



Retinitis Pigmentosa Olgularında Tam Alan Uyarıcı Eşik Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Testin Tam Alan Elektoretinografi, Multifokal Elektoretinografi, Optik Koherens Tomografi ve Görme Alanı ile İlişkisi

Evaluation of Full-Field Stimulus Threshold Test Results in Retinitis Pigmentosa: Relationship with Full-Field Electoretinography, Multifocal Electoretinography, Optical Coherence Tomography, and Visual Field

© Ayşe Öner*, © Neslihan Sinim Kahraman**

*Acıbadem Sağlık Grubu, Taksim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Optisyenlik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Tam alan uyaran eşik ("full-field stimulus threshold", FST) testi az gören herediter retina hastalıklarında tedavilerin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir testtir. Bu çalışmada retinitis pigmentosa (RP) olgularında FST testinin sonuçlarını değerlendirmek ve elde edilen verileri diğer oftalmolojik testlerin bulgularıyla karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 51 orta ve ileri evre RP hastası ve 21 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Olgulara rutin göz muayenesi sonrasında oftalmolojik testlerden görme alanı, optik koherens tomografi, tam alan ve multifokal elektoretinografi (mfERG) ve FST testleri yapılmıştır. FST testinde retinaya tam alan uyarı ile verilen beyaz, mavi ve kırmızı ışığı, retinanın algıladığı eşik değer desibel olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışma grubunun ortalama yaşı 35,2 yıl, kontrol grubunun ki ise 33,5 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hiçbir RP'li olguda tam alan ERG'de anlamlı yanıt alınamamıştır. Tüm olgular FST testini rahatlıkla yapabilmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında RP olgularında görme keskinliği ve santral makula kalınlığı anlamlı olarak düşük, görme alanı mean defekt değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. mfERG değerlerine bakıldığında RP olgularında kontrol grubuna kıyasla tüm halkalarda ortalama P1 dalga amplitüdüleri anlamlı düzeyde düşük, ortalama P1 dalga pik zamanları ise uzun olarak saptanmıştır. FST testlerinin sonuçları kıyaslandığında beyaz, mavi, kırmızı FST ve mavi-kırmızı FST fark değerleri RP grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç: FST testi az gören ve görme alanı daralmış olan olgularda kolaylıkla yapılabilen güvenilir ve hızlı bir testtir. Bu çalışma sonucunda FST testinin ERG kaydı alınamayan ileri evre RP olgularında retinal duyarlılığı ölçebildiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tam alan elektoretinografi, tam alan uyaran eşik testi, görme alanı, multifokal elektoretinografi, optik koherens tomografi, retinitis pigmentosa

Abstract

Objectives: The full-field stimulus threshold (FST) test was developed to evaluate the efficacy and safety of treatments of hereditary retinal diseases. In this study we performed the FST test in patients with retinitis pigmentosa (RP) and compared the results with findings from other ophthalmological tests.

Materials and Methods: The study included 51 intermediate and advanced RP patients and 21 normal subjects. All patients and controls underwent routine examination and ophthalmological tests including visual field, optical coherence tomography, full-field and multifocal electoretinography (mfERG), and FST tests. During FST testing, the perception thresholds of retina to the white, blue, and red FST were determined in decibels.

Results: The mean age of the patients and the controls were 35.2 and 33.5 years, respectively. For all RP patients, no response was obtained on full-field ERG. All subjects were able to perform reliable FST tests. The mean values of visual acuity and central macular thickness were significantly lower and visual field mean deviation values were significantly higher in the RP group than the controls. When we evaluated the mfERG findings, the mean P1 wave amplitudes in all rings were significantly lower and the mean peak times were significantly longer in RP patients than controls. In comparisons of FST test results, the mean values for white, blue, red and the difference between blue-red thresholds were significantly lower in the RP group than the control group.

Conclusion: The FST test is a fast and a reliable exam which can be done in subjects with poor visual acuity and reduced visual field. The results

Cite this article as: Öner A, Sinim Kahraman N. Evaluation of Full-Field Stimulus Threshold Test Results in Retinitis Pigmentosa: Relationship with Full-Field Electoretinography, Multifocal Electoretinography, Optical Coherence Tomography, and Visual Field. Turk J Ophthalmol 2024;54:23-31

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşe Öner, Acıbadem Sağlık Grubu, Taksim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: ayseozoner@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-8583-1836
Geliş Tarihi/Received: 13.05.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 18.07.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.58485

of this study confirm that the FST test can measure retinal sensitivity in severely affected RP subjects with flat flash ERG.

Keywords: Full-field electroretinography, full-field stimulus threshold test, visual field, multifocal electroretinography, optical coherence tomography, retinitis pigmentosa

Giriş

Retinitis pigmentosa (RP) retinal fotoreseptörlerin hasarına neden olan ilerleyici, herediter bir retina hastalığıdır. Hastalıkta öncelikle gece görmede problemler olur, takiben gündüz görme bozukluğu, görme alanında daralma ve en son evrede de total görme kaybı ortaya çıkar.¹ Henüz kabul edilmiş etkin bir tedavi seçeneği olmasa da, son yıllarda hastalığın ilerlemesini durdurmaya ve retina hücrelerinin rejenerasyonuna yönelik gen ve kök hücre tedavileri, elektriksel stimülasyon uygulamaları ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir.^{2,3,4,5,6,7,8,9} Bu klinik çalışmaların büyük bir kısmına hastalığı ileri evrede olan RP olguları dahil edilmekte ve bu olgularda standart görme fonksiyonunu ölçen testler ile güvenilir sonuçlar elde edilememektedir.

RP'li hastalarda fotoreseptör fonksiyonlarını değerlendirmek için klinikte sıklıkla standart tam alan elektroretinografi (ERG) testi kullanılır. Tam alan ERG tüm retinadan kaynaklanan toplam rod ve kon yanıtlarını gösterir. İleri evre RP olgularında retinal hasar fazla olduğu için amplitüdler çok düşük olabilmekte ve güvenilir kayıtlar alınamamaktadır. Ayrıca tam alan ERG retinanın bölgesel olarak değerlendirilmesine yardımcı olamamaktadır. Bu nedenle RP'de son evrelere kadar korunmuş olan merkezi retinanın değerlendirilmesinde tam alan ERG yetersiz kalmaktadır.¹⁰ Daha önce yapılan çalışmalarda tam alan ERG kaydı alınamayan, rod hücre hasarı ileri evrede olan ve kon hücreleri de etkilenmeye başlayan olgularda kon hücre kaynaklı bir elektrofizyolojik test olan multifokal ERG'nin (mfERG) hastalık progresyonunu takip etmede kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu yayınlarda ileri evre RP olgularının büyük çoğunluğunda güvenilir mfERG kayıtlarının alınabildiği bildirilmiştir.^{11,12,13} Bu nedenle ileri evre RP olgularında tam alan ERG yanında mfERG testinin de yapılması retinanın durumunun değerlendirilmesinde yardımcı olacaktır. Ancak RP hastalarının takibinde kullanılan görme alanı ve mfERG testlerinin hasta kooperasyonuna ve fiksasyona dayalı testler olduğu akılda tutulmalıdır.^{10,11}

Tam alan uyaran eşik testi ("full-field stimulus threshold"; FST) özellikle ileri evre retinal distrofi olgularda karanlık adaptasyonu sonrasında ışık algılama düzeyini değerlendirmek için geliştirilmiş bir elektrofizyolojik testtir. Oldukça kolay ve hızlı olan bu test, hastanın tam alan uyarı sistemiyle gönderilen ışığı fark edip etmemesi esasına dayalıdır ve fiksasyon gerektirmez. İşlem sonunda retinanın duyarlı olduğu ışık miktarı desibel (dB) olarak belirlenir. Görmesi çok düşük olan ya da nistagmusu olan olgularda bile rahatlıkla yapılabilir

olması en büyük avantajıdır. FST testinde karanlık adaptasyonu sonrası ışık ve renk algı düzeyi dB olarak saptanabilir. Kromatik testler rod ve konların hastalıktan etkilenme durumu ile ilgili bize bilgi verir. Rodlar, mavi ışığa kırmızı ışıktan daha fazla duyarlıdır. Konların ise mavi ve kırmızı ışığa duyarlılığı eşittir. İki renk testinin duyarlılıkları arasında fark olması rodların etkilendiğini, duyarlılıkların birbirine benzer bir şekilde azalması konların etkilendiğini gösterir. Sadece rod kaynaklı cevaplarda mavi ışık duyarlılığı kırmızından yaklaşık 25 dB daha fazladır. Kon kaynaklı yanıtlarda ise mavi ve kırmızı ışık duyarlılığı birbirine çok yakındır. Yapılan çalışmalarda mavi-kırmızı FST farkı hesaplanarak alınan yanıtların hangi hücrelerden kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu farkın 10 dB'nin altında olduğu durumlarda rod hücrelerinin FST testine hiç katkısının olmadığı bildirilmiştir.^{14,15}

Bu çalışmada RP olgularında FST testi kullanarak retinanın beyaz ve renkli ışığa duyarlılık düzeylerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca FST testinin retinadaki anatomik hasarla ilişkisini değerlendirmek için optik koherens tomografi (OKT) bulguları ile, fonksiyonel hasar ile ilişkisini değerlendirmek için görme alanı sonuçları ile karşılaştırma yapmak planlanmıştır. Çalışmaya orta ve ileri evre olguların dahil edilmesi düşünüldüğünden rod hücre kaynaklı elektrofizyolojik yanıtların elde edilmesi mümkün olmayabilir. Bu nedenle elde edilen FST test sonuçlarının kon hücre kaynaklı bir test olan mfERG sonuçlarıyla kıyaslanması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Olguların Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya kliniğimize başvuran, klinik ve elektrofizyolojik olarak RP tanısı konulan ve hastalığı orta ve ileri evrede olan 18 yaş üzeri olgular dahil edilmiştir. Çalışma için Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul no: 2023-05/160, tarih: 24.03.2023) ve çalışmada Helsinki Deklarasyonu kurallarına uyulmuş, tüm olgulara çalışma ile ilgili bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu onaylatılmıştır.

Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

1. On sekiz yaşın üzerinde olmak,
2. Klinik olarak yapılan testlerle RP tanısı doğrulanmış olmak,
3. Testlere uyum sağlayabilecek mental kapasitede olmak,
4. Katarakt cerrahisi dışında herhangi bir göz cerrahisi geçirmemiş olmak.

Dahil edilmeme kriterleri ise:

1. Testleri etkileyebilecek düzeyde katarakt, glokom, RP dışında diyabetik retinopati gibi retina hastalıkları ya da vitreus opasitesinin olması,
2. Testleri etkileyecek sistemik ve nörolojik bir hastalığın olması,
3. RP ile beraber Usher, Bardet-Biedl gibi sendrom tanılarının olması (var olan ek problemler nedeniyle) şeklinde belirlenmiştir.

Olguların rutin oftalmolojik muayenelerine ek olarak, Humphrey 30-2 program ile görme alanı sonuçları (Carl Zeiss Meditec AG, Almanya), OKT ile santral makula kalınlıkları (SMK) ve elipsoid zon (EZ) band genişlikleri değerlendirilerek kaydedilmiştir (Şekil 1). SMK ve EZ band genişlikleri iki ayrı değerlendirici tarafından birbirinden bağımsız şekilde ölçülüp ortalaması alınmıştır. Ölçümler yapılırken fovea merkezinden geçen horizontal OKT kesiti kullanılmıştır. SMK ölçümü sırasında fovea merkezinde iç limitan membran ile retina pigment epitelindeki mesafe manuel olarak ölçülmüştür. EZ band genişliği belirlenirken de aynı horizontal OKT kesitinde EZ band çizgisinin nazalde ve temporalde sonlandığı noktalar arası manuel olarak ölçülmüştür (Şekil 1C).

Çalışma grubundaki tüm olgulara elektrofizyolojik test olarak uluslararası standartlara uygun bir şekilde tam alan ERG, mfERG ve FST (Metrovision, Fransa) testleri uygulanmıştır. Tam alan ERG'de tüm retinadaki rod ve kon hücre yanıtlarını total olarak değerlendirmek, mfERG testinde ise santral retinadaki kon hücre yanıtlarını lokal olarak değerlendirmek amaçlanmıştır. MfERG testi sırasında 61 heksagon ve 5 halkadan ($<2^\circ$, $2-5^\circ$, $5-10^\circ$, $10-15^\circ$ ve $>15^\circ$) oluşan uyarı kullanılmış, tüm halkaların P1 dalgasının ortalama amplitüd ve pik zamanları kaydedilmiştir.

Olguların değerlendirilmesi sırasında önce rutin muayene, OKT ve görme alanı testleri tamamlanmıştır. Daha sonra olgulara 5 dakika arayla 3 kez %1'lik tropikamid damlatılarak pupil dilatasyonu sağlanmış ve elektrofizyolojik testlere geçilmiştir. Tam alan ERG ve mfERG testleri ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) standartlarına uyularak tamamlandıktan sonra FST testi için hasta karanlık adaptasyonuna alınmıştır.^{16,17} FST yeni bir test olduğu için yapılışı ayrıntılı bir şekilde aşağıda anlatılmıştır.

FST Testinin Yapılışı

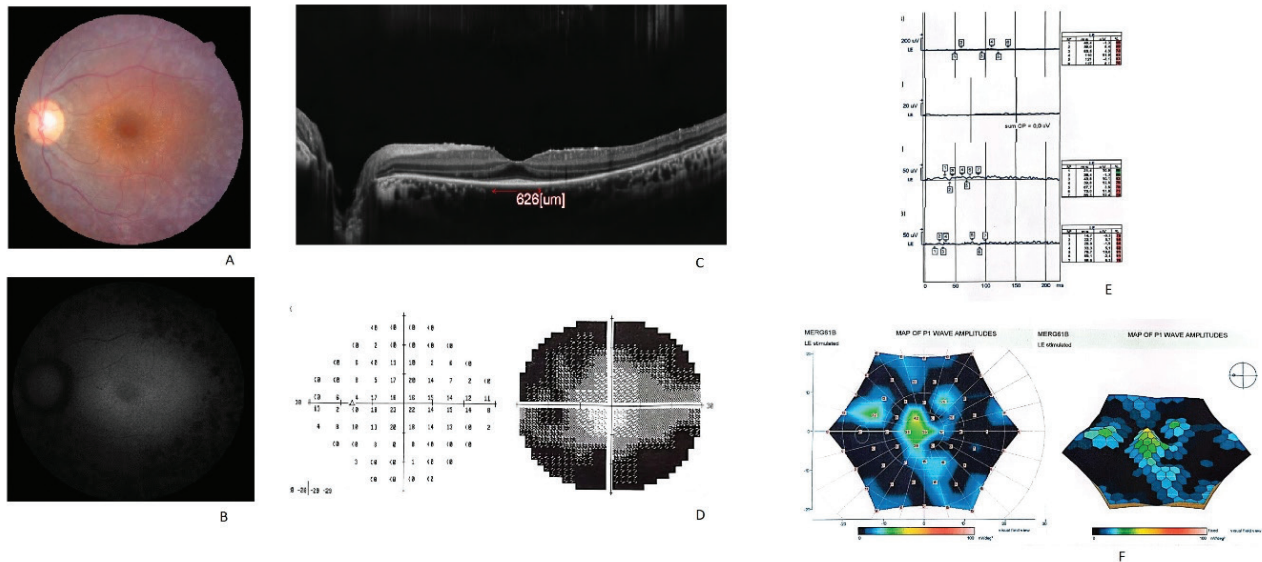
Pupillası dilate edilmiş ve karanlık odaya alınmış olan hastanın gözleri 40 dakika süreyle bandajla kapatılarak karanlık adaptasyonu sağlanmıştır. Test sırasında gözlerden teker teker kayıt alınmış ve diğer göz bandaj ile kapatılmıştır. FST testi, Metrovision tarafından üretilen MonCvONE-CR sistemi ile yapılmış, uyarı olarak tam alan ışık kullanılmıştır. Cihaz beyaz ışık için LED ışık kaynağı, mavi için 500 nm, kırmızı için 647 nm filtreler kullanmaktadır. Test sırasında hastalara her 3 saniyede bir farklı renklerle ışık uyarı verilmiş, hastadan ışığı gördüğü zaman elinde bulunan butona basması istenmiştir. Ölçüm sırasında 8-4-2-1 basamak sistemi kullanılmış olup önce 8 dB aralıklarla luminans (ışık değeri) artırılmıştır. Hasta ışığı gördüğünde luminans sırayla önce 4 dB sonra 2 ve 1 dB aralıklarla azaltılıp artırılarak eşik değeri tespit edilmiştir. Testin güvenilirliğini sağlamak adına belli aralıklarla uyarı verilmeden hastanın yanıt verip vermediği kontrol edilmiştir.¹⁸

Kontrol grubu, polikliniğimize muayene olmak için gelen, oftalmolojik muayenede patoloji saptanmayan, aynı yaş grubundan oluşturulmuştur. Olguların onamları alındıktan sonra kontrol grubuna rutin muayeneye ek olarak görme alanı, OKT, mfERG ve FST testi yapılmıştır.

RP grubunda tam alan ERG testinde amplitüdlerin çok düşük olması ve güvenilir kayıtlar alınamaması nedeniyle kontrol grubuna tam alan ERG yapılmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows versiyon 21,0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılmıştır. Normal dağılımı test etmek için Shapiro-Wilk testi, verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama,



Şekil 1. Bu şekilde görme keskinliği 0,8 Snellen desimal olan retinitis pigmentosa olgusunun sol gözünün fundus fotoğrafı (A), fundus otofloresans (FOF) görüntüsü (B), optik koherens tomografi (OKT) kesiti (C), görme alanı (D), tam alan elektoretinografi (ERG) (E) ve multifokal ERG (F) görüntüleri izlenmektedir. Fundus fotoğrafında periferik pigmenter değişiklikler, FOF görüntüsünde santralde hiperotofloresan halka, OKT'de retina kalınlığında azalma ve elipsoid zon (EZ) band genişliğinde daralma ve EZ band ölçümü görülmektedir. Görme alanında periferik alan kaybı mevcuttur. Tam alan ERG dalgalarının tamamen silik olduğu, multifokal ERG'de periferik dalgaların silik, santral dalgaların amplitüdlerinin de azalmış olduğu görülmektedir.

standart sapma), ikili grupların karşılaştırılmasında ANOVA testi, korelasyon analizinde de Pearson korelasyon analizi testi uygulanmıştır. Sonuçlar, p değeri <0,05 düzeyinde olduğunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 51 RP olgusunun 101 gözü ve 21 kontrol olgusunun 42 gözü dahil edilmiştir. Grupların normal dağılıma uygun olduğu tespit edilmiştir. RP grubunda ortalama yaş 35,2 yıl (aralık: 18-70 yıl) kontrol grubunda ise 33,5 yıl (aralık: 18-50 yıl) olarak belirlenmiştir. RP olgularında ortalama hastalık süresi 16,9 yıl (aralık: 4-49 yıl) olarak bulunmuştur. RP olgularının görme keskinliği ortalama 0,19 (aralık: 0,03-0,7) Snellen desimal iken kontrol grubunda 1,0 olarak saptanmıştır. Bulguları daha ayrıntılı incelemek amacıyla RP grubu, görme keskinliği düzeyleri 0,05 Snellen desimal ve altında olanlar ve üzerinde olanlar şeklinde iki alt gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Olguların demografik verileri [Tablo 1](#)'de verilmiştir. Hastaların yaşı ilerledikçe ve hastalık süreleri arttıkça görme düzeyleri azalmaktadır. Çalışmaya dahil edilen RP'li olguların tümünde tam alan ERG testinde amplitüdlerin çok düşük olması nedeniyle ölçülebilecek düzeyde kayıt alınamamıştır. Yüz bir gözün 91'inde görme alanı, 89'unda mfERG kaydı yapılabilmektedir ve bu testlerde kayıt alınamayan olguların görme keskinliği 0,05'ten düşük bulunmuştur. Tüm olgular FST testini rahatlıkla yapabilmektedir. Görme düzeyi 0,05 Snellen desimal ve altında olan 23 olgunun 46 gözünde anlamlı FST test sonuçları elde edilebilmiştir.

Olguların görme keskinliği, görme alanı ve OKT bulguları [Tablo 2](#)'de gösterilmiştir. OKT bulguları değerlendirildiğinde ortalama SMK değeri RP olgularında 132,2 µm iken kontrol grubunda 221,5 µm olarak ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel

anamlılık gösterir (p<0,05). RP'nin alt gruplarına bakıldığında GK düşük olan grupta SMK değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu (121,5 µm) görülmektedir (p<0,05). Ortalama EZ band genişliği RP grubunda 1018,8 µm olarak belirlenmiştir. RP'nin alt gruplarına bakıldığında GK düşük olan grupta EZ band genişliğinin daha dar olduğu (629,3 µm) saptanmıştır (p<0,05). Kontrol grubunda ise EZ band bütünlüğünde bir bozulma yoktur. Bu bulgular göstermiştir ki, hastalık ilerledikçe görme düzeyi azalmakta ve hücre kaybına bağlı olarak OKT'de saptanan anatomik bulgular da kötüleşmektedir.

Görme alanı sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama -4,38 dB olan MD değerinin, RP grubunda -30,91 dB olarak saptandığı görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). RP'nin alt grupları değerlendirildiğinde görme keskinliği düşük olan grupta görme alanındaki defektin daha ağır olduğu (ortalama deviasyon: -32,53) saptanmıştır. Bu bulgular değerlendirildiğinde hastalık ilerledikçe görme alanındaki fonksiyonel kaybın da arttığı belirlenmiştir.

MfERG değerlerine bakıldığında RP olgularında kontrol grubuna kıyasla periferik halkalarda daha belirgin olmak üzere tüm halkalarda ortalama P1 dalga amplitüdlere anlamlı derecede düşük, ortalama P1 dalga pik zamanları ise anlamlı derecede uzun olarak saptanmıştır (p<0,05) ([Tablo 3](#), [4](#)). Bu veriler ışığında RP'nin ileri olgularında bile mfERG kaydı alınabildiği, mfERG'de saptanan kon hücre hasarının periferden santrale doğru ilerlediği görülmüştür.

FST testlerinin sonuçları değerlendirildiğinde beyaz, mavi ve kırmızı ışıktaki elde edilen değerler ve mavi-kırmızı FST fark değerleri RP grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,05) ([Tablo 5](#)). Mavi-kırmızı FST farkının ortalama değeri 11,1 dB olup, 51 gözde bu fark 10 dB'in altındadır. Bu olgularda rod yanıtı minimaldir ya da yoktur.

Tablo 1. Tüm olguların demografik özellikleri

Özellik	RP grubu toplam (n=51)	RP grubu GK ≤0,05 (n=23)	RP grubu GK >0,05 (n=28)	Kontrol (n=21)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama	35,2	39,2	32,5	33,5	0,08
Cinsiyet (erkek), n (%)	27 (53)	11 (47)	16 (57)	11 (52)	0,31
Hastalık süresi (yıl), ortalama	16,9	19,8	12,5		0,001*

*Görme keskinliği 0,05 Snellen desimal ve altında olan grupta ortalama hastalık süresi istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu. RP: Retinitis pigmentosa, GK: Görme keskinliği (Snellen desimal), n: Hasta sayısı

Tablo 2. RP olgularının ve kontrol grubunun görme keskinliği, görme alanı ve OKT verilerinin karşılaştırılması

	RP grubu toplam (n=101 göz)	RP grubu GK ≤0,05 (n=46 göz)	RP grubu GK >0,05 (n=55 göz)	Kontrol grubu (n=42 göz)	p değeri
GK (Snellen desimal)	0,19±4,4	0,04±0,03	0,31±5,2	1,0	0,008*
Görme alanı MD (dB)	-30,91±9,52	-32,53±5,52	-28,05±7,52	-4,38±2,63	0,020*
OKT SMK (µm)	132,2±47,4	121,5±37,4	145,7±42,6	221,5±19,3	0,023*
OKT EZ band genişliği (µm)	1018,8±761,8	629,3±642,6	1363,6±833,6		0,010**

*Tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. **OKT'de EZ band genişliği, görme keskinliği 0,05 Snellen desimal ve altında olan RP grubunda en düşüktür ve tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. RP: Retinitis pigmentosa, OKT: Optik koherens tomografi, GK: Görme keskinliği (Snellen desimal), dB: Desibel, MD: Mean defekt, SMK: Santral makula kalınlığı, EZ: Elipsoid zon

On üç gözde ise bu fark değerinin 0 dB olduğu saptanmıştır. Bu olgularda da rod yanıtının hiç olmadığı söylenebilir. RP'nin alt grupları değerlendirildiğinde görme keskinliği düşük olan grupta tüm FST testlerinin değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bu grupta ortalama mavi-kırmızı FST farkı 9,2 dB olup bu değer 10 dB'nin altındadır. Dolayısıyla görme düzeyi 0,05 Snellen desimal ve daha düşük olan olgularda rod hücre yanıtının olmadığı ya da çok az olduğu söylenebilir. On yedi gözde mavi-kırmızı FST fark değeri 20 dB'nin üzerinde saptanmış olup bu olguların hepsinde görme keskinliği 0,05 Snellen desimaldan daha yüksek düzeydedir. Çalışmamızda testin yapılma süresi karanlık adaptasyonu sonrasında ortalama 199 saniye (3,3 dakika) olarak bulunmuştur.

Korelasyon analizleri değerlendirildiğinde, yaş, hastalık süresi arttıkça, SMK ve EZ band genişliği azaldıkça görme düzeyi azalmış, görme alanındaki kayıp artmıştır. Tüm FST testleri ile yaş, hastalık süresi ve görme alanı MD değerleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$). Yaş, hastalık süresi ve görme alanı defekti arttıkça FST test değerleri azalmıştır. Tüm FST testleri ile mfERG'nin tüm halkalarındaki amplitüdler arasında pozitif bir korelasyon olup bu korelasyon

periferik 4. ve 5. halkalarda daha güçlü hale gelmiştir. Ayrıca yine tüm FST testleriyle SMK ve EZ band genişliği arasında pozitif güçlü bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$).

Şekil 1'de görme düzeyi 0,8 olan bir olgunun tam alan ERG, mfERG, görme alanı, OKT sonuçları, Şekil 2'de ise aynı olgunun ve kontrol grubundaki bir olgunun FST test sonuçları görülmektedir.

Tartışma

Son yıllarda gen ve kök hücre tedavilerinde meydana gelen gelişmeler az gören hastaların bu klinik çalışmalara dahil edilmesini gerektirmiştir. Az gören, özellikle görmesi legal körlük düzeyinde olan hastalarda uygulanan herhangi bir tedavi seçeneğinin faydalı olup olmadığını anlamak için ne yazık ki elimizdeki testler yeterli olamamıştır. Bu hasta grubunda görme alanı testi her zaman güvenilir bir şekilde yapılamamaktadır. Mevcut elektrofizyolojik testlerde ise retina hasarının ileri derecede olması nedeniyle anlamlı kayıtlar alınamamaktadır. Bu durum az gören hasta grubunda kullanılmak üzere yeni bir teste ihtiyaç olduğunu göstermiş ve FST testi herediter retina hastalıklarında yapılan klinik tedavi çalışmalarında

Tablo 3. Multifokal elektoretinografide P1 dalga amplitüdlerinin karşılaştırılması

Halka	RP grubu Ortalama $\pm$ SS (nV)	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SS (nV)	p değeri
<2°	349,3 $\pm$ 86,0	1412,3 $\pm$ 162,2*	0,001*
2-5°	192,2 $\pm$ 96,9	1192,5 $\pm$ 163,4*	0,001*
5-10°	141,5 $\pm$ 63,5	1112,5 $\pm$ 141,3*	0,001*
10-15°	137,8 $\pm$ 65,6	1054,5 $\pm$ 132,4*	0,001*
>15°	95,1 $\pm$ 58,1	1008,2 $\pm$ 144,6*	0,001*

*P1 dalga amplitüdü RP grubunda tüm halkalarda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. RP: Retinitis pigmentosa, SS: Standart sapma, nV: Nanovolt

Tablo 4. Multifokal elektoretinografide P1 dalga pik zamanlarının karşılaştırılması

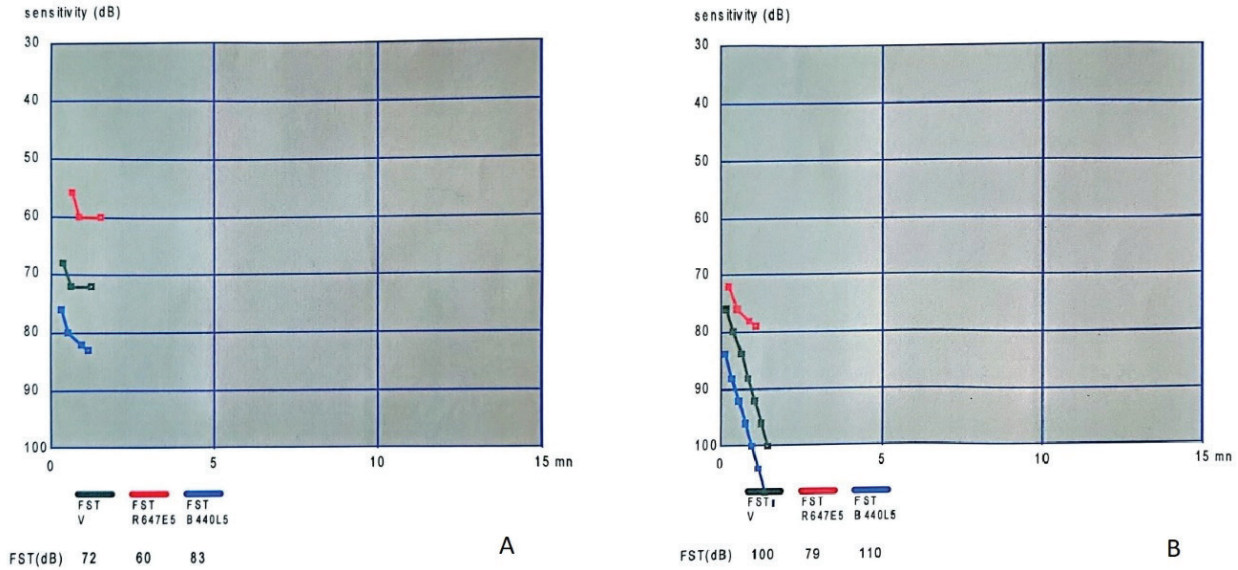
Halka	RP grubu Ortalama $\pm$ SS (ms)	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SS (ms)	p değeri
<2°	51,8 $\pm$ 6,4	47,5 $\pm$ 6,4*	0,020*
2-5°	52,9 $\pm$ 8,0	46,3 $\pm$ 5,4*	0,023*
5-10°	56,2 $\pm$ 8,3	46,3 $\pm$ 6,5*	0,010*
10-15°	54,5 $\pm$ 8,4	49,4 $\pm$ 5,7*	0,030*
>15°	55,7 $\pm$ 12,4	48,4 $\pm$ 6,3*	0,026*

*P1 dalga pik zamanlarının RP grubunda tüm halkalarda kontrol grubundan anlamlı olarak uzun bulunmuştur. RP: Retinitis pigmentosa, SS: Standart sapma, ms: Milisaniye

Tablo 5. Tam alan uyaran eşik test değerlerinin karşılaştırılması

FST	RP grubu	RP grubu GK $\leq$ 0,05	RP grubu GK $>$ 0,05	Kontrol grubu	p değeri
Beyaz	43,9 $\pm$ 13,9	36,8 $\pm$ 11,6	48,2 $\pm$ 14,6	81,8 $\pm$ 18,4	0,001*
Kırmızı	41,5 $\pm$ 12,5	34,7 $\pm$ 9,8	45,7 $\pm$ 12,9	67,3 $\pm$ 17,6	0,001*
Mavi	52,6 $\pm$ 16,2	43,2 $\pm$ 10,6	58,3 $\pm$ 15,7	92,8 $\pm$ 18,3	0,001*
Mavi-kırmızı	11,1 $\pm$ 10,3	9,2 $\pm$ 7,8	12,6 $\pm$ 11,9	27,4 $\pm$ 11,8	0,001*

*Tüm FST testlerinde ve mavi-kırmızı fark değerinde RP grubundaki değerler kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Görme keskinliği 0,05 Snellen desimal ve altında olan grupta tüm test sonuçları diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktür. FST: Tam alan uyaran eşik "Full-field stimulus threshold", RP: Retinitis pigmentosa, GK: Görme keskinliği (Snellen desimal), SS: Standart sapma



Şekil 2. Şekil 1’de görülen olgunun (A) ve kontrol olgusunun (B) tam alan uyarın eşik (FST) test sonuçları. Retinitis pigmentosa olguda beyaz, mavi ve kırmızı FST değerleri sırayla 72, 60, 83 desibel (dB) iken kontrol olgusunda 100, 79, 110 dB olarak bulunmuştur

kullanılmak üzere geliştirilmiştir. FST testi ile sadece ışığı algılayan hastalarda bile retinanın ışığı algılama eşiği dB olarak belirlenebilmekte, bu nedenle az gören hastalarda yapılacak çalışmalarda objektif veriler elde edilmesini sağlayacak bir test olduğu düşünülmektedir.^{19,20}

FST yeni bir test olduğu için literatürde bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Günümüze kadar bu test özellikle Leber konjenital amorozisi (LKA), RP, Usher sendromu ve Stargardt’ın makula distrofisi gibi az gören hasta grubunu içeren çalışmalarda kullanılmıştır.^{21,22,23}

Klein ve Birch’in²⁴ yaptığı bir çalışmada 42 ileri evre RP hastasının 53 gözünde FST testinin doğruluğu, duyarlılığı ve tekrarlanabilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgular statik perimetriyi yapamayan, tam alan ERG’lerinde kayıt alınamayan olgulardır. Çalışmaya 7 kontrol olgusu da dahil edilmiştir. Elli üç gözün 51’inde FST testinde ışık eşiği belirlenebilmiştir. Testte sonuç alınamayan 2 olgunun birinde ışık hissi hiç yoktur, diğeri ise ışığı çok az algılayabilmiştir. Sadece ışık hissini algılayabilen 13 olgunun 14 gözünde FST testinde eşik değer elde edilebilmiştir. Parmak sayabilen tüm olgular ise testi rahatlıkla yapabilmıştır. Yirmi dört olguda farklı zamanlarda test tekrarlanmış ve benzer sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada FST testinin az gören olgularda retinal ışık hassasiyeti ve ışık algı düzeyini değerlendirmede kullanılabilecek, kolay tekrarlanabilir ve kullanışlı bir test olduğu belirtilmiştir.²⁴ Bizim çalışmamızda hiçbir olguda tam alan ERG kaydında ölçülebilir düzeyde cevap alınamamıştır ancak tüm olgular FST testini rahatlıkla yapabilmıştır. Görmesi ışık hissi düzeyinde olan olgumuz yoktur. En düşük görme keskinliği düzeyi, 1 metreden el hareketi seviyesindedir. Görme düzeyi 0,05’in altında olan 23 olgunun 46 gözünde anlamlı FST test sonuçları elde

edilebilmiştir. Dolayısıyla görme düzeyi ışık hissi düzeyinden daha iyi olan tüm olgularda FST testinin güvenilir bir şekilde yapılabileceği söylenebilir. Ancak görme düzeyinin azalmasıyla korele olarak tüm FST testleri de azalmaktadır.

Başka bir klinik çalışmada 21 RP olgusunun 42 gözü çalışmaya alınmış, FST sonuçları ile fliker ERG, fundus otofloresans (FOF) ve OKT bulguları karşılaştırılmıştır. Beyaz, mavi ve kırmızı FST sonuçlarının, 3,0 fliker ERG amplitüdü ile, OKT’de EZ band uzunluğu ile ve FOF’da saptanan hiperotofloresan halkanın vertikal ve horizontal çap uzunluğu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.²⁵ RP’li olgularda merkezi retinadaki hücre katmanları ile görme alanı ilişkisini inceleyen iki benzer çalışmada dış nükleer tabaka incelidikçe; görme alanında tespit edilen retinal sensitivitenin lineer olarak azaldığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda dış segment uzunluğunun (EZ band genişliği) fotoreseptör hücre yoğunluğu ile orantılı ve görme alanı ile korele olduğu belirtilmiştir.^{26,27} Bizim çalışmamızda OKT’de retina katmanları ayrı ayrı değerlendirilmemiş, SMK ve fotoreseptör hücre bütünlüğünü gösteren EZ band genişliği parametrelerine bakılmıştır. Önceki çalışmalarla benzer şekilde retina incelidikçe ve EZ bandı daraldıkça görme alanındaki kaybın arttığı, görme düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Korelasyon analizlerimizde OKT’de saptanan anatomik kayıplar, görme alanı ve görme düzeyindeki kayıplarla güçlü korelasyon göstermiştir. Çalışmamızdan elde edilen diğer korelasyon verileri değerlendirildiğinde hem beyaz FST hem de kromatik (mavi ve kırmızı) FST değerleri mfERG halkalarının dalga amplitüdü ile ve OKT’de EZ band genişliği ve SMK değerleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Retinal hücre hasarı arttıkça, EZ bandı daraldıkça, makula incelidikçe FST değerleri de azalmıştır. Benzer şekilde mfERG dalga amplitüdü de azaldıkça,

yani kon hücre fonksiyonları bozuldukça FST değerleri de azalmıştır. Bu sonuçlar FST testinin fonksiyonel ve anatomik bulgularla paralellik gösterdiğini ve retina hastalarının klinik değerlendirilmesinde güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Birch ve ark.'nın²⁸ tarafından yayınlanan ve çok merkezli bir çalışma olarak planlanan RUSH2A çalışmasına, Usher sendromu tip 2A (*USH2A*)-ilişkili retinal dejenerasyonu bulunan ve biallelik *USH2A* mutasyonu saptanan olgular dahil edilmiştir. Amerika ve Avrupa'dan 16 merkezden 127 hastanın dahil edildiği bu çalışmaya 8 yaş ve üzeri, görme alanı 10 derecenin altında olan olgular katılmıştır. Takiplerde olgulara tam alan ERG ve FST testlerinin yapılması planlanmıştır. Bu çalışmada olguların hepsi ağır retinal hasarlı olgular olduğundan, %47'sinde tam alan ERG kaydı alınamamıştır. ERG kaydı alınamayan olguların tümü FST testini yapabilmıştır. Bu nedenle FST testinin ERG'yi bütünleyen bir test olduğu ve takiplerde daha faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde beyaz FST ile mavi-kırmızı FST farkı görme kaybının süresiyle korelasyon göstermiştir. Mavi-kırmızı FST farkının 10 dB in altında olduğu olgularda alınan yanıtların kon kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Tüm olguların %43'ünde rod fonksiyonunun hiç olmadığı saptanmıştır. Bu olgularda beyaz FST 30 dB'nin altında olup, mavi-kırmızı farkı yaklaşık 0 dB olarak bulunmuştur. Bu durum elde edilen uyarının tamamen kon hücre kaynaklı olduğunu göstermiştir. Mavi-kırmızı FST değeri 20 dB'nin üzerinde olan olgularda alınan yanıtların daha çok rod kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Rod yanıtı alınan olgular çoğunlukla hastalık süresi 20 yıldan daha kısa olan olgular olup, 20 yıldan uzun süreli hastalığı olan olguların çoğunluğunda rod yanıtı hiç alınamamış ve FST testi kon kaynaklı olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada görme keskinliği, skotopik ERG sonuçları ile çok zayıf, fotopik ERG sonuçları ile zayıf korelasyon göstermiş ancak FST sonuçları ile güçlü bir korelasyon saptanmıştır. FST testi hastalık süresiyle, dolayısıyla hastalığın ağırlığıyla güçlü korelasyon göstermiştir. Beyaz FST değerleri hastalık süresi 10 yıldan kısa olan olgularda, hastalık süresi 20 yıldan uzun olan olgulardan 18 dB daha fazla bulunmuştur.²⁸

Bizim çalışmamızda da tüm FST test değerleri hastanın yaşıyla ve hastalığın süresiyle güçlü negatif bir korelasyon göstermiştir. Sonuçları daha iyi değerlendirebilmek için RP grubu görme düzeyleri esas alınarak iki ayrı grup şeklinde incelenmiştir. Görme düzeyi 0,05 Snellen desimal ve altında olan olgularda, görme keskinliği daha yüksek olan RP olgularıyla karşılaştırıldığında, ortalama yaşın 6,7 yıl daha fazla olduğu, hastalık süresinin ortalama 7,3 yıl daha uzun olduğu görülmektedir. Görme düzeyi düşük olan olgularda SMK ve EZ band genişliklerinin daha belirgin olarak azalmış olduğu dolayısıyla retinadaki anatomik hasarın daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla korele olarak görme alanındaki defektin görmesi düşük olan grupta daha ileri düzeyde olduğu görülmektedir. FST sonuçlarına bakıldığında çalışmamızdaki RP olgularında hem beyaz FST de hem de kromatik FST testlerin de benzer şekilde azalma olmuştur. Bu durum sadece rod hücrelerinde değil, kon hücrelerinde de hasar olduğunu

göstermektedir. Mavi-kırmızı FST fark değerinin ortalaması 11,1 dB olup, 51 gözde bu değer 10 dB'nin altında bulunmuştur. Görme düzeyi 0,05'in altına düştüğünde mavi-kırmızı FST fark değeri de 10 dB'nin altına (9,2 dB) inmiştir. On üç gözde ise bu fark değerinin 0 dB olduğu saptanmıştır. Bu bulgular hastalığın ileri evrelerinde rod hücrelerinin FST sonuçlarına çok az katkıda bulunduğunu hatta bazı olgularda hiç katkısının olmadığını göstermektedir. Görmesi çok düşük olan olgularda hala FST kayıtlarının alınması kon hücre fonksiyonlarının son evrelere dek devam etmesinden kaynaklanır. Bu durum literatürdeki mfERG test sonuçlarını da desteklemektedir. On yedi gözde mavi-kırmızı FST fark değeri 20 dB'nin üzerinde saptanmış olup bu olguların hepsinde görme keskinliği 0,05 Snellen desimaldan daha yüksek düzeydedir. Bu gözlerde FST sonuçlarına rod hücrelerinin katkıda bulunduğu söylenebilir. FST sonuçları değerlendirildiğinde çalışmamızdaki olguların yaklaşık yarısında rod yanıtının olmadığı, olguların genelinde de rod yanıtlarının çok düşük olduğunu dolayısıyla ileri evre RP olgularında ışık algısına daha çok konların katkıda bulunduğu söylenebilir.

FST oldukça hızlı bir testtir. Yapılan çalışmalarda test süresi her göz için ortalama 3,6 dakika olup 2,9 ile 4,8 dakika arasında değişmektedir. Ayrıca tekrarlanabilirliği oldukça yüksektir. Aynı hastalara yapılan çekimler arasındaki dB farkı ortalama 1,51 olarak tespit edilmiştir.^{14,22} Bizim çalışmamızda da testin ortalama yapılma süresi karanlık adaptasyonu sonrasında 199 saniye (3,3 dakika) olarak bulunmuştur.

Daha önce de belirtildiği üzere bu testin geliştirilme amacı az gören olguların dahil edildiği gen ve kök hücre ile ilgili klinik çalışmalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmektir. FST ilk olarak homozigot *RPE65* gen mutasyonu saptanan LKA ve RP'li olgularda kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almış olan voretigene neparvec etken maddesinin araştırıldığı klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Russell ve ark.'nın²⁹ yaptığı açık etiketli randomize, kontrollü faz 3 çalışmaya 3 yaş üzerinde, görme keskinliği 20/60 ve daha kötü olan, görme alanı 20 dereceden daha az olan, biallelik *RPE65* mutasyonu bulunan olgular dahil edilmiştir. Tüm olgular FST testini yapabilmış, 1 yıllık takip sonunda olguların %90'ında FST testinde iyileşmeler saptanmıştır.³⁰ Tedavi edilen olguların 4 yıllık sonuçlarının sunulduğu çalışmalarda takiplerde yine FST testi kullanılmış ve FST testinde ilk 1 yılda elde edilen iyileşmelerin 4. yılda da korunduğu belirtilmiştir.^{30,31}

CEP290 ilişkili LKA tip 10 olgularının dahil edildiği başka bir çalışmada CEP290'ı hedefleyen bir RNA antisense oligonükleotid olan seprofarsen, tedavi amaçlı kullanılmıştır. On iki aylık takip sonuçlarının sunulduğu bu faz1b/2 çalışmada 5'i çocuk 11 olguya en fazla 4 kez olmak üzere intravitreal seprofarsen yapılmıştır. Bu çalışmada elektrofizyolojik test olarak sadece FST kullanılmıştır. Bu bir doz belirleme çalışması olup olguların 5'inde sadece ışık algısı mevcuttur. Görmesi çok düşük olan böyle bir grupta diğer elektrofizyolojik testlerle yanıt almak mümkün olamamıştır. Ancak FST tüm olgular tarafından yapılabilmektedir. Tüm olguların tedavi alan gözlerinde hem beyaz hem de kromatik (mavi-kırmızı) FST testlerinde

ışık algısında artışlar saptanmıştır.³² Görüldüğü gibi sadece ışık algısı olan olgularda tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için kullanılabilecek FST dışında başka bir test bulunmamaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hastalarımız orta ve ileri evre olgulardan oluşmaktadır. Çalışmada erken evre RP'li olgu bulunmamaktadır. Dolayısıyla FST testlerinin erken evrede nasıl etkileneceği ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır. Ayrıca, çalışmamızda RP olguları sadece görme düzeylerine göre alt gruplara ayrılmıştır. Daha geniş bir hasta grubunda, genetik geçiş paternlerine, genetik test sonuçlarına ya da klinik bulguların durumuna göre gruplandırma yapılarak FST testlerinin yorumlanması daha bilgilendirici olacaktır. Son olarak, literatürde FST testlerinin normal olgulardaki sonuçlarını içeren bir veri tabanı yoktur. Kendi laboratuvarımızda da henüz normal veri tabanı oluşturulmamıştır. Yaş gruplarına göre normal verilerin belirlenerek hastalık gruplarıyla karşılaştırılması daha faydalı olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak FST oldukça hızlı, girişimsel olmayan, kolay bir testtir. Az gören ve nistagmusu olan, ERG'de kayıt alınamayan tüm olgularda güvenilir bir şekilde yapılabilir. Son yıllarda özellikle az gören hastalarda yapılan klinik çalışmalar bu testin önemini ortaya koymuştur. Bu nedenle farklı hasta gruplarında FST test sonuçlarının bilinmesi ve değerlendirilmesi gereklidir. Bu çalışmada da RP'li olgularda test sonuçları ve diğer oftalmolojik testlerle ilişkisi tüm detayları ile incelenmiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul no: 2023-05/160, tarih: 24.03.2023).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Ö., N.S.K., Konsept: A.Ö., Dizayn: A.Ö., Veri Toplama veya İşleme: A.Ö., N.S.K., Analiz veya Yorumlama: A.Ö., Literatür Arama: N.S.K., Yazan: A.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Öner A. Stem Cell Treatment in Retinal Diseases: Recent Developments. Turk J Ophthalmol. 2018;48:33-38.
- Prado DA, Acosta-Acero M, Maldonado RS. Gene therapy beyond luxturna: a new horizon of the treatment for inherited retinal disease. Curr Opin Ophthalmol. 2020;31:147-154.
- Maguire AM, Bennett J, Aleman EM, Leroy BP, Aleman TS. Clinical Perspective: Treating RPE65-Associated Retinal Dystrophy. Mol Ther. 2021;29:442-463.
- Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y. Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. Stem Cell Res Ther. 2016;7:178.
- 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;13:1423-1429.
- Özmer E, Arslan U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: prospective analysis of 1-year results. Stem Cell Res Ther. 2020;11:353.
- Zhao T, Liang Q, Meng X, Duan P, Wang F, Li S, Liu Y, Yin ZQ. Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Maintains and Partially Improves Visual Function in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa. Stem Cells Dev. 2020;29:1029-1037.
- Sinim Kahraman N, Oner A. Effect of Transcorneal Electrical Stimulation on Patients with Retinitis Pigmentosa. J Ocul Pharmacol Ther. 2020;36:609-617.
- Dizdar Yigit D, Sevik MO, Şahin Ö. Transcorneal electrical stimulation therapy may have a stabilization effect on multifocal electroretinography for patients with retinitis pigmentosa. Retina. 2022;42:923-933.
- Gerth C, Wright T, Héon E, Westall CA. Assessment of central retinal function in patients with advanced retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:1312-1318.
- Chan HL, Brown B. Investigation of retinitis pigmentosa using the multifocal electroretinogram. Ophthalmic Physiol Opt. 1998;18:335-350.
- Gränse L, Ponjavic V, Andréasson S. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual fields. Acta Ophthalmol Scand. 2004;82:701-706.
- Nagy D, Schönfisch B, Zrenner E, Jägle H. Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:4664-4671.
- Collison FT, Fishman GA, McAnany JJ, Zernant J, Allikmets R. Psychophysical measurement of rod and cone thresholds in stargardt disease with full-field stimuli. Retina. 2014;34:1888-1895.
- Messias K, Jägle H, Saran R, Ruppert AD, Siqueira R, Jorge R, Messias A. Psychophysically determined full-field stimulus thresholds (FST) in retinitis pigmentosa: relationships with electroretinography and visual field outcomes. Doc Ophthalmol. 2013;127:123-129.
- Robson AG, Frishman LJ, Grigg J, Hamilton R, Jeffrey BG, Kondo M, Li S, McCulloch DL. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). Doc Ophthalmol. 2022;144:165-177.
- Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, Li S, Walker S, Holopigian K, Viswanathan S, Robson AG. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). Doc Ophthalmol. 2021;142:5-16.
- Hirji SH. Measure of Visual Function. Methods Mol Biol. 2023;2560:145-151.
- Roman AJ, Schwartz SB, Aleman TS, Cideciyan AV, Chico JD, Windsor EA, Gardner LM, Ying GS, Smilko EE, Maguire MG, Jacobson SG. Quantifying rod photoreceptor-mediated vision in retinal degenerations: dark-adapted thresholds as outcome measures. Exp Eye Res. 2005;80:259-272.
- Roman AJ, Cideciyan AV, Aleman TS, Jacobson SG. Full-field stimulus testing (FST) to quantify visual perception in severely blind candidates for treatment trials. Physiol Meas. 2007;28:51-56.
- Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Windsor EA, Schwartz SB, Heon E, Stone EM. Defining the residual vision in leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:2368-2375.
- Messias K, Jägle H, Saran R, Ruppert AD, Siqueira R, Jorge R, Messias A. Psychophysically determined full-field stimulus thresholds (FST) in retinitis pigmentosa: relationships with electroretinography and visual field outcomes. Doc Ophthalmol. 2013;127:123-129.
- Roman AJ, Cideciyan AV, Wu V, Garafalo AV, Jacobson SG. Full-field stimulus testing: Role in the clinic and as an outcome measure in clinical trials of severe childhood retinal disease. Prog Retin Eye Res. 2022;87:101000.
- Klein M, Birch DG. Psychophysical assessment of low visual function in patients with retinal degenerative diseases (RDDs) with the Diagnosys full-field stimulus threshold (D-FST). Doc Ophthalmol. 2009;119:217-224.

25. Ngo WK, Jenny LA, Kim AH, Kolesnikova M, Greenstein VC, Tsang SH. Correlations of Full-Field Stimulus Threshold With Functional and Anatomical Outcome Measurements in Advanced Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2023;245:155-163.
26. Rangaswamy NV, Patel HM, Locke KG, Hood DC, Birch DG. A comparison of visual field sensitivity to photoreceptor thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:4213-4219.
27. Sayo A, Ueno S, Kominami T, Okado S, Inooka D, Komori S, Terasaki H. Significant Relationship of Visual Field Sensitivity in Central 10° to Thickness of Retinal Layers in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:3469-3475.
28. Birch DG, Cheng P, Duncan JL, Ayala AR, Maguire MG, Audo I, Cheetham JK, Durham TA, Fahim AT, Ferris FL 3rd, Heon E, Huckfeldt RM, Iannaccone A, Khan NW, Lad EM, Michaelides M, Pennesi ME, Stingl K, Vincent A, Weng CY; Foundation Fighting Blindness Consortium Investigator Group. The RUSH2A Study: Best-Corrected Visual Acuity, Full-Field Electroretinography Amplitudes, and Full-Field Stimulus Thresholds at Baseline. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9:9.
29. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, McCague S, Cross D, Marshall KA, Walshire J, Kehoe TL, Reichert H, Davis M, Raffini L, George LA, Hudson FP, Dingfield L, Zhu X, Haller JA, Sohn EH, Mahajan VB, Pfeifer W, Weckmann M, Johnson C, Gewaily D, Drack A, Stone E, Wachtel K, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Maguire AM. 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;390:849-860. Erratum in: *Lancet*. 2017;390:848.
30. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, Marshall KA, McCague S, Reichert H, Davis M, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Bennett J. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology*. 2019;126:1273-1285.
31. Maguire AM, Russell S, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Drack AV, Simonelli F, Leroy BP, Reape KZ, High KA, Bennett J. Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology*. 2021;128:1460-1468.
32. Russell SR, Drack AV, Cideciyan AV, Jacobson SG, Leroy BP, Van Cauwenbergh C, Ho AC, Dumitrescu AV, Han IC, Martin M, Pfeifer WL, Sohn EH, Walshire J, Garafalo AV, Krishnan AK, Powers CA, Sumaroka A, Roman AJ, Vanhonnebrouck E, Jones E, Nerinckx F, De Zaeytijd J, Collin RWJ, Hoyng C, Adamson P, Cheetham ME, Schwartz MR, den Hollander W, Asmus E, Platenburg G, Rodman D, Girach A. Intravitreal antisense oligonucleotide sepfarsen in Leber congenital amaurosis type 10: a phase 1b/2 trial. *Nat Med*. 2022;28:1014-1021.