c.1244A>G	p.His415Arg	Ekzon 10	HET	Missense	rs149609996	0.0055/ 0.0002	0.2640/0.6054	VUS	PM2
CFH	1	196621254	ENST00000367429.4: c.7C>G	p.Leu3Val	Ekzon 1	HET	Missense	rs139254423	0.0012/ 0.0002	0.6270/0.0738	VUS	PM2

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen *: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır. [a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 12. Olgu 6'ya ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyant

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
RS1	X	18660224	ENST00000379984.3:c. 575C>T	p.Pro192Leu	Ekzon 6	HEM	Missense	-	0.0000/ 0.0000	0.9630/0.9644	LP	PM1, PM2, PM5, PP3, PP4, PP5

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen *: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır. [a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 13. Olgu 7'ye ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
IFT81	12	110655969	ENST00000242591.5:c.1969C>T	p.Gln657Ter	Ekzon 19	HOM	Dur kodonu oluşumu	-	0.0002/ 0.0000	NA/NA	VUS	PVS1_M, PM2
ABCA4	1	94476467	ENST00000370225.3:c.5603A>T	p.Asn1868Ile	Ekzon 40	HET	Missense	rs1801466	0.0481/ 0.0426	0.4020/0.7283	VUS	PP5,PS3, PP2,BA1
INVS	9	103046791	ENST00000262457.2:c.1975dup	p.Arg659LysfsTer32	Ekzon 13	HET	Çerçeve kayması	-	0.0001/ 0.0000	NA/NA	LP	PVS1, PM2
TRIM32	9	119460404	ENST00000450136.1:c.383A>G	p.His128Arg	Ekzon 2	HET	Missense	-	0.0001/ 0.0000	0.7010/0.8567	VUS	PM2, PP3
PDE6A	5	149310614	ENST00000255266.5:c.835C>T	p.Leu279Phe	Ekzon 4	HET	Missense	-	0.0002/ 0.0000	0.7920/0.6967	VUS	PM2, PP3
PDE6A	5	149323870	ENST00000255266.5:c.367G>T	p.Asp123Tyr	Ekzon 1	HET	Missense	rs147010346	0.0022/ 0.0004	0.4280/0.5314	VUS	PM2
GUCY2D	17	7906510	ENST00000254854.4:c.145G>T	p.Ala49Ser	Ekzon 2	HET	Missense	rs771232307	0.0018/ 0.0001	0.0970/0.4057	VUS	PM2, BP4
CSPP1	8	67986492	ENST00000262210.5:c.113C>T	p.Ala38Val	Ekzon 2	HOM	Missense	rs553988238	0.0003/ 0.0001	0.0480/0.2265	VUS	PM2, BP4
LAMA1	18	6943248	ENST00000389658.3:c.8998G>A	p.Ala3000Thr	Ekzon 62	HET	Missense	rs369082897	0.0001/ 0.0000	0.1990/ 0.2109	VUS	PM2, BP4

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 14. Olgu 8'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
USH2A	1	216420436	ENST00000307340.3: c.2299del	p.Glu767SerfsTer21	Ekzon 13	HET	Çerçeve kayması	rs80338903	0.0002/ 0.0008	NA/NA	P	PVS1, PM1, PM2, PP5
USH2A	1	216538397	ENST00000307340.3: c.682A>T	p.Asn228Tyr	Ekzon 4	HET	Missense	-	0.0000/ 0.0000	0.3040/ 0.4101	VUS	PM2, PM3
USH2A	1	216270469	ENST00000307340.3: c.4714C>T	p.Leu1572Phe	Ekzon 22	HET	Missense	rs111033333	0.0002/ 0.0008	0.6550/ 0.7669	VUS	PM2, PP3, BP6_S
HMCN1	1	186114945	ENST00000271588.4: c.14498G>A	p.Gly4833Asp	Ekzon 93	HET	Missense	-	0.0000/ 0.0000	0.7870/0.8487	VUS	PM2, PP3
KIAA1549	7	138603489	ENST00000422774.1: c.883G>A	p.Asp295Asn	Ekzon 2	HET	Missense	rs753808111	0.0003/ 0.0001	0.0190/ 0.0325	VUS	PM2, BP4
CRB1	1	197297965	ENST00000367400.3: c.484G>A	p.Val162Met	Ekzon 2	HET	Missense	rs137853138	0.0006/ 0.0013	0.4080/ 0.2661	VUS	PM2, BP4, BS2

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 15. Olgu 9'a ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
ABCA4	1	94528217	ENST00000370225.3:c.1853G>A	p.Gly618Glu	Ekzon 13	HOM	Missense	rs61751394	0.0002/0.0000	0.9150/0.9567	P	PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5
OTOGL	12	80660254	ENST00000458043.2:c.2223_2224dup	p.Tyr742CysfsTer80	Ekzon 20	HET	Çerçeve kayması	rs767673615	0.0002/0.0000	NA/NA	LP	PVS1, PM2
PDE6B	4	619708	ENST00000496514.1:c.293G>A	p.Arg98His	Ekzon 1	HET	Missense	rs776050413	0.0000/0.0000	0.7500/0.4912	VUS	PM2, PP3
SLC7A14	3	170204060	ENST00000231706.5:c.857C>T	p.Pro286Leu	Ekzon 5	HET	Missense	rs747310041	0.0002/0.0000	0.8990/0.9197	VUS	PM2, PP3
PRPF8	17	1587828	ENST00000572621.1:c.38C>T	p.Pro13Leu	Ekzon 1	HET	Missense	rs144249808	0.0005/0.0001	0.2650/0.3209	VUS	PP2, BP4
GDF6	8	97172599	ENST00000287020.5:c.322G>A	p.Ala108Thr	Ekzon 1	HET	Missense	rs368498747	0.0013/0.0001	0.2610/0.2322	VUS	PM2, BP4
TSPAN12	7	120450554	ENST00000222747.3:c.431G>A	p.Arg144Gln	Ekzon 6	HET	Missense	rs374977768	0.0002/0.0000	0.2110/0.2713	VUS	PM2, BP4
GUCY2D	17	7909967	ENST00000254854.4:c.1313G>C	p.Arg438Pro	Ekzon 4	HET	Missense	rs151330485	0.0001/0.0000	0.1630/0.2336	VUS	PM2, BP4
TMEM67	8	94798541	ENST00000453321.3:c.1379G>C	p.Arg460Thr	Ekzon 13	HET	Missense	rs375991767	0.0004/0.0003	0.6210/0.7458	VUS	PM2, PP2, PP3
RPGRIP1L	16	53730122	ENST00000379925.3:c.171G>T	p.Leu57Phe	Ekzon 3	HET	Missense	rs146925098	0.0016/0.0005	0.5380/0.7805	VUS	PM2, PP3
RPGRIP1L	16	53721779	ENST00000379925.3:c.628A>G	p.Asn210Asp	Ekzon 5	HET	Missense	rs146584570	0.0012/0.0003	0.1660/0.3826	VUS	PM2, BP4
INPP5E	9	139327675	ENST00000371712.3:c.1091C>T	p.Ser364Phe	Ekzon 4	HET	Missense	rs536052523	0.0003/0.0001	0.3390/0.5820	VUS	PM2

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 16. Olgu 10'a ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
RPGRIP1	14	21793477	ENST00000400017.2:c.2302C>T	p.Arg768Ter	Ekzon 15	HOM	Dur kodonu oluşumu	rs75459701	0.0001/ 0.0000	NA/NA	LP	PVS1, PM2
RBP3	10	48387990	ENST00000224600.4: c.2888C>A	p.Thr963Asn	Ekzon 1	HET	Missense	rs200706310	0.0005/ 0.0000	0.1150/NA	VUS	PM2, BP4
DHX32	10	127527697	ENST00000284690.3: c.1754A>C	p.Asp585Ala	Ekzon 9	HET	Missense	rs371698020	0.0015/ 0.0002	0.1180/ 0.0219	VUS	PM2, BP4
HMCN1	1	186008032	ENST00000271588.4: c.5923A>G	p.Ile1975Val	Ekzon 38	HET	Missense	rs145889775	0.0002/ 0.0003	0.0530/0.0745	VUS	PM2, BP4
HMCN1	1	186082008	ENST00000271588.4: c.11054G>C	p.Gly3685Ala	Ekzon 72	HET	Missense	rs145492995	0.0002/ 0.0003	0.0990/0.1539	VUS	PM2, BP4
ARL13B	3	93769677	ENST00000394222.3: c.1151G>A	p.Gly384Glu	Ekzon 9	HET	Missense	rs146264035	0.0044/ 0.0014	0.1150/0.2137	VUS	PM2, BP4
MKS1	17	56283727	ENST00000393119.2: c.1505C>G	p.Ser502Trp	Ekzon 17	HET	Missense	rs758838271	0.0001/ 0.0002	0.2530/NA	VUS	PM2, BP4

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 17. Olgu 11'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
RP2	X	46712987	ENST00000218340.3: c.181_182del	p.Gln61ValfsTer7	Ekzon 2	HEM	Çerçeve kayması	-	0.0001/ 0.0000	NA/NA	LP	PVS1, PM2
BEST1	11	61723367	ENST00000526988.1: c.107G>A	p.Ser36Asn	Ekzon 3	HET	Missense	rs1334264356	0.0000/ 0.0000	0.7340/0.9449	LP	PM1,PM2, PP2, PP3
DTHD1	4	36345345	ENST00000456874.2: c.2245C>T	p.Arg749Cys	Ekzon 9	HET	Missense	rs181892217	0.0020/ 0.0001	0.3920/0.5186	VUS	PM2
NAALADL1	11	64813529	ENST00000358658.3: c.1913G>A	p.Arg638His	Ekzon 16	HET	Missense	rs756376050	0.0002/ 0.0000	0.0790/ 0.0756	VUS	PM2, BP4
DYNC2H1	11	102991298	ENST00000398093.3: c.1122T>A	p.Asn374Lys	Ekzon 7	HET	Missense	rs754799227	0.0000/ 0.0000	0.2410/0.3527	VUS	PM2, BP4
CROCC	1	17296881	ENST00000375541.5: c.5585G>A	p.Arg1862Gl	Ekzon 34	HET	Missense	rs750766015	0.0000/ 0.0000	0.1240/0.0751	VUS	PM2, BP4
HMCN1	1	185966584	ENST00000271588.4: c.3802G>C	p.Glu1268Gln	Ekzon 25	HET	Missense	-	0.0000/ 0.0000	0.0650/0.2171	VUS	PM2, BP4
CUBN	10	16882439	ENST00000377833.4: c.9922T>C	p.Trp3308Arg	Ekzon 62	HET	Missense	rs752843169	0.0001/ 0.0001	0.6620/0.4226	VUS	PM2
C3	19	6714007	ENST00000245907.6: c.769G>A	p.Ala257Thr	Ekzon 7	HET	Missense	rs200918899	0.0006/ 0.0000	0.4820/0.4528	VUS	PM2
ALMS1	2	73828337	ENST00000264448.6: c.11885T>C	p.Val3962Ala	Ekzon 19	HET	Missense	rs201777220	0.0003/ 0.0000	0.2250/0.0593	VUS	PM2

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 18. Olgu 12'ye ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
RS1	X	18665311	ENST00000379984.3: c.326G>C	p.Gly109Ala	Ekzon 4	HEM	Missense Splice Bölgesi	-	0.0001/ 0.0000	NA/NA	LP	PM2,PM5, PP3, PP4, PP5
SLC38A8	16	84075614	ENST00000299709.3: c.148dup	p.Ser50PhefsTer56	Ekzon 1	HET	Çerçeve kayması	-	0.0001/ 0.0000	0.7400/0.9460 ADA:1.000 RF: 0.9840	LP	PVS1, PM2
ABCA4	1	94476467	ENST00000370225.3:c. 5603A>T	p.Asn1868Ile	Ekzon 40	HET	Missense	rs1801466	0.0481/ 0.0426	0.4020/0.7283	VUS	PP5,PS3, PP2,BA1
CC2D2A	4	15599057	ENST00000424120.1: c.4465G>C	p.Asp1489His	Ekzon 35	HET	Missense	rs1338289178	0.0007/ 0.0000	0.6200/0.5472	VUS	PM2, PP3
PEX1	7	92120753	ENST00000248633.4: c.3271A>G	p.Ser1091Gly	Ekzon 21	HET	Missense	rs751747691	0.0002/ 0.0000	0.5940/0.8681	VUS	PM2, PP3
AIRE	21	45706488	ENST00000291582.5: c.181G>A	p.Ala61Thr	Ekzon 2	HET	Missense	rs372604287	0.0002/ 0.0000	0.5620/0.8150	VUS	PM2, PP3
RPGRIP1	14	21819287	ENST00000400017.2: c.3773C>T	p.Thr1258Ile	Ekzon 24	HET	Missense	rs759191514	0.0004/ 0.0000	0.0250/0.1839	VUS	PM2, BP4
LRP2	2	170088331	ENST00000263816.3: c.5120C>T	p.Ser1707Phe	Ekzon 31	HET	Missense	rs745788682	0.0003/ 0.0001	0.3640/0.8061	VUS	PM2, PM5

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 19. Olgu 13'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
PCARE	2	29294126	ENST00000331664.5:c.3002G>A	p.Trp1001Ter	Ekzon 1	HOM	Dur kodonu oluşumu	rs36765843	0.0002/ 0.0000	NA/NA	P	PVS1, PM2, PP5
ABCA4	1	94473807	ENST00000370225.3:c.5882G>A	p.Gly1961Glu	Ekzon 42	HET	Missense	rs1800553	0.0215/ 0.0047	0.7600/0.7001	LP	PM5, PP2, PP3, PP5, PS4
IFT140	16	1634389	ENST00000397417.2:c.361C>T	p.Gln121Ter	Ekzon 4	HET	Dur kodonu oluşumu, NMD Transkript Varyant	-	0.0000/ 0.0000	NA/NA	LP	PVS1, PM2
IFT140	16	1634336	ENST00000426508.2:c.1241A>T	p.His414Leu	Ekzon 11	HET	Missense	-	0.0000/ 0.0000	0.2980/0.3275	VUS	PM2, BP4
PROM1	4	16008231	ENST00000510224.1:c.1384G>A	p.Gly462Ser	Ekzon 13	HET	Missense	rs779901241	0.0001/ 0.0000	0.8350/ 0.7649	VUS	PM2, PP3
MTTP	4	100522783	ENST00000457717.1:c.1256T>C	p.Ile419Thr	Ekzon 11	HET	Missense		0.0000/ 0.0000	0.0990/ 0.1990	VUS	PM2, BP4
USH1C	11	17527484	ENST00000005226.7:c.2026A>G	p.Ser676Gly	Ekzon 19	HET	Missense	rs779108272	0.0000/ 0.0001	0.1210/0.2367	VUS	PM2, BP4
TTLL5	14	76249778	ENST00000298832.9:c.2891G>A	p.Arg964Gln	Ekzon 26	HET	Missense	rs142169707	0.0017/ 0.0028	0.1040/0.0220	VUS	BP4

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 20. Olgu 14'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
CFH	1	196716354	ENST00000367429.4: c.3607C>T	p.Arg1203Trp	Ekzon 22	HET	Missense	rs145347741	0.0001/ 0.0000	0.1240/0.0945	VUS	PM2, BP4
ABCA4	1	94476467	ENST00000370225.3:c. 5603A>T	p.Asn1868Ile	Ekzon 40	HET	Missense	rs1801466	0.0481/ 0.0426	0.4020/0.7283	VUS	PP5,PS3, PP2,BA1
USH2A	1	216373338	ENST00000307340.3: c.3442C>T	p.Pro1148Ser	Ekzon 17	HET	Missense	rs1207252230	0.0001/ 0.0000	0.5120/0.7786	VUS	PM2
CUBN	10	16911748	ENST00000377833.4: c.9341G>T	p.Gly3114Va	Ekzon 59	HET	Missense	rs758558300	0.0001/ 0.0000	0.6080/0.6020	VUS	PM2, PP3
SPATA7	14	88892614	NM_018418.5: c.411A>C	p.Lys137Asn	Ekzon 6	HET	Missense	rs772148541	0.0001/ 0.0000	NA/NA	VUS	PM2
DSCAML1	11	117299255	ENST00000321322.6: c.6131C>T	p.Ala2044Val	Ekzon 33	HET	Missense	rs760492346	0.0024/ 0.0002	0.1580/0.1236	VUS	PM2, BP4
ADAMTS18	16	77401442	NM_199355.4: c.674C>G	p.Pro225Arg	Ekzon 4	HET	Missense	rs1319190685	0.0001/ 0.0000	0.0490/ 0.1454	VUS	PM2, BP4
ESPN	1	6512073	ENST00000377828.1: c.2242C>T	p.Arg748Trp	Ekzon 10	HET	Missense	rs1268519230	0.000o/ 0.0000	0.4740/ 0.7243	VUS	PM2
TTLL5	14	76241840	ENST00000298832.9: c.2150G>A	p.Arg717His	Ekzon 10	HET	Missense	rs201405297	0.0049/ 0.0003	0.2760/0.0841	VUS	PM2, BP4

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

Tablo 21. Olgu 15'e ait kalıtsal retinal distrofi ile ilişkili varyantlar

Gen	Kr.	Pozisyon	HGVS İsimlendirmesi	Protein Değişimi	Ekzon/ İntron	Zigosite	Değişim Tipi	rs numarası	Frekans (SEQ/Popülasyon *)	In Silico Tahmin Skoru (REVEL/MetaLR)[a]	Patojenik Sınıflandırma	Patojenisite Kriterleri
KCNV2	9	2718521	ENST00000382082.3: c.782C>A	p.Ala261Asp	Ekzon 1	HOM	Missense	rs755071813	0.0005/ 0.0000	0.6770/0.8529	VUS	PM2, PP3
PDE6A	5	149247314	ENST00000255266.5: c.2248C>T	p.Arg750Cys	Ekzon 19	HET	Missense	rs577146307	0.0007/ 0.0001	0.8560/0.6334	VUS	PM2, PP3
DYNC2I2	9	131398623	ENST00000372715.2: c.640G>A	p.Val214Met	Ekzon 4	HET	Missense	rs1228300877	0.0002/ 0.0000	0.3280/0.6291	VUS	PM2
CEP164	11	117281577	ENST00000278935.3: c.4130C>T	p.Pro1377Leu	Ekzon 31	HET	Missense	rs146456836	0.0002/ 0.0001	0.1820/0.0950	VUS	PM2, BP4

Kr.: Kromozom, HGVS: 'Human Genome Variation Society', HET: Heterozigot, HEM: Hemizigot, HOM: Homozigot, N/A: 'Not applicable', P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik, VUS: Klinik önemi bilinmeyen

*: SEQ (Genomize, Türkiye) analiz platformu frekansı/ GnomAD Exome (2.1.1), 1000 Genome (phase3, v5), ESP6500(v2) popülasyon frekansları esas alınmıştır.

[a]: 'Splice' bölgesi değişimleri için ADA, RF skorları değerlendirmeye alınmıştır.

Patojenisite değerlendirmesi ACMG varyant sınıflandırma kılavuzundaki kriterlere göre yapılmıştır (165).

5. TARTIŞMA

Kalıtsal retinal distrofiler klinik ve genetik açıdan geniş dağılım gösteren bir hastalık grubudur. Son yıllarda gen terapi çalışmalarının bu grup üzerinde yoğunlaşması nedeniyle moleküler tanının önemi giderek artmaktadır. Ayrıca ailelere uygun genetik danışmanlık verilmesi ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) seçeneğinin sunulması için de moleküler tanı gereklidir. Hedefli gen panelleri, WES ve WGS gibi seçenekler ile tanıda ilerlemeler kaydedilmektedir. 250'den fazla genin ilişkili olduğu bu hastalık grubunda yeni gen ve varyantlar tanımlanmaya devam etmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında kalıtsal retinal distrofi ön tanısıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik Polikliniğine yönlendirilen ve genetik çalışma yapılan 15 olgunun klinik ve tüm ekzom dizi analizi verileri değerlendirilmiştir. Olguların 11'inde ön tanıda düşünülen spesifik alt grup ile ilişkili gende kalıtım paterniyle uyumlu değişim tespit edilmiştir. Geriye kalan olgulardan ikisinde OR kalıtımlı gende hastalık yapıcı heterozigot varyant gözlenmiştir. Literatürde kalıtsal retinal distrofilerde WES ile tanı oranı %49-%71,8 olarak bildirilmektedir ve çalışmamızdaki tanı oranı %73 olup diğer çalışmalarla benzerdir (3,6,12,44,161). Farklı ülkelerden yapılan KRD popülasyon çalışmalarına göre yöntemden bağımsız olarak İspanya'da 6089 olgunun %53'ünün, İzlanda'da genetik test çalışılan 70 hastanın %66'sının, Brezilya'da genetik test çalışılan 559 hastanın %71'inin, Birleşik Arap Emirlikleri'nde ise 74 olgunun %90'ının genetik nedeninin saptandığı bildirilmiştir (141,166–168). Hedefli gen panelleri çalışılan olgu serilerinde tanı oranı %48-%66 oranında dağılım göstermektedir (14,131,169). Türkiye'de Düzkale ve arkadaşlarının yaptığı 86 olguya ait hedefli gen panel analizinde ise tanı %61,6 olarak bildirilmiştir ve bu olguların %62,5'inin ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttur (170). Tanı oranlarının farklı yöntemlerde benzer olmasının nedeni hedefli gen panellerindeki gen sayısının yüksekliği olabilir. Ayrıca rutinde WES'i kullanmaya başlamadan önce KRD hastalarında uyguladığımız 56 genlik panele göre (Ek-3) tez kapsamındaki 15 olgu değerlendirildiğinde 111 farklı varyantın 82'sinin, 19 patojenik/muhtemel patojenik varyantın 11'inin tespitinin mümkün olmayacağı ve yalnızca 5 olguya (%33) tanı konulabileceği gözlenmiştir. Bu bulgular hipotezimizi doğrulamaktadır. Bununla birlikte Pontikos ve arkadaşlarının 3000 olgu serisinde tanı konulan olguların %72'sindeki nedenin sık görülen 20 genden kaynaklandığını bildirmiştir (15). Ayrıca Düzkale ve arkadaşlarının çalışmasında tanı oranı 56 genlik panelde %60,8; 230 genlik panelde %62,5 saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki bu farklılık olgu sayımızın az olmasına atfedilebilir.

Çalışmamızda değerlendirilen 10 olgunun ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu. 5 olgunun ise anne babası aynı köyden evlenmiş olup iki olguda köy hane sayısı 200'ün üstündeydi. Bu veriler ışığında çalışmamızda homozigot değişimin literatüre göre daha yüksek saptanacağı hipotezi kuruldu. Tanı alan 11 olgunun 8'inde otozomal resesif gende homozigot; 3'ünde ise X'e bağlı kalıtılan gende hemizigot değişim saptandı. Homozigot değişim saptanan olgu akraba evliliğinin düşük olduğu topluluklarda %32-%42; akraba evliliğinin yüksek olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda %49-%71 olarak bildirilmektedir (44,131,171,172). Bizdeki %72 oran akraba evliliği yapılan toplumlara yakındır.

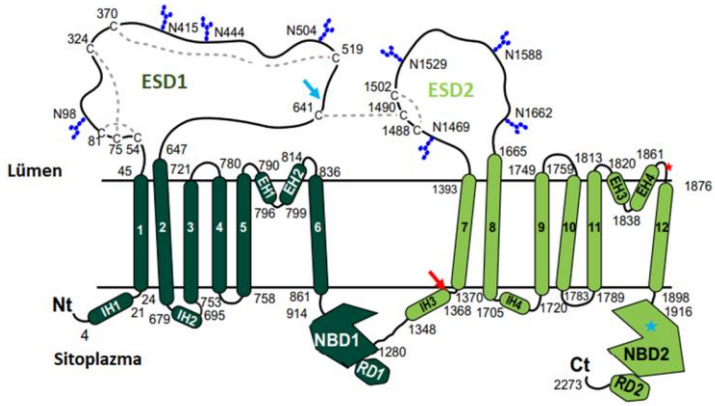
Çalışmada en sık alt grup retinitis pigmentoza (%47) olup olguların %20'si sendromikti. Literatürde farklı popülasyonlarda en sık alt grup RP'ydi ve %40-59 olarak bildirilmişti, sendromik olguların oranı ise %1-16'ydı (3,9,14,15,131,168). Bizdeki sendromik olguların görece yüksek olmasının sebebi olgu sayımızın azlığına bağlanmıştır.

Nedeni açıklayan varyantlar değerlendirildiğinde silier genler RP olan grupta diğer KRD alt gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Bu duruma dair patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha geniş serilerde benzer sonuçların alınması ve fonksiyonel incelemeler gerekmektedir. Bu bulgudan çıkarılacak sonuç RP hastalarında silier genlerinin analize dahil edilmesi ile tanı oranının attırılabileceğidir. Sendromik olan grupta izole olgulara göre silier gen açısından bir fark gözlenmese de karşılaştırma en az bir çocukluk çağı başlangıçlı ek sistem tutulumu olan ve olmayan olarak yapıldığında silier genler istatistiksel anlamlı olarak ek bulgusu olan grupta yüksek saptanmıştır. Bu durum genetik değerlendirmenin bütüncül bir yaklaşım gerektirdiğini ve ayrıntılı sorgulamada hafif bulguların analiz sırasında değerlendirilecek genler açısından yol gösterici olabileceğini gözler önüne sermektedir.

Çalışmada en sık saptanan 2 gen *ABCA4* (%8) ve *USH2A* (%6) olup en sık hastalık yapıcı varyantlar da yine *ABCA4, USH2A* ve *RS1* genlerinde gözlenmiştir ve tanı konulan olgulardaki varyantların %46'sını missense değişimler oluşturmaktadır. Literatürde birçok olgu serisinde en sık gen *ABCA4* olarak bildirilmiştir ve missense varyant oranı %39-%53'tür. Bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmada 8 hastada 4 farklı *ABCA4* gen varyantı saptandı. *ABCA4* geni ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı 'ABC transporter' ailesinin bir üyesi olup 1p22.1'de lokalizedir ve 50 ekzondan oluşur (173). Kodladığı ABCA4 proteini fotoreseptörlerin dış segment disk membranında bulunur ve 2273 aminoasitten oluşur (174). ABCA4 görme siklusunda görevli vitamin A

türevlerinin taşınmasında rol oynar ve fonksiyon bozukluğunda toksik retinoid maddelerin birikimine bağlı olarak fotoreseptör ile RPE'de işlev kaybı gözlenir (173,175). Protein birbirinin benzeri olmayan iki tandem yapısına sahiptir. Bu tandemler trans-membran domain (TMD), ekstra-sitoplazmik domain (ESD) ve nükleotid bağlayıcı domain (NBD) içerir (176). Çok sayıda disülfid köprüleriyle stabilize edilen ESD diğer disk proteinleriyle güçlü etkileşim içindedir ve ABCA4 aktivitesini düzenlediği öngörülmektedir. Ek olarak membranın sitoplazmik tarafında kısa transfer intrasellüler helikal segmentler (IH1, IH2, IH3, IH4) bulunur ve bu segmentlerin NBD arasındaki konformasyonel değişimleri sağlayan bağlantı heliksleri olduğu tahmin edilmektedir **(Şekil 29.)** (177).



Şekil 27. ABCA4 protein yapısının ve çalışmamızda saptanan varyantlara ait pozisyonların şematik gösterimi, p.(Asn1868Ile) ve p.(Gly1961Glu) hipomorfik allelleri sırasıyla kırmızı ve mavi yıldız ile; p.(Arg1368Cys) ve p.(Gly618Glu) muhtemel patojenik değişimleri ise sırasıyla kırmızı ve mavi okla gösterilmiştir. ESD: ekstra-sitoplazmik domain, NBD: nükleotid bağlayıcı domain, IH: internal heliks, EH: eksternal heliks, RD: regülatör domain (177).

ABCA4 geni otozomal resesif Stargardt Hastalığı (STGD1:MIM 248200), retinitis pigmentoza ve kon-rod distrofi ile ilişkilidir (176). *ABCA4* mutasyonları şiddetli adolesan başlangıçlıdan ılımlı geç erişkin yaş başlangıçlıya kadar değişen geniş fenotip dağılımına neden olur. Şu zamana kadar gen üzerinde 1500'den fazla hastalık yapıcı değişim bildirilmiştir (178). Klinik fenotip ABCA4 proteininin rezidüel aktivitesine bağlıdır. Null alleler kon-rod distrofi, retinitis pigmentoza gibi ağır klinik formlara yol açar (174). Lee ve arkadaşlarının olgu serisinde *ABCA4* geninin her iki allelinde varyant bulunan 112 olgu incelenmiş olup p.(Gly1961Glu) ve p.(Asn1868Ile) değişimleri ılımlı fenotipe sahip olguların toplamda %56'sını oluşturarak en sık iki değişim olarak gözlenmiştir ve p.(Asn1868Ile)'nin hipomorfik allel olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada şiddetli fenotipe sahip olguların

%33'ünden null varyantların geri kalan %67'sinden ise büyük oranda missense varyantların sorumluğu olduğu ve bu missense varyantların çoğunun ise p.(Asn1868Ile) ile trans pozisyonda olduğu gösterilmiştir (178).

Stargardt Hastalığı en yaygın kalıtsal maküler distrofidir. Santral görme kaybı, makulada bilateral progresif atrofi, renkli görmede azalma, karanlığa uyumda zayıflama ve makula etrafı ile retina mid-periferinde sarı-beyaz renkli beneklerle karakterizedir. *ABCA4* genindeki hastalık ilişkili varyantların büyük kısmının ESD, NBD ya da proteinin C-terminal bölgesinde lokalize olduğu daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (179–181). Bu varyantların çoğunluğu protein ekspresyonunda azalma, proteinin yanlış konumlanması ya da substrat-bağımlı ATPaz aktivitesi, ATP-bağımlı substrat transportu gibi fonksiyonların düzgün işlememesine neden olur. Garces ve arkadaşlarının yapmış olduğu fonksiyonel çalışmada transmembran domain 2'de (TMD2) bulunan p.N1868I değişiminde 'wild' (yabanıl) tip (WT) allel ile karşılaştırıldığında %80'in üzerinde protein ekspresyonu gözlenmiştir. Yine bu çalışmada spesifik ATPaz aktivitesinin benzer olduğu bununla birlikte N-retinil fosfatidil etanolamin (N-ret PE) afinitesinin WT'ye göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu durum varyantın fonksiyonel eksikliğe neden olan başka bir değişimle trans pozisyonda olması durumunda N-ret PE'nin disk membranından geçişinin azaldığı ve bisretinollerin birikimine bağlı olarak fotoreseptör ve RPE hasarına yol açtığı şeklinde yorumlanmıştır (176).

Çalışmamızda Stargardt Hastalığı nedeniyle izlenen 23 yaşındaki erkek olguda (**olgu 1**) *ABCA4* geninde homozigot c.4102C>T p.(Arg1368Cys) ve c.5603A>T p.(Asn1868Ile) missense değişimleri ve *CLRN*1 geninde heterozigot c.93del p.(Leu32CysfsTer4) çerçeve kayması ile erken dur kodonu oluşumuna yol açan değişimi saptanmıştır. Olguda OD Stargardt Hastalığı ile ilişkili *ELOV4* ve *PROM1* genlerinin 20x okumada tamamı okunmuş olup bu genlerde hastalıkla yapıcı bir değişim gözlenmemiştir. Ayrıca olgunun ebeveynleri arasında akrabalık olması ve hastalığın nedeninde büyük bir kısmı oluşturması nedeniyle olguda *ABCA4* gen varyantı ön planda düşünülmüştür. *ABCA4* geni c.4102C>T değişimi proteinin IH3 bölgesindeki 1368. arjinin aminoasidini sisteine dönüştürmektedir. Varyant ExAC ve GnomAD popülasyon veri tabanlarında ve Seq platformundaki 7435 olguda saptanmamıştır. Bu nedenle PM2 kriterini almaktadır. Revel Skoru:0.8640, MetaLR Skoru:0.8770 ve diğer tahmin programları da değişimi hastalık yapıcı olarak yorumlamış olup varyant PP3 kriterini almaktadır. Değişim ClinVar veri tabanında patojenik ve 'Leiden Variation Open Database' veri tabanında muhtemel patojenik olarak bildirilmiştir (182,183). Bu varyant ayrıca Duno ve arkadaşlarının yaptığı olgu serisinde 1 Stargardt tanılı ve 2

jeneralize retinal distrofili olguda birleşik heterozigot olarak belirtilmiştir (184). Feng ve arkadaşlarının yaptığı seride de değişim patojenik olarak yorumlanmıştır (185). Cornelis ve arkadaşlarının yaptığı 'in slico' fonksiyonel meta-analizde varyantın muhtemel patojenik olduğu ve Grantham skorunun 180 olduğu ifade edilmiştir ve Grantham skorunun 90'ın üzerinde olmasının erken yaş başlangıçla ilişkisinin olabileceği yorumu yapılmıştır (174). Bizim olgumuzda da görme semptomları erken başlangıçlıdır (11 yaş). Literatür ve veri tabanları eşliğinde yapılan analizde varyant için PP5 (güvenilir kaynak ClinVar tek yıldız) ve PM3 (varyantın literatürde bilinen patojenik değişimle trans pozisyonda olması) kriterleri de uygulanmıştır. Olgunun kliniğiyle de uyumlu bu varyant muhtemel patojenik kabul edilmiştir.

Olgu 1'de *ABCA4* geninde sık görülen değişim olan c.5603A>T p.(Asn1868Ile) değişimi de homozigot olarak tespit edilmiştir. Genel popülasyonda minör allel frekansı (MAF) %7 olan bu hipomorfik varyantın hastalık ilişkili *ABCA4* alleline %10 oranında katkı yaptığı, monoallelik STGD1 hastalarının %50'sinde gözden kaçan ikinci bir allel olarak ortaya çıktığı, geç başlangıçlı forma neden olduğu ve foveanın nispeten korunduğu 'foveal sparing' olarak adlandırılan bir durumla kendini gösterdiği ifade edilmektedir (186). Literatürde biallelik p.(Asn1868Ile) varyantının diğer mutasyonlarla beraber olmasının erken yaş başlangıç ve şiddetli fenotipe yol açtığı belirtilmiştir (187). Erken başlangıç öyküsü ve retinal muayenesinde foveal atrofi ile flekler gözlenen olgumuza ait bu iki varyantın birlikteliği literatürde daha önce bildirilmemiştir. Bu varyant ayrıca **olgu 3, 4, 7, 12** ve **14**'te heterozigot olarak gözlenmiştir. Heterozigot saptanan olguların hiçbirinde ek patojenik, muhtemel patojenik ya da klinik önemi bilinmeyen *ABCA4* gen varyantı saptanmamıştır. Varyanta ilişkin allel frekansı çalışmamızda 0,23 olarak hesaplanmıştır.

Olgu 1'de tespit edilen *CLRN1* geni heterozigot c.93del p.(Leu32CysfsTer4) değişimi ise çerçeve kayması ve erken dur kodon oluşumuna neden olduğu için ve genin 1.ekzonunda yer aldığı için PVS1 kriterini, popülasyon veri tabanlarında bulunmadığı ve Seq platformunda 0.0001 frekansa sahip olduğu için PM2 kriterini almıştır muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu değişim literatürde daha önce bildirilmemiştir. *CLRN1* geni 3q25.1'de lokalize 4 ekzonlu bir gen olup OMIM veri tabanında Retinitis pigmentoza ve OR kalıtımlı Usher Sendromu Tip 3A (USH3:MIM 276902) ile ilişkilendirilmiştir. *CLRN1,* 4 transmembran domain içeren clarin-1 proteinini kodlar. Bu protein retina ganglion hücreleri ve iç kulak tüysü hücrelerin plazma membranında bulunur. Aktin iskeletinin organizasyonu ve görme ile işitme duyusunu algılamada rol oynar (188). Khan ve arkadaşları nonsendromik retinitis pigmentoza tanılı iki olguda bu gende homozigot c.461T>G p.(Leu154Trp) ve

c.92C>T p.(Pro31Leu) missense değişimlerini tanımlayarak genin Usher Sendromunun yanı sıra izole retinitis pigmentozaya da yol açabileceğini göstermiştir ve bu iki missense varyantın hipomorfik olabileceği yorumunu yapmıştır (189). Sim P. ve arkadaşları ise unilateral retinitis pigmentoza tanılı bir olguda heterozigot c.118T>G p.(Cys40Gly) değişimini sunmuştur. Bu değişimin embriyonik dönemde sağ-sol ayrımından sonra oluşmasının unilateral RP mekanizmasını açıklayabileceği tahmini yapılmış fakat varyantın olguda tesadüfen bulunabileceği ve kliniği açıklayan genetik etiyolojinin kesin olmadığı da ifade edilmiştir (190). Olgumuzda bu varyant dışında *CLRN1* geninde ek varyant saptanmamıştır. Muayenesinde retinitis pigmentozayı destekleyen bir bulgu ve iki göz arasında asimetri bulunmamaktadır. İşitme ile ilgili bir semptomu olmasa da ayrıntılı işitme muayenesi henüz yapılmamıştır. *CLRN1* geni için delesyon duplikasyon analizi planlanmıştır. Stargardt Hastalığı tanısı olan bu olgunun genetik etiyolojisinde ön planda *ABCA4* c.4102C>T değişimi düşünülse de *ABCA4* homozigot c.5603A>T hipomorfik allelinin ve kalıtım paterni için literatürde henüz yeterli veri bulunmayan *CLRN1* genindeki heterozigot c.92C>T varyantının olgudaki fenotipe katkısı henüz bilinmemektedir ve takiplerde üç varyant da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumun aydınlatılabilmesi için aile taraması, olgunun uzun süreli takibi, fonksiyonel çalışma ve literatürde daha fazla verinin bulunmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda retinitis pigmentoza tanısı olan **olgu 9**'da ise *ABCA4* geninde homozigot c.1853G>A p.(Gly618Glu) missense değişimi saptanmıştır. Bu değişim ClinVar veri tabanında muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Genel popülasyon veri tabanlarında gözlenmemiştir ve Seq platformunda incelenen 7383 olgu arasından başka bireyde bulunmamıştır. Varyanta ait Revel skoru:0.9150 ve MetaLR Skoru:0.9567 olarak hesaplanmıştır. Bu pozisyonda farklı aminoasit değişimine yol açan c.1852G>A p.(Gly618Arg) değişimi patojenik olarak bildirilmiştir. Missense değişimler *ABCA4* geninde sık görülen hastalıkla ilişkili değişimler olup bu bölgede daha önce hastalık yapıcı missense varyantlar bildirilmiştir (191–193). Olgumuzda saptanan c.1853G>A varyantı Klevering ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kon-rod distrofi tanılı arka kutupta ve mid-periferde sarı flekleri olan bir olguda c.2588G>C varyantı ile birleşik heterozigot olarak saptanmıştır (194). Bizim olgumuzda ise flekler saptanmamış olup retinitis pigmentoza bulguları olan kemik spikülleri mevcuttur. Lambertus ve arkadaşları ise Stargardt tanılı bir olguda c.1853G>A;4297G>A/c.2588G>C kompleks varyantını bildirmiştir (195). Bu veriler doğrultusunda *ABCA4* c.1853G>A varyantı muhtemel patojenik değişim olarak yorumlanmıştır. Kliniği açıklayan başka patojenik/muhtemel patojenik değişim saptanmayan

olgu 9'un muayene bulguları ve ön planda düşünülen kalıtım paterni göz önünde bulundurulduğunda biallelik saptanan bu varyantın fenotipi açıkladığı öngörülmektedir.

Literatürde non-sendromik retinal distrofilerin üçte birinden silier genlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Fotoreseptörlerde bulunan bağlayıcı silia dış segment ve iç segmenti arasında iki yönlü protein taşınmasında rol alır. Bu taşıma türler arasında evrimsel olarak korunmuştur ve intraflageller taşınma (IFT) olarak adlandırılır. Retrograd taşınım IFT-A; anterograd taşınım ise IFT-B kompleksi tarafından gerçekleştirilir. IFT-B'nin dokuz üyesi ((IFT81/88/52/46/27/74/70/25/22) tuza-dayanıklı kompleks olarak adlandırılır (196).

Yaptığımız çalışmada bir olguda (**olgu 7**) *IFT81* geninde homozigot c.1969C>T p.(Gln657Ter) değişimi saptanmıştır. *IFT81* geni 12q24.11'de bulunan 19 ekzonlu bir gen olup OMIM veri tabanında 'Short-rib thoracic dysplasia 19 with or without polydactyly' (SRTD19:MIM 617895) ile ilişkilendirilmiştir (197). Gen dört 'coiled coil' domain ve N terminal ucunda silia bütünlüğünü sağlamak için tubulin bağlanma bölgesini barındıran bir NCD80-NUF2 kalponin homoloji (NN-CH) domaininden oluşan 676 aminoasit uzunluğundaki intraflagellar transport 81 (IFT81) proteinini kodlar (198). IFT81, IFT-B 'core' kompleksinin bir üyesidir ve anterograd taşınımdan sorumludur. **Olgu 7**'de tespit edilen varyant genin son ekzonu olan 19. ekzonun kodlayıcı bölgesinde yer alıp erken terminasyon kodonu oluşumuna ve 20 aminoasit eksik bir güdük protein sentezlenmesine yol açar. Bu değişimin son ekzonda yer alması nedeniyle 'nonsense-mediated decay'e (NMD) uğramadığı düşünülmektedir. Bölgenin protein fonksiyonu üzerindeki etkisi net olarak bilinmemekle birlikte değişim en uzun ve retinada en yüksek ekspresyona sahip transkriptte yer almaktadır. Mutation Taster tahmin programında bu varyantın hastalık yapıcı olduğu ve varyant ile proteinin %10'undan azında kayıp yaşandığı belirtilmektedir (199). Yapılan analiz sırasında bu varyant için 'Pathogenic Very Strong-Moderate' (PVS1_Moderate) kriteri uygulanmıştır. **Olgu-7**'de homozigot, olgunun annesinde heterozigot olan bu varyant GnomAD, ExAC gibi popülasyon veri tabanlarında ve Seq analiz platformunda başka örnekte gözlenmemiştir. Olgunun sağlıklı kardeşinde bu varyant saptanmamıştır. Bu nedenle analiz sırasında varyant için PM2 kriteri uygulanmıştır. Perea-Romero ve arkadaşlarının yaptığı olgu serisinde aynı değişim retinitis pigmentoza, miks tip işitme kaybı, iskelet bulguları olan sendromik siliopati olgusunda homozigot olarak bildirilmiştir ve bu çalışmada varyant patojenik olarak yorumlanmıştır (119).

Ashraf ve arkadaşları 'Short-rib thoracic dysplasia' kliniğine sahip bir olguda saptanan *IFT81* geni üzerinde trans pozisyonda olan iki değişimi bildirmiştir. Tariflenen olguda ek

olarak dekstrokardi, rektal atrezi, situs inversus gibi önceki olgularda bahsedilmeyen bulgular da belirtilmiştir. Olguda retinal distrofi kliniği gözlenmemiştir. Bununla birlikte çalışmada olgunun son değerlendirmesi 22 aylıkken yapılmıştır. Tanımlanan varyantlardan biri bizim olgumuzda (**Olgu 7**) olduğu gibi 19. ekzonda bulunmaktadır. Bu varyant çerçeve kayması ile erken dur kodonu oluşumuna neden olan c.1934_1937delinsGAAG p.(Leu645*) değişimidir ve bizimkiyle benzer şekilde 'PVS1_Moderate' ve PM2 kriterini almıştır. Ek olarak olgunun kliniğinin OMIM'de belirtilen fenotip ile örtüşmesi nedeniyle PM4 kriteri de değerlendirmeye dahil edilmiştir. Olgunun karşı allelinde ise 14. intronda c.1557+3_1557+6del değişimi saptanmış ve bu değişimin mRNA çalışmasıyla 14. ekzonun atlanmasına yol açtığı gösterilmiştir. (197).

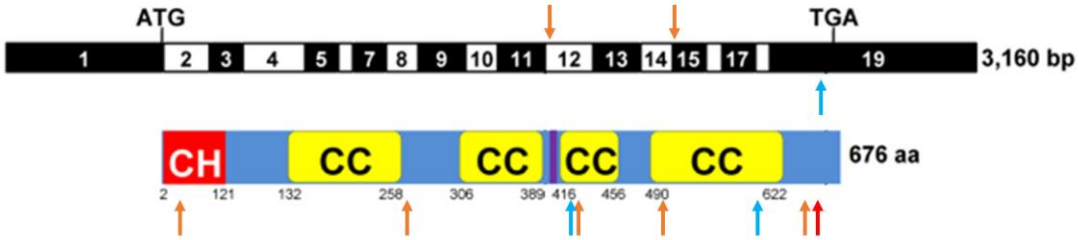
IFT81 geni ile ilişkili bir başka çalışma da Perrault ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada geç konuşma ve ılımlı mental retardasyon (MR) kliniğine sahip iki olgu ele alınmıştır. Olgulardan birinde c.1188+1G>A 5'splice bölgesi varyantı homozigot saptanmış olup retinal distrofi kliniği gözlenmezken nefronofitizis ve polidaktili belirtilmektedir. Diğer olguda ise bizim olgumuzda olduğu gibi 19. ekzon üzerinde homozigot varyant saptanmış ve olguda retinal distrofi kliniği bildirilmiştir. Varyant c.2015_2019del p.(Asp672Alafs*15) değişimi olup stop kodon kaybına neden olmaktadır. Yapılan fonksiyonel çalışmalar ile silia yapısının normal hücrelere kıyasla varyantı taşıyan hücrelerde daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu varyantın siliogenezis defektine ya da silier devamlılığın bozulmasına yol açabileceği düşünülmüştür. Serebellar atrofinin de bulunduğu bu olguda ek olarak *PPT1* geninde homozigot c.733G>A p.(Gly245Arg) varyantı da mevcut olmakla birlikte aile segregasyonu sonrası bu değişimin kliniği açıklamadığı ifade edilmiştir. Çalışmada her iki olguda da gözlenen ılımlı fenotipten ve fonksiyonel analizlerden yola çıkarak bu varyantların hipomorfik olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (198). Bizim olgumuzda da (**olgu 7**) geç konuşma öyküsü mevcut olup entelektüel yetersizlik ya da ek sistem bulguları bulunmamaktadır.

Duran ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise *IFT81* geninde birleşik heterozigot varyant bulunan asfiktik torasik displazi (ATD) ve kısa kosta polidaktili kliniğine sahip ve retinal distrofisi olmayan iki olgu sunulmuştur. ATD kliniğine sahip olguda c.87G>C p.(Leu29Phe) missense değişimi ve c.1534C>T p.(Arg512*) erken dur kodonu oluşturan değişim; ikinci olguda ise c.785T>G (p.Leu262*) dur kodonu varyantı ve c.1303_1305delCTT p.(Leu435del) çerçevi içi delesyonu belirtilmiştir. Her iki olguda da bir allelde NMD'ye uğrayan varyant mevcuttur. İskelet bulgularıyla seyreden bu iki olgu için

fonksiyonel çalışmada IFT-B komleks yapısının kararsızlaştığı ve silier uzunluğun düzenlenmesinin bozulduğu gösterilmiştir ve iskelet siliopatilerinde mekanizmanın bu olabileceği düşünülmüştür (200).

Bu zamana kadar bildirilen *IFT81* geni ile ilişkili olgular genellikle sendromik siliopati kliniğine sahip olsa da Dharmat ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma *IFT81* geninin non-sendromik retinal distrofiler için aday gen olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada izole kon-rod distrofili bir olguda birleşik heterozigot c.1213C>T p.(Arg405*) nonsense ve c.1841T>C p.(Leu614Pro) missense değişimleri saptanmıştır. Bu değişimlerin retinada en yüksek oranda eksprese edilen 676 aa uzunluğundaki izoforma ait diziyi etkilediği bildirilmiştir. 12. ekzonda yer alan c.1213C>T değişiminin NMD'ye uğradığı öngörülmektedir. Yapılan 'in vivo' ve 'in vitro' çalışmalarda 18. ekzonda bulunan c.1841T>C değişiminin protein ekspresyonunu etkilemediği fakat siliogenezisi kurtarma yeteneğini azalttığı gösterilmiştir ve bu değişimin izole retinal distrofi kliniğine yol açabilen hipomorfik allel olabileceği düşünülmüştür.

Retinitis pigmentoza ve geç konuşma öyküsü dışında ek özelliği olmayan olgumuzda saptanan c.1969C>T varyantı literatür eşliğinde incelendiğinde bu değişimin olgunun kliniğini açıkladığı varsayılmıştır. Literatürde retinal distrofi kliniği olan olgularda en az bir allelde genin 3' ucuna yakın bölgesinde varyant tespit edilmiştir. Ashraf (197) ve arkadaşlarının tanımladığı 19. ekzonda varyant bulunan olguda retinal distrofi gözlenmese de olgunun yaşının küçük olması nedeniyle henüz göz bulgularının ortaya çıkmamış olabileceğini düşündürmektedir. Bu bilgilere dayanarak IFT81 proteininin fotoreseptörlerdeki fonksiyonu üzerinde karboksi terminalinin önemli rol oynayabileceği hipotezi kurulabilir (**Şekil 30.**). İskelet bulguları olan olguların en az bir allelinde NMD'ye neden olan son ekzon ya da sondan bir önceki ekzonun son 50 nükleotidinde olmayan bir bölgede varyant bildirilmiştir. Olgumuzdaki hafif fenotipin nedeni olarak varyantın ılımlı etkisinin olabileceği tahmini yapılsa da Perea-Romero (119) ve arkadaşlarının tanımladığı aynı varyanta sahip olguda ek bulguların varlığı bu olasılığı azaltmaktadır. Olgumuzda muayenede bilateral düşük kulak ve bilateral el-ayak 5. parmaklarında klinodaktili dışında bulgu saptanmamıştır. Diğer sistem taramalarının tamamlanamamış olması araştırmamızın eksikliğidir ve taramalar planlanmıştır. Tespit edilen bu varyanta dair genotip-fenotip korelasyonunun kurulması için fonksiyonel çalışmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 28. *IFT81* geninin, proteininin ve çalışmada tartışılan varyantların şematik gösterimi, turuncu oklar retinal distrofi bulunmayan olgularda; mavi oklar retinal distrofi kliniğine sahip olgularda; kırmızı ok olgumuzda saptanan varyantı göstermektedir. CH: kalponin homoloji, CC: 'coiled coil' domain, Perrault ve arkadaşlarının çalışmasından değiştirilerek alıntılanmıştır (198).

X'e bağlı retinoskizis tanısı mevcut olan iki erkek olguda (**olgu 6 ve olgu 12**) *RS1* geninde klinikle ilişkili varyant saptanmıştır. *RS1* geni Xp22.13'te yer alan 6 ekzonlu bir gen olup OMIM veri tabanında X'e bağlı resesif kalıtılan retinoskizis (XLRS:MIM 312700) ile ilişkilendirilmiştir. Gen 224 amino asit uzunluğundaki retinoschisin proteinini kodlar (201). Protein fotoreseptör ve bipolar hücrelerde eksprese edilip hücre dışı boşluğa salınır, fotoreseptörler ile bipolar hücreler arasındaki adezyonu ve sinyal iletimini sağlar (202). Ayrıca başta fotoreseptörler ve bipolar hücreler arasında olmak üzere hücre içi ve dışı arasındaki sıvı dengesini sağladığı ve bu işlevi Na-K ATPaz üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (110). Retinoschisin N-terminal sinyal peptit, discoidin domain, RS-1 spesifik domain ve kısa C-terminal fragmanı olmak üzere dört farklı domainden meydana gelir (203). Discoidin domain 157 aminoasit uzunluğundadır (ekzon 4-6) ve patojenik varyantların büyük kısmının bu domainde olduğu bildirilmiştir (204,205). XLRS iç retinal tabakaların ayrılmasıyla oluşan bilateral foveal şizis ve erken yaşta görme bozukluğu ile karakterize olsa da retinal yırtılma, intraretinal ya da vitreal hemoraji gibi komplikasyonlar gelişmediği sürece yavaş progresiftir ve 5-6.dekatta maküler atrofi ile sonuçlanır. Bu zamana kadar hastalıkla ilişkili 250'den fazla patojenik varyant bildirilmiştir (206). Bunların %40'ının splice bölgesi, çerçeve kayması, dur kodonu oluşumu gibi null varyantlar; %60'ının ise missense varyantlar olduğu belirtilmektedir (110,203). Literatürdeki olgu serilerinde genotip-fenotip korelasyonunun net kurulamadığı, aynı varyanta sahip aile bireylerinde bile farklı klinik bulguların olduğu bildirilmiştir (202,205,207). Kondo ve arkadaşlarının yapmış olduğu seride ise güdük protein oluşumuna yol açan varyanta sahip olgularda missense varyanta sahip olgulara göre foveal şizis frekansı yüksek bulunmuştur (208). Sudha ve arkadaşlarına ait

çalışmada ise mutasyonların sekretuar profilleri incelenmiş ve klinik şiddet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte mutasyon tipinden bağımsız olarak birçok varyantın intrasellüler retinoschisin retansiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (209).

Leo ve arkadaşlarına ait 340 retinoskizis olgusunda en sık patojenik değişimin olguların %40'ında gözlenen c.214G>A p.(Glu72Lys) varyantı olduğu ve bu değişimin diğer Avrupa kohortlarında da en yaygın varyant olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada olguların çoğunluğunda discoidin domaininde varyant saptandığı ve olguların semptom başlangıç medyan yaşının 4 olduğu belirtilmiştir (202). Türkiye'de ise Çetin ve arkadaşlarının yaptığı 25 olguyu içeren seride olguların %56'sında c.422G>A p.(Arg141His) değişimi saptanmış ve varyantların büyük kısmının ekzon 6'da bulunduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise **olgu 6**'da 6. ekzon ve **olgu 12**'de 4. ekzonda hastalık ilişkili değişim saptanmış olup iki değişim de discoidin domaininde bulunmaktadır. İki olgunun da semptomları konjenital başlangıçlıdır.

Statik bir kliniğe sahip ve ek komplikasyonu olmayan 29 yaşındaki **olgu 6**'da *RS1* geninin 6. ekzonunda c.575C>T p.(Pro192Leu) missense değişimi saptanmıştır. Bu değişimin analiz sırasında allel fraksiyonu 0,75 olarak gözlenmiş fakat yapılan Sanger inceleme ile hemizigot olduğu gösterilmiştir. Değişim ClinVar veri tabanında patojenik olarak belirtilmiştir (PM5) ve popülasyon veri tabanları ile Seq platformundaki 6623 olguda olgumuz dışında bildirilmemiştir (PM2). Tahmin programlarında varyant hastalık yapıcı olarak öngörülmüş olup Revel ve MetaLR skorları 0,96 olarak hesaplanmıştır (PP3). Litaratürde Riveiro-Alverez ve arkadaşları 2 yaşında semptomları başlayan ve maküler şizisi bulunan 4 yaşındaki bir olguda bu varyantı tanımlamıştır (210). Dundan ve arkadaşları da aynı değişimi bir olguda saptamış ve c.574–579 nükleotidlerini mutasyonel 'hot-spot' olarak bildirmiştir. 192. prolin aminoasidinde değişime neden olan c.574C>T p.(Pro192Ser) varyantı literatürde farklı çalışmalarda retinoskizis olgularında saptanmıştır (PP5) (207,208,211). Molday ve arkadaşları ise Pro192'nin matür protein yapı ve fonksiyonu üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini ve mutasyonel 'hot-spot' (PM1) olabileceğini öne sürmüştür (110). Olgunun fenotipi tek genetik etiyolojiye sahip hastalık için spesifiktir (PP4). Muhtemel patojenik olarak yorumlanan bu varyantın olgunun kliniğini açıkladığı düşünülmektedir.

Olgu 12'de ise 4. ekzonda hemizigot c.326G>C p.(Gly109Ala) missense ve 'splice' bölgesi varyantı tespit edilmiştir. Bu değişim olgunun annesinde heterozigot saptanmış olup Seq veri tabanındaki başka bireyde ve popülasyon veri tabanlarında bulunmamaktadır (PM2). Tahmin programları varyantı patojenik lehine değerlendirmiştir ve Revel skoru:0.7400,

MetaLR Skoru:0.9460; splice tahmin programları parametrelerinden ADA skoru:1.0000, RF skoru:0.9840 olarak hesaplanmıştır (PP3). Varyant ClinVar veri tabanında muhtemel patojenik olarak bildirilmiştir (PM5) ve olgunun kliniği tek genetik etiyolojiye sahip bu hastalık için spesifiktir (PP4). Bu değişim Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türkiye'den 4 yaşında bir olguda bildirilmiştir ve olguya ait komplikasyon raporlanmamıştır (205). Olgumuza ait üç kuşak soy ağacında görme problemi olan bireyler olsa da retinoskizis tanısı alan birey gözlenmemiştir. Bununla birlikte bu iki olgunun daha üst kuşaklardan ortak ataya sahip olma ihtimali olabilir. Kondo ve arkadaşları ise bu varyantı Japonya'da sağ gözde vitreal hemoraji, vitrektomi öyküsü ile foveal ve periferal şizisi bulunan 2 yaşındaki bir olguda tanımlamıştır (208). On dokuz yaşındaki olgumuzda ise 9 ve 15 yaşlarındayken retina dekolmanı nedeniyle fotokoagülasyon öyküsü mevcuttu ve klinik progresif seyirliydi. Aynı pozisyondaki aminoasit değişimine yol açan c.325G>A p.(Gly109Arg) ve c.325G>C p.(Gly109Arg) ClinVar veri tabanında patojenik olarak bildirilmektedir. Bu değişim olgumuza ait analizde muhtemel patojenik olarak yorumlanmıştır ve olgunun kliniğini açıklamaktadır. Çalışmamızdaki iki olgu kıyaslandığında klinik seyir ve ek komplikasyon açısından **olgu 12** daha şiddetli fenotipe sahip olsa da bu olgular üzerinden hasta sayısının az olması nedeniyle genotip-fenotip korelasyonu kurmak mümkün olmamaktadır. Kliniğimizde incelenen retinoskizis olgu sayısı arttıkça genotip-fenotip ilişkisini öngörme olanağı artacaktır.

Çalışmamızda retinitis pigmentoza tanılı bir erkek olguda (**olgu 11**) X'e bağlı kalıtım gösteren *RP2* geninde hemizigot değişim saptandı. Bu değişim genin 2. ekzonunda c.181_182del p.(Gln61ValfsTer7) 2 nükleotidlik delesyon olup çerçeve kayması ile erken dur kodonu oluşumuna yol açmaktadır. Bu varyant 5 ekzonlu genin 2. ekzonunda yer aldığı için ve ekzon biyolojik açıdan anlamlı bir transkriptte kodlandığı için varyantın NMD'ye yol açtığı öngörülmektedir. ClinVar veri tabanında bu gende patojenik/muhtemel patojenik 80 fonksiyon kaybettirici varyant tanımlanmıştır. Bu nedenle analizde PVS1 kriteri uygulanmıştır. Bu varyant popülasyon veri tabanlarında ve Seq platformunda incelenen 7367 olguda bildirilmemiştir (PM2) Olgunun kliniği ile uyumlu olan bu değişim muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Literatür taramasında gözlenmeyen varyant 'novel' olarak kabul edilmiştir. *RP2* geni 350 aminoasit uzunluğundaki retinitis pigmentoza 2 (RP2) proteinini kodlar. RP2 tüm retinal hücrelerin plazma membranında lokalize olup N-terminal ucunun asetilasyonu fonksiyonel açıdan kritiktir (212). RP2'nin fonksiyonu tam olarak bilinmese de GTPaz aktivitesini uyardığı, ADP ribozilasyon faktör-benzeri 3 (Arl3) ile

birlikte hücre sinyalizasyonu ve veziküler transportta rol aldığı öngörülmektedir (213). Retinitis pigmentoza olgularının %15-20'sinde X'e bağlı kalıtım gözlendiği, X'e bağlı kalıtılan RP olgularının da %7-18'inin *RP2* nedeniyle oluştuğu belirtilmektedir (214). *RP2*'de bulunan hastalıkla ilişkili varyantların 3'te 2'sinin çerçeve kayması ya da erken dur kodonu oluşumu nedeniyle translasyonun erken sonlanmasına neden olan değişimler olduğu ve çoğunluğun ekzon 2'de yer aldığı ifade edilmektedir (215). Literatürde trunkasyona neden olan varyantların missense varyantlara göre daha şiddetli fenotipe yol açtığı bildirilmektedir (214). Elli yaşındaki olgumuzda görme keskinliği katarakt operasyonu sonrasında 2 metre mesafeden parmak sayma olarak belirlenmiştir ve bulguları literatüre kıyasla ılımlıdır. Olgumuzun 12 yaşındaki kızında tek taraflı nanoftalmi gözlenmiştir. Taşıyıcı kadın olgularda orta yaşlarda ortaya çıkan değişken görme kaybı olabileceği bildirilmektedir (213). Patil ve arkadaşları *RP2* mutasyonuna sahip zebra balıklarında fotoreseptör gelişiminde etkilenme ve mikroftalmi gözlemlemiştir (216). Bununla birlikte *RP2* geni ile ilişkili mikroftalmi/nanoftalmi olgu bildirimi literatürde saptanmamıştır ve olgunun kızında bu kliniğe yol açacak diğer genetik nedenler henüz dışlanmamıştır.

Üç olguda (**olgu 2, 4 ve 8**) retinitis pigmentozaya ek olarak işitme kaybı öyküsü de mevcuttu. **Olgu 4**'te konjenital bilateral işitme kaybı nedeniyle kohlear implant kullanımına ek olarak vestibuler disfonksiyon da mevcuttu ve özgeçmişinde gelişim basamaklarının geriden seyrettiği belirtilmişti. Görme ile ilgili semptomları yedi yaşında bulanık görme ile başlamıştı. **Olgu 2 ve 8**'de ise işitme kaybı tanısı çocukluk çağında konulmuş, bununla birlikte işitme testlerine ulaşılamadığı için işitmenin tipi tam olarak belirlenememiştir. Her iki olgu da işitme cihazı kullanıyordu. **Olgu 2**'de ılımı entelektüel yetersizlik ve gelişim basamaklarında gerilik mevcutken **olgu 8**'de entelektüel seviye iyiydi ve ılımlı artikülasyon güçlüğü gözlendi. İki olguda da vestibuler sistem korunmuştu. Görme ile ilgili semptomlar **olgu 2**'de 12; **olgu 8**'de ise 17 yaşında başlamıştı.

Kalıtsal işitme ve görme kaybının birlikte görüldüğü en sık hastalık grubu Usher Sendromudur (217). Usher Sendromu'nun dünya genelinde en yaygın tipi olan USH2'de işitme kaybı ılımlıdan şiddetliye değişken olup görme ile ilgili bulgular ikinci dekatta başlar; en ağır formu olan USH1'de ise ağır işitme kaybı, vestibuler problemler ve 10 yaşından önce başlayan görme bulguları gözlenir. USH1'de olgular kohlear implanta ihtiyaç duyarken USH2'de işitme cihazı yeterli olabilir (218). Klinik bilgilerden yola çıkarak **olgu 4**'te Usher Sendromu Tip 1; **olgu 2 ve 8**'de ise Usher Sendromu Tip 2 ön planda düşünülmüştür. Tüm

ekzom dizi analizinde **olgu 4**'te *USH1C* geninde homozigot, **olgu 2**'de *USH2A* geninde homozigot ve **olgu 8**'de *USH2A* geninde heterozigot değişim saptanmıştır.

Usher Sendromu ile ilişkili genlerin kodladığı proteinler (USH) bir protein ağı oluştururlar. Harmonin (USH1C), moleküler motor miyozin 7-a (USH1B), SANS (USH1G) ve whirlin (USH2D) bu yapının iskelesini oluştururken cadherin 23 (USH1D) ve protocadherin 15 (USH1F) hücre-hücre adezyonunda rol alır, usherin (USH2A) ve VLGR1-b ise transmembran proteinleridir. Tüm USH1 ve USH2 proteinleri iskele proteini olan harmoninle bağlantı halindedir (219). Usher genlerinden alternatif splice yoluyla birden fazla izoform üretilir (220). USH proteinlerinin iç kulağın tüysü hücrelerinde sterosilyanın gelişimi sırasında oryantasyon ve büyümenin stabilizasyonunda rol aldığı; fotoreseptörlerdeki bağlantı silyasında bulunarak iç ve dış segmentler arası trafiğin düzenlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (218). Çalışmalarda whirlin proteini, RPGR ve SANS'ın Cep290 ile bağlantısının gösterilmesiyle USH proteinlerinin diğer silier proteinlerle ilişkisi açığa çıkarılmıştır (217). USH proteinlerinin tümünün fotoreseptör sinaptik bölgesinde de lokalize olduğu gösterilmiştir (219). USH genlerindeki mutasyonların iç kulak tüysü hücrelerindeki mekanosensörler, fotoreseptörler ve RPE'de disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir (217).

Usher Sendromu kliniğine sahip olgularda en sık mutasyon saptanan gen Usher Sendromu Tip 1'de *MYO7A* ve *CDH23*; Tip 2'de ise *USH2A* olarak ifade edilmektedir (220). Yapılan olgu serilerinde USH2 tanılı olgularda *USH2A* gen varyantları %57-79 olarak bildirilmektedir (221–223). *USH1C* geni ise USH1 tanılı olgularda %7-15 olarak gözlenmiştir (221,222).

Olgu 4'te *USH1C* geninde 6. intronda homozigot c.521+1G>A 'splice' donör değişimi saptanmıştır. *USH1C* geni OMIM veri tabanında otozomal resesif işitme kaybı (DFNB18A:MIM 602092) ve Usher Sendromu Tip 1 C (USH1C:MIM 276904) ile ilişkilendirilmiştir. Gen 20 yapısal (1-14, 22-26 ve 28) ve 8 'splice' işlemine uğrayan (15-21 ve 27) olmak üzere 28 ekzondan meydana gelir (224). Genin kodladığı harmonin proteininin C-terminalindeki farklılıklar temel alınarak a, b ve c alt gruplarında toplanan en az 10 farklı izoformu bildirilmiştir. Üç grubun ortak özelliği iki 'zonula okludens-1 protein' (PDZ) domaini ve bir 'coiled coil' domain bulundurmasıyken a ve b alt grubunda üçüncü bir PDZ domaini, yine b alt grubunda ek bir 'coiled coil' domain ile prolin-serin-treonin zengin bölge bulunur (225). Williams ve arkadaşları fare retinası üzerindeki incelemeleriyle a ve c izoformunun ekspresyonunu göstermiş ve izoform a'nın özellikle fotoreseptörün postsinaptik bölgesinde yoğunlaştığını ifade etmiştir (226). Bununla birlikte Reiners ve arkadaşları ise a ve

c izoformunun fotoreseptörlerin tüm bölümlerinde; uzun izoform olan ve daha önceden yalnızca iç kulakta eksprese edildiği düşünülen b izoformunun ise ışığa sensitif dış segmentte eksprese edildiğini göstermiştir (225). Gen üzerindeki genotip-fenotip ilişkisi net kurulamasa da hipomorfik allellerin izole işitme kaybına neden olabileceği öngörülmektedir (226). Çalışmamızda saptadığımız varyantın mRNA kırpılması sırasında 6. ekzonun atlanmasına ve okuma çerçevesinde değişime yol açtığı öngörülmektedir. Bu değişimin NMD'ye yol açtığı düşünülmektedir ve atlanan ekzon kanonik transkriptte yer almaktadır. Bu nedenle varyanta analiz sırasında PVS1 kriteri uygulanmıştır. Değişim popülasyon veri tabanlarında ve Seq platformunda bildirilmemektedir (PM2). Usher Sendromu Tip 1 klinik bulgularına sahip olgumuzda bu varyant muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Değişim Neuhaus ve arkadaşları tarafından Usher Sendromu tanılı bir olguda homozigot olarak bildirilmiştir (227).

USH2A geni 1q41'de lokalize olup OMIM veri tabanında otozomal resesif kalıtımlı Usher Sendromu Tip 2A (USH2A:MIM 276901) ve bilinmeyen kalıtımlı retinitis pigmentoza (RP39:MIM 613809) ile ilişkilendirilmiştir. Yetmiş iki ekzondan meydana gelen gen 21 ekzon tarafından kodlanan kısa izoform ve ilave 51 ekzondan kodlanan uzun izoformu oluşturur, iki izoform da fotoreseptörler ve kohlear tüysü hücrelerde eksprese edilir (228). Proteinde tam fonksiyon kaybına yol açan null allellerin Usher Sendromuna; kısmi fonksiyon kaybına yol açan allelerin ise izole retinitis pigmentozaya yol açtığı düşünülmektedir (229). *PDZD7* geni varyantlarının da *USH2A* geni ile ilişkili Usher Sendromuna sahip olgular üzerinde modifiye edici etkisi olduğu ifade edilmiştir (230). Çalışmamızda *USH2A* gen varyantı saptanan iki olguda da *PDZD7* geninde klinik açıdan anlamlı olabilecek bir değişim bulunmamıştır. Lenassi ve arkadaşları sendromik olmayan retinitis pigmentozalı olgularda iki null varyantın nadiren saptandığını bununla birlikte sendromik olanlarda yaygın olduğunu ve en az bir retina-spesifik allel varlığında izole retinitis pigmentoza gözlendiğini bildirmiştir (231). *USH2A* geni c.2299delG p.(Glu767fs) değişimi USH2A tanılı olgularda en sık saptanan değişim olup olguların %15-45'inde gözlenmektedir (228,232,233). Geniş bir coğrafi dağılım gösteren bu varyantın literatürde ortak atadan gelip göç yoluyla yayıldığı bildirilmektedir (234). Bu varyant homozigot olarak çoğunlukla Usher Sendromu tanılı olgularda bildirilse de izole RP ve atipik Usher olgularında da tanımlanmıştır (223,235). Bizim çalışmamızda da **olgu 8**'de bu değişim heterozigot olarak saptanmıştır. Olgumuzda ek olarak heterozigot 4. ekzonda c.682A>T p.(Asn228Tyr) ve 22. ekzonda c.4714C>T p.(Leu1572Phe) missense varyantları saptanmıştır. c.682A>T değişimi popülasyon veri tabanları ve literatürde daha önce bildirilmemiştir. c.4714C>T değişimi ise ClinVar veri

tabanında muhtemel benign (ekspert panel) olarak sınıflandırılmaktadır fakat literatürde c.2299delG ile trans pozisyonda olgu bildirimi mevcuttur (236). Bu varyantların trans pozisyonda olduğunun (PM3) gösterilmesi halinde bile değişimler ACMG'ye göre VUS olarak sınıflandırılmaktadır. c.682A>T varyantının olgunun kliniğini açıklayabilecek ikinci bir varyant olabileceği düşünülse de segregasyon analizi ile c.2299delG ve c.682A>T değişimlerinin ikisinin de paternal kalıtıldığı ve 'cis' pozisyonda olduğu gözlenmiştir. c.4714C>T değişimi için ise segregasyon analizi planlanmıştır. Ayrıca *USH2A* geninde hastalık yapıcı değişimlerin %6-9'unu büyük delesyon/duplikasyonlar oluşturmaktadır (124). Bu nedenle olgunun kliniğini açıklayan genetik zeminin aydınlatılması için segregasyon analizinin tamamlanması, karşı allel için CNV analizi ve fonksiyonel çalışmalar gerekmektedir.

Olgu 2'de ise *USH2A* geninin 63. ekzonunda homozigot c.12394delG p.(Leu4132TrpfsTer35) çerçeve kayması değişimi saptanmıştır. Bu gen için fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar bilinen hastalık nedenidir ve ClinVar veri tabanında 860 patojenik/muhtemel patojenik null varyant bildirilmiştir. Bu değişim 72 ekzonlu genin biyolojik açıdan işlevsel transkriptinde bulunan 63. ekzonunda yer almaktadır ve 35 kodon ilerisinde dur kodonu oluşturarak proteinin güdük kalmasına yol açmaktadır. Bu nedenlerle varyant PVS1 kriterini almıştır. Popülasyon veri tabanlarında bu değişim bildirilmemiştir (PM2). Olgumuzun kliniği ile uyumlu olan bu varyant muhtemel patojenik olarak kabul edilmiştir. Varyant literatürde Haer-Wigman ve arkadaşlarının olgu serisinde retinitis pigmentoza tanılı bir olguda heterozigot olarak belirtilmiştir (169). Bu çalışmada olgunun işitme ve diğer sistemlerle ilgili bulguları ile göz muayene bilgileri yer almamaktadır ve karşı allelinde klinik önemi bilinmeyen c.3045C>G p.(His1015Gln) missense değişimi bildirilmiştir. Literatürde bu varyantın komşuluğunda çerçeve kayması yaparak saptadığımız varyant ile aynı pozisyonda dur kodonuna yol açan değişimler tanımlanmıştır (229,237). Pérez-Carro ve arkadaşları bu pozisyon değişimini sporadik retinitis pigmentoza tanılı bir olguda yaygın p.(Cys759Phe) mutasyonu ile birleşik heterozigot olarak bildirse de olguya ait ayrıntılı göz ve işitme muayene notları bulunmamaktadır (237). Jiang ve arkadaşları ise aynı varyantı p.(Cys934Trp) değişimi ile birleşik heterozigot olarak USH2 tanılı bir olguda bildirmiştir (229). Bildirilen olgu 60 yaşında olup görme kaybının 40 yaşında, işitme kaybının ise ergenlik çağında başladığı ifade edilmiştir. Ek olarak katarakt bulgusu olan olgunun görme keskinliği 0.25/0.4 ve fundus muayenesi kemik spikülleri ile RPE'de atrofi olarak belirtilmiştir. Olgumuzda homozigot saptanan bu değişim ve protein üzerine benzer etki

yaptığı öngörülen diğer değişimlerin literatürde birleşik heterozigot olarak bildirilmesi ve sınırlı veri nedeniyle varyant düzeyinde genotip-fenotip korelasyonu kurulamamaktadır. Bununla birlikte *USH2A* ilişkili Usher Sendromunda görme semptomlarının 50'li yaşlara kadar çok şiddetli olduğu belirtilmiştir (228). Kırk beş yaşındaki olgumuzda da retinitis pigmentozanın son evrelerine ait bulgular yer almaktadır ve gen-fenotip ilişkisi literatürle uyumlu bulunmuştur.

Altmış üç yaşında retinitis pigmentoza nedeniyle takip edilen ve fundus muayenesinde yaygın koryoretinal atrofi olması nedeniyle ayırıcı tanıda koroidemi düşünülen bir kadın olgumuzda (**olgu 13**) *PCARE (C2ORF71)* geninin 1. ekzonunda homozigot c.3002G>A p.(Trp1001Ter) değişimi saptanmıştır. Ağırlıklı olarak retinada eksprese edilen bu gen iki ekzondan oluşur ve 1288 amino asit kodlar (238). Kodladığı protein silier aktin dinamiğinin düzenlenmesinde rol almaktadır (239). Proteinin C-terminalindeki prolinden zengin motifin ve 2. pozisyondaki glisin ile 3. pozisyonundaki sistein amino asitlerinin post-translasyonel modifikasyonunun fonksiyonel öneme sahip olduğu ileri sürülmektedir (240). Gen literatürde otozomal resesif retinitis pigmentoza ile ilişkilendirilmiştir (241,242). Olgumuzda saptanan değişim dur kodonu oluşumuna neden olan nadir bir varyant olup ClinVar veri tabanında patojenik/muhtemel patojenik olarak tanımlanmıştır. Retinitis pigmentoza tanılı ve fundus muayenesinde retina periferinde küçük pigmentasyonlar, optik diskte solukluk ve retinal damarlarda daralma olan bir olguda c.946delA değişimi ile birleşik heterozigot olarak bildirilmiştir (240). Literatürde gen mutasyonlarının erken dönemde makular dejenerasyonla seyreden şiddetli retinitis pigmentozaya neden olduğu yönünde bildirim mevcuttur (243). Bununla birlikte tanımlanan olguların büyük kısmında tipik retinitis pigmentoza bulguları tarif edilmiştir (242). Koroideremi X'e bağlı kalıtılan *CHM* gen mutasyonlarının sorumlu olduğu bir hastalık olup kadınlarda genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte fundus muayenesinde RPE depigmentasyonu, atrofi ve ilerleyen yaşlarda niktalopi ile görme alanı kaybı gözlenebilir (92). Olgumuzda *CHM* geninde değişim saptanmamış olup genin 20x'te kaplamı %99'dur. Olgumuzun kliniği saptadığımız değişim ile uyumlu olsa da fundus bulgularının literatürde bildirilen olgulardan farklı olması ve *CHM* geni ile ilişkili değişimlerin %25'inin büyük delesyon/duplikasyonlardan meydana gelmesi nedeniyle olgumuza MLPA planlanmıştır. Olgumuzda ayrıca *ABCA4* geninin 42. ekzonunda heterozigot c.5882G>A p.(Gly1961Glu) missense değişimi saptanmıştır. Bu değişim sık görülen ve literatürde ılımlı fenotiple ilişkilendirilen bir varyanttır (178).

Çalışmamızda retinal distrofi tanılı bir olguda (**olgu 10**) *RPGRIP1* geninde homozigot c.2302C>T p.(Arg768Ter) değişimi saptanmıştır. *RPGRIP1* geni OMIM veri tabanında OR LKA ve kon-rod distrofi ile ilişkilendirilmektedir. 1286 amino asit uzunluğundaki 'Retinitis pigmentosa GTPase regulator interaction protein 1' (RPGRIP1) proteini kodlar. Protein fotoreseptörlerdeki bağlantı siliasında lokalizedir, iç ve dış segment arasındaki taşınım için önemli rol oynar ve diğer transisyon zon komplekslerinin uygun yerleşiminde görev alır . Varyant 24 kodlayıcı ekzona sahip genin 15. ekzonunda bulunmaktadır bu nedenle NMD'ye yol açtığı öngörülmektedir (PVS1) ve popülasyon veri tabanlarında bildirilmemektedir (PM2). Muhtemel patojenik olarak değerlendirilen bu değişim daha önce LKA tanılı bir olguda c.3565_3571del p.(Arg1189GlyfsTer7) varyantıyla birleşik heterozigot olarak tanımlanmıştır (244). Olgumuzda görme ile ilgili semptomlar konjenital başlangıçlı merkezi görmede etkilenme ve bulanık görme olarak tarif edilmekteydi ve nistagmus eşlik etmekteydi. Fundus görüntülemeleri ve OKT bulguları rod-kon distrofi ile uyumluydu. Literatürde gen ile ilişkili ılımlı fenotipin görüldüğü kon-rod distrofi ve LKA olguları yer almaktadır (245,246). Değişim olgunun sağlıklı annesinde heterozigot olarak saptandı.

Kon distrofisi nedeniyle genetik inceleme yapılan bir olgumuzda (**olgu 15**) *KCNV2* geni 1. ekzonda homozigot c.782C>A p.(Ala261Asp) değişimi tespit edilmiştir. *KCNV2* geni 9p24.2'de yer alan 2 kodlayıcı ekzona sahip bir gen olup OMIM veri tabanında otozomal resesif retinal kon distrofisi 3B (RCD3B:MIM 610356) ile ilişkilendirilmektedir. Ağırlıklı olarak fotoreseptörlerde ekprese edilir ve voltaj bağımlı potasyum kanalının sessiz subünitini (Kv8.2) kodlar. Bu subünitin yokluğunda istirahat membran potansiyeli pozitife kayar ve hücre içi K^+ konsantrasyonu artar. İkinci bir mekanizma ise hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu düşer, buna bağlı olarak Na^{+1}/Ca^{+2}-K^{+1} pompasının aktivitesi etkilenir, cGMP artar ve sonuç olarak hiperpolarizasyon fazı uzar (247). Saptanan varyant olgumuzun görme semptomları olmayan anne ve babasında heterozigot olarak tespit edilmiştir. Popülasyon veri tabanlarında gözlenmemiştir ve Seq platformunda frekansı %0,6 olup olgumuz dışında homozigot saptanan birey yoktur. Varyanta ait Revel skoru:0,677; MetaLR skoru:0,853 (D) olarak belirtilmiştir. Bu değişim süpernormal rod elektroretinogram bulgusuyla kendini gösteren kon distrofi tanılı 45 yaşındaki bir Türk olguda tanımlanmıştır (248). Aynı varyant Zelinger ve arkadaşlarının yaptığı olgu serisinde kon distrofi tanılı bir olguda homozigot olarak bildirilmiştir. Tanımlanan olguda görme keskinliği 0,15 ve fundus bulgusu makulada pigmenter değişikliklerle birlikte ılımlı atrofi olarak bildirilmişti ve süpernormal rod yanıtı mevcuttu (249). Süpernormal rod yanıtlı kon distrofi azalmış görme keskinliği, fotofobi, renkli görmede

azalma, makula değişiklikleri ile kendini gösterir. ERG'de azalmış ve gecikmiş kon yanıtı ile birlikte rod-b dalgası düşük yoğunluklu ışıkta gecikmiş; yüksek yoğunluklu ışıkta yüksek amplitüdlüdür (250). Genellikle hayatın ilk ya da ikinci dekadında azalmış görme keskinliği ile ortaya çıkar (251). Bu fenotipe yol açan bir diğer gen otozomal dominant kalıtımlı *PDE6H* genidir (250). Bizim olgumuzda bulgular ilk dekatta bulanık görme şeklinde başlamıştı, son muayenede ölçülen görme keskinliği sağ:0,2;sol:0,16'ydı, fotofobi ve makulada atrofi mevcuttu. Ek olarak *PDE6H* geninde varyant saptanmamıştı ve genin kaplamı 20x'te %100'dü. Bu bulgular literatürde aynı varyanta sahip olgularla benzerlik gösterse de olgumuzda ERG incelemesi mevcut değildi. ClinVar veri tabanında değişim ilk incelememizde patojenik olarak bildirilse de klinik önemi bilinmeyen değişim olarak güncellenmiştir. Saptadığımız varyant olgunun kliniği ile uyumlu olup literatürde bildirilse de varyant ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen değişim olarak sınıflandırılmaktadır (PM2, PP3). Olgunun kliniğini açıkladığını öngördüğümüz bu değişim için fonksiyonel çalışmalara ve olguya ait ERG incelemesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Retinitis pigmentoza ön tanısıyla genetik test çalışılmış bununla birlikte geriye dönük göz muayene notlarında optik nöropati ön tanısının da yer aldığı bir olgumuzda (**olgu 5**) *CEP78* geninde heterozigot c.1372G>T p.(Glu458Ter) dur kodonu oluşumuna neden olan varyant saptanmıştır. Bu değişim 17 kodlayıcı ekzonu olan genin 11. ekzonunda yer almaktadır ve bu ekzon biyolojik açıdan anlamlı transkriptte kodlanmaktadır. ClinVar veri tabanında 36 patojenik/muhtemel patojenik null varyant bildirimi mevcut olup null varyantlar gen için bilinen hastalık mekanizmasıdır. Bu nedenlerle varyanta PVS1 kriteri ve popülasyon veri tabanlarında bildirilmediği için PM2 kriteri uygulanmıştır ve varyant muhtemel patojenik kabul edilmiştir. *CEP78* geni 9q21.2'de lokalize olup OMIM veri tabanında OR 'Cone-rod dystrophy and hearing loss' ile ilişkilendirilmektedir ve sentrozomun bir bileşeni olan sentrozamal protein 78'i kodlamaktadır. Literatürde izole retinitis pigmentoza tanılı iki kardeşte homozigot c.1056delT p.(T353Lfs*5) çerçeve kayması değişimi tanımlanmıştır ve genin izole RP için aday gen olabileceği ileri sürülmüştür (159). Ascari ve arkadaşları p.(Leu150Ser) heterozigot, homozigot ve kontrol bireylerine ait fibroblastlarda CEP78 protein miktarını ölçmüş ve heterozigotlarda kontrole göre anlamlı derecede azalma, homozigotlarda ise neredeyse tespit edilemez seviyede düşüklük saptamıştır. Yine silier uzunluk homozigot ve heterozigotlarda kontrole göre daha yüksek ölçülmüştür (252). Literatürde heterozigot mutasyona sahip olgu bildirimi bulunmamaktadır. Bununla birlikte gende kopya sayısı değişikliği saptanan olgular tanımlanmıştır (253). Olgumuzun kliniği bu gen ile net

açıklanamasa da klinik ilişkili diğer genlerde anlamlı bir varyant saptanmamış olması c.1372G>T değişiminin nedensel olabileceğini düşündürmüştür. Olgudan ayrıntılı işitme muayenesi ve karşı allel için delesyon/duplikasyon analizi planlanmıştır.

Patern distrofi ön tanısı ile değerlendirilen bir olguda (**olgu 14**) OMIM veri tabanında hastalıkla ilişkilendirilmiş *PRPH2, CTNNA1* ve *MAPKAPK3* genlerinde patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen değişim saptanmadı ve genlerin kaplamları 20x'de %100'dü. Bununla birlikte olguya uygulanan 'retinal distrofi ilişkili genler' filtresinde *CFH* geninin 22. ekzonunda heterozigot c.3607C>T p.(Arg1203Trp) değişimi saptandı. Bu gen OMIM veri tabanında 'Yaşa bağlı makula dejenerasyonu' (YMD), OD 'Bazal laminar druzen', OD/OR 'Kompleman faktör H eksikliği' ve OD/OR 'Atipik hemolitik üremik sendroma (aHUS) yatkınlık' ile ilişkilendirilmiştir. Genin kodladığı kompleman faktör H (CFH) proteini alternatif kompleman kaskadını inhibe etmektedir (254). Bazal laminar druzen (kutikular druzen), YMD'nin daha erken yaşta başlayan ve genetik faktörlerin daha çok rol aldığı spesifik bir alt türüdür (255). Retinada rasgele dağılım gösteren druzenlerin floresan anjiografide hiperfloresans görünümüne bağlı yıldızlı gökyüzü manzarası tipiktir. Dense depozit hastalığı olan olguların %80'inde gözlendiği ve varlığının bu renal hastalık için patognomonik olduğu bildirilmiştir (256). Boon ve arkadaşları *CFH* geninde mutasyon ve karşı allelinde p.(Tyr402His) varyantının hastalığa yol açtığını ileri sürmüştür (254). Bununla birlikte Van de Ven ve arkadaşları *CFH* geninde fonksiyon kaybına neden olan heterozigot mutasyonların p.(Tyr402His) yokluğunda bile kliniğe neden olduğunu belirtmiştir (257). Bizim olgumuzda da p.(Tyr402His) tespit edilmiştir. Bununla birlikte varyantların 'cis/trans' durumunun değerlendirilmesi için segregasyon analizi yapılamamıştır. Ayrıca bu çalışma kapsamında değerlendirilen olguların ve aile bireylerinin tümünde bu polimorfizm saptanmış olup 8 olguda homozigot olarak gözlenmiştir. Olgumuzda saptadığımız c.3607C>T değişimi daha önce bir aHUS olgusunda bildirilmiş olup beraberinde p.(Tyr402His) varyantının bulunmadığı belirtilmiştir. Bu olguda göz bulguları ile ilgili veri bulunmamaktadır (258). Varyantın popülasyon veri tabanlarındaki frekansı 0.0000- 0.0004 olarak bildirilmiştir (PM2). Bununla birlikte tahmin programları bu değişimi benign olarak skorlamaktadır (BP4). Duvvari ve arkadaşları olgu serisinde proteinin karboksi terminalinin heparin, sialik asit, C3b ve endotelyal hücrelere bağlanmada rol oynadığını öne sürmüş, çalışmamızda tespit edilen p.(Arg1203Trp) varyantının komşuluğundaki tahmin programlarında benign olarak skorlandırılan p.(Arg1210Cys) değişimini bazal laminar druzen olgusunda tanımlamıştır. Çalışmadaki olguların hiçbirinde renal bulguların gözlenmediği belirtilmiştir ve klinik

farklılıklarda ek faktörlere atıf yapılmıştır (255). aHUS için 105 farklı varyantın fonksiyonel etkisini ele alan bir çalışmada saptadığımız değişim benign olarak sınıflandırılmış fakat bazal laminar druzen açısından bir inceleme yapılmamıştır (259). *CFH* geninin doku tiplerinde farklı mekanizmalarda görev aldığı ve varyant pozisyonu ve tipine göre klinik çeşitliliğin ortaya çıktığı hipotezi kurulabilir.

Genetik çeşitliliğin yüksek olduğu ve klinik özelliklerin örtüştüğü bir hastalık grubu olan kalıtsal retinal distrofilerde moleküler nedenin saptanmasında tüm ekzom dizileme yönteminin rolü giderek artmaktadır. WES maliyetinin ve analiz süresinin fazla olması gibi nedenlerle ilk basamakta büyük oranda hedefli gen panelleri tercih edilse de maliyetin azalması, analiz platformlarının geliştirilmesi, analizin olguya ait klinik ve kalıtım paterni göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmesi klinik kullanımda kolaylık sağlayacaktır. Ayrıca sürekli yeni genlerin keşfedildiği bu hastalık grubunda bir seferde oluşturulmuş kısıtlı gen içeriğine sahip paneller yerine WES'te güncel gen filtreleriyle yeniden analiz imkanının olması ve bilinen genlerde nedenin açıklanamadığı olgularda aday genlerin ortaya konması açısından WES panellere göre üstünlük sağlamaktadır. Bununla birlikte yapısal varyantları, kopya sayısı değişikliklerini, ekzon-intron bileşkesinde 50 bç dışındaki intronik bölgeleri, homopolimer bölgeleri inceleyememesi, hastalıkla ilişkilendirilmemiş genlerin analizindeki zorluklar ve ACMG'ye göre bildirimi önerilen ikincil bulguların (260) tespit edilmesi durumunda genetik danışmanın güçlüğü WES'in olumsuz yanlarındandır. Literatürde WES çalışılan olguların %1,7'sinde ikincil bulgu saptandığı bildirilmiştir (140). Bizim çalışmamızda da bir olguda (%6,6) ikincil bulgu gözlenmiştir.

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık örneklemin diğer popülasyon çalışmalarına göre küçük olması nedeniyle Türkiye'deki sık nedensel genlerin belirlenememesidir. Olguların büyük kısmının analizinin indeks olgu şeklinde gerçekleştirilmesi, hastalık alt grupları ve yaşlarının geniş dağılım göstermesi, birçoğunda yalnızca bir kez göz muayene bilgisinin olması ve takiplerine devam etmemeleri, görme alanı ve ERG bilgilerinin olmaması ve olgularda saptanan varyantların klinik etkisinin uzun dönem izlenememesi gibi nedenlerle genotip-fenotip ilişkisi gösterilememektedir. Ayrıca çalışmaya katılan aile bireylerinin ayrıntılı retinal değerlendirmeleri yoktur. Saptanan varyantların nedenselliğini ortaya koyabilmek için fonksiyonel çalışmaların yapılamamış olması çalışmanın diğer eksikliğidir. Olgu sayısı arttıkça, olgular düzenli takiplerle ileriye dönük izlendikçe ve fonksiyonel çalışmalar mümkün hale geldikçe tanı, genotip-fenotip korelasyonu, genetik danışma, PGT ve gen terapi çalışmalarında ilerleme kaydedilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yapılan çalışmada kalıtsal retinal distrofi olgularının %73'ünde tüm ekzom dizileme yöntemi kullanılarak klinik ve kalıtım paterniyle uyumlu değişim saptanmıştır.

2. Çalışmada daha önce literatürde bildirilmemiş 5 muhtemel patojenik varyant (*RP2* c.181_182del, *CLRN1* c.93del, *INVS* c.1975dup, *IFT140* c.361C>T, *SLC38A8* c.148dup, *INVS* c.1975dup) literatüre kazandırıldı. *RP2* c.181_182del tanımlanan olgunun kliniği ve kalıtım paterniyle uyumluydu.

3. 11 olgunun 2'sinde ACMG kriterlerine göre VUS olarak sınıflandırılan fakat literatürde hastalık yapıcı olduğu bildirilmiş, klinik ve kalıtımla uyumlu varyant (*IFT81* c.1969C>T ve *KCNV2* c.782C>A) saptandı. Bu varyantların kliniği açıkladığı kabul edildi.

4. *IFT81* geni ağırlıklı olarak iskelet bulgularıyla ilişkili bir silier gen olup literatürde izole retinal distrofi veya ılımlı fenotiple giden olgu bildirimi de mevcuttur. Olgumuzdaki geç konuşma öyküsü ve literatürdeki benzer olgular göz önünde bulundurularak tanıya gidilmiştir. Genetik analiz sırasında bütüncül yaklaşım gerektiği bu olguyla vurgulanmıştır. Sendromik siliopati ilişkili bir gende izole RP/ılımlı fenotip literatüre kazandırılmıştır.

5. Tanı alan 11 olgunun 8'inde homozigot varyant gözlenmiştir. Literatürde olguların genellikle birleşik heterozigot varyanta sahip olması genotip-fenotip ilişkisinin net kurulamamasıyla sonuçlanmaktadır. Biz bu çalışmada homozigot değişime sahip olguları bildirerek varyant düzeyinde klinik etkinin öngörülmesine katkı sağlayacağımızı düşünüyoruz.

6. Çalışmamızda silier genlerin retinitis pigmentoza olgularında daha yüksek saptanması, bu grubun tanısı için silier genlere önem verilmesi gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

7. En az bir çocukluk çağı başlangıçlı ek sistem tutulumu olan olgularda silier genler izole KRD olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

8. WES kullanımına geçmeden önce uyguladığımız 56 gen içeren panelle olguların yalnızca üçte birine tanı konulabileceği ve WES'in bu hastalık grubunda tanısal üstünlük sağladığı gösterilmiştir.

9. Olguların analizde ilk basamakta güncel veri tabanları ve popülasyonda sık görülen genler dikkate alınarak iyi tasarlanmış gen panellerinin kullanılması ve mutasyon bulunamaz ise WES yapılması uygun olacaktır.

10. Moleküler tanı bu hastalık grubunda genetik danışma, PGT seçenekleri, izlem ve tedaviler için yol göstericidir. En önemlisi hastaların ivme kazanmış gen terapi çalışmalarından yararlanabilmesi için erken dönemde genetik tanı gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Wang L, Zhang J, Chen N, Wang L, Zhang F, Ma Z, et al. Application of Whole Exome and Targeted Panel Sequencing in the Clinical Molecular Diagnosis of 319 Chinese Families with Inherited Retinal Dystrophy and Comparison Study. 2018; Available from: www.mdpi.com/journal/genes

2. Carss KJ, Arno G, Erwood M, Stephens J, Sanchis-Juan A, Hull S, et al. Comprehensive Rare Variant Analysis via Whole-Genome Sequencing to Determine the Molecular Pathology of Inherited Retinal Disease. American Journal of Human Genetics [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2021 Oct 12];100(1):75. Available from: /pmc/articles/PMC5223092/

3. Riera M, Navarro R, Ruiz-Nogales S, Méndez P, Burés-Jelstrup A, Corcóstegui B, et al. Whole exome sequencing using Ion Proton system enables reliable genetic diagnosis of inherited retinal dystrophies. 2017 [cited 2020 Dec 28]; Available from: www.nature.com/scientificreports

4. Roberts L, Ratnapriya R, du Plessis M, Chaitankar V, Ramesar RS, Swaroop A, et al. Molecular Diagnosis of Inherited Retinal Diseases in Indigenous African Populations by Whole-Exome Sequencing. Available from: http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/

5. Cremers FPM, Boon CJF, Bujakowska K, Zeitz C. Special issue introduction: Inherited retinal disease: Novel candidate genes, genotype-phenotype correlations, and inheritance models. Genes (Basel). 2018;9(4):1–10.

6. Beryozkin A, Shevah E, Kimchi A, Mizrahi-Meissonnier L, Khateb S, Ratnapriya R, et al. Whole Exome Sequencing Reveals Mutations in Known Retinal Disease Genes in 33 out of 68 Israeli Families with Inherited Retinopathies. Nature Publishing Group [Internet]. 2015; Available from: www.nature.com/scientificreports

7. Henderson RH. Inherited retinal dystrophies. Paediatrics and Child Health (United Kingdom) [Internet]. 2020;30(1):19–27. Available from: https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.10.004

8. Jones KD, Wheaton DK, Bowne SJ, Sullivan LS, Birch DG, Chen R, et al. Next-generation sequencing to solve complex inherited retinal dystrophy: A case series of multiple genes contributing to disease in extended families. Molecular Vision. 2017;23(January):470–81.

9. Kim MS, Joo K, Seong MW, Kim MJ, Park KH, Park SS, et al. Genetic mutation profiles in Korean patients with inherited retinal diseases. Journal of Korean Medical Science. 2019 Jun 1;34(21).

10. Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS, Deluca AP, Giacalone JC, Streb LM, et al. Clinically Focused Molecular Investigation of 1000 Consecutive Families with Inherited Retinal Disease HHS Public Access. Ophthalmology. 2017;124(9):1314–31.

11. ACMG Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. Genetics in Medicine [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Feb 12];14(8):759–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863877/

12. Tiwari A, Lemke J, Altmueller J, Thiele H, Glaus E, Fleischhauer J, et al. Identification of novel and recurrent disease-causing mutations in retinal dystrophies using whole exome sequencing (WES): Benefits and limitations. PLOS ONE. 2016 Jul 1;11(7).

13. N Astuti GD, Ingeborgh van den Born L, Imran Khan M, Hamel CP, Bocquet B, Manes G, et al. Identification of Inherited Retinal Disease-Associated Genetic Variants in 11 Candidate Genes. Genes (Basel) [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 7];9. Available from: www.mdpi.com/journal/genes

14. Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, Dang X, Jensen H, Chen Y, et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. Scientific Reports. 2019;9(1):1–7.

15. Pontikos N, Arno G, Jurkute N, Schiff E, Ba-Abbad R, Malka S, et al. Genetic Basis of Inherited Retinal Disease in a Molecularly Characterized Cohort of More Than 3000 Families from the United Kingdom. Ophthalmology [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2020 Dec 28];127(10):1384–94. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.04.008

16. Riordan-Eva P, Augsburger JJ. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology, 19e. 2018 [cited 2021 Oct 7]; Available from: https://books.google.com/books/about/Vaughan_Asbury_s_General_Ophthalmology_1.html?hl=tr&id=pjBNMQAACAAJ

17. Ng PC, Oliver JJ. Anatomy of the Eye. Handbook of Emergency Ophthalmology [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2021 Oct 6];1–12. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-78945-3_1

18. Cholkar K, Dasari SR, Pal D, Mitra AK. Eye: Anatomy, physiology and barriers to drug delivery. Ocular Transporters and Receptors: Their Role in Drug Delivery. 2013;1–36.

19. Addo E, Bamiro OA, Siwale R. Anatomy of the Eye and Common Diseases Affecting the Eye. Ocular Drug Delivery: Advances, Challenges and Applications [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Oct 5];11–25. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-47691-9_2

20. Crick RP, Khaw PT. A Textbook of Clinical Ophthalmology, Third Edition. Community Eye Health [Internet]. 2003 [cited 2021 Oct 5];16(47):47. Available from: /pmc/articles/PMC1705850/

21. Galloway NR, Amoaku WMK, Galloway PH, Browning AC. Common eye diseases and their management. Common Eye Diseases and their Management. 2006;1–217.

22. Tsang SH, Sharma T. Atlas of Inherited Retinal Diseases. Vol. 1085, Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018. 49–55 p.

23. Malkoç I. Layers of the Bulbus Oculi: An Anatomic and Histological Review. The Eurasian Journal of Medicine [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 1];38(3):124–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/259444399

24. Friedman NJ, Kaiser PK, Trattler WB. Review of Ophthalmology: Expert Consult. 2016;416.

25. Nava ASL de, Somani AN, Salini B. Physiology, Vision. StatPearls [Internet]. 2021 May 9 [cited 2021 Nov 15]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538493/

26. Khurana AK. Comprehensive ophthalmology. Sixth edition. Khurana AK, Khurana B, editors. New Delhi, India: Jaypee; 2015.

27. Lavalle SM. The Physiology of Human Vision. In: Virtual Reality [Internet]. Cambridge University Press; 2019 [cited 2021 Nov 15]. p. 127–52. Available from: http://vr.cs.uiuc.edu/

28. Kawamura S, Tachibanaki S. Rod and cone photoreceptors: molecular basis of the difference in their physiology. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 24];150(4):369–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514002/

29. Zhao M, Peng GH. Regulatory mechanisms of retinal photoreceptors development at single cell resolution. International Journal of Molecular Sciences. 2021 Aug 2;22(16).

30. Bertalmío M. The biological basis of vision: the retina. Vision Models for High Dynamic Range and Wide Colour Gamut Imaging. 2020 Jan 1;11–46.

31. Chen J, Sampath AP. Structure and Function of Rod and Cone Photoreceptors. Retina Fifth Edition. 2013 Jan 1;1:342–59.

32. Remington LA. Retina. Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Nov 24];61–92. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437719260100049

33. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, et al. Phototransduction. 2001 [cited 2021 Nov 21]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10806/

34. Wensel TG. Molecular Biology of Vision. Basic Neurochemistry. 2012 Jan 1;889–903.

35. Smith RL, Sivaprasad S, Chong V. Retinal Biochemistry, Physiology and Cell Biology. Dev Ophthalmol [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 7];55:18–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26502005/

36. Ludwig PE, Jessu R, Czyz CN. Physiology, Eye. StatPearls [Internet]. 2021 Jul 22 [cited 2021 Nov 17]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470322/

37. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. Physiol Rev [Internet]. 2005 Jul [cited 2021 Nov 7];85(3):845–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987797/

38. Sahu B, Maeda A. Retinol Dehydrogenases Regulate Vitamin A Metabolism for Visual Function. Nutrients 2016, Vol 8, Page 746 [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2021 Nov 25];8(11):746. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/8/11/746/htm

39. Kefalov VJ. Phototransduction: Phototransduction in Cones. Encyclopedia of the Eye. 2010 Jan 1;389–96.

40. Pasmanter N, Munakomi S. Physiology, Color Perception. StatPearls [Internet]. 2021 Sep 18 [cited 2021 Nov 15]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544355/

41. Hurley JB. Phototransduction. Encyclopedia of Neuroscience. 2009 Jan 1;687–92.

42. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the Retina. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2015 Jan 1;134:383–96.

43. Chapot CA, Euler T, Schubert T. How do horizontal cells "talk" to cone photoreceptors? Different levels of complexity at the cone-horizontal cell synapse. J Physiol [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2021 Nov 30];595(16):5495–506. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378516/

44. Azab B, Dardas Z, Aburizeg D, Al-Bdour M, Abu-Ameerh M, Saleh T, et al. Unique variant spectrum in a jordanian cohort with inherited retinal dystrophies. Genes (Basel). 2021 Apr 1;12(4).

45. Bowes Rickman C, Grimm C, Anderson RE, Ash JD, LaVail MM, Hollyfield JG, editors. Retinal Degenerative Diseases. 2019 [cited 2021 Nov 7];1185. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-27378-1

46. Çavdarlı C, Çavdarlı B, Alp MN. Kalıtsal Retinopatiler ve Tanısal Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Tıbbi Genetik - Özel Konular [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 27];6(4):38–48. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-kalitsal-retinopatiler-ve-tanisal-yaklasim-96522.html

47. Chawla H, Vohra V. Retinal Dystrophies. StatPearls [Internet] [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Jan 30]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564379/?report=classic

48. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. Progress in Retinal and Eye Research [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jan 28];66:157–86. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946217300721

49. Nash BM, Wright DC, Grigg JR, Bennetts B, Jamieson R v. Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy. Translational Pediatrics [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 23];4(2):13963–13163. Available from: https://tp.amegroups.com/article/view/6271/7077

50. Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview Clinical Characteristics of Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Clinical Manifestations of Retinitis Pigmentosa. 2019;

51. Dan H, Huang X, Xing Y, Shen Y. Application of targeted panel sequencing and whole exome sequencing for 76 Chinese families with retinitis pigmentosa. Molecular Genetics & Genomic Medicine [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Nov 9];8(3). Available from: /pmc/articles/PMC7057118/

52. RetNet - Retinal Information Network [Internet]. [cited 2022 Jan 31]. Available from: https://sph.uth.edu/retnet/

53. Comander J, Weigel-Difranco C, Maher M, Place E, Wan A, Harper S, et al. The genetic basis of pericentral retinitis pigmentosa—a form of mild retinitis pigmentosa. Genes (Basel). 2017;8(10).

54. Skorczyk-Werner A, Niedziela Z, Stopa M, Krawczyński MR. Novel gene variants in Polish patients with Leber congenital amaurosis (LCA). Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020 Dec 1;15(1).

55. Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: Current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. Experimental Eye Research [Internet]. 2019;189:107834. Available from: https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107834

56. Coussa RG, Lopez Solache I, Koenekoop RK. Leber congenital amaurosis, from darkness to light: An ode to Irene Maumenee. Ophthalmic Genetics. 2017;38(1):7–15.

57. Kumaran N, Pennesi ME, Yang P, Trzupek KM, Schlechter C, Moore AT, et al. Leber Congenital Amaurosis / Early-Onset Severe Retinal Dystrophy Overview. GeneReviews® [Internet]. 2018;1–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285347

58. Yorgun MA. Konjenital Durağan Gece Körlükleri; Patofizyoloji, Bulgular, Tanı ve Tedavi. Güncel Retina Dergisi [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 4];5(2):155–8. Available from: https://app.trdizin.gov.tr/makale/TkRFNE9UVXhNUT09/konjenital-duragan-gece-korlukleri-patofizyoloji-bulgular-tani-ve-tedavi

59. Mizuo G.; On a new discovery in the dark adaptation of Oguchi's disease. Acta Soc Ophthalmol Jpn [Internet]. 1913 [cited 2022 Feb 4];17:1854–9. Available from: https://ci.nii.ac.jp/naid/10023890138

60. Oguchi, C. Ueber eine Abart von Hemeralopie. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (Acta Soc Ophthalmol Jpn) [Internet]. 1907 [cited 2022 Feb 4];11:123–34. Available from: https://ci.nii.ac.jp/naid/10023890147

61. Nature FP. Monochromatism. nature.com [Internet]. 1944 [cited 2022 Feb 5]; Available from: https://www.nature.com/articles/154466b0

62. Weale RA. Cone-monochromatism. The Journal of Physiology [Internet]. 1953 Sep 28 [cited 2022 Feb 5];121(3):548. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1366097/

63. Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. British Journal of Ophthalmology [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Feb 5];104(4):451–60. Available from: https://bjo.bmj.com/content/104/4/451

64. Stargardt K. Über familiäre, progressive degeneration in der maculagegend des auges. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie. 1909 Sep;71(3):534–50.

65. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. British Journal of Ophthalmology [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Feb 6];101(1):25–30. Available from: https://bjo.bmj.com/content/101/1/25

66. Albert S, Garanto A, Sangermano R, Khan M, Bax NM, Hoyng CB, et al. Identification and Rescue of Splice Defects Caused by Two Neighboring Deep-Intronic ABCA4 Mutations Underlying Stargardt Disease. American Journal of Human Genetics. 2018 Apr 5;102(4):517–27.

67. Lambertus S, van Huet RAC, Bax NM, Hoefsloot LH, Cremers FPM, Boon CJF, et al. Early-Onset Stargardt Disease: Phenotypic and Genotypic Characteristics. Ophthalmology. 2015 Feb 1;122(2):335–44.

68. Artunay Ö, Yüzbaşioğlu E, Şengül A, Rasier R, Bahçecioğlu H. Stargardt Hastalığı ve Retinitis Pigmentosa Birlikteliği: Ortak Genetik Mutasyon mu Sorumlu? Association Between Stargardt's Disease and Retinitis Pigmentosa: Is Common Genetic Mutation Responsible?

69. Tripathy K, Salini B. Best Disease . StatPearls [Internet] Treasure Island (FL) [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537290/?report=printable

70. Small KW, Jampol LM, Bakall B, Small L, Wiggins R, Agemy S, et al. Best Vitelliform Macular Dystrophy (BVMD) is a phenocopy of North Carolina Macular Dystrophy (NCMD/MCDR1). Ophthalmic Genet [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 10]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895015/

71. Renner AB, Tillack H, Kraus H, Krämer F, Mohr N, Weber BHF, et al. Late Onset is Common in Best Macular Dystrophy Associated with VMD2 Gene Mutations. Ophthalmology. 2005 Apr 1;112(4):586-592.e2.

72. Yanık Odabaş Ö, Şermet F. Best Vitelliform Distrofi; Patofizyoloji, Bulgular, Tanı ve Tedavi. Güncel Retina [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 10];5(3):201–7. Available from: http://guncelretina.com/makale/makaleler/pdf/23.45.59-8326890-1.pdf

73. de Souza CPR, Mello LGM, Gomez F, Morizot E. Best vitelliform macular dystrophy in a large Brazilian family. International Journal of Retina and Vitreous [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 10];5(1):1–10. Available from: /pmc/articles/PMC6352371/

74. Değirmenci Cumali, Afrashi Filiz. Pattern Dystrophies. Güncel Retina Dergisi (Current Retina Journal). 2021 Jul 1;208–12.

75. Francis PJ, Schultz DW, Gregory AM, Schain MB, Barra R, Majewski J, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy. British Journal of Ophthalmology [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Feb 10];89(9):1115–9. Available from: https://bjo.bmj.com/content/89/9/1115

76. Sjögren H. Dystrophia Reticularis Laminae Pigmentosae Retinae. Acta Ophthalmologica [Internet]. 1950 Sep 1 [cited 2022 Feb 11];28(3):279–95. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-3768.1950.tb05361.x

77. Deutman AF, van Blommestein JDA, Henkes HE, Waardenburg PJ, Driest ES van. Butterfly—Shaped Pigment Dystrophy of the Fovea. Archives of Ophthalmology [Internet]. 1970 May 1 [cited 2022 Feb 11];83(5):558–69. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/629863

78. Zhang K, Garibaldi DC, Li Y, Richard Green W, Zack DJ. Butterfly-Shaped Pattern Dystrophy: A Genetic, Clinical, and Histopathological Report. Archives of Ophthalmology [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2022 Feb 10];120(4):485–90. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/270267

79. Tanner A, Chan HW, Pulido JS, Arno G, Ba-Abbad R, Jurkute N, et al. Clinical and Genetic Findings in CTNNA1-Associated Macular Pattern Dystrophy. Ophthalmology [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Feb 10];128(6):952. Available from: /pmc/articles/PMC8162661/

80. Doyne R. Peculiar condition of choroiditis occurring in several members of the same family. Trans Ophthalmol Soc UK. 1899;19:71.

81. Familial Drusen, Doyne Honeycomb Retinal Dystrophy (Malattia Leventinese), Pigmented Paravenous Chorioretinal Atrophy and Late-Onset Retinal Degeneration. Güncel Retina Dergisi (Current Retina Journal). 2021 Jul 1;243–51.

82. Marmorstein LY. Ophthalmic Genetics Association of EFEMP1 with malattia leventinese and age-related macular degeneration: a mini-review Lihua Marmorstein. Ophthalmic Genetics. 2004;219–26.

83. Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, Héon E, Piguet B, Guymer RH, et al. A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyne honeycomb retinal dystrophy. Nature Genetics 1999 22:2 [Internet]. 1999 [cited 2022 Feb 14];22(2):199–202. Available from: https://www.nature.com/articles/ng0699_199

84. Norlyk I, Bishara I, Pradeep L, Kromann S, Bjørn M. First reported case of Doyne honeycomb retinal dystrophy (Malattia Leventinese/autosomal dominant drusen) in Scandinavia. Molecular Genetics & Genomic Medicine [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 14]; Available from: https://doi.org/10.1002/mgg3.1652

85. Boon CJF, Klevering BJ, Cremers FPM, Zonneveld-Vrieling MN, Theelen T, den Hollander AI, et al. Central Areolar Choroidal Dystrophy. Ophthalmology. 2009 Apr 1;116(4):771-782.e1.

86. Rodman J, Black G, Woods A. Central areolar choroidal dystrophy with associated dominant drusen. Journal of Optometry [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Feb 14];6(2):114. Available from: /pmc/articles/PMC3880496/

87. Hughes AE, Meng W, Lotery AJ, Bradley DT. A Novel GUCY2D Mutation, V933A, Causes Central Areolar Choroidal Dystrophy. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012 Jul 1;53(8):4748–53.

88. Small KW, Weber J, Roses A, Pericak-Vance P. North carolina macular dystrophy (MCDR1). Ophthalmic Genetics. 1993;14(4):143–50.

89. Rabb MF, Mullen L, Yelchits S, Udar N, Small KW. A North Carolina macular dystrophy phenotype in a Belizean family maps to the MCDR1 locus. American Journal of Ophthalmology. 1998;125(4):502–8.

90. Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, et al. Dominant Mutations in RP1L1 Are Responsible for Occult Macular Dystrophy. The American Journal of Human Genetics. 2010 Sep 10;87(3):424–9.

91. Coussa RG, Traboulsi EI. Choroideremia: a review of general findings and pathogenesis. Ophthalmic Genet [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Feb 14];33(2):57–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017263/

92. MacDonald IM, Hume SC, Chan S, Seabra MC. Choroideremia. GeneReviews [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2022 Feb 14];410–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1337/

93. Freund K. Bailey, Sarraf David, Mieler William F., Yannuzzi Lawrence A. Hereditary Chorioretinal Dystrophies . In: The Retinal Atlas [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 14]. p. 13–231. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323287920000028

94. Chi JY, Macdonald IM, Hume S. Copy Number Variant Analysis in CHM to Detect Duplications Underlying Choroideremia. Ophthalmic Genetics. 2013;34(4):229–33.

95. Schwartz MS, Rosenberg T. Prenatal diagnosis of choroideremia. Acta Ophthalmol Scand Suppl [Internet]. 1996 [cited 2022 Feb 14];74(219):33–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8741114/

96. Merry DE, Lesko JG, Sosnoski DM, Lewis RA, Lubinsky M, Trask B, et al. Choroideremia and deafness with stapes fixation: A contiguous gene deletion syndrome in Xq21. American Journal of Human Genetics. 1989;45(4):530–40.

97. Lorda-Sanchez IJ, Ibañez AJ, Sanz RJ. Choroideremia, sensorineural deafness, and primary ovarian failure in a woman with a balanced X-4 translocation. Ophthalmic Genetics. 2000;185–9.

98. Yntema HG, van den Helm B, Kissing J, van Duijnhoven G, Poppelaars F, Chelly J, et al. A Novel Ribosomal S6-Kinase (RSK4; RPS6KA6) Is Commonly Deleted in Patients with Complex X-Linked Mental Retardation. Genomics. 1999 Dec 15;62(3):332–43.

99. Jiao X, Munier FL, Iwata F, Hayakawa M, Kanai A, Lee J, et al. Genetic Linkage of Bietti Crystallin Corneoretinal Dystrophy to Chromosome 4q35. American Journal of Human Genetics [Internet]. 2000 [cited 2022 Feb 15];67(5):1309. Available from: /pmc/articles/PMC1288572/

100. Li A, Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, Yao W, Iwata F, et al. Bietti Crystalline Corneoretinal Dystrophy Is Caused by Mutations in the Novel Gene CYP4V2. The American Journal of Human Genetics. 2004 May 1;74(5):817–26.

101. Lee June, Jiao Xiaodong, hejtmancik J.Fielding, Kaiser-Kupfer Muriel. The Metabolism of Fatty Acids in Human Bietti Crystalline Dystrophy. Investigative Ophthalmology & Visual Science [Internet]. 2001 [cited 2022 Feb 15];1707–14. Available from: https://www.researchgate.net/publication/11910245_The_Metabolism_of_Fatty_Acids_in_Human_Bietti_Crystalline_Dystrophy

102. Halford S, Liew G, MacKay DS, Sergouniotis PI, Holt R, Broadgate S, et al. Detailed phenotypic and genotypic characterization of bietti crystalline dystrophy. Ophthalmology [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 15];121(6):1174–84. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.042

103. Elnahry AG, Tripathy K. Gyrate Atrophy Of The Choroid and Retina. StatPearls [Internet]. 2021 Oct 17 [cited 2022 Feb 15]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557759/

104. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina: Further Experience With Long-term Reduction of Ornithine Levels in Children. Archives of Ophthalmology [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2022 Feb 15];120(2):146–53. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/269493

105. Do D v., Zhang K, Garibaldi DC, Carr RE, Sunness JS. Hereditary Choroidal Disease. Retina: Fourth Edition. 2006 Jan 1;1–3:499–508.

106. Valtonen M, Näntö-Salonen K, Jääskeläinen S, Heinänen K, Alanen A, Heinonen OJ, et al. Central nervous system involvement in gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinaemia. J Inherit Metab Dis [Internet]. 1999 [cited 2022 Feb 16];22(8):855–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604138/

107. Sipila I, Simell O, Rapola J, Sainio K, Tuuteri L. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia: tubular aggregates and type 2 fiber atrophy in muscle. Neurology [Internet]. 1979 [cited 2022 Feb 16];29(7):996–1005. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/572946/

108. Chen D, Zhu S. Whole-exome sequencing identifies an RS1 variant in a Chinese family with X-linked retinoschisis. Exp Ther Med [Internet]. 2021 Dec 5 [cited 2021 Nov 7];22(6):1406. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34675999

109. Strupaitė R, Ambrozaitytė L, Cimbalistienė L, Ašoklis R, Utkus A. X-linked juvenile retinoschisis: phenotypic and genetic characterization. Int J Ophthalmol [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 7];11(11):1875–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30450322

110. Molday RS, Kellner U, Weber BHF. X-linked juvenile retinoschisis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. Progress in Retinal and Eye Research. 2012 May;31(3):195–212.

111. Özmert Emin. Konjenital X'e Bağlı Retinoskizis. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji - Özel Konular [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 16];4(2):14–9. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-konjenital-xe-bagli-retinoskizis-60734.html

112. Sikkink SK, Biswas S, Parry NRA, Stanga PE, Trump D. X-linked retinoschisis: An update. Journal of Medical Genetics. 2007 Apr;44(4):225–32.

113. Stephenson K, Dockery A, Wynne N, Carrigan M, Kenna P, Jane Farrar G, et al. Multimodal imaging in a pedigree of X-linked Retinoschisis with a novel RS1 variant. BMC Med Genet [Internet]. 2018 Nov 12 [cited 2021 Nov 7];19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419843/

114. Gao FJ, Dong JH, Wang DD, Chen F, Hu FY, Chang Q, et al. Comprehensive analysis of genetic and clinical characteristics of 30 patients with X-linked juvenile retinoschisis in China. Acta Ophthalmologica. 2021 Jun 1;99(4):e470–9.

115. Saldana M, Thompson J, Monk E, Trump D, Long V, Sheridan E. X-linked retinoschisis in a female with a heterozygous RS1 missense mutation. Am J Med Genet A [Internet]. 2007 Mar 15 [cited 2022 Feb 16];143A(6):608–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304551/

116. Mendoza-Londono R, Hiriyanna KT, Bingham EL, Rodriguez F, Shastry BS, Rodriguez A, et al. A Colombian family with X-linked juvenile retinoschisis with three affected females finding of a frameshift mutation. Ophthalmic Genet [Internet]. 1999 [cited 2022 Feb 16];20(1):37–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10415464/

117. Tatour Y, Ben-Yosef T. Syndromic Inherited Retinal Diseases: Genetic, Clinical and Diagnostic Aspects. Diagnostics [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Feb 16];10(10). Available from: /pmc/articles/PMC7600643/

118. Ferreira CR, van Karnebeek CDM. Inborn errors of metabolism. Handb Clin Neurol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Feb 16];162:449–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324325/

119. Perea-Romero I, Blanco-Kelly F, Sanchez-Navarro I, Lorda-Sanchez I, Tahsin-Swafiri S, Avila-Fernandez A, et al. NGS and phenotypic ontology-based approaches increase

the diagnostic yield in syndromic retinal diseases. Human Genetics [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 10];140(12):1665. Available from: /pmc/articles/PMC8553673/

120. Yan D, Liu XZ. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. Journal of Human Genetics. 2010;55:327–35.

121. Géléoc GGS, El-Amraoui A. Disease mechanisms and gene therapy for Usher syndrome. Hearing Research. 2020 Sep 1;394.

122. Koenekoop RK, Arriaga MA, Trzupek KM, Lentz JJ. Usher Syndrome Type I. GeneReviews [Internet]. 2020 Oct 8 [cited 2022 Feb 17]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1265/

123. Dinculescu A, Link BA, Saperstein DA. Retinal Gene Therapy for Usher Syndrome: Current Developments, Challenges, and Perspectives. Int Ophthalmol Clin. 2021 Oct 1;61(4):109–24.

124. Koenekoop R, Arriaga M, Trzupek KM, Lentz J. Usher Syndrome Type II. Definitions [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2022 Feb 17]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1341/

125. Larder R, Lim CT, Coll AP. Genetic aspects of human obesity. Handbook of Clinical Neurology. 2014 Jan 1;124:93–106.

126. Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. GeneReviews® [Internet] [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2022 Feb 17]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/

127. Weihbrecht K, Goar WA, Pak T, Garrison JE, DeLuca AP, Stone EM, et al. Keeping an Eye on Bardet-Biedl Syndrome: A Comprehensive Review of the Role of Bardet-Biedl Syndrome Genes in the Eye. Med Res Arch [Internet]. 2017 Sep [cited 2022 Feb 17];5(9). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29457131

128. Paisey R.B., Steeds R., Barrett T. Alström Syndrome. GeneReviews® [Internet]. 2019;

129. Sharon D, Ben-Yosef T, Goldenberg-Cohen N, Pras E, Gradstein L, Soudry S, et al. A nationwide genetic analysis of inherited retinal diseases in Israel as assessed by the Israeli inherited retinal disease consortium (IIRDC). Human Mutation [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Nov 9];41(1):140–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.23903

130. Broadgate S, Yu J, Downes SM, Halford S. Unravelling the genetics of inherited retinal dystrophies: Past, present and future. Progress in Retinal and Eye Research. 2017;59:53–96.

131. Zenteno JC, García-Montaño LA, Cruz-Aguilar M, Ronquillo J, Rodas-Serrano A, Aguilar-Castul L, et al. Extensive genic and allelic heterogeneity underlying inherited retinal dystrophies in Mexican patients molecularly analyzed by next-generation sequencing. Mol Genet Genomic Med [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Nov 7];8(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736247/

132. Farrar GJ, Carrigan M, Dockery A, Millington-Ward S, Palfi A, Chadderton N, et al. Toward an elucidation of the molecular genetics of inherited retinal degenerations. Human Molecular Genetics. 2017 Aug 1;26(R1):R2–11.

133. Christopher M, Scheetz TE, Mullins RF, Abràmoff MD. Selection of Phototransduction Genes in Homo sapiens. Investigative Ophthalmology & Visual Science [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2022 Feb 21];54(8):5489–96. Available from: www.iovs.org

134. Lamb TD. Evolution of Phototransduction, Vertebrate Photoreceptors and Retina. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. 2013 Jul 10 [cited 2022 Feb 21]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153508/

135. Kiser PD, Golczak M, Maeda A, Palczewski K. Key enzymes of the retinoid (visual) cycle in vertebrate retina. 2011;

136. Estrada-Cuzcano A, Roepman R, Cremers FPM, Hollander AID, Mans DA. Non-syndromic retinal ciliopathies: Translating gene discovery into therapy. Human Molecular Genetics. 2012 Oct;21(R1).

137. Sánchez-Bellver L, Toulis V, Marfany G. On the Wrong Track: Alterations of Ciliary Transport in Inherited Retinal Dystrophies. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021 Mar 5;9:401.

138. Adams NA, Awadein A, Toma HS. The retinal ciliopathies. Ophthalmic Genetics. 2007 Jul;28(3):113–25.

139. Bachmann-Gagescu R, Neuhauss SC. The photoreceptor cilium and its diseases. Current Opinion in Genetics and Development. 2019 Jun 1;56:22–33.

140. Dockery A, Whelan L, Humphries P, Jane Farrar G. Next-generation sequencing applications for inherited retinal diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2021 Jun 1;22(11).

141. Motta FL, Martin RP, Filippelli-Silva R, Salles MV, Ferraz Sallum JM. Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. [cited 2022 Feb 18]; Available from: www.nature.com/scientificreports/

142. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. Prog Retin Eye Res. 2010 Sep;29(5):335–75.

143. Coco-Martin RM, Diego-Alonso M, Orduz-Montaña WA, Sanabria MR, Sanchez-Tocino H. Descriptive Study of a Cohort of 488 Patients with Inherited Retinal Dystrophies. Clin Ophthalmol [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 7];15:1075–84. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33727790

144. Zampaglione E, Kinde B, Place EM, Navarro-Gomez D, Maher M, Jamshidi F, et al. Copy-number variation contributes 9% of pathogenicity in the inherited retinal degenerations. Genet Med [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 May 21];22(6):1079–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037395/

145. Khateb S, Hanany M, Khalaileh A, Beryozkin A, Meyer S, Abu-Diab A, et al. Identification of genomic deletions causing inherited retinal degenerations by coverage analysis of whole exome sequencing data. Journal of Medical Genetics [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 May 21];53(9):600–7. Available from: https://jmg.bmj.com/content/53/9/600

146. Pole C, Ameri H. Fundus Autofluorescence and Clinical Applications. J Ophthalmic Vis Res [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 7];16(3):432–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34394872

147. Cornish EE, Vaze A, Jamieson R v., Grigg JR. The electroretinogram in the genomics era: outer retinal disorders. Eye (Basingstoke). 2021 Sep 1;35(9):2406–18.

148. Salmaninejad A, Bedoni N, Ravesh Z, Quinodoz M, Shoeibi N, Mojarrad M, et al. Whole exome sequencing and homozygosity mapping reveals genetic defects in consanguineous Iranian families with inherited retinal dystrophies. Sci Rep [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 7];10(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173045/

149. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature [Internet]. 1953 [cited 2022 May 19];171(4356):737–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13054692/

150. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1977 [cited 2022 May 19];74(12):5463. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC431765/

151. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. Genomics [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 May 19];107(1):1. Available from: /pmc/articles/PMC4727787/

152. Biswas P, Duncan JL, Maranhao B, Kozak I, Branham K, Gabriel L, et al. Genetic analysis of 10 pedigrees with inherited retinal degeneration by exome sequencing and phenotype-genotype association. Physiological Genomics. 2017 Apr 1;49(4):216–29.

153. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. Human Immunology. 2021 Nov 1;82(11):801–11.

154. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next Generation Sequencing Technologies.

155. Kchouk M, Gibrat JF, Elloumi M. Generations of Sequencing Technologies: From First to Next Generation. 2017;

156. Gemma Marfany RG, lez-Duarte. Clinical applications of high-throughput genetic diagnosis in inherited retinal dystrophies: Present challenges and future directions. http://www.wjgnet.com/ [Internet]. 2015 [cited 2022 May 19];5(2):14–22. Available from: https://www.wjgnet.com/2220-3184/full/v5/i2/14.htm

157. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2009 Nov 11 [cited 2022 May 20];106(45):19096. Available from: /pmc/articles/PMC2768590/

158. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. Nature [Internet]. 2009 Sep 10 [cited 2022 May 20];461(7261):272–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19684571/

159. de Castro-Miró M, Tonda R, Escudero-Ferruz P, Andrés R, Mayor-Lorenzo A, Castro J, et al. Novel Candidate Genes and a Wide Spectrum of Structural and Point Mutations Responsible for Inherited Retinal Dystrophies Revealed by Exome Sequencing. PLoS

One [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 May 10];11(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28005958/

160. Martín-Sánchez M, Bravo-Gil N, Pozo MG del, Méndez-Vidal C, Fernández-Suárez E, la Rúa ER de, et al. A Multi-Strategy Sequencing Workflow in Inherited Retinal Dystrophies: Routine Diagnosis, Addressing Unsolved Cases and Candidate Genes Identification. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Dec 2 [cited 2021 Nov 7];21(24):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302505/

161. Habibi I, Falfoul Y, Turki A, Hassairi A, el Matri K, Chebil A, et al. Genetic spectrum of retinal dystrophies in Tunisia. Sci Rep [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 7];10(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641690/

162. Britten-Jones AC, Jin R, Gocuk SA, Cichello E, O'Hare F, Hickey DG, et al. The safety and efficacy of gene therapy treatment for monogenic retinal and optic nerve diseases: A systematic review. Genetics in Medicine [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 May 22];24(3):521–34. Available from: http://www.gimjournal.org/article/S109836002105365X/fulltext

163. Ziccardi L, Cordeddu V, Gaddini L, Matteucci A, Parravano M, Malchiodi-Albedi F, et al. Gene Therapy in Retinal Dystrophies. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Nov 2 [cited 2022 Feb 18];20(22). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739639/

164. SEQ [Internet]. [cited 2022 Mar 19]. Available from: https://seq.genomize.com.tr

165. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine 2015 17:5 [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2022 May 28];17(5):405–23. Available from: https://www.nature.com/articles/gim201530

166. Thorsteinsson DA, Stefansdottir V, Eysteinsson T, Thorisdottir S, Jonsson JJ. Molecular genetics of inherited retinal degenerations in Icelandic patients. Clinical Genetics. 2021 Aug 1;100(2):156–67.

167. Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, del Pozo-Valero M, Almoguera B, Blanco-Kelly F, et al. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. Sci Rep [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 7];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33452396/

168. Méjécase C, Kozak I, Moosajee M. The genetic landscape of inherited eye disorders in 74 consecutive families from the United Arab Emirates. American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics. 2020 Sep 1;184(3):762–72.

169. Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WAG, Pfundt R, van den Born LI, Klaver CCW, Verheij JBGM, et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. European Journal of Human Genetics. 2017 May 1;25(5):591–9.

170. Duzkale N, Arslan U. Investigation of genotype–phenotype relationship in Turkish patients with inherited retinal disease by next generation sequencing. https://doi.org/101080/1381681020211952616 [Internet]. 2021 [cited 2022 May 28];42(6):674–84. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13816810.2021.1952616

171. Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, O'Sullivan J, Williams SG, Lamb JA, et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. Journal of Medical Genetics. 2016 Nov 1;53(11):761–7.

172. Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, Williams SG, Sergouniotis PI, O'Sullivan J, et al. Whole Genome Sequencing Increases Molecular Diagnostic Yield Compared with Current Diagnostic Testing for Inherited Retinal Disease. In: Ophthalmology [Internet]. Elsevier Inc.; 2016 [cited 2020 Dec 28]. p. 1143–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.009

173. Sung YC, Yang CH, Yang CM, Lin CW, Huang DS, Huang YS, et al. Genotypes Predispose Phenotypes-Clinical Features and Genetic Spectrum of ABCA4-Associated Retinal Dystrophies. Genes (Basel) [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 7];11(12):1–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33261146/

174. St´ S, Cornelis SS, Bax NM, Zernant J, Allikmets R, Fritsche LG, et al. In Silico Functional Meta-Analysis of 5,962 ABCA4 Variants in 3,928 Retinal Dystrophy Cases. Hum Mutat [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 5];38:400–8. Available from: www.hgvs.org

175. Bertelsen M, Zernant J, Larsen M, Duno M, Allikmets R, Rosenberg T. Generalized Choriocapillaris Dystrophy, a Distinct Phenotype in the Spectrum of ABCA4-Associated Retinopathies. 2014 [cited 2022 Mar 23];55:2766–76. Available from: http://sift.jcvi.org/

176. Garces FA, Scortecci JF, Molday RS. Functional Characterization of ABCA4 Missense Variants Linked to Stargardt Macular Degeneration. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Apr 16];22(1):1–22. Available from: /pmc/articles/PMC7796138/

177. Scortecci JF, Molday LL, Curtis SB, Garces FA, Panwar P, van Petegem F, et al. Cryo-EM structures of the ABCA4 importer reveal mechanisms underlying substrate binding and Stargardt disease. Nature Communications 2021 12:1 [Internet]. 2021 Oct 8 [cited 2022 Apr 24];12(1):1–13. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-021-26161-7

178. Lee W, Zernant J, Su PY, Nagasaki T, Tsang SH, Allikmets R. A genotype-phenotype correlation matrix for ABCA4 disease based on long-term prognostic outcomes. JCI Insight [Internet]. 2022 Jan 25 [cited 2022 Apr 16];7(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874912/

179. Zhang N, Tsybovsky Y, Kolesnikov A v., Rozanowska M, Swider M, Schwartz SB, et al. Protein misfolding and the pathogenesis of ABCA4-associated retinal degenerations. Hum Mol Genet [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2022 Apr 24];24(11):3220–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712131/

180. Zhong M, Molday LL, Molday RS. Role of the C Terminus of the Photoreceptor ABCA4 Transporter in Protein Folding, Function, and Retinal Degenerative Diseases *. Journal of Biological Chemistry. 2008;284:3640–9.

181. Garces F, Jiang K, Molday LL, Stöhr H, Weber BH, Lyons CJ, et al. Correlating the Expression and Functional Activity of ABCA4 Disease Variants With the Phenotype of Patients With Stargardt Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2018 May 1

[cited 2022 Apr 24];59(6):2305–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29847635/

182. ClinVar [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/

183. LOVD - An Open Source DNA variation database system [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://www.lovd.nl/

184. Duno M, Schwartz M, Larsen PL, Rosenberg T. Phenotypic and genetic spectrum of Danish patients with ABCA4-related retinopathy. Ophthalmic Genetics [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Apr 24];33(4):225–31. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13816810.2011.643441

185. Jiang F, Pan Z, Xu K, Tian L, Xie Y, Zhang X, et al. Screening of ABCA4 Gene in a Chinese Cohort With Stargardt Disease or Cone-Rod Dystrophy With a Report on 85 Novel Mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Apr 24];57(1):145–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780318/

186. Bauwens M, Garanto A, Sangermano R, Naessens S, Weisschuh N, de Zaeytijd J, et al. ABCA4-associated disease as a model for missing heritability in autosomal recessive disorders: novel noncoding splice, cis-regulatory, structural, and recurrent hypomorphic variants. Genet Med [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Apr 24];21(8):1761–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670881/

187. Zernant J, Lee W, Collison FT, Fishman GA, Sergeev Y v., Schuerch K, et al. Frequent hypomorphic alleles account for a significant fraction of ABCA4 disease and distinguish it from age-related macular degeneration. J Med Genet [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Apr 24];54(6):404–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28446513/

188. Abu-Ameerh M, Mohammad H, Dardas Z, Barham R, Ali D, Bijawi M, et al. Extending the spectrum of CLRN1- and ABCA4-associated inherited retinal dystrophies caused by novel and recurrent variants using exome sequencing. Mol Genet Genomic Med [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Nov 7];8(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31968401/

189. Khan MI, Kersten FFJ, Azam M, Collin RWJ, Hussain A, Shah STA, et al. CLRN1 mutations cause nonsyndromic retinitis pigmentosa. Ophthalmology [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Apr 27];118(7):1444–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310491/

190. Sim PY, Jeganathan VSE, Wright AF, Cackett P. Case Report: Unilateral retinitis pigmentosa occurring in an individual with a mutation in the CLRN1 gene. BMJ Case Reports [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 9];2018. Available from: /pmc/articles/PMC5878382/

191. Runhart EH, Valkenburg D, Cornelis SS, Khan M, Sangermano R, Albert S, et al. Late-Onset Stargardt Disease Due to Mild, Deep-Intronic ABCA4 Alleles. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Apr 27];60(13):4249–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618761/

192. Huang WC, Cideciyan A v., Roman AJ, Sumaroka A, Sheplock R, Schwartz SB, et al. Inner and outer retinal changes in retinal degenerations associated with ABCA4

mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2014 Feb 18 [cited 2022 Apr 27];55(3):1810–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550365/

193. Passerini I, Sodi A, Giambene B, Mariottini A, Menchini U, Torricelli F. Novel mutations in of the ABCR gene in italian patients with Stargardt disease. Eye 2010 24:1 [Internet]. 2009 Mar 6 [cited 2022 Apr 27];24(1):158–64. Available from: https://www.nature.com/articles/eye200935

194. Klevering J, Yzer S, Rohrschneider K, Zonneveld M, Allikmets R, van den Born I, et al. Microarray-based mutation analysis of the ABCA4 (ABCR) gene in autosomal recessive cone-rod dystrophy and retinitis pigmentosa. [cited 2021 Aug 7]; Available from: www.sph.uth.tmc.edu/RetNet

195. Lambertus S, Bax NM, Groenewoud JM, Cremers FP, van der Wilt GJ, Klevering BJ, et al. Asymmetric Inter-Eye Progression in Stargardt Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Aug 7];57(15):6824–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002570/

196. Dharmat R, Liu W, Ge Z, Sun Z, Yang L, Li Y, et al. IFT81 as a Candidate Gene for Nonsyndromic Retinal Degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Apr 19];58(5):2483–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460050/

197. Ashraf T, Vaina C, Giri D, Burren CP, James M, Offiah AC, et al. Expanding the phenotypic spectrum of IFT81: Associated ciliopathy syndrome. Am J Med Genet A [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Apr 20];182(10):2403–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32783357/

198. Perrault I, Halbritter J, Porath JD, Gérard X, Braun DA, Gee HY, et al. IFT81, encoding an IFT-B core protein, as a very rare cause of a ciliopathy phenotype. J Med Genet [Internet]. 2015 Aug 14 [cited 2022 Apr 19];52(10):657–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275418/

199. MutationTaster [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: https://www.mutationtaster.org/

200. Duran I, Taylor SP, Zhang W, Martin J, Forlenza KN, Spiro RP, et al. Destabilization of the IFT-B cilia core complex due to mutations in IFT81 causes a Spectrum of Short-Rib Polydactyly Syndrome. Sci Rep [Internet]. 2016 Sep 26 [cited 2022 Apr 20];6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27666822/

201. de Silva SR, Arno G, Robson AG, Fakin A, Pontikos N, Mohamed MD, et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Apr 28];82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860923/

202. Hahn LC, van Schooneveld MJ, Wesseling NL, Florijn RJ, ten Brink JB, Lissenberg-Witte BI, et al. X-Linked Retinoschisis: Novel Clinical Observations and Genetic Spectrum in 340 Patients. Ophthalmology [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Apr 28];129(2):191–202. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34624300/

203. Plössl K, Schmid V, Straub K, Schmid C, Ammon M, Merkl R, et al. Pathomechanism of mutated and secreted retinoschisin in X-linked juvenile retinoschisis. Exp Eye Res [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Apr 28];177:23–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30040949/

204. Wu WWH, Wong JP, Kast J, Molday RS. RS1, a Discoidin Domain-containing Retinal Cell Adhesion Protein Associated with X-linked Retinoschisis, Exists as a Novel Disulfide-linked Octamer *. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 2005 Mar 18 [cited 2022 Apr 28];280(11):10721–30. Available from: http://www.jbc.org/article/S0021925819304788/fulltext

205. Cetin GO, Cetin EN, Akyol T, Ilhan HD, Pekel G. Genotype and phenotype characteristics of X-linked retinoschisis: the first report of a Turkish population. Ophthalmic Genet [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 28]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34865595/

206. Kousal B, Hlavata L, Vlaskova H, Dvorakova L, Brichova M, Dubska Z, et al. Clinical and Genetic Study of X-Linked Juvenile Retinoschisis in the Czech Population. Genes (Basel) [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Apr 28];12(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34828422/

207. Georgiou M, Finocchio L, Fujinami K, Fujinami-Yokokawa Y, Virgili G, Mahroo OA, et al. X-Linked Retinoschisis: Deep Phenotyping and Genetic Characterization. Ophthalmology [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Apr 28];129(5):542–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34822951/

208. Kondo H, Oku K, Katagiri S, Hayashi T, Nakano T, Iwata A, et al. Novel mutations in the RS1 gene in Japanese patients with X-linked congenital retinoschisis. Hum Genome Var [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Apr 28];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30652005/

209. Sudha D, Neriyanuri S, Sachidanandam R, Natarajan SN, Gandra M, Tharigopala A, et al. Understanding variable disease severity in X-linked retinoschisis: Does RS1 secretory mechanism determine disease severity? PLoS One [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Apr 28];13(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851975/

210. Riveiro-Alvarez R, Trujillo-Tiebas MJ, Gimenez-Pardo A, Garcia-Hoyos M, Lopez-Martinez MA, Aguirre-Lamban J, et al. Correlation of genetic and clinical findings in Spanish patients with X-linked juvenile retinoschisis. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 29];50(9):4342–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324861/

211. Pennesi ME, Birch DG, Jayasundera KT, Parker M, Tan O, Gurses-Ozden R, et al. Prospective Evaluation of Patients With X-Linked Retinoschisis During 18 Months. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Apr 28];59(15):5941–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551202/

212. Jane Evans R, Hardcastle AJ, Cheetham ME. Focus on Molecules: X-linked Retinitis Pigmentosa 2 protein, RP2. Experimental Eye Research. 2006;82(4):543–4.

213. Jiang J, Wu X, Shen D, Dong L, Jiao X, Fielding Hejtmancik J, et al. Analysis of RP2 and RPGR Mutations in Five X-Linked Chinese Families with Retinitis Pigmentosa. 2017 [cited 2022 May 7]; Available from: www.nature.com/scientificreports

214. Fujinami K, Liu X, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, et al. RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association. Am J Med Genet C Semin Med Genet [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 May 6];184(3):675–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875684/

215. Horner F, Wawrzynski J, Maclaren R. Novel non-sense mutation in RP2 (c.843_844insT/p.Arg282fs) is associated with a severe phenotype of retinitis pigmentosa without evidence of primary retinal pigment epithelium involvement. BMJ Case Rep [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 May 6];12(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079036/

216. Patil SB, Hurd TW, Ghosh AK, Murga-Zamalloa CA, Khanna H. Functional analysis of retinitis pigmentosa 2 (RP2) protein reveals variable pathogenic potential of disease-associated missense variants. PLoS ONE [Internet]. 2011 [cited 2022 May 7];6(6):e21379. Available from: https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/functional-analysis-of-retinitis-pigmentosa-2-rp2-protein-reveals

217. Sorusch N, Wunderlich K, Bauss K, Nagel-Wolfrum K, Wolfrum U. Usher syndrome protein network functions in the retina and their relation to other retinal ciliopathies. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 30];801:527–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24664740/

218. Phillips JB, Blanco-Sanchez B, Lentz JJ, Tallafuss A, Khanobdee K, Sampath S, et al. Harmonin (Ush1c) is required in zebrafish Müller glial cells for photoreceptor synaptic development and function. Dis Model Mech [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Apr 30];4(6):786–800. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757509/

219. Maerker T, van Wijk E, Overlack N, Kersten FFJ, Mcgee J, Goldmann T, et al. A novel Usher protein network at the periciliary reloading point between molecular transport machineries in vertebrate photoreceptor cells. Human Molecular Genetics. 2008 Jan 1;17(1):71–86.

220. Vaché C, Besnard T, Blanchet C, Baux D, Larrieu L, Faugère V, et al. Nasal epithelial cells are a reliable source to study splicing variants in Usher syndrome. Hum Mutat [Internet]. 2010 [cited 2022 May 1];31(6):734–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20513143/

221. Bonnet C, Grati hamed, Marlin S, Levilliers J, Hardelin JP, Parodi M, et al. Complete exon sequencing of all known Usher syndrome genes greatly improves molecular diagnosis. 2011 [cited 2022 May 6]; Available from: http://www.ojrd.com/content/6/1/21

222. Le P, Stabej Q, Saihan Z, Rangesh N, Steele-Stallard HB, Ambrose J, et al. Comprehensive sequence analysis of nine Usher syndrome genes in the UK National Collaborative Usher Study.

223. Garcia-Garcia G, Aparisi MJ, Jaijo T, Rodrigo R, Leon AM, Avila-Fernandez A, et al. Mutational screening of the USH2A gene in Spanish USH patients reveals 23 novel pathogenic mutations. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2011 [cited 2022 May 2];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22004887/

224. Aparisi MJ, García-García G, Jaijo T, Rodrigo R, Graziano C, Seri M, et al. Novel mutations in the USH1C gene in Usher syndrome patients. Molecular Vision [Internet]. 2010 Dec 31 [cited 2022 May 1];16:2948. Available from: /pmc/articles/PMC3013073/

225. Reiners J, Reidel B, El-Amraoui A, Boëda B, Huber I, Petit C, et al. Differential Distribution of Harmonin Isoforms and Their Possible Role in Usher-1 Protein

Complexes in Mammalian Photoreceptor Cells. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2003 Nov;44(11):5006–15.

226. Williams DS, Aleman TS, Lillo C, Lopes VS, Hughes LC, Stone EM, et al. Harmonin in the murine retina and the retinal phenotypes of Ush1c-mutant mice and human USH1C. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 30];50(8):3881–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324851/

227. Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C, Nagl S, Blank C, Pfister M, et al. Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. Molecular Genetics & Genomic Medicine [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Apr 30];5(5):531. Available from: /pmc/articles/PMC5606877/

228. Pierrache LHM, Hartel BP, van Wijk E, Meester-Smoor MA, Cremers FPM, de Baere E, et al. Visual Prognosis in USH2A-Associated Retinitis Pigmentosa Is Worse for Patients with Usher Syndrome Type IIa Than for Those with Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. Ophthalmology [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 May 1];123(5):1151–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927203/

229. Meng X, Liu XZ, Li YY, Guo T, Yang L. Correlation between Genotype and Phenotype in 69 Chinese Patients with USH2A Mutations: A comparative study of the patients with Usher Syndrome and Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. Acta Ophthalmologica. 2021 Jun 1;99(4):e447–60.

230. Ebermann I, Phillips JB, Liebau MC, Koenekoop RK, Schermer B, Lopez I, et al. PDZD7 is a modifier of retinal disease and a contributor to digenic Usher syndrome. J Clin Invest [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2022 May 6];120(6):1812–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20440071/

231. Lenassi E, Vincent A, Li Z, Saihan Z, Coffey AJ, Steele-Stallard HB, et al. A detailed clinical and molecular survey of subjects with nonsyndromic USH2A retinopathy reveals an allelic hierarchy of disease-causing variants. European Journal of Human Genetics 2015 23:10 [Internet]. 2015 Feb 4 [cited 2022 May 1];23(10):1318–27. Available from: https://www.nature.com/articles/ejhg2014283

232. Baux D, Blanchet C, Hamel C, Meunier I, Larrieu L, Faugère V, et al. Enrichment of LOVD-USHbases with 152 USH2A Genotypes Defines an Extensive Mutational Spectrum and Highlights Missense Hotspots. Human Mutation. 2014 Oct 1;35(10):1179–86.

233. Dad S, Rendtorff ND, Tranebjærg L, Grønskov K, Karstensen HG, Brox V, et al. Usher syndrome in Denmark: mutation spectrum and some clinical observations. Mol Genet Genomic Med [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 May 2];4(5):527–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27957503/

234. Dreyer B, Tranebjærg L, Brox V, Rosenberg T, Möller C, Beneyto M, et al. A Common Ancestral Origin of the Frequent and Widespread 2299delG USH2A Mutation. American Journal of Human Genetics [Internet]. 2001 [cited 2022 May 1];69(1):228. Available from: /pmc/articles/PMC1226039/

235. Blanco-Kelly F, Jaijo T, Aller E, Avila-Fernandez A, López-Molina MI, Giménez A, et al. Clinical Aspects of Usher Syndrome and the USH2A Gene in a Cohort of 433

Patients. JAMA Ophthalmology [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 May 2];133(2):157–64. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/1920898

236. Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C, Nagl S, Blank C, Pfister M, et al. Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. Mol Genet Genomic Med [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jun 2];5(5):531–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944237/

237. Pérez-Carro R, Blanco-Kelly F, Galbis-Martínez L, García-García G, Aller E, García-Sandoval B, et al. Unravelling the pathogenic role and genotype-phenotype correlation of the USH2A p.(Cys759Phe) variant among Spanish families. PLoS One [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 May 6];13(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912909/

238. Kevany BM, Zhang N, Jastrzebska B, Palczewski K. Animals deficient in C2Orf71, an autosomal recessive retinitis pigmentosa-associated locus, develop severe early-onset retinal degeneration. Hum Mol Genet [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 May 16];24(9):2627–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616964/

239. Corral-Serrano JC, Messchaert M, Dona M, Peters TA, Kamminga LM, van Wijk E, et al. C2orf71a/pcare1 is important for photoreceptor outer segment morphogenesis and visual function in zebrafish. Sci Rep [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 May 16];8(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946172/

240. Audo I, Lancelot ME, Mohand-Saïd S, Antonio A, Germain A, Sahel JA, et al. Novel C2orf71 mutations account for ~1% of cases in a large French arRP cohort. Hum Mutat [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 May 16];32(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412943/

241. Nishimura DY, Baye LM, Perveen R, Searby CC, Avila-Fernandez A, Pereiro I, et al. Discovery and Functional Analysis of a Retinitis Pigmentosa Gene, C2ORF71. American Journal of Human Genetics [Internet]. 2010 May 14 [cited 2022 May 16];86(5):686–95. Available from: http://www.cell.com/article/S0002929710001485/fulltext

242. Collin RWJ, Safieh C, Littink KW, Shalev SA, Garzozi HJ, Rizel L, et al. Mutations in C2ORF71 Cause Autosomal-Recessive Retinitis Pigmentosa. American Journal of Human Genetics [Internet]. 2010 May 14 [cited 2022 May 16];86(5):783–8. Available from: http://www.cell.com/article/S0002929710001618/fulltext

243. Bocquet B, Marzouka NAD, Hebrard M, Manes G, Sénéchal A, Meunier I, et al. Homozygosity mapping in autosomal recessive retinitis pigmentosa families detects novel mutations. Molecular Vision [Internet]. 2013 Dec 8 [cited 2022 May 16];19:2487. Available from: /pmc/articles/PMC3857159/

244. Rim JH, Lee ST, Gee HY, Lee BJ, Choi JR, Park HW, et al. Accuracy of Next-Generation Sequencing for Molecular Diagnosis in Patients With Infantile Nystagmus Syndrome. JAMA Ophthalmology [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 May 10];135(12):1376–85. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2663387

245. Hameed A, Abid A, Aziz A. Evidence of RPGRIP1 gene mutations associated with recessive cone-rod dystrophy.

246. Suzuki T, Fujimaki T, Yanagawa A, Arai E, Fujiki K, Wada Y, et al. A novel exon 17 deletion mutation of RPGRIP1 gene in two siblings with Leber congenital amaurosis. Jpn J Ophthalmol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 May 11];58(6):528–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096270/

247. Zobor D, Kohl S, Wissinger B, Zrenner E, Jägle H. Rod and Cone Function in Patients with KCNV2 Retinopathy. PLOS ONE [Internet]. 2012 Oct 15 [cited 2022 May 7];7(10):e46762. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046762

248. Ritter M, Vodopiutz J, Lechner S, Moser E, Schmidt-Erfurth UM, Janecke AR. Coexistence of KCNV2 associated cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram and MFRP related oculopathy in a Turkish family. Br J Ophthalmol [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 May 7];97(2):169–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23143909/

249. Zelinger L, Wissinger B, Eli D, Kohl S, Sharon D, Banin E. Cone Dystrophy with Supernormal Rod Response: Novel KCNV2 Mutations in an Underdiagnosed Phenotype. Ophthalmology [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2022 May 7];120(11):2338–43. Available from: http://www.aaojournal.org/article/S0161642013003163/fulltext

250. Wissinger B, Dangel S, Jägle H, Hansen L, Baumann B, Rudolph G, et al. Cone Dystrophy with Supernormal Rod Response Is Strictly Associated with Mutations in KCNV2. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2008 Feb 1;49(2):751–7.

251. de Guimaraes TAC, Georgiou M, Robson AG, Michaelides M. KCNV2 retinopathy: clinical features, molecular genetics and directions for future therapy. Ophthalmic Genetics [Internet]. 2020 [cited 2022 May 7];41. Available from: https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1766087

252. Ascari G, Peelman F, Farinelli P, Rosseel T, Lambrechts N, Wunderlich KA, et al. Functional characterization of the first missense variant in CEP78, a founder allele associated with cone-rod dystrophy, hearing loss, and reduced male fertility. Hum Mutat [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 10];41(5):998–1011. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999394/

253. Ascari G, Rendtorff ND, de Bruyne M, de Zaeytijd J, van Lint M, Bauwens M, et al. Long-Read Sequencing to Unravel Complex Structural Variants of CEP78 Leading to Cone-Rod Dystrophy and Hearing Loss. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021 Apr 21;9:695.

254. Boon CJF, Klevering BJ, Hoyng CB, Zonneveld-Vrieling MN, Nabuurs SB, Blokland E, et al. Basal Laminar Drusen Caused by Compound Heterozygous Variants in the CFH Gene. American Journal of Human Genetics [Internet]. 2008 Feb 8 [cited 2022 Feb 11];82(2):516. Available from: /pmc/articles/PMC2427272/

255. Duvvari MR, Saksens NTM, van de Ven JPH, de Jong-Hesse Y, Schick T, Nillesen WM, et al. Analysis of rare variants in the CFH gene in patients with the cuticular drusen subtype of age-related macular degeneration. Molecular Vision [Internet]. 2015 Mar 15 [cited 2022 May 10];21:285. Available from: /pmc/articles/PMC4360166/

256. Szarvas N, Szilágyi Á, Csuka D, Takács B, Rusai K, Müller T, et al. Genetic analysis and functional characterization of novel mutations in a series of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Molecular Immunology. 2016 Mar 1;71:10–22.

257. van de Ven JPH, Boon CJF, Fauser S, Hoefsloot LH, Smailhodzic D, Schoenmaker-Koller F, et al. Clinical evaluation of 3 families with basal laminar drusen caused by novel mutations in the complement factor H gene. Arch Ophthalmol [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Feb 11];130(8):1038–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22491393/

258. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, Huigen M, Jansen J, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2022 May 9];25(7):2195–202. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/25/7/2195/1867967

259. Mart ın Merinero H, Zhang Y, Arjona E, del Angel G, Goodfellow R, Gomez-Rubio E, et al. Functional characterization of 105 factor H variants associated with aHUS: lessons for variant classification [Internet]. 2021. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/138/22/2185/1848174/bloodbld2021012037.pdf

260. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine 2021 23:8 [Internet]. 2021 May 20 [cited 2022 May 29];23(8):1381–90. Available from: https://www.nature.com/articles/s41436-021-01172-3

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

Tez araştırması için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/05/2022 tarihli 2022/18-01 numaralı kararıyla etik kurul onayı alınmıştır.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Ayfer Ülgenalp

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**goaek@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7186-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Kalıtsal Retinal Distrofilerde Genetik Etiyolojinin Tüm Ekzom Dizileme Yöntemi ile Retrospektif Araştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Ayfer Ülgenalp Tıbbi Genetik A.D.	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2022/18-01**	**Tarih:18.05.2022**
	Prof.Dr. Ayfer Ülgenalp'in sorumlusu olduğu **"Kalıtsal Retinal Distrofilerde Genetik Etiyolojinin Tüm Ekzom Dizileme Yöntemi ile Retrospektif Araştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Prevantif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	

Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan çalışmada yardımcı araştırmacı olduğu için çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.

EK 2. Veri Kayıt Formu

Hasta Yaşı:

Cinsiyeti:

Tanı/Ön Tanı:

Anamnez:

İlk semptom:

Semptom başlangıç yaşı:

Seyri: Progresif/statik

Fotofobi:

Renkli görmede azalma:

Karanlıkta görmede azalma:

Santal/periferik görme kaybı:

Skotom:

Ek Bulgular:

Pitozis:

Nöbet öyküsü:

Kas güçsüzlüğü:

Dispne:

İşitme kaybı:

Özgeçmiş

Prenatal/Natal/Postnatal Öykü:

Büyüme gelişme:

Ek Hastalık/Kullanılan İlaçlar/Operasyon/Travma

Fizik Muayene

Baş çevresi/ Boy/ Kilo:

Dismorfolojik Muayene:

Sistemik Muayene:

Soy Ağacı

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Muayene ve Görüntüleme Bulguları:

Genetik Analiz Sonuçları:

Varsa Klinikle İlişkili Laboratuvar Parametreleri/ Konsültasyon Notları/Görüntüleme Bulguları:

EK 3. Retinitis Pigmentosa NGS Paneli

Retinitis Pigmentosa NGS Paneli	*ABCA4, ARL6, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BEST1, C8ORF37, CERKL, CNGA1, CNGB, CRB1, CRX, DHDDS, EYS, FAM161A, FLVCR1, FSCN2, GNPTG, IDH3B, IMPG2, LRAT, MAK, MERTK, NRL, OAT, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6C, PDE6G, PDE6H, PRCD, PROM1, RBP4, RDH12, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, SAG, SEMA4A, SPATA7, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF513, ZNF469, ZNF513, ZNF644*