

DERLEME REVIEW**X-e Bağlı Retinoskizis****X-linked Retinoschisis**

Erkan Duman* / ORCID No: 0000-0003-0739-536X
* Op. Dr. Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 16.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erkan Duman, Bucak Mh. Nefsi Bucak Cad. No: 94/1 Pk:52200 Ordu / Altınordu

Tel./Phone: +90 452 225 01 85, **E-posta/E-mail:** drerkanduman@gmail.com

ÖZ

X-e bağlı retinoskizis (XBRS) sıklıkla erkekleri etkileyen, retinanın iç katmanlarında progresif ayrışma ve negatif elektroretinografi (ERG) ile karakterize dejeneratif bir retina hastalığıdır. . Bu derlemede hastalığın klinik prezentasyonu, tanıda kullanılan tetkikler, hastalığın patofizyolojisi, günümüze kadar uygulanan tedavi seçenekleri ve gelecekte uygulanabilecek olası tedavi alternatiflerinin irdelenmesi hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Retina, Retinoskizis, Elektroretinografi, Herediter.

ABSTRACT

X-linked retinoschisis (XLRS) is a degenerative retinal disease, often affecting men, characterized by progressive dissociation in the inner layers of the retina with negative electroretinography (ERG). In this review, clinical presentation of the disease, diagnostic tests, pathophysiology of the disease, treatment options to date and possible treatment alternatives in the future are aimed to be examined.

Keywords: Retina, Retinoschisis, Electroretinography, Hereditary.

Giriş

X-e bağlı retinoskizis (XBRS) sıklıkla erkekleri etkileyen, retinanın iç katmanlarında progresif ayrışma ve negatif elektroretinografi (ERG) ile karakterize dejeneratif bir retina hastalığıdır.

XBRS ilk kez 1898 yılında Avusturyalı oftalmolog Josef Haas tarafından iki erkek kardeşte tanımlanmıştır. Juvenil başlangıçlı retina dejenerasyonları içinde erkekleri en sık etkileyen herediter makula hastalığıdır.^[1] Hastalık farklı klinik prezentasyonlar göstermesi nedeniyle ilk tanı konmaya başlandığından bu yana anterior retinal diyaliz,^[2] erkek nöroretinal hastalığı,^[3] konjenital kistik retina dekolmanı,^[4] konjenital vasküler tüller^[5] gibi farklı isimlerle anılmıştır. 1953 yılında Jager, X-e bağlı retinoskizis tanımlamasını yapmıştır ve halen aynı tanımlama kullanılmaktadır.^[6] Hastalığın X-e bağlı geçiş gösterdiği 1938'de Mann ve Macrae tarafından tespit edilmiş^[5], tek gen defektine bağlı ortaya çıktığı ise 1993 yılında Sauer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.^[7]

XBRS'nin görülme sıklığı 1/5000-1/30000 arasında değişmekte olup bu oran farklı etnik kökenlerde önemli farklılıklar göstermektedir.^[8] Bugüne kadar 14/10000 oranı ile en sık İskandinav ırkında görüldüğü bildirilmiştir.^[9] X kromozomunun kısa kolunun distal ucu üzerindeki 22. kodonda (Xp22.1-p22.3) retinoskizis 1 genindeki (RS1) mutasyonlar sonucu, bu gen ürünü olan retinoskizis proteininin ekspresyonundaki hataların hastalığın ortaya çıkmasına sebep olduğu bildirilmiştir.^[10,11]

XBRS hastaları genellikle ilk 10 yaş içinde, erken okul döneminde tahtadaki yazıları okuyamama ve görme azlığı şikayeti ile aileleri tarafından kliniklere getirilen erkek hastalardır.^[12] Kadın bireyler genellikle asemptomatik taşıyıcılar olsa da heterozigot olup hafif fundoskopik değişiklikler görülen veya homozigot olup hastalığın tüm belirtilerini taşıyan kadın olgular da bildirilmiştir.^[13,14] Hastalığın ortalama tanı yaşı 9 olup başvuru esnasında görme düzeyleri 20/20 ile ışık hissi kaybı arasında geniş bir aralıkta olabilmektedir.^[15]

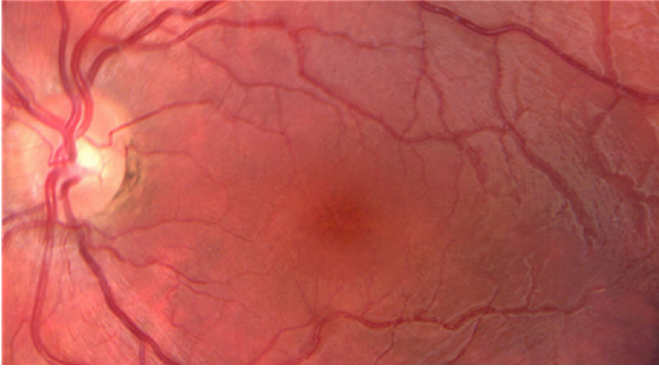
Hastalık klinikte makulada bisiklet tekerleği görünümü veren kistik değişiklikler, periferik retinada eşlik edebilen ayrışmalar, elektroretinografide negatif b dalgası bulguları ile karakterize olmuştur. XBRS hastalarında ilk 2 dekada görme seviyeleri giderek azalmakta ve daha sonra uzunca bir süre stabil seyretmektedir. Beşinci ve altıncı dekalarda ise retinada atrofik değişiklikler ile beraber görmeye tedrici bir azalma daha olup nihai görme seviyelerine ulaşılmaktadır.^[15,16]

XBRS tek gen defektine bağlı ve geçiş özellikleri iyi tanımlanmış bir patoloji olsa da klinik seyir ciddi farklılıklar göstermektedir. Bu derlemede hastalığın klinik prezentasyonu, tanıda kullanılan tetkikler, hastalığın patofizyolojisi, günümüze kadar uygulanan tedavi seçenekleri ve gelecekte uygulanabilecek olası tedavi alternatiflerinin irdelenmesi hedeflenmiştir.

Klinik Görünüm

Direkt Fundoskopik Bakı

XBRS hastaları klinikte çok çeşitli fundoskopik muayene bulguları gösterebilir. Fakat erken okul çağını geçmemiş hastalarda tipik denebilecek tek bulgu foveadaki değişikliklerdir. Foveal skizis veya fovea kistik değişiklikler etkilenen genç erkek hastaların yaklaşık %70'inde görülmektedir.^[15] Direkt fundoskopik bakıda yıldız vari veya radyal çizgilenmeler şeklinde fovea görüntüsü izlenir. Bu bulgu hastalığın klasikleşmiş prezentasyonu olarak bilinen bisiklet tekerleği görüntüsü olarak bilinmektedir. [Resim 1] Ayrıca pigment değişiklikleri ve kolobomlar da nadir de olsa bildirilen makula bulgularıdır. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde makula bulguları genç yaş grubunda %98 hastada tanı esnasında mevcuttur.^[17,18,19]



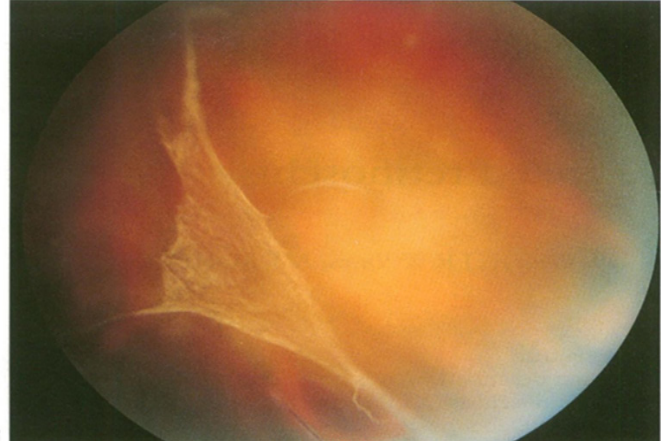
Resim 1: Direkt fundoskopik bakıda sık görülen bisiklet tekerleği görüntüsü

Foveadaki kistik değişiklikler, ileri yaştaki hastalarda yerini genelde atipik pigment değişikliklerine ve retinada hafif bir incelmeye bırakarak kaybolur. Bu durum ilk defa muayene edilen ileri yaştaki hastalarda klinik muayene ile uyumsuz görme seviyesi olarak dikkat çekebilir.^[13,20]

Periferik retina bu hastalarda farklı şekillerde etkilenir. Özellikle inferotemporal kadranda ve iç retina tabakalarında daha sık olmak üzere retinoskizis alanları, etkilenen bireylerin en az %50'sinde görülür.^[8] Bu bulgular genelde erken okul dönemi çocuklarında izlense de aynı bulgular 3 aylık bebeklerde dahi bildirilmiştir.^[12,21]

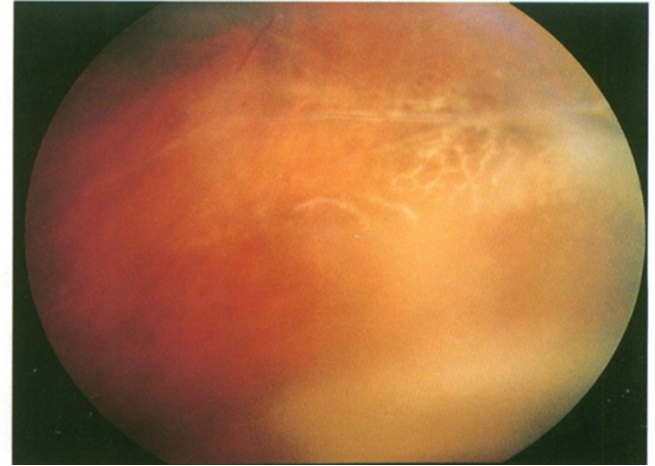
Okul öncesi yaş grubunda şaşılık ve nistagmus bulguları ile kliniklere getirilen ve tanı konan hastalar da mevcuttur.^[19,22] Bu yaş grubunda genelde periferik yerleşimli büllöz retinoskizis alanlarının ilerleyerek makulayı kapatmasına bağlı olarak şaşılık ve/veya nistagmus izlenmektedir. Skizis kavitesinin spontan rezolüsyona uğraması veya küçülmesiyle bu bulguların düzelebildiği de bildirilmiştir.^[19] Fakat büllöz retinoskizisin uzun süre devam etmesi deprivasyon ambliyopisi ve kalıcı görme azalmasına da sebep olabilir.

Periferik retinoskizis iç retina tabakalarının ayrışmasıyla meydana gelir. İç retina katmanlarındaki ayrışma arttıkça bu katmanlar kendi içinde de ayrışabilir ve arka hyaloid üzerinde ince bir yaprakçık bırakıp vitre sıvısı içinde serbest hareket eden ince tüller olarak kalabilir. Bu yapılar vitreus tülleri denir ve klinik muayenede hiç de az olmayan sıklıkta görülebilir.^[23,24] [Resim 2] Ayrıca genişleyen bu skizis kaviteleri üzerlerinde taşıdıkları damarlarla da ayrışabilir ve vitre içinde serbest gezen damarlar izlenebilir. Bu damarların oldukça fragil olduğu, çok şiddetli olmayan göz travmalarında dahi vitre içi hemorajilere sebep olabildiği bilinmektedir.^[23,24]



Resim 2: Arka hyaloidin üzerinde kalan bazal membranın vitre içine doğru sarkarak yarattığı vitreus tülü görüntüsü

Periferdeki sığ retinoskizis alanlarının üzerinde perivasküler kılflanmalar görülebilir.^[25] [Resim 3]. Ayrıca perifer retinoskizis alanlarının üzerinde veya komşuluğunda, vitreoretinal ara yüzeyde parlak bir gümüş refleksi izlenimi ve vitreusta artmış potasyum iyonuna bağlı olduğu düşünülen mizuo fenomeni de direkt fundoskopik muayenede görülebilen bulgulardır.^[26] Nadir olarak büyük retinal damarların farklı dallanma göstermesi^[27] ve büyük retinal damarların yer değiştirmesi de (situs inversus) hastalığın fundoskopik muayene bulguları arasında bildirilmiştir.^[28]



Resim 3: Sığ retinoskizis alanının üzerinde perivasküler kılflanma

OKT bulguları

Optik koherans tomografi (OKT) XBRS hastalarında tanı koyma, ayrışan tabakaları tayin etme, takip ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından çok önemli bir yere sahiptir.^[29,30,31] OKT klinikte kullanıma girmeden önce yapılan histolojik çalışmalarda, enükleasyon yapılmış bazı gözlerde retinadaki ayrışmanın internal limitan membran (İLM) ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) gibi sadece en içteki katmanlarda olduğu ve ağırlıklı olarak RSLT'nin etkilendiği düşünülüyordu.^[8,29,30] Bu çalışmalar genelde ileri yaştaki ve hastalığın son evresinde olan gözlerden elde edilen bulguları yansıtıyordu. OKT'nin kullanıma girmesi ile uzun yıllar süre gelen bu bilgi de değişti. Ayrışmanın İLM'den dış nükleer tabakaya (DNT) kadar olan tüm retina tabakalarında olduğu ve ağırlıklı olarak iç nükleer tabakanın (İNT) etkilendiği birçok farklı OKT çalışmasında gösterilmiştir.^[31-36] Ayrıca bu retinal ayrışmaların fundoskopik muayenede görülen alanlardan daha geniş bir zemine yayıldığı tespit edilmiştir.

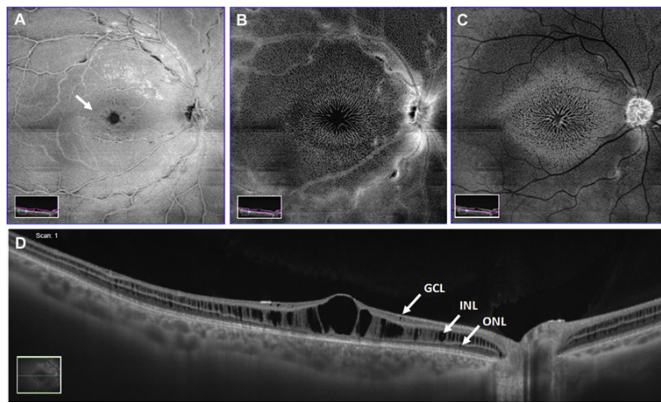
Birbirinden çok farklı fundus görünümü olan bu hasta grubunda, OKT görüntülerinin de farklı şekillerde olabildiği izlenmiştir. Bu sebeple Prenner ve arkadaşları 2006 yılında hastalığın OKT bulguları ve fundus muayenesini birlikte değerlendirerek daha anlaşılabilir şekilde hastalığı kategorize etmişlerdir.^[37] Bu sınıflamada, hastalık klinik ve OKT bulgularına göre 4 gruba ayrılmıştır. [Tablo 1]

Tablo 1: XBRs klinik sınıflama

XBRs TİPİ	Foveal Kistik Skizis	Makular Lamellar Skizis	Periferik Skizis
Tip 1: foveal	Var	Yok	Yok
Tip 2: foveo-lamellar	Var	Var	Yok
Tip 3: kompleks	Var	Var	Var
Tip 4: foveo-periferik	Var	Yok	Var

Prenner ve arkadaşlarının bu çalışmasında 19 hastanın 38 gözünde OKT ve klinik muayene yapılmış, gözlerin %97'sinde foveal skizis olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen gözlerin %8'inde tip 1, %11'inde tip 2, %71'inde tip 3, %8'inde tip 4 hastalık olduğu gösterilmiştir.^[37] 2018 yılında 53 göz üzerinde yapılan daha geniş kapsamlı bir çalışmada Wood ve arkadaşları da bu 4 grup içinde en sık karşılaşılan fenotipin tip 3 (kompleks) olduğunu benzer oranlar vererek teyit etmişlerdir.^[38]

Spectral domain OKT (SD-OKT) cihazlarının son zamanlarda yerini Swept-Source OKT (SS-OKT) cihazlarına bırakmasıyla daha geniş retina alanları, daha yüksek çözünürlükle taranabilmektedir. Bu yazılımlara anjiyografinin de eklenmesi tek bir çekimde anatomik yapıyla birlikte vasküler komponentleri değerlendirmeyi de mümkün kılmıştır. Han ve arkadaşları SS-OKT ile yaptıkları çalışmada SD-OKT ile uyumlu olarak en fazla ayrışma olan tabakanın İNT olduğunu, bunu sırasıyla gangliyon hücre tabakası (GHT) ve DNT'nin takip ettiğini, İLM ve RSLT'nin merkezde hiç etkilenmediğini göstermişlerdir.^[39,40,41] Ayrıca SS-anjiyografi ile süperfisyal ve derin kapiller pleksusta foveal avasküler zonun düzensizlikler gösterdiğini, derin kapiller pleksusun süperfisyal pleksustan daha fazla etkilendiğini de bildirmişlerdir. [Resim 4]



Resim 4: SS-OKT ile a) Foveadaki ayrışma alanlarının SS-OKT en-face imajı ok işareti ile gösterilmiştir. b) Süperfisyal kapiller pleksusta perifoveal kistik boşluklar sebebiyle oluşan hiporeflektan görüntü. c) Derin kapiller pleksus ve Foveal avasküler zonda retiküler patern gösteren kistik görüntü. d) İNT, GHT ve DNT'deki kistik ayrışmalar.

Elektrofizyolojik Bulgular

Sağlıklı bir retinada ERG, fotoreseptör hücre yanıtı olan negatif bir a dalgası, Müller ve bipolar hücre tabakalarından kaynaklanan pozitif bir b dalgası ile karakterizedir. Uzun yıllar boyunca XBRs hastalarında ERG bulguları tanıda altın standart olarak

kullanılmıştır.^[42] Karakteristik ERG bulgusu "negatif ERG" olarak adlandırılan, karanlık adapte ortamda parlak uyarı ile alınan kayıtlarda a dalgasının, normalin aksine b dalgasından daha belirgin olması şeklinde tanımlanmıştır.^[43,44] Bu ERG bulgusu XBRs hastalarına özgü olmasa da genç erkek popülasyonda durağan gece körlüğü ve XBRs hastalarında daha sık karşılaşılan bulgular olarak bilinmektedir.^[45]

RS1 mutasyonu doğrulanmış hastalarda yapılan güncel çalışmalar, ERG yanıtının önceden beklenenden daha değişken olduğunu göstermiştir.^[46,47,48] Bu çalışmalarda hastaların çoğunda b dalgasına kıyasla nispeten daha büyük bir a dalgası olduğu görülmüştür. Başvuru anında b/a oranının ciddi şekilde az olduğu fakat b ve a dalgalarındaki etkilenmenin tam olarak beklendiği gibi tezahür etmediği görülmüştür. Yani a dalgasından daha küçük bir b dalgasına sahip "negatif" bir ERG, hastaların sadece %50'sinde görülmüştür. Bu çalışmalar görece normal ERG'nin XBRs tanısını kesin olarak dışlamaya yetmeyeceğini göstermiştir. Bununla birlikte ERG, özellikle yaşlı hastalarda açıklanamayan görme kaybında ayırıcı tanıda hala oldukça değerli bir tetkik olmayı da sürdürmektedir.^[46,49]

Pennesi ve arkadaşları tarafından yapılan 18 ay izlemli prospektif bir çalışmada 37 hastanın b/a oranının ciddi şekilde düştüğü tespit edilmiştir. Hastalığın ilerleyen zamanlarında a dalgasının daha çok etkilendiği fakat b/a oranını kullanmanın daha güvenilir sonuçlara ulaşma imkanı sağlayabileceği vurgulanmıştır.^[50]

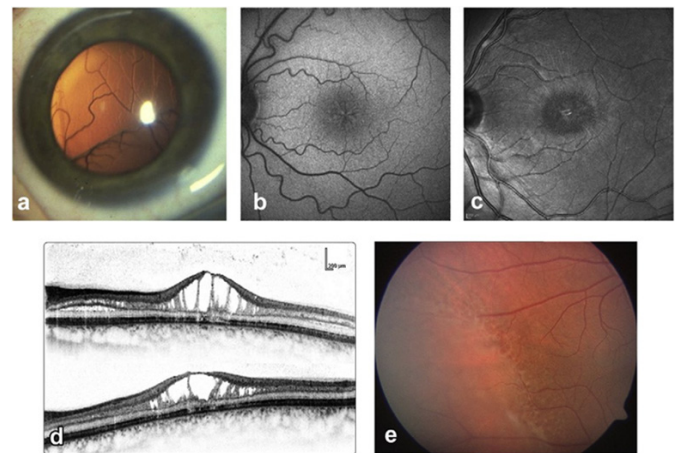
Etkilenen bireylerin ikinci görme azalmasını yaşadığı dönemlerde retinada inceltme ve pigment epitel atrofisine bağlı olarak Elektrookülografide (EOG) bozulmaların da tabloya eklenebileceği bildirilmiştir.^[51]

Diğer Testler

Fundus otofloresans (FAF) sıklıkla diğer retina distrofileri ile XBRs ayırıcı tanısında kullanılır. XBRs'de FAF değişiklikleri büyük olasılıkla retinoskizis alanındaki değişen ışık iletiminden kaynaklanmaktadır ve karakteristik olarak fovea merkezindeki hipotofloresan alandan periferik doğru uzanan ince hiperotofloresan çizgilenmeler olarak görülür.^[47] [Resim 5b-c] ancak tanıda tek başına yeterli görülmeyp OKT ile doğrulama yapılmalıdır.^[47]

Floresin anjiyografide anlamlı bir değişiklik olmadığı için XBRs'nin ayırıcı tanısında bu tetkik kullanılmaz.

Genetik testler ile hastalığın kesin tanısının konması mümkün olsa da birçok hastada buna gerek kalmamaktadır.



Resim 5: a) Büllöz periferik retinoskizisi olan bir hastanın ön segment muayenesindeki görüntüsü. b) Bisiklet tekerleği görüntüsü alınan bir hastanın fundus otofloresans görüntüsü. c) Fundus otofloresans görüntüsünde foveadaki hiperotofloresan radyal çizgilenmeler. d) foveal ayrışmanın Spektral Domain OKT görüntüsü. e) Alt temporal kadranda periferik retinoskizis görüntüsü.

Klinik Seyri

Hastalığın klinik teşhisi genellikle ilk 10 yıl içinde konulur. Okul öncesi yaş grubunda detaylı muayene ve görüntüleme, hasta uyumsuzluğu sebebiyle çok mümkün olmaz. Bu yüzden tanı nisbi bir gecikme ile ortalama 9 yaşlarında ilk teşhis konulur. Bu zaman diliminde hasta okulda tahtayı görememe ve yaşıtlarına kıyasla öğrenme güçlüğü gibi şikayetler ile kliniğe getirilir. Bu dönemde en önemli ve en sık rastlanan bulgu OKT'de fovea kistik değişiklikler, foveal skizis ve nadir olarak makulada pigment değişiklikleridir. Fovea bulgularına eşlik eden periferik retinoskizis vakaların en az yarısında bu dönemde mevcuttur.^[52]

Foveadaki mikrokistlerin zaman içinde birleşerek makrokistlere dönüştüğü, bunların ilk 2 dekatta giderek büyüdüğü ve makulada skizise dönüştüğü, skizis alanının temporal damar arkı boyunca ilerleyerek görmeye azalmanın daha da derinleşmesine sebep olduğu Deutman tarafından öne sürülmüştür.^[15] Bu azalmanın görece yavaş ve kist boyutlarının büyümesine paralel olduğu da bildirilmiştir. Forsius'ta^[16] görme azalmasını kist boyutlarındaki artışla açıklayan hipotezleri savunmuştur. Fakat Pennesi ve arkadaşları 56 hastada 18 ay süren prospektif çalışmada görme azalmasının kist boyutu ile ilgili olmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada OKT ile kistin üzerindeki ve altındaki retina kalınlıkları ayrı ayrı ölçülmüş ve hastaların görme kapasitelerindeki azalmanın dış retina kalınlığındaki azalma ile korele olduğu gösterilmiştir. Elipsoid zon ve RPE'deki atrofi derinleşip koni dış segmentlerinde hasarlanma arttıkça hastaların görmelerinde azalma olduğu bildirilmiştir.^[50] Aynı tespit daha sonra Andreuzzi tarafından da yapılmış ve görme azalmasının dış retina tabakalarındaki incelemeyle ilgili olduğu görüşü benimsenmiştir.^[53]

Hastalığın farklı alt tiplerinin klinik ilerleyiş üzerinde nasıl bir etki gösterdiği de farklı bir araştırma konusu olmuştur. Bu konuda Wood ve arkadaşları tarafından 53 göz üzerinde yapılan bir çalışmada en sık görülen formun tip 3 hastalık olduğu, tüm fenotipler birlikte değerlendirildiğinde hastaların %83'ünün farklı bir fenotipe dönüşmediği, cerrahi gerektiren komplikasyonların %7.5 ile en sık tip 3 (kompleks) hastalık grubunda olduğu bildirilmiştir.^[38] Aynı çalışmada en stabil seyreden grupların tip 1 ve tip 2 olduğu, tip 3 hastalık fenotipi taşıyanların cerrahiye ihtiyaç duyacak komplikasyonlar açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir.

Hastalığın klinik seyri ile ilgili şu ana kadar yapılmış en uzun takip süreli çalışma Apuskin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.^[28] Ortalama takip süresinin 14 yıl olduğu bu çalışmada 38 hasta değerlendirilmiş ve takip süresi boyunca kistik değişikliklerin atrofiye gittiği gösterilememiştir. Aynı çalışmada görme düzeyleri de takip süresince anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Forsius^[16] ve Kellner^[54] de XBRS hastalarında görme azalmasının çok yavaş olduğunu, retinadaki atrofik değişikliklerle görme seviyelerindeki azalmanın her zaman korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir.

Hastalığın klinik seyri ve prognozu üzerinde genetik mutasyonların ne derece etkili olduğunu anlamaya yönelik çalışmalar da yürütülmüştür. Bu amaçla Pimenides ve George genetik analizler ile doğrulanmış ve mutasyon çeşitleri kaydedilmiş 29 farklı aileden 86 XBRS hastasında klinik seyri gözlemlenmiştir. Bu çalışmada aynı aile bireyleri arasında hastalığın klinik seyri açısından herhangi bir paralellik olmadığı, farklı ailelerde aynı mutasyonu taşıyan bireyler arasında hastalığın progresyonunun tamamen farklı olduğu, mutasyonun çeşidi ile hastalığın derecesi arasında da bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.^[55]

Hastalığın olağan seyrinde cerrahi girişim uygulanması gereken komplikasyonların olduğu bildirilmiştir. Bunlardan en sık olanı vitre içi hemorajilerdir (VİH). Molday^[8] ve arkadaşları %5,

George ve arkadaşları^[56] %40 oranında bu komplikasyondan bahsetmişlerdir. Hemorajilerin büyük kısmı kendiliğinden rezorbe olsa da vitrektomi gerektiren olgular da mevcuttur. Ayrıca uzamış VİH sebebiyle bu komplikasyonun geliştiği hastaların %29'unda neovasküler glokom geliştiği de bildirilmiştir.^[56] Kanamaların birçoğunun kaynağının iç retina tabakalarından ayrılarak vitreus içinde serbest dolaşan damarlar olduğu, kanamanın ise küçük göz travmalarına sekonder olduğu bilinmektedir.

Cerrahi gerektiren bir diğer komplikasyon ise retina dekolmanıdır.^[29,57] Condon ve Brownstein retina dekolmanı oranının yaklaşık %20 olduğunu bildirmişlerdir.^[29] Dekolman retinoskizisin dış yapraklarında oluşan yırtıklardan kaynaklanabileceği gibi vitreus hemorajisine sekonder traksiyonlar veya vitreomakuler traksiyon alanlarındaki ani ayrılmaya bağlı yırtıklardan da gelişebilmektedir.

OKT teknolojisindeki gelişmeler ile taşınabilir OKT cihazları erken başlangıçlı bu hastalıkta da kullanıma girmiş ve literatürdeki bazı bilgileri değiştirmek adına önemli çalışmalara yardımcı olmuştur. Hastalığın erken okul çağı döneminde hafif bulgularla başlayıp yavaş bir ilerleme seyri gösterdiği bilgisi de bunlardan biridir.

2019 yılında Ling^[58] ve arkadaşları tarafından taşınabilir OKT ile yaşları 7 ay ile 10 yaş arasında değişen 16 çocuk hasta incelenmiştir. Ortalama yaşın 3.5 olduğu bu çalışmada hastalar 2 ile 15 ay arasında takip edilmiştir. Tüm hastalarda foveada kistik değişiklikler görülmüştür. Okul çağı ve sonrası yaş gruplarında yapılan daha önceki çalışmalarda, atrofik değişikliklerin 5. ve 6. dekatta olduğu vurgusu sık yapılmıştı. Fakat yapılan bu çalışmada 12 (%75) hastada elipsoid zonda atrofik değişiklikler görüldüğü, %50 hastada vitreomakuler traksiyon alanları tespit edildiği, vitreomakuler ayrışmanın olmadığı hastalarda bu traksiyon oranının %80 olduğu gösterildi. Ayrıca 6 hastada (%37.5) retina dekolmanı geliştiği de bildirildi. Bu çalışma ileri yaşlarda görülmesi beklenen bulguların birçoğunun bebek yaşlarda da görüldüğünü, görme azalması ve olası komplikasyonların düşünülenden daha erken başlayabildiğini ortaya koymuştur.

Bu noktadan hareketle, erken yaşta görme kaybı olan birçok hastanın okul çağına gelmeden görmelerini tamamen yitirdiği, bu yüzden diğer çalışmalarda hastalığın yavaş seyirli olduğu sonucunun çıktığı da düşünülebilir.

Patofizyoloji

XBRS de yapılan ilk histopatolojik çalışmalar İLM ve RSLT'nin bu hastalıkta etkilenen bölge olduğunu göstermiştir.^[56] Klinik muayenede ayrıışan tabakaların İLM ve RSLT olduğunun izlenmesi ve ERG'deki negatif b dalgası birlikte değerlendirilmiş, Müller hücrelerindeki bir hasarın bu hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmüştür.^[59] Müller hücreleri İLM'den en dış retina tabakalarına kadar uzanan ve retina bütünlüğünün tesis edilmesinde esas görev alan hücrelerdir. Bu hücrelerdeki bir defektin retinanın kendi içindeki bütünlüğünü tesis etmesini zorlaştıracığı fikri, Müller hücre hasarı teorisinin uzun yıllar kabul görmesine neden olmuştur.

İlerleyen zamanlarda OKT'nin daha aktif kullanılmasıyla ayrışmanın İLM'den DNT'ye kadar tüm retina tabakalarında olduğu, en çok etkilenen tabakanın ise iç nükleer tabaka (İNT) olduğu farklı çalışmalar ile gösterildi.^[32-36] Bu tespit hastalığın patogenezinde farklı mekanizmaların da rol alabileceğinin düşünülmesine neden olmuştur.

1997'de Sauer^[7] tarafından retinoskizinin geninin izole edilmesi çalışmalara farklı bir yön vermiştir. 2002 yılında Weber^[60] ve arkadaşları mürinize edilmiş farelerde XBRS oluşturarak yaptıkları

çalışma ile retinoskizin proteininin retina bütünlüğü ve hücreler arası iletişim için esas faktör olduğunu göstermişlerdir. RS1 geni mutasyona uğratılmış farelerin 14. günde retinalarındaki dezorganizasyonun maksimuma ulaştığı görülmüştür. Normal RS1 geninin adenovirüsler aracılığıyla enjekte edildiği grupta retinanın tekrar organize olduğu, kontrol grubunda ise retina tabakalarındaki dezorganizasyonun devam ettiği gözlenmiştir. Ayrıca retinoskizin proteininin en fazla bipolar hücreler ve fotoreseptörlerden salgılandığı, amakrin, Müller hücreleri ve diğer retina hücrelerinde de sentezin olduğu fakat bipolar ve fotoreseptör hücreler kadar yoğun olmadığı gösterilmiştir. 2004 yılında Zeng^[61] ve arkadaşları da farelerde retinoskizin defekti oluşturduktan sonra rekombinant adenovirüs kullanarak RS1 geni enjekte ettiklerinde retina kesitlerinde ve ERG de düzelme olduğunu tespit etmişlerdir.

Retinoskizin geni tarafından eksprese edilen retinoskizin proteinini 23 kDa ağırlığında 224 aminoasitten oluşan ve neredeyse tüm memelilerde %97 benzerlikle sentezlenen ekstraselüler yüzey proteindir. Proteinin 4 belirgin bölgesi vardır. Bunlardan ilki 23 aminoasitlik N- terminal öncül sekans, 2.kısım 157 aminoasitlik discoidin domaini, 3.kısım 39 aminoasitlik RS1 bölgesi ve 4. Kısım 5 aminoasitlik C- terminal segmenttir.^[8]

Proteinin sentezinden sorumlu olan X kromozomunun kısa kolunun distal ucunda bugüne kadar tanımlanmış 200'den fazla farklı mutasyon bildirilmiştir.^[62-65] Mutasyonların her biri diğerlerinden farklı olsa da genelde şu aşamalardan birinde etki göstererek patolojiye sebep olmaktadır:

- 1- En sık olanı discoidin domainde yanlış katlanmaya bağlı olarak endoplazmik retikulum içinde proteinin hapsolması ve sekrete edilememesi,
- 2- RS1 ve C-terminal segmentte sistein mutasyonları sonucu farklı oktomerik bağlanma gösteren hatalı protein üretimi
- 3- Lider sekansta polipeptidlerin endoplazmik retikuluma girmesini önleyecek mutasyonlar sonucu yetersiz protein üretimi
- 4- Son zamanlarda tanımlanan bir mekanizma normal oktomerik bağlanma gösteren işlevsiz protein üretimi.^[11,66]

Bu mutant proteinlerin retinadaki farklı hücrelerin yüzeylerindeki Na-K ATP-az ile etkileşime girerek pompa fonksiyonunu bozdukları ve ekstrasellüler alanda sıvı birikimine neden oldukları düşünülmektedir.^[67]

Fakat tedavide kullanılan karbonik anhidraz inhibitörlerine (KAİ) hastaların yalnızca 2/3'ünün cevap vermesi farklı mekanizmalarında bu patolojiye eşlik ettiğini düşündürmeye devam etmektedir.^[68,69]

SS-OKT çalışmalarında süperfisyal kapiller pleksusta ve özellikle derin kapiller pleksusta gösterilen kapiller kaybı, anormal FAZ, telenjektatik değişiklikler ve anormal kapiller dallanmalar, vasküler patolojilerinde hastalığın temelinde rol alan ek faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.^[39-41]

Ayrıca küçük yaş gruplarında yapılan OKT çalışmalarında arka vitre dekolmanı gerçekleşmemiş vakaların %80'inde vitreoretinal traksiyonlar olduğunun gösterilmesi skizis kaviterlerinin oluşmasında anteroposterior traksiyonların da rol olabileceğini düşündürmektedir. Retina dekolmanı sebebiyle vitrektomi yapılan hastalarda skizisin tekrar oluşmaması da bu teoriyi destekleyen farklı bir veri olarak değerlendirilmektedir.^[8,56,70]

Tedavi

XBRS'de tedavi hastalığın bulguları, ilerleme şekli ve komplikasyonlarına bağlı olarak değişmektedir. Tedavi cerrahi ve medikal tedavi olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmektedir. Medikal tedavide günümüzde tek seçenek KAİ'lerdir.

KAİ'ler uzun yıllardır glokom tedavisinde gerek sistemik gerekse topikal formlarda güvenle kullanılan ajanlardır.^[71] Glokom dışında retinitis pigmentosa hastalarındaki kistoid makula ödemi (KMÖ)^[72-74] ve epiretinal membranlardaki persistan KMÖ'lerde farklı dozlamalarla denenmiş ve özellikle retinitis pigmentosa hastalarında yararı bildirilen çalışmalar baz alınarak XBRS hastalarında denenmiştir.

KAİ'ler ilk olarak 2006 yılında Apuskin^[28] ve arkadaşları tarafından görme seviyesi 20/100 ve üzerinde olan 8 hastanın 16 gözünde denenmiştir. ETDRS eşeli ile 7 harf ve üzeri kazanımın anlamlı sayıldığı çalışmada 5 hasta da anlamlı görme artışı olduğu bildirilmiş, cevabın nedeni tam olarak açıklanamamıştır.

Francesco^[75] ve arkadaşları 33 göz üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada sistemik dorzolamid tedavisi ile santral makula kalınlığında azalma tespit ettiklerini, fakat bu durumun görme seviyelerindeki değişim ile tam anlamıyla uyum göstermediğini bildirmişlerdir. Hastaların tedaviye farklı cevaplar vermesinden yola çıkarak farklı genetik mutasyonların cevabı etkileyen bir parametre olabileceğini savunmuşlardır.

Khandhadia^[76] ve arkadaşları genetik mutasyonlar ile KAİ tedavisi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmıştır. KAİ kullanılan XBRS hastalarında OKT'de makula kalınlığında azalma, multifokal ERG'de hassasiyet artışı ve ERG'de b dalgası amplitüdünde artma olduğunu, fakat genetik mutasyonla tedavi cevabı arasında ilişki göremediklerini bildirmişlerdir.

Genea^[77] ve arkadaşları 2010 yılında KAİ kullanımıyla ilgili şu şekilde bir algoritma önermişlerdir:

Günde 3 doz topikal KAİ ile tedaviye başlanıp 2 aylık takipler ile hastaların değerlendirilmesini ve cevaba göre idame dozunun belirlenmesini; hiç cevap görülmeyen hastalarda ise 6 ay tedaviye devam ederek beklenmesini önermişlerdir.

KAİ'lerin retina pigment epitelini üzerine direkt etki ederek pompa fonksiyonunu artırdığı veya subretinal alanda asidifikasyon yaparak iyon gradienti oluşturduğu ve bununda ekstrasellüler alandaki sıvının pompalanmasına katkı yaparak etki ettiği öne sürülmektedir. Hatta bazı çalışmacıların, bu ilaçların hatalı retinoskizin üretimini azaltarak etki ettiği yönünde tezleri de mevcuttur. Makula kalınlığındaki azalmanın mekanizması da patofizyoloji gibi tam olarak anlaşılabilmiş değildir.^[70-77]

Skotopik koşullarda retinada oksijen ihtiyacı artmaktadır.^[78,79] Diyabet ve retinal vasküler tıkanıklıklara bağlı KMÖ'lerin buna bağlı olarak diüurnal ritim gösterdikleri de bilinmektedir.^[78,80] XBRS'deki foveal kistlerin de diüurnal ritim gösterebileceği düşünülmektedir. 2019 yılında İsrail'de bir çalışma yapılmış ve 5 hastalık küçük bir grupta bu hipotezi doğrular nitelikte veriler elde edilmiştir. Gün ışığında veya kısmen aydınlatılmış ortamda uyumanın skizis kaviterlerinde küçülmeye yardımcı olabileceği öne sürülmüş ve hayat tarzındaki küçük değişikliklerin hastalıkla mücadelede yardımcı olabileceği bildirilmiştir.^[80]

XBRS' de cerrahi tedavi yapılması gereken hasta grubu şu şekilde sıralanabilir.^[8,70]

- Makula bölgesini kapatarak görmeyi engelleyen büllöz retinoskizisler,
- Erken yaşlarda deprivasyon ambliyopisine sebep olacak vitre içi hemorajileri
- İleri yaşlarda persiste eden vitre içi hemorajileri
- Traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanları

Bu hastalarda Pars plana vitrektomi uygulamaları ön plana çıkmaktadır. Hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen vitreomaküler traksiyonların giderilmesi amacıyla dekolman cerrahilerinde konvansiyonel yöntemler yerine vitrektominin tercih

edilmesi, diğer regmatojen retina dekolmanlarına göre daha farklı bir cerrahi yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır.^[70]

Hastalık tek gen defektine bağlı ve son derece iyi tanımlanmış bir geçiş paternine sahiptir. Bu nedenle gen replasman tedavileri için çok çekici bir araştırma alanı olma özelliği taşımaktadır. Weber ve Zeng' in fare modelleri üzerinde hastalığı oluşturup rekombinant viruslarla gen terapilerinden olumlu sonuçlar alması bu konuda insan çalışmalarının önünü açmış ve halen devam etmekte olan genetik çalışmalara öncülük etmiştir.

Bu çalışmalardan bir tanesi Amerikan Göz Hastalıkları Enstitüsü tarafından yürütülmektedir. Çalışma rekombinant adenovirüs aracılığıyla RS1 geninin intravitreal uygulanması esasına dayanmaktadır. Bütünleşik faz 1-2 olarak devam eden bu çalışmada 9 hastaya intravitreal uygulama yapılmış, bazı hastalarda kısmi görme artışı ve ERG'de düzelmeler sağlanmıştır. Fakat bu kazanımlar uzun vadede korunamamıştır. Ciddi bir yan etki görülmeyen bu grupta uygun doz halen bulunamamış ve çalışma devam etmektedir.^[81]

Sonuç olarak XBRs ile ilgili günümüze kadar birçok çalışma yapılmış olsa da hastalığın patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmadığı, tedavi endikasyonlarının tam olarak belirlenemediği ve tedavi seçeneklerinin yetersiz olduğu açıkça görülmektedir. Büyük vaka sayıları ve geniş yaş aralığına sahip çalışmalar, hastalığın anlaşılması ve genetik çalışmalara yön vermesi sebebiyle gerekliliğini korumaktadır.

Kaynaklar

- Haas J. Ueber das Zusammenvorkommen von Veraenderungen der Retina und Choroidea. Arch. Augenheilkd. 1898; 37, 343-348.
- Anderson JR. Anterior dialysis of the retina: disinsertion or avulsion at ora serrata. Br J Ophthalmol 1932; 16(12): 641-70.
- Thomson E. Memorandum regarding a family in which neuroretinal disease of an unusual kind occurred only in males. Br Ophthalmol 1932; 16(12): 681-6.
- Magnus JA. Case of retinal detachment in a child (Cystic? Congenital?). Trans Ophthalmol Soc UK 1951; 71: 728-30.
- Mann I, Macrae A. Congenital vascular veils in the vitreous. Br J Ophthalmol 1938; 22(1): 1-10.
- Jager GM. A hereditary retinal disease. Trans Ophthalmol Soc UK 1953; 73: 617-9.
- Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. Nat Genet 1997; 17(2): 164-170.
- Molday RS., Sauer CG, Kellner U, Weber BH. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. Prog Retin Eye Res. 2012; 31(3): 195-212.
- Alitalo T, Forsius H, Karna J, Frants RR, Eriksson AW, Wood S, et al. Linkage relationships and gene order around the locus for X-linked retinoschisis. Am J Hum Genet 1988; 43(4): 476-83.
- Wu WW, Wong JP, Kast J. RS1, a discoidin domain-containing retinal cell adhesion protein associated with X-linked retinoschisis, exists as a novel disulfide-linked octamer. J Biol Chem. 2005; 280(11): 10721-10730.
- Wang T, Zhou A, Waters CT, E O'Connor, R J Read, and D Trump. Molecular pathology of X linked retinoschisis: mutations interfere with retinoschisin secretion and oligomerisation. Br J Ophthalmol. 2006; 90(1): 81-86.
- Sieving PA, Bingham EL, Roth MS, M R Young, M Boehnke, C Y Kuo et al. Linkage relationship of X linked juvenile retinoschisis with Xp22.1-p22.3 probes. Am J Hum Genet. 1990; 61: 616-621.
- Gieser EP, Falls HF. Hereditary retinoschisis. Am J Ophthalmol. 1961; 51: 1193-1200.
- Wu G, Cottier E, Braudie S. A carrier state of X-linked juvenile retinoschisis. Ophthalmic Paediatr Genet. 1985; 5: 13-17.
- Deutman AF. Sex-linked juvenile retinoschisis. In: Deutman AF, ed. The Hereditary Dystrophies of the Posterior Pole of the Eye. Assen, The Netherlands: Van Gorcum; 1971: 48-98.
- Forsius H, Krause U, Helve J. Visual acuity in 183 cases of X-chromosomal retinoschisis. Can J Ophthalmol 1973; 8(3): 385-393.
- Constantaras AA, Dobbie JG, Choromokas EA, Frenkel M. Juvenile sex linked recessive retinoschisis in a black family. Am J Ophthalmol 1972; 74(6): 1166-78.
- Greven CM, Moreno RJ, Tasman W. Unusual manifestations of X-linked retinoschisis. Trans Am Ophthalmol Soc 1990; 88: 211-28.
- Kawano K, Tanaka K, Murakami F, Ohba N. Congenital hereditary retinoschisis: evolution at initial stage. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1981; 217(4): 315-23.
- Sorsby A, Klein M, Gann JH, Siggins G. Unusual retinal detachment, possibly sex-linked. Br J Ophthalmol 1951; 35(1): 1-10.
- Arkfeld DF, Brockhurst RJ. Vascularized vitreous membranes in congenital retinoschisis. Retina 1987; 7(1): 20-3.
- Conway BP, Welch RB. X-chromosomal-linked juvenile retinoschisis with hemorrhagic retinal cyst. Am J Ophthalmol 1977; 83(6): 853-5.
- Forsius H, Vainio-Mattila B, Eriksson A. X-linked retinoschisis. Br J Ophthalmol 1962; 46(11): 678-81.
- Basmdjian G, Labelle P, Dumas J. The natural evolution of juvenile retinoschisis. Can J Ophthalmol 1973; 8(1): 33-7.
- Balian JV, Falls HF. Congenital vascular veils in the vitreous. Arch Ophthalmol 1960; 63: 92-101.
- De Jong PT, Zrenner E, van Meel GJ, Keunen JEE, van Norren D. Mizuo phenomenon in X-linked retinoschisis. Arch Ophthalmol 1991; 109(8): 1104-8.
- Roesch MT, Ewing CC, Gibson AE, Weber BHF. The natural history of X-linked retinoschisis. Can J Ophthalmol 1998; 33(3): 149-158.
- Apushkin MA, Fishman GA. Use of dorzolamide for patients with X-linked retinoschisis. Retina. 2006; 26(7): 741-5.
- Condon GP, Brownstein S, Wang NS. Congenital hereditary (juvenile X-linked) retinoschisis. Histopathologic and ultrastructural findings in three eyes. Arch Ophthalmol 1986; 104(4): 576-583.
- Manschot WA, Condon GP. Pathology of hereditary juvenile retinoschisis. Arch Ophthalmol 1972; 88(2): 131-138.
- Yanoff M, Kertesz Rahn E, Zimmerman LE. Histopathology of juvenile retinoschisis. Arch Ophthalmol 1968; 79(1): 49-53.
- Chan WM, Choy KW, Wang J. Two cases of X-linked juvenile retinoschisis with different optical coherence tomography findings and RS1 gene mutations. Clin Exp Ophthalmol. 2004; 32(4): 429-432.
- Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS, Heon E. Retinal morphological changes of patients with X-linked retinoschisis evaluated by Fourier-domain optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2008; 126(6): 807-811.
- Gregori NZ, Berrocal AM, Gregori G. Macular spectral domain optical coherence tomography in patients with X linked retinoschisis. Br J Ophthalmol. 2009; 93(3): 373-378.
- Muscat S, Fahad B, Parks S, Keating D. Optical coherence tomography and multifocal electroretinography of X-linked juvenile retinoschisis. Eye (Lond). 2001; 15(Pt 6): 796-799.
- Gregori NZ, Lam BL, Gregori G, Ranganathan S, Stone EM, Morante A, et al. Wide-field spectral-domain optical coherence tomography in patients and carriers of X-linked retinoschisis. Ophthalmology. 2013; 120(1): 169-74.
- Prenner JL, Capone A Jr, Ciaccia S, Takada Y, Sieving PA, Trese MT. Congenital X-linked retinoschisis classification system. Retina. 2006; 26(7 Suppl): S61-4.
- Wood EH, Lertjirachai I, Ghiam BK, Koulistis N, Moysidis SN, Dirani A, et al. The Natural History of Congenital X-Linked Retinoschisis and Conversion between Phenotypes over Time. Ophthalmol Retina. 2019; 3(1): 77-82.
- Padrón-Pérez N, Català-Mora J, Díaz J, Arias L, Prat J, Caminal JM. Swept-source and optical coherence tomography angiography in patients with X-linked retinoschisis. Eye (Lond). 2018; 32(4): 707-715.
- Ono S, Takahashi A, Mase T, Taiji Nagaoka, and Akitoshi Yoshida. En face swept-source optical coherence tomographic analysis of X-linked juvenile retinoschisis. Am J Ophthalmol Case Rep. 2016; 2: 30-32.
- Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E. Swept-source optical coherence tomography angiography of paediatric macular diseases. Dev Ophthalmol. 2016; 56: 166-173.
- Khan NW, Jamison JA, Kemp JA, Sieving PA. Analysis of photoreceptor function and inner retinal activity in juvenile X-linked retinoschisis. Vision Res. 2001; 41(28): 3931-42.
- Koh, A.H., Khan, Hogg, C.R., Holder, G.E. The incidence of negative ERG in clinical practice. Doc. Ophthalmol. 2001; 102, 19-30.
- Renner AB, Kellner U, Cropp E, Foerster MH. Dysfunction of transmission in the inner retina: incidence and clinical causes of negative electroretinogram. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006; 244(11): 1467-73.
- Bradshaw K, Allen L, Trump D, Hardcastle A, George N, Moore A. A comparison of ERG abnormalities in XLRS and XLRCSNB. Doc. Ophthalmol. 2004;

- 108, 135-145.
46. Eksandh L, Andréasson S, Abrahamson M. Juvenile X-linked retinoschisis with normal scotopic b-wave in the electroretinogram at an early stage of the disease. *Ophthalmic Genet.* 2005;26(3):111-7.
 47. Renner AB, Kellner U, Fiebig B, Cropp E, Foerster MH, Weber BH. ERG variability in X-linked congenital retinoschisis patients with mutations in the RS1 gene and the diagnostic importance of fundus autofluorescence and OCT. *Doc. Ophthalmol.* 2008; 116, 97-109.
 48. Sieving P. A., Bingham E.L., Kemp J., Richards J., Hiriyan K. Juvenile X-linked retinoschisis from XLRS1 Arg213Trp mutation with preservation of the electroretinogram scotopic b-wave. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 128(2): 179-184.
 49. Sobaci G, Erdem U, Uysal Y, Gundogan FC, Bayraktar MZ. Negative electroretinogram in the differential diagnosis of malingering of night blindness in the military. *Mil Med.* 2007;172(4):402-4.
 50. Mark E. Pennesi, David G. Birch, K. Thiran Jayasundera, Maria Parker, Ou Tan, Rabia Gurses-Ozden et al. Prospective Evaluation of Patients With X-Linked Retinoschisis During 18 Months. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(15):5941- 5956.
 51. Tanino T, Katsumi O, Hirose T. Electrophysiological similarities between two eyes with X-linked recessive retinoschisis. *Doc Ophthalmol* 1985; 60:149-61.
 52. George ND, Yates JR, Moore AT. Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(3): 274-280.
 53. Andreuzzi P, Fishman GA, Anderson RJ. Use of a carbonicanhydrase inhibitor in X-linked retinoschisis: effect on cystic appearing macular lesions and visual acuity. *Retina.* 2017; 37(8): 1555-1561.
 54. Kellner U, Brummer S, Foerster MH, Wessing A. X-Linked congenital retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228(5): 432-437.
 55. Pimenides D, George ND, Yates JR, Bradshaw K, Roberts SA, Moore AT, Trump D. X-linked retinoschisis: clinical phenotype and RS1 genotype in 86 UK patients. *J Med Genet.* 2005;42(6):e35.
 56. George ND, Yates JR, Moore AT. X linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(7):697-702.
 57. Yu H, Li T, Luo Y, Shanshan Yu, Shiqing Li, Lei Lei et al. Long-term outcomes of vitrectomy for progressive X-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(2):394-402.
 58. Ling KP, Mangalesh S, Tran-Viet D, Gunther R, Toth CA, Vajzovic L. Hand-held Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings of X-Linked Retinoschisis in Early Childhood. *Retina.* 2020;40(10):1996-2003.
 59. Peachey NS, Fishman GA, Derlacki DJ, Brigell MG. Psychophysical and electroretinographic findings in X-linked juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1987; 105(4): 513-6.
 60. Weber BH, Schrewe H, Molday LL, Gehrig A, White KL, Seeliger MW, et al. Inactivation of the murine X-linked juvenile retinoschisis gene, *Rs1h*, suggests a role of retinoschisin in retinal cell layer organization and synaptic structure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(9):6222-7.
 61. Zeng Y, Takada Y, Kjellstrom S, Hiriyan K, Tanikawa A, Wawrousek E et al. RS-1 gene delivery to an adult *Rs1h* knockout mouse model restores ERG b-wave with reversal of the electronegative waveform of X-linked retinoschisis. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2004; 45(9): 3279-3285.
 62. Molday RS. Focus on molecules: retinoschisin (RS1). *Exp Eye Res* 2007;84(2):227-228.
 63. Sikkink SK, Biswas S, Parry NR, Stanga PE, Trump D. X-linked retinoschisis: an update. *J Med Genet.* 2007;44(4):225-32
 64. Wu WW, Molday RS. Defective discoidin domain structure, subunit assembly, and endoplasmic reticulum processing of retinoschisin are primary mechanisms responsible for Xlinked retinoschisis. *J Biol Chem* 2003;278(30):28139-28146.
 65. Wang T, Waters CT, Rothman AM, Jakins TJ, Römisch K, Trump D. Intracellular retention of mutant retinoschisin is the pathological mechanism underlying X-linked retinoschisis. *Hum Mol Genet* 2002;11(24):3097-3105
 66. Dyka FM, Molday RS. Coexpression and interaction of wild-type and missense RS1 mutants associated with Xlinked retinoschisis: its relevance to gene therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(6):2491-2497.
 67. Molday LL, Wu WW, Molday RS. Retinoschisin (RS1), the protein encoded by the X-linked retinoschisis gene, is anchored to the surface of retinal photoreceptor and bipolar cells through its interactions with a Na/K ATPase-SARM1 complex. *J Biol Chem* 2007;282(45):32792-32801.
 68. Bastos AL, Freitas Bde P, Villas Boas O, Ramiro AC. Use of topical dorzolamide for patients with X-linked juvenile retinoschisis: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(2):286-90.
 69. Ghajarnia M, Gorin MB. Acetazolamide in the treatment of X-linked retinoschisis maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(4):571-573.
 70. Rao P, Dedania VS, Drenser KA. Congenital X-Linked Retinoschisis: An Updated Clinical Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7(3):169-175.
 71. Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor. *Am J Ophthalmol.* 1954;37(1):13-15
 72. Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(9):1190-1195.
 73. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM. Acetazolamide fortreatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(10):1445-1452.
 74. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina.* 1997;17(3):222-231.
 75. Testa F, Di Iorio V, Gallo B, Marchese M, Nesti A, De Rosa G, Melillo P, Simonelli F. Carbonic anhydrase inhibitors in patients with X-linked retinoschisis: effects on macular morphology and function. *Ophthalmic Genet.* 2019;40(3):207-212.
 76. Khandhadia S, Trump D, Menon G, Lotery AJ. X-linked retinoschisis maculopathy treated with topical dorzolamide, and relationship to genotype. *Eye (Lond).* 2011;25(7):922-8.
 77. Genead MA, Fishman GA, Walia S. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(2):190-7.
 78. Okawa H, Sampath AP, Laughlin SB, Fain GL. ATP consumption by mammalian rod photoreceptors in darkness and in light. *Curr Biol.* 2008; 18(24):1917-1921
 79. Arden GB, Sidman RL, Arap W, Schlingemann RO. Spare the rod and spoil the eye. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(6):764-769.
 80. Yair Rubinstein , Chen Weiner , Noa Chetrit , Hadas Newman , Idan Hecht , Nadav Shoshany et al. Effect of Light and Diurnal Variation on Macular Thickness in X-linked Retinoschisis: A Case Series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(3):529-536
 81. Cukras C, Wiley HE, Jeffrey BG, Sen HN, Turrieff A, Zeng Y, et al. Retinal AAV8-RS1 Gene Therapy for X-Linked Retinoschisis: Initial Findings from a Phase I/IIa Trial by Intravitreal Delivery. *Mol Ther.* 2018;26(9):2282-2294.



Op. Dr. Erkan DUMAN

İlk, orta ve lise öğrenimimi Mersin'de tamamladım. 2010 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. İhtisasımı İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladım. Devlet hizmet yükümlülüğümü Tuzla Devlet Hastanesi'nde tamamladım. 1 yıl Ümraniye eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.5 yıl Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalıştıktan sonra 2019 yılında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne tayin oldum. Halen aynı yerde görev yapmaktayım. Evli ve 2 kız babasıyım.