

Kon-Rod Distrofisi: Oküler Genetik Çalışmalar**Cone-Rod Dystrophy: Ocular Genetic Studies**¹Melike ŞENSOY / ORCID No: 0000-0002-8273-3851²Eyüpcan ŞENSOY / ORCID No: 0000-0002-4401-8435³Mehmet ÇITIRIK / ORCID No: 0000-0002-0558-5576¹Arş. Gör., Ankara Etik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Uzm. Dr., Ankara Etik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye³Prof. Dr., Ankara Etik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 10/07/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0524**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Varlık Mahallesi, Halil Sezai Erkut Caddesi Yenimahalle / ANKARA**Tel./Phone:** +903127970000 **E-posta/E-mail:** melikevanlioglu1996@gmail.com**ÖZ**

Kon/Kon-Rod distrofisi (KD/KRD) kon hücrelerinde baskın tutulum ile karakterize hastalığın ilerleyen aşamalarında rod tutulumu (KRD grubunda) ile kendini gösteren nadir kalıtsal bir retinal hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu olgularda etkenim sıklıkla ilk on yılda ortaya çıkmakta ve hastalarda semptomlar sıklıkla kon fonksiyonları ile ilişkili olarak santral görmede azalma, renkli görme bozukluğu ve fotofobi ile olmaktadır. Ayrıca bu olgularda ilerleyen dönemlerdeki rod tutulumu ile ilişkili gece görmede bozukluk da ortaya çıkabilmekte ve bu durum hastalığın ayırıcı tanısında çeşitli zorluklara neden olabilmektedir. Hastalığın meydana gelmesinde 30'dan fazla gen sorumlu tutulmakla beraber birlikte hala önemli bir popülasyonda genetik zemin ve klinik prezantasyon ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu genetik heterojenitenin varlığı hastalığın tanı ve tedavisinde önemli bir hız kısıtlayıcı basamak olarak var olmaya devam etmekte ve hasta bazı tedavinin gerekliliğini de gözler önüne sermektedir. Kanıtlanmış bir tedavinin hala yokluğu, bu olgularda yaşam kalitesini ve görsel kabiliyetini daha verimli kullanabilmek için oftalmolojinin çeşitli alanları ile multidisipliner yaklaşımın gerekliliğini tekrar ortaya koymakta ve bu süreçte hastalara görsel yardım amacı ile bu tedavi basamağın atlanılmaması kritik önem taşımaktadır. Bu derlemede KD/KRD'nin klinik özellikleri, genetik temelleri, tanı yöntemleri, var olan ve gelişmesi beklenen tedavi stratejileri özetlenerek sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Genetik heterojenite, genetik tedavi yaklaşımları, kalıtsal retinal hastalıklar, kon distrofisi, kon-rod distrofisi, multidisipliner uygulamalar

Abstract

Cone/Cone-Rod dystrophy (CD/CRD) constitutes a group of rare inherited retinal disorders characterized by predominant cone cell involvement, with subsequent rod cell degeneration in the later stages of the disease (in the CRD subgroup). In most cases, symptoms manifest within the first decade of life, typically presenting as central vision loss, color vision impairment, and photophobia-findings associated with cone dysfunction. Additionally, night blindness related to rod involvement may emerge in the later stages, which can complicate the differential diagnosis. Although more than 30 genes have been implicated in the pathogenesis of the disease, the correlation between genetic background and clinical presentation remains unclear in a significant portion of patients. This genetic heterogeneity continues to pose a major challenge in both diagnosis and treatment and highlights the necessity for individualized therapeutic approaches. The fact that there is still no proven treatment reiterates the necessity of a multidisciplinary approach with various fields of ophthalmology to use the quality of life and visual ability more efficiently in these cases, and it is of critical importance not to skip this treatment step for visual aid to the patients in this process. This review aims to summarize and present the clinical features, genetic basis, diagnostic methods, existing and expected treatment strategies of CD/CRD.

Keywords: Cone dystrophy, cone-rod dystrophy, genetic heterogeneity, genetic treatment approaches, inherited retinal diseases, multidisciplinary applications

Giriş

Kalıtsal retinal hastalıkları çok çeşitli klinik ve genetik altyapıya sahip çok geniş bir hastalık spektrumunu temsil etmektedir. Bu olgularda çeşitli genetik heterojenite ile birlikte çok çeşitli fenotipik heterojenite de izlenmekte ve bir gendeki farklı mutasyonlar çok çeşitli fenotipik değişikliklerin ortaya çıkmasına sebep olabilirken farklı genlerde meydana gelebilen mutasyonlarda benzer fenotipik değişiklikler meydana getirebilmektedir.¹⁻³

Kon/Kon-Rod distrofileri (KD/KRD) sıklıkla konların daha baskın olarak etkilendiği fotoreseptör dejenerasyon spektrumunda yer alan ve sıklıkla genç yaşlarda başlayan kalıtsal retinal hastalıklarının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Bu hastalık grubu çok çeşitli prezantasyonlarla karşımıza gelebilmek ve hastalığın progresyonu altta yatan genetik değişikliklere göre çok çeşitli düzeylerde farklılık gösterebilmektedir. Son yıllarda yaygın hale gelen ve çok çeşitli gelişimler gösteren genetik yenilikler bu olgulardaki altta yatan mutasyonları tespit etmeyi mümkün hale getirmiş ve hastalığın patogenezi ile ilgili çok çeşitli yeni bilgiye ulaşılabilmesinde aracılık etmiştir.⁴

Bu derlemenin amacı KD/KRD olgularının klinik özellikleri, genetik nedenleri, tanı yöntemlerini ve güncel genetik araştırmalarını kapsamlı bir şekilde ele alarak oküler genetik alanındaki güncel bilgileri derlemek ve gelecek tedavi yaklaşımları ile ilgili bilgi vermektir.

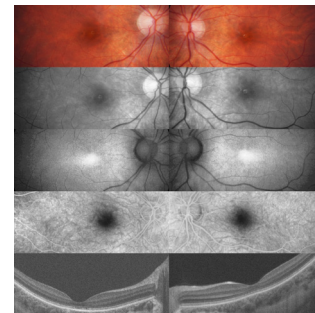
Kon/Kon-Rod Distrofisi Epidemiyoloji, Klinik Spektrum ve Multimodal Görüntüleme Özellikleri

Kon/Kon-Rod distrofisi (KD/KRD) esas olarak kon fonksiyonundaki bozukluk ile prezante olan çok çeşitli genetik bozukluklar sonucunda ortaya çıkabilen kompleks bir nadir kalıtsal retinal hastalık örneğidir. Bu olgular sıklıkla hayatın ilk on yılında semptomatik hale gelmekte ve okul çağındaki çocuklarda görülen legal körlüğün en önemli sebeplerinden birini oluşturmaktadır.¹ Yaklaşık olarak insidansının 20 bin ile 100 bin de bir arasında değiştiği düşünülen KRD'nin Avrupa'daki prevalansının ise yaklaşık olarak 40 binde bir olduğu düşünülmektedir.¹

Bu olgularda karakteristik kon fonksiyonlarında belirgin bozukluk; hastalarda santral görmeye azalma, renkli görmeye problem ve fotofobi gibi şikayetlerin oluşmasına sebebiyet vermekte daha sonra rodlardaki progresif kayba bağlı gece görme bozukluğu gibi çeşitli şikayetler de bu tablolara eklenmektedir.⁴ Bu hastalarda muayene bulguları da çok çeşitli prezantasyonlarda karşımıza çıkabilmekte, hastalarda normal fundus görünümü izlenebilmekle

beraber boğa gözü görünümü (bull's eye) ve hatta periferik pigmenter değişikliklerin eşlik edebildiği ciddi maküler atrofi tabloları ile prezante olabilmektedir.^{3,4} Bu olgularda görme keskinliğinde ki azalmada etkilenim şiddetine göre değişiklikler gösterebilmekte, olguların final görme keskinlikleri 20/200 ile parmak sayma düzeyi arasında değişebilen geniş bir aralıkta karşımıza çıkabilmektedir.⁵

Fundus otofloresans (FOF) görüntülemeye bu olgularda çeşitli bölgelerde hipootofloresans ve hiperotofloresans alanlar görülebilmektedir. Retina pigment epitelinde atrofinin izlendiği alanlar özellikle hipootofloresans olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca bu olgularda anormal FOF görünümü ile hastalığın ciddiyeti arasında önemli düzeyde ilişki izlendiği ve otofloresanstaki azalma ile semptom süresinin de arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir. Bu bulgular ayrıca elektoretinografi (ERG) bulguları ile de korelasyon göstermektedir.⁶⁻¹⁰ Optik koherens tomografi (OKT), bu olgularda hastalığın progresyonu ile ilgili takiplerde kullanılan bir diğer önemli görüntüleme modalitesidir. Hastalığın erken evrelerinde interdiyasyon zonunda bozukluklar izlenebilmekte, daha sonra bu bulguları elipsoid zonda bozulmalar ve RPE atrofisinin de eşlik ettiği retina dış katlarda atrofiler takip edilebilmektedir.¹⁰⁻¹³ Fundus floresin anjiyografi (FFA)'de de farklı prezantasyonlarla karşımıza gelebilen bu hastalık grubunda karanlık (dark) koroid görünümü izlenebilmekte özellikle X'bağlı genetik geçiş gösteren olgularda ise "tapetal like sheen" görünümü izlenebilmektedir.^{14,15} Gen bazında multimodal görüntüleme bulgularına örnek vermek gerekirse X'e bağlı RPGR ilişkili retinopati de fundus muayenesinde tapetal like sheen görünümü, FOF'ta makula atrofisi ve bunu çevleyen hiperfloresans halka ve OKT de dış retinal katlarda atrofi veya daha genç olgularda elipsoid zonda inkomplet atrofi izlenebildiği belirtilmektedir.¹⁶ CNGA3 ve CNGB3 mutasyonu olan olgularda ise OKT de korunmuş elipsoid zondan, elipsodi zonda bozulma, dış liminan membranda bozulma hatta yaygın dış katlarda retina pigment epitelini içerecek düzeyde atrofilerin izlenebildiği, FOF'ta hiperfloresans halkanın eşlik ettiği hipofloresans atrofi alanları izlenebileceği belirtilmektedir.^{17,18} Şekil'de KD olan bir olgu multimodal görüntüleri ile sunulmuştur.



Şekil 1: Kon distrofisi olan olgu multimodal görüntüleri ile sunulmaktadır

Kon-Rod distrofisi olgularında tanı için altın test ISCHEV standartlarına uygun çekilmiş tam alan ERG'dir. Bu test asemptomatik olan olgularda dahi bozuk izlenmekte ve hastaların tanısında önemli katkılar sunmaktadır. Bu olgularda en erken ERG bulgusu olarak 30-Hz flicker yanıtında gecikmiş implisit zamanı karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın ilerleyen progresyonlarında bu değişikliğe ek olarak 30-Hz flicker amplitüdünde azalma ve fotopik ERG'de a ve b dalga amplitüplerinde azalma izlenebilmektedir. Skotopik fonksiyonlar ise her ne kadar hastalığın erken evrelerinde korunmuş olsa da rod etkilenimlerinin meydana gelmesiyle bu fonksiyonlarda da kayıp görülebilmektedir.^{4,19,20} Ayrıca multifokal ERG de bu olgularda santral retinanın fonksiyonlarını değerlendirmede önemli bir test olarak öne çıkmaktadır.⁴

Kon/Kon-Rod Distrofilerinde Moleküler Genetik

Kon/Kon-Rod distrofisi genetik olarak oldukça heterojen bir kalıtsal retinal hastalık grubunu oluşturmaktadır. KD/KRD ile ilişkili şu an için 30'dan fazla gen tanımlanmış olsa da bunun aslında daha yüksek düzeylerde olduğu ve hala tanımlanmamış birçok genin bu hastalık spektrumunun oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.²¹ Bu hastalıkların kalıtımında mendeliyen kalıtımın her üç tipi olan otozomal dominant, otozomal resesif ve X ilişkili kalıtım paternleri izlenebilmektedir. KRD'lerinde en yaygın genetik geçiş şekli otozomal resesif (yaklaşık %60 ile %70) patern olmakla beraber bunu otozomal dominant (yaklaşık %20 ile %30) ve X'e bağlı geçiş (yaklaşık %5) paternleri izlemektedir.⁵

Kon-Rod Distrofi ile ilişkili genler, fotoreseptörlerin uygun bir şekilde işlev görebilmesi ile ilişkili çok çeşitli proteinleri kodlayan çok geniş bir yelpazeden oluşmaktadır. Bu proteinlerin fotoreseptör hücre işlevlerinde fototransdüksiyon (GUCA1A, GUCYD2, PDE6H, CNGB3 ve PRPH2), morfogenezis (CDHR1, PRPH2 ve PROM), nörotransmitter salınımı (UNC119, RIMS ve HRG4) ve intraflagellar transport (RPGR, RAB28) gibi görsel işlemede önemli olan proteinleri etkilemekte ve görsel kaskatın sekteye uğramasına sebep olmaktadır.^{20,22-28} Genetik zeminin bu denli heterojen bir yapıdan oluşması ve klinik tablonun değişkenliği göz önüne alındığında ayrıca aynı genetik bozukluğun farklı fenotipik bulgular ile prezante olabileceği de düşünüldüğünde hastaların tanısal süreçlerinde hem de uygulanacak tedavi prosedürlerinin seçilmesinde dikkatli bir yaklaşım izlenmesi ve hasta temelli bireysel yaklaşımların uygulanması bu grupta elzem hale gelmektedir.⁵

Kon-Rod distrofisi olduğu belirlenen olgularda hala günümüzde tam olarak genetik analiz gerçekleştirilememektedir. Güncel geniş kohortlarda yapılan gen analizlerinde bu olguların yaklaşık %56'si

ile %74'ü arasında genetik varyantların tespit edildiği, büyük bir hasta popülasyonunda ise bilinen genlerin etken olarak tespit edilemediği izlenmektedir. Bu durum da hala gelecek çalışmalara ve gen analiz ve etkileşimlerinin incelenmesi konusundaki bariz eksiklik ve ihtiyacı gözler önüne sermektedir. Bu olgularda en sık tespit edilen genetik varyant otozomal resesif kalıtım gösteren ABCA4 genindeki mutasyon olmakla beraber, otozomal dominant kalıtım gösteren GUCY2D ve X ilişkili kalıtım gösteren RPGR gen mutasyonları da sık karşılaşılan belirlenebilen genleri oluşturmaktadır.^{2,20,21,29,30} KD/KRD'ye sebep olan çeşitli genler ve kalıtım paternleri Tablo'da özetlenmiştir.

Tablo: Kon/Kon-Rod Distrofisi ile ilişkili gen mutasyonları ve kalıtım şekilleri

Kalıtım şekilleri	Tanımlanan genler
Otozomal resesif kalıtım	ABCA4, ADAM9, ATF6, C8orf37, C21orf2, CDHR1, CACNA2D4, CERKL, CEP78, CNGA3, CNGB3, GNAT2, CNM4, IFT81, KCNV2, PDE6H, PDE6C, POC1B, RAB28, RAX2, RDH5, TTLL5, RPGRIP1
Otozomal dominant kalıtım	CRX, AIPL1, GUCA1A, GUCY2D, PITPNM3, PROM1, RIMS1, PRPH2, UNC119, SEMA4A
X-ilişkili kalıtım	CACNA1F, RPGR

Kon/Kon-Rod Distrofi Olan Olgularda Genetik Analiz

Kon/Kon-Rod distrofisinin moleküler tanısı hastalığın heterojen yapısı göz önüne alındığında klinik tanıdan daha karmaşık hale gelmekte, ayrıca bu olgularının optimum şartlarda değerlendirilip uygun yönetimini sağlanabilmesi için elzem bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Doğru genetik analiz, doğru genetik danışmanlık için önemli bir konunun olmasının yanında yeni gelişen tedavi yaklaşımlarında hangi grup hastaların faydalı olabileceğini erken aşamada bilmek de diğer önemli bir hususu oluşturmaktadır. Her ne kadar çok çeşitli gen heterojenitesi bu olguların tanısını zorlaştırmada önemli bir dezavantajı oluştursa da güncel gen analizi yöntemlerinden biri olan Yeni nesil dizileme yönteminin geliştirilip yaygınlaştırılması ile moleküler tanılamada önemli bir düzeyde ilerleme kaydetmiş, hastalıkların tanılama hızı ve verimliliğinde önemli artışlar meydana gelmiştir.^{2,31,32} Bu tanılama verimliliğinin arttığı önemli bir grup hastalıkta kalıtsal retina hastalıklarıdır. Yeni nesil dizileme yönteminin bu olguları tespit etmedeki kolaylık ve başarısı güncel birçok çalışma ile de desteklenmiştir.^{33,34} Bu ve bunlar gibi test yöntemlerinin gelişimleri devam ettikçe, yeni genetik yapıların tanımlanması ve retinal değişikliklerin arasındaki ilişkinin keşfedilmesiyle bilinmeyen KRD sebepleri de ortaya çıkacak ayrıca bu uygulamaların maliyetleri düştükçe ve klinik uygulamalar yaygınlaştıkça erken tanı ile buna uygun genetik tedavi yaklaşımları da daha çok gündeme gelecektir.

Kon/Kon-Rod Distrofilerinde Güncel Tedavi Modaliteleri ve Gelecekte Var Olması Beklenen Tedavi Yaklaşımları

Şu an için hala KD/KRD olgularında progresyonu engelleyen ya da kaybedilmiş görsel aktiviteyi geri kazandıran kanıtlanmış bir tedavi modalitesi yoktur. Yaşam şeklinde değişiklik ve yaşam kalitesini artırıcı küçük ama önemli non-girişimsel işlemler gerçekleştirilebilmektedir. Bu olgularda hastanın klinik profilinin belirlenmesi ayrıca ek olarak nörolojik, psikiyatrik veya gelişimsel problemlerin analiz edilmesi çok önemlidir. Tüm bunlarla beraber görsel işlevin doğru analiz edilmesi diğer önemli bir basamaktır. Var olan görsel işlevin doğru analizi ve etkili kullanımının gerçekleştirilebilmesi için çeşitli yöntemlerle pekiştirilmesi önem arz etmektedir. Yaşa uygun gerçekleştirilen rehabilitasyon ve/veya habilitasyon uygulamaları hastaların görsel işlevlerinin daha etkin kullanılmasında önemli bir aracı olarak karşımıza çıkacaktır. Her çocuk için bireyselleştirilmiş bu uygulamalar hayatın her yerinde uygulamalı ve pekiştirilmelidir. Görsel işlevi artırmak için bu olgularda refraktif hatanın düzeltilmesi, fotofobiyi engellemek için çeşitli özelliklerde gözlük ve kontak lensin kullanımını ve az görmeye yardımcı modalitelerinin (seslik kitaplar, ekran okuyucular, büyüteçler vb.) tavsiye edilmesi gibi olan görsel kabiliyeti daha aktif ve verimli kullanmak ve semptomları hafiflemek için çeşitli tedavi yaklaşımları bu uygulamalara örnek olarak gösterilebilir.^{20,35} Tüm bu multidisipliner yaklaşımlar hastaların rehabilite edilmesinde kritik rol üstlenmekte hastaların kendi benlikleri ile bütünleşip yaşam kalitesinin arttırılmasında ve var olan rezervi etkin kullanımının sağlanmasında önemli bir basamak haline gelmektedir.³⁶ Bu olgularda altta yatan patogeneze bağlı olarak çeşitli diyet kısıtlamaları da uygulanabilen diğer yöntemlerdir (ABCA4 ilişkili KRD olgularında A vitamin kısıtlı diyet gibi).³⁷ Tüm bu yaklaşımların yanında son zamanlarda güncel gen tedavi yöntemleri de gündeme gelmektedir. Gen terapi uygulamaları gen replasmanı, gen düzenleme, gen susturma gibi bir veya daha fazla gene etki ederek anormal genlerin etkinleşmesini engellemekte ve hücrenin aktivitenin doğru bir şekilde ilerlemesi için genetik zemin hazırlamaktadır. Bu gen tedavileri ile son zamanlarda görsel sonuçlarda yüz güldürücü gelişmelerden bahsedilmektedir. PRPH2, ABCA4, RPGR, GUCA1A genlerinde hayvan çalışmalarında fotoreseptör hücrelerinde sağ kalımda artışın sağlandığı ifade edilmektedir. İnsanlarda ise gen replasman tedavileri ABCA4, RPGR, CNGA3 ve CNGB3 mutasyonları ile ilişkili retinal distrofilerde halen devam etmekte, sonuçları kullanılabilirliği ve fayda sağlama kalıcılığı/süresi ile ilgili sonuçları günümüzde bilinmezliğini hala korumaktadır.³⁸⁻⁴² ABCA4 mutasyonu için gen

tedavisi yapılan ve bu tedavinin güvenilirlik ve başarısının incelendiği faz 1/2a çalışmasında uygulamanın güvenilirlik açısından bir probleme neden olmadığını fakat tedavi başarısı ile ilgili çok net yüz güldürücü sonuçlara ulaşılmadığı, gelecek takip ve devam eden çalışmalara olan ihtiyacın varlığı ifade edilmektedir.⁴³ RPGR mutasyonu için gen tedavisi yapılan ve bu tedavinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir başka Faz1/2 çalışmasında ise uygulamanın güvenilir olduğu ve işlevsel görme kazanımı sağlanabildiği, daha ileri araştırmalar ile bu başarının devamlılığının test edilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır.⁴⁴ CNGA3 gen ilişkili akromatopsi olgularında AAV vektörü ile subretinal gen terapi uygulanan olgularda hem görsel iyileşme hem de kontrast sensitivitede düzelme olduğu belirtilmektedir. Ayrıca uygulamanın güvenilir olduğu da vurgulanmıştır.⁴⁵ CNGB3 ilişkili akromatopsi de AAV vektörü kullanılan diğer bir gen terapi örneğidir. CNGB3 ilişkili akromatopsisi olan olgularda AAV vektörünün güvenilirliği ve etkisi Faz 1/2 çalışmasında test edilmiş ve bu olgularda uygulamanın güvenilir ve bazı bulgularda (yaşam kalitesi artışı, renkli görmede iyileşme gibi) düzelme izlendiği fakat bu araştırmaların devam eden araştırmalar ile desteklenmesi gerektiği ifade edilmiştir.⁴⁶ Her ne kadar beklentiler yüksek olmakla birlikte şu anki konjonktürde bu tedavi yöntemlerinin daha etkin ve geliştirilmesi gerekliliği tüm bu çalışmalardan ortaya çıkan önemli bir sonuç olmuştur.^{43,44,47}

Kon/Kon-Rod Distrofi Olgularının Tanı ve Tedavideki Zorluklar ve Gelecek Beklentiler

Kon/Kon-Rod distrofisindeki genetik heterojenite ve hala önemli düzeydeki genetik bilinmezlik hastalarda tanıdan tedaviye kadar birçok aşamada zorluklara sebep olmakta, hastalığın tanınal doğruluğunu ve tedavi hedeflerini zorlaştırmaktadır. Bir de bu durumu aynı genin farklı fenotiplerle ortaya çıkması veya farklı genlerin aynı fenotipik bulgularla ortaya çıkması eklendiğinde işler daha karmaşık hale gelmekte ve tanı-tedavi yaklaşım zincirini bozabilmektedir. Tedavi prosedürleri incelendiğinde ise hale önemli güvenilirlik problemlerinin olması, gen ve etkileşimlerinin tedavide bireyselleştirilmiş yaklaşımla yapılması gerekliliği ve gen tedavilerinde transfer ve işleme aşamalarındaki prosedürlerde çeşitli düzeylerdeki karışıklıklar ve kompleks basamaklar ile bunların hala yeterince test edilmemiş olması bu uygulamalara yaklaşımlarda hala önemli bir hız kısıtlayıcı basamak olarak görülmektedir. Gelecek yaklaşımlarda hastalara uygulanacak tedavi yaklaşımlarının birleştirilmesi, gen analiz yöntemlerinin geliştirilmesi, çeşitli güvenilirlik endişelerinin test edilmesi ile bu problemlerin ortadan kalması ve hasta temelli yaşam değişiklikleri ve genetik tedavi modaliteleri ile birlikte tedavi başarılarının arttırılacağı

ve görsel prognozu iyileştirmede büyük katkı sağlayacağı düşünülmektedir.^{4,20}

Son yıllarda kök hücre sistemlerinde önemli gelişmeler yaşanmakta; bu hücrelerin göze enjeksiyonu ve retinal hücrelere farklılaşma potansiyelleri üzerinde yoğun şekilde durulmaktadır. CRISPR/Cas9 sisteminin kök hücrelerle birlikte kullanılması, patojenik genlerin tanınması ve onarımı açısından yeni bir umut sunmaktadır. Bu teknoloji sayesinde anormal gen ürünleri düzeltilmekte, hastanın kendi kök hücreleri sağlıklı bir yapıya kavuşturulmakta ve bu hücrelerden sağlıklı retinal hücrelere farklılaşma sağlanmaktadır. Bu sistem, heterojen yapıya sahip bu hastalık grubunda kişiye özel gen tedavilerinin uygulanmasına olanak tanımakta, aynı zamanda hastanın kendi hücrelerinin kullanılması sayesinde immün yanıt en aza indirilmektedir. Her ne kadar son derece umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilse de bu uygulamaların klinik kullanıma geçebilmesi için ileri düzeyde ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.^{27,48,49}

Sonuç

Kon/Kon-Rod distrofisi özellikle santral görmenin en önde etkilendiği sıklıkla progresif kalıtsal bir retinal hastalık grubudur. Nadir izlenmekle birlikte çocukluk çağıdaki önemli körlük sebeplerinden biri olması bu hastalığın önemini ve önlenmesinin gerekliliğini gözler önüne sermektedir. Çok çeşitli genetik varyasyonun bu tabloya sebep olması ve daha birçok bilinmezliği de beraberinde getirmesi bu olgulardaki tanı ve tedavi modalitelerini sınırlamakta, hastalığın progresyonunun engellenmesinde önemli bir kısıtlayıcı olmaktadır. Gelecekte artan genetik tanılama metotlarındaki gelişmeler ve bu tabloya neden olacak gen ve etkileşimlerinin bilinmesi hastalarda kişi bazlı tedavinin yaklaşımlarının denenmesinde ve tedaviye cevabın artırılmasında umut verici sonuçlar doğuracaktır. Bu aşamaya kadar hastaların yaşam kalitesini artırmak için nöroloji, psikiyatri, az görme ve rehabilitasyon birimi ve ayrıca genetik bilimi ile yakın ilişkiler kurulması; güncel yaklaşımların erkenden öğrenilip bu olgularda kullanılması hastaların tedaviye ulaşması ve yaşam kalitesinin artırılması için önemli bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999–2000 with 2009–2010. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004015. doi:10.1136/BMJOPEN-2013-004015
2. Boulanger-Scemama E, El Shamieh S, Démontant V, et al. Next-generation sequencing applied to a large French cone and cone-rod dystrophy cohort: mutation spectrum and new genotype-phenotype correlation. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):1-20. doi:10.1186/S13023-015-0300-3/FIGURES/4

3. Thiadens AAHJ, Phan TML, Zekveld-Vroon RC, et al. Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology*. 2012;119(4):819-826. doi:10.1016/j.opthta.2011.10.011
4. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):1-7. doi:10.1186/1750-1172-2-7/FIGURES/3
5. Tsang SH, Sharma T. Progressive Cone Dystrophy and Cone-Rod Dystrophy (XL, AD, and AR). *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:53-60. doi:10.1007/978-3-319-95046-4_12
6. Oishi M, Oishi A, Ogino K, et al. Wide-field fundus autofluorescence abnormalities and visual function in patients with cone and cone-rod dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3572-3577. doi:10.1167/IOVS.14-13912
7. Oishi A, Oishi M, Ogino K, Morooka S, Yoshimura N. Wide-field fundus autofluorescence for retinitis pigmentosa and cone/cone-rod dystrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2016;854:307-313. doi:10.1007/978-3-319-17121-0_41
8. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol*. 2007;116(2):79. doi:10.1007/S10633-007-9087-4
9. Kellner S, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. Near-infrared autofluorescence: early detection of retinal pigment epithelial alterations in inherited retinal dystrophies. *J Clin Med*. 2024;13:22. doi:10.3390/JCM13226886
10. Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, et al. Phenotyping and genotyping inherited retinal diseases: Molecular genetics, clinical and imaging features, and therapeutics of macular dystrophies, cone and cone-rod dystrophies, rod-cone dystrophies, Leber congenital amaurosis, and cone dysfunction syndromes. *Prog Retin Eye Res*. 2024;100. doi:10.1016/j.preteyeres.2024.101244
11. Lima LH, Sallum JMF, Spaide RF. Outer retina analysis by optical coherence tomography in cone-rod dystrophy patients. *Retina*. 2013;33(9):1877-1880. doi:10.1097/IAE.0B013E31829234E6
12. Inui E, Oishi A, Oishi M, et al. Tomographic comparison of cone-rod and rod-cone retinal dystrophies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;52(7):1065-1069. doi:10.1007/S00417-014-2570-1
13. Sergouniotis PI, Holder GE, Robson AG, Michaelides M, Webster AR, Moore AT. High-resolution optical coherence tomography imaging in KCNV2 retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(2):213-217. doi:10.1136/BJO.2011.203638
14. Uliss AE, Moore AT, Bird AC. The dark choroid in posterior retinal dystrophies. *Ophthalmology*. 1987;94(11):1423-1427. doi:10.1016/S0161-6420(87)33270-1
15. Heckenlively JR, Weleber RG. X-linked recessive cone dystrophy with tapetal-like sheen: a newly recognized entity with mizuo-nakamura phenomenon. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(9):1322-1328. doi:10.1001/ARCHOPHT.1986.01050210076029
16. Kumar Padhy S, Takkar B, Mukherjee S, Narayanan R. Tapetal-like reflex in X-linked RPGR-associated retinopathy. *Ophthalmic Genet*. 2025. doi:10.1080/13816810.2025.2524509
17. Amaral RAS, Motta FL, Zin OA, da Palma MM, Rodrigues GD, Sallum JMF. Molecular and clinical characterization of CNGA3 and CNGB3 genes in Brazilian patients affected with achromatopsia. *Genes (Basel)*. 2023;14(6):1296. doi:10.3390/GENES14061296/S1
18. Tekavčič Pompe M, Vrabčič N, Volk M, et al. Disease progression in cnga3 and cngb3 retinopathy; characteristics of slovenian cohort and proposed oct staging based on pooled data from 126 patients from 7 studies. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(2):941-957. doi:10.3390/CIMB43020067/S1
19. Langwińska-Wośko E, Szulborski K, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J. Electrophysiological testing as a method of cone-rod and cone dystrophy diagnoses and prediction of disease progression. *Documenta Ophthalmologica*. 2015;130(2):103-109. doi:10.1007/S10633-015-9479-9
20. Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore AT, Michaelides M. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(5):711-720. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-313278

21. Birtel J, Eisenberger T, Gliem M, et al. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-11. doi:10.1038/S41598-018-22096-0;TECHMETA=23,45;SUBJMETA=2056,308,3161,3165,3175,692,699;KWRD=GENETICS+RESEARCH,HEREDITARY+EYE+DISEASE,RETINAL+DISEASES
22. Travis GH, Sutcliffe JG, Bok D. The retinal degeneration slow (rds) gene product is a photoreceptor disc membrane-associated glycoprotein. *Neuron.* 1991;6(1):61-70. doi:10.1016/0896-6273(91)90122-G
23. Rattner A, Smallwood PM, Williams J, et al. A photoreceptor-specific cadherin is essential for the structural integrity of the outer segment and for photoreceptor survival. *Neuron.* 2001;32(5):775-786. doi:10.1016/S0896-6273(01)00531-1
24. Jensen VL, Carter S, Sanders AAWM, et al. Whole-Organism Developmental Expression Profiling Identifies RAB-28 as a Novel Ciliary GTPase Associated with the BBSome and Intraflagellar Transport. *PLoS Genet.* 2016;12:12. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1006469
25. Khanna H, Hurd TW, Lillo C, et al. RPGR-ORF15, which is mutated in retinitis pigmentosa, associates with SMC1, SMC3, and microtubule transport proteins. *J Biol Chem.* 2005;280(39):33580. doi:10.1074/JBC.M505827200
26. Iarossi G, Marino V, Maltese PE, et al. Expanding the clinical and genetic spectrum of RAB28-related cone-rod dystrophy: pathogenicity of novel variants in Italian families. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):381. doi:10.3390/IJMS22010381
27. Nash BM, Wright DC, Grigg JR, Bennetts B, Jamieson RV. Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy. *Transl Pediatr.* 2015;4(2):139. doi:10.3978/J.ISSN.2224-4336.2015.04.03
28. Donato L, Alibrandi S, Scimone C, et al. The impact of modifier genes on cone-rod dystrophy heterogeneity: an explorative familial pilot study and a hypothesis on neurotransmission impairment. *PLoS One.* 2022;17(12):e0278857. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0278857
29. Falsini B, Placidi G, De Siena E, et al. Genetic characteristics of 234 Italian patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-12. doi:10.1038/S41598-022-07618-1;SUBJMETA=208,4017,631,692,699;KWRD=DISEASES,GENETICS,MOLECULAR+MEDICINE
30. Britten-Jones AC, Luu CD, Jolly JK, et al. Longitudinal assessment of structural and functional changes in rod-cone dystrophy: a 10-year follow-up study. *Ophthalmol Sci.* 2025;5(2):100649. doi:10.1016/J.XOPS.2024.100649/ATTACHMENT/11F0D468-3A06-46C8-B219-DC60330DA74B/MMC8.PDF
31. Britten-Jones AC, Gocuk SA, Goh KL, Huq A, Edwards TL, Ayton LN. The diagnostic yield of next generation sequencing in inherited retinal diseases: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2023;249:57-73. doi:10.1016/J.AJO.2022.12.027
32. Ge Z, Zaneveld E, Sun V, et al. Panel-based next generation sequencing improves mutation detection in cone rod dystrophy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(7):2870-2870.
33. Glöckle N, Kohl S, Mohr J, et al. Panel-based next generation sequencing as a reliable and efficient technique to detect mutations in unselected patients with retinal dystrophies. *Eur J Human Genet.* 2013;22(1):99. doi:10.1038/EJHG.2013.72
34. Sorrentino FS, Gallenga CE, Bonifazzi C, Perri P. A challenge to the striking genotypic heterogeneity of retinitis pigmentosa: a better understanding of the pathophysiology using the newest genetic strategies. *Eye (Basingstoke).* 2016;30(12):1542-1548. doi:10.1038/EYE.2016.197
35. Smith J, Ward D, Michaelides M, Moore AT, Simpson S. New and emerging technologies for the treatment of inherited retinal diseases: a horizon scanning review. *Eye (Basingstoke).* 2015;29(9):1131-1140. doi:10.1038/EYE.2015.115
36. Murro V, Banfi S, Testa F, et al. A multidisciplinary approach to inherited retinal dystrophies from diagnosis to initial care: a narrative review with inputs from clinical practice. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):223. doi:10.1186/S13023-023-02798-Z
37. Sparrow JR, Vollmer-Snarr HR, Zhou J, et al. A2E-epoxides damage DNA in retinal pigment epithelial cells. Vitamin E and other antioxidants inhibit A2E-epoxide formation. *J Biol Chem.* 2003;278(20):18207-18213. doi:10.1074/JBC.M300457200
38. Jiang L, Zhang H, Dizhoor AM, et al. Long-term RNA interference gene therapy in a dominant retinitis pigmentosa mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(45):18476-18481. doi:10.1073/PNAS.1112758108
39. Sarra GM, Stephens C, De Alwis M, et al. Gene replacement therapy in the retinal degeneration slow (rds) mouse: the effect on retinal degeneration following partial transduction of the retina. *Hum Mol Genet.* 2001;10(21):2353-2361. doi:10.1093/HMG/10.21.2353
40. Han Z, Conley SM, Makkia RS, Cooper MJ, Naash MI. DNA nanoparticle-mediated ABCA4 delivery rescues Stargardt dystrophy in mice. *J Clin Investigat.* 2012;122(9):3221-3226. doi:10.1172/JCI64833
41. Beltran WA, Cideciyan AV, Lewin AS, Hauswirth WW, Jacobson SG, Aguirre GD. Gene augmentation for X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(2):a017392. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A017392
42. Kumaran N, Michaelides M, Smith AJ, Ali RR, Bainbridge JWB. Retinal gene therapy. *Br Med Bull.* 2018;126(1):13-25. doi:10.1093/BMB/LDY005
43. Parker MA, Erker LR, Audo I, et al. Three-year safety results of SAR422459 (EIAV-ABCA4) gene therapy in patients with abca4-associated stargardt disease: an open-label dose-escalation phase I/IIa clinical trial, cohorts 1-5: results of gene therapy in patients with stargardt disease. *Am J Ophthalmol.* 2022;240:285-301. doi:10.1016/J.AJO.2022.02.013/ATTACHMENT/36BD37D3-D83C-4892-A6A0-57C2E572B674/MMC2.DOCX
44. Michaelides M, Besirli CG, Yang Y, et al. Phase 1/2 AAV5-hRkp. RPGR (Botaretigene Sparaparvovec) gene therapy: safety and efficacy in rpgr-associated X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2024;267:122-134. doi:10.1016/j.ajo.2024.05.034
45. Fischer MD, Michalakakis S, Wilhelm B, et al. Safety and vision outcomes of subretinal gene therapy targeting cone photoreceptors in achromatopsia: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(6):1. doi:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2020.1032
46. Michaelides M, Hirji N, Wong SC, et al. First-in-human gene therapy trial of AAV8-hCARp.hCNGB3 in adults and children with CNGB3-associated achromatopsia. *Am J Ophthalmol.* 2023;253:243-251. doi:10.1016/j.ajo.2023.05.009
47. Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C, et al. Initial results from a first-in-human gene therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR. *Nat Med.* 2020;26(3):354-359. doi:10.1038/S41591-020-0763-1
48. Tucker BA, Mullins RF, Stone EM. Stem cells for investigation and treatment of inherited retinal disease. *Hum Mol Genet.* 2014;23(R1):R9. doi:10.1093/HMG/DDU124
49. Ran FA, Hsu PD, Lin CY, et al. Double nicking by RNA-guided CRISPR Cas9 for enhanced genome editing specificity. *Cell.* 2013;154(6):1380. doi:10.1016/J.CELL.2013.08.021



Arş. Gör. Melike ŞENSOY

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2020 yılında mezun oldu. 2020 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde asistanlık eğitimine başladı. Daha sonra 2022 yılında Etlik Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları biriminde asistanlık eğitimine devam etti. Şu an son sene asistanı olarak Etlik Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları biriminde eğitime devam etmektedir.