

DERLEME

REVIEW

Konjenital Durağan Gece Körlüğü ve Oküler Genetik Testler**Congenital Stationary Night Blindness and Ocular Genetic Testing**¹Özlem BURSALI / ORCID No: 0000-0001-8535-5799²Vildan SONALCAN / ORCID No: 0000-0003-0183-4122¹Uzm. Dr., Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye²Op. Dr. Hendek Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 03/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0531**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Şirinevler, Adnan Menderes Cd Sağlık Sk No:195, 54100 Adapazarı/ Sakarya**Tel./Phone:** +905063779575 **E-posta/E-mail:** drozlemtas@yahoo.com**ÖZ**

Konjenital durağan gece körlüğü (KDGK), doğuştan itibaren mevcut olan, ilerleyici özellik göstermeyen, genetik geçişli nadir bir retinal hastalık grubudur. Genellikle gece körlüğü ile birlikte fotofobi, miyopi, nistagmus ve şaşılık gibi semptomlar eşlik eder. KDGK, farklı elektrofizyolojik bulgular ve kalıtım paternlerine sahip alt tiplere ayrılmaktadır. Fundus görünümü normal olan olgular, elektroretinografik bulgularına göre Riggs tipi ve Schubert-Bornschein tipi (komplet ve inkomplet alt gruplar) olarak sınıflandırılırken; fundus görünümü anormal olan formlar arasında Fundus Albipunktatus (FA) ve Oguchi hastalığı yer alır. KDGK'ye neden olan genetik varyasyonlar, hastalığın alt tiplerine göre farklılık göstermektedir. Riggs tipi KDGK olguları sıklıkla PDE6B, RHO, GNAT1 ve SLC24A1 gen mutasyonlarıyla ilişkilendirilirken; komplet KDGK olgularında GRM6, TRPM1, GPR179, LRIT3 ve NYX gen mutasyonları sorumludur. İnkomplet KDGK formunda ise CABP4, CACNA2D4 ve CACNA1F gen mutasyonları rol oynamaktadır. Fundus görünümü anormal olan FA olgularında sıklıkla RDH5, RLBPI, RPE65 ve LRAT; Oguchi hastalığında ise SAG ve GRK1 genleri etkilenmiştir. Bu genlerin büyük bölümü retina fotorseptörleri, bipolar hücreler ve retinoid döngü proteinleri ile ilişkili olup, sinyal iletiminde ya da görsel siklusta görev almaktadır.

Anahtar kelimeler: Konjenital durağan gece körlüğü, fundus albipunktatus, Oguchi hastalığı, gen mutasyonları, genetik testler

Abstract

Congenital stationary night blindness (CSNB) is a rare group of genetically inherited retinal disorders that are present from birth and do not show progressive characteristics. It is typically accompanied by symptoms such as night blindness, photophobia, myopia, nystagmus, and strabismus. CSNB is classified into subtypes based on different electrophysiological findings and inheritance patterns. Cases with a normal fundus appearance are categorized into Riggs type and Schubert-Bornschein type (which includes complete and incomplete subtypes) based on electroretinographic findings, while abnormal fundus appearance characterizes forms such as fundus albipunctatus (FA) and Oguchi disease. The genetic variations responsible for CSNB differ according to its subtypes. Riggs type CSNB is commonly associated with mutations in the PDE6B, RHO, GNAT1, and SLC24A1 genes. Complete CSNB is linked to mutations in GRM6, TRPM1, GPR179, LRIT3, and NYX genes, whereas incomplete CSNB involves mutations in CABP4, CACNA2D4, and CACNA1F. In FA, which presents with an abnormal fundus, mutations are often found in the RDH5, RLBPI, RPE65, and LRAT genes. Oguchi disease is associated with mutations in the SAG and GRK1 genes. Most of these genes are related to retinal photoreceptors, bipolar cells, or proteins involved in the retinoid cycle and play roles in signal transmission or the visual cycle.

Keywords: Congenital stationary night blindness, fundus albipunctatus, Oguchi disease, gene mutations, genetic testing

Giriş

Konjenital durağan gece körlüğü (KDGK), fotofobi, miyopi, nistagmus ve çoğu olguda şaşılığın eşlik ettiği, gece görme bozukluğu ile karakterize, ilerleyici olmayan bir retinal hastalıktır.^{1,2} KDGK tanımı ilk kez, 1938 yılında, Belçika'lı göz doktoru Florent Cunier³ tarafından yapılmıştır. 20. Yüzyılda ise Nettleship, Cunier'in çalışmalarına devam ederek, hastalığın dominant kalıtım ile seyrettiğini, ilerleyici olmadığını fakat ömür boyu süren bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. O tarihlerden itibaren, hastalığın tanımı, çeşitli kalıtım biçimlerine ve farklı elektrofizyolojik bulgulara sahip, değişik klinik bulguları kapsayacak şekilde genişlemiştir.⁴

Hastalık infantil dönemden itibaren bulgu verebilir ve görme keskinliği normal sınırlar içinde olabileceği gibi 20/200'e kadar düşebilir. Genellikle renkli görme korunmuştur.^{2,5}

KDGK'nde genel anlamda, retina pigment epitelinde (RPE) retinoid metabolizmasında bozulma, ayrıca fotoreseptör ve retinal bipolar hücrelerde sinyal iletiminde aksama görülmektedir.⁵

AlTalbish ve ark.,⁶ akraba evliliklerinin yaygın olduğu Kudüs bölgesinde, otozomal resesif (OR) formdaki KDGK prevalansını 1/6210 olarak bildirmiştir. Hove ve ark.'nın⁷ Danimarka'da yaptığı bir çalışmada ise, X'e bağlı ikincil KDGK formunun her 22.000 canlı erkek doğumda 1 oranında görüldüğü belirtilmiştir. KDGK, çok nadir hastalıklar grubunda yer almakta olup, tanı koymadaki güçlükler ve eksik bildirimler nedeniyle gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir.

Kalıtsal olarak en sık formu X'e bağlı geçişlidir ve olguların %57,9'unu oluşturur. OR ve sporadik KDGK olguları, tüm olguların %40'ını oluştururken, geriye kalan %2,1'lik kısım ise otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren olgulardır.⁸

ERG Bulgularına göre KDGK Tipleri

Fundus görünimleri normal olan KDGK hastaları, tam alan elektroretinografi (ERG) bulgularına göre, Riggs tipi ve Schubert-Bornschein tipi olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Nadir görülen Riggs tipi KDGK, skotopik parlak flaş ERG'de a-dalgasında azalma ile karakterizedir ve bu durum rod fotoreseptör düzeyinde bir disfonksiyona işaret eder.⁹ Klinik olarak, Riggs tipi genellikle hafif

seyirlidir; yalnızca gece körlüğü mevcut olup, yüksek miyopi, nistagmus ve fotopik görme keskinliğinde azalma gibi bulgular eşlik etmez. Schubert-Bornschein tipi KDGK ise, komplet (tip 1 KDGK, kKDGK) ve inkomplet (tip 2 KDGK, ikKDGK) olmak üzere ikiye ayrılır ve bu alt tipler, retinanın bipolar hücre düzeyindeki farklı fizyopatolojik mekanizmaları yansıtmaktadır.¹⁰

Komplet KDGK hastalarında tipik olarak doğumsal gece körlüğü öyküsü, azalmış görme keskinliği, orta-yüksek derecede miyopi, şaşılık ve nistagmus görülür. Renkli görme ve görme alanları genellikle korunmuş olup fundus görünümü, miyopiye bağlı değişiklikler dışında genellikle normaldir. Komplet KDGK hastalarında, rezidüel rod fonksiyonu bulunmadığından, skotopik düşük flaş ERG yanıtı alınmaz ve skotopik parlak flaş ERG'de normal a-dalgası eşliğinde ciddi şekilde azalmış b-dalgası görülür (Tablo).¹⁰

İnkomplet KDGK hastalarında rod fonksiyonu azalmış ancak kaydedilebilir düzeydedir; bu nedenle, skotopik düşük uyaran ERG yanıtı alınabilir, ancak yanıtın amplitüdü düşüktür. Ayrıca skotopik parlak flaş ERG'de normal a-dalgası bulunur.

Fundus Görünümlerine göre KDGK Tipleri

Fundus Albipunktatus (FA) ve Oguchi hastalığı KDGK'nın görünümü normal olmayan tiplerindendir. FA, retina pigment epitelinde (RPE), özellikle periferik bölgelerde ve perimaküler alanda, genellikle foveanın korunduğu, küçük, yuvarlak, sarı-beyaz lezyonların varlığıyla karakterizedir. Klinik olarak hastalar, çocukluk döneminde başlayan gece körlüğü (niktalopi) ile başvururlar. Görme keskinliği, görme alanı ve renkli görme genellikle normal sınırlardadır. Hastalığın seyri çoğunlukla durağandır ve yaşam boyu sabit kalabilir. Normal ışık koşullarında yapılan görme alanı ve keskinlik testlerinde ciddi bir anormallik saptanmaz. Ancak loş uyaranlarla yapılan testlerde, görme keskinliğinde düşüş ve görme alanında daralma gözlemlenebilir.¹¹

Oguchi hastalığı ise, klinik olarak çocukluk çağından itibaren görülen non-progresif gece körlüğü ile karakterize, OR geçişli bir retina hastalığıdır. Tipik fundus bulgusu, ışığa adaptasyon sırasında posterior kutupta gözlenen altın sarısı bir parlaklıktır. Bu parlaklık, uzun süreli karanlık adaptasyon sonrası kaybolur ve fundus normal görünüm alır; bu durum Mizuo-Nakamura fenomeni olarak adlandırılır.¹²

Genellikle bu hastalarda optik disk, damarlar ve periferik retina normal görünüm sergiler ve kemiksi spikül oluşumuna rastlanmaz.¹³ 2q37 kromozom bölgesinde yer alan SAG geni,

Tablo: KDGK alt tipleri, ilişkili genler, kalıtım modelleri ve ERG bulguları

	Kalıtım şekli		ERG özellikleri
Riggs tip	PDE6B	OD	*Azalmış skotopik parlak flaş a dalgası *Normal fotopik yanıt
	RHO	OD	
	GNAT1	OD/OR	
	SLC24A1	OR	
	GRM6	OR	
Komplet KDGK	TRPM1	OR	*Normal skotopik parlak flaş a dalgası *Zayıflamış skotopik parlak flaş b dalgası *Algılanabilen skotopik sönük flaş b dalgası yok
	GPR179	OR	
	LRIT3	OR	
	NYX	X'e bağlı resesif	
İnkomplet KDGK	CABP4	OR	*Normal skotopik parlak flaş a dalgası *Zayıflamış skotopik parlak flaş b dalgası *Subnormal skotopik sönük flaş b dalgası
	CACNA2D4	OR	
	CACNA1F	X'e bağlı	
Fundus albipunctatus	RDH5	OR	*Zayıflamış skotopik parlak flaş a dalgası *Uzun süreli karanlık adaptasyonu skotopik parlak flaş a dalgasının iyileşmesini gösterir *Normal fotopik yanıt
	RLBP1	OR	
	RPE65	OR	
	LRAT		
Oguchi hastalığı	GRK1	OR	*Zayıflatılmış skotopik parlak flaş a dalgası *Uzun süreli karanlık adaptasyonu, bir flaş için skotopik parlak flaş a ve b dalgalarının iyileşmesini gösterir, ardından sonraki flaş zayıflatılmış dalga formları sergiler *Normal fotopik yanıt
	SAG	OR	

Not: KDGK ilişkili bazı genler tabloya eklenmemiştir. Kısaltmalar: KDGK:Konjenital durağan gece körlüğü, ERG:Elektroretinografi, OD:Otozomal Dominant, OR:Otozomal resesif

arrestin adlı proteini kodlar ve bu gendeki mutasyonlar tip 1 Oguchi hastalığına neden olur. Öte yandan, 3q34 kromozom bölgesinde bulunan GRK1 geni, rodopsin kinaz adlı enzimi kodlar ve bu gendeki mutasyonlar ise tip 2 Oguchi hastalığına yol açar. Arrestin ve rodopsin kinaz, karanlığa adaptasyon sürecinde fototransdüksiyon döngüsünü durdurmak amacıyla rodopsinin inaktivasyonunda önemli rol oynayan proteinlerdir.⁵

Skotopik ERG yanıtları, kısa süreli (30-40 dakika) karanlık adaptasyon sonrası belirgin şekilde azalmış olarak kaydedilir. Ancak, uzun süreli (2-3 saat) karanlık adaptasyon sonrası bu yanıtlar normal seviyelere dönebilir.¹⁴⁻¹⁶ Fotopik ERG yanıtları, FA'ya eşlik eden maküler distrofi yoksa genellikle normaldir, ancak ileri yaşlarda kon disfonksiyonunun ve maküler dejenerasyonun eşlik ettiği durumlarda patolojik olabilir.

Bu progresif klinik seyir üzerine yapılan birçok çalışma, FA'nın klasik durağan doğasının her bireyde geçerli olmayabileceğini ortaya koymuştur. İleri yaş grubundaki bazı FA hastalarında progresif kon disfonksiyonu ve maküler atrofiler geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalarda, tam alan fotopik ERG yanıtlarının ciddi derecede azaldığı, sıklıkla bull's eye makülopati tespit edildiği ve görme alanı ile keskinliğinde belirgin bozulmalar saptandığı belirtilmiştir.¹⁷

Genetik Testlerin Önerildiği Başlıca Durumlar

Ailede genetik hastalık öyküsü bulunan bireylerde, kalıtım modeli ve taşıyıcılık durumunun belirlenmesi amacıyla genetik testlerden yararlanılabilir. Klinik bulgular ve ERG sonuçlarıyla tanı konulmuş hastalarda, tanıyı doğrulamak ve genotip-fenotip ilişkisini netleştirmek, için genetik testler uygulanabilir. Atipik ya da tanısı kesinleşmemiş olgularda yapılan genetik analizler, benzer klinik tabloya sahip diğer hereditör retina hastalıklarında ayırıcı tanıya yardımcı olur. Testin pozitif çıkması durumunda, yalnızca hastaya yönelik klinik kararlar değil, aynı zamanda aile bireylerinin taşıyıcılık durumları da değerlendirilebilir. Özellikle X'e bağlı kalıtım gösteren formlarda, taşıyıcılık durumu da dikkate alınarak, gebelik öncesi dönemde preimplantasyon genetik tanı veya prenatal tanı gibi yöntemler önerilebilir. Hastalıklı bebeğe sahip olma riski öngörülebilir ve gerekirse hastalıklı embriyoların dışlanması değerlendirilmelidir. Bilinen taşıyıcı çiftlerde ise, gebelik öncesi dönemde uygulanan genetik testler, doğacak çocuğun hastalık riskinin değerlendirilmesi açısından önem taşır.¹⁸

Genetik testler ile hastalık tanısı kesinleştiğinde, hastaların gereksiz tetkik ve müdahalelere maruz kalmasını

önerilen, psikososyal destek süreçlerinin daha etkin bir şekilde yönetilmesini sağlar. Uzun vadede hasta ve aile yaşam kalitesini artıran multidisipliner bir yaklaşımın temelini oluşturmaktadır.

Kullanılan Genetik Testler

Genetik analiz için genellikle periferik kandan alınan DNA örnekleri tercih edilir; ancak bazı durumlarda tükürük örnekleri ve bukkal mukoza sürüntüleri de kullanılabilir.¹⁹

- Hedefe yönelik gen panelleri

KDGK ile ilişkili olduğu bilinen genleri analiz eder. Yüksek hassasiyet ve duyarlılığa sahiptir.

- Tüm ekzom dizileme (WES- whole exome sequencing) yöntemi

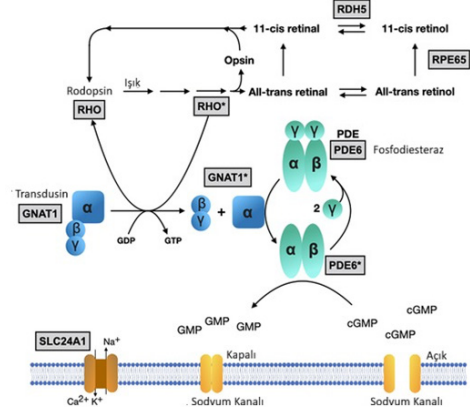
Özellikle panel testlerde sonuç alınamayan veya atipik fenotip gösteren hastalarda tercih edilir. Daha geniş bir genomik analiz sunduğu için nadir varyantların tanımlanmasında avantajlıdır. Ancak veri hacmi fazladır ve yorumlama süreci daha karmaşık ve zaman alıcı olabilir.

- Tüm genom dizileme (WGS- whole genome sequencing) yöntemi

Genomun tamamını, hem kodlayan hem de kodlamayan bölgeleri kapsayan en kapsamlı test yöntemidir. Kodlanmayan varyantları yakalama tekniği ile diğer yöntemlere göre yüksek çözünürlüğe sahip testtir ancak maliyeti diğer yöntemlere göre oldukça yüksektir.²⁰

KDGK'de Genetik Varyasyonlar

KDGK ile ilişkili genetik etiolojinin başlangıçta GNAT1, PDE6B, RHO, SLC24A1, NYX, GRM6, TRPM1, GPR179, LRIT3, CACNA1F, CABP4, CACNA2D4, RDH5, RLBPI, RPE65, SAG ve GRK1 olmak üzere 17 genle sınırlı olduğu bilinmekteydi.⁵ Ancak son yıllarda gerçekleştirilen ileri genetik analizler sonucunda GNB3, RIMS2, GUCY2D ve ABCA4 genlerinin de bu tabloya dâhil edilmiştir.²¹ En son olarak, Smirnov ve ark.²² 2022 yılında KDGK ile ilişkisini ortaya koyduğu VSX2 geni sayesinde, hastalığa ilişkin genetik spektrumun belirgin biçimde genişlediği gösterilmiştir. Bilinen genlerin yanı sıra KDGK ile ilişkili olarak 360'tan fazla farklı mutasyon ve 670'in üzerinde etkilenmiş allel tanımlanmış olup henüz tanımlanmamış birçok genin de hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu genlerin her biri, retinal sinaptik iletim süreçlerinde kritik rol oynayan proteinleri kodlamakta ve mutasyonları, retina içindeki fotoreseptör-bipolar hücre iletişimini bozarak gece körlüğü semptomlarına yol açmaktadır (Şekil).²³



Şekil: KDGK ile ilişkili bazı genler ve fototransdüksiyon yolağındaki görevleri

KDGK: Konjenital durağan gece körlüğü

Riggs Tip KDGK ve Genetik Varyasyonlar

Riggs tipi KDGK'da, OD kalıtım gösteren genler PDE6B ve RHO genleridir. SLC24 mutasyonu ile gelişen KDGK tipinde kalıtım OR iken, GNAT1 gen mutasyonunda ise kalıtım OD ya da OR olabilir.²

PDE6B Geni

Fosfodiesteraz 6B geni olarak bilinir ve 4. kromozomun kısa kolundaki 16.3 bölgesinde (4p16.3) yer alır. Normal şartlarda, ışık fotonları ile retina fotoreseptör hücrelerinde sırasıyla rodopsin, G-proteini transdusin ve PDE6 aktive olur. Aktif PDE6, hücre içindeki cGMP (Siklik guanozin monofosfat) hidrolizine, cGMP'ye bağlı iyon kanallarının kapanmasına ve hücre zarının hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu gendeki mutasyon, cGMP'nin hidrolizini engelleyerek KDGK'ya yol açmaktadır.²³ PDE6B genindeki mutasyon, ilk kez Keeler²⁴ tarafından, rod hücreleri bulunmayan farelerde yapılan hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Gal ve ark.²⁵ tarafından 1994 yılında yapılan bir çalışmada, büyük bir Danimarkalı ailede PDE6B geninde meydana gelen H258N mutasyonunun KDGK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

RHO Geni

Rodopsin adlı proteini kodlayan RHO genindeki mutasyon, rod hücrelerindeki fototransdüksiyon sürecinde bozulmaya yol açarak, OD kalıtıma sahip Riggs tipi KDGK'ye yol açar. Rodopsin geninde, insanlarda RP ve KDGK'ya yol açan 150'den fazla mutasyon gösterilmiştir.²⁶ G90D-Rho, en kapsamlı şekilde incelenen rodopsin mutasyonlarından biridir. G90D-opsin aktivitesinin KDGK'da rodlarda duyarsızlaşma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.²⁷ Sieving ve ark.²⁸ ise bu duyarsızlaşmanın 12 saat karanlık

adaptasyon sonrasında bile geri kazanılamadığını göstermişlerdir.

GNAT1 Geni

Rodlarda bulunan transdusinin alfa alt birimini kodlar ve fototransdüksiyon kaskadında önemli rol oynar. Naeem ve ark.,²⁹ akraba evliliği bulunan Pakistan kökenli bir ailede, OR kalıtlı KDGK tanısı alan dört etkilenmiş bireyde, GNAT1 geninde aminoasit değişikliğine yol açan bir mutasyon tanımlamıştır. Carrigan ve ark.,³⁰ retinal dejenerasyon tanılı 191 İrlandalı hastayı içeren yeni nesil dizileme çalışmasında, yaşam boyu progresyon göstermeyen gece körlüğü ile birlikte ileri yaşta başlayan hafif, lokalize retinitis pigmentosa (RP) bulguları sergileyen 80 yaşındaki bir erkek hastada, GNAT1 geninde bir mutasyon tespit etmişlerdir. Daha önce bildirilen GNAT1 ilişkili KDGK olgularında pigmenter değişiklikler gözlenmediği için, Carrigan ve ark.,³⁰ bu pigmenter dejenerasyonun yaş ilerledikçe gelişebileceğini öne sürmüştür.

SLC24A1 Geni

15. kromozomun uzun kolunun 22.31 bölgesindedir. Rod fototransdüksiyonunda yer alan potasyum bağımlı sodyum/kalsiyum kanallarının alt birimini kodlar. Bu gendeki mutasyon OR formdaki KDGK'ya yol açar (Şekil).³¹

Schubert-Bornschein Tipi KDGK ve Genetik Varyasyonlar

Bijveld ve ark.'ın,³² 39 kKDGK'lı ve 62 ikKDGK'lı olgunun genotiplerini ve klinik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında, hastaların %93'ünde gen mutasyonu tespit edilmiştir. Komplet tipte en sık mutasyona uğrayan gen NYX iken, ikKDGK'da en sık rastlanan gen CACNA1F olarak bildirilmiştir. Fotofobi, ikKDGK'lı hastalarda komplet tiplere göre daha sık gözlenmiştir (%53'e karşılık %21). Renkli görme bozukluğu da benzer şekilde inkomplet tipte daha belirgindir.

TRPM1 Geni

TRPM1 (transient receptor potential member 1) retinadaki ON-bipolar hücrelerde mGluR6 (metabotropik glutamat reseptörü) ile eşleşmiş katyon kanalı olarak tanımlanmıştır. Büyük ailelerin bulunduğu ve akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda OR kalıtım en sık görülen kalıtım biçimidir. Birçok çalışmada TRPM1 gen mutasyonlarının kKDGK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³²⁻³⁵

NYX Geni

Bech-Hansen ve ark.,³³ KDGK'deki genetik defekti aydınlatmak amacıyla konum bazlı klonlama ve aday gen yaklaşımını kullanarak, 481 amino asitten oluşan ve

niktalopin adı verilen bir proteini kodlayan NYX genini tanımlamışlardır. Niktalopin, küçük lösün açısından zengin proteoglikanlar (SLRP) alt ailesine ait bir proteindir. Araştırmacılar, dokuya özgü cDNA'ların PCR ile amplifikasyonu yoluyla NYX geninin yalnızca retina ve böbrek dokularında eksprese olduğunu göstermiştir. Retina içinde ise bu genin ekspresyonunun, fotoreseptör hücreleri, bipolar ve amakrin internöronlar ile gangliyon hücrelerinde gerçekleştiği belirlenmiştir. NYX geni, X kromozomunun kısa kolunun 11.4 bölgesinde yer alır ve X'e bağlı resesif tip kKDGK formunda etkindir. NYX mutasyonları, özellikle "on-bipolar" hücreler ile fotoreseptörler arasındaki sinaptik iletimi etkileyerek karakteristik negatif ERG paternine neden olur.³³

GRM6 Geni

Hashimoto ve ark.,³⁶ GRM6 genini 5q kromozomunda yer aldığını, yaklaşık 17 kb uzunlukta olduğunu, 10 ekzon içerdiğini ve 877 amino asitlik bir proteini kodladığını göstermiştir. Ayrıca, GRM6'nın bir G proteinine bağlı reseptör olduğunu; bir sinyal peptidi, geniş bir hücre dışı bölge ve yedi transmembran segment içerdiğini ortaya koymuşlardır. Daha sonra, GRM6'nın ışıkla aktive olan depolarizasyon için ON bipolar hücreleri tarafından kullanıldığı keşfedilmiştir.³⁷ Pakistan'da yapılan bir çalışmada, iki akraba ailenin gece körlüğü belirtileri olan üyeleri incelendiğinde, fundus görüntülerinde damar daralması veya pigmenter dejenerasyon gibi patolojik bulgular saptanmamış, ancak tüm hastalarda skotopik ERG yanıtı yokken, fotopik koşullarda b-dalgalarında azalma izlenmiştir. Kan örneklerinden elde edilen genomik DNA analizinde, GRM6 geninin tüm kodlayıcı ekzonları ve ekzon-intron sınırları çift yönlü dizilenmiştir. Sekanslama sonucunda bir ailede, yeni bir anlamsız (nonsense) mutasyon diğer ailede ise daha önce bildirilen bir anlam değiştirici (missense) mutasyon tespit edilmiştir. Bu çalışma, GRM6 gen mutasyonlarının OR kalıtıma sahip KDGK fenotipine neden olduğunu doğrulamaktadır.³⁷

GPR179 Geni

GPR179, retinada ON bipolar hücrelerinin düzgün çalışması için gerekli olan bir G proteinine bağlı reseptörü kodlar. GPR179'daki mutasyonlar, rod fotoreseptörlerinden ON-bipolar hücrelere sinyal iletimini engeller ve bu da kKDGK'nın karakteristik bulgusu olan ERG b-dalgasının tamamen kaybolmasına veya ciddi şekilde azalmasına neden olur.³⁸

LRIT3 Geni

LRIT3, retina içindeki ON-bipolar hücrelerinin düzgün çalışabilmesi için önemli olan, lösünden zengin,

immünoglobulin benzeri ve transmembran bölgeleri içeren bir protein kodlar. LRIT3 gen mutasyonu, OR tip kKDGK fenotipine yol açar. Bu durum, ON-bipolar hücrelerin dendrit uçlarındaki mGluR6 sinyal iletim kaskadını bozar ve karanlık adaptasyonu altında b-dalgası genliğinin ciddi şekilde azalması gibi kKDGK'nin karakteristik ERG bulgularına yol açar.³⁹

CACNA1F Geni

X kromozomunun kısa kolunda 11.23 lokasyonunda yer alır ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha 1F$ alt birimini kodlayan ve 48 ekzon içeren bir genidir.²¹ Voltaja bağımlı L-tipi Ca^{2+} kanalları ise fotoreseptör hücrelerin bipolar hücrelerle birleşim noktalarında bulunur.² CACNA1F genindeki ata kökenli varyant olan c.3166dupC (c.3167_3168dupC), Hollanda-Almanya kökenli Mennonit topluluğuna mensup bireylerde bildirilmiştir.⁴⁰ CACNA1F geninde tanımlanan 50'den fazla mutasyon, voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını etkileyerek, kanal fonksiyonunu ya da protein düzeylerini değiştirebilir.^{2,41,42} X'e bağılı KDGK olgularının %55'inde CACNA1F gen mutasyonlarının sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁴³ Çalışmalar CACNA1F genine bağılı ikKDGK'si olan bireylerde sıklıkla nistagmus, fotofobi, gece körlüğü, anormal renk görme, miyopi ve genellikle fundusta yüksek miyopiye özgü değişiklikler (tilte veya soluk optik disk) dışında normal bir görünüm olduğunu ortaya koymaktadır. CACNA1F geninin nadir de olsa, optik sinir atrofi ve morning glory sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²

CABP4 Geni

Kalsiyum bağlayıcı bir protein olan CABP4, altı ekzon içeren CABP4 geni tarafından kodlanır. Retinaya özgü olan CABP4, fotoreseptörlerin bipolar hücrelerle bağlantı kurduğu sinaptik uçlarda yer alır ve burada kritik bir rol oynar. CACNA1F ile CABP4'ün bu sinaptik alanlarda etkileşim halinde olduğu düşünülmektedir.²¹ CABP4 gen mutasyonları, hem CABP4 transkripsiyonunda ve kanal yoğunluğunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.^{44,45}

GNB3 Geni

GNB3 geni tarafından kodlanan G-protein heterotrimerinin $\beta 3$ alt biriminin ($G\beta 3$), ON bipolar hücre sinyalleşmesini ve koni transdüsün fonksiyonunu düzenlediği bilinmektedir.⁴⁶ GNB3 genindeki mutasyonlar, değişken ON bipolar disfonksiyonu ile azalmış koni duyarlılığının birlikte görüldüğü, kendine özgü bir diğer KDGK fenotipine yol açmaktadır.

Bu alt birimdeki işlev bozukluğu olan kişilerde ERG rod yanıtı azalmış ya da saptanamaz düzeydedir. Buna göre görülen KDGK inkomplet ya da komplet formda karşımıza çıkabilir.⁴⁷

GUCY2D Geni

17. kromozomda yer alır ve dış segment plazma membranındaki cGMP'ye bağılı iyon kanallarının açılmasını sağlayarak, ışık maruziyetinden sonra gözün karanlığa adaptasyonunu mümkün kılan kimyasal bir reaksiyonda görev alan guanilat siklaz 2D enzimini kodlar. Karanlık ortama dönüşle birlikte PDE6 inaktive olur ve cGMP-bağımlı kanallar aracılığıyla Ca^{2+} girişi yeniden başlar. Bu süreç, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun karanlık adaptasyon seviyesine dönmesini sağlar.⁴⁸ GUCY2D mutasyonları daha önce OR Leber konjenital amorozisi ve OD kon-rod distrofisi ile ilişkilendirilmişken, bazı resesif mutasyonların KDGK'ye neden olabileceği bildirilmiştir. Bu durum, bazı bireylerde hafif seyirli RP'ye ilerleyebilir.⁴⁹ Hayashi ve ark.⁵⁰ 2019 yılında, dominant GNAT1 mutasyonunun, resesif ABCA4 mutasyonlarıyla birlikte bulunduğu, GNAT1 mutasyonuna bağılı KDGK özellikleri ve ABCA4 mutasyonlarına bağılı OD kon-rod distrofisi özelliklerini taşıyan ikili bir fenotipe yol açabileceği gösterilmiştir.

Yakın Geçmişte Keşfedilen Genler ve Varyantlar

RIMS 2 Geni

Son yıllarda KDGK ile ilişkilendirilen genler arasında yer alan RIMS2 geni, 2020 yılında Mechaussier ve ark.⁴⁷ tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar, RIMS2 geninde gözlenen bialelik işlev kaybının; nörogelişimsel ve pankreatik tutulumu da içeren sendromik bir kon-rod sinaptik bozukluk ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu da, RIMS2 geninin beyin, pankreas ve fotoreseptörlerde sinaptik membran ekzositozunun düzenlenmesindeki rolünü desteklemektedir. Farelerde RIMS2 geninin tamamen yokluğunun, ikKDGK ile uyumlu bulgulara, davranışsal anormalliklere ve insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir.⁴⁷

VSX2 Geni

VSX2 (Visual System Homeobox 2; önceki adıyla HOX10/CHX10) genindeki resesif mutasyonlar; izole mikrofthalmi/anoftalmi, kolobomlu mikrofthalmi, kataraktlı mikrofthalmi ve iris anomalileri gibi fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. VSX2, 5 ekzonlu bir gen olup kromozom 14q24.3'te yer alır. Embriyonik ve fetal göz gelişimi sırasında retina progenitor hücrelerinde bol miktarda gösterilmiştir. Ancak bu durum geçicidir; erişkin retina dokusunda protein yalnızca bipolar hücre çekirdeklerinde bulunur.²²

Smirnov ve ark.,²² KDGK'lı 2 aileden, 3 hastayı inceledikleri çalışmada, VSX2'nin iki farklı varyantını tespit etmişlerdir. Bu hastalarda mikrofthalmi görülmemiş, ancak lens subluksasyonu ve katarakt gözlenmiştir. ERG bulguları,

hem rod hem de koni hücrelerinin fototransdüksiyon sonrasındaki iletiminde genel bir bozukluğa işaret etmektedir. Bu hastalarda, kKDGK ve ikKDGK'dan farklı olarak rod ve koni hücrelerine ait ON- ve OFF-bipolar hücre yanıtları da yoktur. Bu nedenle, tanımlanan durumun “pan-bipolar hücre disfonksiyonu” olarak adlandırılması önerilmektedir. Ayrıca, VSX2, RHO, kon opsin kontrol bölgesi ve SAG (S-antijen – rod arrestini) gibi fotoreseptör genlerinin ekspresyonunu baskılayarak, bipolar hücre öncüllerinde fotoreseptör gelişimini engellediği gösterilmiştir. VSX2 mutasyonları, mikroftalmi ve lens anomalileri gibi oküler bozukluklarla birlikte ya da bu bulgular olmaksızın, komplet ve inkomplet KDGK tipleri arasında yer alan özgün retinal fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

FA ve Genetik Varyasyonlar

FA, büyük oranda OR kalıtım göstermektedir. Ancak literatürde nadir olmakla birlikte OD veya psödodominant kalıtım gösteren ailelerde de tanımlanmıştır.⁵¹

RDH5 Geni

FA'nın genetik temelinde en sık sorumlu tutulan gen 11-cis retinol dehidrogenaz 5 (RDH5) genidir.^{52,53} RDH5 geni, insan genomunda 12q13–q14 bölgesinde lokalizedir ve toplamda 1269 baz çifti uzunluğundadır. Beş ekzon içerir; bunların dört tanesi kodlayıcı niteliktedir. Bu gen tarafından kodlanan protein, 318 amino asitten oluşan ve kısa zincirli dehidrogenazlar/redüktazlar (SDR) süper ailesine ait bir enzimdir.⁵⁴ Bu protein ailesi, steroidler, yağ asitleri, karbonhidratlar, amino asitler ve aromatik bileşiklerin metabolizmasını katalize eden, en az 57 farklı ve iyi karakterize edilmiş enzim içermektedir.^{55,56} Her ne kadar bu büyük protein ailesinin üyeleri arasında amino asit dizilim benzerliği yalnızca %15-30 seviyelerinde olsa da, tüm SDR enzimlerinde iki korunan bölge bulunur:

Gly-X-X-X-Gly-X-Gly*motifi: NAD(P)H kofaktör bağlanma bölgesinde yer alır,

Tyr-X-X-X-Lys motifi: Enzimin aktif bölgesinde yer alan konservatif tirozin kalıntısını içerir.

Klasik SDR enzimleri gibi, RDH5 proteini de bu iki korunan yapıyı taşır: Gly-Cys-Asp-Ser-Gly-Phe-Gly dizilimi (35-41. amino asitler arasında) ve Tyr-Cys-Val-Ser-Lys dizilimi (175-179. amino asitler arasında).^{55,57,58}

RDH5 proteini; N-terminal bölgesi (1-18 aa) zar içinde, ektodomai (19-288 aa) endoplazmik retikulum lümeninde ve aktif bölgeyi içerecek şekilde, C-terminal membran geçişi

bölgesi (289-310 aa) zar yapısında, sitozolik kuyruğu (311-318 aa) ise retinal pigment epitel (RPE) hücresinin sitozol tarafında olacak şekilde membrana lokalizedir.^{58,59} Bu yapısal bölünme, görsel siklusun hücre içi bölmelerde organize edilen kompleks bir süreç olduğunu göstermektedir. RDH5, özellikle RPE hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunda eksprese edilir ve 11-cis retinalin sentezindeki son basamağını katalizleyerek, görsel pigmentlerin kromoforu olan 11-cis retinaldehitin biyosentezini sağlar.⁶⁰ Katagiri ve ark.⁶¹ tarafından yapılan kohort çalışmasında, RDH5 mutasyonu taşıyan 25 Japon hastanın %73,9'unda kon disfonksiyonu, %48'inde maküler tutulum ve %8'inde yaygın maküler bozulma ve azalmış görme keskinliği tanımlanmıştır. Buna paralel olarak, Pras ve ark.⁶² da kon disfonksiyonunun FA hastalarının %30'undan fazlasında görülebileceğini bildirmiştir. Lidén ve ark.,⁶³ bu progresif kon patolojisinin RDH5 geninde oluşan mutasyonlara bağlı olarak RPE fonksiyon bozukluğu nedeniyle gelişebileceğini veya 11-cis retinal tedarikindeki azalmanın kon hücreleri üzerindeki doğrudan etkisiyle ortaya çıkabileceğini ileri sürmüştür.

RLBP1 Geni

RLBP1 proteini, RPE ve nöroretinanın müller hücrelerinde eksprese edilir ve burada 11-cis retinol ile 11-cis retinaldehit taşıyıcı görevi görür.⁶⁴ Günümüze kadar, FA hastalarında bildirilen RLBP1 gen mutasyonları oldukça sınırlıdır.^{65,66} Katsanis ve ark.,⁶⁵ akraba evliliği olan Suudi Arabistan kökenli bir ailede, genç bireylerde FA fenotipine, yaşlı bireylerde ise retinitis punctata albescens bulgularına yol açan RLBP1 geninde p.Arg150Gln mutasyonu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada Pakistan kökenli iki farklı akraba evliliği olan ailede, p.Arg156* ve p.Gly116Arg olmak üzere iki homozigot RLBP1 gen mutasyonu tanımlanmıştır.⁶⁶

RPE65 Geni

Görsel döngünün izomerazı olarak görev yapan RPE65 proteini ise, all-trans retinil esterinin 11-cis retinole dönüşümünü katalizlemektedir.⁶⁷ Schatz ve ark.⁶⁸ FA tanılı bir hastada, IVS+5G>A ve c.344 T>C mutasyonlarını içeren bileşik heterozigot bir RPE65 mutasyonu tanımlanmıştır.

LRAT Geni

Lesitin retinol asiltransferaz genidir. RPE içerisinde, görme döngüsü sırasında rodopsinin yeniden sentezi, bir dizi enzimatik reaksiyonla sağlanır. Bu süreçte RDH5, RPE65 ve LRAT tarafından kodlanan proteinler, all-trans-retinolün 11-cis-retinale dönüşümünün her bir basamağını düzenler (Şekil). RLBP1 tarafından kodlanan hücre içi retinaldehit bağlayıcı protein (CRALBP) ise bu retinoidlerin

bağlanması, taşınması ve stabilize edilmesinden sorumludur. Bu görme döngüsü enzimlerindeki defektler, rodopsin rejenerasyonunun bozulmasına ve fotoreseptörlerin ışığa duyarısızlaşmasının uzamasına neden olarak FA'da görülen gece körlüğü semptomlarını ortaya çıkarır.⁶⁹ LRAT mutasyonları, Leber konjenital amarois, retinitis punktata albescens ve RP gibi birden fazla fenotipik tablo ile ilişkilendirilmiştir. Tan ve ark.⁶⁹ FA tanılı bir hastada LRAT geninde daha önce bildirilmemiş iki yeni biallelik mutasyonu c.197G>A (p.Gly66Glu) ve c.557A>C (p.Lys186Thr) ortaya koymuştur. Bu mutasyonların FA ile ilişkisi literatürde ilk kez rapor edilmiştir. Elde edilen bulgular, FA'nin genetik temeline dair bilgilerimize katkı sağlamakta ve bu hastalığın tanı ve yönetiminde genetik testlerin önemini vurgulamaktadır.

Oguchi Hastalığı ve Genetik Varyasyonlar

SAG Geni

2q37 kromozom bölgesinde yer alan SAG geni, arrestin adlı proteini kodlar ve bu gendeki mutasyonlar tip 1 Oguchi hastalığına neden olur.⁵

SAG genindeki homozigot delesyon mutasyonu (1147delA) Japon bireylerin çoğunda bildirilmiştir.^{50,70-72} Xiao Liu ve ark.,⁷³ SAG geninin 17 farklı patojenik mutasyonunu göstermiştir. 17 farklı patojenik mutasyon 8 missense, 4 nonsense ve 5 çerçeve kayması değişikliğini içermektedir. Ayrıca, SAG geninde c.181+1G>A şeklinde yeni bir homozigot eklemeye ilişkili splice (birleşim) bölgesi mutasyonu tanımlanmıştır.⁷³ Zhen Deng ve ark.,⁷⁴ Çinli bir kadın hastada Oguchi hastalığına neden olan yeni heterozigot SAG mutasyonları (c.72_75+15delATCGGTGAGTGGTGCACAA ve c.376-2A>C) tespit etmiştir. Bu hasta, iki farklı mutant geni anne ve babasından almıştır. SAG geninin 2. ekzonundaki yeni nonsense mutasyon (p.S25X) amino asit zincirinin kırılmasına ve proteinin kodlanamamasına neden olarak S-antijenin fonksiyonunu bozar. SAG geninin 6. ekzonundaki c.376-2A>C splice mutasyonu ise genin normal olgun mRNA'ya dönüşmesini etkileyerek SAG fonksiyonunu sekteye uğratar.

GRK1 Geni

3q34 kromozom bölgesinde bulunan GRK1 geni, rodopsin kinaz adlı enzimi kodlar ve bu gendeki mutasyonlar ise tip 2 Oguchi hastalığına yol açar. Rodopsin kinaz, karanlığa adaptasyon sürecinde fototransdüksiyon döngüsünü durdurmak amacıyla rodopsinin inaktivasyonunda önemli rol oynayan proteindir.⁵

GRK1 proteini üç temel yapısal alandan oluşur:

- **N-terminal düzenleyici alan:** G-protein sinyalleme homolog RH içeren bu alan, rodopsin ile etkileşimi kolaylaştırır.^{75,76}
- **Merkezi kinaz alanı:** Enzimin fosforilasyon işlevinden sorumlu katalitik merkezdir.
- **C-terminal alan:** Prenilasyon için gerekli olan CaaX motifi içerir; bu motif, GRK1'in membran afinitesi, hücre içi yerleşimi ve bölmelendirilmesinde önemli rol oynar.^{77,78}

Fizyolojik koşullarda GRK1, metarodopsin II'yi fosforile ederek transdusinin bağlanmasını engeller; böylece fototransdüksiyon sinyal yolunun sonlandırılmasını sağlar (Şekil).^{79,80} Bu fosforilasyon, SAG proteininin fosforile rodopsine bağlanmasına olanak tanır ve sinyalin aşağı akış iletimini durdurur. GRK1'in bu aktivitesi, fotoreseptör membranındaki kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak, recoverin proteini aracılığıyla negatif geri besleme mekanizmasıyla düzenlenir.^{81,82} Her ne kadar GRK1 fototransdüksiyonun başlatılması için mutlak gerekli olmasa da, yokluğu durumunda yanıtın iyileşmesi ciddi şekilde gecikir.⁸³ Bu durum, fotoreseptörlerin hem transdusine bağımlı hem de bağımsız yollarla ışık kaynaklı hasara karşı daha savunmasız hale gelmesine neden olur.^{84,85} GRK1 geninde tanımlanan nonsense mutasyonlar, proteinin tamamen işlevsiz hale gelmesine neden olmadan spesifik fonksiyonel bozulmalara yol açabilmeleri bakımından moleküler patogeneze açısından önemli bir araştırma alanıdır. Bu tür mutasyonlar, GRK1'in üç boyutlu yapısını büyük ölçüde koruyarak yalnızca belirli fonksiyonel alanları etkileyebilir. Nonsense mutasyonlara bağlı olarak oluşan erken durdurma kodonları, sıklıkla nonsense-mediated decay (NMD) mekanizması yoluyla mRNA'nın parçalanmasına neden olur. Bu durum, zaten fonksiyonel bozulma yaratan mutasyonun etkisini, GRK1 protein seviyelerinde ek bir azalma ile daha da ağırlaştırır.⁸⁶

Şu ana kadar bildirilen, GRK1 genine ait 12 nonsense mutasyonunun neredeyse tamamı, enzimin katalitik aktivitesinden sorumlu olan kinaz bölgesinde yer almakta olup, bu bölgedeki bozulmaların doğrudan katalitik işlev kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Örneğin, V380D mutasyonu, CO7 hücrelerinde test edilmiş ve katalitik aktivitesinin tamamen kaybolduğu gösterilmiştir.⁷⁶

RH alanında tanımlanan tek mutasyon olan Leu157Pro (L157P) ise, prolin kaynaklı konformasyonel değişiklik nedeniyle rodopsin ile etkileşimi sekteye uğratarak GRK1 aktivasyonunu olumsuz etkilemektedir.⁷⁶

Bilinen missens mutasyonları; L157P, G199R, L208P, R316S, R332W, E362K, A377P, V380F, V380D, P391H, R438C, L463P' dir.⁸⁷

Literatürde adı geçen birdiğergenise GRK7'dir. İnsanlarda kon iyileşmesi GRK7 tarafından sağlanabilmektedir; bu da GRK1 yokluğunda kon işlevinin kısmen korunabildiğini gösterir. Yine de, GRK1 mutasyonlarının GRK7'nin işlevini bozabileceği veya tip II Oguchi hastalığında rod dejenerasyonunun kon işlevini dolaylı yoldan etkileyebileceği düşünülmektedir. Zebrafish modellerinde yapılan çalışmalar da GRK7'nin baskılanmasının, kon hücre yanıtlarının iyileşmesini ciddi ölçüde bozduğunu ve karanlık adaptasyon sürecini olumsuz etkilediğini göstermiştir.⁸⁸

GRK1 mutasyonlarından biri olan Pro391His taşıyan iki Japon kardeşle kon işlevinin de bozulduğu bildirilmiştir.⁸⁹ Hastalığın etnik kökenle ilişkili genetik dağılım gösterdiği öne sürülmektedir. SAG mutasyonları büyük oranda Japon bireylerde rapor edilirken, GRK1 mutasyonları daha çok Avrupa ve Güney Asya kökenli bireylerde tanımlanmıştır.^{11,90,91}

Oguchi hastalığının her iki alt tipi, geleneksel olarak durağan seyirli retinal distrofiler arasında yer alsa da bu sınıflandırma yeniden gözden geçirilmektedir. Bunun nedeni, SAG ve GRK1 gen mutasyonlarının ilerleyici özellik gösteren RP ile de ilişkilendirilmiş olmasıdır.^{92,93}

Tedaviye Yönelik Genetik Gelişmeler

Gen tedavileri, bozuk genlerin yerini sağlıklı genlerle değiştirme (gen yer değiştirme) ya da gen düzenleme yoluyla genetik hataları düzeltmeye dayanır.

Gen yer değiştirme (gen replacement) tedavisi, bozuk genlerin yerine sağlıklı genleri retinadaki hücrelere taşımak için adeno-asosiy virüs (AAV) gibi vektörlerin kullanılmasını içerir. Oftalmolojideki ilk gen tedavisi RPE65 gen mutasyonunda, AAV ile normal RPE65 gen uygulamasını içeren, Leberin konjenital amorozis tedavisinde FDA onayı alan Luxturna® (voretigene neparvovec)'dir.⁹⁴

Gen düzenleme (gene editing), mutasyona uğramış genleri doğrudan onarmak için CRISPR/Cas9 gibi gen düzenleme teknolojilerini kullanır. Ancak bu yöntem, diğer kalıtsal retina hastalıkları için kullanılmış olsa da KD GK tedavisinde henüz kullanılmamıştır.

Gen regülasyonu ise RNA girişimi (RNA interference) veya diğer yöntemlerle mutasyona uğramış genlerin

ekspresyonunun düzenlenmesini hedefler. KD GK ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etkili gen tedavisinin retinaya güvenli bir şekilde ulaşması için, intravitreal (IV) ya da subretinal (SR) enjeksiyon uygulanabilir. IV Enjeksiyonda, vitreus sıvısının seyreltici etkisi, internal limitan membranın bariyer etkisi ve difüzyon mesafesi gibi etkenlerden dolayı, tedavi etkinliği azalabilmektedir. SR enjeksiyon, daha az hacimli ilaçla daha çok etki elde etmesi, IV enjeksiyona göre immün yanıtın daha az olması ve ilacın doğrudan subretinal boşluğa verilmesi nedenleriyle, daha çok tercih edilmektedir. Ancak SR tedavinin de, retina dekolmanı riskinin olması ve cerrahın deneyiminin daha fazla önem arz etmesi gibi dezavantajları mevcuttur.⁹⁵

AAV tabanlı gen tedavisi, KD GK bulunan hayvan modellerinde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. LRIT3 mutasyonlarına sahip köpek ve fare modellerinde, ON-bipolar hücreleri hedefleyen subretinal enjeksiyon yöntemi ile uygulanan AAV aracılı gen aktarımının; gece görüşü ve retinal sinyalleşmede belirgin ve bir yıla kadar kalıcı iyileşme olduğu gösterilmiştir.³⁹

KD GK için gen tedavisinin hayvan modellerinde etkinliği gösterilmiş olsa da bu bulguların insan hastalara aktarılmasında bazı zorluklar devam etmektedir. Ambliyopinin gen tedavilerinde kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendiriliyor olması nedeniyle, ambliopi için en uygun tedavi penceresi içinde yer alan daha genç hastalarda gen tedavisinin etkisini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁴

Sonuç

KD GK, klinik, genetik ve elektrofizyolojik açıdan heterojen bir hastalık grubudur. Doğuştan itibaren var olan ve ilerleyici özellik göstermeyen bu retinal bozukluk, her ne kadar nadir görülse de erken tanı ve uygun yönlendirme açısından önemli bir klinik farkındalık gerektirir. Gelecekte, KD GK'nın altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve yeni genetik varyantların tanımlanmasıyla birlikte, gen düzenleme teknolojilerindeki ilerlemeler gelecekte daha hassas ve kalıcı genetik müdahalelere olanak tanıyabilir. Multidisipliner yaklaşımları içeren geniş kapsamlı klinik çalışmalar, hastalığın daha iyi anlaşılması ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından kritik rol oynamaktadır. Progresyon göstermeyen yapısı sayesinde bu hastalık genetik temelli tedavilere uygun ve umut verici bir aday haline gelebilir.

Kaynaklar

- William A, Kohl S, Zeitz C, et al. Macular sensitivity in patients with congenital stationary night-blindness. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(10):1507-1510. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313072
- Durajczyk M, Lubinski W. Congenital stationary night blindness (CSNB)-case reports and review of current knowledge. *J. Clin. Med*. 2025;14:1238. doi:10.3390/jcm14041238
- Cunier F. Histoire d'une héméralogie héréditaire depuis II siècles dans une famille de la commune de Vendernian, près Montpellier. *Ann. Soc. Méd. Gand*. 1838;4:383-395.
- Kim AH, Liu PK, Chang YH, et al. Congenital stationary night blindness: clinical and genetic features. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14965. doi:10.3390/ijms232314965
- Zeitz C, Robson AG, Audo I. Congenital stationary night blindness: an analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2015;45:58-110. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.09.001
- AlTalibshi A, Zelinger L, Zeitz C, et al. TRPM1 Mutations are the most common cause of autosomal recessive congenital stationary night blindness (CSNB) in the Palestinian and Israeli Populations. *Sci Rep*. 2019;9(1):12047. doi:10.1038/s41598-019-46811-7
- Hove MN, Kilic-Biyik KZ, Trotter A, et al. Clinical characteristics, mutation spectrum, and prevalence of åland eye disease/incomplete congenital stationary night blindness in Denmark. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(15):6861-6869. doi:10.1167/iovs.16-19445
- Bai D, Guo R, Huang D, Ji J, Liu W. Compound heterozygous mutations in GRM6 causing complete Schubert-Bornschein type congenital stationary night blindness. *Heliyon*. 2024;10(5):e27039. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e27039
- Riggs LA. Electroretinography in cases of night blindness. *Am J Ophthalmol*. 1954;38(1:2):70-78. doi:10.1016/0002-9394(54)90011-2
- Schubert G, Bornschein H. Analysis of the human electroretinogram. *Ophthalmologica*. 1952;123(6):396-413. doi.org/10.1159/000301211
- Sergouniotis PI, Sohn EH, Li Z, et al. Phenotypic variability in RDH5 retinopathy (fundus albipunctatus). *Ophthalmology*. 2011;118(8):1661-1670. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.031
- Wakabayashi K, Sakai-Wakabayashi Y, Ishigami C, Mizuo-Nakamura phenomenon in X-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;26:101529. doi:10.1016/j.ajoc.2022.101529
- Takkar B, Soni D, Pillay G. Oguchi disease: the chameleon in the retina. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(2):139. doi:10.1016/j.oret.2018.10.009
- Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, Harris E, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the gene encoding 11-cis retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus albipunctatus. *Nat Genet*. 1999;22(2):188-191. doi:10.1038/9707
- Wang NK, Chuang LH, Lai CC, et al. Multimodal fundus imaging in fundus albipunctatus with RDH5 mutation: a newly identified compound heterozygous mutation and review of the literature. *Doc Ophthalmol*. 2012;125(1):51-62. doi:10.1007/s10633-012-9336-z
- Niwa Y, Kondo M, Ueno S, Nakamura M, Terasaki H, Miyake Y. Cone and rod dysfunction in fundus albipunctatus with RDH5 mutation: an electrophysiological study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1480-1485. doi:10.1167/iovs.04-0638
- Nakamura M, Skalet J, Miyake Y. RDH5 gene mutations and electroretinogram in fundus albipunctatus with or without macular dystrophy: RDH5 mutations and ERG in fundus albipunctatus. *Doc Ophthalmol*. 2003;107(1):3-11. doi:10.1023/a:1024498826904
- Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet*. 2013;14(6):415-426. doi:10.1038/nrg3493
- Scanga HL, Liasis A, Pihlblad MS, Nischal KK. NYX-related congenital stationary night blindness in two siblings due to probable maternal germline mosaicism. *Ophthalmic Genet*. 2021;42(5):588-592. doi:10.1080/13816810.2021.1941129
- Stöhr H, Weber BHF. Genetics and diagnostics of inherited retinal diseases in the era of whole genome sequencing. *Med Genet*. 2025;37(1):3-10. doi:10.1515/medgen-2024-2049
- Almutairi F, Almeshari N, Ahmad K, Magliyah MS, Schatz P. Congenital stationary night blindness: an update and review of the disease spectrum in Saudi Arabia. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(6):581-591. doi:10.1111/aos.14693
- Smirnov VM, Robert MP, Condroyer C, et al. Association of missense variants in VSX2 with a peculiar form of congenital stationary night blindness affecting all bipolar cells. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(12):1163-1173. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.4146
- Cote RH. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res*. 2004;16(Suppl 1):S28-S33. doi:10.1038/sj.ijir.3901212
- Keeler CE. The geotropic reaction of rodless mice in light and in darkness. *J Gen Physiol*. 1928;11(4):361-368. doi:10.1085/jgp.11.4.361
- Gal A, Orth U, Baehr W, Schwinger E, Rosenberg T. Heterozygous missense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene in autosomal dominant stationary night blindness. *Nat Genet*. 1994;7(4):551. doi:10.1038/ng0894-551a
- Athanasiou D, Aguila M, Bellingham J, et al. The molecular and cellular basis of rhodopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:1-23. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.10.002
- Chai Z, Ye Y, Silverman D, et al. Dark continuous noise from mutant G90D-rhodopsin predominantly underlies congenital stationary night blindness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121(21):e2404763121. doi:10.1073/pnas.2404763121
- Sieving PA, Richards JE, Naarendorp F, Bingham EL, Scott K, Alpern M. Dark-light: model for night blindness from the human rhodopsin Gly-90-->Asp mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(3):880-884. doi:10.1073/pnas.92.3.880
29. Naem MA, Chavali VR, Ali S, et al. GNAT1 associated with autosomal recessive congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1353-1361. doi:10.1167/iovs.11-8026
- Carrigan M, Duignan E, Humphries P, Palfi A, Kenna PF, Farrar GJ. A novel homozygous truncating GNAT1 mutation implicated in retinal degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(4):495-500. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306939
- Riazuddin SA, Shahzadi A, Zeitz C, et al. A mutation in SLC24A1 implicated in autosomal-recessive congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet*. 2010;87(4):523-531.
- Bijveld MM, Florijn RJ, Bergen AA, et al. Genotype and phenotype of 101 dutch patients with congenital stationary night blindness. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2072-2081. doi:10.1016/j.ophtha.2013.03.002
- Bech-Hansen NT, Naylor MJ, Maybaum TA, et al. Mutations in NYX, encoding the leucine-rich proteoglycan nyctalopin, cause X-linked complete congenital stationary night blindness. *Nat Genet*. 2000;26(3):319-323. doi:10.1038/81619
- Al-Hujaili H, Taskintuna I, Neuhaus C, Bergmann C, Schatz P. Long-term follow-up of retinal function and structure in TRPM1-associated complete congenital stationary night blindness. *Mol Vis*. 2019;25:851-858.

35. Audo I, Kohl S, Leroy BP, et al. TRPM1 is mutated in patients with autosomal-recessive complete congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet.* 2009;85(5):720-729. doi:10.1016/j.ajhg.2009.10.013
36. Hashimoto T, Inazawa J, Okamoto N, et al. The whole nucleotide sequence and chromosomal localization of the gene for human metabotropic glutamate receptor subtype 6. *Eur J Neurosci.* 1997;9(6):1226-1235. doi:10.1111/j.1460-9568.1997.tb01477.x
37. Naeem MA, Gottsch AD, Ullah I, et al. Mutations in GRM6 identified in consanguineous Pakistani families with congenital stationary night blindness. *Mol Vis.* 2015;21:1261-1271.
38. Orhan E, Neuillé M, de Sousa Dias M, et al. A new mouse model for complete congenital stationary night blindness due to Gpr179 deficiency. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4424. doi:10.3390/ijms22094424
39. Miyadera K, Santana E, Roszak K, et al. Targeting ON-bipolar cells by AAV gene therapy stably reverses LRIT3-congenital stationary night blindness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(13):e2117038119. doi:10.1073/pnas.2117038119
40. Boycott KM, Pearce WG, Bech-Hansen NT. Clinical variability among patients with incomplete X-linked congenital stationary night blindness and a founder mutation in CACNA1F. *Can J Ophthalmol.* 2000;35(4):204-213. doi:10.1016/s0008-4182(00)80031-9
41. Hoda JC, Zaghetto F, Koschak A, Striessnig J. Congenital stationary night blindness type 2 mutations S229P, G369D, L1068P, and W1440X alter channel gating or functional expression of Ca(v)1.4 L-type Ca²⁺ channels. *J Neurosci.* 2005;25(1):252-259. doi:10.1523/JNEUROSCI.3054-04.2005
42. Stockner T, Koschak A. What can naturally occurring mutations tell us about Ca(v)1.x channel function? *Biochim Biophys Acta.* 2013;1828(7):1598-1607. doi:10.1016/j.bbame.2012.11.026
43. Tsang SH, Sharma T. Congenital Stationary Night Blindness. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:61-64. doi:10.1007/978-3-319-95046-4_13
44. Zeitz C, Kloeckener-Gruissem B, Forster U, et al. Mutations in CABP4, the gene encoding the Ca²⁺-binding protein 4, cause autosomal recessive night blindness. *Am J Hum Genet.* 2006;79(4):657-667. doi:10.1086/508067
45. Shaltiel L, Paparizos C, Fenske S, et al. Complex regulation of voltage-dependent activation and inactivation properties of retinal voltage-gated Cav1.4 L-type Ca²⁺ channels by Ca²⁺-binding protein 4 (CaBP4). *J Biol Chem.* 2012;287(43):36312-36321. doi:10.1074/jbc.M112.392811
46. Vincent A, Audo I, Tavares E, et al. Biallelic Mutations in GNB3 Cause a Unique Form of Autosomal-Recessive Congenital Stationary Night Blindness. *Am J Hum Genet.* 2016;98(5):1011-1019. doi:10.1016/j.ajhg.2016.03.021
47. Mechaussier S, Almoallem B, Zeitz C, et al. Loss of function of RIMS2 causes a syndromic congenital cone-rod synaptic disease with neurodevelopmental and pancreatic involvement. *Am J Hum Genet.* 2020;107(3):580. doi:10.1016/j.ajhg.2020.08.004
48. Sato S, Peshenko IV, Olshevskaya EV, Kefalov VJ, Dizhoor AM. GUCY2D cone-rod dystrophy-6 is a "phototransduction disease" triggered by abnormal calcium feedback on retinal membrane guanylyl cyclase 1. *J Neurosci.* 2018;38(12):2990-3000. doi:10.1523/JNEUROSCI.2985-17.2018
49. Stunkel ML, Brodie SE, Cideciyan AV, et al. Expanded retinal disease spectrum associated with autosomal recessive mutations in GUCY2D. *Am J Ophthalmol.* 2018;190:58-68. doi:10.1016/j.ajo.2018.03.021
50. Hayashi T, Hosono K, Kurata K, et al. Coexistence of GNAT1 and ABCA4 variants associated with Nougaret-type congenital stationary night blindness and childhood-onset cone-rod dystrophy. *Doc Ophthalmol.* 2020;140(2):147-157. doi:10.1007/s10633-019-09727-1
51. Kranias G, Augsburg JJ, Raymond LA. Resolution of night blindness in fundus albipunctatus. *Ann Ophthalmol.* 1981;13(7):871-874.
52. Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, Harris E, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the gene encoding 11-cis retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus albipunctatus. *Nat Genet.* 1999;22(2):188-191. doi:10.1038/9707
53. Gonzalez-Fernandez F, Kurz D, Bao Y, et al. 11-cis retinol dehydrogenase mutations as a major cause of the congenital night-blindness disorder known as fundus albipunctatus. *Mol Vis.* 1999;5:41.
54. Simon A, Lagercrantz J, Bajalica-Lagercrantz S, Eriksson U. Primary structure of human 11-cis retinol dehydrogenase and organization and chromosomal localization of the corresponding gene. *Genomics.* 1996;36(3):424-430. doi:10.1006/geno.1996.0487
55. Jörnvall H, Persson B, Krook M, et al. Short-chain dehydrogenases/reductases (SDR). *Biochemistry.* 1995;34(18):6003-6013. doi:10.1021/bi00018a001
56. Marchler-Bauer A, Derbyshire MK, Gonzales NR, et al. CDD: NCBI's conserved domain database. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D222-D226. doi:10.1093/nar/gku1221
57. Persson B, Krook M, Jörnvall H. Characteristics of short-chain alcohol dehydrogenases and related enzymes. *Eur J Biochem.* 1991;200(2):537-543. doi:10.1111/j.1432-1033.1991.tb16215.x
58. Simon A, Romert A, Gustafson AL, McCaffery JM, Eriksson U. Intracellular localization and membrane topology of 11-cis retinol dehydrogenase in the retinal pigment epithelium suggest a compartmentalized synthesis of 11-cis retinaldehyde. *J Cell Sci.* 1999;112(Pt 4):549-558. doi:10.1242/jcs.112.4.549
59. Ajmal M, Khan MI, Neveling K, et al. Novel mutations in RDH5 cause fundus albipunctatus in two consanguineous Pakistani families. *Mol Vis.* 2012;18:1558-1571.
60. Simon A, Hellman U, Wernstedt C, Eriksson U. The retinal pigment epithelial-specific 11-cis retinol dehydrogenase belongs to the family of short chain alcohol dehydrogenases. *J Biol Chem.* 1995;270(3):1107-1112.
61. Katagiri S, Hayashi T, Nakamura M, et al. RDH5-related fundus albipunctatus in a large Japanese cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(3):53. doi:10.1167/iovs.61.3.53
62. Pras E, Pras E, Reznik-Wolf H, et al. Fundus albipunctatus: novel mutations and phenotypic description of Israeli patients. *Mol Vis.* 2012;18:1712-1718.
63. Lidén M, Romert A, Tryggvason K, Persson B, Eriksson U. Biochemical defects in 11-cis-retinol dehydrogenase mutants associated with fundus albipunctatus. *J Biol Chem.* 2001;276(52):49251-49257. doi:10.1074/jbc.M107337200
64. Sparkes RS, Heinzmann C, Goldflam S, et al. Assignment of the gene (RLBP1) for cellular retinaldehyde-binding protein (CRLBP) to human chromosome 15q26 and mouse chromosome 7. *Genomics.* 1992;12(1):58-62. doi:10.1016/0888-7543(92)90406-i
65. Katsanis N, Shroyer NF, Lewis RA, et al. Fundus albipunctatus and retinitis punctata albescens in a pedigree with an R150Q mutation in RLBP1. *Clin Genet.* 2001;59(6):424-429. doi:10.1034/j.1399-0004.2001.590607.x
66. Naz S, Ali S, Riazuddin SA, et al. Mutations in RLBP1 associated with fundus albipunctatus in consanguineous Pakistani families. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(7):1019-1024. doi:10.1136/bjo.2010.189076
67. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. RPE65 is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(35):12413-12418. doi:10.1073/pnas.0503460102
68. Schatz P, Preising M, Lorenz B, Sander B, Larsen M, Rosenberg T. Fundus albipunctatus associated with compound heterozygous mutations in RPE65. *Ophthalmology.* 2011;118(5):888-894. doi:10.1016/j.optha.2010.09.005
69. Tan WD, Odom JV, Leys M. Fundus albipunctatus associated with biallelic LRAT gene mutation: a case report with long-term follow-up. *J Clin Med.* 2023;12(22):6960. doi:10.3390/jcm12226960

70. Tafik CA, Elbagoury NM, Khater NI, Essawi ML. Mutation analysis reveals novel and known mutations in SAG gene in first two Egyptian families with Oguchi disease. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):217. doi:10.1186/s12886-022-02444-5
71. Nakazawa M, Wada Y, Fuchs S, Gal A, Tamai M. Oguchi disease: phenotypic characteristics of patients with the frequent 1147delA mutation in the arrestin gene. *Retina.* 1997;17(1):17-22. doi:10.1097/00006982-199701000-00004
72. Yamada T, Matsumoto M, Kadoi C, Nagaki Y, Hayasaka Y, Hayasaka S. 1147 del A mutation in the arrestin gene in Japanese patients with Oguchi disease. *Ophthalmic Genet.* 1999;20(2):117-120. doi:10.1076/opge.20.2.117.2293
73. Liu X, Gao L, Wang G, et al. Oguchi disease caused by a homozygous novel SAG splicing alteration associated with the multiple evanescent white dot syndrome: a 15-month follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2020;141(3):217-226. doi:10.1007/s10633-020-09766-z
74. Deng Z, Fan F, Tang D, Wu Y, Shu Y, Wu K. A compound heterozygous mutation in the S-Antigen Visual Arrestin SAG gene in a Chinese patient with Oguchi type one: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):99. Published 2022 Mar 4. doi:10.1186/s12886-022-02307-z
75. He Y, Gao X, Goswami D, et al. Molecular assembly of rhodopsin with G protein-coupled receptor kinases. *Cell Res.* 2017;27(6):728-747. doi:10.1038/cr.2017.72
76. Poulter JA, Gravett MSC, Taylor RL, et al. New variants and in silico analyses in GRK1 associated Oguchi disease. *Hum Mutat.* 2021; 42(2):164-176. doi:10.1002/humu.24140
77. Inglese J, Koch WJ, Caron MG, Lefkowitz RJ. Isoprenylation in regulation of signal transduction by G-protein-coupled receptor kinases. *Nature.* 1992;359(6391):147-150. doi:10.1038/359147a0
78. Zhang H, Liu XH, Zhang K, et al. Photoreceptor cGMP phosphodiesterase delta subunit (PDEdelta) functions as a prenyl-binding protein. *J Biol Chem.* 2004;279(1):407-413. doi:10.1074/jbc.M306559200
79. Yamamoto S, Sippel KC, Berson EL, Dryja TP. Defects in the rhodopsin kinase gene in the Oguchi form of stationary night blindness. *Nat Genet.* 1997;15(2):175-178. doi:10.1038/ng0297-175
80. Baylor DA, Burns ME. Control of rhodopsin activity in vision. *Eye (Lond).* 1998;12(Pt 3b):521-525. doi:10.1038/eye.1998.140
81. Chen CK, Inglese J, Lefkowitz RJ, Hurley JB. Ca(2+)-dependent interaction of recoverin with rhodopsin kinase. *J Biol Chem.* 1995; 270(30):18060-18066. doi:10.1074/jbc.270.30.18060
82. Klenchin VA, Calvert PD, Bownds MD. Inhibition of rhodopsin kinase by recoverin. Further evidence for a negative feedback system in phototransduction. *J Biol Chem.* 1995;270(27):16147-16152. doi:10.1074/jbc.270.27.16147
83. Chen CK, Burns ME, Spencer M, et al. Abnormal photoresponses and light-induced apoptosis in rods lacking rhodopsin kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(7):3718-3722. doi:10.1073/pnas.96.7.3718
84. Hao W, Wenzel A, Obin MS, et al. Evidence for two apoptotic pathways in light-induced retinal degeneration. *Nat Genet.* 2002;32(2): 254-260. doi:10.1038/ng984
85. Choi S, Hao W, Chen CK, Simon MI. Gene expression profiles of light-induced apoptosis in arrestin/rhodopsin kinase-deficient mouse retinas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(23):13096-13101. doi:10.1073/pnas.201417498
86. Brogna S, Wen J. Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) mechanisms. *Nat Struct Mol Biol.* 2009;16(2):107-113. doi:10.1038/nsmb.1550
87. Margo TE, Chen FS, Chen YJ, Chen CK. Grk1 missense mutations in type II Oguchi disease: a literature review. *Ann Biomed Res.* 2024; 5(2):1-7. doi:10.61545/abr-5-128
88. Chrispell JD, Xiong Y, Weiss ER. Grk7 but not Grk1 undergoes cAMP-dependent phosphorylation in zebrafish cone photoreceptors and mediates cone photoresponse recovery to elevated cAMP. *J Biol Chem.* 2022;298(12):102636. doi:10.1016/j.jbc.2022.102636
89. Hayashi T, Gekka T, Takeuchi T, Goto-Omoto S, Kitahara K. A novel homozygous GRK1 mutation (P391H) in 2 siblings with Oguchi disease with markedly reduced cone responses. *Ophthalmology.* 2007; 114(1):134-141. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.069
90. Oishi A, Akimoto M, Kawagoe N, Mandai M, Takahashi M, Yoshimura N. Novel mutations in the GRK1 gene in Japanese patients with Oguchi disease. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(3):475-477.
91. Waheed NK, Qavi AH, Malik SN, et al. A nonsense mutation in S-antigen (p.Glu306*) causes Oguchi disease. *Mol Vis.* 2012;18:1253-1259
92. Sullivan LS, Bowne SJ, Koboldt DC, et al. A Novel Dominant Mutation in SAG, the Arrestin-1 gene, is a common cause of retinitis pigmentosa in hispanic families in the Southwestern United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(5):2774-2784. doi:10.1167/iov.16-21341
93. Mucciolo DP, Sodi A, Murro V, et al. A novel GRK1 mutation in an Italian patient with Oguchi disease. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(1):137-138. doi:10.1080/13816810.2017.1323341
94. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):848. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
95. Ross M, Ofri R. The future of retinal gene therapy: evolving from subretinal to intravitreal vector delivery. *Neural Regen Res.* 2021;16(9): 1751-1759. doi:10.4103/1673-5374.306063



Uzm. Dr. Özlem BURSALI

Artvin doğumluyum. İlköğrenimimi, İstanbul Bakırköy'de, ortaokul ve lise eğitimimi Florya Bilge Kağan Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimimi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde aldım. Göz hastalıkları ihtisasımı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım. Mecburi hizmetimi yapmak üzere atandığım Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki görevime hâlen devam etmekteyim. İyi derecede İngilizce bilmekteyim. Başlıca ilgi alanlarım arasında retina hastalıkları, prematüre retinopatisi, pediatrik oftalmoloji ve şaşılık ile katarakt cerrahisi yer almaktadır.