

Aino Ahokas ja Annika Haavisto

Retinitis pigmentosa, retinoskiisi ja Usherin oireyhtymä

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus periytyvien verkkokalvorap-
peumien uusimmista hoitokäytännöistä

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Optometrismi (AMK)

Optometrian koulutusohjelma

Opinnäytetyö

31.3.2017

Tekijät Otsikko	Aino Ahokas, Annika Haavisto Retinitis pigmentosa, retinoskiisi ja Usherin oireyhtymä Systemaattinen kirjallisuuskatsaus periytyvien verkkokalvorappeumien uusimmista hoitokäytännöistä
Sivumäärä Aika	46 sivua + 1 liite 31.3.2017
Tutkinto	Optometrismi
Koulutusohjelma	Optometria
Suuntautumisvaihtoehto	Optometria
Ohjaajat	Lehtori Niina Gould Lehtori Juha Päällysaho
<p>Opinnäytetyön tarkoituksena on koota systemaattinen kirjallisuuskatsaus suomalaisessa väestössä esiintyvistä yleisimmistä perinnöllisistä verkkokalvorappeumista ja niiden viimeaikaisista hoitoihin liittyvistä tutkimuksista. Opinnäytetyö käsittelee kolmea yleisintä perinnöllistä verkkokalvorappeumaa, jotka ovat retinitis pigmentosa, retinoskiisi ja Usherin oireyhtymä. Opiskelujen aikana aihetta käsitellään vain pintapuolisesti ja näkemisen asiantuntijana myös näistä harvinaisista silmäsairauksista olisi hyödyllistä tietää enemmän.</p> <p>Opinnäytetyö toteutettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena ja siinä käytettiin lääketieteellisiä Science Direct-, PubMed- ja Cinahl-tietokantoja. Opinnäytetyössä selvitetään tutkimuskysymysten avulla minkälaisia hoitoihin liittyviä tutkimuksia retinitis pigmentosasta, retinoskiisistä ja Usherin oireyhtymästä on viime vuosina tehty sekä onko niihin löydetty hoitomuotoja. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen sisäänotto- ja poissulkukriteerien myötä opinnäytetyöhön valikoitui 18 alkuperäistutkimusta.</p> <p>Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tutkimusartikkelit käsittelevät pääsääntöisesti erilaisia lääkehoitoja ja geeniterapiaa. Tutkimusten tekijät suhtautuivat myönteisesti saamiinsa tuloksiin, vaikka tehokkaita hoitomuotoja ei vielä ole pystytty kehittämään laajemmassa mitakaavassa. Kirjallisuuskatsauksen perusteella vaikuttaisi, että näiden perinnöllisten verkkokalvorappeumien hoito on vielä alkuvaiheessa.</p> <p>Kirjallisuuskatsauksen alkuperäistutkimuksissa toistui lisätutkimusten tarve sekä lääkehoidon että geeniterapian osalta. Tulevaisuudessa tutkimusten kehittyessä voidaan saada aikaan tehokkaampia hoitomuotoja. Tätä kautta voidaan pysäyttää perinnöllisten verkkokalvorappeumien eteneminen tai jopa estää niiden puhkeaminen. Näin voidaan ehkäistä myös niistä aiheutuvaa näkövammaisuutta. Tänä päivänä hoito perustuu vain näkemisen apuvälineisiin.</p>	
Avainsanat	Perinnölliset verkkokalvorappeumat, retinitis pigmentosa, Usherin oireyhtymä, retinoskiisi, hoito

Authors Title	Aino Ahokas, Annika Haavisto Retinitis Pigmentosa, Retinoschisis and Usher Syndrome a Systematic Review of the Latest Treatments of Hereditary Retinal Degeneration
Number of Pages Date	46 pages + 1 appendix 31.3.2017
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Optometry
Specialisation option	Optometry
Instructors	Niina Gould, Senior Lecturer Juha Päällysaho, Senior Lecturer
<p>The purpose of this study was to compose a systematic review of the latest treatments of common hereditary retinal degenerative diseases in the Finnish population. We chose three of the most common retinal disorders, which are retinitis pigmentosa, retinoschisis and Usher syndrome. As optometrists, we wanted to know more about these rare retinal diseases, because during our optometry studies these are not covered in detail. It is important to know the main facts about these rare eye diseases.</p> <p>This study was conducted as a systematic review. We used the following medical databases: Science Direct, PubMed and Cinahl. This study gives more information about the latest research in treatments of retinitis pigmentosa, retinoschisis and Usher syndrome. We also wanted to know if there are any possible treatments for these diseases. In accordance with our research questions, we selected 18 original research articles for this study.</p> <p>The original research articles covered different kinds of pharmacological treatments and gene therapy. Investigators got positive results in all published research papers even if any conclusive treatments have not been found on a large scale yet. According to our systematic review, it seems that the gene therapy and pharmacological treatments are at an early stages of development today.</p> <p>The results lead to the conclusion that there is a need for further research studies about the different treatment options. Further research may lead to effective treatments for these hereditary retinal degenerations. Then it might be possible to stop the progress of the retinal deteriorations or even to avoid the onset of these diseases. In this case, visual impairment can be prevented. Today the treatment is only based on the application of low-vision aids.</p>	
Keywords	hereditary retinal degeneration, retinitis pigmentosa, Usher syndrome, retinoschisis, treatment

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Verkkokalvon rakenne ja kerrokset	3
3	Perinnölliset verkkokalvorappeumat	7
3.1	Diagnostiikka	8
3.2	Perinnöllisyys	9
4	Retinitis pigmentosa	10
5	Usherin oireyhtymä	14
6	Retinoskiisi	17
7	Opinnäytetyön tavoite ja tutkimuskysymykset	20
8	Kirjallisuuskatsaus	21
8.1	Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus	21
8.2	Kirjallisuuskatsauksen toteutus	22
9	Tulokset	31
9.1	Retinitis pigmentosaan ja Usherin oireyhtymään liittyvät tutkimukset	31
9.1.1	Lääkeaineisiin liittyvät tutkimukset	31
9.1.2	MIVS-lasiasleikkaukseen liittyvä tutkimus	34
9.1.3	Geeniterapiaan liittyvät tutkimukset	35
9.1.4	Usherin oireyhtymään liittyvät tutkimukset	36
9.2	Retinoskiisiin liittyvät tutkimukset	37
9.2.1	Lääkeaineisiin liittyvät tutkimukset	37
9.2.2	Geeniterapiaan liittyvä tutkimus	39
10	Tutkimustulosten yhteenveto	40
11	Pohdinta	42
	Lähteet	44
	Liite 1 Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen alkuperäistutkimukset	

1 Johdanto

Periytyvät verkkokalvorappeumat ovat yleisimpiä perinnöllisiä näkövamman aiheuttajia Suomessa. Sairauksille tyypillistä ovat hämäräsokeus sekä näkökentän vähittäinen ka-ventuminen. Rappeumat ovat eteneviä ja ilmenevät usein nuoruusiässä aiheuttaen lo-pulta vaikea-asteisen näkövamman. Kolme järjestyksessä yleisintä perinnöllistä verkkokalvorappeumaa Suomessa ovat retinitis pigmentosa, retinoskiisi ja Usherin oireyhtymä eli Usherin syndrooma. (Retina ry 2013; Retina ry 2017; Ojamo 2015: 34, 37.)

Opinnäytetyö käsittelee näitä kolmea yleisintä perinnöllistä verkkokalvorappeumaa, joi-den pohjalta on toteutettu systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Systemaattisen kirjalli-suuskatsauksen tarkoituksena on koota yhteen näkökulmat, joista aihetta on aikaisem-min tutkittu (Salminen 2011: 9). Kirjallisuuskatsauksessa esitellään viimeisimmät tutki-mukset yleisimpien verkkokalvorappeumien hoitojen kehittymisestä. Aihe on ajankohtai-nen, sillä toistaiseksi tehokkaita hoitomuotoja ei ole pystytty kehittämään. Tutkimukset kuitenkin etenevät ja tulevaisuudessa pätevät hoitomuodot ovat mahdollisia. (Retina ry 2015.)

Aihe on merkittävä, sillä perinnöllisiä verkkokalvorappeumia sairastaa arvion mukaan noin 5 000 suomalaista. Vuonna 2015 Suomessa oli 1 790 henkilöä, jotka periytyvien verkkokalvorappeumien vuoksi oli rekisteröity näkövammaisiksi. Heistä noin puolet luet-tiin kuuluvaksi heikkonäköisiin ja toinen puoli sokeisiin. Perinnölliset verkkokalvorap-peumat ovatkin toiseksi yleisin näkövammadiagnoosin syy Suomessa heti silmänpohjan ikärappeuman (AMD) jälkeen. (Ojamo 2015: 36–37, 60–62; Retina ry 2015.) Hoitome-netelmien kehittymisen avulla näkökyvyn heikkenemistä voidaan hidastaa tai jopa py-säyttää.

Teoriaosuudessa kerrataan ensin lyhyesti verkkokalvon rakennetta ja sen kerroksia, jotta myöhemmin on helpompi tarkastella perinnöllisten verkkokalvorappeumien vaiku-tuksia. Tämän jälkeen käsitellään kyseisten rappeumien yleisyyttä ja niiden diagnostiik-kaa sekä periytymistapoja ennen itse verkkokalvorappeumien esittelyä. Systemaatti-sessa osuudessa kerrotaan katsauksen tarkoituksesta, toteutuksesta ja tuloksista, jotka pohjautuvat asetettuihin tutkimuskysymyksiin.

Näkemisen asiantuntijoina optikoiden ja alan opiskelijoiden on hyvä tuntea harvinaisempiakin silmäsairauksia. Opinnäytetyössämme haluamme keskittyä harvinaisempaan tautiryhmään, sillä näitä silmäsairauksia käsitellään opintojen aikana vain pintapuolisesti. Työstä saakin lisää tietoa näistä yleisimmistä perinnöllisistä verkkokalvorappeumista. Lähdekirjallisuus ja systemaattisen osuuden alkuperäistutkimukset käsittelevät aihetta hyvin syvällisesti ja lääketieteellisesti, mutta työn tavoitteena on käsitellä asiat optikoita silmällä pitäen käytännönläheisesti menemättä liiaksi yksityiskohtiin. Opinnäytetyön avulla myös muut aiheesta kiinnostuneet saavat tietoa suomen kielellä, sillä lähes kaikki lähdemateriaali on englanniksi.

2 Verkkokalvon rakenne ja kerrokset

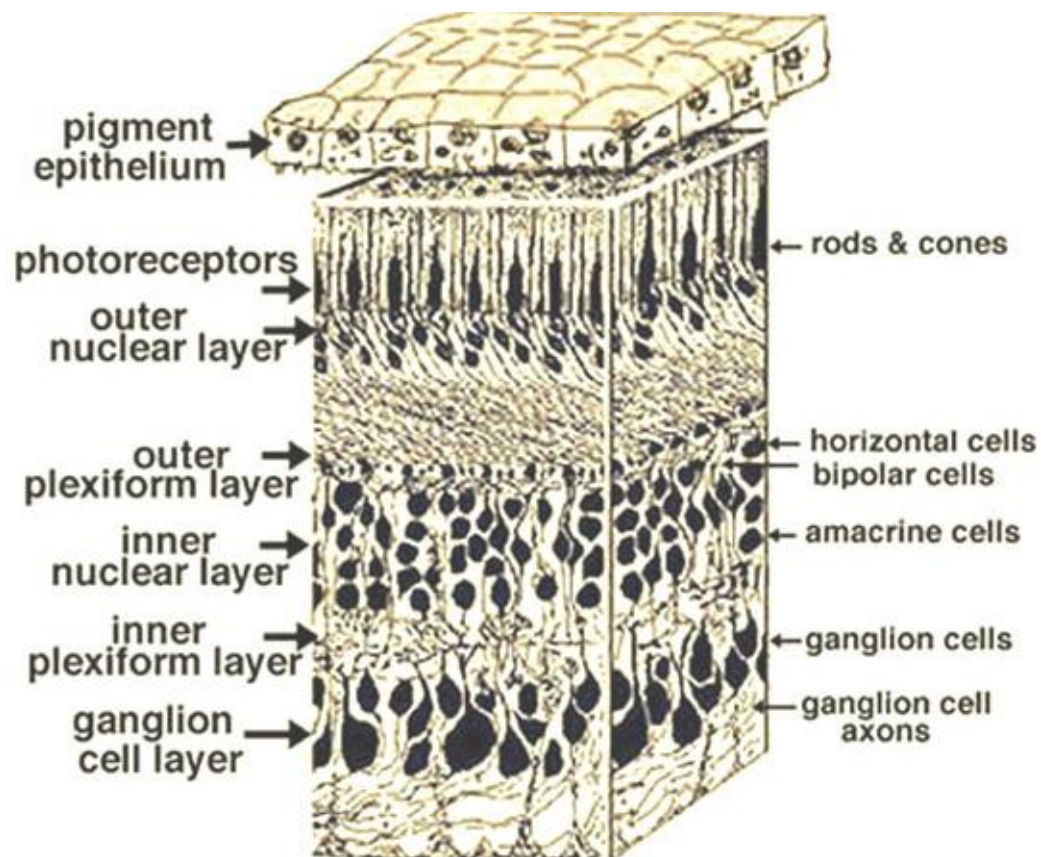
Ihmisen verkkokalvo (retina) on tarkasti järjestynyt rakenne, joka koostuu useista kerroksista. Karkeasti se voidaan jakaa verkkokalvon pigmenttiepiteeliin ja sensoriseen retinaan, josta voidaan erotella sisemmät ja ulommat kerrokset. Pääkerrosten välistä aluetta nimitetään subretinaaliseksi tilaksi, jonka kautta kerrokset kiinnittyvät toisiinsa. Verkkokalvo rajoittuu etuosastaan Bruchin kalvoon ja takaosastaan lasiaiseen. (Forrester — Dick — McMenamin — Roberts — Pearlman 2016: 38; Vaughan — Asbury — Riodan-Eva 1992: 190.)

Verkkokalvo jaetaan kuuteen eri alueeseen. Keskeinen retina eli makulan alue käsittää 5–6 millimetrin alueen verkkokalvon ylä- ja alatemporaalilohkojen välissä. Tällä alueella on pääsääntöisesti tappisoluja ja useampi kerros gangliosoluja. Verkkokalvon keski-kuoppa (fovea) on halkaisijaltaan noin 1,5 mm:n alue makulan alueella. Sen keskellä sijaitsee keskuskuoppa, jonka reunat ovat kääntyneet sivuun muodostaen nimensä mukaisesti kuopan. Keskuskuopassa on suurin tappisolujen keskittymä. Näköhermonpää sijaitsee foveasta katsoen nenän puolella, eikä sen kohdalla ole normaaleja verkkokalvon kerroksia. Tämän vuoksi alue on sokea ja sitä kutsutaankin fysiologiseksi sokeaksi täpläksi. Näköhermonpään kautta verisuonet pääsevät silmän sisään ravitsemaan verkkokalvon sisempiä osia. Jäljelle jäävää verkkokalvoa nimitetään perifeeriseksi alueeksi. Tällä alueella on vain yksi gangliosolukerros ja siellä on enimmäkseen sauvasoluja. (Forrester ym. 2016: 39.)

Verkkokalvon pigmenttiepiteeli on jatkuva epiteelisolukerros aina näköhermonpään reunoilta verkkokalvon etuosan sahalaitaiseen reunaan saakka. Pigmenttiepiteeli koostuu kuusikulmaisista epiteelisolusta. Tällä kerroksella on tärkeä rooli normaalin näkötoiminnan mahdollistavissa toiminnoissa, sillä se ylläpitää vetovoimaa sensoriseen retinaan ja toimii osittain läpäisevänä esteenä suonikalvon ja sensorisen retinan välillä. Pigmenttiepiteelin ulompi kerros absorboi eli imee tehokkaasti valoa ja sen vaihteluja, parantaen silmänpohjakuvan tarkkuutta. Se myös kuljettaa aineenvaihdunnan tuotteita ja vitamiineja. (Forrester ym. 2016: 40.)

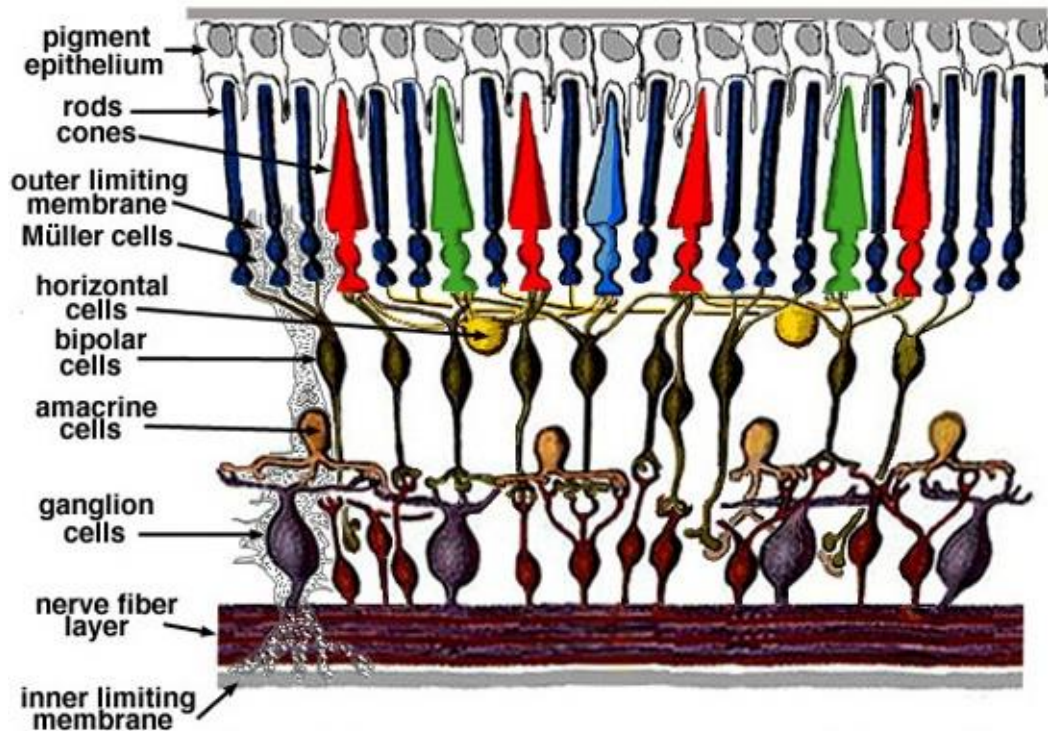
Sensorinen retina on ohut läpikuultava kerros hermokudosta. Siellä valoärsyke muuntuu hermoimpulssiksi, joka kulkeutuu gangliosolujen aksonien ja näköhermon kautta sil-

mästä aivoihin. Valoaistinsolut, bipolaarisolut ja gangliosolut ovat kolme tärkeintä solutyyppeä, jotka välittävät valon aikaansaamia hermoimpulsseja yhdessä horisontaali- ja amakriinisolujen kanssa. Sensorisen retinan solut ovat tarkassa järjestyksessä ja kudosopillisesti ne voidaan jakaa kahdeksaan eri kerrokseen. Nämä ovat sisimmästä uloimpaan lueteltuna hermosäiekerros, gangliosolukerros, sisempi verkkomainen kerros, sisempi tumakerros, ulompi verkkomainen kerros, ulompi tumakerros sekä sisempi ja ulompi rajakalvo. (Forrester ym. 2016: 41, 43.)



Kuvio 1. Verkkokalvon kerrokset. Webvision 2017.

Hermosäiekerroksessa sijaitsevat gangliosolujen aksonit, kun taas niiden soomat sijaitsevat gangliosolukerroksessa. Gangliosoluja on erilaisia ja ne ovat viimeinen linkki ennen kuin sähköimpulssit kulkeutuvat näköhermon kautta aivoihin. Gangliosoluihin sähköimpulssit tulevat pääsääntöisesti bipolaari- ja amakriinisolujen kautta, joiden synapsit sijaitsevat sisemmällä verkkomaisella kerroksella. (Forrester ym. 2016: 46, 48.)



Kuvio 2. Verkkokalvon solutyypit. Webvision 2017.

Sisemmällä tumakerroksella sijaitsevat bipolaari-, amakriini-, horisontaali- ja Müllerin solujen soomat. Bipolaarisolujen päätehtävänä on kuljettaa impulsseja valoistinsoluista gangliosoluihin. Horisontaalisolut vastaavat vaakasuunnan tiedonkäsittelyä yhdessä amakriinisolujen kanssa. Müllerin solut ovat puolestaan tukisoluja, jotka ulottuvat verkkokalvon läpi sisimmistä kerroksista uloimpiin kerrokseen asti. Ulomissa kerroksissa ne kiinnittyvät valoistinsolujen sisempiin segmentteihin. Ulommalla verkkomaisella kerroksella ovat horisontaali- sekä valoistinsolujen aksonit, jossa ne muodostavat synapsiliitymiä bipolaari- ja horisontaalisolujen kanssa. (Forrester ym. 2016: 41, 45–51.)

Valoistinsolujen soomat sijaitsevat ulommalla tumakerroksella ja niiden eri segmentit sijoittuvat sisemmälle ja ulommalle rajakalvolle. Valoistinsolut ovat tappi- ja sauvasoluja. Sauvasolut aistivat kontrasteja ja liikettä, kun taas tappisolut vastaavat tarkasta näkemisestä ja värien havainnoinnista. Verkkokalvon laita-alueella eli perifeerisellä retinalla on enimmäkseen sauvasoluja ja mitä lähemmäksi makulan aluetta tullaan, sitä enemmän tappisolujen määrä lisääntyy. Tarkan näön alueen keskipisteessä eli fovealla on ainoastaan tappisoluja. Verkkokalvolla on yhteensä noin 7 miljoonaa tappisolua ja noin

120 miljoonaa sauvasolua. Tappisoluja on kolmenlaisia ja ne reagoivat valon eri aallonpituuksiin, siniseen, vihreään ja punaiseen. Verkkokalvo loppuu Ora serrata -nimiselle sahalaitaiselle alueelle, jossa se liittyy tasaiseen pigmentittömään epiteeliin. (Forrester ym. 2016: 40–41; Ilmoniemi n.d.)

3 Perinnölliset verkkokalvorappeumat

Suomessa perinnöllisiä verkkokalvorappeumia esiintyy noin 5 000 henkilöllä. Tyypillisesti rappeumat ilmenevät nuoruusiällä tai aikuisuuden kynnyksellä. Niiden etenemisnopeus ja oireet ovat hyvin vaihtelevia, mutta usein nämä rappeumat johtavat vaikeasteiseen näkövammaan. Perinnölliset verkkokalvorappeumat ovat yleisin näkövammaisuuden syy työikäisillä. Suomessa kaikista näkövammadiagnoosin saaneista noin 10 % edustaa verkkokalvon perinnöllisiä rappeumia. (Ojamo 2015: 34, 37, 40; Retina ry 2015.)

Näkövammaisen voi olla joko sokea tai heikkonäköinen. Heikkonäköiseksi kutsutaan henkilöä, jonka näöntarkkuus on paremmassa silmässä alle 0.3 parhaalla silmälasikorjauksella mitattuna. Sokeaksi luokitellaan puolestaan henkilö, jonka paremman silmän näöntarkkuusarvo jää alle 0.05 tai näkökentän halkaisija on alle 20 astetta. Näkövammaisilla voi olla lisäksi lisääntynyttä häikäistymisherkkyttä, heikkoutta värien ja kontrastien näkemisessä sekä vaikeuksia sopeutua valaistuksen muutoksiin. Yleisin näkövammaisuuden syy Suomessa on silmänpohjan ikärappeuma (AMD). (Ojamo 2015: 13-16, 37; Vaughan ym. 1992: 396.)

Suomalainen tautiperintö koostuu noin 40 harvinaisesta perinnöllisestä sairaudesta, joihin kuuluvat myös Usherin oireyhtymän kolmas muoto ja X-kromosomissa periytyvä retinoskiisi. Nämä sairaudet ovat huomattavasti yleisempiä Suomessa kuin muualla maailmassa. Tautiperinnön sairauksille tyypillistä on yksi geenivirhe, joka on syynä suurimpaan osaan tapauksista. Suomalaisen tautiperimän sairauksien taustalla on melko pieni kantaväestö, josta nykyinen väestö on polveutunut. (Norio-keskus n.d.; Pakarinen – Karjalainen – Simola – Laippala – Kaitalo 1995; Finnish Disease Database (FinDis) n.d.)

Perinnöllisiin verkkokalvorappeumiin ei ole vielä pystytty kehittämään tehokkaita hoitomuotoja, mutta tutkimukset ovat edenneet huomattavasti. Rappeumia aiheuttavien virheellisten geenien tunnistus onkin jo hyvässä vaiheessa ja tulevaisuudessa rappeumia pystytään hoitamaan eri menetelmin. Mahdollisia menetelmiä ovat lääkehoito, geeniterapia ja näköä säilyttävä kirurgia. (Retina ry 2015.)

3.1 Diagnostiikka

Perinnöllisten verkkokalvorappeumien, kuten retinitis pigmentosan, diagnosoinnissa silmänpohjien tutkiminen on keskeisessä osassa. Diagnosoinnin apuna käytetään myös sähköfysiologisia mittauksia, esimerkiksi elektoretinografia- ja elektro-okulografiatutkimuksia, näkökenttätutkimuksia sekä hämäränäön ja värinäön mittauksia. (Kanski 2003: 491–492.)

Elektoretinografiatutkimuksessa (ERG) mitataan verkkokalvon fotoreseptorien eli sauva- ja tappisolujen sähköisiä vasteita valkoiselle valolle. Tutkimuksessa saadaan selville sekä valo- että pimeäadaptaatio. Normaali ERG-tutkimus on kaksivaiheinen. Tutkimuksessa silmän pinta ensin puudutetaan ja mustuaiset laajennetaan lääkkeitä hyödyntäen. Tutkittava on pimeässä tilassa puoli tuntia, jonka jälkeen silmiä altistetaan valonvälähdyksille silmän pintaan laitettavan elektrodin avulla. Elektrodi mittaa valonvälähdyksen aikana silmän sähköisiä vasteita. Lopuksi tutkimushenkilö saa totutella valoon ja häntä altistetaan vielä uudelleen valonvälähdyksille. (Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri 2011; Kanski 2003: 488.) ERG-tutkimusta on hyödynnetty monessa systemaattisen kirjallisuuskatsauksen alkuperäistutkimuksessa.

Elektro-okulografialla (EOG) mitataan silmän lepopotentiaalia vertaamalla sähköisesti positiivisesti varautunutta sarveiskalvoa negatiivisesti varautuneeseen silmän takaosaan. EOG-mittaus heijastaa verkkokalvon pigmenttiepiteelin ja fotoreseptorien aktiivisuutta. Tutkimus toteutetaan valaistuksen eri tasoissa. Potilas vaihtaa katseensa suuntaa puolelta toiselle, jolloin kahden elektrodin sähköisen varauksen erot mitataan. EOG-tulos on yleensä madaltunut edenneissä pigmenttiepiteeliin vaikuttavissa taudeissa. (Kanski 2003: 489.)

Pimeäadaptaatio tarkoittaa sitä, miten näköjärjestelmä mukautuu valaistuksen väheneeseen. Tämä on hyödyllistä mitata potilailta, jotka valittavat hämäränäön heikkoutta. Myös värinäön arvioiminen on toisinaan hyödyllistä, kun puhutaan perinnöllisistä verkkokalvorappeumista ja niiden diagnosoinnista. Joskus värinäön heikkous voi ilmetä ennen näöntarkkuuden heikkenemistä tai näkökenttien muutoksia. (Kanski 2003: 489–490.)

3.2 Perinnöllisyys

Henkilön geneettiset ominaisuudet määräytyvät DNA:n mukaan. DNA on järjestäytynyt 23 kromosomipariin. Näistä 22 paria on melko samankaltaisia ja siksi niitä kutsutaan autosomaalisiksi kromosomeiksi. Viimeistä eli 23. paria kutsutaan sukupuolikromosomeiksi ja sukupuolikromosomit X ja Y määräävät henkilön sukupuolen. Naisilla tämä sukupuolikromosomipari on XX ja miehillä puolestaan XY. Periytyvyys jaetaan usein kolmeen ryhmään Mendelisen periytymistavan mukaan. Nämä ovat autosomissa dominantisti eli vallitsevasti periytyvä, autosomissa resessiivisesti eli peittyvästi periytyvä sekä X-kromosomiin liittyvä periytyminen. (Vaughan ym. 1992: 355–356.)

Autosomissa vallitsevasti periytyvässä sairaudessa jo yksi perintötekijä riittää aiheuttamaan sairauden, vaikka vastingeeni eli geeniparin toinen geeni olisi normaali. Vallitsevan periytymistavan tauteja esiintyy yhtä lailla naisilla ja miehillä. Usein se esiintyy samassa suvussa peräkkäisillä sukupolvilla. Suvun terveiden henkilöiden lapsille sairaus ei periydy. Jos taas vanhempi sairastaa vallitsevasti periytyvää sairautta, lapsen todennäköisyys periä tautigeeni on 50 %. (Vaughan ym. 1992: 356.)

Peittyvästi eli resessiivisesti periytyvässä sairaudessa lapsi sairastuu vain, jos saa sairautta aiheuttavan geenin kummaltakin vanhemmalta. Tämän vuoksi kullakin syntyvällä lapsella on 25 % riski saada kyseistä sairautta aiheuttava geeni. Jos hän saa vain toisen sairautta aiheuttavan geenin, häntä nimitetään kantajaksi eikä hän sairastu kyseiseen tautiin. Lapsella on 25 % mahdollisuus, ettei hän saa kummaltakaan vanhemmaltaan sairautta aiheuttavaa geeniä. Näin ollen hänen jälkeläisensä eivät voi saada enää sairautta aiheuttavaa geeniä. (Vaughan ym. 1992: 356–357.)

Sukupuoleen liittyvälle eli X-kromosomisesti periytyvälle sairaudelle on tyypillistä, että yleensä vain miehet sairastuvat. Naisilla on kaksi X-kromosomia, miehillä puolestaan vain yksi X-kromosomi, jonka parina on Y-kromosomi. Jos naisella on toisessa X-kromosomissaan tautigeeni, toisessa hänellä on terve geeni. Tämän takia hänelle ei tule kyseistä sairautta, mutta hän on taudin kantaja. Miehillä puolestaan ei ole toista X-kromosomia, joten hänellä on 50 % riski sairastua. Sairaudet eivät voi periytyä X-kromosomaalisesti isältä pojalle, vaan lapsen äidin on oltava sairauden kantaja. Esimerkiksi yksi retinitis pigmentosan muoto sekä puna-viherväriheikkous periytyvät X-kromosomisesti. (Vaughan ym. 1992: 357–358.)

4 Retinitis pigmentosa

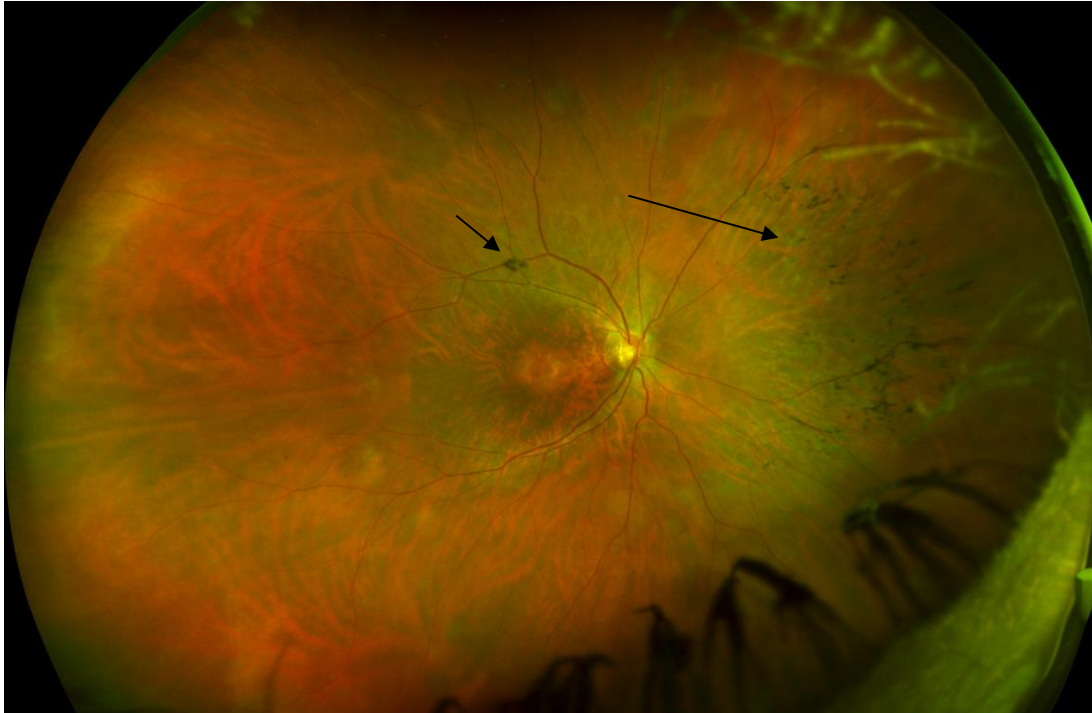
Sauva- ja tappisolujen rappeumat ovat kirjava joukko erilaisia häiriöitä, jotka aiheuttavat mm. hämäräsokeutta. Näistä rappeumista retinitis pigmentosa on tunnetuin tautikokonaisuus. Taudin esiintyvyydeksi on arvioitu 1:4 000 ja Suomessa arvioidaan olevan yli 500 retinitis pigmentosaa sairastavaa henkilöä. (Kanski 2003: 491; Lee – Higginbotham 1999: 441, 559; Retina ry. 2017.)

Ikä, jolloin rappeuma puhkeaa sekä sen etenemisnopeus ja oireet riippuvat periytymismuodosta. Retinitis pigmentosa voi periytyä vallitsevasti, peittyvästi tai X-kromosomin kautta sekä se voi johtua myös yksittäisen geenin satunnaisesta epäjärjestyksestä. Lisäksi retinitis pigmentosa voi liittyä systeemiin sairauksiin, jotka useimmiten ovat peittyvästi periytyviä. Yleisin periytymismuoto on vallitsevasti periytyvä muoto. Myös sattuman kautta ilmenevät geenien mutaatiot ovat yleisiä. (Kanski 2003: 491.)

Vallitsevasti periytyvän retinitis pigmentosan taustalla on todettu olevan mutaatio näköpurppura- eli rodopsiini-geenissä. Näitä kyseisen geenin mutaatioita on tunnistettu jo yli 70 kappaletta. Peittyvästi ja X-kromosomin kautta periytyvien muotojen geenivirheitä on vaikeampi tunnistaa. (Lee – Higginbotham 1999: 442.)

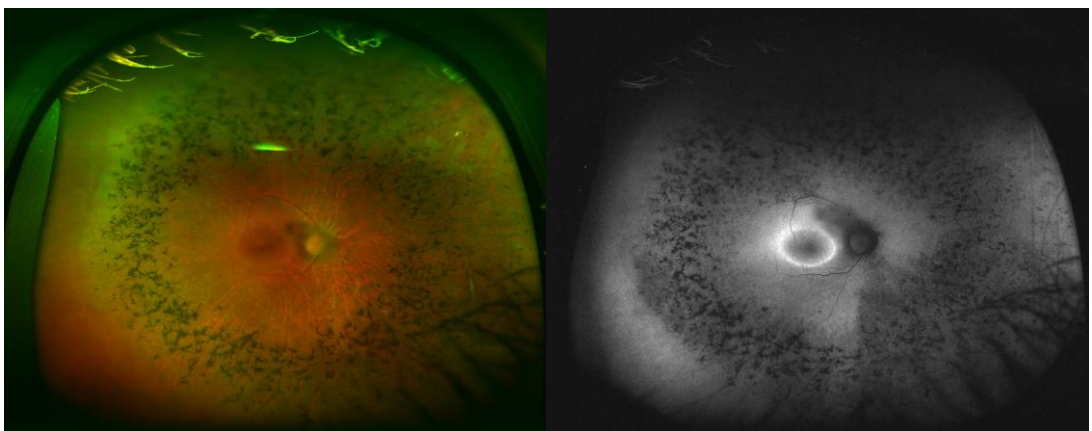
Peittyvästi ja X-kromosomin kautta periytyvissä muodoissa näön heikkeneminen voi alkaa jo varhaislapsuudessa. Tällöin näön heikkenemisen ennuste on yleensä huonoin. Vallitsevasti periytyvät muodot taas saattavat löytyä rutiinitutkimuksissa keski-ikässä, tällöin potilas saattaa valittaa alentuneesta hämäränäöstä ja kaventuneista näkökentistä. (Lee – Higginbotham 1999: 441.)

Yleisesti retinitis pigmentosassa näön menetys alkaa näkökentän reunoilta. Tämä on hämäränäön heikkenemisen lisäksi ensimmäisiä merkkejä, jotka potilas itse huomaa. Muutos etenee asteittain ja alkaa molemmissa silmissä samanaikaisesti. Nämä näkökenttäpuutokset eli skotoomat johtavat ajan myötä hyvin kapeaan näkökenttään ns. putkinäköön. Tällöin myös tappisolujen toimintahäiriöt yleistyvät, millä on vaikutusta värinäköön. (Kanski 2003: 491; Lee – Higginbotham 1999: 442; Vaughan ym. 1992: 202.)



Kuvio 3. Retinitis pigmentosan alkuvaiheen silmänpohjamuutokset. Courtesy of **Optomap**® image library 2017.

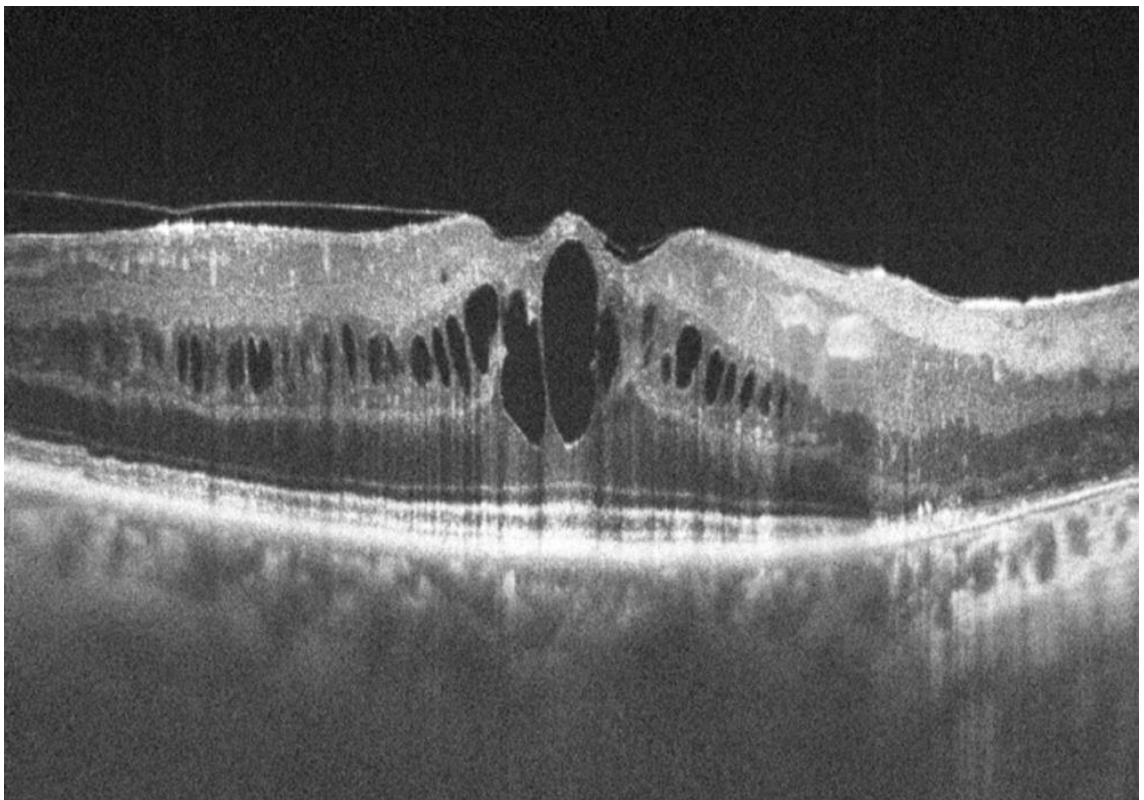
Rappeuman alkuvaiheen kliinisiä merkkejä ovat valtimoiden oheneminen, retinan pölymäinen pigmentaatio ja pigmenttiepiteelin kato. Alkuvaiheen muutokset ovat yleensä vähäisiä. Rappeuman edetessä voidaan huomata näköhermon vahamaista kalpeutta sekä retinan luumaista pigmentaatiota, joka etenee vähitellen periferian reuna-alueilta kohti keskeistä aluetta. Pienellä osalla potilaista saattaa esiintyä myös hajanaisia vaaleita laikkuja ekvaattorilla. Myöhemmässä vaiheessa makulan alueen muutokset ovat mahdollisia ja tämän takia fovean valorefleksi voi olla alentunut. (Kanski 2003: 491–492; Lee — Higginbotham 1999: 442.)



Kuvio 4. Pidemmälle edenneet silmänpohjamuutokset retinitis pigmentosassa. Courtesy of Advanced Ocular Imaging Program, Medical College of Wisconsin 2017.

Rappeuman pitkän ajan ennuste on huono, sillä perifeerisen näön lisäksi myös keskeinen näkökenttä voidaan menettää makulan alueelle edenneiden muutosten takia. Noin 25 % potilaista säilyttää hyvän näöntarkkuuden ja kykenee lukemaan kapeasta näkökentästä huolimatta. Alle 20-vuotiailla näöntarkkuus on yleensä parempi kuin 0.1, mutta 50-vuotiailla se on usein jo tätä huonompi. (Kanski 2003: 492.)

Retinitis pigmentosaan saattaa liittyä kystistä makulaturvotusta, joka johtuu nesteen kerääntymisestä ulompaan verkkomaiseen kerrokseen ja sisempään tumakerrokseen muodostaen kystia makulan alueelle. Vaiva on yleensä vaaraton ja lyhytaikainen, mutta pitkittyessään se voi aiheuttaa näön heikentymistä. (Kanski 2003: 423; Lee – Higginbotham 1999: 17.) Kystisen makulaturvotuksen yleisyydestä on tehty tutkimuksia ja eri lähteiden mukaan sen ilmeneminen retinitis pigmentosaa sairastavilla olisi noin 12–38 % välillä (Pruett 1983; Hajali – Fishman – Anderson 2008; Testa ym. 2014).



Kuvio 5. Kystinen makulaturvotus retinitis pigmentosa potilaalla. Courtesy of Advanced Ocular Imaging Program, Medical College of Wisconsin 2017.

Kystisen makulaturvotuksen lisäksi retinitis pigmentosaan saattaa liittyä lasiaismuutoksia. Myopian ja lasiaismuutosten lisäksi kapselinalainen kaihi on yleinen. Näköhermon druseneita esiintyy myös tavallista useammin. Avokulmaglaukoomaa esiintyy 3 % sairastuneista. (Kanski 2003: 493; Lee – Higginbotham 1999: 442.)

5 Usherin oireyhtymä

Usherin oireyhtymä on yleisin sairaus, joka vaikuttaa sekä näköön että kuuloon. Tyypillisesti henkilö on kuulovammainen ja hänellä on etenevä verkkokalvorappeuma, retinitis pigmentosa. Retinitis pigmentosa aiheuttaa hämäräsokeutta ja näkökentän laita-alueiden sokeutta. Taudin edetessä näkökenttä kapenee vähitellen. Monilla Usherin oireyhtymää sairastavilla on myös vakavia ongelmia tasapainon kanssa. Kehittyneissä maissa oireyhtymän esiintyvyys on noin neljä syntyvää vauvaa 100 000:sta. (National Institute of Deafness and Other Communication Disorders 2014.) Suomessa Usherin oireyhtymää sairastaa noin 330–350 henkilöä. (Norio 2000: 300; Pakarinen 1997).

Usherin oireyhtymä on peittyvästi periytyvä verkkokalvon rappeuma. Henkilön on siis saatava viallinen geeni kummaltakin vanhemmaltaan, jolloin hänellä on 25 % riski sairastua tautiin. Naisilla ja miehillä sairautta havaitaan yhtä paljon. Jos henkilö on taudin kantaja, eli hänellä on toinen viallinen geeni ja toinen vastaava geeni normaali, hänellä ei ilmene taudin aiheuttamaa kuulon ja näkemisen heikkoutta. (National Institute of Deafness and Other Communication Disorders 2014.)

Usherin oireyhtymä jaetaan kolmeen eri alatyyppiin. Yhdysvalloissa yleisimmät muodot ovat USH1 ja USH2, niitä on yhteensä lähes 95 % kaikista oireyhtymää sairastavista potilaista. USH1-typissä henkilö on vaikeasti kuulovammainen jo syntyessään ja hänellä on vakavia tasapaino-ongelmia. Kuulon apuvälineistä ei juurikaan ole apua. Myös lapsen kehittyminen, kuten kävelemään oppiminen, tapahtuu usein myöhemmin kuin terveillä lapsilla. USH1-tyyppiä sairastaville lapsille kehittyy näköongelmia jo varhaisessa lapsuudessa, useimmiten kymmeneen ikävuoteen mennessä. Näön ongelmat alkavat vaikeutena nähdä pimeässä ja etenevät nopeasti, kunnes henkilö sokeutuu. (National Institute of Deafness and Other Communication Disorders 2014.)

USH2-typissä lapsi syntyy usein keskivaikeasti tai vaikeasti kuulovammaisena. Monet näistä lapsista hyötyvät kuulon apuvälineistä ja he pystyvät kommunikoimaan suullisesti, vaikka kuulon heikkous vaihtelee yksilöittäin. Heidän tasapainonsa on kuitenkin normaali. Ominaista USH2-typille on, että näköongelmat etenevät selkeästi hitaammin kuin USH1-typissä. Retinitis pigmentosa -muutokset alkavat kehittyä usein vasta teini-iässä. (National Institute of Deafness and Other Communication Disorders 2014.)

Usherin oireyhtymän kolmannessa alatyypissä kuulo on lapsen syntyessä normaali. Lapsista lähes kaikilla on normaali tai lähes normaali tasapaino. Osalle kehittyy kuitenkin tasapaino-ongelmia myöhemmin. Näkö ja kuulo huononevat ajan myötä, nopeus vaihtelee yksilöllisesti. Kuulon heikkeneminen saattaa alkaa teini-iän kynnyksellä. Näön huononeminen puolestaan alkaa murrosiässä hämäränäön heikkenemisellä. Vähitellen näkökenttään kehittyy puutoksia ja useimmiten jo keski-iässä henkilöt luokitellaan sokeiksi. (National Institute of Deafness and Other Communication Disorders 2014.)

Suomessa on poikkeuksellista, että yleisin taudin muoto on USH3, sillä muualla maailmassa se on hyvin harvinainen. Usherin oireyhtymän kolmas muoto kuuluu suomalaisen tautiperinnön sairauksiin. Eräessä tutkimuksessa todetaan, että Usherin oireyhtymän muotojen jakautuminen on hyvin erilainen Suomessa kuin muualla. Lähes 40 % edustaa tyyppiä USH3. Muualla maailmassa kolmas muoto on hyvin harvinainen. Tähän tutkimukseen osallistui 229 Usherin oireyhtymää sairastavaa suomalaista. (Norio-keskus n.d.; Pakarinen ym. 1995; Pakarinen 1997; Finnish Disease Data-base (FinDis) n.d.)

Taulukko 1. Usherin oireyhtymän jaottelu.

Usherin oireyhtymä	USH1	USH2	USH3
Näkö	hämäränäön heikkeneminen alkaa jo ennen 10 ikävuotta	hämäränäön heikkeneminen alkaa murrosiässä	vaikeusaste vaihtelee, hämäränäkö alkaa heikettä murrosiässä
Kuulo	kuurous molemmissa korvissa jo syntyessä	vaikea tai keskivaikea kuulovamma syntymästä lähtien	normaali syntyessä, heikkenee vähitellen lapsuudessa tai murrosiässä
Tasapaino	tasapaino-ongelmia syntymästä alkaen	normaali	normaali tai lähes normaali

Usherin oireyhtymän diagnosoinnissa on tärkeää huomioida näkö, kuulo ja tasapaino. Näön tutkimisessa mitataan näkökentät perifeeristen muutosten selvittämiseksi elektroretinografia-menetelmää (ERG) hyödyntäen. On tärkeää tutkia myös verkkokalvo ja

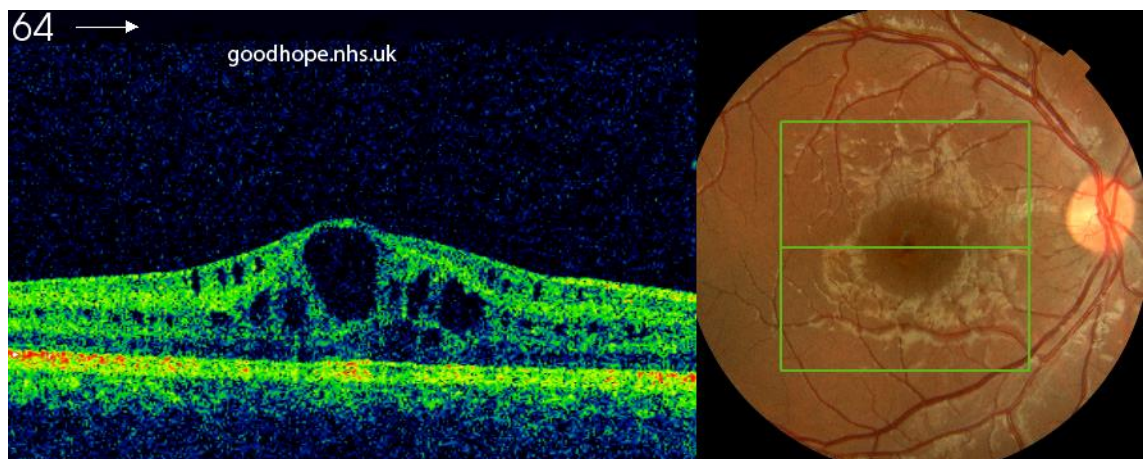
muut silmän takaosien rakenteet. Kuuloa mitatessa arvioidaan, kuinka voimakas äänen on oltava eri taajuuksilla ennen kuin henkilö kuulee sen. Potilaan tasapainoa voidaan arvioida mahdollisten tasapaino-ongelmien selvittämiseksi. Usherin oireyhtymän aikainen diagnosointi on hyvin tärkeää, jotta lapsi voi aloittaa harjoittelun heikentyvän näön ja kuulon kanssa. (National Institute of Deafness and Other Communication Disorders 2014.)

Tämän hetkisen tiedon mukaan yhdeksän geenin tiedetään aiheuttavan Usherin oireyhtymää. USH1-tyypissä tautia aiheuttavia geenejä on viisi, USH2-tyypissä geenejä on kolme ja USH3-tyypissä yksi kappale. Koska näin monet geenit voivat olla osallisia taudin puhkeamisessa, geenitestejä ei tehdä rutiininomaisesti. Diagnosointi tapahtuuakin yleensä tutkimalla näkö-, kuulo- ja tasapainoaistit. (National Institute of Deafness and Other Communication Disorders 2014.)

Usherin oireyhtymään ei ole tiedossa parantavaa hoitoa. Aikainen diagnosointi on kuitenkin hyvin tärkeää. A-vitamiinin yhteyttä on tutkittu eräänä hoitokeinona tautiin. Se saattaa hidastaa muutosten tapahtumista, mutta ei pysäytä retinitis pigmentosa -muutosten etenemistä silmissä. Taudinkuva riippuu kuulon ja näön heikkouden vakavuudesta sekä potilaan iästä. Tyypillisesti hoito sisältää kuulemisen ja näkemisen apuvälineitä, sisäkorvan implantin ja muita kommunikoinnin tapoja, kuten viittomakielen. (National Institute of Deafness and Other Communication Disorders 2014.)

6 Retinoskiisi

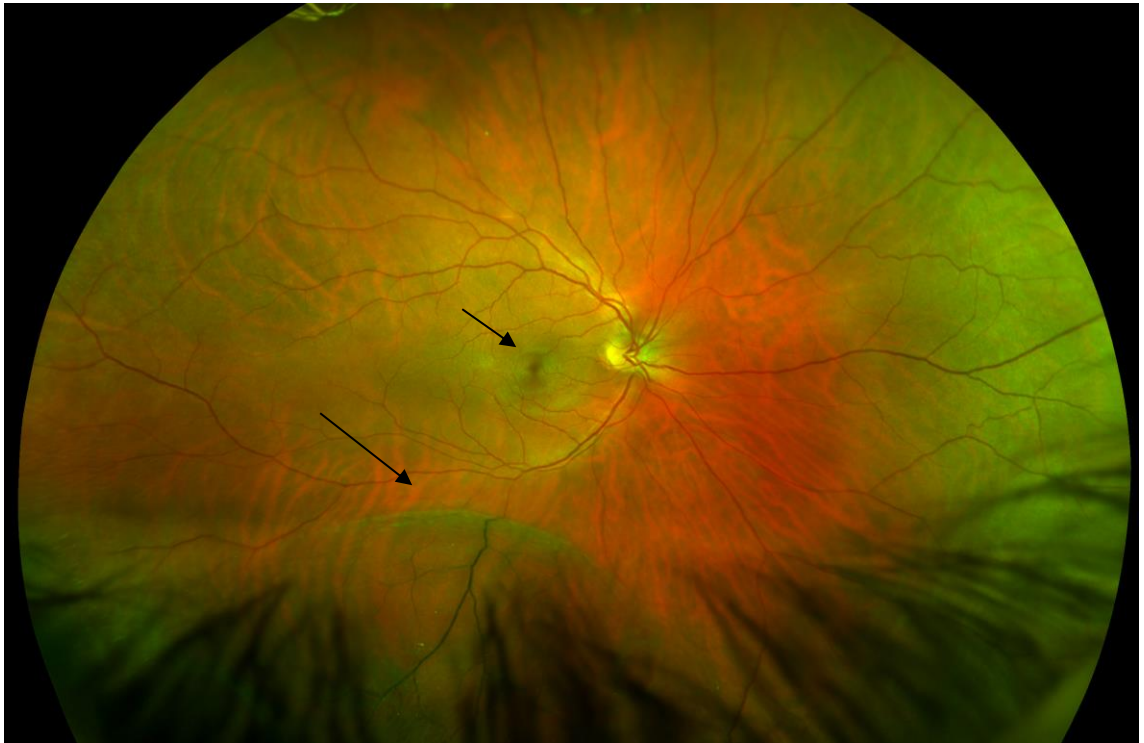
Retinoskiisi voidaan jakaa kahteen muotoon, synnynnäiseen ja hankittuun. Synnynnäinen retinoskiisi periytyy X-kromosomin kautta, joten sen vuoksi tautia esiintyy vain miehillä. Naiset voivat kuitenkin olla taudin kantajia. X-kromosomissa periytyvä retinoskiisi on osa suomalaista tautiperintöä ja sitä sairastaa Suomessa kolmisen sataa henkilöä. Potilaiden sukujuuret ulottuvat tyypillisesti Oulun ja Satakunnan seuduille. Tauti aiheutuu RS1-geenin mutaatiosta. Ensimmäiset taudin merkit periytyvästä retinoskiisistä havaitaan lukuvaikeuksina yleensä 5–10 ikävuoden välillä. Syynä tähän ovat makulan alueen muutokset. Synnynnäisen retinoskiisin taustalla on Müllerin solujen toimintahäiriö, jonka johdosta verkkokalvon hermosäiekerros erkanee muusta sensorisesta retinasta. (Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri 2017; Kanski 2003: 508–509; Norio 2000: 279.)



Kuvio 6. Makulan alueen muutokset X-kromosomin kautta periytyvässä retinoskiisissä. Good Hope Eye Clinic 2008.

Synnynnäistä muotoa voi esiintyä silmänpohjalla joko tarkan näön alueella tai perifeerisen näkökentän laita-alueilla. Tarkan näön alueella on tunnistettavissa pienistä kystista koostuvia alueita, jotka muodostavat kärrynpyörämäisen kuvion. Lisäksi silmänpohjalla voidaan havaita säteittäisiä kapeita juovia sekä kystistä makulaturvotusta. Ajan myötä nämä juovat muuttuvat epätarkoiksi ja huonontavat fovean valoheijastetta. Perifeerisillä alueilla retinoskiisiä voidaan havaita lähinnä alatemporaalineljänneksessä. Sinne voi kehittyä ovaalin muotoisia vaurioalueita. Äärimmäisissä tapauksissa vauriot voivat sulautua vähitellen yhteen. Muita merkkejä retinoskiisistä ovat mm. perifeeristen verisuonten vuoto, silmänpohjan reuna-alueiden kullankeltainen väritys ja laikkuus sekä verkkokalvon alaiset eksudaatit ja uudisverisuonitus. Komplikaatioina voi esiintyä verenvuotoa

lasiaisessa ja silmänpohjalla sekä verkkokalvon irtaamaa. Verenvuotojen tai verkkokalvon irtauman vuoksi näkökyky saattaa heikentyä äkillisesti. Synnyntäisen muodon enuste on heikko makulan alueella tapahtuvien muutosten vuoksi. Näöntarkkuus heikentyy merkittävästi ensimmäisten 20 ikävuoden aikana, jonka jälkeen näkökyky saattaa säilyä samalla tasolla 50–60-vuotiaaksi saakka. Tämän jälkeen näkö alkaa jälleen heiketä. (Kanski 2003: 509–510; Lee – Higginbotham 1999: 17.)



Kuvio 7. Retinoskiisin silmänpohjamuutoksia. Courtesy of **Optomap**® image library 2017.

Retinoskiisin hankitulle muodolle tyypillistä ovat tarkkarajaiset näkökentän puutokset. Kliinisissä tutkimuksissa havaitaan sukkulamaista kohoumaa verkkokalvon kerrosten erkanemisen vuoksi. Erkaneminen tapahtuu tyypillisesti verkkokalvon ulommasta verkkomaisesta kerroksesta. Joissakin tapauksissa erkaneminen voi tapahtua hermosäiekeroksessa, mutta nämä tapaukset ovat harvinaisempia. Kerrosten erkanemisesta aiheutuu skiisin koloiksi kutsuttuja pyöreitä tai ovaalinmuotoisia sokeita alueita verkkokalvolle. Kerrosten erkanemisesta saattaa kehittyä verkkokalvon irtauma, joka voi edetä myös tarkan näön alueelle. Tällöin se vaatii kiireellisesti hoitoa. Muutoin hankittu muoto saattaa olla täysin oireeton. Joissakin tapauksissa retinan reuna-alueilla saattaa esiintyä kystistä rappeumaa, joka muodostaa epäsäännöllisiä ja kiemurtelevia kanavia silmänpohjalle. Silmänpohjakuvissa voidaan havaita vaaleita, lumihuutalemaisia kuvioita tai eriasteisia

tukkeutuneen näköisiä verisuonia. Kovakalvon kuultamista verkkokalvon läpi voidaan myös havaita. (Kanski 2003: 363; Vaughan ym. 1992: 203.)

7 Opinnäytetyön tavoite ja tutkimuskysymykset

Opinnäytetyön tarkoituksena on koostaa systemaattinen kirjallisuuskatsaus Suomessa yleisimpien periytyvien verkkokalvorappeumien uusimmista hoitoihin liittyvistä tutkimuksista. Verkkokalvorappeumat, joita käsitellään työssä, ovat retinitis pigmentosa, retinoskiisi ja Usherin oireyhtymä. Nämä rappeumat on esitelty teoriaosuuden kappaleissa 4–6. Systemaattisessa osuudessa paneudutaan näiden rappeumien kehitteillä oleviin hoitomuotoihin, jotka käsittävät erilaisia lääkkeitä ja geeniterapiaa.

Opinnäytetyön avulla optikot, optometrian alaa opiskelevat sekä muut aiheesta kiinnostuneet saavat yleistietoa ja viimeaikaista hoitoihin liittyvää tutkimustietoa suomen kielellä. Aiheesta ei ole aikaisemmin toteutettu opinnäytetyötä optometrian alalla ja lähes kaikki lähdemateriaali on englanninkielisenä.

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymykset ovat:

- Minkälaisia hoitoihin liittyviä tutkimuksia retinitis pigmentosasta, retinoskiisistä ja Usherin oireyhtymästä on viime vuosina tehty?
- Onko niihin löydetty hoitokeinoja?

8 Kirjallisuuskatsaus

Tässä luvussa käsitellään kirjallisuuskatsausta, sen tarkoitusta ja siltä vaadittavia asioita. Kirjallisuuskatsauksen tekemiseen on olemassa eri muotoja, mutta tähän opinnäytetyöhön valikoitui systemaattisesti toteutettava kirjallisuuskatsaus.

8.1 Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on esitellä miten ja mistä näkökulmista aihetta on aikaisemmin tutkittu. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus perehtyy aiheen kannalta olennaiseen kirjallisuuteen, kuten alan tieteellisiin artikkeleihin, tutkimuselosteisiin ja muihin keskeisiin julkaisuihin. Kirjallisuuskatsauksen aineisto voidaan kerätä tieteellisestä tutkimuskirjallisuudesta, julkisyhteisöjen, kuten ministeriöiden ja virastojen, selvityksistä sekä muiden kansainvälisten organisaatioiden raporteista. Aineistossa voidaan hyödyntää myös muiden asiantuntijaorganisaatioiden ja tieteellisten järjestöjen tekemiä tutkimuksia. Kirjallisuuskatsauksen tekeminen vaatii laajaa syventymistä aihealueeseen, mutta samalla se opettaa paljon itse aiheesta, erilaisista viittauskäytännöistä sekä lähteiden suodattamisesta. (Hirsjärvi – Remes – Sajavaara 2009: 121, 259; Salminen 2011: 31.)

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on hakea vastausta tutkimusongelmaan ja sen taikaa tutkimuskysymysten tulee olla huolellisesti määritetyt. Lisäksi pitää päättää, millaiset artikkelit hyväksytään mukaan kirjallisuuskatsaukseen. Tiedon haun tulee olla läpinäkyvää ja pohjautua tutkimuskysymyksiin. Tiedonhaun toteuttamiseen onkin käytettävissä monia tietokantoja. Haut pystytään rajaamaan esimerkiksi kielen ja julkaisuvuoden perusteella. Jotta haku olisi toistettavissa uudelleen, tietokantojen ja hakuehtojen on käytävä ilmi katsauksessa. Tarvittaessa myös koko katsauksen on oltava toistettavissa uudelleen. (Malmivaara 2008: 273–275.)

Ennen kirjallisuuskatsauksen toteuttamista tehdään tutkimussuunnitelma, jossa käsitellään katsaukseen valittujen tutkimusten laadun arviointia sekä kuvataan kirjallisuushaun tekoa. Kirjallisuuskatsauksesta pitää selvittää, kuinka monta artikkelia siinä on käsitelty ja kuinka monta artikkelia on suljettu pois. Poissulkemisen syyt on hyvä esitellä. Kirjallisuuskatsauksessa referoitavaan aiempaan tutkimustietoon täytyy suhtautua kriittisesti. Eri tutkimusten näkemuserot ja ristiriitaisuudet täytyy tuoda esille, sillä näin pystytään

välittämään lukijalle kuva katsauksen puolueettomuudesta. (Hirsjärvi ym. 2009: 259; Malmivaara 2008: 273, 275.)

Kirjallisuuskatsauksessa voidaan pohtia sitä, millaisia tutkimukset ovat ja vastaavatko ne asetettuihin tutkimuskysymyksiin. Näin pystytään tunnistamaan, millaisia puutteita tiedossa vielä on sekä minkälaisia tutkimuksia tulevaisuudessa aiheesta kannattaa tehdä. Joissakin tapauksissa kirjallisuuskatsaus voi antaa yksinään vastauksen tutkimuskysymyksiin eikä lisätutkimuksia tarvitse tehdä. Usein kuitenkin suoraa vastausta tutkimuskysymyksiin ei saada ja näin paljastuu alueita, joilla tietoa ei ole riittävästi ja lisätutkimukset ovat tarpeen. (Malmivaara 2008: 276; Roine 1999: 6.)

8.2 Kirjallisuuskatsauksen toteutus

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa on käytetty Science Direct-, PubMed- ja Cinahl-tietokantoja, jotka koostuvat lääketieteellisistä ja terveydenhuoltoon liittyvistä artikkeleista. Tietokantojen hakuehdot ovat melko samankaltaiset, joten samojen hakusanojen ja rajausehtojen avulla tuloksia tuli sopiva määrä kirjallisuuskatsausta varten.

Aluksi tarkoituksena oli ottaa mukaan myös yleinen tietokanta Google Scholar, mutta se jätettiin pois työn edetessä. Google Scholar -tietokannalla artikkelien rajausvaihtoehdot ovat erilaiset verrattuna kolmeen muuhun tietokantaan ja tämän vuoksi yhteneväisiä hakuehtoja ei voitu tehdä.

Valituista tietokannoista tehtiin koehakuja tammikuun 2017 aikana. Alustavien hakujen perusteella luotiin hakuehdot, joiden avulla valittiin lopulliset tutkimukset systemaattista kirjallisuuskatsausta varten. Haut tehtiin kustakin verkkokalvorappeumasta erikseen. Jotta tuloksista saatiin hoitoa koskevaa tietoa, toiseksi hakusanaksi valikoitui "treatment". Hakusanat olivat "Retinitis Pigmentosa" AND "treatment", "Retinoschisis" AND "treatment" sekä "Usher syndrome" AND "treatment".

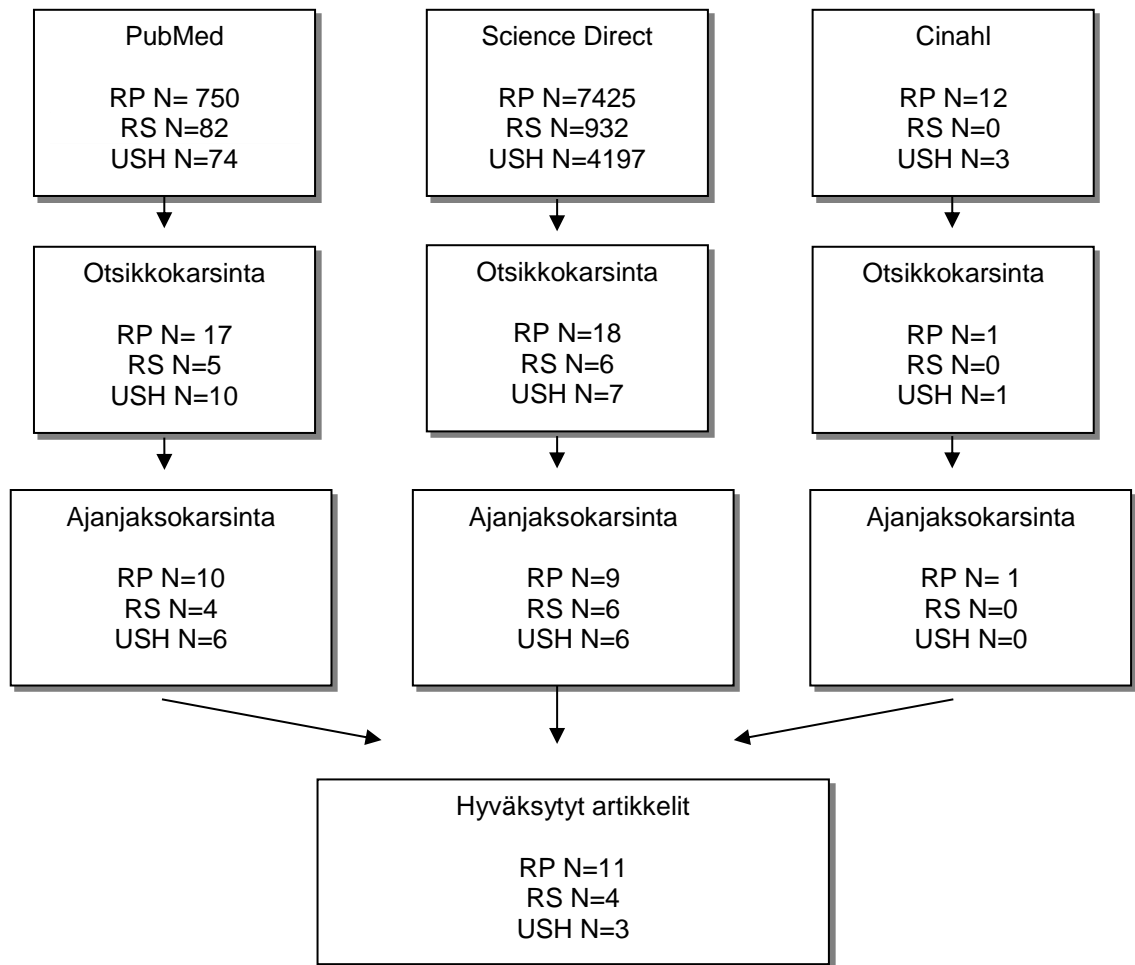
Jotta tulokset vastaisivat mahdollisimman hyvin tutkimuskysymyksiin, kyseisen rappeuman nimen sekä sanan "treatment" tuli esiintyä tutkimuksen otsikossa. Poikkeuksena tästä oli Usherin oireyhtymä. Se liittyy hyvin läheisesti retinitis pigmentosaan, joten hakutuloksia siitä tuli huomattavasti vähemmän. Tämän vuoksi Usherin oireyhtymän hakuehdoissa sana "treatment" voi esiintyä joko otsikossa tai tiivistelmässä. Cinahl-tietokannassa sana "treatment" esiintyy tiivistelmässä, sillä muuten tietokannasta ei olisi

saatu ollenkaan tuloksia. Tämän avulla haku saatiin pidettyä mahdollisimman yhteneväisenä jokaisen verkkokalvon rappeuman ja tietokannan välillä.

Työn tavoitteena on esitellä uusinta tutkimustietoa retinitis pigmentosan, retinoskiisin ja Usherin oireyhtymän hoidoista. Tämän vuoksi tutkimuksista hyväksyttiin vain ne, jotka on julkaistu viimeisten kymmenen vuoden aikana. Aikarajaus on 2007–10.2.2017. Lopullisen haun jälkeen julkaistuja tutkimuksia ei kirjallisuuskatsauksessa käsitellä. Lisäksi katsaukseen hyväksyttiin vain englanninkieliset tutkimukset. Tutkimusten tekstin piti olla myös kokonaan saatavilla maksuttomasti. Haut tehtiin Metropolia Ammattikorkeakoulun tunnuksia apuna käyttäen, joten osa artikkeleista ei ole vapaasti kaikkien saatavilla.

Otsikko- ja ajanjaksokarsinnan ohella kirjallisuuskatsauksesta jätettiin pois review-artikkelit. Review-artikkelit ovat tiivistelmiä jo olemassa olevasta tiedosta, joten tämän takia niitä ei otettu mukaan katsaukseen. Kirjallisuuskatsauksesta jätettiin pois myös tutkimukset, jotka eivät liittyneet aiheeseen. Esimerkiksi Usherin oireyhtymään liittyvät kuuloa ja kognitiivisia taitoja käsittelevät tutkimukset rajautuivat pois työstä. Yhteensä kaksi artikkelia löytyivät sekä Science Direct- että PubMed-tietokannoista. Nämä retinoskiisiä koskevat tuplakappaleet poistettiin.

Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui lopulta yhteensä 18 artikkelia, joista 11 liittyi retinitis pigmentosaan, 4 retinoskiisiin ja 3 Usherin oireyhtymään. Retinitis pigmentosa on näistä selkeästi yleisin verkkokalvon rappeuma ja siitä on tehty huomattavasti enemmän tutkimuksia kuin kahdesta muusta rappeumasta. Sisäänotto- ja poissulkukriteerien yhteneväisyyksien vuoksi retinitis pigmentosaa käsitteleviä tutkimuksia tuli määrällisesti enemmän. Alla olevassa kuviossa RP lyhenne tarkoittaa retinitis pigmentosaa, RS retinoskiisiä ja USH tarkoittaa Usherin oireyhtymää.



Kuvio 8. Alkuperäistutkimusten karsiminen.

Lopulliset 18 alkuperäistutkimusta antoivat monipuolisen kuvan jokaisen verkkokalvorangeuman hoidon kehityksestä. Uusin tutkimustieto liittyy pääosin joko jonkin lääkehoidon kokeiluun potilaalle tai geeniterapiaan, jossa pyritään esimerkiksi korvaamaan mutatoitunut geeni. Geenihoidoja testataan eläinkokeilla käyttämällä hiiriä tai rottia. Lääkehoitoon liittyvissä tutkimuksissa hyödynnetään pääosin kyseistä verkkokalvorangeumaa sairastavia potilaita. Joissakin tutkimuksissa pyritään tunnistamaan myös geenivirheitä sairauden taustalla. Kaikki alkuperäistutkimukset ovat hyvin lääketieteellisiä, mutta tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on kertoa ymmärrettävästi hoidoista sekä uusimmasta tiedosta optometrian näkökulma huomioiden.

Taulukossa 2 on tiivistetysti kerrottu jokaisen kirjallisuuskatsaukseen valitun tutkimuksen tarkoitus, tutkimusjoukko tai tutkimuksen kohde sekä keskeisimmät tulokset. Taulukkoon on koottu myös tutkimuksen tekijät, tutkimuspaikka, julkaisuvuosi sekä tietokanta, josta

tutkimus on löydettävissä. Kirjallisuuskatsauksen tuloksia analysoidaan seuraavassa kappaleessa ja artikkelien lähdetiedot ovat liitteessä yksi.

Taulukko 2. Alkuperäistutkimukset taulukkaan listattuna.

Tutkimuksen tekijät, tutkimuspaikka ja hakukone	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusjoukko /tutkimuskohde	Keskeiset tulokset
Chen. Brooks. Gieser. Swaroop. Palczewski. USA. 2016. Science Direct.	Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia "wild type rod" -opsiinia sekä P23H-opsiinimutaatiota. Näiden tutkimisen perimmäisenä tarkoituksena on lopulta pystyä kehittämään hoito retinitis pigmentosaan.	Tutkimuksessa hyödynnettiin hiirien soluja.	Tutkijat löysivät kaksi pientä molekyyliyhdistettä, jotka molemmat lisäävät P23H-opsiinimutaation kuljetusta solulimakalvostosta solukalvoon. Nämä yhdisteet voivat hidastaa tautia aiheuttavan P23H-opsiinimutaation kuljetuksen nisäkkäiden soluissa.
Baumgartner W.A. Baumgartner, A. M. USA. 2013. Science Direct.	Tutkimuksen tarkoituksena on estää solujen apoptoosia verkkokalvolla hyödyntämällä erilaisia antioksidanttien yhdistelmiä ja deprenyl-lääkeainetta. Hoidon tehostamiseksi myöhemmässä vaiheessa otettiin käyttöön myös minosykliini-antibioottilääkitys.	Tutkimukseen osallistui yksi Usherin oireyhtymää sairastava henkilö.	Ensimmäisten 45–50 hoitokuukauden aikana ei havaittu merkittävää näkökentän heikentymistä Humphrey-perimetrillä mitattuna. 50. hoitokuukauden jälkeen tulokset alkoivat kuitenkin huonontua merkittävästi. Tulokset olisivat huonontuneet todennäköisesti enemmän, mikäli hoitoa ei olisi koskaan aloitettu.
Guerin. Gregory-Evans. Hodges. Moosajee. Mackay. Gregory-Evans. Flannery. USA. 2008. Science Direct.	Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia verkkokalvorappeuman hoitoa systeemisesti vaikuttavilla aminoglykosideilla. Tutkimuksessa rappeumat johtuvat ennen aikaisten lopetuskonodien mutaatioista. Aminoglykosidien vaikutusta verrattiin keskenään kahden eri ryhmän välillä, joille oli annettu erilaiset mutaatiot.	Tutkimuksen kohteena on kaksi ryhmää, joista toinen koostuu hiiristä ja toinen rotista.	Elektroretinografiatulokset parantuivat aminoglykosidihoidon myötä. Pienimmät annosmäärät tuottivat parhaat tulokset eikä sivuvaikutuksia ilmennyt.

Tutkimuksen tekijät, tutkimuspaikka ja hakukone	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusjoukko /tutkimuskohde	Keskeiset tulokset
Strong. Gurbaxani. Michaelides. UK. 2016. Pub-Med.	Tutkimuksen tarkoituksena on testata Aflibersepti-lääkeaineinjektioiden vaikutusta retinitis pigmentosaan liittyvän kystisen makulaturvotuksen hoitoon.	Tutkimuksen kohteena oli 38-vuotias mies, jolla on retinitis pigmentosa ja siihen liittyvää kystistä makulaturvotusta.	Aflibersepti-lääkeaineinjektioilla näyttäisi olevan myönteinen vaikutus kystiseen makulaturvotukseen. Jatkotutkimuksia laajemmassa mittakaavassa tarvitaan, jotta tämän pystyy todentamaan varmemmin.
Vingolo. Valente. Gerace. Spadea. Nebbioso. Italia. 2015. Pub-Med.	Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia pitkäaikaisia verkkokalvon muutoksia ja toiminnallisia seurauksia lasiaisleikkauksen jälkeen henkilöiltä, joilla on sekä retinitis pigmentosa että makulan reikä.	Tutkimukseen osallistui kolme henkilöä, joista kahdella oli retinitis pigmentosa ja makulan reikä sekä yksi henkilö, jolla oli Usherin oireyhtymä ja makulan reikä.	Makulan reikien umpeutumisen ja verkkokalvon rakenteen palautumisen johdosta näöntarkkuus parani jonkin verran. Lasiaisleikkaus voi olla tehokas hoito henkilöille, joilla on sekä retinitis pigmentosa että makulan reikä, jos lääkettä ei ole saatavilla tai se ei ole tehokasta. Jatkotutkimuksia tarvitaan, jotta pystytään saamaan vahvistus tutkimustuloksille.
Patil. Lotery. UK. 2014 Pub-Med	Tutkimuksen tarkoituksena on testata silmään injektoidavan Ozurdex-implantin vapauttavaa deksametasoni-lääkeaineen vaikutuksia kystiseen makulaturvotukseen, joka liittyy retinitis pigmentosaan.	Tutkimuksen kohteena oli 13-vuotias poika, jolla oli retinitis pigmentosa ja siihen liittyvä kystinen makulaturvotus sekä coatsin tauti.	Kystinen makulaturvotus väheni eikä uusiutunut 10 kuukauden seurannan aikana.
Barge. Rothwell. Sepúlveda. Agrelos. Portugali. 2013. PubMed.	Tutkimuksen tarkoituksena on testata triamsinoloniasetonidi-injektioiden vaikutusta retinitis pigmentosaan liittyvään kystiseen makulaturvotukseen. Injektioita annettiin ensin lasiaistilaan ja kystisen makulaturvotuksen palautuessa tenonin kapseliin.	Tutkimuskohteena oli 32-vuotias mies, jolla oli retinitis pigmentosa ja siihen liittyvää kystistä makulaturvotusta.	Triamsinoloniasetonidilla on tilapäinen parantava vaikutus kystiseen makulaturvotukseen. Jotta tulokset olisivat pitkäaikaisempia, hoito täytyy uusida useita kertoja. Tutkimushenkilöllä kystinen makulaturvotus palautui lasiaistilan injektioiden jälkeen ja sen vuoksi hänelle annettiin uusi injektio tenonin kapseliin. Tämän jälkeen kystinen makulaturvotus parani toisessa silmässä, kun toisessa se uusiutui. Hoidon aikana hänen silmänpaineensa kohosivat, joten huolellinen seuranta on tarpeen.

Tutkimuksen tekijät, tutkimuspaikka ja hakukone	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusjoukko /tutkimuskohde	Keskeiset tulokset
Wert. Sancho-Pelluz. Tsang. 2013. USA. PubMed.	Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, voidaanko retinitis pigmentosan kehitykseen vaikuttaa geenihoidolla, kun tauti on edennyt jo siihen vaiheeseen, että noin puolet fotoreseptorisoluista on enää jäljellä.	Tutkimus tehtiin hiirillä.	Geenihoido todettiin tehokkaaksi kliinisissä kokeissa, sillä fotoreseptorisoluja säilyi toimivana enemmän hoidetussa silmässä verrattuna hoitamattomaan. Aiheesta täytyy tehdä lisätutkimuksia, ennen kuin sitä voidaan hyödyntää ihmisillä.
Conlon. Deng. Erger. Cossette. Pang. Ryals. Clément. Cleaver. McDoom. Boye. Peden. Sherwood. Abernathy. Alkuraya. Boye. Hauswirth. USA. 2013. PubMed.	Tutkimuksen tarkoituksena on määritellä virusperäisen vektorin tehokkuutta ja arvioida sen mahdollista myrkyllisyyttä ja levinneisyyttä rotilla. Tämän avulla pyritään parantamaan pigmenttiepiteelin toimintaa sekä fotoreseptorien säilymistä toimivana.	Tutkimuksessa käytettiin rottia.	Virusperäinen vektori todettiin tehokkaaksi ja turvalliseksi testatuilla eläinmalleilla. Elektrotinografiatulokset paranivat hoidetuissa silmissä verrattuna hoitamattomiin.
Fishman. Apushkin. USA. 2007. PubMed.	Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää paikallisten hiilihappoanhydraasin estäjien vaikutusta retinitis pigmentosaan liittyvän kystisen makulaturvotuksen hoitokeinona. Tutkittavia hoidettiin dorzolamide-silmätippoilla.	Tutkimus suoritettiin kahdeksalle potilaalle, joilla oli retinitis pigmentosa ja siihen liittyvää kystistä makulaturvotusta.	Jatkuvalla paikallisesti annostetuilla hiilihappoanhydraasin estäjillä näyttäisi olevan suotuisia vaikutuksia kystiseen makulaturvotukseen. Laajoja yleistyksiä ei kuitenkaan voida tehdä, sillä tutkimukseen osallistui vain muutama henkilö.

Tutkimuksen tekijät, tutkimuspaikka ja hakukone	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusjoukko /tutkimuskohde	Keskeiset tulokset
Tawada. Sugawara. Ogata. Hagiwara. Yamamoto. Japani. 2012. Cinahl.	Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, paraneeko retinan keskeisen alueen herkkyys kuuden kuukauden paikallisen isopropyl unprostone -lääkityksen vaikutuksesta henkilöillä, joilla on retinitis pigmentosa. Lääke annettiin silmätippoina kaksi kertaa päivässä kuuden kuukauden ajan.	Tutkimukseen osallistui 30 potilasta iältään 23–73-vuotiaita, joilla oli retinitis pigmentosa.	Retinan keskeisen alueen herkkyys parani osalla potilaista merkittävästi. Osalla parannusta ei kuitenkaan tapahtunut.
Apaolaza. del Pozo-Rodríguez. Torrecilla. Rodríguez-Gascón. Rodríguez. Friedrich. Weber. Solinís. Espanja ja Saksa. 2015. Science Direct.	Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia X-kromosomissa periytyvän retinoskiisin hoitoa kahdella erilaisella vektorilla. Hoidot perustuvat nanopartikkeleihin, protamiiniin sekä kahteen anioniiseen polysakkaridiin.	Tutkimuksessa hyödynnettiin hiiriä	Retinan kudoksissa tapahtui osittaista paranemista molempien vektoreiden avulla. Tämä oli havaittavissa vielä kahden kuukauden jälkeen, tosin vähemmän huomattavana.
Rocha Cabrera. Pareja Rios. Cordovés Dorta. Mantolán. Sarmiento. Serano García. Espanja. 2014. Science Direct.	Tutkimuksen tarkoituksena on testata yhdistelmää paikallisesti ja systeemisesti annosteltavista hiilihappoanhydraasin estävistä lääkkeitä retinoskiisin hoitoon. Paikallisena lääkkeenä käytetään dorzolamide-silmätippoja, jonka lisäksi on suun kautta otettava asetatsolamidi-lääkitys.	Tutkimukseen osallistui yksi tutkimushenkilö, jolla oli kummassakin silmässä X-kromosomissa periytyvä retinoskiisi.	Makulan paksuudessa tapahtui merkittävää paranemista dorzolamide- ja asetatsolamidi-hoidon jälkeen. Myös vasemman silmän näöntarkkuus parani yhdellä visusrivillä. Aikainen diagnoosi sekä hiilihappoanhydraasientsyymien estävä lääkitys voivat tulevaisuudessa olla merkittävä parannus retinoskiisin hoidolle.

Tutkimuksen tekijät, tutkimuspaikka ja hakukone	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusjoukko /tutkimuskohde	Keskeiset tulokset
Iannaccone. Fung. Eyestone. Stone. USA. 2008. PubMed.	Tutkimuksen tarkoituksena on raportoida hiilihappoanhydraasin estäjän, asetatsolamidin, tehokkuutta makulan alueen retinoskiisille henkilöllä, jolla on lasiaiseen ja verkkokalvoon vaikuttava <i>enhanced S-cone syndrome</i> -niminen silmä-sairaus.	Tutkimuksen kohteena oli yksi henkilö.	Tutkimushenkilön näöntarkkuus sekä verkkokalvon paksuus palautuivat normaalille tasolle hoidon myötä. Tutkimustuloksia ylläpidettiin seurantajakson ajan pienellä lääkeannoksella. Tutkimustulokset osoittavat, että hiilihappoanhydraasin estäjien avulla voidaan hoitaa tehokkaasti makulan alueen retinoskiisiä.
Walia. Fishman. Molday. Dyka. Kumar. Ehlinger. Stone. USA ja Kanada. 2008. Science Direct.	Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää dorzolamide silmätippojen vaikutusta X-kromosomissa periytyvään retinoskiisiin liittyvien makulan alueen kystien hoitoon. Hoidon vaikutusta tutkittiin kerroskuvauksella.	Tutkimukseen osallistui seitsemän henkilöä, joilla kaikilla oli diagnosoitu X-kromosomissa periytyvä retinoskiisi.	Foveaalisen alueen paksuudessa tapahtui merkittävää paranemista kaikilla muilla tutkittavilla paitsi yhdellä. Makulan kystien vakavuus laski kohtalaisesti tai merkittävästi samoilla henkilöillä. Tulokset viittaavat siihen, että dorzolamide voi olla tehokas lääke retinoskiisiin hoitoon.
Jiang. Liang. Li. Wang J. Zaneveld. Wang H. Xu. Wang K. Wang B. Chen. Sui.	Tutkimuksen tarkoituksena on tunnistaa Usherin oireyhtymää aiheuttavien mutaatioiden kirjo kiinalaisessa väestössä.	Tutkimukseen osallistui 67 kiinalaisperhettä, joista vähintään yhdellä oli Usherin oireyhtymä. Kaikkiaan Usherin oireyhtymä-diagnoosin oli saanut 70 henkilöä.	Tutkimuksessa tunnistettiin 49 erilaista Usherin oireyhtymään johtavaa geenivirhettä. Geenivirheen tunnistus auttaa diagnoosin tarkentamisessa ja voi auttaa yksilöllisessä hoitosuunnitelmassa.
Genead. Fishman. USA. 2013. PubMed	Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää dorzolamide-silmätippojen vaikutusta näöntarkkuuteen ja kystiseen makulaturvotukseen retinitis pigmentosaa ja Usherin oireyhtymää sairastavilla potilailla.	Tutkimukseen osallistui yhteensä 32 henkilöä. Heistä kahdellakymmenellä kuudella oli retinitis pigmentosa ja kuudella Usherin oireyhtymä.	Kahdellakymmellä potilaalla havaittiin ainakin toisessa silmässä kystisen makulaturvotuksen paranemista. Kahdeksalla kystinen makulaturvotus taas paheni. Kolmasosa koki näöntarkkuuden parantuneen ainakin toisessa silmässä.

Tutkimuksen tekijät, tutkimuspaikka ja hakukone	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusjoukko /tutkimuskohde	Keskeiset tulokset
<p>Kimberling. Hildebrand. Shearer. Jensen. Halder. Cohn. Weleber. Stone. Smith. USA. 2010. PubMed</p>	<p>Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää Usherin oireyhtymän yleisyys kuurojen ja vaikeasti kuulovammaisten lasten keskuudessa sekä osoittaa, että DNA näytteiden seulominen heille on toteutuskelpoista.</p>	<p>Tutkimukseen osallistui yhteensä 133 kuuroa tai vaikeasti kuulovammaista lasta ja nuorta. Osallistuneista 78 oli iältään 16–19-vuotiaita ja 55 oli yli 5-vuotiaita.</p>	<p>Otoksesta viidellätoista todettiin Usherin oireyhtymään liittyvä geenimutaatio. Tuloksen perusteella Usherin oireyhtymä voidaan pitää aiempaa oletettua yleisempänä.</p>

9 Tulokset

Tässä luvussa esitellään systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tulokset. Ensimmäisessä alaluvussa käsitellään retinitis pigmentosaan ja Usherin oireyhtymään liittyvät tutkimukset, jotka on selkeyden vuoksi jaettu vielä pienempiin alaotsikoihin. Alaluvussa 9.2 taas käsitellään retinoskiisiin liittyvät tutkimukset, jotka myös on jaettu pienempiin alaotsikoihin.

9.1 Retinitis pigmentosaan ja Usherin oireyhtymään liittyvät tutkimukset

Uusimmissa tutkimuksissa retinitis pigmentosan hoitoa käsitellään pääasiassa lääkityksen tai geeniterapian näkökulmasta. Perinnöllisiin verkkokalvorappeumiin ei ole saatavilla parantavaa hoitoa, mutta tutkimukset ovat edenneet ja tulevaisuudessa hoitokin on mahdollista (Retina ry 2015). Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa erilaisilla lääkityksillä pyritään parantamaan tai ylläpitämään jäljellä olevaa näkökykyä. Retinitis pigmentosan hoidossa on tutkittu mm. kortikosteroidien, hiilihappoanhydraasin estäjien sekä antibioottien vaikutuksia.

Lääkityksen lisäksi tutkimuksen kohteena on geeniterapia. Sen avulla pyritään esimerkiksi estämään fotoreseptorien surkastumista ja muokkaamaan mutatoitunutta geeniä, joka vaikuttaa sairauden taustalla. Virheellisten geenien tunnistus on jo edennyt pitkälle (Retina ry 2015). Yksi tutkimuksista käsittelee lisäksi lasiaisleikkaushoitoa.

9.1.1 Lääkeaineisiin liittyvät tutkimukset

Kahdessa tutkimuksessa tutkittiin kortikosteroidilääkeaineiden vaikutusta retinitis pigmentosaan liittyvän kystisen makulaturvotuksen hoidossa. Ensimmäisessä kortikosteroidilääkeaineita käyttäneessä tutkimuksessa Barge, Rothwell, Sepúlveda ja Agrelos (2013) käyttivät triamsinoloniasetonidi-injektioita. Tutkimuksen kohteena olleelle 32-vuotiaalle miehelle injektioitiin 1 ml triamsinoloniasetonidi-lääkeainetta (40 mg/ml) ensin lasiaistilaan ja tutkimuksen myöhemmässä vaiheessa tenonin kapseliin. Lasiaistilaan pistetyt injektiot tuottivat huonomman tuloksen, sillä niiden jälkeen kystinen makulaturvotus

uusiutui. Kun pistokset tehtiin tenonin kapseliin, aluksi molempien silmien kystinen makulaturvotus laski. Vasemmassa silmässä turvotus kuitenkin uusiutui jälleen kolmen kuukauden päästä. (Barge – Rothwell – Sepúlveda – Agrelos 2013.)

Toisessa tutkimuksessa Patil ja Lotery (2014) tutkivat silmään injektoitavan Ozurdex-implantin vaikutusta. Implantti vapauttaa silmän sisäpuolelle deksametasoni-lääkeainetta (0,7 mg). Heidän tutkittavallaan 13-vuotiaalla pojalla implantti tuotti myönteisen tuloksen. Makulaturvotus laski, eikä uusiutunut 10 kuukauden seurantajakson aikana. Lasiaseen tuli tosin hoidon seurauksena pientä samentumaa. (Patil – Lotery 2014.)

Molemmissa tutkimuksissa tutkijat suhtautuivat myönteisesti saamiinsa tuloksiin. Barge ym. analysoivat, että triamsinoloniasetonidi saattaa olla hyödyllinen retinitis pigmentosa-potilaille, joilla on kystistä makulaturvotusta. Triamsinoloniasetonidin teho Barge ym. tutkimuksessa näyttäisi olevan vain väliaikainen, joten hoito on tarpeen uusia useita kertoja, jotta sen teho pysyisi yllä. Molemmat tutkimukset koskivat kuitenkin vain yhtä henkilöä ja sen takia yleistyksiä näistä ei voida tehdä. (Berge ym. 2013; Patil – Lotery 2014.)

Hiilihappoanhydraasin estäjiä, kuten dorzolamidea, käytetään esimerkiksi glaukoomassa silmänpaineen alentamiseen (Dorzolamid Actavis 2012). Fishmanin ja Apushkinin (2007) tutkimuksessa tutkittiin Dorzolamide-silmätippojen (2 %) tehokkuutta retinitis pigmentosaan liittyvän kystisen makulaturvotuksen hoitoon. Silmätippoja annettiin kahdeksalle potilaalle kolmesti päivässä. Heitä seurattiin keskimäärin noin vuoden ajan. Kahdella tutkittavista kystinen makulaturvotus parani ja kuudella tutkittavalla havaittiin pitkäaikaista makulaturvotuksen paranemista lähtötilanteeseen verrattuna ainakin toisessa silmässä. Tutkijoiden mukaan retinitis pigmentosaan liittyvän kystisen makulaturvotuksen paikallinen hoito saattaa viivästyttää sen uusiutumista. Lisäksi heidän mukaansa paikallisesti annosteltuna hiilihappoanhydraasin estäjät pitäisivät yllä pitkäkestoisempaa vaikutusta verrattuna vastaaviin suun kautta otettaviin lääkkeisiin. (Fishman – Apushkin 2007.)

Genead ja Fishman (2013) tutkivat dorzolamide-silmätippojen vaikutusta retinitis pigmentosaa ja Usherin oireyhtymää sairastavien potilaiden näöntarkkuuksiin sekä heillä esiintyvän kystisen makulaturvotuksen hoidossa. Tutkimus on lisätutkimus Fishmanin ja Apushkinin (2007) tutkimukseen samasta aiheesta. Tähän Geneadin ja Fishmanin tutkimukseen osallistui yhteensä 32 henkilöä, joista kuudella oli Usherin oireyhtymä ja 26

retinitis pigmentosa. Dorzolamide-silmätippoja (2 %) laitettiin tutkittavien molempiin silmiin kolmesti päivässä. Kaikki hoitopäätökset ja analyysit perustuivat OCT-kuvaukseen. OCT-kuvaus eli silmänpohjan valokerroskuvaus (optical coherence tomography) antaa korkeatasoisen läpileikkauskuvan silmän rakenteista. Sitä käytetään makulan ja näköhermonpään muutosten diagnosoinnissa ja seurannassa. Tutkittavia seurattiin 6–58 kuukauden ajan. Kahdellakymmenellä potilaalla hoito tuotti positiivisia tuloksia ainakin toisessa silmässä, ja kystinen makulaturvotus osoitti paranemisen merkkejä. Neljällä potilaalla havaittiin varhaisia merkkejä kystisen makulaturvotuksen paranemisesta. Kahdeksalla potilaalla hoito ei vaikuttanut ja makulaturvotus paheni hieman. Tutkijat arvelivat näiden erojen johtuvan sairauksien erilaisista geenimutaatioista. Tulevissa tutkimuksissa tähän tulee kiinnittää huomiota. (Friedman – Kaiser 2009: 574; Genead – Fishman 2013.)

Baumgartnerit (2013) tutkivat erilaisten antioksidanttiyhdistelmien ja deprenyl-lääkeaineen vaikutuksia Usherin oireyhtymää sairastavan naisen näkökenttien laajuuteen. Naista seurattiin yli 11 vuoden ajan. Seurantajakson aikana nainen sai erilaisia antioksidantteja mm. A-vitamiinia, sinkkiä, C-vitamiinia sekä seleniumia. Niiden lisäksi hän sai deprenyl-lääkeainetta. Tutkimuksen puolenvälin tienoilla antibioottinen minosykliini lisättiin antioksidanttien ja deprenylin rinnalle. Minosykliini otettiin mukaan, koska se tehostaa deprenylin hoidollista vaikutusta. Yhdessä nämä kaksi lääkeainetta estävät tehokkaasti mitokondriaalista apoptoosia eli ”ohjelmoitua” solukuolemaa. (Baumgartner W.A. – Baumgartner A. M. 2013.)

Näkökentissä tapahtui vähäistä heikentymistä ennen minosykliinin käyttöön ottamista. Minosykliinin käytön aloittamisen jälkeen näkökenttien mittaustulokset paranivat hieman, mutta eivät tutkimuksen lopussa yltäneet samalle tasolle, kuin tutkimuksen alkuvaiheessa. Koko seurantajakson aikana näöntarkkuudet laskivat vain vähän. Baumgartnerien laskelmien mukaan näkökenttien laajuudet ja näöntarkkuudet olisivat huonontuneet enemmän ilman hoitoa. (Baumgartner W.A. – Baumgartner A. M. 2013.)

Guerin ym. (2008) tutkivat gentamysiini-lääkeaineen vaikutusta hiirillä ja rotilla, joilla oli retinitis pigmentosaa aiheuttava geenivirhe. Gentamysiini kuuluu aminoglykosidiantibiootteihin. Gentamysiinin tehokkuutta tutkittiin ensin koeputkissa, jonka jälkeen sitä annosteltiin jyrsijöille joko pistoksin tai ihon alle asennettavan pumpun avulla. Lääkettä annosteltiin koe-eläimille eri vaiheissa erisuuruisia määriä. Lääkkeen vaikutuksia verkkokalvoon arvioitiin mittaamalla ERG-vasteita sekä lopulta myös verkkokalvon paksuutta.

Tutkimuksessa kävi ilmi, että pienin tutkittu annos 12,5 µg/g gentamysiinia tuotti parhaat tulokset ERG-vasteisiin ja retinan kerrosten paksuuksiin ilman sivuvaikutuksia. Suuremmat määrät (25–50 µg/g) tuottivat sivuvaikutuksia, mutta eivät tuoneet parempia tuloksia ERG-vasteisiin tai retinan paksuuteen. Tutkijat arvelivat tämän olevan hyödyllinen löytö kliiniseen käyttöön, jos gentamysiinia käytetään yhdessä jonkin toisen menetelmän esim. apoptoosin estäjien kanssa. (Guerin ym. 2008.)

Japanissa tehdyssä tutkimuksessa Tawada, Sugawara, Ogata, Hagiwara ja Yamamoto (2012) käyttivät isopropyl unprostone -lääkettä 30 potilaalla. Isopropyl unprostone -lääkitystä käytetään avokulmaglaukooman tai korkean silmänpaineen hoitoon (U.S. National Library of Medicine 2013). Tarkoituksena oli selvittää, onko lääkkeellä vaikutuksia verkkokalvon keskeisen alueen valoherkkyyteen retinitis pigmentosaa sairastavilla potilailla. Isopropyl unprostone -silmatippoja (0,12 %) annettiin potilaille kaksi tippaa kahdesti päivässä kuuden kuukauden ajan. Tutkimuksessa analysoitiin vain potilaiden oikeat silmät. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen suurella osalla potilaista keskeinen verkkokalvon valoherkkyys parani sekä kahden että kymmenen asteen alueilla merkittävästi, 2dB tai enemmän. Jos verkkokalvon valoherkkyys oli tutkimuksen alussa alle 6 dB, se ei osoittanut merkittävää paranemista. (Tawada – Sugawara – Ogata – Hagiwara – Yamamoto 2012.)

Strong, Gurbaxani ja Michaelide (2016) tutkivat aflibersepti-lääkeinjektioiden vaikutusta 38-vuotiaalla miehellä, jolla on retinitis pigmentosa sekä siihen liittyvää kystistä makulaturvotusta. Tutkimuksen aikana tutkittavan näöntarkkuus pysyi lähes samana koko ajan. Kystinen makulaturvotus väheni alussa. Se paheni taas useiden kuukausien injektio-
tauon aikana. Kun injektioita annettiin uudelleen, huomattiin niiden positiivinen vaikutus kystiseen makulaturvotukseen. Tutkijat pitivätkin aflibersepti-lääkeinjektioita jatkotutkimusten arvoisina suuremmalla tutkimusjoukolla. (Strong – Gurbaxani – Michaelide 2016.)

9.1.2 MIVS-lasiasleikkaukseen liittyvä tutkimus

Vingolo, Valente, Gerace, Spadea ja Nebbioso (2015) käsittelivät tutkimuksessaan lasiasleikkauksen vaikutuksia kolmen potilaan verkkokalvoon. Kahdella potilaalla oli retinitis pigmentosa ja yhdellä Usherin oireyhtymä, sekä kaikilla heillä oli myös makulan reikä. Kaikilla tutkittavilla oli kaihi, joka leikattiin ensin ja sen jälkeen suoritettiin lasiasleikkaus ILM-kuorintatekniikalla (inner limiting membrane). Leikkauksen jälkeen makulan

reiät umpeutuivat ja retinan rakenteen palautumisen johdosta näöntarkkuudet nousivat hieman. Potilaita seurattiin kolmen vuoden ajan, jonka aikana makulan reiät eivät uusiutuneet eikä kenenkään silmänpaine kohonnut. (Vingolo — Valente — Gerace — Spadea — Nebbioso 2015.)

9.1.3 Geeniterapiaan liittyvät tutkimukset

P23H-opsiinimutaation on todettu aiheuttavan retinitis pigmentosaa. Chenin, Brooks, Gieserin, Swaroopin ja Palczewskin (2016) tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia ”wild type rod” -opsiinia ja P23H-opsiinimutaatiota. Näiden tutkimisen perimmäisenä tarkoituksena on lopulta pystyä kehittämään hoito retinitis pigmentosaan. Jotta hoito voidaan kehittää, täytyy ensin ymmärtää tautien malleja ja niihin johtavien yhdisteiden toimintamekanismeja. Tutkijat käyttivät transkriptioanalyysia, jonka avulla he tekivät vertailua ”wild type rod” -opsiinisolujen (NIH3T3) ja P23H-mutaation välillä. Tutkimuksessa käytetyt solut olivat alun perin hiiristä eristettyjä. Tutkijat löysivät kaksi pientä molekyyliyhdistettä, jotka kumpikin lisäävät P23H-opsiinimutaation kuljetusta solulimakalvostosta solulimakalvoon. Nämä löydetyt yhdisteet hidastavat tautia aiheuttavan P23H-opsiinimutaation kuljetusta nisäkkäiden soluissa. Tutkijat olettavat, että P23H-opsiinimutaation vakauttamisella voidaan vähentää fotoreseptorien rappeumaa. (Chen — Brooks — Gieser — Swaroop — Palczewski 2016.)

Wert, Sancho-Pelluz ja Tsang (2013) tutkivat geeniterapian vaikutuksia hiiriin, joilla on retinitis pigmentosa. Tutkimuksessa vertailtiin hiiriä, joilla geeniterapia aloitettiin heti geenimutaation ilmetyä niihin, joilla tauti oli jo edennyt siihen vaiheeseen, että fotoreseptoreita oli enää puolet jäljellä. Vain hiirien toista silmää hoidettiin. Tähän tutkimukseen Wert ym. saivat innoituksensa siitä, kun ihmiset hakeutuvat hoitoon vasta siinä vaiheessa, kun valoastinsoluja on menetetty jo merkittävästi ja taudin oireet ovat havaittavissa. Geeniterapia tuotti hyviä tuloksia, sillä valoastinsoluja säilyi toimivana enemmän hoidetuissa silmissä verrattuna hoitamattomiin. (Wert — Sancho-Pelluz — Tsang 2013.)

Peittyvästi periytyvään retinitis pigmentosaan liittyy usein mutaatio MERTK (mer proto-oncogene tyrosine kinase) -geenissä. Conlonin ym. (2013) tutkimuksessa käytetään virusperäistä vektoria, joilla pyritään korvaamaan mutatoitunut MERTK-geeni. Tämän avulla tutkijat olettavat, että jäljelle jääneitä retinan toimintoja pystytään suojelemaan ja fotoreseptorien säilymistä toimivana pystytään ylläpitämään. Tutkimuksen tavoitteena on määrittellä virusperäisen vektorin tehokkuutta ja arvioida sen mahdollista myrkyllisyyttä

ja levinneisyyttä rotilla. Virusperäinen vektori todettiin tehokkaaksi ja turvalliseksi testatuilla eläinmalleilla. (Conlon ym. 2013.)

Elektroretinografiatulokset (ERG) paranivat hoidetuissa silmissä. Mutatoitunutta MERTK-geeniä ei ollut havaittavissa hoidetuilla rotilla enää tutkimuksen lopussa. Tutkimuksen päätteeksi silmissä ja näköhermoissa ei ollut poikkeavia löydöksiä. Tulokset viittaavat siihen, että virusperäiset geenin korvaushoidot voivat olla tehokas lähestymistapa retinitis pigmentosaan, johon liittyy mutaatio MERTK-geenissä. (Conlon ym. 2013.)

9.1.4 Usherin oireyhtymään liittyvät tutkimukset

Kahdessa Usherin oireyhtymää käsittelevässä tutkimuksessa ei käsitelty niinkään tautiin liittyviä hoitoja, vaan enemmänkin Usherin oireyhtymää aiheuttavia geenejä ja taudin yleisyyttä. Nämä kaksi artikkelia otettiin kuitenkin mukaan katsaukseen, sillä ne liittyvät hyvin läheisesti tutkimuskysymyksiin.

Jiang ym. (2015) tutkivat Usherin oireyhtymää aiheuttavien geenimutaatioiden kirjoa kiinalaisessa väestössä. Tutkimukseen kuului 67 perhettä, joissa oli vähintään yksi Usherin oireyhtymää sairastava perheenjäsen. Tutkimuksessa tunnistettiin yhteensä 49 erilaista geenivirhettä, joista 10 liittyi USH1-tyyppiin ja 39 USH2-tyyppiin. Noin kaksikymmentä mutaatiota jäi tunnistamatta. (Jiang ym. 2015.)

Kimberling ym. (2010) tutkimuksessa selvitettiin Usherin oireyhtymän yleisyyttä Yhdysvalloissa kuurojen ja vaikeasti kuulovammaisten lasten ja nuorten keskuudessa. Tutkimukseen osallistui yhteensä 133 koehenkilöä. Tutkittavilta seulottiin geenivirhettä, jonka negatiivinen tulos johtaisi tarkempiin selvittelyihin. Lisätutkimuksiin otettiin 127 henkilöä, joilta seulottiin tunnettuja Usherin oireyhtymää aiheuttavia mutaatioita. Lopulta 15 henkilöllä todettiin Usherin oireyhtymää aiheuttava geenivirhe. Tutkimuksen perusteella Usherin oireyhtymän yleisyys on aiempaa yleisempää amerikkalaisessa väestössä, etenkin niiden keskuudessa, jotka ovat kuuroja tai joilla on vakava kuulovamma. Aihetta täytyy kuitenkin tutkia vielä laajemmin, jotta sille saataisiin varmistus. (Kimberling ym. 2010.)

Kummassakin tutkimuksessa pidettiin Usherin oireyhtymän aikaista diagnosointia tärkeänä. Molemmissa tutkimuksissa oltiin myös sitä mieltä, että geenivirheiden tunnistus auttaa henkilökohtaisen hoitosuunnitelman laatimisessa sekä tulevaisuuden hoitojen kehittämässä.

9.2 Retinoskiisiin liittyvät tutkimukset

Retinoskiisiin ei ole löydetty parantavaa hoitoa, mutta hoidot kuitenkin kehittyvät koko ajan. Tällä hetkellä näkemisen avuksi on saatavilla heikkonäköisten apuvälineitä. Alkuperäistutkimukset retinoskiisistä painottuvat lääkehoitoon, joissa käytetään hiilihappoanhydraasin estäjiä, asetatsolamidia ja dorzolamidea. Alkuperäistutkimusten mukaan näiden lääkkeiden käytön avulla on saatu myönteisiä tuloksia retinoskiisin hoidosta. Yksi tutkimuksista liittyy geenihoidoihin ja siinä pyritään muokkaamaan retinoskiisiä aiheuttavaa mutatoitunutta geeniä. (Apaolaza ym. 2015.)

9.2.1 Lääkeaineisiin liittyvät tutkimukset

Tutkimuksen (Rocha Cabrera – Pareja Rios – Cordovés Dorta – Mantolán Sarmiento – Serrano Garcia 2014) tavoitteena oli kokeilla sekä paikallisesti että systeemisesti vaikuttavia hiilihappoanhydraasia estäviä lääkkeitä. Paikallisena lääkkeenä käytössä oli dorzolamide-silmätipat, joita tuli käyttää kolme kertaa päivässä. Tämän lisäksi käytössä oli päivittäin suun kautta otettava asetatsolamidilääkitys 500 mg. Tutkimus toteutettiin yhdellä henkilöllä. Henkilö sairasti X-kromosomissa periytyvää retinoskiisiä, joka oli havaittavissa kummassakin silmässä. Tutkittava oli sairastanut retinoskiisiä noin 10 vuotta ja hänellä oli havaittavissa kärrynpyörämäinen kuvio molempien silmien makulan alueella sekä makulan alueen turvotusta. Geenitestit viittasivat myös sairauteen, hänellä oli mutaatio RS1-geenissä. Kyseisen geenin mutaatio on havaittavissa retinoskiisiä sairastavilla. Geenitestit on hyvä tehdä myös muille perheenjäsenille, koska taudin vakavuusaste voi vaihdella huomattavasti. Sen lisäksi pystytään selvittämään tulevien jälkeläisten riski sairastua retinoskiisiin. (Rocha Cabrera – Pareja Rios – Cordovés Dorta – Mantolán Sarmiento – Serrano Garcia 2014.)

Hoidon myötä makulan paksuudessa tapahtui merkittävää parannusta lääkityksen seurauksena. Tämän lisäksi vasemman silmän näöntarkkuus parani yhdellä visusrivillä. Tutkimusten tuloksissa todetaan myös, että hiilihappoanhydraasiestäjien lääkitys voi tulevaisuudessa edistää retinoskiisin hoidon kehittymistä. Lisäksi taudin aikainen diagnoosi on tärkeässä asemassa hoidon kannalta. (Rocha Cabrera ym. 2014.)

Iannaccone, Fung, Eyestone ja Stone (2008) tutkivat myös hiilihappoanhydraasiestäjien vaikutuksia makulan alueen retinoskiisiin. Hoitona käytettiin suun kautta otettavaa asetatsolamidilääkitystä 125 mg/ml kahdesti päivässä. Tutkimukseen osallistui yksi henkilö, joka sairasti harvinaista verkkokalvorappeumaa, nimeltään ”enhanced S-cone -syndrome”. Sairauteen liittyy retinoskiisille tyypilliset silmänpohjan muutokset. Tutkittavan näöntarkkuus oli laskenut vasemmassa silmässä 0.1-tasolle. Samasta silmästä löydettiin myöhäisessä iässä alkava akuutti retinoskiisi, joka oli havaittavissa makulan alueella. Tutkittavahenkilö koki myös viivojen vääristyvän Amsler-testissä. Oikeassa silmässä oli havaittavissa vähäisiä retinoskiisiin viittaavia tuloksia kerroskuvauksessa, mutta tutkimushenkilö ei itse havainnut tässä silmässä näön muuttuneen. (Iannaccone – Fung – Eyestone – Stone 2008.)

Kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen verkkokalvon paksuus ja profiili palautuivat normaalille tasolle. Kaikkiaan hoito kesti noin kolme kuukautta. Hoidon päätteeksi korjattu näöntarkkuus nousi huomattavasti, sillä näöntarkkuus oli siinä lähes 1.0. Lääkehoidon myötä myös paremman silmän retinoskiisiin viittaavat muutokset hävisivät. Saatuja tuloksia ylläpidettiin pienemmällä lääkemannoksella, joka oli puolet alkuperäisestä. Asetatsolamidin lisäksi tutkittavalle määrättiin 2 % dorzolamide-lääkeainetta paikallisesti annosteltuna kumpaankin silmään kahdesti päivässä. Näiden lääkkeiden avulla pystyttiin ylläpitämään saatuja tuloksia kahden vuoden seurantajakson ajan. Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että asetatsolamidi on tehokas lääkeaine makulan alueen retinoskiisin hoidossa. (Iannaccone ym. 2008.)

Kolmannessa hiilihappoanhydraasiestäjiä hyödyntävässä tutkimuksessa dorzolamide-silmätippojen vaikutusta tutkittiin retinoskiisiä sairastavilla potilailla. Tutkimushenkilöt käyttivät 2 % dorzolamide-lääkeainetta sisältäviä silmätippoja kolme kertaa päivässä. Hoidon kesto vaihteli henkilöittäin 6,5 ja 26 kuukauden välillä. Lääkeaineen vaikutusta tutkittiin seuraamalla fovean alueen muutoksia. (Walia ym. 2008.)

Tutkimushenkilöt jaettiin kolmeen ryhmään retinoskiisiä aiheuttavan proteiinin toimintahäiriöiden perusteella. Ensimmäiseen ryhmään kuuluivat henkilöt, joilta puuttui täysin kyseisen proteiinin erityys. Toisen ryhmän henkilöillä proteiinin erityys oli puolestaan heikentynyt. Kolmanteen ryhmään kuuluivat henkilöt, joilla tuotettu proteiini ei toiminut normaalilla tavalla. Tutkimukseen osallistui kaikkiaan seitsemän henkilöä. He olivat iältään 19–38-vuotiaita. (Walia ym. 2008.)

Hoidon avulla fovean alueen paksuus väheni merkittävästi kaikilla muilla paitsi yhdellä tutkittavalla, joka kuului ensimmäiseen tutkimusryhmään. Syynä tähän fovean alueen paksuuteen oli todennäköisesti tutkimuksen lopettaminen kesken. Muilla fovean alueen paksuus väheni kohtalaisesti tai merkittävästi. Merkittävänä tuloksena pidettiin 17,1 % muutosta. Tulokset mitattiin verkkokalvon kerroskuvauksella eli OCT-tutkimuksella. Tutkimus osoittaa, että dorzolamide voi olla tehokas lääkehoito huolimatta siitä, millainen retinoskiisiä aiheuttavan proteiinin toimintahäiriö on. (Walia ym. 2008.)

9.2.2 Geeniterapiaan liittyvä tutkimus

RS1-geenin mutaation on todettu olevan X-kromosomin kautta periytyvän retinoskiisin aiheuttaja. Retinoskiisin neljännessä artikkelissa tutkittiin tämän tyyppisen muodon hoitoa. Hoidot perustuivat vektoreihin, jotka koostuivat kiinteistä lipidi-nanopartikkeleista, protamiinista sekä kahdesta anionisesta polysakkaridista, jotka olivat hyaluronihappo sekä dextran. Tutkimuksessa käytettiin hiiriä, joiden silmiin injektointiin näitä vektoreita. Vektoreiden vaikutuksia tutkittiin tarkastelemalla hiirien verkkokalvon eri kerroksia (Apaolaza ym. 2015.)

Verkkokalvon kudoksissa tapahtui osittaista paranemista molempien vektoreiden avulla. Tämä oli havaittavissa vielä kahden kuukauden jälkeen, tosin vähemmän selkeästi. Tutkimus osoitti ensimmäisen kerran RS1-geenin menestyksekkään muutoksen lipidi-nanopartikkeleita hyödyntäen. X-kromosomin kautta periytyvän retinoskiisin geenihoidon kehittymistä on mielenkiintoista seurata, sillä sairautta aiheuttaa vain yhden geenin mutaatio. Tutkimuksen avulla saavutettiin lupaavia tuloksia, jotka osoittavat, että ei-virusperäinen geeniterapia verkkokalvorappeumiin on tulevaisuudessa mahdollista. Lisäksi geeniterapia on turvallinen vaihtoehto verrattuna virusperäisiin vektoreihin. (Apaolaza ym. 2015.)

10 Tutkimustulosten yhteenveto

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kahdeksastatoista tutkimusartikkelista 11 käsitteli retinitis pigmentosaa, 3 Usherin oireyhtymää ja 4 retinoskiisiä. Retinitis pigmentosaa ja Usherin oireyhtymää käsittelevät tutkimukset menivät osin päällekkäin, sillä rappeumat liittyvät läheisesti toisiinsa. Näitä kahta voidaankin ajatella yhtenä kokonaisuutena, sillä molempiin liittyy samankaltaiset silmänpohjamuutokset.

Retinitis pigmentosaan ja Usherin oireyhtymään liittyvät lääkehoidolliset tutkimukset käsittelevät pääosin kortikosteroideja ja hiilihappoanhydraasin estäjiä. Retinitis pigmentosassa näitä lääkeryhmiä käytettiin tautiin liittyvän kystisen makulaturvotuksen hoidossa. Tutkimustulokset olivat pääosin myönteisiä, mutta kaikille hoito ei tuottanut toivottuja tuloksia. Tämän vuoksi lisätutkimuksia tarvitaan.

Muut retinitis pigmentosaan liittyvät tutkimukset käsittelevät erilaisia lääkeaineita, MIVS-lasiasleikkausta tai geeniterapiaa. Lääkeainetutkimuksissa tutkimusjoukot olivat hyvin pieniä ja tämän takia tutkimuksista ei voi tehdä laajempia yleistyksiä, vaan lisätutkimuksia tarvitaan. MIVS-lasiasleikkausta käsittelevä tutkimus oli myös tutkimusjoukoltaan hyvin pieni ja se otettiin käyttöön, kun muut hoitokeinot eivät olleet tuottaneet tuloksia. Lasiasleikkauksen tuottama hyöty oli vähäinen ja lisäksi kaihileikkauksella voi olla vaikutuksia tuloksiin.

Geeniterapian avulla pyritään ymmärtämään tautien malleja ja rappeumiin johtavia toimintamekanismeja. Sen tavoitteena on pystyä säilyttämään valoastinsolujen toimintaa sekä muita verkkokalvon toimintoja. Kaikista tutkimuksista neljä käsitteli geeneihin liittyvien hoitomuotojen kehittymistä. Tutkimukset ovat vielä alkuvaiheessa, joten niissä käytettiin apuna jyräjöitä. Geenitutkimusten tarkoituksena on pystyä luomaan uusia menetelmiä, joilla pystytään tulevaisuudessa hoitamaan perinnöllisiä verkkokalvorappeumia. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella niistä ei kuitenkaan ole vielä tullut esille merkittävää läpimurtoa. Geeneihin liittyvät hoitomuodot tulevat joka tapauksessa kehittymään tulevaisuudessa ja niitä päästään hyödyntämään myös ihmisillä.

Kahdesta Usherin oireyhtymään liittyvästä tutkimuksesta toinen selvitti geenimutaatioita taudin taustalla ja toinen mutaatioiden yleisyyttä kuulovammaisten keskuudessa. Geenien tunnistamisesta on hyötyä, jotta tauti diagnosoidaan ajoissa ja henkilökohtainen

hoitosuunnitelma pystytään toteuttamaan. Tautien vakavuusaste voi vaihdella suuresti ja geenien tunnistuksen kautta pystytään arvioimaan sen siirtymistä jälkeläisille.

Kaikissa tutkimuksissa tutkijat suhtautuivat myönteisesti saamiinsa tuloksiin. Hiilihapoanhydraasin estäjiin kuuluvista dorzolamide-silmätipoista saatiin positiivisia tuloksia kaikissa rappeumissa ja se vaikuttaisi olevan näistä eri keinoista tehokkain. Hoito tosin painottui retinitis pigmentosassa ja Usherin oireyhtymässä kystiseen makulaturvotukseen. Kun tutkimukset kehittyvät, hoitomuotoja voidaan hyödyntää myös ihmisillä. Tulevaisuudessa voidaan mahdollisesti pysäyttää taudin eteneminen tai jopa estää sen puhkeaminen.

11 Pohdinta

Opinnäytetyömme tarkoituksena oli koota tietoa kolmesta yleisimmästä suomalaisessa väestössä esiintyvistä perinnöllisistä verkkokalvorappeumasta sekä laatia niiden hoitoihin liittyvistä uusimmista tutkimuksista systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus valikoitui lopulta toteuttamistavaksi, sillä se on luotettavampi tutkimustapa kuin tavanomainen kirjallisuuskatsaus. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus on uudelleen toistettavissa samoilla hakuehdoilla, mikä lisää sen luotettavuutta. Tarkat hakusana- ja aikarajaukset rajaavat aihetta paljon, mikä voi vaikuttaa haun tuloksiin. Tarkat rajaukset aineiston hakuun oli kuitenkin tehtävä, jotta aihe ei laajenisi liikaa ja vastaisi opinnäytetyön vaatimuksia.

Systemaattisen kirjallisuuskatsaukseen valittiin kolme lääketieteellistä tietokantaa: Science Direct, PubMed ja Cinahl. Näiden tietokantojen avulla selvitimme, millaisia hoitoihin liittyviä tutkimuksia retinitis pigmentosasta, Usherin oireyhtymästä ja retinoskiisistä on viimeisen kymmenen vuoden aikana tehty ja onko näiden tutkimusten avulla löydetty uusia hoitomuotoja. Saadut tulokset vastasivat tutkimuskysymyksiimme. Tutkimukset käsittelivät hajanaisesti eri aihealueita. Osa tutkimuksista keskittyi jyräjillä tehtyihin eläinkokeisiin ja osa ihmisillä tehtyihin lääkehoitokokeiluihin. Tämän vuoksi yhteneväiset hoitotulokset jäivät vielä puuttumaan.

Opinnäytetyöprosessin alussa aiheen rajaus tuotti vaikeuksia. Alkuperäinen ajatus oli tehdä opinnäytetyö useammasta perinnöllisestä silmäsairaudesta, mutta aihe oli liian laaja. Tämän takia rajasimme aiheen koskemaan vain perinnöllisiä verkkokalvorappeumia, koska tämä osa-alue kiinnosti meitä eniten. Kävimme sähköpostikeskustelua Retina ry:n kanssa, jonka avulla saimme tietoomme kolme yleisintä suomalaisessa väestössä esiintyvää perinnöllistä verkkokalvorappeumaa.

Työn edetessä suurimmaksi haasteeksi muodostui aineiston lääketieteellinen kirjallisuus, joka oli pääsääntöisesti englanninkielistä. Jo rappeumista kertova tieto tuotti vaikeuksia, sillä se oli meille uutta ja kääntäminen englannista suomeksi oli haastavaa. Lisävaikeuksia tuli systemaattisen osuuden tutkimusartikkelien kanssa, sillä osa artikkeleista käsitteli asioita syvällisesti solu- ja geenitasolla. Näitä asioita oli vaikea käsitellä saamamme koulutuksen perusteella. Lopulta onnistuimme selvittämään keskeiset ja opinnäytetyömme kannalta merkittävät asiat.

Systemaattisen haun olisi voinut tehdä joiltakin osin eri tavalla. Emme saaneet pidettyä hakua täysin yhtenäisenä kaikkien tietokantojen välillä, vaikka tämä oli tarkoituksemme. Jos haku olisi pidetty aivan samanlaisena, emme olisi saaneet niin hyvin tutkimuskysymyksiimme vastaavia tuloksia. Kuitenkin pääosa hauista tehtiin yhteneväisesti ja tämän takia olemme tyytyväisiä käyttämiimme tietokantoihin ja niistä saatuihin tuloksiin.

Opinnäytetyön tekeminen oli hyvin opettavaista. Prosessin aikana opimme aikatauluttamisen tärkeyden. Prosessin alussa loimme suunnitelman tiukan toteutusaikataulun takia. Aikataulutus piti meidät ajan tasalla, jotta saisimme työn ajoissa valmiiksi. Toinen merkittävä seikka oli onnistunut yhteistyö. Meillä oli samanlaiset ajatusmaailmat sekä toimintatavat työn toteuttamisen ja työstämisen suhteen, joten yhdessä tekeminen oli helppoa. Työn edetessä myös englanninkielisten tutkimustekstien sekä sanaston ymmärtäminen tuli helpommaksi. Lisäksi englanninkielen luetun ymmärtäminen parani, mistä olemme yllättyneet positiivisesti.

Perinnöllisistä verkkokalvorappeumista ei aikaisemmin ole tehty opinnäytetöitä Metropolia Ammattikorkeakoulun optometrian tutkinto-ohjelmassa. Opinnäytetyömme on siis ensimmäinen laatuaan ja antaa kattavan katsauksen retinitis pigmentosan, Usherin oireyhtymän ja retinoskiisin perinnöllisyydestä, näkövaikutuksista, silmänpohjalöydöksistä sekä viimeaikaisista tutkimuksista. Aiheesta voisi tehdä jatkotutkimuksena kvalitatiivisen kyselytutkimuksen henkilöille, jotka sairastavat perinnöllistä verkkokalvorappeumaa. Näkökulmana voisi olla näkövammaisuus ja erilaiset näkemisen apuvälineet. Toisena jatkotutkimusehdotuksena olisi tehdä samankaltainen systemaattinen kirjallisuuskatsaus jostain toisesta silmäsairausryhmästä, esimerkiksi sarveiskalvon rappeumista.

Lähteet

Advanced ocular imaging program 2017. Medical college of Wisconsin. Image Gallery. Verkkodokumentti. <<http://www.mcw.edu/AOIP/Gallery/Images.htm>>.

Dorzolamid Actavis 2012. Pakkausseloste. Saatavilla sähköisesti osoitteessa <<http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/humpil/9/13710129.pdf>>. Luettu 22.2.2017.

Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri 2011. Elektroretinografia (ERG). Potilasohje. Verkkodokumentti. <[http://www.epshp.fi/files/1251/Elektroretinografia_\(ERG\).pdf](http://www.epshp.fi/files/1251/Elektroretinografia_(ERG).pdf)>. Luettu 5.3.2017.

Finnish Disease Database (FinDis) n.d. Diseases. Verkkodokumentti. <<http://www.findis.org/diseases.html>>. Luettu 5.3.2017.

Forrester, John V. — Dick, Andrew D. — McMenemy, Paul — Roberts, Fiona — Pearlman, Eric 2016. The Eye — Basic Sciences in Practice. Fourth Edition. Elsevier.

Friedman, Neil J. — Kaiser, Peter K. — Pineda, Roberto 2009. Massachusetts Eye and Ear Infirmary. Illustrated Manual of Ophthalmology. Third Edition. Saunders. Elsevier.

Good Hope Eye Clinic 2008. Juvenile x linked retinoschisis. Verkkodokumentti. <<http://www.goodhopeeyeclinic.org.uk/juvenilmaculardystrophy.htm#j>>. Luettu 15.3.2017.

Hajali, M. — Fishman G.A. — Anderson R.J. 2008. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. British Journal Ophthalmology 92 (8) 1065-1068. Verkkodokumentti. <<http://bj.o.bmj.com/content/92/8/1065.info>>. Luettu 4.3.2017.

Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri 2017. X-kromosomissa periytyvä retinoskiisi, XLR51-geenin valtamutaatioiden DNA-tutkimus verestä. Verkkodokumentti. <<https://huslab.fi/ohjekirja/4732.html>>. Luettu 2.3.2017.

Hirsjärvi, Sirkka — Remes, Sirkka — Sajavaara, Paula 2009. Tutki ja kirjoita. 15. painos. Helsinki: Tammi.

Ilmoniemi, Risto n.d. Näköaisti. Aivojen rakenne ja toiminta. Verkkodokumentti. <<https://www.biomag.hus.fi/braincourse/L5.html>>. Luettu 9.2.2017.

Kanski, Jack J. 2003. Clinical Ophthalmology. A systematic Approach. 5. painos. USA: Butterworth-Heinemann.

Lee, David A. — Higginbotham, Eve J. 1999. Clinical Guide to Comprehensive Ophthalmology. USA. Thieme New York.

Malmivaara, Antti 2008. Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus vaikuttavuudesta. Apuväline terveyden- ja sosiaalihuollon ammattilaisille, tutkijoille ja päättäjille. Sosiaalilääketieteen aikakauslehti 45: 273—278. Verkkodokumentti. <<http://journal.fi/sla/article/view/1252>>. Luettu 10.1.2017.

National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) 2014. Usher Syndrome. Verkkodokumentti. <<https://www.nidcd.nih.gov/health/usher-syndrome>>. Luettu 15.1.2017.

Norio-keskus n.d. Suomalainen tautiperintö. Verkkodokumentti. <<http://www.norio-keskus.fi/tietoa/suomalainen-tautiperinto.html>>. Luettu 2.3.2017.

Norio, Reijo 2000. Suomi neidon geenit. Tautiperinnön takana juurillemme johtamassa. Helsinki: Otava.

Ojamo, Matti 2015. Näkövammarekisterin vuosikirja. Verkkodokumentti. <http://www.nkl.fi/index.php?__file_display_id=11273>. Luettu 4.3.2017.

Pakarinen, Leenamajja. 1997. Usher syndrome type III (USH3). Verkkodokumentti. <<http://www.uta.fi/kirjasto/vaitokset/1997/66.html>>. Luettu 8.2.2017.

Optomap® image, property of Optos plc 2017. Verkkodokumentti. <<http://www.optos.com>>. Luettu 7.2.2017.

Pakarinen, L. — Karjalainen, S. — Simola, K.O. — Laippala, P. — Kaitalo, H. 1995. Usher's syndrome type 3 in Finland. *Laryngoscope* 105(6): 613–617. Verkkodokumentti. <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1288/00005537-199506000-00010/epdf>>. Luettu 28.2.2017.

Pruett R.C. 1983. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Transactions of the American Ophthalmological Society* (81) 693-735. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1312466/pdf/taos00018-0717.pdf>>. Luettu 4.3.2017.

Retina ry. 2013. Näkemisen vaikeuksia. Verkkodokumentti. <<http://www.retina.fi/Vaikeudet.php>>. Luettu 5.2.2017.

Retina ry. 2015. Retinitis sairauksista. Verkkodokumentti. <<http://www.retina.fi/Sairauksista.php>>. Luettu 5.2.2017.

Retina ry. 2017. Sähköpostihaastattelu. 19.1.2017.

Roine, Risto 1999. Systemaattisen kirjallisuuskatsaukset terveydenhuollon menetelmien arvioinnissa. Tieteestä käytäntöön. Systemaattiset kirjallisuuskatsaukset terveydenhuollossa. FinOHTAn raportti 11. Varonen, Helena — Semberg, Virpi — Teikari, Martti (toim.) Helsinki: Stakesin monistamo.

Salminen, Ari 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyyppeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Verkkodokumentti. <http://www.uva.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf>. Luettu 10.1.2017.

Testa, Francesco — Rossi, Settimio — Colucci, Raffaella — Gallo, Beatrice — Di Iorio, Valentina — della Corte, Michele — Azzolini, Claudio — Melillo, Paolo — Simonelli, Francesca 2014. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *British Journal of Ophthalmology* 98 (7) 946–950. Verkkodokumentti. <<http://bj.o.bmj.com/content/98/7/946>>. Luettu 4.3.2017.

U.S. National Library of Medicine 2013. RESCULA-unprostane isopropyl solution/drops. Verkkodokumentti. <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=53d05ced-51dd-11de-8a39-0800200c9a66>>. Luettu 24.2.2017.

Vaughan, Daniel G. — Asbury, Taylor — Riordan-Eva, Paul 1992. General Ophthalmology. A Lange Medical Book. 13. painos. USA: Appleton & Lange.

Webvision 2017. Simple Anatomy of the Retina by Helga Kolb. Verkkodokumentti.
<<http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina/>>.
Luettu 15.3.2017.

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen alkuperäistutkimukset

- Apaolaza, P.S. — del Pozo-Rodriguez, A. — Torrecilla, J. — Rodriguez-Gascon, A. — Rodriguez, J.M. — Friedrich, U. — Weber, B.H.F. — Solinis, M.A. 2015. Solid lipid nano-particle-based vectors intended for the treatment of X-linked juvenile retinoschisis by gene therapy: In vivo approaches in RS1h-deficient mouse model. *Journal of Controlled Release* 217: 273–283. Verkkodokumentti. <<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.metropolia.fi/science/article/pii/S0168365915301346>>. Luettu 15.2.2017. Vaatii kirjautumisen.
- Barge, S. — Rothwell, R. — Sepúlveda — Agrelos, L. 2013. Intravitreal and subtenon depot triamcinolone as treatment of retinitis pigmentosa associated cystoid macular edema. *Case Rep Ophthalmol Med*. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455364#>>. Luettu 13.2.2017.
- Baumgartner, W. A. — Baumgartner, A. M. 2013. Rationale for an experimental treatment of retinitis pigmentosa: 140-Month test of hypothesis with one patient. *Medical Hypotheses*. 81 (4) 720–728. Verkkodokumentti. <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987713003605>>. Luettu 10.2.2017. Vaatii kirjautumisen.
- Chen, Yuanyuan — Brooks, Matthew J. — Gieser, Linn — Swaroop, Anand — Palczewski, Krzysztof 2016. Transcriptome profiling of NIH3T3 cell lines expressing opsin and the P23H opsin mutant identifies candidate drugs for the treatment of retinitis pigmentosa. *Pharmacological Research* 115. 1–13. Verkkodokumentti. <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661816309598>>. Luettu 10.2.2017. Vaatii kirjautumisen.
- Conlon, T.J. — Deng, W.T. — Erger, K. — Cossette, T. — Pang, J.J. — Ryals, R. Clément, N. — Cleaver, B. — McDoom, I. — Boye, S.E. — Peden, M.C. — Sherwood, M.B. — Abernathy, C.R. — Alkuraya, F.S. — Boye, S.L. — Hauswirth, W.W. 2013. Pre-clinical potency and safety studies of an AAV2-mediated gene therapy vector for the treatment of MERTK associated retinitis pigmentosa. *Hum Gene Ther Clin Dev* 24(1): 23–28. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692380>>. Luettu 14.2.2017.
- Fishman, G.A. — Apushkin, M.A. 2007. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 91(6): 743–745. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215269>>. Luettu 14.2.2017.
- Genead, M.A. — Fishman, G.A. 2010. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with retinitis pigmentosa and usher syndrome. *Arch Ophthalmol* 128(9): 1146–1150. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837798>>. Luettu 18.2.2017.
- Guerin, K. — Gregory-Evans, C.Y. — Hodges, M. D. — Moosajee, M. — Mackay, D.S. Gregory-Evans, K. — Flannery, John G. 2008. Systemic aminoglycoside treatment in rodent models of retinitis pigmentosa. *Experimental Eye Research* 87 (3). Verkkodokumentti. <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483508001620>>. Luettu 11.2.2017. Vaatii kirjautumisen.

Iannaccone, A. — Fung, K.H. — Eyestone, M.E. — Stone, E.M. 2008. Treatment of Adult-Onset Acute Macular Retinoschisis in Enhanced S-cone Syndrome With Oral Acetazolamide. *American Journal of Ophthalmology* 147: 307–312. Verkkodokumentti. <<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.metropolia.fi/science/article/pii/S0002939408006466>>. Luettu 17.2.2017. Vaatii kirjautumisen.

Jiang, L. — Liang, X. — Li, Y. — Wang, J. — Zaneveld, J.E. — Wang, H. — Xu, S. — Wang, K. — Wang, B. — Chen, R. — Sui, R. 2015. Comprehensive molecular diagnosis of 67 Chinese Usher syndrome probands: high rate of ethnicity specific mutations in Chinese USH patients. *Orphanet J Rare Dis*. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338283>>. Luettu 18.2.2017.

Kimberling, W.J. — Hildebrand, M.S. — Shearer, A.E. — Jensen, M.L. — Halder, J.A. — Cohn, E.S. — Weleber, R.G. — Stone, E.M. — Smith, R.J. 2010. Frequency of Usher syndrome in two pediatric populations: Implications for genetic screening of deaf and hard of hearing children. *Genet Med* 12(8): 512–516. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613545>>. Luettu 19.2.2017.

Patil, L. — Lotery, A.J. 2014. Coat's-like exudation in rhodopsin retinitis pigmentosa: successful treatment with an intravitreal dexamethasone implant. *Eye (Lond)* 28(4): 449–451. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458202#>>. Luettu 12.2.2017.

Rocha Cabrera, P. — Pareja Rios, A. C. — Cordovés Dorta, L. — Mantolán Sarmiento, C. — Serrano Garcia, M. A. Espanja. 2014. A combination of topical and systemic carbonic anhydrase in the treatment of chromosome X-linked retinoschisis. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)* 89: 320–323. <<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.metropolia.fi/science/article/pii/S2173579414001601>>. Luettu 16.2.2017. Vaatii kirjautumisen.

Strong, S.A. — Gurbaxani, A. — Michaelides, M. 2016. Treatment of Retinitis Pigmentosa-Associated Cystoid Macular Oedema Using Intravitreal Aflibercept (Eylea) despite Minimal Response to Ranibizumab (Lucentis): A Case Report. *Case Rep Ophthalmol* 7(2): 389–397. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721789>>. Luettu 11.2.2017.

Tawada, A. — Sugawara, T. — Ogata, K. — Hagiwara, A. — Yamamoto, S. 2013. Improvement of central retinal sensitivity six months after topical isopropyl unoprostone in patients with retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol* 61:95–99. Verkkodokumentti. <<http://web.a.ebscohost.com.ezproxy.metropolia.fi/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=b5f7efeb-88eb-446f-8307-c540555e2fca%40sessionmgr4010&vid=3&hid=4212>>. Luettu 15.2.2017. Vaatii kirjautumisen.

Vingolo, E.M. — Valente, S. — Gerace, E. — Spadea, L. — Nebbioso, M. 2015. Macular hole in retinitis pigmentosa patients: microincision vitrectomy with polydimethylsiloxane as possible treatment. *Eye (Lond)* 29(5): 699–702. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697459>>. Luettu 12.2.2017.

Walia, S. — Fishman, G.A. — Molday, R.S. — Dyka, F.M. — Kumar, N.M. — Ehlinger, M.A. — Stone, E.M. 2008. Relation of response to treatment with dorzolamide in X-linked retinoschisis to the mechanism of functional loss in retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 147(1): 111–115. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18834580>>. Luettu 17.2.2017.

Wert, K.J. — Sancho-Pelluz, J. — Tsang, S.H. 2014. Mid-stage intervention achieves similar efficacy as conventional early-stage treatment using gene therapy in a pre-clinical model of retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* 15:23(2): 514—523. Verkkodokumentti. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101599>>. Luettu 13.2.2017.