



Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):29-37

doi: 10.26559/mersinsbd.967974

Retinitis pigmentozalı hastalarda trombositten zengin plazma enjeksiyon uygulamaları

 Deniz Altınbay¹,  İbrahim Taşkın¹

¹ Özel Nivgöz Merkezi, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Retinitis Pigmentozalı (RP) hastalarda subtenon otolog trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonunun görme keskinliği, görme alanı ve görmeye bağlı yaşam kalitesine (YK) etkisini değerlendirmektir. **Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, 2019-2021 tarihleri arasında 31 RP'li hastanın 60 gözüne iki haftalık aralıklarla üç defa subtenon otolog PRP enjeksiyonu uygulandı. PRP öncesi ve PRP enjeksiyonlarından bir ay sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ve görme alanı değerleri [(mean deviation (MD) ve pattern standard deviation (PSD))] karşılaştırıldı. Bu hastalardan takiplerine devam eden 19'unun 36 gözüne son enjeksiyondan altı ay sonra ilave enjeksiyon uygulandı. Bu grupta PRP öncesi ve ilave enjeksiyon sonrası EİDGK, görme alanı değerleri ve görmeye bağlı YK puanları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Ortanca (Q1-Q3) değerleri EİDGK için, PRP'den önce 0.80 (0.52-1.30) logMAR, sonra 0.80 (0.50-1.28) logMAR, MD için, önce -30.26 (-31.10 – -28.56), sonra -29.79 (-31.13 – -28.61) , PSD için, önce 6.27 (4.78 – 8.15) , sonra 6.59 (4.90 – 8.06) idi. EİDGK ve MD değerleri için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$, $p=0.037$, sırayla). İlave enjeksiyon yapılan grupta ilk PRP enjeksiyonu öncesi ve ilave enjeksiyon sonrası EİDGK ve görmeye bağlı YK için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı , MD için anlamlı değildi ($p<0.005$; $p<0.001$; $p=0.393$; sırayla). Uygulamayla ilişkili oftalmolojik ve sistemik bir komplikasyon görülmedi. **Sonuç:** Subtenon otolog PRP enjeksiyonunun, Retinitis pigmentozalı hastalarda görsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi olabilir. Ancak tedavinin etkililiği ve uygulama sıklığının belirlenmesi için daha geniş katılımlı ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Düşük görme, görme alanı testi, retinitis pigmentoza, trombositten zengin plazma, yaşam kalitesi

Yazının geliş tarihi: 09.07.2021

Yazının kabul tarihi: 26.08.2021

Sorumlu Yazar: Deniz Altınbay, Özel Nivgöz Merkezi Seyhan/Adana, Tlf: 0322 227 7272, E-posta: denizaltinbay01@gmail.com

Not: Bu makale daha önce Türk Oftalmoloji Derneği 17. Mart Sempozyumunda (Sanal) poster olarak sunulmuştur.

Platelet-rich plasma injection applications in patients with retinitis pigmentosa

Abstract

Aim: To evaluate the effect of subtenon autologous platelet-rich plasma (PRP) injection on visual acuity, visual field and vision-related quality of life (QoL) in patients with Retinitis Pigmentosa (RP). **Method:** In this retrospective study, subtenon autologous PRP injections were applied to 60 eyes of 31 RP patients three times at two-week intervals between 2019- 2021. Best-corrected visual acuity (BCVA) and visual field values [(mean deviation (MD)) and pattern standard deviation (PSD)] were compared before and one month after PRP injections. An additional injection was applied to 36 eyes of 19 of these patients who were followed up six months after the last injection. In this group, BCVA, visual field values and vision-related QoL scores were compared before and after PRP. **Results:** Median (Q1- Q3) values for BCVA 0.80 (0.52- 1.30) before PRP, then 0.80 (0.50- 1.28) logMAR, for MD, first -30.26 (-31.10 – -28.56), then -29.79 (-31.13 – -28.61), for PSD, it was 6.27 (4.78 – 8.15), then 6.59 (4.90 – 8.06). The difference between BCVA and MD values was statistically significant ($p < 0.001$, $p = 0.037$, respectively). The difference between BCVA and visual QoL before and after the first PRP injection in the group that received additional injections was statistically significant, but not significant for MD ($p < 0.005$; $p < 0.001$; $p = 0.393$; respectively). There were no ophthalmologic/systemic complications associated with the application. **Conclusion:** Subtenon autologous PRP injection may have a positive effect on visual functions and quality of life in patients with retinitis pigmentosa. However, studies with larger participation and longer follow-up periods are needed to determine the effectiveness of the treatment and the frequency of application.

Keywords: Low vision, platelet-rich plasma, quality of life, retinitis pigmentosa, visual field tests

Giriş

Retinitis pigmentosa (RP), gece görmede zorlanma ile başlayan ve geç evrede merkezi görme kaybı ve tam körlükle sonuçlanabilen kalıtsal retinal bir fotoreseptör distrofidir.^{1,2} Literatürde plateletten zengin plazma tedavisi (PRP), kök hücre tedavisi, retinal implantlar ve gen tedavisi gibi değişik çalışmalar mevcut olmasına rağmen henüz etkili ve kesin bir tedavisi yoktur.³⁻⁷ Retinitis pigmentozalı olgularda görme keskinliğinin azalması ve progresif görme alanı kaybı olmasından dolayı görmeye bağlı yaşam kalitesi düşmüştür.⁸⁻¹¹ Hastalığın genç popülasyonda görülmesi sosyoekonomik ve psikolojik sorunları arttırarak yaşam kalitesini (YK) olumsuz yönde etkilemektedir.^{12,13} Ayrıca hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılabilmesi ya da durdurulabilmesi az görme rehabilitasyonunun uygulanması için gerekli olan rezidü görme seviyesinin sağlanabilmesi açısından önemlidir.

Retinitis pigmentosada fotoreseptör hücrelerinin ölümünden apoptoz, nekroz ve

otofaji gibi biyolojik mekanizmalar sorumludur. Genetik nedenler bu hücre ölüm yollarının aktivasyonuna sebep olur.^{14,15} Fotoreseptör hücreler hayatta kalmak için retina pigment epiteline bağımlıdır. Sağlıklı bir retina pigment epiteli, toksik ve oksidatif hasarlara karşı büyüme faktörleri (GF) salgılamaktadır. Retinitis pigmentosada fotoreseptörlerin mikroçevrelerinde, büyüme faktörlerinde azalma olduğu ve bu hücrelerin, hücre ölümü öncesinde hayatta kalmak amacıyla uyku fazına (dormant faz) geçtiği görülmüştür.^{16,17} Plateletten zengin plazma, iyi bir büyüme faktörü kaynağıdır ve oftalmolojide okuler yüzey hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.^{18,19} Hayvan modellerinde peptid büyüme faktörlerinin ve nörotrofik faktörlerin RP'deki fotoreseptör hücre dejenerasyonuna karşı koruma sağladığı gösterilmiştir.²⁰ Arslan ve ark.⁶ tarafından PRP'nin RP'de uyku fazındaki fotoreseptör hücreleri yeniden aktive ederek hücre ölümünü yavaşlatmada kullanılabileceği düşünülmüştür. Arslan ve ark.⁶ ve Kahraman ve ark.⁷ tarafından otolog olarak periferik kandan hazırlanan PRP'nin

subtenon enjeksiyonu ile RP'li hastaların görsel fonksiyonlarında iyileşme olabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada RP'li hastaların, otolog subtenon PRP enjeksiyonu öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), görme alanı sonuçları ve görmeye bağlı YK puanlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla PRP'nin retina hastalıklarında kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalarda tedavinin yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmemiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif, kesitsel klinik çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 08.04.2021/1356). Tüm adımlar ve prosedürler Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi ve katılımcılardan veya ebeveynlerinden aydınlatılmış onam formları alındı.

Çalışmaya Şubat 2019- Ocak 2021 tarihleri arasında az görme birimimize başvuran 16-71 yaşları arasında, anamnezleri, görme alanları ve fundus muayeneleri ile RP tanısı teyit edilen, RP nedeniyle çeşitli derecelerde görme alan kaybı olan, en iyi düzeltilmiş uzak görme keskinliği (EİDGK), 2.1 logMAR-0.1 logMAR arası olan hastalar dahil edildi. 16 yaş altında olanlar, EİDGK değeri 2.1 logMAR üstü olanlar, katarakt ameliyatı dışında oküler cerrahi geçirmiş olanlar, RP dışında bir oküler hastalığı olanlar (şaşılık, nistagmus, glokom, korneal patoloji, üveit gibi), RP'e bağlı aktif kistoid makula ödemi olanlar, ortam opasitesi veya başka nedenlerle bilgisayarlı görme alan testini (BGA) yapamayanlar, sendromik RP'ler, diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olanlar ve psikolojik tedavi görenler çalışmadan çıkartıldı.

Tüm olguların detaylı olarak sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, sosyal güvenlik durumu, eğitim seviyesi, mesleği, çalışma durumu, medeni hali, ebeveyn akrabalığı, ailede aynı hastalık varlığı, ailede az gören varlığı, semptom süresi, sistemik

hastalık varlığı) sorgulandıktan sonra ilave dozu yapılan olgularda National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25-TR) yaşam kalitesi ölçeğiyle görmeye bağlı YK puanları hesaplandı.²¹ Bu ölçekte günlük yaşamın 12 yönünü ele alan 25 soru mevcuttur. Bu alt ölçekler genel sağlık, genel görme, göz ağrısı, yakın faaliyet, uzak faaliyet, sosyal fonksiyon, mental sağlık, rol kısıtlaması, bağımlılık, renkli görme, periferik görme ve araba sürmedir. Ölçekte sorulan sorulara hastadan cevap vermesi istenir. Cevaplar ya puan verme şeklinde ya da niteliksel cevaplar şeklindedir. En kötü puan "0", en iyi puan "100" dür. Çalışmamızda, genel sağlık puanı, doğrudan görsel fonksiyonlarla ilgili olmadığı için ve RP'li olguların çoğu araba kullanmayı bıraktıkları için ortalama toplam puanı değerlendirmede dikkate alınmadı. Alt ölçek puanları hesaplanırken geliştiricilerin önerdiği şekilde o alt ölçek için belirlenmiş sorulara verilmiş olan cevapların puanları toplanarak soru sayısına bölünmüştür. Ölçekteki tüm sorular tek göz hekimi tarafından sorulmuş, ölçekten elde edilen puanlar aynı göz hekimi tarafından hesaplanmıştır (D.A.).

Hastaların iyi düzeltilmiş uzak ve yakın görme keskinlikleri ölçüldü. Detaylı oftalmolojik muayene yapılarak, ön ve arka segmentleri değerlendirildi. Kistoid makula ödemi teşhisi için Optik koherens tomografi (OCT) kullanıldı. Tüm hastalar daha önceden "Retinitis pigmentosa" tanısı almıştı. Tanılar, hastaların anamnezine, kliniğine, fundus muayenelerine ve görme alanlarına bakılarak teyit edildi.

En iyi refraksiyonla ve gerekiyorsa yaşlarına uygun yakın düzeltme ile İsviçre İnteraktif Eşik Algoritması (SITA)-Standart 30-2 test stratejisi ile BGA testi (Humphrey Field Analyzer (HFA 3); Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) yapıldı. Her olgunun görme alanı çıktılarından visual field index (VFI), mean deviation (MD) ve pattern standard deviation (PSD) değerleri elde edildi. Görme alan testinin güvenilirliği açısından fiksasyon kaybı oranı %20'nin altında olanlar ve yanlış pozitif ve yanlış negatif cevap oranı %33'ün altında olanlar çalışmaya dahil edildi.²²

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 31 hastanın 60 gözüne iki hafta ara ile üç defa otolog subtenon PRP enjeksiyonu yapıldı. Hastalardan takibine devam edebilen 19'unun 36 gözüne altı ay sonra ilave PRP enjeksiyonları uygulandı. İki hastanın diğer gözü görmediği için (ışık persepsiyon hissi yok) tek gözlerine PRP enjeksiyonu yapıldı.

Yararlı terapötik etkiler oluşturmak için PRP'nin konsantrite trombosit içermesi gereklidir.²³ Çalışmamızda kullandığımız PRP, Arslan ve ark.'nın⁶ çalışmalarında belirtildiği şekilde hazırlandı. Hazırlık için, hastaların antekübital veninden alınan kan, trisodyum sitrat içeren 3,0 ml'lik 4 tüp içerisine çekildi ve 2500 rpm'de 8 dakika olacak şekilde santrifüj edildi. Santrifüjden hemen sonra, plazmanın trombositten zengin olan orta kısmından bir enjektör yardımı ile 1,5 ml'lik PRP alındı ve 10 dakika içinde ameliyathanede steril şartlarda topikal anestezi ile subtenon olarak uygulandı. Hasta yatar vaziyetteyken, hastadan üst temporale bakması istendi ve subtenon enjeksiyon kanülü ile alt nazal kadrana uygulandı. Enjeksiyonlar her iki göze aynı seansta ve aynı göz hekimi (D.A.) tarafından yapıldı. İlk PRP uygulaması öncesi ve üç doz PRP enjeksiyonundan 1 ay sonrası EİDGK, MD ve PSD değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İlave dozları yapılanlarda PRP uygulaması öncesi ve ilave PRP enjeksiyonu sonrası EİDGK, MD, PSD ve görmeye bağlı YK puanları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İşlem öncesi, işlem sonrası ve ilave doz sonrası sayısal ölçümlerin (Görme keskinliği, MD ve PSD) genel

karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Bu karşılaştırmadan sonra ikili karşılaştırmalarda (işlem öncesi - işlem sonrası, ilk enjeksiyon öncesi - ilave doz sonrası gibi) Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı. Yaşam kalitesi skorlarını ilk enjeksiyon öncesi - ilave doz sonrası karşılaştırmasında Bağımlı Gruplarda T testi kullanıldı. Takip boyunca ölçümlerdeki değişim miktarları arasındaki korelasyonu incelemede Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20,0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular

Bu çalışmaya RP'li 31 hastanın 60 gözü dahil edildi. Olguların 15'i (%48) kadın, 16'sı (%52) erkekti. Ortalama yaş 38.13±12.11 (16-71 yaş arası) idi. İlave doz, 19 RP'li hastanın 36 gözüne yapıldı. Bu olguların 9'u (%47) kadın, 10'u (%53) erkek, ortalama yaş 44±9.04 (21-71 yaş arası) idi.

Uygulama öncesi ortanca (Q1-Q3) EİDGK için, 0.80 (0.52-1.30) logMAR, sonra 0.80 (0.50-1.28) logMAR, MD için, önce -30.26 (-31.10 - -28.56), sonra -29.79 (-31.13 - -28.61), PSD değeri için, önce 6.27 (4.78 - 8.15), sonra 6.59 (4.90 - 8.06) idi. EİDGK ve MD değerleri için PRP öncesi ile PRP enjeksiyonları sonrası birinci aydaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (p<0.001 ve p=0.037, sırayla). Olguların PRP öncesi, EİDGK, MD, PSD değerleri ve Q1:25. Persentil (Çeyrek 1), Q3:75. Persentil (Çeyrek 3) değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. PRP enjeksiyonu öncesi ve sonrası EİDGK, MD ve PSD değerleri arasındaki değişim

N=60 (Toplam göz)	PRP öncesi Ortanca (Q1-Q3)	PRP sonrası Ortanca (Q1-Q3)	p
EİDGK (logMAR)	0.80 (0.52-1.30)	0.80 (0.50-1.28)	0.001
MD	-30.26 (-31.10 - -28.56)	-29.79 (-31.13 - -28.61)	0.037
PSD	6.27 (4.78 - 8.15)	6.59 (4.90 - 8.06)	0.375

PRP: Platelet-rich plasma, EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MD:Mean Deviation
PSD:Pattern standard deviation, Q1:25. Persentil (Çeyrek 1), Q3:75. Persentil (Çeyrek 3)

İlave dozları yapılanlarda ilk PRP enjeksiyonu öncesi ve ilave PRP sonrası EİDGK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı, MD değeri için anlamlı değildi ($p<0.005$ ve $p=0.393$, sırayla). Hastaların ilk PRP enjeksiyonu öncesi ve ilave PRP sonrası EİDGK, MD ve PSD değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2). Bu grupta görmeye bağlı YK genel puanı, ilk PRP enjeksiyonu

öncesi 53.1 ± 13.9 , ilave PRP sonrası 59.7 ± 11.7 , alt ölçeklerden yakın faaliyet puanı ilk PRP enjeksiyonu öncesi 50.5 ± 16.8 , ilave PRP sonrası 55.8 ± 16.2 idi. İlk PRP enjeksiyonu öncesi ve ilave PRP sonrası aradaki fark hem genel puan hem yakın faaliyet puanı için istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$ ve $p=0.027$, sırayla).

Tablo 2. Olguların PRP öncesi ve ilave PRP sonrası EİDGK, MD ve PSD değerleri

n=36 (İlave yapılan göz)	PRP öncesi Ortanca (Q1-Q3)	İlave PRP sonrası Ortanca (Q1-Q3)	p
EİDGK (LogMAR)	0.7 (0.52 - 1.3)	0.6 (0.42 - 1.28)	0.005
MD	-29.64 (-30.72 - -27.74)	-29.96 (-30.8 - -28.16)	0.393
PSD	6.83 (5.51 - 8.36)	6.77 (5.2 - 8.27)	0.999

PRP: Platelet-rich plasma, EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MD:Mean Deviation
PSD:Pattern standard deviation, Q1:25. Persentil (Çeyrek 1), Q3:75. Persentil (Çeyrek 3)

Çalışmamızda PRP enjeksiyonu yapılan hiçbir olguda işlemle ilgili anaflaksi gibi sistemik bir yan etki ya da intravitreal, subretinal hemoraji, retinal yırtık, retina dekolmanı, katarakt oluşumu ve göz içi basınç artışı, endoftalmi ve oküler alerjik reaksiyonlar gibi ciddi bir oküler komplikasyona rastlanmamıştır.

Tartışma

Retinitis pigmentosada fotoreseptör hücreler, içinde buldukları elverişsiz şartlara dayanabilmek için metabolik aktivitelerini yavaşlatarak uyku fazına (dormant faz) geçerler.^{16,17} Büyüme faktörleri nedeniyle, hemen apoptoza uğramazlar. Ancak büyüme faktörü eksikliği uzun süre devam ederse fotoreseptörlerde apoptoz meydana gelerek hücre ölümü gerçekleşir.^{17,24} Hastalığın kliniği ve progresyon hızı genetik mutasyonlara göre değişmekle birlikte RP'de fotoreseptör hücrelerindeki ölüm kaçınılmaz sondur. Bu hücrelerin uyku moduna geçme ve tekrar aktive olma mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır ancak uyku modundaki bu

hücrelerin tekrar fonksiyonel olabildikleri gösterilmiştir.²⁵ Bu bilgiler ışığında yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada otolog PRP'nin subtenon enjeksiyonu ile RP'li hastaların görsel fonksiyonlarında umut verici bazı iyileşmeler olabildiği bildirilmiştir.^{6,7} Çalışmamızda da RP'li hastalarda otolog subtenon PRP enjeksiyonu sonrası, görsel fonksiyonlarda ve görmeye bağlı yaşam kalitesinde artış olduğu gözlenmiştir.

Trombositten zengin plazma, periferik kanın santrifüj edilmesi yöntemiyle elde edilebilir. Bu plazma, antiinflamatuvar sitokinlerle birlikte, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF-B1) ve beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF) dahil olmak üzere yüksek konsantrasyonda çok sayıda büyüme faktörleri içerir.²⁶ Büyüme faktörleri hücre çoğalmasını ve hücre göçünü uyararak çevre dokuları yenilemede parakrin etkide göstermektedir.²⁷ Arslan ve ark.⁶, dejeneratif retina hastalıklarının tedavisinde fotoreseptör hasarını azaltabilmek veya iyileştirebilmek için büyüme faktörü kaynaklarının kullanılabilirliğini ifade etmişler ve yaptıkları çalışmada otolog

PRP'nin terapötik bir seçenek olabileceğini ve tedavide olumlu sonuçlara yol açabileceğini bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada 48 RP'li hastada otolog subtenon PRP enjeksiyonu uygulamışlar, subtenon enjeksiyonunun mekanik etkisini (hasarlı dokudan salgılanan büyüme faktörlerinin etkisi) dışlamak için 11 hastalık küçük bir grupta bir göze plateletten zengin plazma, diğer göze plasebo olarak plateletten fakir plazma enjeksiyonu uygulamışlardır. Plateletten zengin plazma uygulanan 48 gözün 19'unda EİDGK'de 11.6 harf artışı olduğunu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, MD değerlerinde ve mfERG dalgalarında ise istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gördüklerini ifade etmişlerdir. Ancak plateletten fakir plazma uygulanan gözlerde herhangi bir iyileşme gözlememişlerdir. Maküler tutulumu olan hastaların mikroperimetrik retinal hassasiyetinde de istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu belirtmişlerdir. Kahraman ve ark.'da⁷ PRP enjeksiyonları sonrasında EİDGK ve MD değerlerinde iyileşme olduğunu gözlemişler, ERG sonuçlarında ve maküler kalınlık değişimlerinde ise anlamlı bir fark saptamamışlardır. Şahlı ve ark.'da²² EİDGK, MD ve fiksasyon stabilitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptamışlardır. Bizim çalışmada RP'li hastalara otolog subtenon PRP enjeksiyonu yapılmış, EİDGK ve MD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir. Takiplerine devam edip, ilave dozlarını yaptıran hastalarda hem genel yaşam kalitesinde hem de yakın faaliyet puanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda PRP enjeksiyonu öncesi ve PRP enjeksiyonları sonrası 1.aydaki MD ve EİDGK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve PRP'nin görsel fonksiyonlara olumlu yönde katkısı olabileceği anlamına gelebilir. Görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı ise de görme keskinliği artış düzeyi düşüktür. Arslan ve ark.'nın⁶ çalışmasında PRP'nin EİDGK üzerinde çok etkili olmadığı ifade edilmiş, Kahraman ve ark.'nın⁷ çalışmasında ve Şahlı ve ark.'nın²² çalışmasında EİDGK üzerinde olumlu etkisi olduğu ifade edilmiştir.

Subtenon PRP enjeksiyonlarının etkisi geçicidir ve enjeksiyonların belirli aralarla tekrar edilmesi gerekebilir. Literatürde RP'li hastalarda subtenon otolog PRP uygulamalarında enjeksiyonlar arasındaki süre iki hafta ile bir ay arasında değişmektedir.^{6,7,22} Arslan ve ark.⁶, PRP enjeksiyonlarını üç haftalık aralıklarla üç defa yapmış ve son enjeksiyondan üç hafta sonra tedavinin etkinliğine bakmış, Kahraman ve ark.⁷, bir aylık aralıklarla üç defa PRP enjeksiyonu uygulamış ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için üçüncü enjeksiyondan bir ay sonra ve her üç ayda bir testleri tekrarlamışlardır. Şahlı ve ark.²² ise enjeksiyonları iki haftalık aralıklarla üç defa yapmış ve son enjeksiyondan iki hafta sonra tedavi etkinliğine bakmışlardır. Bizim çalışmada subtenon PRP enjeksiyonları iki hafta aralıklarla uygulanmış ve tedavinin etkinliği son enjeksiyondan bir ay sonra değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda PRP tedavisinin bu kadar kısa bir sürede olumlu etki yapmasının, PRP'nin fotoreseptör hücre ölümünü durdurmasıyla değil, fotoreseptör hücre fonksiyonlarını iyileştirmesiyle ilgili olabilir.¹⁵ Çalışmamızda son PRP enjeksiyonu ile ilave doz arasındaki süre altı aydı. İlave dozları yapılanlarda EİDGK artışı istatistiksel olarak anlamlı ancak MD değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun ilave dozun uygulanma zamanıyla ilgisi olabileceği düşünüldü ve MD değerlerindeki düzelmelerin ilave doz sonrası görülmemesinden dolayı uygulamanın daha sık yapılması gerektiği düşünüldü. Kahraman ve ark.⁷ görme alanındaki bozulma nedeniyle ilk bir yılda hastaların %50.5'inde görme alanındaki bozulmalardan dolayı ek enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğunu bazı vakalarda üç ay sonra ek enjeksiyon gerektiğini ifade etmişlerdir. Ancak yapılan çalışmalarda tedavinin etkinlik süresi ve uygulama sıklığı ile ilgili henüz bir fikir birliği yoktur.^{6,7}

Retinitis pigmentosada gibi tedavisi olmayan hastalıklarda asıl amaç, hastaların azalmış olan yaşam kalitesini arttırabilmektir.²⁸ Çalışmamızda PRP enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde ve görme alanındaki istatistiksel iyileşme

anlamlıdır ancak uygulamanın hastanın görmeye bağlı yaşam kalitesine olumlu katkı sağlaması daha önemlidir. Çalışmamızda görme keskinliği ve MD değerlerindeki değişimin kişinin işlevsel görmesine olumlu etkisi olduğu görmeye bağlı yaşam kalitesi puanlarına bakılarak değerlendirilmiş ve ilave doz yapılanlarda yaşam kalitesi genel puan ortalaması, PRP sonrası 53.1'den 59.7'e, yaşam kalitesi yakın faaliyet puan ortalaması 50.5'den 55.8'e yükselmiştir. Yakın faaliyetlerin görmeye bağlı yaşam kalitesinde ayrı bir önemi vardır.^{29,30} Bu yüzden çalışmamızda bu alt ölçek ayrıca değerlendirilmiştir. Yakın faaliyetlerden okuma hızı ile fiksasyon stabilitesi ile arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir.³¹ Şahlı ve ark.'nın²² çalışmasında PRP öncesi ile sonrası arasında mikroperimetrik olarak fiksasyon stabilitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Yakın faaliyet puanlarında tespit etmiş olduğumuz bu artış, uygulama sonrası artmış olabilen fiksasyon stabilitesine bağlı olabilir. Ayrıca Arslan ve ark.⁶ çalışmalarında PRP öncesi ile sonrası arasında elektrofizyolojik olarak bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Yakın faaliyet puanlarımızdaki iyileşmeye uygulama sonrası kontrast duyarlılıkta artma, kamaşmada azalma, karanlık adaptasyon süresinde kısalma gibi faktörlerin de etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Tedavi sonrası EİDGG ve MD değerindeki artış için istatistiksel olarak anlamlı fakat artış miktarı düşüktür diye yorum yapmış olsak da ilave PRP sonrası yaşam kalitelerindeki puan artışı umut vericidir. İlave doz yapılanlarda MD değerleri arasındaki fark anlamlı çıkmadığı için yaşam kalitesi ve yakın faaliyetlerdeki puan artışına EİDGG'deki artış etki etmiş olabilir. Ayrıca yapılacak elektrofizyolojik testler, kontrast testler ve mikroperimetri gibi bazı ilave testlerde saptanabileceğini düşündüğümüz bazı iyileşmeler de yaşam kalitesindeki bu puan artışına katkı sağlamış olabilir.

Otolog PRP tedavisinde allerjik reaksiyon gibi sistemik bir yan etki beklenmemektedir ve uygulama şeklinden dolayı da güvenlidir.⁶ Yapılan diğer çalışmalarda PRP enjeksiyonunun herhangi

bir oftalmolojik ve sistemik bir yan etkisi görülmemiştir.^{6,7} Bizim çalışmada da PRP enjeksiyonu yapılan hiçbir olguda işleme ait allerji gibi sistemik bir yan etki ve oküler ciddi bir komplikasyona rastlanmamıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmadaki RP hastalarının homojen olmaması, hasta sayısının az olması, mikroperimetri, elektrofizyolojik testler ve kontrast duyarlılık gibi ek tetkiklerin yapılamaması ve kontrol grubunun olmamasıdır. Ayrıca genetik analiz yapılarak, farklı mutasyonların PRP tedavisine verdiği yanıtlarda fark olup olmadığı araştırılmamıştır. Çalışmamızın üstün yanı PRP enjeksiyonu yapılan RP'li olgularda daha önce bakılmamış olan yaşam kalitesi puanının da değerlendirilmesidir. İlk tedavi sonrası MD değerindeki iyileşmenin, ilave doz sonrası gözlenememiş olmasından dolayı, enjeksiyon sıklığı ve etkinlik süresi açısından farklı aralıklarla ilave dozlarının uygulanacağı, alt gruplara ayrılmış, randomize kontrollü ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Subtenon otolog PRP enjeksiyonun görsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkisinden dolayı ve uygulamanın güvenilir, ekonomik ve kolay ulaşılabilir olmasından dolayı RP'li hastalarda bir tedavi seçeneği olabileceği ancak gerektiğinde ilave enjeksiyonların yapılması gerektiği düşünüldü. Uygulamalar arasındaki sürenin ve ilave dozların ne zaman yapılması gerektiğinin belirlenmesi için daha geniş katılımlı, daha uzun takip süreli ve randomize kontrollü ek çalışmalara ve varsa kişiler arasındaki cevap farkını araştırmak için genetik analizlere ihtiyaç vardır.

Yazar katkıları: DA: Fikir/kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, veri toplama ve/veya işleme, analiz ve/veya yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı. İT: Tasarım, analiz ve/veya yorum, kaynak taraması, eleştirel inceleme.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Bird AC. Retinal photoreceptor dystrophies LI. Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(5):543-562. doi:10.1016/s0002-9394(14)70212-0.
- Sainohira M, Yamashita T, Terasaki H, Sonoda S, Miyata K, Murakami Y et al. Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195983. doi:10.1371/journal.pone.0195983.
- Li Y, Wu WH, Hsu CW, Nguyen HV, Tsai YT, Chan L et al. Gene therapy in patient-specific stem cell lines and a preclinical model of retinitis pigmentosa with membrane frizzled-related protein defects. *Mol Ther.* 2014;22(9):1688-1697. doi:10.1038/mt.2014.100.
- Yoshida T, Ozawa Y, Suzuki K, Yuki K, Ohyama M, Akamatsu W et al. The use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutations and explore treatments for retinitis pigmentosa. *Mol Brain.* 2014;7:45. doi: 10.1186/1756-6606-7-45.
- Tran BK, Wolfensberger TJ. Retina-Implant Interaction after 16 Months Follow-up in a Patient with an Argus II Prosthesis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(4):538-540. doi: 10.1055/s-0042-121660.
- Arslan U, Özmert E, Demirel S, Örnek F, Şermet F. Effects of subtenon-injected autologous platelet-rich plasma on visual functions in eyes with retinitis pigmentosa: preliminary clinical results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(5):893-908. doi: 10.1007/s00417-018-3953-5.
- Kahraman NS, Oner A. Subtenon Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma in Retinitis Pigmentosa: Is It a New Therapeutic Option? *Open Journal of Ophthalmology.* 2020;10(01):77-88. doi:10.4236/ojoph.2020.101010.
- Seo JH, Yu HG, Lee BJ. Assessment of functional vision score and vision-specific quality of life in individuals with retinitis pigmentosa. *Korean J Ophthalmol.* 2009 Sep;23(3):164-168. doi:10.3341/kjo.2009.23.3.164.
- Levinson JD, Joseph E, Ward LA, Nocera JR, Pardue MT, Bruce BB et al. Physical Activity and Quality of Life in Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol.* 2017;2017:6950642. doi: 10.1155/2017/6950642.
- Choi SU, Chun YS, Lee JK, Kim JT, Jeong JH, Moon NJ. Comparison of vision-related quality of life and mental health between congenital and acquired low-vision patients. *Eye (Lond).* 2019;33(10):1540-1546. doi: 10.1038/s41433-019-0439-6.
- Sugawara T, Hagiwara A, Hiramatsu A, Ogata K, Mitamura Y, Yamamoto S. Relationship between peripheral visual field loss and vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond).* 2010;24(4):535-539. doi: 10.1038/eye.2009.176.
- Hahm BJ, Shin YW, Shim EJ, Jeon HJ, Seo JM, Chung H et al. Depression and the vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):650-654. doi: 10.1136/bjo.2007.127092.
- Chaumet-Riffaud AE, Chaumet-Riffaud P, Cariou A, Devisme C, Audo I, Sahel JA et al. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life, Mental Health, and Employment Among Young Adults. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:169-174. doi: 10.1016/j.ajo.2017.02.016.
- Campochiaro PA, Mir TA. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;62:24-37. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.08.004.
- Newton F, Megaw R. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel).* 2020 Sep 24;11(10):1120. doi:10.3390/genes11101120.
- Wang W, Lee SJ, Scott PA, Lu X, Emery D, Liu Y et al. Two-Step Reactivation of Dormant Cones in Retinitis Pigmentosa.

- Cell Rep.* 2016;15(2):372-385. doi:10.1016/j.celrep.2016.03.022.
17. Wong F, Kwok SY. The Survival of Cone Photoreceptors in Retinitis Pigmentosa. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(3):249-250. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5490.
 18. Lee JH, Kim MJ, Ha SW, Kim HK. Autologous Platelet-rich Plasma Eye Drops in the Treatment of Recurrent Corneal Erosions. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(2):101-107. doi:10.3341/kjo.2016.30.2.101.
 19. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo J, Durán J, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res.* 2016;41(7):875-882. doi:10.3109/02713683.2015.1104362.
 20. Di Pierdomenico J, Scholz R, Valiente-Soriano FJ, Sánchez-Migallón MC, Vidal-Sanz M, Langmann T et al. Neuroprotective Effects of FGF2 and Minocycline in Two Animal Models of Inherited Retinal Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(11):4392-4403. doi:10.1167/iovs.18-24621.
 21. Toprak AB, Eser E, Güler C, Baser FE, Mayali H. Cross-validation of the Turkish Version of the 25-Item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ 25). *Ophthalmic Epidemiol.* 2005;12(4):259-269. doi: 10.1080/09286580590967763.
 22. Sahli E, Arslan U, Özmert E, İdil A. Evaluation of the effect of subtenon autologous platelet-rich plasma injections on visual functions in patients with retinitis pigmentosa. *Regen Med.* 2021;16(2):131-143. doi: 10.2217/rme-2020-0075.
 23. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7794. doi:10.3390/ijms21207794.
 24. Sahel JA, Léveillard T, Picaud S, Dalkara D, Marazova K, Safran A et al. Functional rescue of cone photoreceptors in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(7):1669-1677. doi: 10.1007/s00417-013-2314-7.
 25. Koenekoop RK. Why some photoreceptors die, while others remain dormant: lessons from RPE65 and LRAT associated retinal dystrophies. *Ophthalmic Genet.* 2011;32(2):126-128. doi:10.3109/13816810.2010.544361.
 26. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(3):67. doi: 10.1186/scrt218.
 27. Hersant B, Sid-Ahmed M, Braud L, Jourdan M, Baba-Amer Y, Meningaud JP et al. Platelet-Rich Plasma Improves the Wound Healing Potential of Mesenchymal Stem Cells through Paracrine and Metabolism Alterations. *Stem Cells Int.* 2019;2019:1234263. doi:10.1155/2019/1234263.
 28. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(11):1496-1504. doi:10.1001/archophth.116.11.1496.
 29. Sugawara T, Sato E, Baba T, Hagiwara A, Tawada A, Yamamoto S. Relationship between vision-related quality of life and microperimetry-determined macular sensitivity in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(6):643-646. doi: 10.1007/s10384-011-0080-9.
 30. Markowitz SN. Principles Of Modern Low Vision Rehabilitation. *Can J Ophthalmol.* 2006;41(3): 289-312. doi: 10.1139/I06-027.
 31. Giacomelli G, Virgili G, Giansanti F, Sato G, Cappello E, Cruciani F et al. Clinical and microperimetric predictors of reading speed in low vision patients: a structural equation modeling approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54 (6):4403-4408. doi: 10.1167/iovs.12-10734.