

DERLEME

REVIEW

Hereditör Optik Sinir Hastalıkları ve Katarakt: Tedavi Stratejileri ve Güncel Yaklaşımlar**Hereditary Optic Nerve Diseases and Cataract: Treatment Strategies and Current Approaches**¹Numan KÜÇÜK / ORCID No: 0000-0002-5139-2484²Atilla ALPAY / ORCID No: 0000-0002-7871-3540¹Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye²Prof. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 05/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0498**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** İbni Sina Kampüsü PK:67630 Esenköy-Kozlu/Zonguldak**Tel./Phone:** +905363238008 **E-posta/E-mail:** numan.kucuk@hotmail.com**ÖZ**

Hereditör optik sinir hastalıkları, otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı veya maternal mitokondri ile kalıtılan bir grup optik sinir bozukluğunu kapsar. Retinal gangliyon hücrelerinin kaybına ve optik atrofiye neden olan bu hastalıklar görme azlığına, diskromatopsiye ve merkezi görme alanı defektlerine yol açmaktadır. Tanılı hastaların var olan diğer sistemik organ tutulumları sebebiyle ya da tanısı olmayan fakat aile öyküsü bulunan kişilerin alta yatan genetik durumunu ortaya çıkarabilmesi nedeniyle planlanan katarakt ameliyatında dikkat edilmesi gereken hususlar olabilir. Burada, literatürde oldukça kısıtlı bilgi olan bu konu hakkındaki son bilgileri gözden geçiriyoruz.

Anahtar kelimeler: Hereditör optik sinir hastalıkları, katarakt, fakoemülsifikasyon

Abstract

Hereditary optic nerve diseases include a group of optic nerve disorders that can be autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked, or maternally inherited via mitochondria. These diseases, which cause loss of retinal ganglion cells and optic atrophy, lead to vision loss, dyschromatopsia, and central visual field defects. There are some points to be considered in cataract surgery planned for diagnosed patients due to other systemic organ involvements or for those who are not diagnosed but have a family history because it may reveal the underlying genetic condition. Here, we review recent knowledge on this subject, for which there is very limited information in the literature.

Keywords: Hereditary optic nerve diseases, cataract, phacoemulsification

Giriş

Hereditör optik sinir hastalıkları, genetik bir temele dayalı olarak gelişen, bir grup optik sinir ve retina gangliyon hücre fonksiyon bozukluğu hastalıklarını içerir. Başlıca klinik özellikleri görme keskinliğinde azalma, renkli görme anormallikleri, sentro-çekal görme alanı defektleri ve optik sinir başı solukluğudur. Hereditör optik sinir hastalıkları genellikle ağrısız, yavaş ilerleyen, bilateral

görme azalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Aile öyküsü, klinik sunum, başlangıç yaşı ve ilişkili bulgular hastalıkları ayırt etmeye yardımcı olabilse de genetik testler tanı koymayı kolaylaştırabilmektedir.¹ Etkili tedaviler sınırlıdır ve mevcut yönetim, mitokondriyal işlevi artırmaya ve oksidatif hasarı önlemeye yönelik tedavilerin yanı sıra genetik danışmanlık ve önlemleri içerir.

Hereditör optik sinir hastalıklarının en yaygın görülenleri Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON) ve dominant optik atrofidir (DOA). İzole veya başka nörolojik bozukluklarla birlikte görülen Resesif optik sinir hastalıkları (Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Behr sendromu, Spinocerebellar ataksi gibi) ise oldukça nadir görülmektedir.

LHON anneden kalıtılan mitokondriyal DNA mutasyonu ile ilişkili, retinal gangliyon hücrelerini etkileyen nadir bir hastalıktır.² Epidemiyolojik çalışmalar LHON prevalansının 27.000'de 1 ile 68.000'de 1 arasında olduğunu göstermektedir.³⁻⁷ Büyük ölçekli genom çalışmalarına dayanan önemli yeni bulgular, genel popülasyonda LHON mutasyonlarının yaygınlığının ise 800-1000'de 1 olduğunu ortaya koymuştur.^{8,9} Bu nedenle, LHON duyarlılığı olan popülasyon muhtemelen yıllardır düşünülen çok daha büyüktür. Genellikle tek taraflı ve ilerleyici optik nöropati olarak başlar ve aylar yıllar sonra diğer gözün tutulumuyla sonuçlanır. En sık görülen mutasyon olan 11778 gen mutasyonu için geliştirilen intravitreal lenadogene nolparvovec gen tedavisinin 5 yıllık olumlu sonuçları açıklanmıştır. Bu tedavi yöntemi ile görme keskinliğinde artış, yaşam kalitesinde iyileşme ve genel olarak iyi tolere edilebilirlik bildirilmiştir.¹⁰

DOA erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta olup, en sık izlenen hereditör optik nöropatidir. Otozomal dominant olarak aktarılır. Hastalık prevalansının 1:10.000 ila 1:50.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.³ Retina gangliyon hücrelerinin ve aksonlarının bilateral dejenerasyonu ile karakterize olup, sonunda optik sinir atrofiye ve görme kaybına yol açmaktadır.¹¹ Mevcut bir tedavi yöntemi şu an için yoktur fakat fare modellerinde etkili olduğu gösterilen SARM1 gen tedavi çalışmaları yürütülmektedir.¹²

Otozomal resesif optik atrofiler ise sıklıkla çeşitli sendromların bir parçası olabilmektedirler. Diğer hereditör optik sinir hastalıklarına kıyasla daha nadir görülürler. Genellikle yaşamın ilk on yılında bulgu verirler.¹³

Katarakt cerrahisi, görme kaybını iyileştirmeyi amaçlayan bir yöntemdir, ancak hereditör optik sinir hastalığı bulunan bireylerde cerrahi işlem öncesi hazırlık, cerrahinin başarı oranı, komplikasyonları ve iyileşme süreci farklılık gösterebilir. Bu hastalarda katarakt cerrahisi için özel bir dikkat ve hazırlık gereklidir.

Preoperatif Değerlendirme

Hereditör optik sinir hastalarının var olan diğer sistemik organ tutulumları sebebiyle, ameliyat öncesi hazırlığında

bazı hususlara dikkat etmek gerekmektedir. LHON'nde preekstasyon sendromu ve atriyoventriküler blok gibi kardiyak anormallikler sık görülmektedir. Preoperatif elektrokardiyografi yapılması önerilmektedir.^{14,15} Hem LHON hastalarında hem de DOA hastalarında işitsel nöropati bildirilmiştir.^{16,17} Lokal anestezi altında ameliyat planlanmakta olan hastaların bu yönden de değerlendirilmesi faydalı olabilir. Aynı zamanda çeşitli hareket bozuklukları, multipl skleroz benzeri hastalık ve omurga deformitelerinin LHON ile patogenetik olarak ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Tremor, distoni, periferik nöropati ve kronik motor tik gibi sinir sistemi tutulumu bulguları olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Lokal anestezi altında katarakt cerrahisi planlanan hastaların yine preoperatif nörolojik olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır. Kifoz açısından hastanın yatış pozisyonunun ameliyat öncesi gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Görme kaybı yaşaması muhtemel kişiler tahmin edilemese de, genetik mutasyon taşıyan kişilerde LHON kliniğinin ortaya çıkmasını tetikleyebilecek epigenetik faktörler tanımlanmıştır. Çevresel faktörler LHON'un tetiklenmesinde veya şiddetinde kritik öneme sahiptir. Özellikle risk altındaki aileler, hastalığın başlangıcını nasıl önleyecekleri veya şiddetini nasıl sınırlayacakları konusunda talepkar olabilmektedir. LHON genetik mutasyonunu taşıyan kişilerin sigara ve elektronik sigara, kokain ve ekstazi, aşırı alkol alımı, organik çözücüler ve bazı ilaçlar gibi olası çevresel tetikleyicilerden kaçınmaları önerilmektedir. Mitokondriyal fonksiyon üzerinde olumsuz etkiye neden olabilecek antibiyotikler (tetrasiklinler, aminoglikozitler, linezolid, eritromisin, kloramfenikol ve etambutol), hiperbarik oksijen, kuaterner amonyum bileşikler, ringer laktat, antiretroviraller, süksinat dehidrogenaz inhibitörlerinin LHON genetik riskini taşıyan kişilerde preoperatif olarak gözden geçirmek gerekebilir.^{19,20}

Cerrahi Teknik

Ameliyatta travmayı en aza indirerek postoperatif enflamasyonu önlemek için mümkün olan en basit ve temiz ameliyat uygulamak gereklidir. Güvenli katarakt cerrahisi için, ön kamaradaki sıvı dinamiklerini ve bunların ön kamara derinliği ve stabilitesini nasıl etkilediğini bilmek önemlidir. Yeni nesil fakoemülsifikasyon elcikleri hastanın göz seviyesini otomatik olarak algılayabilmekte, kesi kaçaklarını tahmin edebilmekte ve dalgalanmayı azaltarak ön kamara stabilitesini sağlayabilmektedir. Aktif akışkan sistemleri ise, cerrahların hedef intraoperatif göz içi basıncını (GİB) önceden ayarlamasına olanak tanımaktadır. Bunlar hastanın gözüne çok yakın bir yerde dinamik GİB ölçümü

için entegre bir sensöre sahip yeni tür elciklerdir ve bu da hassas ve zamanında GİB ölçümüne olanak tanımaktadır. Ayrıca entegre sensör sayesinde oklüzyon kırılması anında algılanabilmektedir. Geleneksel elcikler sensörsüzdür ve ön kamaranın stabilizasyonunda gecikmeye yol açmaktadır. Entegre sensör, hızlı valf teknolojisi ile sıvıyı aspirasyon borusuna boşaltması için sinyal verebilir, böylece bir oklüzyon kırılma dalgalanması olayı önlenir.

Aktif akışkan sistemi cerrahların genellikle 50 ila 60 mmHg olarak ayarlanan hedef intraoperatif GİB'i önceden ayarlamasına olanak tanır. Bu sisteminin avantajları sayesinde, daha düşük hedef intraoperatif GİB ayarı mümkün hale gelmektedir. Ameliyat sırasında yüksek GİB, göz perfüzyonunun azalmasına ve optik sinir hasarına neden olabilir, hatta hastaların kaygısını artırabilir ve cerrahi sonuçları kötüleştirir. Wang ve ark. yüksek intraoperatif GİB'in neden olduğu hasarı önlemek için, önceden ayarlanan hedef intraoperatif GİB'i kademeli olarak azaltmıştır.²¹ Bu çalışmada yirmi mmHg'lık düşük bir GİB ayarı ile fakoemülsifikasyon uygulanmış, intraoperatif dalgalanmaların önemli ölçüde azaltıldığı ve komplikasyon oranında bir artış yaşanmadığı bildirilmiştir.

Göz içi basıncı ile herediter optik nöropatiler arasındaki ilişki açısından literatürde sınırlı bilgi olmasına rağmen bu konuda bildirilmiş yayınlar ve vaka bildirimleri de mevcuttur. Sergouniotis ve ark.²² trabekülektomi ve katarakt ameliyatı sonrası ortaya çıkan iki LHON olgusu bildirmiştir. Bu hastaların gen taşıyıcı olduklarını ve mtDNA defektleri barındıran gangliyon hücrelerinin normalde tolere edebileceklerinden daha fazla sekonder hasara maruz kaldıklarını ileri sürmüşlerdir. Nagai ve ark.²³ ise künt oküler travma sonrası tetiklenen ileri yaş bir LHON olgusu bildirmiştir. Kim²⁴ ise LHON aile öyküsü olmayan bir kişide kafa ve orbita travması sonrası kontralateral sağlam gözdeki aktivasyonu rapor etmiştir. Bu bildirilen vakalarda olduğu gibi LHON mtDNA mutasyonuna sahip bireyde çeşitli çevresel faktörlerin ve kendisi de bir travma sayılabilecek göz içi cerrahi girişimlerin LHON gelişimi için bir etken olabileceği düşünülebilir.

Bu konuda daha fazla kanıt elde edilene kadar, GİB kontrolünün optimize edilmesi ve herediter optik sinir hastalarında ya da gen taşıyıcılarında intraoperatif geniş GİB dalgalanmalarından kaçınmak için önlemler alınması uygun olabilir.

Postoperatif Takip ve Tedavi

Her katarakt ameliyatında olduğu gibi ameliyat sonrası inflamasyonun baskılanması önemlidir. Postoperatif topikal steroid kullanım yanında ameliyat bitiminde perioküler

steroid enjeksiyonu uygulaması seçenekler arasında yer alır. Katarakt cerrahisi sonrasında orta ve uzun dönemde GİB yükselmesi ihtimaline karşı hazırlıklı olmak gerekmektedir. Cerrahiye bağlı göz içi basınç dalgalanması, katarakt ile kombine ameliyatlarda kullanılabilecek göz içi tamponatları veya ameliyat sonrası postür bozukluğu gibi bir takım etkenler GİB yükselmesine neden olarak LHON'un ortaya çıkmasına sebebiyet verebilmektedir.²⁵ Thouin ve ark.²⁶ LHON taşıyıcılarında göz içi basıncının yükselmesinin görme kaybına yol açan bir risk faktörü olabileceğini düşünmüşler ve bu vakalarını bildirmişlerdir. Yükselmiş GİB'in LHON başlangıcında potansiyel bir faktör olduğunu iddia etmişlerdir. Altta yatan mekanizma henüz net olmasa da, travmatik hasarın mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle zaten tehlikeye girmiş olan optik sinirin akut dekompanzasyonunu tetikleyebileceği öne sürülmektedir.²⁷⁻²⁹ Postoperatif GİB takibi ve ani yükselmelerin önüne geçilerek bu gibi risklerin engellenebileceği düşünülebilir.

Sonuç

Herediter optik sinir hastalıkları nadir görülür ve optik sinir disfonksiyonunun genetik bir temele ya da ailevi aktarıma dayalı olarak geliştiği bir grup bozukluğu içerir. Gerek cerrahinin optik sinir üzerindeki direkt etkisi gerekse eşlik eden sistemik ek özellikleri nedeniyle katarakt ameliyatında dikkat edilmesi gereken hususlar olabilir. Bununla birlikte cerrahi öncesi hazırlık, cerrahinin sonuçları farklılık gösterebilir. Bu nedenle, bu hastalarda katarakt cerrahisi özel bir dikkat ve hazırlık gerektirir.

Açıklama

Yazar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Kaynaklar

1. Utine CA, Utine GE. Genetics in ophthalmology III-posterior segment diseases. *Turk J Ophthalmol.* 2012;42:386-392. doi:10.4274/tjo.42.52824
2. Lam BL, Feuer WJ, Abukhalil F, Porciatti V, Hauswirth WW, Guy J. Leber hereditary optic neuropathy gene therapy clinical trial recruitment: year 1. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(9):1129-1135 doi:10.1001/archophthalmol.2010.201
3. Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye (Lond).* 2004;18(11):1144-1160 doi:10.1038/sj.eye.6701591
4. Rosenberg T, Nørby S, Schwartz M, et al. Prevalence and genetics of Leber hereditary optic neuropathy in the Danish population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(3):1370-1375. doi:10.1167/iovs.15-18306
5. Puomila A, Hämäläinen P, Kivioja S, et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(10):1079-1089. doi:10.1038/sj.ejhg.5201828

6. Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, et al. Incidence of leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):319. doi:10.1186/s13023-022-02478-4
7. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-world clinical experience with Idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy-Response to Dr. Finsterer's Letter. *J Neuroophthalmol.* 2023;43(3):e96. doi:10.1097/WNO.0000000000001318
8. Watson EC, Davis RL, Ravishankar S, Copt J, Kummerfeld S, Sue CM. Low disease risk and penetrance in Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2023;110(1):166-169. doi:10.1016/j.ajhg.2022.11.013
9. Mackey DA, Ong JS, MacGregor S, et al. Is the disease risk and penetrance in Leber hereditary optic neuropathy actually low? *Am J Hum Genet.* 2023;110(1):170-176. doi:10.1016/j.ajhg.2022.11.014
10. Yu-Wai-Man P, NewmaN NJ, Biousse V, et al. Five-year outcomes of lenadogene nolpharvovec gene therapy in Leber hereditary optic neuropathy. *JAMA Ophthalmol.* 2025;143(2):99-108. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.5375
11. Zeppieri M, Gagliano C, Di Maita M, et al. Isolated and syndromic genetic optic neuropathies: a review of genetic and phenotypic heterogeneity. *Int J Mol Sci.* 2025;26(8):3892. doi:10.3390/ijms26083892
12. Ding C, Ndiaye PS, Campbell SR, et al. SARM1 loss protects retinal ganglion cells in a mouse model of autosomal dominant optic atrophy. *J J Clin Invest.* 2025;135(12):e191315. doi:10.1172/JCI191315
13. Barbet F, Gerber S, Hakiki S, et al. A first locus for isolated autosomal recessive optic atrophy (ROA1) maps to chromosome 8q. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(12):966-971. doi:10.1038/sj.ejhg.5201070
14. Orssaud C. Cardiac disorders in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2018;38(4):466-469. doi:10.1097/WNO.0000000000000623
15. Sorajja P, Sweeney MG, Chalmers R, et al. Cardiac abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Heart.* 2003;89(7):791-792. doi:10.1136/heart.89.7.791
16. Čeranić B, Luxon LM. Progressive auditory neuropathy in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(4):626-630. doi:10.1136/jnnp.2003.017673
17. Yu-Wai-Man P, Griffiths, PG, Gorman GS, et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain.* 2010;133(3):771-786. doi:10.1093/brain/awq007
18. 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
19. Kearns LS, Staffieri SE, Mackey DA. Leber hereditary optic neuropathy: support, genetic prediction and accurate genetic counselling enhance family planning choices. *Clin Exp Ophthalmol.* 2025;53(3):292-301. doi:10.1111/ceo.14493
20. 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. *Biomedicine.* 2024;12(3):584. doi:10.3390/biomedicine12030584
21. Wang S, Tao J, Yu X, Diao W, Bai H, Yao L. Safety and prognosis of phacoemulsification using active sentry and active fluidics with different IOP settings-a randomized, controlled study. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):350. doi:10.1186/s12886-024-03626-z
22. Sergouniotis PI, Spencer AF, Vishwanath M, Bremner F, Ansons A. Late-onset Leber hereditary optic neuropathy presenting after intraocular surgery. *Can J Ophthalmol.* 2018;53(3):e115-e117. doi:10.1016/j.cjco.2017.08.016
23. Nagai A, Nakamura M, Kusuhara S, Kanamori A, Negi A. Unilateral manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy after blunt ocular trauma. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:65-67. doi:10.1007/s10384-004-0140-5
24. Kim HD. Leber hereditary optic neuropathy following head trauma and ocular trauma on contralateral eye: a case report. *Doc Ophthalmol.* 2021;142:361-367. doi:10.1007/s10633-020-09801-z
25. Shimada Y, Horiguchi M. Leber hereditary optic neuropathy associated with bilateral macular holes. *Neuroophthalmology.* 2016;40(3):125-129. doi:10.3109/01658107.2016.1148744
26. Thouin A, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. Raised intraocular pressure as a potential risk factor for visual loss in Leber hereditary optic neuropathy. *PLoS One.* 2013;8(5):e63446. doi:10.1371/journal.pone.0063446
27. Apinyawasisuk S, Chan JW, Arnold AC. Trauma-associated leber hereditary optic neuropathy. *Neuroophthalmology.* 2016;40(4):192-196. doi:10.1080/01658107.2016.1183682
28. Hayashi S, Okamoto K. Leber's hereditary optic neuropathy after head trauma: a case report. *Rinsho Shinkeigaku.* 2011;51(10):781-783. doi:10.5692/clinicalneuro.51.781
29. Redmill B, Mutamba A, Tandon M. Leber's hereditary optic neuropathy following trauma. *Eye (Lond).* 2001;15(4):544-547. doi:10.1038/eye.2001.172



Dr. Öğr. Üyesi Numan KÜÇÜK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2013 yılında mezun olmuştur. 2016-2020 yılları arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Göz Hastalıkları ihtisasını tamamlamıştır. Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde mecburi hizmetini bitirdikten sonra 2023 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Göz Kliniğinde öğretim üyesi olarak çalışmaya başlamıştır. Hekimliğin yanı sıra kitesurf ve diğer board sporlarıyla ilgilenen Dr. Numan Küçük vitreoretinal cerrahi ve prematüre retinopatisi alanında çalışmalarını sürdürmektedir.