

Leber Kalıtsal Optik Nöropati: Oküler Genetik Çalışmalar

Leber Hereditary Optic Neuropathy: Ocular Genetics

¹Turgay UÇAK / ORCID No: 0000-0002-4977-4942

²Işıl ÖZSOY SAYGIN / ORCID No: 0000-0003-0101-1900

¹Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Op. Dr., Manchester University, Royal Eye Hospital, Manchester, United Kingdom

Geliş Tarihi/Received: 04/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0535

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Etfal Hastanesi, Halaskargazi Cd., 34371 Şişli/İstanbul

Tel./Phone: +905327160285 **E-posta/E-mail:** turgayucak10@gmail.com

ÖZ

Leber kalıtsal optik nöropatisi (LHON), mitokondriyal DNA mutasyonları sonucu gelişen ve ağrısız santral görme kaybıyla seyreden kalıtsal bir optik nöropatidir. Tanı, klinik bulguların genetik analizlerle desteklenmesiyle konur. İdebenon ve gen tedavisi gibi yeni nesil yaklaşımlar, görme kaybının ilerlemesini yavaşlatma açısından umut vericidir. Genetik danışmanlık ve sağlıklı yaşam tarzı düzenlemeleri ise uzun dönem hasta yönetiminde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Leber, mitokondriyal DNA, optik nöropati

Abstract

Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) is an inherited optic neuropathy characterized by painless central vision loss caused by mitochondrial DNA mutations. Diagnosis is established through clinical evaluation supported by genetic analysis. Novel treatment approaches such as idebenone and gene therapy show promise in slowing the progression of vision loss. Genetic counseling and healthy lifestyle modifications play an important role in long-term patient management.

Keywords: Leber, mitochondrial DNA, optic neuropathy

Giriş

Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON), mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonlarına bağlı olarak gelişen, ağrısız ve subakut başlangıçlı santral görme kaybı ile karakterize, kalıtsal bir optik nöropatidir. İlk kez 1871'de Theodore Leber tarafından tanımlanan bu hastalık, öncelikli olarak papillomaküler demeti içeren retinal ganglion hücrelerini etkileyerek santral görme aksını bozar.¹

Patogeneizde en sık karşılaşılan üç mtDNA mutasyonu- m.11778G>A (MT-ND4), m.3460G>A (MT-ND1) ve m.14484T>C (MT-ND6)-vakaların yaklaşık %90'ından

sorumludur.² Bu mutasyonlar, mitokondriyal solunum zincirinin kompleks I bileşenini bozar; oksidatif stresin artması, adenosin trifosfat (ATP) üretiminin azalması ve retinal ganglion hücrelerinde apoptoz ile sonuçlanır.³

LHON'un küresel prevalansı yaklaşık 1:30.000-1:50.000 olarak bildirilmiştir. Hastalık en sık 15-35 yaş aralığında görülmekle birlikte çocukluk veya ileri yaş başlangıçlı olgular da tanımlanmıştır.⁴ Erkeklerde penetrans kadınlara göre yaklaşık beş kat daha yüksektir.⁵ Bu durum, hormonal, epigenetik ve nükleer modülatör faktörlerin varlığına işaret etmektedir.⁶

Son yıllarda LHON'un moleküler patogenezi daha iyi anlaşılmış ve buna bağlı olarak tedavi seçenekleri çeşitlenmiştir. Özellikle idebenone gibi mitokondriyal fonksiyonu destekleyen ajanlar ile gen tedavisine yönelik faz 3 çalışmalar (örneğin REVERSE, RESCUE ve REFLECT) umut vadetmektedir.^{7,8}

Yöntem

Bu derlemede, LHON ile ilgili güncel literatürü değerlendirmek amacıyla kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında, Ocak 2010-Aralık 2024 tarihleri arasında yayımlanmış çalışmalar taranmıştır. Arama sırasında "Leber hereditary optic neuropathy", "LHON", "mitochondrial optic neuropathy", "treatment", "genetics" ve "epidemiology" anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Dahil etme kriterleri; İngilizce veya Türkçe dilinde yayımlanmış, LHON'un genetik, klinik, tanısal veya tedavi boyutlarını ele alan orijinal araştırmalar, derlemeler ve kılavuzlar olarak belirlenmiştir.

Klinik Bulgular

LHON genellikle genç bir erkekte tek taraflı, ağrısız santral görme kaybı ile başlar. Vakaların büyük kısmında, 2-8 hafta içerisinde kontralateral göz de etkilenir.⁴ Prodromal dönemde bulanık görme, renk kontrastında azalma veya santral skotom gibi hafif belirtiler olabilir; ancak çoğu hasta ani görme azalması nedeniyle başvurur.⁹

İlginç bir şekilde, ciddi görme kaybına rağmen LHON olgularında pupiller ışık refleksleri korunmuştur. Bu durum, papillomaküler demet liflerinin demyelinizasyondan ziyade, apoptoza uğramasıyla açıklanmaktadır.¹⁰

Akut fazda fundus muayenesinde optik disk hiperemisi, papillomaküler demette mikrovasküler telanjiektaziler ve sinir lifi tabakasında kalınlaşma izlenebilir.¹¹ Fluorescein anjiyografide sızıntı izlenmemesi, hastalığı inflamatuvar optik nöritlerden ayıran bir bulgudur. Kronik fazda ise optik disk soluklaşır ve özellikle temporal bölgede sinir lifi tabakası atrofi oluşur.

Görme keskinliği çoğu olguda 20/200 düzeyine veya altına iner ve bu kayıp kalıcı olabilir.¹² Ancak m.14484T>C mutasyonu taşıyan bireylerde görsel iyileşme oranları daha yüksektir.¹³ Görme alanı testlerinde bilateral santral veya çekosantral skotomlar yaygındır. Ayrıca renk görme bozuklukları, özellikle kırmızı-yeşil spektrumda, erken evrelerde dahi belirgindir.¹⁴

OCT (optik koherens tomografi) ile akut dönemde peripapiller RNFL (retinal sinir lifi tabakası) kalınlaşması

saptanırken, kronik fazda bu tabakada belirgin incelleme gözlenir.¹¹

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genellikle normaldir ancak bazı hastalarda optik sinir boyunca T2 sinyal artışı görülebilir.¹⁵ Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) testinde amplitüd azlığı ve latans artışı tipiktir.

LHON klasik olarak oküler bir hastalık olarak tanımlansa da bazı olgularda sistemik bulgularla birlikte seyreder. Leber Plus Sendromu olarak bilinen bu klinik tabloda; serebellar ataksi, distoni, periferik nöropati, kardiyak ileti bozuklukları (örn. WPW sendromu), ensefalopati ve nadiren sensorinöral işitme kaybı eşlik edebilir.¹⁶

Genetik Özellikler

mtDNA Mutasyonları

LHON'da, mutasyonlar yalnızca mitokondriyal DNA üzerinde yer alır ve maternal geçiş gösterir. Üç primer mtDNA mutasyonu (m.11778G>A, m.3460G>A ve m.14484T>C) tüm vakaların %90'ından fazlasında saptanır.² Bu mutasyonlar, mitokondriyal kompleks I'in Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) dehidrogenaz alt birimlerini kodlayan genlerde yer alır ve oksidatif fosforilasyonun bozulmasına neden olur.³

m.11778G>A mutasyonu en sık saptanan ve kötü prognozla ilişkili formdur.⁴ m.14484T>C mutasyonu ise daha yüksek oranda spontan iyileşmeyle ilişkilidir.¹⁷ m.3460G>A ise sıklık açısından ikinci sıradadır.⁶

LHON eksik penetrans gösterir; yani mutasyon taşıyan bireylerin yalnızca bir kısmı hastalığı geliştirir. Erkeklerde penetrans %50'ye kadar çıkabilirken, kadınlarda bu oran %10 civarındadır.⁵ Bu farklılık, cinsiyet hormonlarının yanı sıra mtDNA heteroplazmisi ve nükleer modülatör genlerin rolünü gündeme getirmiştir.^{6,7,18}

Bazı nükleer genler LHON penetransını veya fenotipini modifiye edebilir. Örneğin Y kromozomu haplotipleri veya X'e bağlı koruyucu faktörler bu etkiyi gösterebilir.⁹ Ayrıca çevresel faktörlerin epigenetik etkileri vurgulanmaktadır.¹¹

Otozomal Resesif Gen Mutasyonları

Klasik mitokondriyal mutasyonlara ek olarak, son yıllarda bazı otozomal resesif geçişli nükleer gen mutasyonlarının LHON-benzeri fenotipe neden olduğu saptanmıştır:

- **DNAJC30:** Kompleks I'in tamirinde görev alır. Bu gendeki bialelik mutasyonlar LHON-benzeri klinik tablolara ilişkilidir ve idebenone tedavisine iyi yanıt verir.¹⁹

- **NDUFS2, NDUFA12, MCAT:** Kompleks I'in yapısal ve fonksiyonel birimlerini kodlar. Bu genlerdeki bialelik mutasyonlar LHON-benzeri ancak otozomal resesif geçişli optik nöropatilerle ilişkilidir.²⁰⁻²²

Bu bulgular, LHON'un klasik "mitokondriyal kalıtım" tanımını aşan genetik çeşitliliğini ortaya koymaktadır.

Ulusal Veriler

Türkiye'de LHON üzerine yapılan genetik çalışmalar, mutasyon dağılımının bazı yönlerden uluslararası serilerden farklı olabileceğini göstermektedir. Doğulu ve ark.²³ 32 hastada üç primer mtDNA mutasyonu (m.11778G>A, m.3460G>A, m.14484T>C) için PCR tabanlı analiz yapmış ve m.11778G>A mutasyonunun en sık saptanan tip olduğunu, bununla birlikte sekonder mutasyonların da görülebildiğini bildirmiştir. Gürkan ve ark.²⁴ altı LHON olgusunda tam mtDNA dizi analizi uygulamış, klasik primer mutasyonların yanı sıra m.3197T>C ve m.14258G>A gibi nadir varyantlar da tanımlamışlardır.

Genetik Tanı ve Test Algoritması

LHON tanısı, klinik bulgular ile desteklense de kesin tanı, genetik testler aracılığıyla mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonlarının saptanması ile konur. Özellikle genç erişkinlerde ani gelişen ağrısız santral görme kaybı ile başvuran ve fundus bulguları LHON ile uyumlu olan olgular, genetik test açısından değerlendirilmelidir.

Genetik Danışmanlık

LHON, maternal geçişli olduğu için aile öyküsü önemlidir; ancak sporadik olgular da bildirilmiştir. Genetik test öncesinde hastaya ve ailesine, hastalığın kalıtım şekli, penetrans oranı ve olası sonuçlar hakkında genetik danışmanlık verilmelidir.

Danışmanlık sırasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar:

- LHON mutasyonları yüksek ama tam olmayan penetrans gösterir.
- Aile bireylerinde taşıyıcılık olabilir, ancak hastalık gelişmeyebilir.
- Heteroplazmi düzeyi, klinik şiddeti etkileyebilir ancak homoplazmik mutasyon taşıyıcılarında da hastalık gelişmeyebilir.²⁵

Tanı Yöntemleri

Genetik tanıda kullanılan temel yöntemler şunlardır:

Hedefli mtDNA mutasyon analizi: İlk aşamada, en sık görülen üç primer mutasyon (m.11778G>A (MT-ND4),

m.3460G>A (MT-ND1), m.14484T>C (MT-ND6) araştırılır. Bu üç mutasyon LHON olgularının %90'ından fazlasını oluşturur. Bu nedenle, hızlı ve maliyet-etkin bir yaklaşımdır.

Tüm mtDNA dizilemesi: Eğer primer mutasyonlar saptanmazsa, daha nadir sekonder mtDNA mutasyonları araştırılabilir. Bu durumda tüm mtDNA dizilemesi veya yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri tercih edilir.

Nükleer gen analizi: Primer mtDNA mutasyonu saptanmayan veya atipik klinik gösteren olgularda, otozomal resesif kalıtım gösteren LHON-benzeri hastalıklardan şüphelenilmelidir. Bu durumda DNAJC30, NDUFS2, MCAT, NDUFA125 genleri analiz edilmelidir:

Bu testler, LHON dışı mitokondriyal nöropatilerin ayırıcı tanısında da değerli olabilir.

Aile Tarama ve Risk Değerlendirmesi

LHON tanısı konulan bireyin birinci derece akrabalarına da genetik test önerilmelidir. Bu sayede risk altındaki asemptomatik bireyler belirlenebilir. Yaşam tarzı değişiklikleri (sigaradan uzak durma, alkol kısıtlaması) önerilebilir. Gelecekte gelişebilecek görme kaybı riskine karşı hazırlıklı olunabilir.

Tedavi

LHON, mitokondriyal disfonksiyona bağlı gelişen geri dönüşümsüz optik nöropatiler arasında yer almasına rağmen, son yıllarda geliştirilen moleküler temelli tedavi yaklaşımları sayesinde ilerleyici görme kaybının yavaşlatılması veya bazı mutasyon tipleri ve hastalığın erken döneminde tedavi başlanan olgularda kısmen geri çevrilmesi mümkün hale gelmiştir.²

Mutasyon Spesifik Tedaviler

Allotopik tedavi:

Gen tedavisi: Lenadogene Nolparvovec (rAAV2/2-ND4)

Lenadogene nolparvovec, MT-ND4 genini hedefleyen intravitreal gen tedavisidir. GenSight Biologics tarafından geliştirilmiştir. Bu tedaviyle Adeno-associated virus (AAV) vektörü aracılığıyla, normal ND4 geni retina ganglion hücrelerine aktarılır. Mutant genin etkisini baskılayarak ATP üretimini destekler.

RESCUE ve REVERSE faz 3 çalışmalarında, tek taraflı intravitreal enjeksiyon sonrası, her iki gözde görme keskinliğinde iyileşme olduğu gözlenmiştir.^{26,27} REFLECT çalışması, bilateral enjeksiyonun, tek taraflı enjeksiyona kıyasla görme kazanımı açısından daha üstün olduğunu göstermiştir.⁷ RESTORE uzun dönem takip çalışması,

REVERSE ve RESCUE katılımcılarının 5 yıllık izlemi sonucunda, gen tedavisinin görsel fayda sağladığını ortaya koymuştur.²⁸

Gen Düzenlenmesi

Mevcut literatürde LHON'a yönelik gen düzenleme (CRISPR/Cas9, mitoTALEN) çalışmaları preklinik aşamdadır. Klinik kullanım henüz yoktur, ancak özellikle m.11778G>A mutasyonunu hedefleyen deneysel modellerde ümit verici sonuçlar bildirilmiştir.

Mutasyona özgün olmayan tedaviler:

Antioksidan-antiapoptotik-nöroprotektif yaklaşımlar:

İdebenon: İdebenon, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde kompleks I disfonksiyonunu bypass ederek ATP üretimini destekleyen bir koenzim Q10 analogudur. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından LHON tedavisi için onaylanmıştır.

RHODOS (Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) çalışması, randomize, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmadır. Bu çalışmaya göre 300 mg×3/gün (900 mg/gün) idebenone kullanan hastalarda, özellikle her iki göz arasında görme farkı olan olgularda anlamlı iyileşme saptanmıştır. İdeal olarak ilk 1 yıl içinde başlanan tedavilerde daha iyi sonuçlar alınmıştır. Etkinliğin 24 haftalık tedavi sonrası bile devam edebildiği gösterilmiştir. RHODOS-OFU takip çalışması, RHODOS katılımcılarında idebenonun etkisinin 30 aya kadar sürdüğünü göstermiştir.²⁹

LEROS çalışması, idebenonun m.11778G>A ve m.14484T>C mutasyonları taşıyanlarda uzun süreli kullanımda daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmiştir.³⁰ Gerçek dünya verilerinde, idebenon tedavisi gören 111 hastanın %46'sında klinik olarak anlamlı görme iyileşmesi bildirilmiştir.³¹

EPI-743 (Vincerinone): Güçlü antioksidan ve mitokondriyal redoks sistemleri destekleyici etki gösterir. Stabilizasyon amacıyla erken evrede kullanım hedeflenmektedir.³²

Elamipretide: Mitokondri iç membranını stabilize eden ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini azaltan bir peptiddir. ATP üretimini artırır, mitokondriyal yapının korunmasına yardımcı olur.³³

Kök hücre tedavisi: Ototolog kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrelerin intravitreal uygulamaları üzerine pilot çalışmalar mevcuttur. Güvenlik profili henüz tam olarak net değildir.

Mutasyona özgün olmayan gen tedavisi yaklaşımları:

Bu stratejiler, belirli bir mtDNA mutasyonunu hedeflemek yerine genel mitokondriyal fonksiyonun ve hücreyel sağkalımın iyileştirilmesini amaçlar.

- **OPA1 gen transferi:** Mitokondri dinamiğini ve krista bütünlüğünü koruyan OPA1 proteininin AAV vektörleri ile retinal ganglion hücrelerine aktarılması, deneysel modellerde hücre kaybını azaltmıştır.³⁴
- **Antioksidan enzim genleri:** SOD2 gibi antioksidan enzimlerin gen transferi, oksidatif stresi azaltarak retina ve optik sinirin korunmasına katkı sağlamıştır.³⁵
- **Transkripsiyonel düzenleyiciler:** NRF2 gibi hücreyel stres yanıtını düzenleyen faktörlerin gen transferi, çeşitli nörodejenerasyon ve akut hasar modellerinde nöronal sağkalımı artırmıştır.³⁶

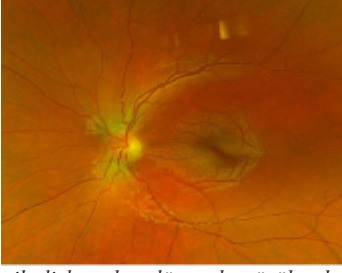
Bu yaklaşımlar hâlen ağırlıklı olarak preklinik düzeyde olup, klinik etkinlik ve güvenlik verilerinin elde edilmesi için ileri faz çalışmalara ihtiyaç vardır.³⁷

Yaşam tarzı ve destekleyici yaklaşımlar:

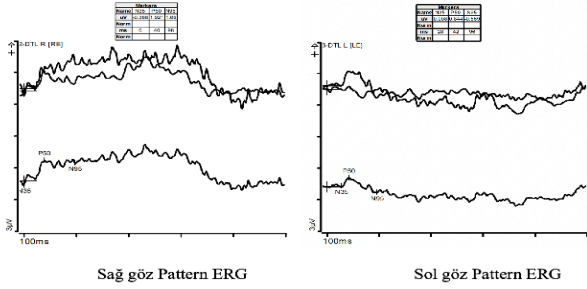
LHON hastalarında yaşam tarzı, klinik seyri etkileyebilir. Bu nedenle sigara ve alkolü bırakılması önerilmelidir. B vitamini (B1, B2, B6, B12), C ve E vitaminleri, alfa-lipoik asit ve koenzim Q10 gibi antioksidan destekler önerilebilir. Genetik danışmanlık, aile bireyleri için mutlaka sunulmalıdır.³⁸

Olgu-1

9 yaşında erkek hasta kliniğe özellikle son aylarda başlayan okuma güçlüğü şikayetiyle başvurdu. Başvuru esnasında sağ göz en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) (Snellen) 0.12 sol göz EDGK 0.1 idi. Sağ göz optik sinir temporalinde solukluk, sol göz optik sinir başında hafif ödem saptandı (Şekil 1). VEP testinde patern uyarı ile elde edilen yanıtlar, hastanın fiksasyonu çok iyi olmasına rağmen oldukça zayıf saptanmış; ancak her iki göz birlikte değerlendirildiğinde elde edilen flaş VEP yanıtları iyi durumda bulunmuştur. Pattern ERG de her iki gözde P50 bileşeni ölçülebilir düzeyde olup, N95 amplitüdünde sol gözde daha belirgin olmak üzere her iki gözde de düşüklük saptanmış olması retinal ganglion hücre fonksiyonu kaybı ile uyumlu bulunmuştur (Şekil 2). Hastanın annesinin dayısında da LHON hastalığı olması üzerine yapılan genetik incelemede m.3460G>A (MT-ND1) mutasyonu saptanmış ve hastaya LHON tanısı koyulmuştur. 6 ay sonra yapılan muayenede her iki gözde de optik atrofinin belirginleştiği izlenmiştir (Şekil 3). İdebenon, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 12 yaş ve üzerindeki hastalar için onaylandığından bu hastada kullanılamamıştır. Hasta özellikle okul başarısını artırmak için 'az görenler rehabilitasyon merkezi'ne yönlendirilmiştir.



Şekil 1: Sol optik diskte akut dönemde görülen hafif hiperemi ve kabarıklık



Şekil 2: Pattern ERG'de P50 korunmuş, N95 amplitüdü özellikle sol gözde belirgin olmak üzere her iki gözde azalmış



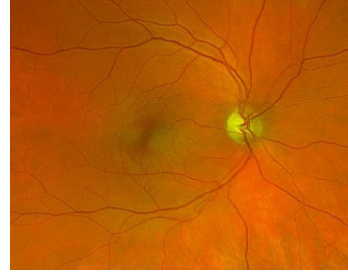
Şekil 3: Sol optik diskte kronik dönemde görülen optik atrofi

Olgu-2

44 yaşında, uzun dönem nörooftalmoloji kliniğinde takipli olan erkek hasta 21 yaşında parsiyel görme kaybı ile hastaneye başvurmuş ve yapılan incelemeler sonucunda m.14484T>C (MT-ND6) mutasyonu saptanmış ve LHON tanısı almıştır. Bu mutasyon daha iyi prognozlu olup son muayenede hastanın EDGK sağ gözde 0.8 sol gözde 0.8 olarak raporlanmıştır. Hastada bilateral temporal optik atrofi (Şekil 4, 5) ve görme alanında her iki gözde de santral skotom (Şekil 6, 7) saptanmıştır. Görme keskinliği ve optik sinir fonksiyonlarında belirgin progresyon izlenmemesi nedeniyle idebenon tedavisi başlanmamıştır. B12 vitamini takviyesiyle rutin oftalmolojik kontroller ile izlenmektedir.

Sonuç

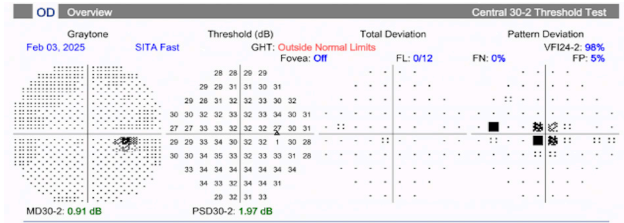
LHON, mitokondriyal genetik bozuklukların neden olduğu kalıcı görme kaybına yol açan ciddi bir hastalıktır.



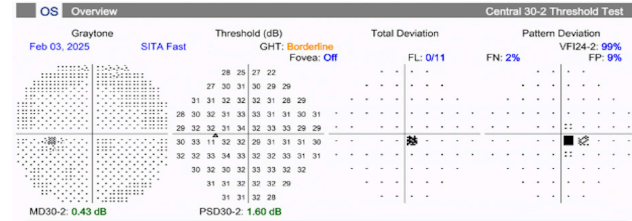
Şekil 4: Sağ optik diskte temporal atrofi



Şekil 5: Sol optik diskte temporal atrofi

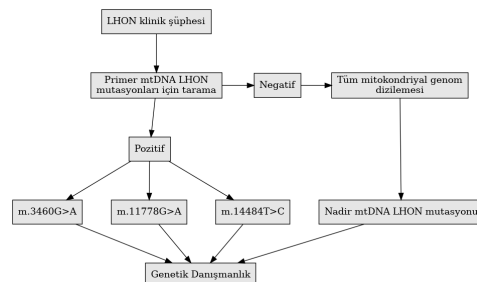


Şekil 6: Sağ görme alanında santral skotom



Şekil 7: Sol görme alanında santral skotom

Hastalığın tanısında, klinik muayene ve genetik analizler birlikte değerlendirilmelidir. Tedavide idebenon ve gen terapisi gibi yeni moleküler yaklaşımlar umut vaat etmektedir. Ayrıca hastaların ve ailelerinin genetik danışmanlık alması, yaşam tarzı değişiklikleri ile risklerin azaltılması açısından önemlidir. Erken tanı, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması ve düzenli takip, hastalığın yönetiminde temel stratejilerdir (Şekil 8).



Şekil 8: Leber herediter optik nöropatisi tanı ve yönetim algoritması

Kaynaklar

- Sundaramurthy S, SelvaKumar A, Ching J, Dharani V, Sarangapani S, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy-new insights and old challenges. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(9):2461-2472. doi:10.1007/s00417-020-04993-1
- Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(4):371-381. doi:10.1097/WNO.0000000000000570
- Baltä G, Cristache G, Barac AD, Anton N, Barac IR. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON): clinical experience and outcomes after long-term idebenone treatment. *Life Basel Switz*. 2023;13(10):2000. doi:10.3390/life13102000
- Poincenot L, Pearson AL, Karanjia R. Demographics of a large international population of patients affected by Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2020;127(5):679-688. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.014
- Guy J, Feuer WJ, Davis JL, et al. Gene therapy for leber hereditary optic neuropathy: low- and medium-dose visual results. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1621-1634. doi:10.1016/j.ophtha.2017.05.016
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009;46(3):145-158. doi:10.1136/jmg.2007.054270
- Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Subramanian PS, et al. Randomized trial of bilateral gene therapy injection for m.11778G>A MT-ND4 Leber optic neuropathy. *Brain J Neurol*. 2023;146(4):1328-1341. doi:10.1093/brain/awac421
- Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Biousse V, et al. Five-year outcomes of lenadogene nopolparvec gene therapy in Leber hereditary optic neuropathy. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143(2):99-108. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.5375
- Pemp B, Mitsch C, Kircher K, Reitner A. Changes in visual function and correlations with inner retinal structure in acute and chronic Leber's hereditary optic neuropathy patients after treatment with idebenone. *J Clin Med*. 2021;10(1):151. doi:10.3390/jcm10010151
- Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye Lond Engl*. 2004;18(11):1144-1160. doi:10.1038/sj.eye.6701591
- Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2005;112(1):120-126. doi:10.1016/j.ophtha.2004.06.034
- Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Barboni P, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Retinal ganglion cell neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1787(5):518-528. doi:10.1016/j.bbabo.2009.02.024
- Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol*. 2000;20(3):166-170. doi:10.1097/00041327-200020030-00006
- Sadun AA, La Morgia C, Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(1):109-117. doi:10.1007/s11940-010-0100-y
- Matthews L, Enzinger C, Fazekas F, et al. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):537-542. doi:10.1136/jnnp-2014-308186
- Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, et al. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(2):160-164. doi:10.1136/jnnp.59.2.160
- Macmillan C, Kirkham T, Fu K, et al. Pedigree analysis of French Canadian families with T14484C Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(2):417-422. doi:10.1212/wnl.50.2.417
- Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain J Neurol*. 2011;134(Pt 9):2677-2686. doi:10.1093/brain/awr170
- Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain J Neurol*. 2009; 132(Pt 9):2317-2326. doi:10.1093/brain/awp158
- Stenton SL, Sheremet NL, Catarino CB, et al. Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Invest*. 2021;131(6):e138267, 138267. doi:10.1172/JCI138267
- Gerber S, Orssaud C, Kaplan J, Johansson C, Rozet JM. MCAT mutations cause nuclear LHON-like optic neuropathy. *Genes*. 2021; 12(4):521. doi:10.3390/genes12040521
- Magrinelli F, Cali E, Braga VL, et al. Biallelic loss-of-function NDUFA12 variants cause a wide phenotypic spectrum from leigh/legh-like syndrome to isolated optic atrophy. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(2):218-228. doi:10.1002/mdc3.13398
- Dogulu CF, Kansu T, Seyrantepe V, Ozguc M, Topaloglu H, Johns DR. Mitochondrial DNA analysis in the Turkish Leber's hereditary optic neuropathy population. *Eye Lond Engl*. 2001;15(Pt 2):183-188. doi: 10.1038/eye.2001.57
- Gürkan H, Özal SA, Esgin H. Results of mitochondrial DNA sequence analysis in patients with clinically diagnosed Leber's hereditary optic neuropathy. *Balk Med J*. 2012;29(3):306-309. doi:10.5152/balkanmedj.2012.015
- Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol*. 2008;63(1):35-39. doi:10.1002/ana.21217
- Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci Transl Med*. 2020;12(573):eaaz7423. doi:10.1126/scitranslmed.aaz7423
- Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset. *Ophthalmology*. 2021;128(5):649-660. doi:10.1016/j.ophtha.2020.12.012
- Biousse V, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, et al. Long-term follow-up after unilateral intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: the RESTORE study. *J Neuroophthalmol*. 2021;41(3):309-315. doi:10.1097/WNO.0000000000001367
- Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain J Neurol*. 2013;136(Pt 2):e230. doi:10.1093/brain/awt279
- Yu-Wai-Man P, Carelli V, Newman NJ, et al. Therapeutic benefit of idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy: the LEROS nonrandomized controlled trial. *Cell Rep Med*. 2024;5(3):101437. doi:10.1016/j.xcrm.2024.101437
- Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-world clinical experience with idebenone in the treatment of leber hereditary optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2020;40(4):558-565. doi:10.1097/WNO.0000000000001023
- Enns GM, Kinsman SL, Perlman SL, et al. Initial experience in the treatment of inherited mitochondrial disease with EPI-743. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):91-102. doi:10.1016/j.ymgme.2011.10.009
- Zuccarelli M, Vella-Szjij J, Serracino-Inglott A, Borg JJ. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: an overview of recent developments. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(6):1220-1227. doi:10.1177/ 1120672120936592
- Sarzi E, Seveno M, Piro-Mégy C, et al. OPA1 gene therapy prevents retinal ganglion cell loss in a dominant optic atrophy mouse model. *Sci Rep*. 2018;8(1):2468. doi:10.1038/s41598-018-20838-8
- Jiang W, Tang L, Zeng J, Chen B. Adeno-associated virus mediated SOD gene therapy protects the retinal ganglion cells from chronic intraocular pressure elevation induced injury via attenuating oxidative stress and improving mitochondrial dysfunction in a rat model. *Am J Transl Res*. 2016;8(2):799-810.
- Xiong W, MacColl Garfinkel AE, Li Y, Benowitz LI, Cepko CL. NRF2 promotes neuronal survival in neurodegeneration and acute nerve damage. *J Clin Invest*. 2015;125(4):1433-1445. doi:10.1172/JCI179735
- Amore G, Romagnoli M, Carbonelli M, Barboni P, Carelli V, La Morgia C. Therapeutic options in hereditary optic neuropathies. *Drugs*. 2021;81(1):57-86. doi:10.1007/s40265-020-01428-3
- Layrolle P, Orssaud C, Leleu M, Payoux P, Chavanas S. The optic nerve at stake: update on environmental factors modulating expression of Leber's hereditary optic neuropathy. *Biomedicines*. 2024;12(3):584. doi:10.3390/biomedicines12030584



Doç. Dr. Turgay UÇAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra, Göz Hastalıkları ihtisasını Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tamamlamıştır. Uluslararası yeterlik sınavlarını geçerek FEBO ve FICO unvanlarını, 2020 yılında ise doçentlik unvanını almıştır. Tıbbi retina ve vitreoretinal cerrahi alanlarıyla ilgilenmekte olup halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde görev yapmaktadır.