

DERLEME REVIEW**Leber'in Herediter Optik Nöropatisi****Leber's Hereditary Optic Neuropathy**

*Feyza ÖNDER / ORCID No: 0000-0002-3752-9181

*Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 25.06.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Feyza ÖNDER, Adnan Adıvar Caddesi, 34130 Fatih/İstanbul

Tel./Phone: +90 212 529 44 00, **E-posta/E-mail:** onderfeyza@yahoo.com

ÖZ

Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON), herediter optik nöropatiler içinde sıklık olarak dominant optik atrofi'den sonra ikinci sırada gelmektedir. Genetik bilimindeki gelişmeler nedeniyle genetik özellikleri ve yeni tedavi yöntemleri ile ilgili olarak yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Genetik özellikleri ve klinik bulguları literatürde iyi tanımlanmışsa da; adolesan çağda ve genç erişkinlerde görülen optik nöropatilerin ayırıcı tanısında önemlidir.

Anahtar Kelimeler: herediter, leber, leberin herediter optik nöropatisi, optik nöropati.

ABSTRACT

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is the second most common hereditary optic neuropathy, following dominant optic atrophy. Advances in genetics made it possible for further investigations to be made on genetic features of the disease and new treatment modalities. Although genetic features and clinical findings of the disease is well defined in scientific literature, LHON is an important diagnosis to consider especially in differential diagnosis of optic neuropathies seen in adolescents and young adults.

Keywords: hereditary, leber, lebers hereditary optic neuropathy, optic neuropathy

Giriş

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi; genellikle 2. ve 3. dekada görülen akut veya subakut ağrısız simultane veya ardışık bilateral görme kaybı kliniği ile görülen nadir bir optik nöropatidir.^[1] İnsidansı farklı ülkelerde 1/25.000 ile 1/39.000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^[2] İlk kez 1871'de; Alman oftalmolog T. Leber tarafından tanımlanmıştır.^[3] 1988'de, Wallace ve arkadaşları, MT-ND4 geninde 11778 no'lu mitokondriyal mutasyonun LHON hastaları ile ilişkili olduğunu bildirmişler ve ardından; 3460 ve 14484 no'lu mutasyonlar tanımlanmıştır. LHON hastalarında tanımlanmış 50'ye yakın mutasyon mevcutsa da, olguların %90'ında bu 3 mutasyon saptanmıştır.^[4] LHON kliniğinde olguların büyük çoğunluğu 2. ve 3. dekada görülse de, literatürde 2 ile 87 yaş arasında değişen olgular mevcuttur. Erkeklerde, kadınlara göre 9 kat yüksek oranda görüldüğü, olguların %11.5'inin 10 yaş altında saptandığı bildirilmiştir.^[5]

Klinik bulguları

LHON'de tutulum, olguların bir kısmında bilateral simultane veya iki göz ardışiktır, çok nadir olarak tek gözün etkilendiği olgular bildirilmiştir.^[6] İki gözün etkilenmesi arasında geçen süre 2 ile 6 ay arasında değişmektedir. İlk gözün tutulumu sonrası 2. gözün tutulumu %97 oranında 1. yıl içinde gerçekleşir.

LHON olgularında görme kaybı ciddidir, hastaların büyük çoğunluğunda görme keskinliği 1/10'un altındadır. Ciddi renkli

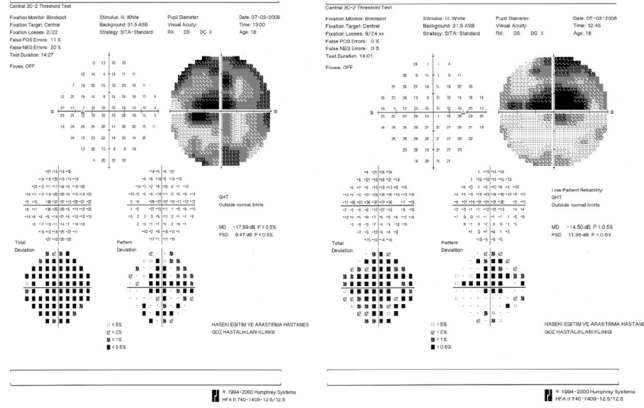
görme bozukluğu ve görme alanında santral veya santroçekal skotom görülür.

LHON olgularında ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek ilginç bir bulgu da ışık reaksiyonlarının aynı düzeyde görme keskinliğine sahip diğer optik nöropati olgularına göre oldukça canlı olmasıdır. Bu bulgu nedeninin; papillomakuler bölgedeki miyelinsiz en ince sinir liflerine sahip retina ganglion hücrelerinin daha fazla etkilenmesi olduğu ileri sürülmüştür. Bu özellik benim de LHON'lu hemen tüm hastalarımda saptadığım bir bulgudur. Ayrıca iki göz arasında belirgin görme keskinliği farkı olmadığından rölatif afferent pupilla defekti saptanmaz.^[7] Görme alanı incelemesinde genellikle santral veya santroçekal skotom saptanır (Resim 1).

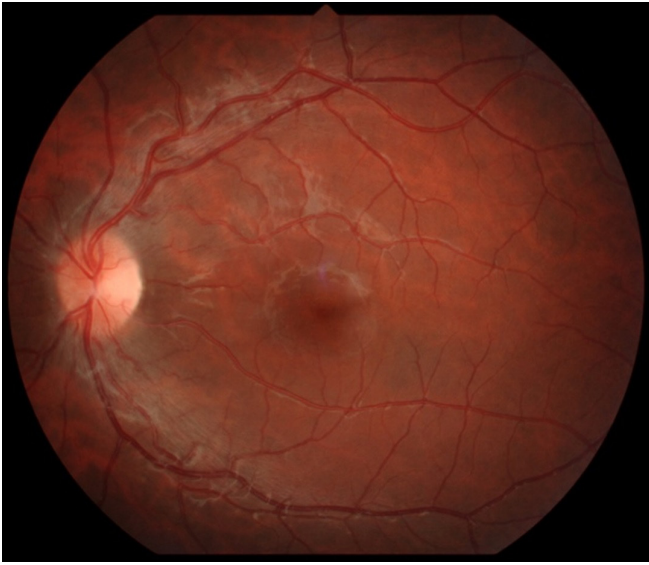
Göz dibi incelemesinde LHON hastalarında akut dönemde tipik bulgu olarak peripapiller mikroanjyopatilerin görülebildiği ve bu mikroanjyopatilerin FFA'da sızdırmama özelliklerinin tipik olduğu vurgulanmıştır.

Peripapiller mikroanjyopatilerden daha büyük oranda peripapiller sinir lifi ödemi ve optik diskte hiperemi bildirilmiştir. Bu bulgu bizim olgularımızda da mevcuttu (Resim 2). Bazı olgularda peripapiller hemorajiler görülebileceği ve erken dönemde optik disk görünümünün normal olabildiği bildirilmiştir.^[7] Peripapiller sinir lifi ödeminin OCT'de kalınlaşmaya neden olduğu bildirilmektedir.

LHON'lu hastalarda dikkat çeken bir bulgu da optik atrofi ve OCT'de sinir lifi incelmesinin; diğer optik nöropati olgularına



Resim 1: Santral skotom (Olgu 1)



Resim 2: Peripapiller sinir lifi ödemi (Olgu 1)

göre daha geç saptanmasıdır. Literatürde bildirilen bu özelliği biz de klinikte çoğunlukla saptadık.

LHON olgularında görsel prognoz genellikle kötüdür. Görme keskinliği hastaların büyük çoğunluğunda 2/10'un altında ve legal körlük düzeyindedir. Görme keskinliğinde 2 sıra ve üzerindeki düzelme spontan iyileşme olarak tanımlanmıştır. Görsel iyileşmenin mekanizması bilinmemektedir. Görsel iyileşmenin; 15 yaş altındaki ve kadın olgularda daha yüksek oranda olduğu, en sık görülen mutasyon olan 11778 no'lu mutasyona sahip olgularda prognoz daha kötü olduğu ve olguların %4 ile %25'inde kısmi iyileşme gerçekleştiği bildirilmiştir. Yazarlar, 14484 no'lu mutasyona sahip LHON'lu hastaların en iyi prognoza sahip olduklarını, bu olguların %40-71'inde kısmi iyileşme saptandığını, 3460 no'lu mutasyonun bulunduğu olgularda ise kısmi iyileşme oranının yaklaşık olarak %20 olduğunu öne sürmüşlerdir.^[1,7,8]

Spontan düzelme olmayan olgularda; diyabet, etanolün metabolizmasının mitokondriyal membrana etkili olması nedeniyle alkol, bütün metaboliti siyanidin mitokondriyal solunum zincirindeki elektron transportunda inhibitör etki gösterebilmesi nedeniyle sigara gibi faktörler etkili olabilir.^[8,9]

LHON'lu hastalarda, göz bulguları dışında nörolojik bulguların eşlik ettiği klinik tablo Leberplus olarak tanımlanmıştır. Multipl skleroz benzeri klinik, refleks bozuklukları, ensefalopati, serebellar ataksi, distoni, periferik nöropati, ekstrapiramidal sendrom

ve beyin sapı bulguları eşlik edebilir. LHON'lu hastalarda Wolf Parkinson White gibi kardiyak ileti bozukluklarının ve bazı olgularda sensorinöral işitme kayıplarının da görülebildiği bildirilmiştir. Kraniyal MR görüntülemeye; optik sinirde kontrast artışı ve optik sinir kılıflarında genişleme saptanmıştır.^[8]

LHON olgularında açıklanamayan klinik özellikler; klinik tablonun akut olarak başlaması (hasta belirli bir yaşa geldiğinde görme kaybı başlar), tekrarlayan görme kayıplarının olmaması, bazı olgularda geç dönemde ortaya çıkan iyileşme ve klinik bulguların optik sinir gibi belirli dokulara özgü olmasıdır.^[8]

Genetik

LHON'un genetik özellikleri literatürde oldukça iyi tanımlanmıştır. Nükleus dışında DNA içeren tek hücre içi organeli, maternal geçiş gösteren mitokondriyedir. Mitokondriyler hücre sitoplazmasında bulunurlar ve hücrenin fonksiyonu için gerekli olan enerjiyi oksidatif fosforilasyon ile ATP üreterek sağlarlar. Mitokondriyal DNA; total hücre DNA'sının %0.3'ünü oluşturur ve mutasyon oluşumuna daha yatkındır. Mitokondriyal DNA'nın anneden gelmesinin nedeni; zigotun nükleusunun ovum ve sperm kaynaklı olmasına rağmen, sitoplazmik içeriğin yani mitokondriinin sadece ovumdan gelmesidir. Bu nedenle mitokondriyal mutasyonlar Mendel kanunlarına uymayan maternal geçiş gösterirler.^[8]

LHON olgularında saptanan mitokondriyal mutasyonların %90'ı, 11778, 3460, 14484 no'lu nokta mutasyonları olup, bu mutasyonlar sırasıyla mitokondriyal kompleksin ND4, ND6 ve ND1 alt birimlerinde değişikliğe neden olurlar. Primer mutasyon olarak isimlendirilen bu mutasyonların saptanamadığı olgularda, sekonder mutasyonların etkili olabileceği öne sürülmüştür.^[8]

Ülkemizden bildirilen çalışmalarda da LHON olgularında literatür ile uyumlu olarak ağırlıklı olarak 11778 no'lu mutasyonun saptandığı bildirilmiştir.^[10]

LHON mutasyonlarının penetrans oranı total değildir. Primer mutasyon bulunan tüm bireylerde klinik genotip gelişmez, bu durumda sekonder mutasyonların etkili olabileceği öne sürülmüştür. En yüksek penetrans oranı 11778 no'lu mutasyon için bildirilmiştir. Risk altındaki erkeklerin 50 yaşına kadar %83 oranında LHON kliniği geliştirmelerine karşın, bu oran kadınlarda %8-32 olarak saptanmıştır. Erkek kardeşte %30, kız kardeşte %8 oranında LHON gelişme riski hesaplanmıştır.^[8]

Kliniğin ortaya çıkabilmesi için mitokondriyal DNA'daki genetik mutasyon gereklidir fakat yetersizdir. Mutant DNA miktarına ve hücrenin enerji gereksinimine bağlı olarak dokunun fenotipi değişir yani klinik tablo ortaya çıkar. Hücre içindeki normal ve mutant tip DNA oranının heteroplazmi düzeyini belirlediği, heteroplazmi düzeyi %60'ı geçtiğinde optik nöropati kliniğinin ortaya çıktığı öne sürülmüştür.^[1,7,9]

LHON mutasyonuna sahip aileler büyük oranda homoplazmikdir. Homoplazmik taşıyıcılarda LHON kliniğinin daha erken ve şiddetli olarak görüldüğü; homoplazmik mutant mitokondriyal DNA taşıyan annelerden doğan erkek çocuklarının optik nöropati geliştirme riski %40 iken, kız çocuklarında bu riskin %10 olduğu bildirilmiştir. Hastalığın erkeklerde daha sık izlenmesinde; X kromozomunun ve östrojen hormonunun mitokondriyal biogenezi artırarak yol açtığı oksidatif stresi azaltıcı etkisinin kadınlarda koruyucu olabileceği öne sürülmüştür.^[8,9] Epigenetik faktörler, genetik yatkınlığı olan yani genetik mutasyonu taşıyan bireylerde, LHON kliniğinin ortaya çıkmasını tetikleyen faktörler olarak tanımlanmıştır. Bu faktörler; diyabet gibi metabolik hastalıklar, bütün veya alkol kullanımı, anemi, toksik nedenler, inflamatuvar ne-

denler olabilir. Literatürde, bariatrik cerrahi, vitamin D eksikliği, etambutol, kokain ve ekstazi kullanımı sonrasında gelişen LHON olguları bildirilmiştir. Bu nedenle asemptomatik LHON taşıyıcılarında, mitokondriyal kitleyi arttırmak amacıyla mitokondriyal biogenez yapabilen ilaçlar hakkında araştırmalar sürdürülmektedir.^[1,7,9]

Tedavi

LHON için önerilen tedavi yöntemlerinden birisi; oksidatif fosforilasyon enzimlerinin kofaktörleri olan riboflavin ve tiamin gibi vitaminleri içeren B vitamini kompleksidir.^[10,11] Ayrıca; C, E vitaminleri, folik asit, alfa-lipoik asit, arginin, karnitin gibi besin destekleri de önerilmektedir. Ubikinon (Ubiquinone) yani koenzim Q10 (CoQ), hücre membranlarında bulunan lipofilik elektron taşıyıcı ve endojen bir antioksidandır. İdebenone ise insan yapımı bir kısa zincirli koenzim Q10 analogudur.

İdebenone'nin etki mekanizması; elektron transportunu destekleyerek ve mitokondri solunum zincirindeki 1 no'lu kompleksdeki eksikliği 3 no'lu komplekse yönlendirerek hücresel enerji üretimini (ATP) yerine koymaya yöneliktir. Bu ajanların alternatif enerji kaynağı olarak davranarak ve solunum zincirindeki bloğu atlayarak etkili oldukları öne sürülmüştür. Tedavi amacı inaktif fakat hala canlı ganglion hücrelerini tekrar aktive ederek daha fazla görme kaybını önlemek ve görmeye iyileşmeyi uyarmaktır. Bu desteklerin kullanılmasının mantığı; mitokondriyal solunumu arttırmak ve mitokondriyal hastalıklarda üretilen serbest radikal-lerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlamaktır.^[12-15]

Son 30 yılda idebenone'nin LHON'lu olgulardaki kullanımına yönelik çalışmalar literatürde vurgulanmaktadır. In vitro çalışmalarda idebenone'nin retina ganglion hücrelerinde hücre ölümüne karşı koruyucu bir rolü olabileceği öne sürülmüştür. Bu konuda 2011 yılına kadar randomize klinik çalışma olmadığından hastalar "off-label" olarak tedavi edildiler ve olgu raporları veya küçük retrospektif çalışmalar yayınlandı.^[12-16] Carrell ve arkadaşlarının, 44 LHON'lu hastaya idebenone tedavisi verdikleri ve 59 tedavi verilmeyen LHON hastası ile retrospektif olarak karşılaştırdıkları çalışmada, görme kaybından en geç bir yıl içinde idebenone uygulandığını, hastaların en az 5 yıl izlendiğini, tek gözü etkilenen hastalara verildiğinde 2. gözün tutulumunu geciktirdiğini fakat son görme keskinliğinin iyi olmadığını saptadıklarını bildirmişlerdir.^[16]

İdebenone'nin LHON hastalarında etkinliğini araştıran ilk çalışma RHODOS (Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) ismi ile yayınlanmıştır. Çok merkezli, çift kör, randomize plasebo kontrollü ve 24 hafta süren bu çalışmaya; 3460, 14484 ve 11778 no'lu mutasyonları olan ve görme kaybı en geç 5 yıl olan 85 hasta dahil edilmiştir. Hastalara 24 hafta süre ile 900 mg/gün idebenone verilmiş ve tedavinin sonucunda iki gözdeki görme keskinliği birbirinden farklı olguların daha fazla fayda gördüğü saptanmış fakat tedavi grubunda görme keskinliğinde anlamlı bir fark bildirilmemiştir.^[17] Çalışmaya katılan hastalar 6 aylık tedavi sonrasında 30 aya kadar süre ile izlenmiştir ve yararlı etkinin tedavi kesildikten sonra da devam ettiği gösterilmiştir.^[18] LHON ile ilgili araştırmacıların katıldığı uluslararası bir toplantıda; LHON kliniğinin başlangıcından 1 yıldan kısa süre geçen hastalarda günde 900 mg idebenone en az 1 yıl süre ile kullanılması önerilmiştir.^[19]

LHON hastalarında araştırmaları devam eden ve olumlu sonuçlar alınsa da sonuçları kesinleşmemiş bir tedavi yöntemi, gen tedavisidir. Defektli genin normal gen ile değiştirilmesini amaçlayan gen tedavilerinin; mitokondriyal hastalıkta da etkili olabile-

ceğine dair çalışmalar devam etmektedir. Retina ganglion hücre tabakasını kolayca ulaşılabilen bir hedef olması nedeniyle LHON hastaları bu çalışmalar için uygundur. LHON iki gözü etkileyen bir hastalıktır ve 2. göz tutulana kadar tedavi için uygun bir süre vardır. Adenovirüs gibi etkili bir vektör (AAV); intravitreal enjeksiyon ile normal, yani mutasyona uğramamış geni (MT-ND4), mutasyonlu geni içeren hücrenin içine taşımakta ve mutasyonlu genin yerini alarak, hücresel solunumda etkili olan protein fonksiyonunu sağlamaktadır.^[20,21]

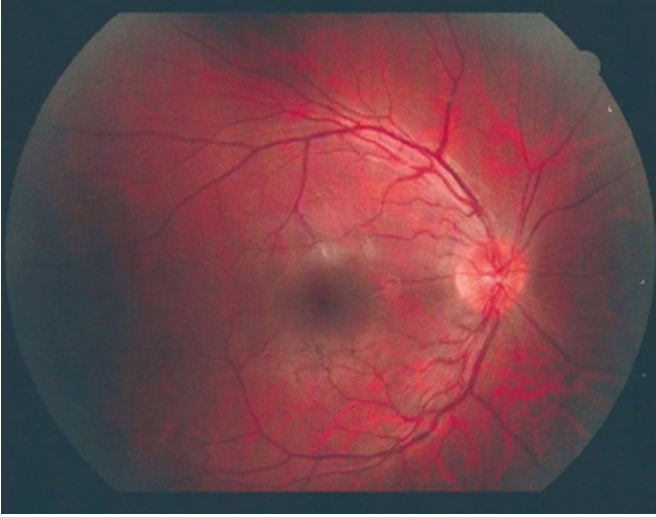
Faz 1-2 çalışmalarında gen tedavisinin, yan etkileri açısından güvenilir olduğu gösterilmiştir.^[20,21] Aynı araştırmacı grubunun devam ettiği çift kör plasebo kontrollü faz 3 çalışması devam etmektedir. RESCUE (görme kaybı süresinin 6 aydan kısa olduğu olguların alındığı çalışma) ve REVERSE (görme kaybı süresinin 6 ay ile 1 yıl arasında olduğu olguların alındığı çalışma) isimli çalışmaların sonuçları beklenmektedir. REVERSE'nin basılmamış sonuçlarında; tedavi grubunda daha iyi sonuçlar saptanmışsa da, plasebo grubunda spontan düzelme olabileceğinin bilinmesi, sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir.^[22]

Bir diğer alternatif tedavi yöntemi olan otolog kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin retina ve optik sinir hastalıklarının tedavisindeki etkinliği üzerinde araştırmalar devam etmektedir. LHON olguları için kök hücre tedavisinin etkinliği konusunda kontrollü ve geniş çalışmaların gerektiği bildirilmiştir.^[23]

LHON tedavisinde araştırılan ilaçlardan birisi de elamipretididir. Elamipretide; mitokondriyal ROS ve sitokrom C salınımını azaltarak, metabolik değişikliklere mitokondriyal cevabı geliştiren bir mitokondri hedefli peptiddir. Kardiolipine yüksek afinitesi olması, oksidatif stresi azaltma yeteneği ve sitokrom peroksidaz aktivitesini önlemesi nedeniyle elamipretidenin mitokondri kristallerinin yapısını koruduğu düşünülmektedir. Mitokondrileri koruyarak, artmış ATP üretimi ve azalmış ROS üretimi sağlayabilir.^[24]

Olgu 1: 18 yaşında erkek hasta; her iki gözde görme kaybı yakınmasıyla başvurdu. Öyküden, 4-5 ay önce başlayan uzağı görememe, baş ve göz ağrısı yakınmalarının olduğu, bu dönemde yapılan görme keskinliği ölçümünde her iki gözde görme keskinliğinin 6/10 düzeyinde saptanmış olduğu öğrenildi. Bu dönemde yapılan gözdeki incelemesinde her iki optik disk kabarık olarak saptanmıştı. Kraniyal MR'nin normal olduğu bildirilmişti. Hastada dört ay süresinde, ilerleyici olarak görme fonksiyonları bozulmuştu. Ayırıcı tanıda, bilateral optik nevit ön tanısı ile 5 gün intravenöz kortikosteroid tedavisi uygulanmıştı. Ayrıca papilödem ön tanısı ile diazomid tedavisi, optik sinir kılıf fenestrasyonu ve lumboperitoneal şant önerilmişti. Hasta kliniğimize başvurduğunda görme keskinliği sağ ve sol gözde 1/10, renkli görme sağ ve sol gözde 1/12 düzeyinde bulundu. Gözdibi incelemesinde her iki optik diskin hiperemik (Resim 1) olduğu, görme alanında sağ ve sol gözde santral skotom bulunduğu görüldü (Resim 2). Hastanın hematolojik, biyokimyasal ve serolojik incelemesi normal sınırlarda idi. Hastanın klinik bulgularının LHON ile uyumlu olması nedeniyle genetik test istendi ve 11778 no'lu mutasyon saptanarak hastanın tanısı kesinleşti.

Olgu 2: 31 yaşında erkek hasta; sağ gözde ani görme kaybı yakınmasıyla başvurdu. Muayenede; sağ gözünün 1 metreden parmak saydığı, sol gözünün tam gördüğü, renkli görmesinin sağ gözde 1/14, sol gözde 14/14 düzeyinde olduğu, sağ gözde santral skotom ve rölatif afferent pupil defektinin olduğu görüldü. Hastaya uygulanan kraniyal, orbital MR tetkikleri normal sınırlarda

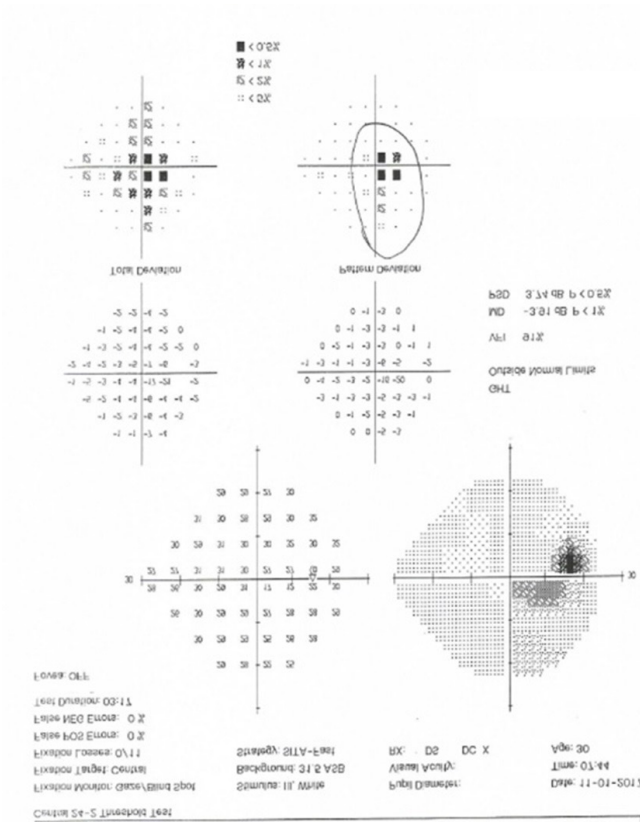


Resim 3: Optik diskte hiperemi (Olgu 2)

idi. Optik nöropati ön tanısı ile 2 ayrı klinikte önce 7 gün sonra 5 gün süre ile intravenöz pulse kortikosteroid tedavisi uygulanmıştı. Hastanın gözdibi incelemesinde her iki optik diskte hiperemi saptandı (Resim 3), FFA normaldi. Görme alanı incelemesinde sağ gözde santroçekal skotom saptanırken (Resim 4), sol gözde görme alanı normaldi. Takipte sol gözdeki görme keskinliği tam iken önce 6/10, sonra 3/10, daha sonra 1/10 düzeyine düşerek ilerleyici görme kaybı gelişti. 1. göz tutulumu sonrasında hasta 900 mg idebenone kullandı fakat 2. gözün tutulumu engellenemedi. 2. gözün tutulumu sonrasında, Fransa'da yapılan Gensight (gen tedavisi) çalışmasına gönüllü olarak katıldı fakat görmeye artışı olmadı.

Sonuç

LHON; nadir görülen ve gerek genetik gerek klinik özellikleri ile optik nöropatilerin ayırıcı tanısında önem gösteren bir herediter optik nöropatidir. Ülkemizdeki LHON prevalansı bilinmemektedir. Bu olguların doğru tanısı; gereksiz klinik incelemelerin önlenmesini ve genetik danışma verilmesini sağlar. Kalıcı legal körlüğe neden olan bir optik nöropati olan LHON'nin tedavisi konusundaki umut verici araştırmalar devam etmektedir.



Resim 4: Santroçekal skotom (Olgu 2)

Kaynaklar

1. Man PYW, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002;39(3):162-169.
2. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, Singh-Kler R, Hayes C, Brown DT et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol* 2000;48(2):188-193.
3. Leber TH. Über hereditäre und congenital-angelegte Schnervenleiden-Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1971;17(2):249-291.
4. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM et al. Mitochondrial DNA mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Science* 1988;242(4884):1427-1430.
5. Barboni P, Savini G, Valentino ML, Morgia CL, Bellusci C, De Negri AM et al. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5303-5309.
6. Nagai A, Nakamura M, Kusuhara S, Kanamori A, Negi A. Unilateral manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy after blunt ocular trauma. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49(1):65-667.
7. Pilz YL, Bass SJ, Sherman J. A revive of mitochondrial optic neuropathies; from inherited to acquired forms. *J Optometry* 2017;10(4):205-214.
8. Newman N. Hereditary optic neuropathies- in Miller NR, Biusse V, Newman NJ, Walsh and Hogg's Clinical Neuro-Ophthalmology. Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:465-501.
9. Johns DR, Smith KH, Miller NR. LHON; clinical manifestations of the 3460 mutation. *Arch Ophthalmol* 1992;110(11):1577-1581.
10. Onder F, Sur N, Erdemir D. Analysis of mitochondrial point mutation in case with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. 13. Afro-Asian Congress of Ophthalmology, June, 2004, Istanbul.
11. Iyer S. Novel therapeutic approaches for Leber's hereditary optic neuropathy. *Discov Med* 2013;15(82):141-149.
12. Jaber S, Polster BH. Idebenone and neuroprotection; antioxidant, pro-oxidant or electron carrier? *J Bioenerg Biomembr* 2015;47(1-2):111-8.
13. Mashima Y, Hilda Y, Oguchi Y. Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with Idebenone. *Lancet* 1992;340(8815):368-369.
14. Mashima Y, Kigasawa K, Wakamura M, Oguchi Y. Do Idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2000;20(3):166-170.
15. Bamils N, Mesa E, Munoz S, Ferrer-Artola, Arruge J. Response to Idebenone and multivitamin therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Soc Exp Ophthalmol* 2007;82(6):377-380.
16. Carelli V, La Morgia C, Valentino MI, Rizzo G. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134(Pt 9):e18.
17. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M et al. A randomized placebo-controlled trial of Idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134(9):2677-2686.
18. Klopstock T, Metz, Yu-Wai-Man P, Büchner B, Gallenmüller C, Bailie M et al. Persistence of the treatment effect of Idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013 ;136(Pt2):e230.
19. Carelli V, Carbonelli M, de Coe IF, Kawasaki A, Klopstock T, Legreze WA et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of LHON. *J Neuroophthalmol* 2017;37(4):371-381.
20. Feuer WJ, Schiffman JC, Davis JL, Porciatti V, Gonzalez P, Koilkonda RD et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy; initial results. *Ophthalmology* 2016;123(3):558-570.
21. Guy J, Feuer WJ, Davis JL, Porciatti V, Gonzalez PJ, Koilkonda RD et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy; low and medium dose visual results. *Ophthalmology* 2017;124(11):1621-1634.
22. Yu-Wai-Man P, Moster M, Sadun AA, Klopstock T, Vignal-Clermont C, Newman NJ et al. rAAV2/2-ND4 for the treatment of LHON; 72 week data from the REVERSE phase III clinical trial. In: 2019 ARVO Annual Meeting, Vol 1. Vancouver: Investigative Ophthalmol Vis Sci. 2019.
23. Mejia-Vergara AJ, Seleme N, Sadun AA, Karanjia R. Pathophysiology of conversion to symptomatic Leber Hereditary Optic Neuropathy and Therapeutic Implications; a Review, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; 20(5):11.
24. Zuccarelli M, Vella-Szjij J, Serracino-Inglott A, Borg JJ. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: An overview of recent developments. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(6):1220-1227.



Prof. Dr. Feyza Önder

Ankara Fen Lisesi ve Hacettepe Tıp Fakültesi'ni bitirdi. Göz Hastalıkları ihtisasını S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptı. British Council bursu ile 1990 yılında 7 ay süre ile Moorfields Göz Hastanesi Oftalmoloji Enstitüsü'nde eğitime katıldı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü'nde 1992-1996 yılları arasında Nörooftalmoloji doktora programını bitirdi. 1996 yılında Göz Hastalıkları doçenti oldu. 1999 yılından itibaren SBÜ Haseki Hastanesi göz kliniğinde klinik şefi ve eğitim sorumlusu olarak çalışmaktadır.