

Retinitis Pigmentosa: Oküler Genetik Çalışmalar

Retinitis Pigmentosa: Ocular Genetic Studies

¹Aysel ÜNAL / ORCID No: 0000-0001-8730-3968

²Şenol SABANCI / ORCID No: 0000-0003-0496-4395

¹Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Op. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 12/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14/09/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0520

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Varlık, Kazım Karabekir Cd., 07100 Muratpaşa/Antalya

Tel./Phone: +902422494400 **E-posta/E-mail:** atekmenuray@yahoo.com

ÖZ

Retinitis pigmentosa (RP), retinanın fotoreseptör hücrelerinde (rod ve konlar) meydana gelen anomalilerin, zamanla ilerleyici görme kaybına neden olduğu kalıtsal bir hastalık grubudur. Günümüzde RP ile ilişkili olduğu bildirilen 100'e yakın gen bulunmaktadır. Hastalığın klinik değişkenliği, birçok kalıtsal retinal distrofi ile fenotipik olarak benzerliği, RPE65 ilişkili kalıtsal retinal distrofiler için gen terapisinin onaylanması ve bir dizi gen için devam eden çalışmaların olması nedeniyle genetik testler RP'nin tanı ve yönetiminde vazgeçilmez hale gelmiştir. Genetik testler ayrıca prognoz hakkında en doğru bilgiyi vermek, hastanın ailesi ve sonraki nesiller için tarama imkânı sunmakta ve genetik danışmanlığı kolaylaştırmaktadır. RP, kalıtsal retinal distrofilerin en sık nedeni olmasına rağmen net bir tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır. Her ne kadar nörotrofik faktörler, antioksidanlar ve anti-apoptotik ajanlar gibi çeşitli farmakolojik tedaviler denenmiş olsa da bu yaklaşımların çoğu RP'nin temel nedenine yönelik değildir ve klinik etkinlikleri net olarak kanıtlanmamıştır. Günümüzde devam eden ya da tamamlanmış klinik çalışmalarda, RP için umut vadeden tedavi seçenekleri arasında gen tedavileri, hücre temelli tedaviler ve retina protezleri yer almaktadır. Bu derlemede, retinitis pigmentozanın genetik temeli, sınıflaması, genetik tanı yöntemleri ve farklı tedavi protokolleri, avantaj ve dezavantajlarıyla tanımlanacaktır.

Anahtar kelimeler: Retinitis pigmentosa, genetik çalışmalar, gen terapileri

Abstract

Retinitis pigmentosa (RP) is a group of inherited diseases in which abnormalities in the photoreceptor cells (rods and cones) of the retina cause progressive vision loss over time. Currently, there are nearly 100 genes reported to be associated with RP. Genetic testing has become indispensable in the diagnosis and management of RP due to the clinical variability of the disease, phenotypic similarity with many inherited retinal dystrophies, the approval of gene therapy for RPE65-related inherited retinal dystrophies, and ongoing studies for a number of genes. Genetic testing also provides the most accurate information on prognosis, screening for the patient's family and subsequent generations, and facilitates genetic counseling. Although RP is the most common cause of inherited retinal dystrophies, a clear treatment modality has yet to be defined. Although various pharmacological treatments such as neurotrophic factors, antioxidants, and anti-apoptotic agents have been tried, most of these approaches do not target the underlying cause of RP, and their clinical efficacy has not been clearly demonstrated. In ongoing or completed clinical trials, promising treatment options for RP include gene therapies, cell-based therapies, and retinal prostheses. This review will describe the genetic basis of retinitis pigmentosa, its classification, genetic diagnostic methods, and different treatment protocols, along with their advantages and disadvantages.

Keywords: Retinitis pigmentosa, genetic studies, gene therapies

Giriş

Retinitis pigmentosa (RP), önce rod fotoreseptörlerinin, ardından kon fotoreseptörlerinin dejenerasyonu ile karakterize kalıtsal bir retinal distrofiler grubudur.¹ RP, yetişkinlerde bilateral ve geri dönüşü olmayan körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. RP, dünyada 3000 kişide 1 görülme sıklığı ile en yaygın kalıtsal retinal distrofidir ancak çeşitli popülasyonlarda prevalans değişebilmektedir.^{1,2} Hastalığın X'e bağlı formunun erkeklerde daha sık görülmesi nedeniyle erkekler kadınlardan biraz daha fazla etkilenmektedir.

Hastalıkla ilişkili genler, fotoreseptör veya retina pigment epiteli (RPE) hücrelerinde eksprese edilir. Bu genlerden herhangi birinde meydana gelen değişiklik (mutasyon) sonucunda fotoreseptörler ve RPE hücrelerinde dejenerasyon meydana gelir. RP çoğunlukla monogenik bir hastalıktır, yani hastalıktan bir gendeki değişim sorumludur. Ancak iki ayrı gende bulunan değişimin birlikte iken hastalığa yol açtığı digenik kalıtım da tanımlanmıştır.³⁻⁵ Bugüne kadar 90'dan fazla gen RP ile ilişkilendirilmiştir ve genetik tanı yöntemlerinde devam eden gelişmeler sayesinde bu sayı zamanla artmaktadır.⁶ RP hem klinik hem de genetik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır ve diğer kalıtsal retinal distrofilerle önemli ölçüde örtüşme göstermektedir. Hastalıkla ilişkili aynı genetik varyant farklı klinik sonuçlara yol açabilirken, farklı genlerdeki farklı varyantlar da benzer fenotiplere neden olabilmektedir.

Retinitis Pigmentosa Sınıflaması

Retinitis pigmentosa temel olarak göz dışı bulguların mevcut olup olmamasına bağlı olarak sırasıyla 'sendromik RP' veya 'sendromik olmayan RP' olarak sınıflandırılır. Sendromik RP'nin çoğunu metabolik hastalıklar veya siliopatiler oluşturmaktadır.⁷ Metabolik hastalıklara örnek olarak erişkin refsum hastalığı (RP, nörodejenerasyon, ataksi, iştme kaybı, anozmi, kardiyak-iskelet-cit bulguları), siliopatilere örnek olarak Usher sendromu, Joubert sendromu (retinal dejenerasyon, zihinsel yetersizlik, polidaktili, ataksi), Senior-Loken sendromu (retinal dejenerasyon ve nefronoftizis) ve Bardet-Biedl sendromu (RP, zihinsel engellilik, polidaktili, obezite ve hipogonadizm) verilebilir.^{8,9} Bu derlemede sendromik retinitis pigmentosa ele alınmayacaktır.

Sendromik olmayan retinitis pigmentosa, mendeliyen kalıtım modeline göre sınıflandırılmaktadır. RP otozomal

dominant (odRP), otozomal resesif (orRP) veya X'e bağlı resesif (XLRP) olarak kalıtılır.¹⁰ Daha nadir olmakla birlikte X'e bağlı dominant, mitokondriyal ve digenik kalıtım modelleri de mevcuttur. Kalıtım modeline göre yapılan bu sınıflama, yakın zamana kadar yalnızca aile öyküsüne dayanarak yapılmaktaydı. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde aile öyküsü bulunmamakta ve bu grup "sporadik" olgular olarak sınıflandırılmaktaydı. Sınıflamaya girebilen diğer yaklaşık %50'lik kısımda sıklıklar odRP için %15-25; orRP için %5-20; XLRP için %5-15 olarak verilmekteydi. Son yıllarda yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin yaygınlaşmasıyla birlikte, sporadik olgulara da genetik test uygulanabilmekte, bu sayede kalıtım modeli daha net bir şekilde belirlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, sporadik RP olgularının yaklaşık %60'ının otozomal resesif, %25'inin otozomal dominant ve %15'inin X'e bağlı resesif kalıtım gösterdiği ortaya konmuştur.¹¹ Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde hastalığın yaklaşık %30-50'sinin orRP; %25-35'inin odRP; %15-25'inin XLRP olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Genetik Tanı Yöntemleri

Retinitis pigmentosanın klinik değişkenliği ve diğer kalıtsal retinal distrofiler ile fenotipik örtüşmesi nedeniyle, genetik testler RP'nin tanı ve yönetiminde vazgeçilmez hale gelmiştir. RPE65 ile ilişkili kalıtsal retinal distrofiler için gen terapisinin onaylanması ve bir dizi gen için diğer genetik terapilere ilişkin insan denemeleri olması nedeniyle hastalara genetik test sunmak oldukça önemlidir. Genetik testler ayrıca klinik prognoz hakkında en doğru bilgiyi vermekte, hastanın ailesi ve sonraki nesiller için tarama imkanı sunmakta ve genetik danışmanlığı kolaylaştırmaktadır.¹²

Son yıllarda genetik tanı yöntemlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve bu testlere erişim büyük ölçüde kolaylaşmıştır. Ülkemizde neredeyse her ilde genetik tanı merkezleri mevcut olup, Sağlık Bakanlığı'na bağlı kuruluşlar ve/veya üniversiteler aracılığıyla bu testler çalışlabilmektedir. Genetik tanı sürecinde sıklıkla kullanılan yöntemler aşağıda açıklanmıştır.

Sanger Dizileme

DNA dizileme, DNA'yı oluşturan bazların [adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve guanin (G)] sırasının belirlendiği, böylece referans diziye göre değişimlerin araştırıldığı yöntemidir. Birinci nesil dizileme tekniği olan Sanger dizileme, onlarca yıldır DNA dizileme için altın standart olmuştur. Ancak sanger dizileme ile yalnızca 700-800 baza kadar (küçük boyutlu) DNA bölgesi dizilenebilmektedir. Bu

yöntemde kısa bir gen veya uzun bir genin birkaç ekzonu dizilenebilmektedir. Çok ekzonlu bir gen veya en az birkaç gen analiz edilmek isteniyorsa aşağıda anlatılan yeni nesil dizileme yöntemleri tercih edilmelidir. Sanger dizileme genellikle, ailede bilinen bir mutasyonun diğer bireylerde taranmasında ilk tercih edilen yöntemdir.

Yeni Nesil DNA Dizileme Yöntemleri

Yeni nesil DNA dizileme (next generation sequencing, NGS) teknolojisi, milyonlarca parçaya ayrılmış uzun DNA molekülünün her parçasının aynı anda paralel olarak dizilenmesidir. Bu teknoloji, çok büyük bir DNA dizisinin kısa sürede ve çoklu okumalarla doğru bir şekilde analizini sağlamaktadır. Geçtiğimiz 10 yıl içinde bu yüksek çıktılı dizileme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması sayesinde genetik hastalıklarda tanı oranları artmış, ayrıca onlarca yeni genetik hastalık tanımlanmıştır. Genetik olarak heterojen olan retinitis pigmentosa ile ilişkili bugüne kadar yaklaşık 100 gen keşfedilmiştir.

Günümüzde genetik tanıda yeni nesil dizileme yöntemleri ile büyük bir gen, istenilen sayıda gen içeren paneller, genetik hastalıklarla ilişkisi bilinen 3000-4000 civarında genin analiz edildiği klinik ekzom dizileme (clinical exome sequencing, CES), protein kodlayan tüm genlerin ekzonlarının dizilendiği tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing, WES) veya intronlar, düzenleyici bölgeler ve fonksiyonu bilinmeyen bölgeler dahil genomun tamamının analiz edildiği tüm genom dizileme (whole genome sequencing, WGS) çalışılabilir. Tüm genom dizileme, günümüzde henüz rutin testler arasında olmayıp ileri araştırmalarda kullanılmaktadır. DNA dizileme testlerinin kapasite ve kullanım alanları, örnekleriyle birlikte Tablo'da özetlenmiştir.

Test seçimi klinik bilgiler doğrultusunda, ön tanımlar ışığında yapılmaktadır. Hasta için en uygun maliyet-etkin yaklaşım, hastalığa sıklıkla neden olan bir genetik değişim

bulunuyorsa bu yaygın tip için test yaparak başlamaktır. Retinitis pigmentosa gibi “genetik heterojen” hastalıklarda, çok fazla genetik neden olduğundan, bu genlerin tek seferde araştırılması amacıyla WES/CES gibi geniş paneller kullanılmalıdır. İleri moleküler yöntemlerin son yıllarda yaygınlaşması ve ucuzlaması sayesinde günlük rutinde geniş panellerin çalışılması mümkün hale gelmiştir.

Genetik Danışmanlık

Retinitis pigmentosa kalıtsal bir hastalık olduğundan, genetik danışmanlık, hastalığın yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Genetik danışmanlığın temel amacı, psikolojik hazırlık ve bilinçlendirme, tedavi seçeneklerin belirlenmesi, ailesel risklerin değerlendirilmesi ve preimplantasyon genetik tanı imkanlarının sunulmasıdır. Genetik danışmanlık, genetik testten önce ve sonra gerçekleşir ve bir tıbbi genetik uzmanı tarafından sağlanır. Bu nedenle klinik olarak tanı alan hastalar tıbbi genetik bölümüne yönlendirilmelidir.

Bir hasta genetik tanı aldığı anda hastalığın kalıtım modeli ortaya çıkmakta ve buna göre aileye kalıtım riski anlatılabilmektedir. Genetik tanı sonrasında ailedeki asemptomatik bireylere genetik test yapıp presemptomatik bireyler tespit edilebilmekte, böylece takip ve erken tanı imkanı ortaya çıkmaktadır. Mutasyonu taşıyan bireylere hastalığı sonraki nesillere aktarma riski anlatılmakta, bu bireyler gebelik öncesi genetik tanıya yönlendirilmekte ve böylece sağlıklı embriyo seçimi yapılabilmektedir.

Terapötik Yaklaşımlar

Retinitis pigmentosa, en yaygın kalıtsal retinal distrofi türü olmasına rağmen, henüz net bir tedavi yöntemi

Tablo: DNA dizileme yöntemlerinin kapasite ve kullanım alanları

DNA dizileme yöntemi	Test adı	Analiz kapasitesi	Kullanım alanı
Sanger dizileme	Sanger dizi analizi	Bir genin belli bölgesi	Bilinen mutasyon taraması
Yeni nesil DNA dizileme	Tek gen dizi analizi	1 gen	Hastalığa neden olan gen biliniyor/ tahmin ediliyorsa. Örn. Akondroplazide FGFR3 geni dizi analizi
	Gen paneli	2-60 gen	Hastalığa bilinen birkaç gen neden oluyorsa. Örn. Alport sendromunda COL4A3, COL4A4, COL4A5 genlerinden oluşan panel analizi
	CES/WES	>3000 gen	Hastalığın çok fazla genetik nedeni varsa. Örn. Retinitis pigmentosa, epilepsi, kas hastalığı gibi genetik heterojen hastalıkların araştırmasında
	WGS	Tüm genomun kodlayıcı olmayan bölgeleri dahil	CES/WES ile hastalık nedeni bulunamadıysa ileri araştırma amaçlı

CES: Clinical exome sequencing (klinik ekzom dizileme), WES: Whole exome sequencing (tüm ekzom dizileme), WGS: Whole genome sequencing (tüm genom dizileme)

tanımlanmamıştır. Aşağıda RP'de uygulanan tedaviler ve en önemli özellikleri anlatılmıştır.

Farmakolojik Tedaviler

Farmakolojik tedavilerin çoğu hastalığın ilerlemesini yavaşlatarak hastaların yaşam kalitesini artırmaya çalışmaktadır, ancak bunların hiçbirisi tedavi edici değildir.

Nöral koruma (nöroprotektif ajanlar): Çok sayıda retina distrofili hayvan modelinde, fotoreseptör hücre ölümünün, apoptoz ile olduğu gösterilmiştir.^{13,14} RP'de rod hücre ölümünü geciktirmek ve konların sekonder kaybını önlemek için, nörotrofik, anti-apoptotik ve antioksidan ilaçlar dahil olmak üzere birçok nöroprotektif ajan araştırılmıştır.

Nörotrofik faktörler, RPE ve Müller hücreleri tarafından salgılanan, nöronların gelişimi ve hayatta kalmasını destekleyen kısa ömürlü proteinlerdir. RP'ye yönelik çalışmalarda silyer nörotrofik faktör (CNTF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve glia kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) gibi faktörlerin fotoreseptörleri koruyucu etkileri gösterilmiştir.¹⁵ Bu ajanlar arasında yalnızca CNTF, uzun vadeli klinik çalışmalarda test edilmiştir. Ancak CNTF'nin, kısa vadede geçici görme alanı kaybına yol açtığı; uzun vadede ise görme keskinliği veya retinal yapı üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı rapor edilmiştir.¹⁶ Bu tür ajanlar kısa yarı ömrü, sık uygulama gereksinimi nedeniyle tedavide sınırlayıcıdır; bu durumu aşmak için gen tedavisi temelli sürekli salım sistemleri geliştirilmektedir.

Retinitis pigmentosada fotoreseptör dejenerasyonunun temel mekanizması apoptoz olduğundan, anti-apoptotik ajanlarla bu sürecin farmakolojik olarak baskılanması potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA), rasagilin, norgestrel ve myriocin gibi ajanlar, hayvan modellerinde fotoreseptör kaybını yavaşlatarak nöroprotektif etkiler göstermiştir.^{17,18} Bu bulgular, çeşitli anti-apoptotik ajanların RP tedavisinde umut vadettiğini göstermektedir.

Antioksidan ajanlar: Fotoreseptör hücreler yüksek mitokondri yoğunluğu, sürekli ışığa maruz kalmaları ve yüksek metabolik aktiviteleri nedeniyle reaktif oksijen türlerine (ROS) sürekli maruz kalmaktadır, bu nedenle antioksidanlara olan ihtiyaç yüksektir.¹⁹ A vitamini, DHA (dokosaheksaenoik asit) ve lutein gibi antioksidan ajanlar üzerine uzun dönemli, geniş ölçekli klinik çalışmalar yapılmıştır.²⁰⁻²² Ancak, bu çalışmaların sonuçlarında istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Ayrıca, bazı takviyelerin toksisite riski ve genetik farklılıklara bağlı etkisizliği gibi kısıtlamaları bulunmaktadır. Son yıllarda

kurkumin, goji berry (*Lycium barbarum*) ve N-asetilsistein gibi antioksidanların hayvan modellerinde retinada nöroprotektif etkiler gösterdiği rapor edilmiştir.^{23,24} Özellikle antioksidan kombinasyonlarının tekli kullanıma kıyasla daha etkili olduğu vurgulanmaktadır.²⁴

RP tedavisinde 9-cis retinal türevleri, kalsiyum kanal blokerleri, calpain inhibitörleri, valproik asit ve unoproston izopropil gibi ajanlar hayvan modellerinde olumlu sonuçlar vermiştir. Ancak klinik çalışmalarda elde edilen veriler sınırlı, çelişkili ya da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Genel olarak, bu ajanların çoğu deneysel düzeyde fayda sağlasa da, klinik etkinlikleri henüz kesin biçimde kanıtlanamamıştır.

Kistoid makula ödemi tedavisi: KMÖ, RP hastalarında merkezi görme keskinliğini azaltan önemli bir komplikasyondur ve prevalansı %11-70 arasında bildirilmiştir.²⁵ KMÖ mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, genetik mutasyonlar, düşük düzeyli inflamasyon, kan-retina bariyerinin bozulması, retina pigment epitel hücrelerinin pompalama yetersizliği ve dejeneratif retina kaynaklı maddeler rol oynayabilir. RP hastalarında merkezi görmeyi korumak açısından KMÖ'nün etkin yönetimi büyük öneme sahiptir. Karbonik anhidraz inhibitörleri (CAI), sıvı dengesini düzenleyen karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek retina içi ve altındaki sıvıların yeniden emilimini teşvik eder. Retinitis pigmentosa'ya bağlı KMÖ tedavisinde vitrektomi, lazer fotokoagülasyon, steroidler ve anti-VEGF ajanlara rağmen, CAI'ler en etkili yöntem olarak öne çıkmaktadır. Oral ve topikal CAI'ler, hastaların %55-87'sinde etkili bulunmuş; bazı hastalarda yapısal düzelme olmadan görme artışı da bildirilmiştir.²⁶

Gen Tedavisi

Oküler genetik tedaviler, son yıllarda gelişen bir tedavi yaklaşımı olmuş ve birçok farklı kalıtsal retinal distrofide hastalar üzerinde başarıyla uygulanmıştır.²⁷ Gözün anatomik olarak kompartmanlara ayrılmış yapısı, ayrı bir bağışıklık sisteminin bulunması ve tedavi için lokal uygulamanın nispeten erişilebilir olması, ayrıca tedavi etkinliğini değerlendirmek için kapsamlı yapısal ve fonksiyonel test yöntemlerinin bulunması sayesinde retinal hastalıklar, gen temelli tedavi yöntemleri için mükemmel hedefler olarak kabul edilmektedir.

Gen temelli tedavi stratejileri, hedef hücrelerin dejenerasyonunu önlemeyi amaçlamaktadır ve özellikle hastalığın erken evrelerinde etkili olmaktadır, bu nedenle bu tedavi yöntemleri dejenerasyona uğramış hücreleri geri kazandırmakta yetersiz kalmaktadır.

Gen terapisinde farklı türde vektörler kullanılarak, etkilenen hücrelere normal gen aşılanır ve çalışan proteinin ekspresyonu teşvik edilir. Gen terapisi, mutasyonun proteinin yokluğuna veya inaktivasyonuna neden olduğu otozomal resesif RP veya X'e bağlı RP üzerinde etkilidir. Otozomal dominant RP'de ise durum farklıdır. Burada hastalık mekanizması dominant-negatif etkiden kaynaklanıyorsa (bozuk olan protein, sağlam olan proteinin fonksiyonunu da engelliyorsa), sağlam genin verilmesi işe yaramayacaktır.

Gen tedavisinde kullanılan uygulama yöntemleri; ilacın doğrudan retinanın dış katmanına verildiği, fotoreseptör ve retinal pigment epitelinin hedeflendiği subretinal enjeksiyon ve ilacın göz içi sıvıya uygulandığı, retinanın iç katmanlarındaki gangliyon ve Müller hücrelerinin hedeflendiği intravitreal enjeksiyondur. Kullanılacak enjeksiyon yöntemi, hangi retinal hücrelerin hedef alındığına bağlı olarak değişmektedir.

Gen terapisinde kullanılan vektörler, adeno-ilişkili virüs (AAV) veya lentivirüs (LV) gibi viral vektörler veya lipozomlar gibi viral olmayan taşıyıcı moleküller olarak ikiye ayrılabilir. AAV vektörleri, çeşitli retina katmanlarını etkili bir şekilde hedefleme yetenekleri, mükemmel güvenlik profilleri ve düşük immün yanıt oluşturmaları göz önüne alındığında, şu anda RP'de gen tedavisi için en çok tercih edilen vektörlerdir.²⁸ Lentivirüs aracılı gen iletimi ise retinal pigment epitelini hedeflemeye etkilidir ancak farklılaşmış fotoreseptörlere verimli bir şekilde giremeyebilir, ayrıca DNA'ya entegrasyon sırasında zararlı mutasyonlara neden olabilir (insersiyonel mutagenез).²⁹

Kalıtsal retinal distrofiler için gen terapisi amacıyla viral vektörlerin kullanıldığı klinik çalışmalar ilk olarak RPE65 mutasyonlarıyla ilişkili Leber'in konjenital amorozisinde (LCA) başarılı sonuçlar bildirmiştir. RPE65 genindeki mutasyonlar, ilk muayene yaşına bağlı olarak LCA veya erken başlangıçlı retinitis pigmentosa (RP) tanısı ile seyreden, otozomal resesif kalıtıma sahip bilateral ciddi görme kaybına neden olur.³⁰ 2008'den itibaren, AAV aracılı RPE65 gen tedavisi için yapılan üç farklı faz 1 klinik çalışmanın sonuçları rapor edilmiştir.

Bainbridge ve ark.,^{31,32} RPE65 ile ilişkili LCA tanısı almış 6-23 yaşları arasındaki 12 hastayı kapsayan faz 1-2 klinik çalışmayı gerçekleştirmiştir. Hastalara, insan RPE65 promotörü ile taşıyıcı RPE65 cDNA'sını içeren rekombinant AAV2/2 vektörü subretinal enjeksiyon yoluyla verilmiş ve görsel fonksiyonlar 3 yıl boyunca izlenmiştir (NCT00643747). Retina fonksiyonundaki iyileşme geçici, değişken ve eksik bulunmuştur. Altı katılımcıda retinal duyarlılıkta iyileşme görülmüş; bu iyileşme tedaviden

6-12 ay sonra zirve yaptıktan sonra azalmaya başlamıştır. İki hastada görme keskinliğinde belirgin kötüleşme gözlenmiştir. Üç katılımcıda hafif veya geçici intraoküler inflamasyon rapor edilmiştir. Yanıt ile yaş arasında belirgin bir ilişki tespit edilmemiştir. İnsanlara kıyasla, köpeklerde retinal fonksiyonda doz bağımlı olarak belirgin iyileşmeler gözlenmiştir.

İkinci bağımsız faz 1 klinik çalışmaya, yaşları 21, 23 ve 24 olan 3 LCA hastası dahil edilmiştir. Hastalar, tavuk β -aktin promotörüne sahip rAAV2-CBSB-hRPE65 vektörü ile tedavi edilmiştir (NCT00481546).^{33,34} Üçüncü ayda görsel duyarlılıkta iyileşme bildirilmiş ve bu durum 12 aya kadar ciddi yan etki olmaksızın sürdürülmüştür. Ancak, görme keskinliğinde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiş ve bir hastada tedavi sonrası foveal inceltme meydana gelmiştir. Yaklaşık 6 yıl süren uzun dönem takipte ise, iyileşen görme alanlarında ve retinal duyarlılıkta, ayrıca fotoreseptör dış nükleer tabakanın incelmesinde ilerleyici azalma saptanmıştır.³⁵

Spark Therapeutics şirketi tarafından yapılan faz 1 doz artırma çalışmasında, 8-44 yaş arası 12 hastaya farklı dozlarda AAV2-hRPE65v2 subretinal enjeksiyon uygulanmış ve 2 yıl takip edilmiştir.^{36,37} Bu çalışmada tüm hastalarda görmede kalıcı iyileşme gözlenmiş; en belirgin iyileşme küçük çocuklarda olmuştur. Takip çalışmasında, önceki katılımcıların karşı gözlerine bir doz AAV2-hRPE65v2 enjekte edilmiş ve enjekte edilen gözlerde 30 günde başlayan iyileşme 3 yıl sürmüştür.²⁹

Gen tedavisinde önemli bir adım, Russel ve arkadaşları tarafından 2017 yılında, RPE-65 mutasyonu bulunan hastalarda voretigene neparvec (AAV2-hRPE65v2) üzerinde yürütülen, ışık duyarlılığı, görme keskinliği ve görme alanında iyileşme gösteren ilk faz III klinik çalışmadır.³⁸ Bu çalışma, Luxturna'nın (voretigene neparvec) Leber'in konjenital amorozisi (LCA) için gen terapisinde ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmasını sağlamıştır.

Gen tedavisi RP için en umut verici tedavi yaklaşımıdır, ancak iki önemli sınırlaması vardır. İlk olarak, RP'ni onlarca farklı genetik nedeninin bulunması, genetik olarak hedeflenmiş tedavinin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca, RP için gen güçlendirme stratejileri yalnızca sağlıklı fotoreseptörler mevcutsa etkili olmaktadır. Bu nedenle, maksimum terapötik etkiyi elde etmek için müdahalenin en erken dönemde yapılması gerekmektedir.

Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre tedavisinin amacı, retinal hücreler de dahil olmak üzere tüm insan hücrelerine farklılaşabilen kök

hücreleri vücuda yerleştirmektedir. Hücre temelli tedavi, retinal dokuyu etkili kök hücrelerle değiştirmeyi, işlev bozukluğu olan hücreleri trofik faktörler salgılayarak onarmayı ve yeni sinapslar oluşturarak iyileşmeyi amaçlar.³⁹ Bu tedavide kullanılan embriyonik kök hücrelerde etik sorunlar ve immün rejeksiyon riski, pluripotent kök hücrelerde ise malignite riski bulunmuş olup alternatif olarak kemik iliği kökenli mezenşimal hücre çalışmaları yapılmıştır.⁴⁰⁻⁴² Mezenşimal kök hücrelere ait çalışma örnekleri az sayıda ve takip süreleri henüz kısa olduğundan tedavi etkinliği ve yan etkiler açısından zamana ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Retinal Protezler

Nöronların bir elektrot aracılığıyla elektriksel yük uygulanmasıyla uyarılabileceği bilinmektedir. Retinitis pigmentosa gibi dejeneratif retinal hastalıklarda, fotoreseptör sayısında büyük azalma olur. Kalan fotoreseptörü olmayan hastaların tedavisi için retinal protez bir tedavi stratejisi olarak önerilmiştir.⁴³ Elektriksel cihazlar, kalan retinal hücrelerde nöral aktiviteyi indüklemek için kullanılabilir; ışık bilgisinin elektrik sinyallerine dönüştürülmesi görsel uyarı olarak yorumlanabilir.⁴⁴ Kronik retinal protezler, harici güç kaynağı olmadan ışıkla aktive edilen pasif uyarıcı veya uyarıları yazılımla kontrol edilebilen aktif uyarıcı cihazlardır. Bu cihazlar, elektrotların intraoküler konumuna göre epiretinal, subretinal ve süprakoroidal protezler olarak sınıflandırılır. Bugüne kadar yalnızca iki protez (argus II ve alpha-IMS) ticari olarak mevcut olup uzun dönem klinik çalışma sonuçları raporlanmıştır. Retinal protezlerde konjonktival erozyonlar, hipotoni, eksplantasyon ve retina dekolmanı gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir.⁴⁵

CRISPR/Cas9

Yukarıda belirtildiği gibi, gen tedavisi otozomal resesif ve X'e bağlı RP için fayda sunabilirken, otozomal dominant RP için daha az etkilidir. Bakteri veya arkelerden türetilen, kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrar (clustered regularly interspaced short palindromic repeat, CRISPR) ve Cas9'un ortak hareketine dayanan, bir DNA parçalama sistemi oluşturan yeni bir sistem araştırılmıştır. Cas9 nükleazı çift sarmallı DNA'yı bölgeye özgü bir şekilde böldüğünde, DNA onarım mekanizması aktive olur ve mutant DNA'yı normal dizi ile değiştirir.^{46,47} Bazı in vivo çalışmalar bu tür bir tedavinin etkinliğini test etmiş, başarılı sonuçlar elde etmiştir.⁴⁸ CRISPR/Cas9 yaklaşımı ile, aynı anda birden fazla geni hedeflemek mümkün olup hastalığın heterojenliği ile ilgili sorundan ortadan kalkmaktadır.

CRISPR-Cas9 sisteminin RP tedavisinde kullanılabilmesi için hâlâ bazı zorluklar bulunmaktadır. Cas9 ile rehber RNA'ya kıyasla adeno-ilişkili virüsün (AAV) taşıma

kapasitesi düşüktür. Bu durum, gen aktarımının verimsiz olması ve taşıma ile ilgili problemler oluşturulduğundan öncelikle taşıma sorunlarının çözülmesi gerekmektedir. Kalıtsal retinal distrofilere yönelik CRISPR/Cas9'un klinik kullanımı yaklaşırken, insan gen düzenlemesinin doğru şekilde uygulanması, düzenlenmesi ve yönetilmesine yönelik etik konular da dikkate alınmalıdır.

Optogenetik

Optogenetik, normalde ışığa duyarlı olmayan retinal hücreleri, genetik mühendislik yoluyla ışığa duyarlı hâle getirme tekniğidir.⁴⁹ Bu tedavi yönteminde fotoreseptörler bozulsa da RP'li hastalarda retina içinde bazı hücreler (bipolar hücreler veya gangliyon hücreleri gibi) hayatta kalır. Optogenetikte, bu hücrelere ışığa duyarlı proteinler (opsinler, örneğin channelrhodopsin-2) yerleştirilir. Bu proteinler genellikle AAV (adeno-associated virus) vektörleriyle genetik olarak hücre zarına entegre edilir ve sonuçta bu hücreler ışıkla uyarılabilir hâle gelerek beyne görsel sinyaller gönderebilir. Hastalar özel bir gözlük (görüntüyü uygun dalga boyuna çeviren) yardımıyla bu hücreleri ışıkla uyararak temel düzeyde görsel algı kazanabilir. Optogenetik, günümüzde retinitis pigmentosa tedavisinde henüz erken faz klinik çalışmalarda kullanılan, doğal ışıkla çalışan, hayatta kalan retinal hücreleri hedef alan ve potansiyel olarak kalıcı fayda sağlayabilen bir yöntem olsa da, düşük ışık hassasiyeti, özel ekipman ihtiyacı ve olası bağışıklık tepkileri gibi sınırlamaları vardır.

Otozomal Dominant Retinitis Pigmentozada Genetik Tedaviler

Otozomal dominant RP, tüm RP vakalarının yaklaşık %25'ini temsil eder. Otozomal dominant RP resesif olanlara göre daha seyrek görülür, genellikle daha hafif seyirlidir ve daha ileri yaşta ortaya çıkar. RHO, RP1 ve PRPF31 gibi sık görülen adRP genlerinde sıklıkla görülen "gain-of-function" (işlev kazancı) ve "dominant negatif" etkili etiyolojilerde sadece sağlam geni eklemek (geleneksel gen tedavisi) yetersiz kalır. Bu durumlar için daha yaratıcı, yeni yaklaşımlar gerekli hale gelmiş, yakın zamanda otozomal dominant hastalıklar da hedef alınmaya başlanmıştır.⁵⁰ Şu anda araştırılmakta olan bazı stratejiler arasında çinko parmak proteinleri (zinc fingers), RNA girişimi (RNA interference), antisens oligonükleotid (AON) ve CRISPR/Cas ile gen düzenleme yer almaktadır.

Çinko parmak proteinleri, DNA üzerinde belirli bir diziyeye bağlanabilen ve genetik materyalde değişiklik yapabilen sentetik gen düzenleyici proteinlerdir. Genellikle bir DNA kesici (örneğin FokI nükleaz) ile birleştirilerek çalışılır ve bu teknolojiye Zinc Finger Nucleases (ZFNs) denir.

RNA interference (RNAi) terapisi, hastalığa neden olan mutant genin ifadesini (mRNA düzeyinde) azaltarak veya susturarak çalışan bir gen susturma (gene silencing) yöntemidir. RNA interferans, hücre içindeki belirli bir mRNA molekülünü hedef alıp yıkararak, onun protein üretmesini engelleyen doğal bir mekanizmadır.

Antisense oligonükleotidler, belirli bir mRNA dizisine bağlanmak üzere tasarlanmış, genellikle 15-25 baz uzunluğunda, sentetik DNA veya RNA parçacıklarıdır. Bu bağlanma sonucunda mRNA'nın protein üretimi engellenir, mRNA parçalanabilir veya alternatif splicing yönlendirilebilir.

Kaynaklar

1. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-186. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.03.005
2. Fiorentino A, Yu J, Arno G, et al. Novel homozygous splicing mutations in *ARL2BP* cause autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Mol Vis.* 2018;24:603-612.
3. Dryja TP, Hahn LB, Kajiwarra K, Berson EL. Dominant and digenic mutations in the peripherin/RDS and ROM1 genes in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(10):1972-1982
4. Kajiwarra K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science.* 1994;264(5165):1604-1608. doi:10.1126/science.8202715
5. Goldberg AF, Molday RS. Defective subunit assembly underlies a digenic form of retinitis pigmentosa linked to mutations in peripherin/rds and rom-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(24):13726-13730. doi:10.1073/pnas.93.24.13726
6. Malka S, Biswas P, Berry AM, et al. Substitution of a single non-coding nucleotide upstream of TMEM216 causes non-syndromic retinitis pigmentosa and is associated with reduced TMEM216 expression. *Am J Hum Genet.* 2024;111(9):2012-2030. doi:10.1016/j.ajhg.2024.07.020
7. Tatour Y, Ben-Yosef T. Syndromic inherited retinal diseases: genetic, clinical and diagnostic aspects. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(10):779. doi:10.3390/diagnostics10100779
8. Skjeldal OH, Stokke O, Refsum S, Norseth J, Petit H. Clinical and biochemical heterogeneity in conditions with phytanic acid accumulation. *J Neurol Sci.* 1987;77(1):87-96. doi:10.1016/0022-510x(87)90209-7
9. Chen HY, Welby E, Li T, Swaroop A. Retinal disease in ciliopathies: Recent advances with a focus on stem cell-based therapies. *Transl Sci Rare Dis.* 2019;4(1-2):97-115. doi:10.3233/TRD-190038
10. Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res.* 2018;63:107-131. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.10.004
11. Bravo-Gil N, González-Del Pozo M, Martín-Sánchez M, et al. Unravelling the genetic basis of simplex retinitis pigmentosa cases. *Sci Rep.* 2017;7:41937. doi:10.1038/srep41937
12. Méjécase C, Malka S, Guan Z, Slater A, Arno G, Moosajee M. Practical guide to genetic screening for inherited eye diseases. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2515841420954592. doi:10.1177/2515841420954592
13. Chang GQ, Hao Y, Wong F. Apoptosis: final common pathway of photoreceptor death in rd, rds, and rhodopsin mutant mice. *Neuron.* 1993;11(4):595-605. doi:10.1016/0896-6273(93)90072-y
14. Tso MO, Zhang C, Abler AS, et al. Apoptosis leads to photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy of RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2693-2699.
15. Sahel JA, Roska B. Gene therapy for blindness. *Annu Rev Neurosci.* 2013;36:467-488. doi:10.1146/annurev-neuro-062012-170304
16. Birch DG, Bennett LD, Duncan JL, Weleber RG, Pennesi ME. Long-term follow-up of patients with retinitis pigmentosa receiving intraocular ciliary neurotrophic factor implants. *Am J Ophthalmol.* 2016;170:10-14. doi:10.1016/j.ajo.2016.07.013
17. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014;43:17-75. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
18. Doonan F, O'Driscoll C, Kenna P, Cotter TG. Enhancing survival of photoreceptor cells in vivo using the synthetic progestin Norgestrel. *J Neurochem.* 2011;118(5):915-927. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07354.x
19. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):761-772. doi:10.1001/archophth.1993.01090060049022
20. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(9):1306-1314. doi:10.1001/archophth.122.9.1306
21. Berson EL, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Gaudio AR, Sandberg MA. Association of vitamin A supplementation with disease course in children with retinitis pigmentosa. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(5):490-495. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.0590
22. Scott PA, Kaplan HJ, McCall MA. Prenatal exposure to curcumin protects rod photoreceptors in a transgenic Pro23His swine model of retinitis pigmentosa. *Transl Vis Sci Technol.* 2015;4(5):5. doi:10.1167/tvst.4.5.5
23. Wang K, Xiao J, Peng B, et al. Retinal structure and function preservation by polysaccharides of wolfberry in a mouse model of retinal degeneration. *Sci Rep.* 2014;4:7601. doi:10.1038/srep07601
24. Miranda M, Arnal E, Ahuja S, et al. Antioxidants rescue photoreceptors in rd1 mice: Relationship with thiol metabolism. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(2):216-222. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.042
25. Adackapara CA, Sunness JS, Dibernardo CW, Melia BM, Dagnelie G. Prevalence of cystoid macular edema and stability in oct retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48-week lutein trial. *Retina.* 2008;28(1):103-110. doi:10.1097/IAE.0b013e31809862aa
26. Grover S, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):850-858. doi:10.1016/j.ajo.2005.12.030
27. Aguirre GD. Concepts and strategies in retinal gene therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(12):5399-5411. doi:10.1167/iovs.17-22978
28. Trapani I, Puppo A, Auricchio A. Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies. *Prog Retin Eye Res.* 2014;43:108-128. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.08.001
29. Bennett J. Taking stock of retinal gene therapy: looking back and moving forward. *Mol Ther.* 2017;25(5):1076-1094. doi:10.1016/j.jymthe.2017.03.008
30. Cideciyan AV. Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations and its treatment with gene therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(5):398-427. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.04.002

31. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008; 358(21):2231-2239. doi:10.1056/NEJMoa0802268
32. Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2015; 372(20):1887-1897. doi:10.1056/NEJMoa1414221
33. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther*. 2008;19(10):979-990. doi:10.1089/hum.2008.107
34. Jacobson SG, Acland GM, Aguirre GD, et al. Safety of recombinant adeno-associated virus type 2-RPE65 vector delivered by ocular subretinal injection. *Mol Ther*. 2006;13(6):1074-1084. doi:10.1016/j.ymthe.2006.03.005
35. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1920-1926. doi:10.1056/NEJMoa1412965
36. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008; 358(21):2240-2248. doi:10.1056/NEJMoa0802315
37. Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009;374(9701):1597-1605. doi:10.1016/S0140-6736(09)61836-5
38. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
39. He Y, Zhang Y, Liu X, et al. Recent advances of stem cell therapy for retinitis pigmentosa. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):14456-14474. doi:10.3390/ijms150814456
40. Tuekprakhon A, Sangkitporn S, Trinavarat A, et al. Intravitreal autologous mesenchymal stem cell transplantation: a non-randomized phase I clinical trial in patients with retinitis pigmentosa. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):52. doi:10.1186/s13287-020-02122-7
41. Kahraman NS, Oner A. Umbilical cord derived mesenchymal stem cell implantation in retinitis pigmentosa: a 6-month follow-up results of a phase 3 trial. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(9):1423-1429. doi:10.18240/ijo.2020.09.14
42. Özkan B, Yılmaz Tuğın B, Hemşinlioğlu C, Sır Karakuş G, Şahin Ö, Ovalı E. Suprachoroidal spheroidal mesenchymal stem cell implantation in retinitis pigmentosa: clinical results of 6 months follow-up. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):252. doi:10.1186/s13287-023-03489-z
43. Yanai D, Weiland JD, Mahadevappa M, Greenberg RJ, Fine I, Humayun MS. Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):820-827. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.027
44. Weiland JD, Humayun MS. Retinal prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014;61(5):1412-1424. doi:10.1109/TBME.2014.2314733
45. Stanga PE, Tsamis E, Siso-Fuertes I, et al. Electronic retinal prosthesis for severe loss of vision in geographic atrophy in age-related macular degeneration: first-in-human use. *Eur J Ophthalmol*. 2021; 31(3):920-931. doi:10.1177/11206721211000680
46. Cox DB, Platt RJ, Zhang F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nat Med*. 2015;21(2):121-131. doi:10.1038/nm.3793
47. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-821. doi:10.1126/science.1225829
48. Gumerson JD, Alsufyani A, Yu W, et al. Restoration of RPGR expression in vivo using CRISPR/Cas9 gene editing. *Gene Ther*. 2022; 29(1-2):81-93. doi:10.1038/s41434-021-00258-6
49. Duebel J, Marazova K, Sahel JA. Optogenetics. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(3):226-232. doi:10.1097/ICU.0000000000000140
50. Daich Varela M, Georgiadis A, Michaelides M. Genetic treatment for autosomal dominant inherited retinal dystrophies: approaches, challenges and targeted genotypes. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(9):1223-1230. doi:10.1136/bjo-2022-321903



Uzm. Dr. Aysel ÜNAL

2012 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra 2013-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıbbi genetik bölümünde uzmanlık eğitimi yaptı. 2018-2023 yılları arasında Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yaptı. 2023'ten sonra Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapmaya başlamış ve halen bu hastanede çalışmaktadır.