

DERLEME REVIEW**Dominant Optik Atrofi****Dominant Optic Atrophy**

Emine ŞEKER ÜN* / ORCID No: 0000-0002-2483-4435, G. Ozan ÇETİN** / ORCID No: 0000-0002-6100-7973,

Ebru Nevin ÇETİN*** / ORCID No: 0 0000-0003-1327-0539

*Dr. Öğrt. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD

**Doçent Doktor, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Denizli

***Profesör Doktor, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Denizli

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emine ŞEKER ÜN, Çamlaraltı mah. Kalp Merkezi No:7 PK: 20070 Kınıklı / Denizli – TÜRKİYE

Tel./Phone: +90553 928 3328 , **E-posta/E-mail:** eminesekerun@gmail.com

ÖZ

Dominant optik atrofi (DOA) en sık görülen herediter optik nöropatidir. Santral görme duyusunun sinsi ve progresif olarak azalmasıyla karakterizedir. Seçici olarak retina ganglion hücreleri ve aksonları etkilenir. Sıklıkla sadece okuler sistem etkilenir ancak sensörinöral işitme kaybı, miyopati, ataksi, periferik nöropati gibi eşlik eden ekstraokuler bulgular görülebilir. Ekstraokuler etkilenim varlığında hastalık “DOA plus sendrom” olarak isimlendirilir. Günümüzde DOA ‘nin etkin ve onaylı bir tedavisi bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Herediter, Optik atrofi, Retina Ganglion Hücreleri

ABSTRACT

Dominant optic atrophy (DOA) is the most common hereditary optic neuropathy. It characterized by insidious and progressive central visual loss. Retinal ganglion cells and their descending axons selectively affected. Usually only the ocular system is affected but extraocular manifestations such as sensorineural hearing loss, myopathy, ataxia, peripheral neuropathy can occur. In the presence of extraocular involvement, the disease is called “DOA plus syndrome”. Currently there are no effective and approved therapies for DOA.

Keywords: Hereditary, Optic Atrophy, Retina Ganglion Cells

Giriş

Dominant optik atrofi (DOA) santral görme duyusunun yavaş, ilerleyici ve ağrısız azalması ile karakterize, seçici olarak retina ganglion hücrelerinin (RGH) ve aksonlarının etkilendiği en sık görülen herediter optik nöropati türüdür. İlk olarak Paul Jer ve Wolfran Jäger tarafından herediter dominant kalıtmı “izole dominant optik atrofi” olarak tanımlanmıştır. Prevalans 1:12.000 ve 1:50.000 arasında bildirilmektedir.^[1,2,3] DOA hastaların %80’inde sadece göze sınırlı bulgularla seyrederken, kalan %20’lik hasta grubunda sensörinöral işitme kaybı, miyopati, ataksi gibi ekstraokuler nörodejeneratif bulgular görülebilir. Ekstraokuler bulguların varlığında hastalık “DOA plus sendrom” olarak isimlendirilir.^[3,4] DOA’da penetrans aileden aileye ve mutasyondan mutasyona değişiklik gösterebilir.^[5]

Patofizyoloji ve Genetik

DOA olgularının büyük çoğunluğunda OPA 1 ve OPA3 genlerinde etkilenebilir. DOA’li olguların %65-90’ında OPA1 geninde mutasyonlar saptanmıştır.^[6,7] Görme azalmasının şiddeti ile patojenik varyantın gen içerisindeki lokalizasyonu ya da tipi arasında korelasyon bulunamamıştır.^[8] OPA1 geni genomda 3q29’a lokalizedir ve 31 adet ekson içermektedir.^[9] OPA1 mitokondri iç membranında yer alan dinamin ilişkili guanozin trifos-

fatazı kodlayan gendir. OPA1 geni fonksiyon bozukluğu; oksidatif fosforilasyon, mtDNA stabilitesi, iç mitokondrial membran füzyonu, krista morfolojisi, kalsiyum homeostazi ve sitokrom c regülasyonu gibi pek çok önemli hücre içi işlevin bozulmasına yola açarak hücre apoptozuna neden olur.^[10, 11, 12] Günümüzde DOA ve DOA plus ile ilişkilendirilmiş 500’ü aşkın OPA1 mutasyonu tanımlanmıştır.^[4] Mutasyonların büyük kısmı proteinin GTPaz domeynini kodlayan 8-16. eksonlarda yer almaktadır.^[13] OPA1 mutasyonu ile ilişkili DOA hastaları ve ailelerinin büyük serilerinde penetransın %43 ile 88 arasında değiştiği bildirilmektedir.^[11,14]

OPA3 gen mutasyonları oldukça nadir bildirilmiş olup DOA ve katarakt birlikteliğine sebep olurlar.^[14] OPA3 geninin ayrıca; optik atrofi, ataksi, kore, ve spastik parezi ile karakterize tip III 3-metilglutakonik asidüri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^[17]

OPA1 ilişkili optik nöropatide; mitokondri füzyonunun bozulması ve krista morfolojisinin parçalanması dış mitokondri zar geçirgenliğinin artmasına, respiratuar komplekslerin stabilitesini bozarak reaktif oksijen radikallerinin çoğalmasına ve ATP sentezinin azalmasına neden olur. Ayrıca OPA1’in iç mitokondri membranında yer alan kompleks I, II ve III stabilitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mitokondri işlevselliğinin bozulması mitokondri membran potansiyelinin bozulmasını sağlayarak mitofajik yıkım için anahtar sinyal oluşturur. Artmış mitofaji OPA1 bağlan-

tılı DOA hücre modellerinde ve OPA-1 defektli hayvan modelinde gösterilmiştir. Mitokondriyal stabilitenin bozulması ve mitofaji, sitozolik sitokrom c artışına bağlı apoptotik hücre ölümünü tetikler.^[18,19]

DOA'de tıpkı Leber herediter optik nöropatide olduğu gibi primer olarak papillomaküler bölgede yer alan, mavi-sarı kromatik sinyal iletiminden sorumlu küçük parvosellüler retina gangliyon hücrelerinin (RGH) etkilendiği bilinmektedir. Bu durum küçük çaplı parvosellüler RGH'lerinin mitokondri kaynaklı enerji rezervlerinin, büyük çaplı magnosellüler RGH'lerine kıyasla daha sınırlı olmasına bağlanabilir.^[20,21,22] Diğer bir hipoteze göre; merkezi retina, göze ulaşan ışık tarafından tetiklenen oksidatif strese devamlı maruz kalmaktadır. Yüksek miktarda oluşan serbest oksijen radikallerinin düşük mitokondri kapasitesi nedeniyle ortamdan uzaklaştırılamaması, seçici parvosellüler RGH kaybıyla sonuçlanmaktadır.^[21] Günümüzde bu seçiciliğin olası nedenlerini açıklayan teoriler olsa da uygun deney hayvan modeli oluşturularak gösterilmiş kesin neden bulunmamaktadır. Ayrıca konvansiyonel klinik görsel testler ile farklı görsel yolların işlevlerinin spesifik olarak değerlendirilmesi mümkün olamamaktadır. Bu durum DOA'deki diğer RGH ve yolların olası etkilenimlerini maskeleyebilmektedir.^[22,23] Nitekim DOA'de parvosellüler ve magnosellüler yolların etkilendiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^[24,25]

Tüm insan hücrelerinde OPA1 gen ekspresyonu olmasına rağmen, mutasyonların sonucunda oluşan fonksiyon bozukluklarının neden seçici olarak RGH'lerini etkilediği bilinmemektedir ancak bu seçiciliğin sebebi RGH'lerinin anatomik özelliklerinden dolayı çok fazla enerji gereksinimi duyan hücreler olmasına bağlı olabilir. RGH aksonları lamina kribrozayı geçtikten sonra miyelinlenirler. Miyelinsiz oldukları göz içinde her aksiyon potansiyeli sonrasında K ve Na gradientlerini oluşturmak için çok fazla enerjiye ihtiyaç duyarlar. RGH'lerinin görsel uyarılardan bağımsız olarak saniyede yaklaşık 15 aksiyon potansiyeli oluşturdukları düşünüldüğünde enerji gereksinimleri için sağlıklı mitokondrilere ne denli bağımlı oldukları anlaşılabilir. Lamina kribrozayı geçtikten sonra myelin kılıflarına kavuştuklarından enerji gereksinimleri bir miktar azalır.^[5,18,19,26,27]

Klinik

DOA, tipik olarak hayatın ilk veya ikinci dekadında sinsi ve bilateral başlayan görme azlığı ile karakterizedir fakat asimetrik başlangıç da görülebilir. Hastalığın başlangıç yaşı ve seyri DOA'li aileler arasında hatta aynı aile içinde bile çok fazla çeşitlilik gösterebilir ancak hastaların %80'inde 10'lu yaşlardan önce çeşitli derecelerde optik sinir solukluğu gelişmektedir.^[27] Hastaların çoğunda ortalama görme düzeyi 20/60 ve 20/200 arasında kalmaktadır.^[25] DOA'de fotosensitif melanopsin ilişkili RGH'ler etkilenmediğinden pupiller refleks ve sirkadiyen ritim normaldir.^[28]

Fundus değerlendirilmesinde genellikle optik disk temporalinde kama şeklinde gri-beyaz solukluk izlenir. Optik diskte soluklaşma bazen tüm disk yüzeyinde yaygın olarak da görülebilir. Renkli görme muayenesinde özellikle mavi-sarı aksında, bazen de yaygın diskromatopsi saptanır. Görme alanı ölçümünde tipik olarak bilateral santral ve çekosantral skotom alanları vardır, çoğu olguda periferik görme alanı normal olarak kalır. Optik koherens tomografi (OKT) ile yapılan optik sinir başı analizi retinal sinir lifi kaybını gösterirken; maküler OKT incelenmesinde ganglion hücre tabakasında incelmeye izlenir.^[3,10,12] Barboni ve arkadaşları, DOA'de ilk saptanabilen patolojik bulgunun perifoveal iç pleksiform tabakada incelmeye olduğunu belirtmektedir.^[29] DOA'li hastaların

retinal damar çaplarının makuladaki ganglion hücre tabakasının incelmeyeyle orantılı olarak incelendiği gösterilmiştir.^[30] Anjiyografik OKT özellikle optik disk temporalinde azalmış kan akımını gösterir.^[31] Görsel uyarılmış potansiyel testinde non-spesifik uzamış latans izlenirken elektroensefalografide ganglion hücre disfonksiyonunu gösteren anormal N95:P50 oranı saptanır.^[32]

Sistemik Tutulum

İlk olarak 2008'de tanımlanan DOA-plus sendroma çoklu mtDNA delesyonuna yol açan özel mutasyonlar neden olmaktadır. Bu hastalarda optik atrofi diğer sistemik bulgularla birlikte klasik DOA'ye oranla çok daha erken yaşlarda ortaya çıkar.^[3] DOA plus sendromda; sensörinöral sağırılık, ataksi, kronik progresif eksternal oftalmopleji, ensefalopati, mitokondriyal miyopati, periferik nöropati^[33], multipl skleroz benzeri sendrom^[35], Behr benzeri sendrom^[36], spastik parapleji, ciddi sendromik kardiyomiyopati ve ensefalomiyopati^[36] optik sinir nöropatisine eşlik edebilmektedir. Erken başlayan optik atrofi, spastisite, spinoserebellar ataksi, periferik nöropati ve mental gerilik gibi ciddi nörolojik bulgularla seyreden Behr benzeri sendromda heterozigot veya biallelik OPA1 mutasyonlarına daha sık rastlanmaktadır.^[36] Sağırılık, DOA plus sendroma en sık eşlik eden sistemik komplikasyondur ve sıklıkla puberte döneminde veya genç yetişkinlikte ortaya çıkar.^[3] Ayrıca mitokondriyal disfonksiyona yol açan otozomal mutasyonların neden olduğu başka sendromlarda da sistemik bulgulara optik nöropatiler eşlik edebilmektedir. Friedrich ataksisi^[37], Charcot-Marie-Tooth tip 2A^[38], Herediter spastik parapleji tip 7^[39], familyal disotonomi/herediter sensörinöral ve otonomik nöropati tip 3 (Riley-Day sendromu)^[40] bu sendromlardan bazılarıdır. Progresif ensefalopati, ödem, hipsaritmi ve optik atrofi ile karakterize PEHO sendromu, farklı çeşitlilikte otozomal mutasyonlar sonucu gelişen nörodejeneratif ve oküler bulguların bir arada olduğu diğer bir hastalıktır.^[41]

Tedavi

Günümüzde DOA'nin onaylanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle DOA tanılı hastalar az gören rehabilitasyon merkezlerine yönlendirilmelidir.^[42] DOA'de önerilen antioksidan ve nutrisyonel destek tedavisi, benzer fenotipik özelliklere sahip olduğu Leber herediter optik nöropatisi protokolleriyle benzerdir. Mitokondri etkilenimi ile seyreden kalıtsal hastalıkların tedavisi için birçok farmakolojik ajan, fare modellerinde çalışılmaktadır. Bunların başında respiratuar döngü disfonksiyonu nedeni ile artmış oksidatif stresi azaltmayı hedefleyen antioksidan moleküller gelir.^[43] Koenzim Q 10 (CoQ 10) ve ubikinon, respiratuar döngüde elektronların kompleks I ve II'den kompleks III'e transferini sağlayan endojen redoks ajanlardır. Küçük heterojen fenotipli kohortlarda yapılan birkaç randomize kontrollü klinik çalışmada, CoQ 10 kullanımının hastaların metabolik parametrelerinde klinik olarak belirgin olmayan düzelme sağladığı raporlanmıştır. Kısa zincirli kinon analogları olan idebenon ve EPI-743 oral alımda CoQ 10'a göre daha yüksek biyoyararlanımlı moleküllerdir.^[43] İdebenonun etkilerinin 7 DOA hastasında araştırıldığı bir pilot çalışmada, 1 yıllık izlem sonrası 5 hastanın görsel fonksiyonlarında artma olduğu bildirilmiştir.^[45] Yine idebenon tedavisinin DOA hastalarının oluşturduğu bir kohortta test edildiği güncel bir çalışmada; hastaların görsel parametrelerinin korunmasında ve hatta ılımlı iyileşmesinde idebenonun etkili olduğu sonucuna varılmıştır.^[42] Mitokondriyal sitopatisi olan 16 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü, randomize, çift kör dizaynli bir çalışmada; kreatin monohidrat, CoQ 10 ve lipoik asit kombinasyonu

kullanılarak hücresel enerji disfonksiyon göstergelerinde azalma saptanmıştır.^[46]

Sonuç

DOA yavaş ilerleyen ağrısız santral görme kaybı ile karakterize, mitokondriyel disfonksiyon ile ilişkili nadir görülen bir herediter görme kaybı nedenidir. Hastaların yaklaşık 1/5'inde sensörinöral işitme kaybı, miyopati, ataksi gibi ekstraoküler nörodejeneratif bulgular görülebilmektedir. Günümüzde DOA'nın kabul görmüş bir tedavisi bulunmamaktadır. Antioksidan ve nutrisyonel destek tedavisi ile az görme için rehabilitasyon önerilebilecek tedavi yaklaşımlarıdır.

Kaynaklar

- Kjer P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Suppl* 1959;164(54):1-147.
- Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Dominant optic atrophy: novel OPA 1 mutations and revise prevalence estimates. *Ophthalmology* 2013;120(8):1712.
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA 1 mutations. *Ophthalmology* 2010;117(8):1538-46.
- Le Rux B, Lenears G, Zanolghi X, et al. OPA 1:516 unique variants and 831 patients registered in an updated centralized Variome database. *Orphanet J Rare Dis*.2019;14(1):214
- Amati-Bonneau P, Milea D, Bonneau D, et al. OPA 1-associated disorders phenotypes and pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(10):1855-65.
- Chon AC, Toomes C, Potter C, et al. Autosomal dominant optic atrophy: penetrance and expressivity in patients with OPA 1 mutations. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):656-62.
- Almind GJ, Ek J, Rosenberg T, et al. Dominant optic atrophy in Denmark report of 15 novel mutations in OPA 1, using a strategy with a detection rate of 90%. *BMC Med Genet* 2012;13(1):65
- Puomila A, Huoponen K, Mäntyjärvi M, Hämäläinen P, Paananen R, Sankila EM, et al. Dominant optic atrophy: correlation between clinical and molecular genetic studies. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(3):337-46.
- Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy (OPA 1) mapped to chromosome 3q region. I. Linkage analysis. *Hum Mol. Genet*. 1994;3(6):977-80
- Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(1):53-89.
- Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye (Lond)*. 2004;18(11):1144-60.
- Leaners G, Hamel C, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;46(7):1172-86.
- Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, Maglot DR. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res*. 2014 ;42(D1):980-5.
- Delettre C, Lenears G, Griffon JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, et al. Nuclear gene opa 1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet*. 2000;26(2):207-10.
- Reynier P, Amati-Bonneau P, Verny C, et al. OPA3 gene mutations responsible for autosomal dominant optic atrophy and cataract. *J Med Genet*. 2004;41(9):e110.
- Yhalom G, Anikster Y, Huna-Baron R, et al. Costeff syndrome: clinical features and natural history. *J Neurol*. 2014;261(12):2275-82.
- Chevollier A, Guillet V, Loiseu D, Gueguen N, de Crescenzo MA, et al. Hereditary optic neuropathies share a common mitochondrial coupling defect. *Ann Neurol*. 2008;63(6):794-8.
- Zanna C, Ghelli A, Porcelli AM, Karbowski M, Youle RJ, Schimpf S, et al. Opa 1 mutations associated with dominant optic atrophy impair oxidative phosphorylation and mitochondrial fusion. *Brain*. 2008;131(Pt2):352-67.
- Yu-Wai-Man P. Therapeutic approaches to inherited optic neuropathies. *Semin Neurol* 2015; 35(5):578-86.
- Levin LA. Superoxide generation explains common features of optic neuropathies associated with cecentral scotomas. *J Neuro-Ophthalmol* 2015;35(2):152-160.
- Sadun AA, Win PH, Ross-Cisneros FN, et al. Leber's hereditary optic neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98(5):223-235.
- Livingstone MS, Hubel DH. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, colour, movement and depth. *J Neurosci*. 1987(11);7:3416-3468
- Reis A, Mateus C, Viegas T, et al. Physiological evidence for impairment in autosomal dominant optic atrophy at the preganglion level. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013(1);251:221-234.
- Vortuba M, Fitzke FW, Holder GE, et al. Clinical features in affected individuals from 21 pedigrees with dominant optic atrophy. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(3):351-358.
- Carelli V, La Morgia C, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction in optic neuropathies: animal models and therapeutic options. *Curr Opin Neurol* 2013;26(1):52-8.
- Osborne NN, Li GY, Ji D, et al. Light affects mitochondria to cause apoptosis in cultured cells: possible relevance to ganglion cell death in certain optic neuropathies. *J Neurochem* 2008;105(5):2013-28.
- Chon AC, Toomes C, Potter C, Towns KV, Hewitt AW, Inglehearn CF, et al. Autosomal dominant optic atrophy: penetrance and expressivity in patients with OPA1 mutations. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):656-62.
- La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, et al. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain* 2010; 133(Pt8):2426-2438.
- Barboni P, Savini G, Cascavilla ML, et al. Early macular retinal ganglion cell loss in dominant optic atrophy: genotype-phenotype correlation. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(3):628-636.
- Rönnbäck C, Gronskov K, Larsen M. Retinal vessel diameters decrease with macular ganglion cell layer thickness in autosomal dominant optic atrophy and in healthy subjects. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(7):670-674.
- Inoue M, Himori N, Kunikata H et al. The reduction of temporal optic nerve head microcirculation in autosomal dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol* 2016;94(7):580-85.
- Delettre-Cribaillet C, Hamel CP, Leaners G. Optic Atrophy Type 1. In: Adam M, Ardinger H, Pagon R, et al (eds) *GeneReviews* [Internet]. 2018;73(4):527.
- Amati-Bonneau P, Valentino MI, Reynier P, et al. OPA 1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. *Brain: a journal of neurology* 2008;131(pt2):338-51.
- Hudson G, Amati-Bonneau P, Blakely EL, Stewart JD, He L, Schaffer AM, et al. Mutation of opa1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain*. 2008;131(Pt2):329-37.
- Verny C, Loiseau D, Scherer C, Lejeune P, Chevrollier A, Gueguen N, et al. Multiple sclerosis-like disorder in opa1-related autosomal dominant optic atrophy. *Neurology*. 2008;70(13 Pt2):1152-3.
- Marelli C, Amati-Bonneau P, Reynier P, Layet V, Layet A, Stevanin G, et al. Heterozygous opa1 mutations in behr syndrome. *Brain*. 2011;134(Pt 4):169-170.
- Martelli A, Napierala M, Puccio H. Understanding the genetic and molecular pathogenesis of Friedreich's ataxia through animal and cellular models. *Dis Model Mech*. 2012;5(2):165-76.
- Rouzier C, Bannwarth S, Chausseuot A, et al. The MFN2 gene is respon-

- sible for mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotype. *Brain*. 2012;135(Pt1):23-34.
- 39- Shanmughapriya S, Rajan S, Hoffman NE, et al. SPG7 Is an essential and conserved component of mitochondrial permeability transition pore. *Mol Cell*. 2015;60(1):47-62.
- 40- Ueki Y, Shchepetnik V, Lefcort F. Retina-specific loss of Ikbkap/Elp 1 causes mitochondrial dysfunction that leads to selective retinal ganglion cell degeneration in a Mouse model of familial dysautonomia. *Dis Model Mech*. 2018;11(7):dmm033746.
- 41- D'Arrigo S, Grazia BM, Faravelli F, Riva D, Pantaleoni C. Progressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia, and optic nerve atrophy (PEHO)-like syndrome: What diagnostic characteristics are defining? *J Child Neurol* 2005;20(5):454-6.
- 42- Yarosh W, Monserrate J, Tong JJ, et al. The molecular mechanisms of OPA1- mediated optic atrophy in *Drosophila* model and prospects for antioxidant treatment. *Plos Genet*. 2008;4(1):e6
- 43- Romagnoli M, La Morgia C, Carbonelli M, Di Vito L, Amore G, Zenesini C, et al. Idebenon increases chance of stabilization/recovery of visual acuity in OPA1-DOMINANT OPTIC atrophy. *Annals of clinical and translational neurology*.2020;7(4):590-4.
- 44- Hafeali RH, Erb M, Gemperli AC, et al. NQQ1- dependent redox cycling of idebenon: effects on cellular redox potential and energy levels. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17963.
- 45- Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, et al. Idebenon treatment in patients with OPA1- mutant dominant optic atrophy. *Brain*. 2013;136(Pt2):e231.
- 46- Tarnapolsky MA. The mitochondrial cocktail: Rationale for combined nutraceutical therapy in mitochondrial cytopathies. *Drug deliv. rev*. 2008;60(13-14):1561-7.



Dr. Öğrt. Üyesi Emine Şeker Ün

2004 Yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Göz hastalıkları uzmanlık eğitimini 2005-2010 yılları arasında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladı. Mecburi hizmetini İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptı. 2017 yılından bu yana Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD'da pediatrik oftalmoloji ve okuloplasti alanlarında çalışmayı sürdürmektedir.