

DERLEME REVIEW

X'e Bağlı Optik Atrofiler

X-Linked Optic Atrophies

*Kamil Yavuzer / ORCID No: 0000-0002-2165-317X, **Raşit Dilek / ORCID No: 0000-0002-8884-8676,

***Beyza Yavuzer / ORCID No: 0000-0002-9907-1997

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

** Kulu Devlet Hastanesi

*** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 29.05.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kamil Yavuzer, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van, TÜRKİYE **Tel./Phone:** +905063251336, **E-posta/E-mail:** dr.kamilyavuzer@hotmail.com

ÖZ

Primer kalıtsal optik nöropatiler otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif ve mitokondriyal kalıtımla iletilir. X'e bağlı resesif aktarılan optik nöropatiler çocukluk yaşlarında ortaya çıkabileceği gibi erişkin yaşlarda da ortaya çıkabilir. Prognoz ve eşlik eden klinik bulgular farklılık gösterir. Xp11.4-Xp.11.21 genetik lokusuyla aktarılan X'e bağlı optik atrofi (OPA 2) sendromunda; optik atrofi erken çocukluktan itibaren görülür ve akut başlangıçlı değildir. Prognozu çok kötü değildir ve bu hastalar 40 ve 50'li yaşlara kadar yaşarlar. Xq22.1 lokusunda TIMM8A geniyle aktarılan bölgede literatürde iki farklı sendrom bildirilse de bunlar temel olarak birbirine benzer. Bu sendromlar optikoakustik sinir atrofisi ve demans sendromu ile sağırılık, distoni ve optik atrofi sendromudur. Bu sendromlarda optik atrofi gençlik döneminin sonunda ortaya çıkar. Xq21.33-q24 lokusundaki PLP geninde defektle aktarılan fatal X'e bağlı optik atrofi-ataksi ve sağırılık sendromunun ise prognozu kötüdür. Genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkan mental retardasyon, erken başlangıçlı hipotoni, güçsüzlük, ataksi, sağırılık, gecikmiş motor gelişim, nistagmus, görme kaybı ve solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık ile karakterizedir. Genel olarak solunum yolu enfeksiyonları ile hayatlarını kaybederler. Sonuç olarak X'e bağlı aktarılan optik nöropatiler prognoz ve eşlik eden diğer bulgular açısından farklılık gösterse de yaşamı önemli ölçüde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: optik atrofi, sağırılık, X'e bağlı resesif kalıtım.

ABSTRACT

Primary hereditary optic neuropathies can be genetically transmitted by autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked recessive and mitochondrial inheritance. X-linked recessive optic neuropathies can occur in childhood as well as in adulthood. Prognosis and accompanying clinical findings may also differ. X-linked optic atrophy (OPA 2) syndrome which, optic atrophy is seen from early childhood and is not acute onset; transmitted by the Xp11.4-Xp.11.2 genetic locus. The prognosis is not so bad and they usually live to 40s and 50s ages. Although two different syndromes have been reported in the literature in the region inherited by the TIMM8A gene at the Xq22.1 locus, they are similar in basic. These syndromes are opticoacoustic nerve atrophy and dementia syndrome and deafness, dystonia and optic atrophy syndrome. In these syndromes, optic atrophy occurs by the end of adolescence. The prognosis of fatal X-linked optic atrophy-ataxia and deafness syndrome, which is transferred by the defect in the PLP gene at the Xq21.33-q24 locus, is poor. It is characterized by mental retardation, early-onset hypotonia, weakness, ataxia, deafness, delayed motor development, nystagmus, vision loss and vulnerability to respiratory tract infections, usually occurring in infancy. In general, they lose their lives with respiratory infections. As a result, X-linked recessive optic neuropathies differ in terms of prognosis and other accompanying findings.

Keywords: deafness, optic atrophy, X-linked recessive

GİRİŞ

Primer kalıtsal optik nöropatiler, optik atrofi görünümüne yol açan retina ganglion hücrelerinin kaybıyla sonuçlanan heterojen bir grup bozukluktur. 1/10.000 ila 1/50.000 arasındaki sıklıkta görülürler.^[1] Temel klinik özellikleri görme keskinliğinde azalma, renkli görme anormallikleri, santral ve çekosantral skotomlar ve optik sinir başının solukluğudur. Primer kalıtsal optik nöropatiler kalıtsal veya sporadik olabilirler. Kalıtsal olanlar otozomal domi-

nat, otozomal resesif, X'e bağlı resesif veya mitokondriyal kalıtımla iletilirler. En sık görülen formlar dominant optik atrofiler ve Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi (LHON) dir.^[2] LHON'da kalıtım maternaldir. Genellikle mitokondriyal DNA ile ilgili olduğu düşünülse de X'e bağlı olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur.^[3] Dominant optik atrofi ve LHON'da genellikle sadece optik sinir etkilenirken, resesif optik atrofiler genellikle multi-sistemiktir. Bunlar Behr sendromu, Wolfram sendromu, gelişme retardasyonu, alopesi, psödo-anodonti ve optik atrofi sendromla-

rıdır. Başka bir grup da X'e bağlı optik atrofilerdir.^[2] Bu grupların hepsinde başlangıç yaşı, görme kaybının ciddiyeti, fenotopik özellikler, renkli görme kusuru ve genel prognoz değişkenlik gösterir. Bu derlemede X cinsiyet geni ile geçiş gösteren primer optik nöropatileri ele alacağız.

X'e bağlı optik atrofi (OPA 2)

Optik nöropatinin erken çocukluktan itibaren görüldüğü ve eşlik eden nörolojik bulguların olduğu bir sendromdur. Literatürde ilk olarak Lysen ve Oliver tarafından 1947'de dört kuşak boyunca sekiz erkekte X'e bağlı optik atrofisi olan bir aile bildirilmiştir.^[4] 1967 yılında Rosenberg ve Chutorian optik atrofi, polinöropati ve sağırılık olan iki erkek kardeş ve yeğeni bildirmişlerdir.^[5] 1974 yılında ise sekiz erkeğin X'e bağlı optik atrofidan etkilendiği geniş bir aile raporlanmıştır. Bu çalışmada görme keskinliği kaybının erken çocukluktan itibaren etkilenen bireylerde görüldüğü ve görme keskinliklerinin 1/60 ila 20/50 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hastaların fundus görünümü birbirine benzemekte ve hepsinde sıklıkla anormal damarlanma ile birlikte geniş cup/disk oranının görüldüğü soluk optik diskler bulunduğu bildirilmiştir. Tüm hastalarda görme alanı periferde normal olmakla birlikte yaşlı hastalarda genişlemiş kör noktalar ve parasantral skotomların olduğu saptanmıştır. Tüm hastalar elektro-oftalmolojik olarak incelenmiş ve hepsinde anormal görsel uyartılmış potansiyeller (VEP) ile birlikte normal elektroretinografi (ERG) saptanmıştır. Hastalarda bir nörolojik bozukluğun olduğu saptansa da herhangi bir sınıflandırma yapılamamıştır. Nörolojik anormallikler mental retardasyon, dizatri, tremor, disdiadokokinezi ve anormal refleksler olarak bildirilmiştir. Dişi taşıyıcılarda oftalmolojik, elektro-oftalmolojik, floresein anjiyografik ve nörolojik çalışmalarda herhangi bir anormallik saptanmamıştır.^[6] Bu aile için gen lokusu DXS993 ve DXS991 markörleri arasında olarak belirtilmiş daha sonra bu bölgenin Assink ve ark. tarafından Xp11.4-Xp11.21 lokusunda olduğu bildirilmiştir.^[2,6] Bu bireylerin hiçbirinde nistagmus ve mavi-sarı defekti görülmediği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastalığın yavaş ilerleyici özellikte olduğu da bildirilmiştir. LHON'da bunun aksine akut fazdan sonra progresyon görülmez. Bu ailede tanımlanan gen bölgesi ayrıca doğumsal durağan gece körlüğü tip 2, retinitis pigmentosa tip 2 ve Norrie hastalığı ile ilişkili genleri de içermektedir.^[2] 1975 yılında Went ve ark.^[7] tarafından bildirilen başka bir geniş ailede de kadınların taşıyıcı olduğu ve erkeklerin hastalık belirtileri gösterdiği bildirilmiştir. Went ve ark. da hastalığın çocukluk yaşlarında başladığını ve akut başlangıçlı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında bu hastalarda görme alanının esasen normal olduğunu, kırmızı-yeşil renkli görme kusuru olduğunu ve benzer optik atrofi görünümü olduğunu vurgulamışlardır. Nörolojik bulgular olarak mental retardasyon, esansiyel tremor, disdiadokokinezi, dizatri ve patolojik refleksler bildirilmiştir.

Optikoakustik sinir atrofisi ve demans/ distoni, sağırılık ve optik atrofi sendromu

Bebeklik döneminde görülen şiddetli sensorinöral işitme kaybı 20 ve 30 yaş arasında görülen progresif optik sinir atrofisi ile karakterizedir. Demans yetişkinlikte meydana gelir ve bu hastalığa Xq22.1'deki TIMM8A genindeki mutasyon neden olur.^[8] Jensen ve ark.^[8-9] bebeklik döneminde başlayan derin sensorinöral işitme kaybı olan 3 yaşındaki bir erkek bebek ile yine bebeklik döneminde başlayan derin sensorinöral işitme kaybı olan, gençlik yıllarında progresif optik atrofi gelişen ve üçüncü-dördüncü dekatlarda progresif demans izlenen 33 ve 41 yaşlarındaki iki dayısından olu-

şan bir olgu sunumundan yıllar sonra her iki dayının da 40'lı yaşlarında öldüğünü ve otopsi bulgularında merkezi sinir sisteminin tüm bölümlerinde özellikle meninkslerde, kan damarlarında ve nöronlarda yoğun kalsifikasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu kalsifikasyonun merkezi sinir sistemi yaygın atrofisine ve optik kiazmanın yaygın demiyelinizasyonuna eşlik eden ikincil bir bulgu olduğu düşünülmüştür. Ayrıca iskelet sistemi kaslarında orta dereceli yaygın atrofi görülmesi, hastalığın nörodejenaratif bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür. Üç yaşındaki bebeğin 10 yaşına gelince yapılan ayrıntılı nörolojik muayenesinde orta derecede kortikal atrofi görülmüş olup yapılan VEP testinde subklinik optik sinir atrofisi ile uyumlu normal genliklerde belirgin artmış potansiyeller saptanmıştır. Periferik kanda normal düzeyde kalsiyum ve fosfat saptanmıştır.

1960 yılında Mohr ve Mageroy X'e bağlı resesif aktarılan çocukluk başlangıçlı sensörinöral işitme kaybı tanımlamakla birlikte bunun sendromik olmadığına inanıyorlardı.^[10] Daha sonra Tranebjaerg ve ark.^[11] 1995 yılında aynı aileyi yeniden tarayarak ilişkili nörolojik, görsel ve davranışsal bulguları tarifleyerek ismine Mohr-Tranebjaerg sendromu, bir başka adlandırmayla sağırılık, distoni ve optik nöropati sendromu (DDON) ismini koydular. Aslında bu sendrom Jensen^[8] ile Reske-Nielsen ve ark.^[11] tarafından tariflenen optikoakustik sinir atrofisi ve demans sendromu ile benzerdir. TIMM8A patojenik varyantları bu iki sendromda da Tranebjaerg ve ark. tarafından tanımlanmıştır.^[13] Bu sendromun prevelansı bilinmemektedir. Dünya çapında birkaç popülasyonda tanımlanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada 37 aileden 91 kişide saptanmıştır.^[14]

Bu hastalıkta kişilik değişikliği ve paranoya gibi psikiyatrik semptomlar çocukluk yaşlarında ortaya çıkabilir ve yaşla birlikte ilerleyebilir. İşitme bozukluğu başlangıç ve ilerleme yaşı açısından tutarlılık gösterirken görme kaybı ve nöropsikiyatrik bulgular farklılık gösterebilir. Ayrıca bebeklerde stapedius refleksi yokluğu da başka bir özelliğidir. Nörolojik bulgular arasında Geganthen bulgusu (bir uzvun hareketine yaygın direnç) ilk bulgu olabilir. Distoni ve ataksi gibi bir hareket bozukluğu çocukluk yaşlarında ortaya çıkabilir ve yürüyüş bozukluğu ile sonuçlanabilir. Disfaji yetişkinlik döneminde ortaya çıkar ve çoğunlukla aspirasyon pnömonisiyle sonuçlanır. Hafif bir periferik duysal nöropati de eşlik edebilir. Taşıyıcı kadınlarda hafif işitme kaybı ve fokal distoniler görülebilir.^[15]

Optik nöropati başlangıçta sadece VEP testinde uzamış p100 latansı ile sonuçlanır. Görme bozukluğu ilk olarak yirmili yaşlara doğru fotofobi, renkli görmede azalma, görme keskinliğinde azalma ve merkezi skotomlar ile kendini gösterir. Retina görünümü, gece görüşü ve ERG çoğunlukla normaldir. Görme keskinliğinde azalma 30-40'lı yaşlarda yasal körlük ile sonuçlanır. Bu hastalarda yaygın merkezi sinir sistemi atrofisine bağlı olarak kokleer disfonksiyon ve ciddi derecede vestibüler nöron kaybı gelişir. Omurilik de genellikle atrofiktir ve dorsal kök sinir hücrelerinde ve arka kolonda atrofi mevcuttur. Kas biyopsisinde anormal bir durum saptanmaz. Bitişik gen delesyonu olan kişilerde X'e bağlı agammaglobulinemi görülebilir.^[15]

İşitme kaybı tedavisinde işaret dili eğitimi ve işitme cihazları uygulanabilir. İnce ve kaba motor becerileri geliştirmek, kontraktür gelişimini engellemek ve günlük aktiviteleri yerine getirebilmek için fiziksel tıp ve rehabilitasyon ile mesleki terapi uygulanabilir. Davranış bozuklukları ve psikiyatrik şikayetler için psikoterapi uygulanabilir, ayrıca antipsikotik ve antidepresanlar kullanılabilir.^[15]

Fatal X'e bağlı optik atrofi-ataksi ve sağırılık

X'e bağlı resesif bir bozukluk olan bu hastalık erken başlangıçlı hipotoni, ataksi, özellikle üst solunum yolu olmak üzere enfeksiyonlara duyarlılık, sağırılık, tetrapleji ve arefleksi ile karakterizedir. Genellikle erken çocukluk döneminde ölüm meydana gelir. Xq21.33-q24 lokusundaki gende defekt ile karakterizedir. Bu gen merkezi sinir sistemindeki myelinli liflere ait bir proteolipidi kodlar (PLP gen lokusu).^[16]

Bu hastalık ilk defa 1993 yılında Arts ve ark.^[16] tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada mental retardasyon, erken başlangıçlı hipotoni, güçsüzlük, ataksi, sağırılık, gecikmiş motor gelişim, nistagmus, görme kaybı ve solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı olan ve birbirlerine akraba olan üç nesilden 12 olgu bildirilmiştir. Bu olgularda gevşek tetrapleji ve arefleksi sonradan ortaya çıkmıştır. 11 hasta altı yaşından önce üst solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle ölmüş, 1 hasta 12 yaşına kadar yaşamış ve o kişide optik atrofi gelişmiştir. Klinik belirtiler ikinci ve sekizinci sinir çekirdeklerinin, omurilik arka kolonlarının ve periferik motor ve duyu nöronlarının atrofiye uğradığını düşündürmüştür. Otopsi yapılan bir hastada omurilik arka kolonlarındaki myelin liflerin tamamen eridiği, ancak beyin sapında, beyincikte ve serebral korteks beyaz ve gri cevherinde herhangi bir anormallik olmadığı gösterilmiştir. Taşıyıcılarda algisal işitme kaybı, ataksik dipleji, ekstansör plantar refleksler, hipotoni, hiperrefleksi ve düşük derin tendon refleksleri gibi bulgular görülebilir. Taşıyıcılarda özellikle işitme kaybı belirgindir. Çoğu hastanın EEG'sinde diffüz yavaşlama görülmesiyle birlikte, bir hastada temporal lobdan kaynaklı epileptik deşarjlar saptanmıştır. 12 hasta içinden tetkikleri yapılabilen üç hastadan ikisinin EMG'sinde denervasyon görülmüş. Flash VEP'de artmış latans ve normal ERG bulguları bildirilmiştir. Klinik olarak Schmidley ve arkadaşlarının^[17] tariflediği hastalığa benzese de patolojik olarak farklıdır. Schmidley ve ark. tanımladıkları sendromda daha çok inferior oliv çekirdeklerde ve inferior kollikulusta belirgin nöron kaybı ve gliosis bildirmişlerdir fakat Schmidley ve ark. omurilik incelemesi ile sinir ve kas biyopsisi yapmamıştır.

Kremer ve ark.^[18] daha sonra Arts ve arkadaşlarının çalışma yaptığı ailede bağlantı analizi yapmıştır. PLP genindeki mutasyonlar X'e bağlı bir bozukluk olan Pelizaeus-Merzbacher hastalığı ve X'e bağlı spastik parapleji tip 2'de de saptanmıştır. Bu iki hastalıkta ortak olan özellikler mental retardasyon, hipotoni, nistagmus, optik atrofi, somatosensoryal uyarılmış potansiyellerdir. Kremer ve ark. bu sendromlardaki PLP gen lokusunda benzer mutasyonlar ve duplikasyonlar bulmalarına rağmen bu gen etkisinin fatal X'e bağlı optik atrofi-ataksi ve sağırılık sendromundan tamamen dışlanması için PLP geninin düzenleyici sekanslarının analizinin daha ileri çalışmalarla tamamlanması gerektiğini belirtmişlerdir.

Klinik pratikte X'e bağlı optik atrofiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle erken çocukluk döneminde konuşmada gecikme ya da

distonik hareketler nedeniyle çocuk hastalıkları kliniklerine, görmede azalma nedeniyle göz hastalıkları kliniklerine ya da işitme azlığı nedeniyle kulak burun boğaz kliniklerine başvurabilmektedir. Erken çocukluk döneminde normal bir gelişimi olduğu halde sonradan gelişen işitme kaybı, görme kaybı ya da ataksi gibi şikayetlerle de başvurabilmektedirler.

Gecikmiş konuşma şikayetiyle başvuran, öncelikle yapılan işitme muayenesinde işitme kaybı tespit edilen ve ileri araştırmayla işitsel nöropatik hastalık tespit edilen çocuklarda Mohr-Tranebjaerg sendromu gibi X'e bağlı kalıtım gösteren hastalıklar araştırılmalı ve eşlik edebilecek görme kaybı açısından değerlendirilmelidir.^[19]

Görmede azalma nedeniyle başvuran bu hastaların oftalmolojik muayenesinde optik sinirde hafif bir solukluk ve normal fundus görünümünden fundusta anormal damarlanma ve optik atrofiye kadar değişken bulgular görülebilir. İlk tespit edilen bulgular ilerleyici olabilir. Hastalarda VEP testinde p100 latansında uzama mevcuttur. Renkli görme etkilenir ve görme alanında genellikle santral skotom mevcuttur.

Nöroloji kliniklerine ataksi sebebiyle başvuran hastalarda ataksi hastalığın majör özelliği olabileceği gibi çeşitli sendromların bir parçası da olabilir. Bu hastalarda dikkatli bir anamnez alınmalı, eşlik edebilecek patolojiler açısından hasta dikkatle incelenmeli ve aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.^[20]

X'e bağlı optik atrofilerle otozomal ya da mitokondiyel kalıtılan herediter hastalıkların, sporadik ve non herediter (enfeksiyonlar, toksinler ve ilaçlar, sistemik nedenler gibi) hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Örneğin, ataksi ve körlükle seyreden ve otozomal resesif kalıtılan Ataksi + okülomotor apraksi-1 (AOA1) sendromu^[20], multisistemik tutulum yapabilen otozomal resesif optik atrofiler olan Behr sendromu, Wolfram sendromu, gelişme retardasyonu, alopesi, psödo-anodonti ve optik atrofi sendromu gibi hastalıklar ya da ilaç intoksikasyonu bu hastalıklarla benzer klinik özellikler gösterebilmektedir.

X'e bağlı optik atrofi düşünülen bireylerde aile öyküsü sorgulanmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastaların görme keskinliği muayenesinin yanı sıra hastalara mutlaka renkli görme bakılmalı, görme alanı incelemesi, VEP testi ve ERG yapılmalıdır. Hastaların ilk muayenesinde fundus görünümü normal olsa bile kontrollerde mutlaka tekrar bakılmalı, görme keskinliği seviyeleri her muayenede not edilerek kötüleşme açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda eşlik eden patolojiler tespit edilmeli, ilgili branş hekiminin incelemesiyle birlikte bir sendroma uygun klinik özellikler gösterdiğini düşündüğümüz hastalara genetik inceleme yapılmalıdır.

Sonuç olarak X cinsiyet geni ile aktarılan optik nöropatiler değişik gen lokuslarıyla aktarılabilir. Buna bağlı olarak optik nöropatinin başlangıç yaşı, eşlik eden diğer bulgular, ayrıca genel prognoz açısından da büyük farklılık gösterirler.

Kaynaklar

1. Votruba M, Aijaz S, Moore AT. A review of primary hereditary optic neuropathies. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(2-3):209-227.
2. Assink JJ, Tijmes NT, ten Brink JB, Oostra RJ, Riemsdag FC, de Jong PT, et al. A gene for X-linked optic atrophy is closely linked to the Xp11.4-Xp11.2 region of the X chromosome. *Am J Hum Genet*. 1997;61(4):934-939.
3. Wallace DC, Lott MT. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Exemplar of an mtDNA Disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;240:339-376.
4. Lysen JC, Oliver CP. Four generations of blindness. *Bull Dight Inst Univ Minn*. 1947;5:20-25.
5. Rosenberg RN, Chutorian A. Familial opticoacoustic nerve degeneration and polyneuropathy. *Neurology*. 1967;17(9):827-832.
6. Völker-Dieben HJ, Van Lith GH, Went LN, Klawer JW, Staal A, De Vries-De Mol EC. A family with sex linked optic atrophy: Ophthalmological and neurological aspects. *Doc Ophthalmol*. 1974;37(2):307-326.
7. Went LN, De Vries-De Mol EC, Völker-Dieben HJ. A family with apparently sex-linked optic atrophy. *J Med Genet*. 1975;12(1):94-98.
8. Jensen PK. Nerve deafness: optic nerve atrophy, and dementia: a new X-linked recessive syndrome? *Am J Med Genet*. 1981;9(1):55-60.
9. Jensen PK, Reske-Nielsen E, Hein-Sørensen O, Warburg M. The syndrome of opticoacoustic nerve atrophy with dementia. *Am J Med Genet*. 1987;28(2):517-518.
10. Mohr J, Mageroy K. Sex-linked deafness of a possibly new type. *Acta Genet Stat Med*. 1960;10:54-62.
11. Tranebjaerg L, Schwartz C, Eriksen H, Andreasson S, Ponjavic V, Dahl A, et al. A new X linked recessive deafness syndrome with blindness, dystonia, fractures, and mental deficiency is linked to Xq22. *J Med Genet*. 1995;32(4):257-263.
12. Reske-Nielsen E, Jensen PK, Hein-Sørensen O, Abelskov K. Calcification of the central nervous system in a new hereditary neurological syndrome. *Acta Neuropathol*. 1988;75(6):590-596.
13. Tranebjaerg L, Jensen PK, Van Ghelue M, Vnencak-Jones CL, Sund S, Elgjo K, et al. Neuronal cell death in the visual cortex is a prominent feature of the X-linked recessive mitochondrial deafness-dystonia syndrome caused by mutations in the TIMM8a gene. *Ophthalmic Genet*. 2001;22(4):207-223.
14. Tranebjaerg L. Mitochondrial diseases caused by mutations in inner membrane chaperone proteins. In: Wong LJC, ed. *Mitochondrial Disorders Caused by Nuclear Genes*. New York, NY: Springer; 2012:337-366.
15. Tranebjaerg L, Van Ghelue M, Nilssen O, Hodes ME, Dlouhy SR, Farlow MR, et al. Jensen syndrome is allelic to Mohr-Tranebjaerg syndrome and both are caused by mutations in the DDP gene. *Am J Hum Genet*. 1997;61:349.
16. Arts WF, Loonen MC, Sengers RC, Slooff JL. X-linked ataxia, weakness, deafness, and loss of vision in early childhood with a fatal course. *Ann Neurol*. 1993;33(5):535-539.
17. Schmidley JW, Levinsohn MW, Manetto V. Infantile X-linked ataxia and deafness: a new clinicopathologic entity? *Neurology*. 1987;37(8):1344-1349.
18. Kremer H, Hamel BC, van den Helm B, Arts WF, de Wijs JJ, Sistermans EA, et al. Localization of the gene (or genes) for a syndrome with X-linked mental retardation, ataxia, weakness, hearing impairment, loss of vision and a fatal course in early childhood. *Hum Genet*. 1996;98(5):513-517.
19. Koçyiğit M, Örtekin SG, Çakabay T, Keskinöğre BS, Özdemir M, Tekke NS, ve ark. Konuşması Geciken Çocuğa Yaklaşım Prensipleri. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2017;(1):1-5.
20. Koç F, Boz PB. Herediter Ataksiler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2009;18(3):171-226.



Dr. Kamil Yavuzer

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında tıp eğitimini, 2015 yılında Göz Hastalıkları ihtisasını tamamladı. 2015 yılında atandığı Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne ailiye olmasıyla birlikte, 2018 yılından bu yana aynı hastanede Doktor Öğretim Üyesi olarak çalışmaktadır. 2016 yılında Ankara Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 ay 'Prematüre Retinopatisi Tanı ve Tedavisi' eğitimi, 2017 yılında İstanbul Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 ay 'Vitreoretinal Cerrahi' eğitimi aldı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nin görevlendirilmesiyle, 2020 yılında 3 ay süreyle eğitim ve öğretim faaliyetlerinde bulunmak üzere Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 'Retina Birimi'nde görev aldı. 2017 yılında 'Retina Birimi'ni kurduğu Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Başhekimidir. Türk Oftalmoloji Derneği ve European Society of Retina Specialists üyesidir.