

DERLEME REVIEW**Leber Konjenital Amorozi****Leber Congenital Amaurosis**

Mehmet Orkun Sevik* / **ORCID No:** 0000-0001-7130-4798, Özlem Şahin** / **ORCID No:** 0000-0003-2907-2852

*Uzman Doktor, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Profesör Doktor, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Şahin, Fevzi Çakmak Mahallesi, Muhsin Yazıcıoğlu Caddesi, No: 10, Üst Kaynarca, Pendik/İstanbul **Tel./Phone:** +90 532 494 13 15, **E-posta/E-mail:** ozlem.sahin@marmara.edu.tr

ÖZ

Leber Konjenital Amorozi (LKA), yaklaşık 150 yıl önce tanımlanan ve erken çocuklukta görme kaybıyla sonuçlanan, kalıtsal retina distrofilerinin en şiddetli olanlarından biridir. Doğumdan beri olan ya da bebeklik çağında başlayan görme kaybı, arayıcı nistagmus, zayıf ışık refleksi (amorotik pupil) ve tespit edilemez ya da ciddi azalmış tam-alan (full-field) ERG yanıtlarıyla karakterize olan hastalığın daha geç yaşlarda (genellikle 5 yaşından önce) başlayan “Ciddi Erken Çocukluk Çağı Başlangıçlı Retinal Distrofi” (CEBARD) olarak isimlendirilen daha hafif formlarının olduğu da bilinmektedir. LKA ve CEBARD klinik ve genetik olarak geniş çeşitlilik gösteren bir hastalık grubunu tanımlamaktadır. Günümüzde LKA/CEBARD’a sebep olduğu belirlenen 30 farklı gen mevcuttur ve tespit edilen bu genlerin hastalık spektrumunun yaklaşık %70-80’ini kapsadığı düşünülmektedir. Son yıllarda gen terapisi ile LKA/CEBARD tedavisinde ilk başarılı sonuçların bildirilmeye başlanması, hastalık grubunu araştırmaların ilgi odağı haline getirmiştir. Bu derlemede, LKA/CEBARD hastalığının genetik ve patofizyolojik temelleri, farklı genetik tiplerinin klinik özellikleri, tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavisindeki güncel gelişmeler özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Leber konjenital amorozi, LKA, ciddi erken çocukluk çağı başlangıçlı retinal distrofi, CEBARD, gen terapisi.

ABSTRACT

Leber Congenital Amaurosis (LCA) is one of the most severe forms of hereditary retinal dystrophies described approximately 150 years ago and is a cause of vision loss early in childhood. Although LCA is characterized by wandering nystagmus, poor pupillary reflex (amaurotic pupils), and undetectable or severely abnormal ERG responses in infancy, there is a milder form called as Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy (SECORD) presenting after infancy usually before the age of five. LCA and SECORD describe a clinically and genetically diverse group of diseases. To date, there are 30 different genes determined to cause LCA/SECORD, and these genes are thought to account for approximately 70-80% of the disease spectrum. In recent years, with the initial successful results reported in treatment with gene therapy, LCA/SECORD has become the focus of new researches. This review summarizes the genetic and pathophysiological basis, different genetic types and their clinical findings, diagnosis, differential diagnosis and current developments in the treatment of LCA/SECORD.

Keywords: Leber congenital amaurosis, LCA, severe early childhood onset retinal dystrophy, SECORD, gene therapy.

Giriş

Leber konjenital amorozi (LKA), kalıtsal retina distrofilerinin bir kısmını oluşturan ve erken çocukluk döneminde körlüğe sebep olabilen heterojen bir hastalık grubudur.^[1] Son yirmi yıl içerisinde gelişen teknoloji ve genetik testler, hastalık grubunun daha iyi tanımlanmasına, sınıflanmasına ve hatta tedavi edilmesi konusunda önemli adımlar atılmasına ön ayak olmuştur.

LKA ilk olarak 1869 yılında Alman Oftalmolog Theodor Leber tarafından; bir yaşından önce başlayan, fiksasyon kaybıyla beraber arayıcı nistagmusun, zayıf pupiller reflekslerin (amorotik pupil) ve normal ya da anormal fundus görünümünün eşlik ettiği, otozomal resesif (OR) kalıtım şekline sahip konjenital pigmenter retinopati

olarak tariflenmiştir.^[2] Leber, hastalığı retinitis pigmentosa (RP) grubunda bir hastalık olarak değerlendirmiş ve Tapetoretinale Degeneration mit Amblyopie (ambliyopi ile tapetoretinal dejenerasyon) olarak isimlendirmiştir.^[2] Yaklaşık 90 yıl sonra, hastalığın önemli komponentlerinden biri olan belirgin anormal ya da kaybolmuş elektroretinografi (ERG) yanıtları ise Franceschetti ve Dieterle tarafından tanımlanmıştır.^[3]

Başlangıçta bebeklerde tanımlanan hastalığın, nistagmus ya da doğumdan itibaren amorotik pupil öyküsü olmadan, erken çocukluk döneminde (yaklaşık 4-5 yaşlarında) ortaya çıkan ve yaklaşık 30 yaşına kadar ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilen bir fenotipi yine Leber tarafından 1916 yılında tariflenmiştir.^[4] Literatürde, LKA'nın bu ikinci fenotipini tanımlamak için; “juvenil ve

erken-başlangıçlı RP^[5], “çocukluk çağı başlangıçlı ciddi retinal distrofi”^[6], “erken başlangıçlı ciddi retinal distrofi” (Early-Onset Severe Retinal Dystrophy [EOSRD])^[7, 8] ve günümüzde daha fazla tercih edilen “Ciddi Erken Çocukluk Çağı Başlangıçlı Retinal Distrofi (CEBARD)” (Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy [SECORD])^[9-12] gibi isimler kullanılmıştır. LKA ve CEBARD, ortak genetik ve patofizyolojik temelleri paylaşan bir hastalık grubu olarak birlikte ele alınmaktadır.^[8, 11, 12]

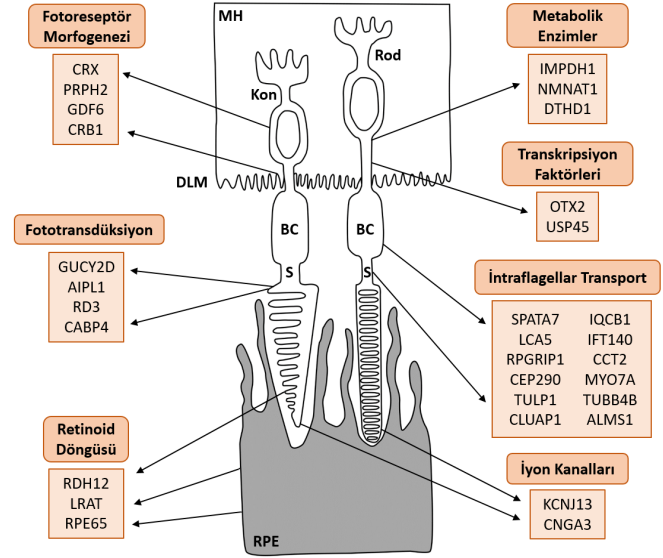
Literatürde LKA/CEBARD insidansının 100.000 canlı doğumda 2-3 arasında, prevalansının ise dünya çapında yaklaşık 180.000 olduğu tahmin edilmekle birlikte, genetik olarak izole ve akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde daha sık olabileceği belirtilmektedir.^[13-16] Kalıtsal retinal hastalıkların %5’inden fazlasını ve okul çağındaki çocuklarda körlük sebeplerinin yaklaşık %20’sini LKA/CEBARD’ın oluşturduğu düşünülmektedir.^[13, 17] Ülkemizde LKA/CEBARD insidansı ve prevalansı ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Etyoloji ve Patogenez

Leber tarafından tanımlandığında doğumdan itibaren körlüğe yol açan dejeneratif ve tek tip bir hastalık olarak düşünülen LKA’nın farklı patolojik süreçler tarafından gelişebileceği (aplazi/ageniz, displazi/biyokimyasal defekt ve abiyotropi/dejenerasyon) ilk kez Henkes ve Verduin tarafından 1963 yılında öne sürülmüştür.^[18] Genomik dönem öncesi histolojik 13 çalışmayı derleyen Koenekoop ve ark., hastalığın üç farklı histolojik alt tipinin olduğunu ve bu histolojik alt tiplerin üç farklı patogenez sonucunda oluşabileceğini ifade etmiştir.^[13] Bu patogenez tipleri; fotoreseptörlerin embriyolojik oluşumundaki bozukluklar sonucu gelişen aplazi ya da displazi (Histolojik tip 1); erken ve ilerleyici hücre ölümüne sebep olan dejenerasyon (Histolojik tip 2) ve retinal anatomisinin normal olduğu ancak önemli bir biyokimyasal sürecin eksik olduğu düşünülen disfonksiyon (Histolojik tip 3) olarak sıralanmıştır.^[13] Gelişen teknoloji sonucunda ortaya çıkan genomik dönem LKA’nın farklı patojenik mekanizmalar sonucu gelişen heterojen bir hastalık grubu olduğu düşüncesini sağlamıştır.^[19]

Mutasyonunun LKA’ya sebep olduğu gösterilen ilk genin (guanilat siklaz 2D; GUCY2D) 1994 yılında tespitinden günümüze kadar LKA/CEBARD’ın etiopatogenezinde yer aldığı tespit edilen 30 farklı gen bildirilmiştir (Tablo 1).^[8, 15, 20, 21] Bu genler, fotoreseptörler ya da retina pigment epitelinde (RPE) yer alan, retinanın gelişiminde ve fonksiyonunda kritik rolü olan yedi farklı retinal işlemi sağlayan proteinleri kodlamakta ve mutasyonları sonucu yedi hastalık yolağından biriyle LKA/CEBARD’a sebep olmaktadır.^[19] LKA/CEBARD hastalık yolağı ve bu yolağlarda bulunan genler: fototransdüksiyon (GUCY2D, AIPL1, RD3 ve CABP4); retinoid döngüsü (RPE65, LRAT ve RDH12); retinal transkripsiyon faktörleri (USP45 ve OTX2); intraflagellar/silyer (anterograd ve retrograd) transport (SPATA7, LCA5, RPGRIP1, CEP290, TULP1, CLUAP1, IQCB1, IFT140, CCT2, MYO7A, TUBB4B ve ALMS1); fotoreseptör yapısı, eksternal morfogenez ve internal hücre yapısı (CRX, CRB1, PRPH2, ve GDF6); hücre sağkalımın metabolik enzimleri (IMPDH1, NMNAT1 ve DTHD1) ve fotoreseptör iyon kanalları (KCNJ13 ve CNGA3) şeklinde sıralanabilir (Şekil 1). Bu gen mutasyonlarından CRB1’in aplazi/displazi; RPGRIP1, LCA5 ve RPE65’in dejenerasyon ve GUCY2D’nin disfonksiyon histolojik alt tiplerine örnek olarak verilebileceği ifade edilmektedir.^[19]

LKA/CEBARD’a sebep olduğu bilinen gen mutasyonlarının çoğunluğu OR kalıtılmakla birlikte; CRX, IMPDH1, OTX2 ve TUBB4B gen mutasyonlarının otozomal dominant (OD) kalıtıldığı gösterilmiştir (Tablo 1).^[15, 22]



Şekil 1. LKA/CEBARD’a sebep olan genler ve yer aldıkları hastalık yolağı.

BC, bazal cisim; **DLM,** dış limitan membran; **MH,** müller hücre; **RPE,** retina pigment epiteli; **S,** siliyum.

Görüldüğü üzere, LKA/CEBARD genetik olarak yüksek çeşitlilik göstermektedir ve günümüze kadar tespit edilmiş genlerin, olguların ancak %70-80’ini kapsadığı düşünülmektedir.^[8, 15, 19] LKA ve CEBARD’a sebep olan genler ortak olsa da, bazı gen mutasyonlarının (GUCY2D, NMNAT1, CEP290 ve AIPL1) daha sıklıkla LKA’ya; bazı gen mutasyonlarının ise (RPE65, LRAT ve RDH12) daha sıklıkla CEBARD’a sebep olduğu bildirilmiştir (Tablo 1).^[8]

Klinik Bulgular

LKA/CEBARD, genotipik çeşitliliğinin yanı sıra fenotip olarak da geniş bir değişkenlik göstermektedir. LKA, doğumdan itibaren ya da yaşamın ilk birkaç ayında başlayan ciddi az görme, arayıcı nistagmus, zayıf ışık refleksi (amorotik pupil) ve tespit edilemez ya da ciddi azalmış tam-alan (full-field) ERG yanıtlarıyla (Şekil 2) karakterizedir.^[23] Franceschetti’nin okülodijital fenomeni (fosfenleri uyarak görsel uyarı oluşturmak amacıyla yapıldığı düşünülür; göze basma, gözü dürtme ve ovalama hareketi) yine LKA’da erken yaşlarda sık görülen bulgulardan biridir ancak patognomonik değildir.^[24, 25] CEBARD ise, görme kaybının bebeklik çağından sonra ancak 4-5 yaşından önce ortaya çıktığı, görme keskinliğinin değişken derecelerde korunabildiği ve minimal korunmuş tam-alan ERG yanıtları ile karakterize, LKA’nın “daha hafif” bir varyantı olarak düşünülebilir.^[23] Fotofobi (ışıktan rahatsız olma),^[26] fotoaversiyon (ışıktan kaçınma)^[27, 28], fotofili (parlak ışığı seyretme)^[29] ve niktalopi (gece körlüğü)^[7, 30] LKA/CEBARD hastalarında görülebilecek diğer bulgular arasında sayılabilir. Etkilenen çocuklarda emetropizasyon bozukluğunu işaret edecek şekilde sıklıkla hipermetropi^[31-33] ya da daha nadiren miyopi görülebilir.^[26]

LKA/CEBARD hastalarının fundus muayenesi başvuru anında normal olabilir ya da başvuru anında periferik pigmenter retinopati,^[35] tuz ve biber görünümlü retinopati,^[33, 36] benekli retina,^[37] maküler atrofi / koloboma-benzeri maküla,^[38, 39] bozuk para şeklinde (nümüler) maküler pigmentasyon^[40], damarlarda incelleme (vasküler atenüasyon)^[41, 42] ve optik disk solukluğu^[43]

Tablo 1. LKA/CEBARİD patogenezinde yer aldığı bildirilen genler.

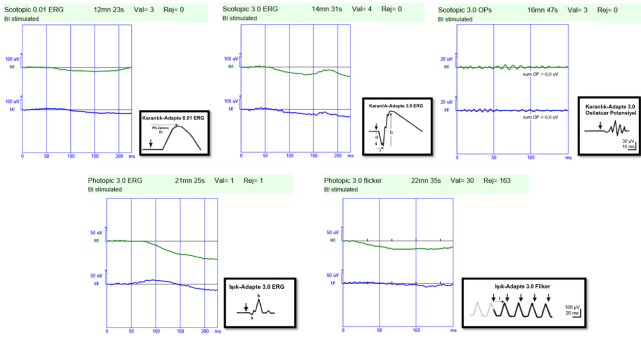
Lokus İsmi	Gen	Kromozom Lokasyonu	Protein	Protein Fonksiyonu	Kalıtım Şekli	Sıklığı	Diğer İlişkili Retinal Distrofler ya da Sendromlar
LCA 1	GUCY2D*	17p13.1	Guaniilat siklaz-1	Fototransdüksiyon	OR	%10-20	Kon-Rod Distrofisi 6
LCA 2	RPE65†	1p31.3-p31.2	Retinoid izomeraz	Retinoid siklusu	OR	%5-10	RP 20
LCA 3	SPATA7	14q31.3	Spermatogenez-ilişkili protein 7	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	%5	Jüvenil RP
LCA 4	AIP1†*	17p13.1	Ari1-hidrokarbon-etkilileşim-proteini-benzeri 1	Fototransdüksiyon / Protein biyo-sentezi	OR	%5-8	RP
LCA 5	LCA5	6q14	Libersilin	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	%1-2	-
LCA 6	RPGRIP1	14q11	RP GTPaz regülatör-etkilileşim proteini-1	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	%5	Kon-Rod Distrofisi 13
LCA 7	CRX	19q13.3	Kon-rod homeobox	Fotoreseptör morfogenezi	OD	%1	Kon-Rod Distrofisi 2, RP
LCA 8	CRB1	1q31-32.1	Crumbs homolog 1	Fotoreseptör morfogenezi	OR	%10	RP 12, PPCRA
LCA 9	NMNAT1*	1p36.22	Nikotinamid nükleotid adenil transferaz 1	Koenzim NAD biyosentezi	OR	Bilinmiyor	-
LCA 10	CEP290*	12q21.32	Sentrozomal protein 290 kDa	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	%15-20	Senior-Loken Sendromu 6, Joubert Sendromu 5, Meckel Sendromu
LCA 11	IMPDH1	7q32.1	İnozin 5'-monofosfat dehidrogenaz-1	Guaniin sentezi	OD	%5	RP 10
LCA 12	RD3	1q32.3	Retinal dejenerasyon 3	Protein transportu	OR	<%1	-
LCA 13	RDH12†	14q23.3	Retinal dehidrogenaz 12	Retinoid siklusu	OR	%10	RP, Otozomal Dominant RP
LCA 14	LRAT†	4q31.3	Lesitin-retinol açıl transferaz	Retinoid siklusu	OR	<%1	Jüvenil RP
LCA 15	TULP1	6q21.3	Tubby-benzeri protein 1	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	<%1	RP
LCA 16	KCNJ13	2q37	Kir7 inwardly rectifying potasyum kanalı	Fototransdüksiyon	OR	Bilinmiyor	Vitreoretinal Dejenerasyon
LCA 17	GDF6	8q22.1	Büyüme başkalaşım faktörü 6	Fotoreseptör morfogenezi	OR	Bilinmiyor	Klippel-Feil Sendromu 1, Mikrofalmi
LCA 18	PRPH2	6q21.1	Periferin 2	Fotoreseptör dış segment yapı ve stabilizasyonu	OR	Bilinmiyor	RP 7, Maküler Distrofi, Koroidal Distrofi
LCA 19	USP45	6q16.2	Ubiquitin spesifik proteaz 45	DNA hasar kontrolü	OR	Bilinmiyor	-
	ALMS1	2p13.1	ALMS1, Sentrozom ve bazal cisim ilişkili protein	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	Bilinmiyor	Alstrom Sendromu
	CABP4	11q13.1	Kalsiyum bağlayıcı protein 4	Fototransdüksiyon	OR	Bilinmiyor	Konjenital Durağan Gece Körlüğü
	CCT2	12q15	Şaparonin içeren TCP1 subünit 2	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	Bilinmiyor	-
	CLUAP1	16p13.3	Clusterin ilişkili protein 1	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	Bilinmiyor	-
	CNGA3	2q11.2	Kon reseptör cGMP-kapılı katyon kanalı alfa subünit 2	Vizüel sinyal transdüksiyonu	OR	Bilinmiyor	Akromatopsi
	DTHD1	4p14	Death-domain içeren protein 1	Bilinmiyor	OR	Bilinmiyor	Primer Konjenital Glokom
	IFT140	16p13.3	Intraflagellar transport 140	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	Bilinmiyor	RP
	IQCB1	3q21.1	IQ motif içeren B1 proteini	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	Bilinmiyor	Senior-Loken Sendromu 5
	MYO7A	11q13.5	Myozin VII A	Fotoreseptör siliyer transportu	OR	Bilinmiyor	Usher Sendromu, Konjenital sağırılık
	OTX2	14q22.3	Orthodenticle homeobox 2 proteini	Fotoreseptör başkalaşımı	OD	Bilinmiyor	Sendromik mikrofalmi tip 5
	TUBB4B	9q34.3	Tubulin beta 4B izoformu	Fotoreseptör siliyer transportu	OD	Bilinmiyor	Sensörinöral sağırılık

cGMP, siklik guanozin monofosfat; DNA, deoksiribonükleik asit; GTP, guanozin trifosfat; NAD, nikotinamid adenin dinükleotid; OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif; PPCRA, pigmente paravenez koryoretinal atrofi; RP, retinitis pigmentosa; TCP1, T-kompleks polipeptidi 1.

*Daha sıklıkla LKA fenotipiyle ilişkilenen genler.

†Daha sıklıkla CEBARİD fenotipiyle ilişkilenen genler.

gibi anormal fundus görünümleri olabilir.^[8, 23] Başlangıçta normal fundus görünümü olan hastalarda anormal fundus bulguları zaman içerisinde gelişebilir.^[8, 23] Hastalığın diğer bulguları arasında; enoftalmus,^[44] optik disk drusenleri,^[30] keratokonus/keratoglobus^[45] ve katarakt^[33] sayılabilir. Enoftalmusun okülojijital fenomenlerden kaynaklanan orbital yağ dokusu atrofisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.^[46] Keratokonusun da yine okülojijital fenomenin yarattığı tekrarlayan korneal hasar sonucunda geliştiği düşünülse de farklı genetik mekanizmalar sonucunda olabileceği fikri de ileri sürülmüştür.^[45, 46]

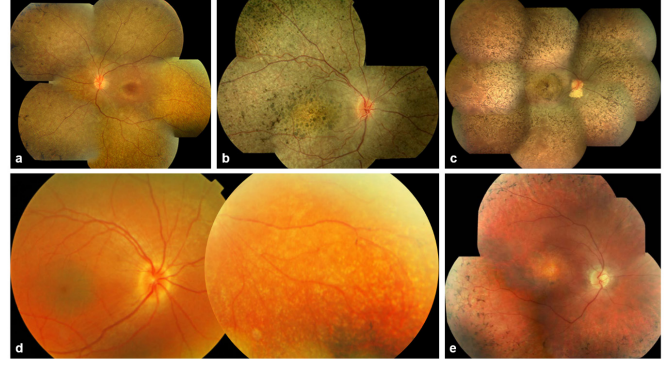


Şekil 2. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Oküler Elektrofizyoloji Birimi'nde LKA/CEBARD ön tanısıyla takip edilen, görme keskinliği bilateral ışık hissi pozitif ve arayıcı nistagmusu olan 11 yaşındaki erkek olgunun tam-alan ERG yanıtları.

BI, bilateral; **ERG**, elektroretinografi; **LE**, left eye (sol göz); **RE**, right eye (sağ göz); **OP**, osilatuar potansiyel; **Siyah Kutular**, tam-alan ERG'nin ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) standart görünümleri.^[34]

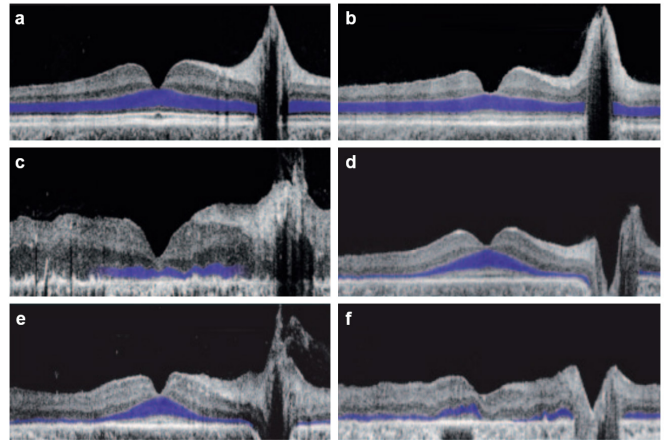
LKA/CEBARD'ın bazı fenotipik özelliklerinin tüm hastalar için geçerli olmasa da belirli genotiplere has olabildiği bildirilmektedir.^[1, 8, 15, 19, 20, 23, 47, 48] Bu nedenle, genetik ve genetiğe bağlı fenotipik çeşitliliklere sahip LKA/CEBARD gibi hastalıklarda klinik bulgulara dayandırılan bir tanımlama yerine gen temelli bir tanımlama kullanmanın daha doğru olacağı ifade edilmektedir.^[49] Örneğin, RDH12-ilişkili LKA/CEBARD, genellikle CEBARD fenotipinde, erken yoğun intraretinal pigmentasyon ve makülopati ile karakterize bir hastalığı tariflemektedir; CRB1-ilişkili LKA/CEBARD bozuk para şeklinde pigmentasyon, makülopati, arteriollerin çevresinde etkilenmemiş RPE alanları ve optik koherens tomografide (OKT) retinal kalınlaşmanın eşlik ettiği retinal katmanların kaybıyla karakterize bir hastalıktır.^[8] LKA/CEBARD'ın genotipleri ve ilişkili ayırt edici fenotipik özellikleri Tablo 2'de, sık görülen LKA/CEBARD gen mutasyonlarının fundus görünümleri Şekil 3'te verilmiştir.

LKA/CEBARD'ın genotip-fenotip korelasyonunun OKT'de de olabileceği, Jacobson ve ark.'ın in vivo retinal yapıyı spectral-domain OKT kullanarak değerlendirdikleri çalışmalarında ifade edilmiştir.^[87] Çalışmada farklı LKA/CEBARD genotiplerinin OKT'ye göre 4 farklı retinal yapısı olduğu belirtilmiştir (Şekil 4). Retinal tabakaların kalınlığının normal olduğu ve retinal katmanların görünümünün korunduğu OKT Tip 1 (Normal in vivo Retinal Görünüm) özellikle GUCY2D-ilişkili LKA/CEBARD'da saptanmıştır (Şekil 4-b). Kalınlığı azalmış foveal dış nükleer tabaka (DNT), bir miktar korunmuş periferik DNT ve kalan retinanın kalınlaşmış, katmanlarını kaybetmiş ve displastik görünümlü olduğu OKT Tip 2 (Kalınlaşmış Retina) ise CRB1-ilişkili LKA/CEBARD ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 4-c). OKT tip 3'te (Normal Foveal Görünüm),



Şekil 3. Sık görülen LKA/CEBARD mutasyonlarının fundus görünümleri.

a. RPE65-ilişkili LKA/CEBARD^[8]; yarı-saydam RPE/sarı retina, Bull's eye makülopati, difüz nokta şekilli beyaz birikintiler, periferik pigmenter değişiklikler, **b.** CRB1-ilişkili LKA/CEBARD^[8]; maküler atrofi ve bozuk para şeklinde pigment kümelenmeleri, korunmuş para-arteriolar RPE, **c.** RDH12-ilişkili LKA/CEBARD^[8]; balık-ağı ya da retiküler şekilde yoğun pigmentasyon, maküler atrofi, periferik kemik spikülleri, **d.** CEP290-ilişkili LKA/CEBARD^[72]; nokta şekilli atrofik lezyonlar, periferik kemik spikülü pigmentasyon, **e.** AIPL1-ilişkili LKA/CEBARD^[35]; belirgin makülopati ve periferik pigmenter retinopati.



Şekil 4. LKA/CEBARD'da genotip-fenotip korelasyonu gösteren OKT görünümleri.^[87]

a. Normal OKT görünümü. **b.** OKT Tip 1 (GUCY2D-ilişkili LKA/CEBARD), **c.** OKT Tip 2 (CRB1-ilişkili LKA/CEBARD), **d.** OKT Tip 3 (RPGRIP1-ilişkili LKA/CEBARD), **e.** OKT Tip 3 (CEP290-ilişkili LKA/CEBARD), **f.** OKT Tip 4 (RDH12-ilişkili LKA/CEBARD).

DNT'nin kalınlığının merkezi adacık şeklinde korunduğu ancak periferide gidildikçe azaldığı ve foveal DNT kalınlığının normal ya da azalmış olabileceği belirtilmiştir. Bu OKT görünümü ise genellikle siliyopatiler (LCA5-, RPGRIP1-, CEP290- ve TULP1-ilişkili LKA/CEBARD) ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 4-d ve 4-e). OKT Tip 4 (Ciddi Maküler Atrofi ya da Foveal Anormal Gelişim), merkezi olarak DNT'nin tespit edilebilir ancak azalmış olduğu, retinal kalınlığının ise değişken olduğu OKT görünümünü ifade etmekte olup AIPL1-, RDH12- ve NMNAT1-ilişkili LKA/CEBARD ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 4-f).^[19, 87]

LKA/CEBARD'da görme keskinliğinin, çocuk güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir yaşa geldiğinde 0.05 (ondalık) ile ışık hissi negatif arasında değiştiği bildirilmektedir.^[8, 88] CRB1, LRAT ve RPE65 gen mutasyonlarında ise 0.4 (ondalık) ve üzeri görme keskinliği olabileceği bildirilmiştir.^[47] Görme kaybının hızı değişken

Tablo 2. LKA/CEBAR genotiplerinin ayırt edici fenotipik özellikleri.

Lokus (Gen)	Klinik	Fundus Bulguları	Ek Bulgular
LCA 1 (GUCY2D)	Erken başlangıçlı hızlı ilerleyici görme kaybı ve çok düşük GK, fotoaversiyon, fotofobi, hipermetropi, nistagmus [27,50]	Sıklıkla başlangıçta normal fundus görünümü, nadiren harif periferik pigmentasyon, OD solukluğu ve damarlarda incelmeler [43]	OKT'de rölatif olarak korunmuş dış retinal yapı/fotoreseptör yapısı, perifoveal incelmeler [43], Foveal kon dış segment anormallikleri ve kaybı [60], tam alan ERG yanıtları genellikle tespit edilemez ancak rod yanıtları bir miktar korunmuş olabilir [60]
LCA 2 (RPE65)	Belirgin niktalopi, yaşamın ilk yılında orta-düşük GK ve nistagmus, geçici görme artışı ve ilerleyici görme azalması [30,31,39], fotofili [49], miyopi ve katarakt [42]	Doğumda normal fundus, erken dönemde yarı-sıydam RPE/sarı retina, Bull's eye makülopati, difüz nokta şekilli beyaz birikintiler, geç dönemde atof ve pigment kümelenmesi, OD solukluğu, damarlarda incelmeler [9, 48]	OKT'de merkezi ve perifoveal incelmeler [42], kısa dalga boyu fundus otofloresan görüntülemesinde azalmış ya da kaybolmuş otofloresans [51],
LCA 3 (SPA-TA7)	Erken yaşta düşük GK, geçici fotofobi, hipermetropi [54]	Doğumda normal fundus, damarlarda incelmeler, RP benzeri fundus [34, 55]	OKT'de korunmuş IS/OS bandı, fundus otofloresan görüntülemesinde parafoveal hiperotofloresan halka görünümü [86]
LCA 4 (AIPL1)	Hızlı ilerleyici görme kaybı, nistagmus, hipermetropi, keratokonus, katarakt [55, 57]	Erken yaşlarda başlayan makülopati ve pigmenter retinopati [35]	OKT'de azalmış maküler kalınlık ve elipsoid zon kaybı mevcut ancak 4 yaşın altındaki olgularda foveal fotoreseptör tabakalarının korunabileceği bildirilmiştir [86]
LCA 5 (LCA 5)	Erken başlangıçlı çok düşük GK, niktalopi, nistagmus, hipermetropi, [30, 48]	Retina ve RPE atrofisi, maküler atrofi, nadiren koloboma benzeri maküla [48, 59] RPE seviyesinde beyaz noktalar [60]	OKT'de maküler atrofi, bozulmuş retinal katmanlar, dış nükleer tabakada iyi sınırlı sınırları hiperreflektif kendisi hiporeflektif alanlar (rozetler) [86]
LCA 6 (RPGRIPI)	Ciddi, erken ve hızlı görme kaybı, sonrasında stabil seyir [61]	Başlangıçta normal retinal görünüm, ilerleyici pigmenter retinopati [62]	OKT'de foveal fotoreseptörlerin belirli bir süre korunabildiği görülür [83]
LCA 7 (CRX)	Erken yaşta ciddi görme kaybı, nistagmus, yüksek hipermetropi [48]	Kümelmiş ya da nokta şekilli pigment birikintileri, koloboma benzeri maküla [48, 64]	OKT'de maküler atrofi, fotoreseptör IS/OS bandının kaybı [84]
LCA 8 (CRB1)	Erken yaşlarda iyi GK, yaşla ilerleyici görme azalması [65], hipermetropi [66], keratokonus [67]	Maküler atrofi, bozuk para şeklinde pigment kümelenmeleri, korunmuş para arteriyolar RPE, OD drusenleri. Coats benzeri ekssüdatyon, koryoretinal atrofi [30, 66, 68]	OKT'de kalınlaşmış ve katmanlarını kaybetmiş retina [69,71]
LCA 9 (NMINATI)	Erken yaşta çok düşük GK [39, 43]	Sınırları hiperpigmente olan ilerleyici maküler kolobomatöz atrofi, periferik pigmenter değişiklikler [39]	Erken yaşta optik atrofi [43]
LCA 10 (CEP290)	Erken yaşta çok düşük GK, nistagmus, hipermetropi, keratokonus, katarakt [72]	Doğumda normal fundus görünümü, nokta şekilli atrofik lezyonlar, RPE atrofisi, kemik spikülü pigmentasyon [15, 42, 48, 72]	OKT'de 40 yaşına kadar korunabilen, maküler alanda periferik alandan daha ince olan dış nükleer tabaka, merkezi korunmuş periferik kaybolmuş IS/OS bandı [72,73]
LCA 11 (IMPDH1)	Erken yaşta fiksasyon kaybı ve nistagmus [74]	Yaygın RPE beneklenmesi, pigment birikimi beklenmez [74]	OKT'de tüm retinal tabakaların dezorganizasyonu [84]
LCA 12 (RD3)	Düşük GK, niktalopi, nistagmus, erken yaşta hipermetropi sonrasında miyopi [36]	Tuz ve biber görünümü retinopati, damarlarda incelmeler, kemik spikülleri, çekilce dövlümüş maküler görünüm [36, 48]	OKT'de tüm retinal tabakaların dezorganizasyonu [84]
LCA 13 (RDH12)	Yavaş ilerleyici görme kaybı, niktalopi, görme alanı daralması [75]	Erken yaşta minimal intraretinal pigmentasyon [75], zamanla balık-ağı ya da retiküler şekilli pigmentasyon, maküler atrofi, periferik kemik spikülleri [75, 76]	OKT'de maküler eksksavasyon ile retinal katmanların kaybı [75], fundus otofloresan görüntülemesinde maküler otofloresans kaybı [75]
LCA 14 (LRAT)	Erken çocuklukta orta düşük GK, ciddi niktalopi, fotofili, görme alanı kaybı [77]	Normal görünümü arka kutup, periferik RPE atrofisi ve intraretinal pigment migrasyonu (RP benzeri görünüm) [77-79]	Fenotipi genel olarak RPE65 tipi Leber konjenital amorozisine (LCA 2) benzer [6,71]
LCA 15 (TULP1)	Erken hastalık sürecinde okumaya yetecek GK [80], ilerleyici görme kaybı [41], niktalopi, nistagmus [80], miyopi [41, 80]	Erken yaşta normal maküla, ileri evrede belirgin makülopati, maküler ve periferik sarı birikintiler; tüm yaşlarda, damarlarda incelmeler, periferik pigmenter retinopati [41, 80]	OKT'de dış retinal tabakalarda incelmeye beraber anormal retinal katmanlar [80]
LCA 16 (KCNJ13)	Erken yaşta nistagmus, niktalopi ve ilerleyici görme kaybı [81, 82], katarakt [81, 83]	Maküler RPE beneklenmesi ve bozuk para şeklinde intraretinal pigment kümeleri, damarlarda incelmeler [81, 83]	OKT'de maküler fotoreseptör IS/OS kaybı [82]
LCA 17 (GDF6)	Belirgin fenotipik özellik henüz tanımlanmamıştır [20, 23]		İskelet anomalileri eşlik edebilir [84]
LCA 18 (PRPH2)	Erken başlangıçlı görme kaybı, nistagmus, fotofili, erken hipermetropi, geç miyopi [85]	Erken yaşta normal fundus görünümü, ileri evrede makülopati ve retinal atrofi [85]	Tasıyıcıları maküler ya da periferik retinal bulguları olabilir ancak asemptomatik-triler [85]
LCA 19 (USP45)	Erken başlangıçlı görme kaybı ve nistagmus [86]	Zayıf foveal refleks, damarlarda incelmeler, OD solukluğu, ilerleyici mid-periferik retinal dejenerasyon [86]	

ERG, elektroretinografi; GK, görme keskinliği; IS/OS, inner segment/outer segment; LCA, leber congenital amaurosis; OD, optik disk; OKT, optik koherens tomografi; RP, retinitis pigmentosa; RPE, retina pigment epiteli.

olmakla birlikte bazı gen mutasyonlarında (GUCYD2 ve AIPL1) daha hızlı ve erken görme kaybı görülebilmektedir.^[8, 23] Doksan LKA hastasının değerlendirildiği çalışmaları içeren bir derlemede çeşitli testler (Snellen görme keskinliği, siyah-beyaz çizgi görme keskinliği, karanlık adapte vizüel eşik, ve flash görsel uyartılmış potansiyel [visual evoked potentials; VEP]) ile değerlendirilen görme fonksiyonunun seyrine bakıldığında, %75 hastada stabil seyrettiği, %15 hastada kötüleşme seyrinin olduğu, %10 hastada ise ölçülebilir düzelmeler olabileceği bildirilmiştir.^[13]

Tanı ve Ayırıcı Tanı

LKA/CEBARD tanısı, hastalığı düşündürecek klinik bulguların varlığında, fotopik-skotopik tam-alan ERG yanıtlarının ciddi azalmış ya da tespit edilemez düzeyde olmasıyla konulur. Normal tam-alan ERG yanıtları LKA/CEBARD tanısını dışlar, ancak VEP yanıtlarının değişken olabileceği bildirilmektedir.^[46] LKA ve CEBARD'ın genotipik ve fenotipik çeşitliliği düşünüldüğünde kesin tanısı oldukça zordur ve aile öyküsü, detaylı oftalmolojik öykü, elektrofizyolojik testler, OKT ve genetik testler ile tamamlanan detaylı bir klinik değerlendirmeye dayanmaktadır.^[15] Günümüzde, LKA/CEBARD gibi herediter retinal distrofilerin kesin tanısında genetik testler bir gereklilik haline gelmiştir.^[20] Bazı belirgin fenotipik özellikler hangi genin sorumlu olduğunu tespit etmek için yol gösterici olarak, test edilmesi gereken gen sayısını ve maliyeti önemli ölçüde azaltabilir.^[48]

Ciddi görme kaybı ve nistagmus ile başvuran bir bebeğin ayırıcı tanısı sendromik ve sendromik olmayan birçok hastalığı içermektedir. Çoğu LKA/CEBARD olgusu sistemik bulgusu olmayan bebeklerde görülür bu nedenle oküler olmayan semptomlar/bulgular varlığında hastalar bir pediatrist ile birlikte sendromik retina distrofileri ya da nörometabolik hastalıklar açısından ara-

tırılmalıdır.^[8] Leber'in orijinal raporundaki olgulardan bazılarının infantil nöronal seroid lipofuksinoz olguları olabileceğinin tartışıldığı^[89] düşünüldüğünde, özellikle sistemik bulgular varlığında LKA/CEBARD bir dışlama tanısı olarak ele alınmalıdır.^[12] Örneğin, renal tutulum (son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilen nefronofitizis) LKA/CEBARD'ın bazı genetik alt tiplerinde (IQCB1, IFT140 ve CEP290) Senior-Loken Sendromu ve Joubert Sendromu'nun bir parçası olarak görülebilmektedir.^[90-92] Bu nedenle, erken moleküler tanı hangi çocuğun sistemik açıdan değerlendirileceği konusunda yol gösterici olabilir.^[8]

LKA/CEBARD ile ilişkilendirilmiş göze ait olmayan bulgular arasında en sık olarak %52 hastada bulunabileceği bildirilen zeka geriliği gösterilmektedir.^[93-95] Ancak bu oranları bildiren çalışmaların serebral görüntüleme yöntemleri kullanılmadan yapılmış olması, görme engelli çocuklara uygun olmayan testlerin kullanılması ve gerçekte sistemik olan hastalıkların LKA başlığı altında değerlendirilmesi bu ilişkinin olduğundan fazla gösterildiğini düşündürmektedir.^[25, 48] Nitekim yakın zamanlı yapılan çalışmalar, mental retardasyon olgularında, serebral ve serebellar anomalilerin eşlik ettiği diğer sendromları (Joubert Sendromu) işaret etmektedir.^[88] Gelişme geriliği ile birlikte stereotipik hareketler ve davranışların da (sürtünme hareketleri, saçlara dokunma, yüz buruşturma vb) LKA/CEBARD olgularında görülebildiği bildirilmiştir.^[96, 97] Diğer göz dışı bulgular arasında özellikle CEP290 gen mutasyonuna sahip LKA olgularında bildirilen anosmi sayılabilir.^[98]

LKA/CEBARD'ın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bazı sendromik/sendromik olmayan hastalıklar ve LKA/CEBARD'dan ayırmada yardımcı özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.^[8, 11, 13, 20, 23, 48, 88]

Tablo 3. LKA/CEBARD ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken sendromik ve sendromik olmayan hastalıklar.

	Hastalık	LKA/CEBARD'dan Ayırmada Yardımcı Özellikler
Sendromik Olmayan	Akromatopsi (OR) ve Mavi Monokromatizm (XL)	Hemeralopi, geceleri görmeye bir miktar düzelmeye, durağan hastalık; ERG'de kaybolmuş/belirgin azalmış kon yanıtları ve normal rod yanıtları
	Konjenital Durağan Gece Körlüğü (XL/OR/OD)	Durağan hastalık; ERG'de rod yanıtları her zaman anormal, kon yanıtları normal ya da hafif etkilenmiş
	Okülökütanöz Albinizm (XL/OR)	Klinik muayenede hipopigmente cilt, saç, kirpik/kaş, iris, retina; OKT'de foveal hipoplazi; normal/supranormal ERG
Sendromik	Nöronal Seroid Lipofuksinoz (OR/OD)	Erken infantil (<6 ay) / geç infantil (2-4 yaş) / juvenil (>6 yaş) başlangıçlı körlük, nörobilişsel bozulma, epilepsi; ERG'de negatif dalga görünümü
	Joubert Sendromu (OR/XL)	Gelişme geriliği, hipotoni, ataksi, mental-motor retardasyon, epizodik hiperpne, geç çocuklukta nefronofitizis; korpus kallosum ve serebellar vermis hipoplazisi ile MRG'de molar diş bulgusu
	Senior-Loken Sendromu (XL)	Eşlik eden juvenil nefronofitizis
	Zellweger Spektrumu Hastalıkları (OR)	Zellweger Sendromu (en ağır) / Neonatal Adrenolökodistrofi / İnfantil Refsum Hastalığı (en hafif): Sensörinöral işitme kaybı, gelişme geriliği, hipotoni, hepatomegali, erken ölüm
	Alström Sendromu (OR)	Çocukluk çağı obezitesi, tip 2 DM, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, sensörinöral işitme kaybı, böbrek yetmezliği
	Bardet-Biedl Sendromu (OR)	Mental retardasyon, obezite, polidaktili, hipogonadizm, kısa boy
	Abetalipoproteinemi (OR)	Büyüme geriliği, ataksi, steatore

DM, diyabetes mellitus; ERG, elektroretinografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; OKT, optik koherens tomografi; OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif; XL, X-linked (Xe bağlı).

Tedavi

Diğer tüm kalıtsal retina distrofilerinde olduğu gibi LKA/CE-BARD'da da görme fonksiyonunun kaybı henüz tamamıyla önlenememekte ve/veya durdurulamamaktadır. Erken ve doğru klinik ve moleküler genetik tanı, bu hastalık grubunun yönetiminde ilk adım olmakla birlikte, az görmenin rehabilitasyonu ve sosyal rehabilitasyonun hastaların sağlık hizmetlerinin ayrılmaz bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Oftalmologlar, pediatrik ve tıbbi genetik uzmanları ile multidisipliner bir yaklaşım, birçok boyutu olan bu hastalık grubunu etkili bir şekilde yönetmek ve hastalara gelişimsel açıdan fayda sağlayabilmek için önemlidir.

Genler ve genlerdeki mutasyonların hastalıkların patogenezleri üzerindeki etkileri konusundaki bilgilerin artışıyla, oftalmolojide mekanizma-temelli ve gen-spesifik terapötiklerin geliştirilmeye çalışıldığı yeni bir çağ başlamıştır. Gözün immün ayrıcalığının olması, kolay erişilebilmesi, kompartimentalize edilebilmesi ve bunun yanında diğer gözün bir kontrol grubu sağlaması, gözü gen terapileri için uygun bir organ haline getirmektedir.^[99] Gen tedavisinin uygulanabilmesi için sadece hastalık patofizyolojisinin değil, gen tedavilerinin mekanizmalarının da anlaşılması gerekmektedir.^[100]

Gen replasman terapisi (gene replacement / gene addition / gene augmentation) genetik hastalıkları tedavi etmek için kullanılan en yaygın tekniktir. Hastalıklı DNA'nın yerini almak üzere, hedeflenen hücrelere normal bir gen kopyasının verilmesini içerir ve biallelik resesif mutasyonların işlev kaybına yol açtığı hastalıklarda en uygun yöntemdir. Bununla birlikte, hedef hücrelerin, fonksiyonel olmasalar da hayatta kalmaları gerektiğinden hastalığın erken evrelerinde kullanılabilen ancak ileri retinal dejenerasyonun tedavisi için uygun olmamaktadır.^[101] Gen mutasyonunun fonksiyon kazanımıyla sonuçlandığı hastalıklarda (örneğin, rhodopsin-bağımlı OD RP), vektörler ile öncelikle gen baskılanması (gene suppression) sonrasında da gen replasmanı yapılmasını içeren kombine bir yaklaşım gerekmektedir.^[102] Gen düzenleme (gene editing) son zamanlarda dominant mutasyonlar ya da büyük nedensel genlerle ilişkili hastalıklarda kullanılmaya başlamıştır. En yeni gen düzenleme tekniklerinden biri olan CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; düzenli aralıklarla kümelenmiş kısa palindromik tekrarlar) hedef hücrenin genomunu kesip uzaklaştırdıktan sonra eş zamanlı olarak fonksiyonel genin eklenmesi ile genin istenilen şekilde düzenlenmesini sağlamaktadır.^[103] Son olarak, geleneksel gen terapilerinden farklı olan "optogenetik tedavi" ortaya çıkmıştır. Bu teknikte ise, intravitreal enjeksiyonla iç retinal hücreleri fotosensitif hücrelere dönüştüren optogenler verilmekte ve iç retinal hücrelerin yapay fotoreseptörler gibi davranması sağlanmaya çalışılmaktadır (ClinicalTrials.gov, NCT02556736).^[104]

LKA'da gen terapisinin temelleri; RPE65-ilişkili LKA'sı olan Briard köpeklerinde normal RPE65 geni içeren adeno-ilişkili virüsün (adeno-associated virus; AAV) subretinal olarak enjekte edilmesinin, skotopik ve fotopik ERG yanıtlarda iyileşmelere, köpeklerin aydınlık ortamda normal davranışlar sergilemesine ve karanlık ortamda objelere çarpmadan hareket edebilmesine olanak sağladığının gösterilmesiyle atılmıştır.^[105] Yine köpeklerde yapılan çalışmalar LKA'da tedavi başarısının ancak belirli bir zaman aralığında tedavi uygulanırsa sağlanabildiğini ve tedavinin etkisinin uzun dönemde (3 yıl) korunabildiğini göstermiştir.^[106] Vektör olarak Lentivirüslerin kullanıldığı ve farelerle yapılan çalışmalar da kon hücre fonksiyonunun korunabildiğini ve geri döndürülebildiğini göstermiştir.^[107] Bahsedilen çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmasıyla insanlarda RPE65 komplementer DNA'sı (cDNA)

içeren rekombinan AAV'nin (rAAV) subretinal enjeksiyonu, Maguire ve ark. (19-26 yaş aralığında 3 olgu; vektör ve gen sekansı: AAV2-hRPE65v2 [voretigene neparvovec]),^[108] Bainbridge ve ark. (17-23 yaş aralığında 3 olgu; vektör ve gen sekansı: rAAV2/2.hRPE65p.hRPE65)^[109] ve Hauswirth ve ark. (21-24 yaş aralığında 3 olgu; vektör ve gen sekansı: rAAV2-CBSB-hRPE65)^[110] tarafından faz I çalışmalarında değerlendirilmiş ve subretinal rAAV enjeksiyonunun insanlarda güvenli olarak uygulanabildiği ve görme fonksiyonunda artış sağlanabileceği görülmüştür.

Voretigene neparvovec'in (AAV2-hRPE65v2) faz I ve faz II çalışmalarda güvenli olduğunun ve stabil bir retinal fonksiyon artışına sebep olduğunun gösterilmesiyle^[108, 111-115] açık-etiketli, randomize kontrollü, faz III çalışması yürütülmüştür.^[116] Çalışmaya 3 yaş ve üzerinde, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ya da daha kötü (≤ 0.33 ondalık) olan ve/veya herhangi bir meridyende 20 dereceden daha kötü görme alanı olan, spectral-domain OKT'de arka kutupta $>100 \mu\text{m}$ retinal kalınlığı olan, genetik olarak doğrulanmış biallelik RPE65 mutasyonu olan hastalar dahil edilmiştir. Müdahale grubundaki hastaların her iki gözüne pars plana vitrektomi (PPV) sonrası subretinal voretigene neparvovec (1.5×10^{11} vektör genomu/0.3 mL) enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışmanın primer etkinlik sonlanım noktası, tedavi sonrası 1. yılda MLMT (Multi-Luminans Mobilite Testi) performans değişim skoru olarak belirlenmiştir. MLMT; katılımcıların değişken aydınlatma seviyelerinde karşılıklı çıkan engelleri aşma yeteneğini ölçmek için tasarlanmış, görme keskinliği, görme alanı ve ışık hassasiyeti özelliklerini entegre eden bir testtir. Değerlendirilen her ışık seviyesine, daha düşük ışık seviyesi daha yüksek skora denk gelecek şekilde 0'dan 6'ya kadar ayrı bir skor verilip sonuç değerlendirilmesi buna göre yapılmaktadır. Normal görüşe sahip bir kişi testi 1 lüks aydınlatma seviyesinde hatasız ya da çok az hatayla tamamlayabilmektedir. Çalışma sonucunda müdahale grubunda MLMT skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yaklaşık 2 birim arttığı saptanmıştır. Müdahale grubundaki 20 hastanın 13'ünün (%65) test edilebilen en düşük aydınlatma seviyesi olan 1 lüks'te MLMT'de başarılı olduğu saptanırken, kontrol grubundaki 9 hastanın hiçbirinin başarılı olamadığı görülmüştür. Aynı zamanda, tedavi uygulanan hastalarda tam-alan ışık hassasiyeti eşik testinde (full-field light sensitivity threshold testing; FST) 2-log birim düzelmeye olduğu ve görme alanı testlerinde de tespit edilebilir düzelmeler olduğu saptanmıştır.^[116] Çalışmada, görme fonksiyonu artışının subretinal enjeksiyondan 1 ay sonra görülmeye başlandığı ve 1 yıla kadar stabil kaldığı belirtilmiştir. Güvenlik açısından bakıldığında, vektör ilişkili yan etki saptanmazken, cerrahi prosedür ilişkili yan etkiler olarak %20 hastada geçici göz içi basıncı artışı, %15 hastada katarakt ve %10 hastada retinal yırtık geliştiği bildirilmiştir.^[116] Bu çalışma ile voretigene neparvovec (Luxturna®, Spark Therapeutics, Philadelphia, Pennsylvania, ABD) RPE65-ilişkili LKA/CEBARD için Aralık 2017'de FDA (United States Food and Drug Administration),^[117] Kasım 2018'de ise EMA (European Medicines Agency)^[118] onayını almıştır. Aynı çalışma grubu, yakın zamanda, voretigene neparvovec'in faz I ve faz III çalışmalarının takip sonuçlarını yayınlamışlar ve elde edilen görsel kazanımların 4 yıla kadar korunabildiğini bildirmişlerdir.^[119]

Farklı gen yapıları ve vektör formülasyonlarını içeren diğer RPE65 gen replasman tedavisi çalışmalarında da (rAAV2/2.hRPE65p.hRPE65,^[109,120] rAAV2-CB-hRPE65^[110,121-125] ve AAV2/4-RPE65-RPE65^[126]) tedavinin güvenli bir şekilde uygulanabildiği ve retinal fonksiyonlarda düzelmeler olduğu ancak etkinin devamlılığının değişken olduğu görülmüştür. Belirtilenlerin haricinde, yeni vektör ve gen sekansı kombinasyonlarıyla (AAV2/5-OPTIRPE65)

çalışmalar devam etmektedir (ClinicalTrials.gov, NCT02946879).

Yapılan tek randomize kontrollü çalışma^[116] ve 5 prospektif randomize olmayan klinik çalışmayı^[114, 120, 121, 125, 126] içeren yakın zamanlı bir meta-analizde, RPE65-ilişkili LKA/CEBARD'da gen replasman tedavisinin görme fonksiyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir.^[127] Analiz sonucunda, tedavi sonrası görme keskinliğindeki istatistiksel anlamlı artışın 1. yılda -0.10 logMAR olduğu ancak 2-3. yılda istatistiksel anlamlı bir farkın olmadığı; FST'de mavi ışık duyarlılığının 1. yılda istatistiksel anlamlı olarak 1.60 log-birim arttığı ancak kırmızı ışık duyarlılığında anlamlı farklılığın olmadığı; OKT'de merkezi retinal kalınlığın tedavi sonrası 1. yılda azalma yatkınlığı olsa da istatistiksel anlamlı olarak değişmediği ancak 2-3. yılda istatistiksel anlamlı olarak 19.21 µm azaldığı saptanmıştır.^[127] Yazarlar, çalışma sonucunda, RPE65-ilişkili LKA olgularında görsel kazanımın 2 yıl üzerinde korunmadığı sonucuna varmışlardır. Bunun yanı sıra merkezi retinal kalınlıktaki azalma eğiliminin sebebinin subretinal enjeksiyon sonrası gelişen nörosensöryal dekolmanın ve geçici retinal ödem retinal yapıya verdiği bir hasardan kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir.^[127] Cideciyan ve ark. ise subretinal enjeksiyon sonrası görme keskinliğinin artmasına ve bu artışın korunmasına karşın retinal incelmeye ilerlemesinin devam eden bir dejeneratif süreçten kaynaklanabileceğini, gen replasman tedavisi ile hastalığın disfonksiyon komponentinin tedavi edildiği ancak dejenerasyon komponenti için ek yaklaşımlara ihtiyaç olabileceğini belirtmiştir.^[122] Herediter retinal hastalıklarda dejenerasyonun engellenmesiyle ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda, RP hastalarına uygulanan subtenon otolog plateletten-zengin-plazma (platelet-rich-plazma; PRP) tedavisinin, fotoreseptör mikroçevresinde büyüme faktörleri ve nörotrofinleri artırarak hastalığın ilerleyişini durdurabileceği ve görsel fonksiyonlarda bir miktar iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir.^[128, 129] Ancak literatürde subtenon PRP uygulamasının LKA/CEBARD'daki dejeneratif sürece etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yine Cideciyan ve ark.'ın çalışmasında, erken evrelerde subretinal enjeksiyon uygulanan RPE65-ilişkili LKA köpek modellerinde retinal fonksiyonun geç evrelerde uygulanan olgulara göre daha iyi korunduğu görülmüştür.^[122] Bu bulgu, subretinal gen replasman tedavisinin daha iyi başlangıç görme keskinliği olan genç hastalarda daha fazla görsel fonksiyon düzelmesiyle sonuçlandırıldığının görülmesiyle klinik olarak desteklenmiştir.^[124, 125] Bununla birlikte voretigene neparvovec'in randomize-kontrollü faz III çalışmasında, <10 yaş ve ≥10 yaş alt gruplarında görsel fonksiyon sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.^[116]

Bu çalışmalar ışığında, RPE65-ilişkili LKA/CEBARD'da gen tedavisinin güvenli, etkin ve umut verici olduğu söylenebilir, ancak yapılan çalışmalarda kullanılan vektörlerin, çalışmalara dahil edilme kriterlerinin, primer sonlanım noktalarının ve takip sürelerinin farklı olması nedeniyle kesin bir yargıya varmak mümkün gözükmemektedir.

RPE65, RPE'de retinoid siklusunda görev alan 65kD retinoid izomeraza, LRAT ise yine retinoid siklusunda görev alan Lesitin:retinol açıl transferaza kodlanmaktadır (Tablo 1) ve RPE65/LRAT mutasyonlarında hastalarda 11-cis-retinal eksikliği görülmektedir.^[130] RPE65-ilişkili LKA ve LRAT-ilişkili LKA'da bu biyokimyasal blokajın üstesinden gelmek amacıyla farmakolojik müdahale araştırılmış ve hayvan modellerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^[131, 132] Bunun üzerine 9-cis-retinal öncüsü sentetik ön-ilaç QLT091001'in 18 hasta ile (13 RPE-ilişkili LKA; 5 LRAT-ilişkili LKA) faz I/II klinik çalışması yapılmış ve 7 günlük oral 40 mg/m²/gün QLT091001 tedavisi sonrası 2. ayda hastaların %44'ünde

Goldmann görme alanında fonksiyonel retinal alanda >%20 artış; %67'sinde ≥5 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) harfi ve %28'inde ≥10 ETDRS harfi görme keskinliği artışı olduğu saptanmıştır.^[133] QLT091001'in faz III çalışmasının gelecekte planlanabileceği belirtilmektedir.^[8, 134]

RPE65-ilişkili LKA/CEBARD'da gen replasman tedavisiyle olumlu sonuçlar alınması LKA/CEBARD'ın diğer alt tiplerinin de tedavi açısından araştırmasına ön ayak olmuştur. GUCY2D-ilişkili LKA'nın hayvan modellerinde başarılı sonuçlar alınmasıyla,^[135-137] biallelik GUCY2D mutasyonuna sahip LKA/CEBARD hastalarında subretinal AAV5-GUCY2D gen tedavisinin (SAR439483) faz I/II çalışması Eylül 2019'da başlatılmıştır (ClinicalTrials.gov, NCT03920007). CEP290-ilişkili LKA/CEBARD'da ise, CEP290 geni AAV vektörler kullanılarak gen replasman tedavisi uygulanamayacak kadar büyük olduğundan, intravitreal enjeksiyon olarak uygulanan ve hastalığa neden olan intronik varyantı (c2991 + 1655A > G) ortadan kaldırmak için antisens oligonükleotid aracılı ekson atlama (Sepofarsen; QR 110) kullanan farklı bir gen terapisi tekniğinin faz I/II çalışmaları başlatılmıştır (ClinicalTrials.gov, NCT03140969 ve NCT03913130). Bu çalışmaların yayınlanan ilk sonuçlarında, intravitreal seprofarsen uygulanan hastalarda ciddi bir yan etki görülmediği, tedavi edilen gözlerin görme fonksiyonunun tedavi edilmeyen gözlere göre arttığı, bir hastanın görme keskinliğinin ise ışık hissinden 0.05'e (ondalık) çıktığı bildirilmiştir.^[138] Sepofarsen'in faz II/III çalışması (ILLUMINATE) ise Nisan 2019'da başlatılmıştır (ClinicalTrials.gov, NCT03913143). CEP290-ilişkili LKA/SECORD'da intravitreal gen tedavisinin yanı sıra subretinal CRISPR-Cas9 aracılı gen düzenleme tedavisinin (AGN-151585) faz I/II çalışması (BRILLIANCE)^[139] da Eylül 2019'da başlatılmıştır (ClinicalTrials.gov, NCT03872479).

AIPL1-,^[140, 141] RDH12-^[142] ve RGRIP-ilişkili^[143-145] LKA/CEBARD'ın deneysel hayvan modellerinde gen replasman tedavisiyle başarılı sonuçlar alınması göz önünde bulundurulursa, LKA/CEBARD'ın bu alt tiplerinde de klinik çalışmaların gelecekte yapılması muhtemeldir.

LKA/CEBARD gibi kalıtsal retinal hastalıkların büyük bir kısmında karşılaşılan az görme seviyeleri, görme keskinliği ya da görme alanı testi gibi görsel fonksiyonların subjektif ölçümlerinin güvenilir bir şekilde kaydetmesini ve başarı ölçüsü olarak kullanılmasını sınırlamaktadır. Bu nedenle, bu hastalıkların tedavi sonuçlarını değerlendirmek için hastalık sürecine özgü sonuç ölçümlerinin dikkatli bir şekilde tasarlanması gerekmektedir. Örnek olarak voretigene neparvovec'in faz III çalışmasının sonlanım noktası olan MLMT gösterilebilir. Ancak bu tarz hastalık sürecine özgü sonuç ölçümlerindeki artışların (MLMT özelinde, çalışma sonucunda elde edilen yaklaşık 2 birim artışın) hastaların yaşam kalitesine ve bağımsız hareket edebilmelerine olan katkısının ne kadar olduğu tartışılmakta ve araştırılması gerekmektedir.^[10] Diğer tartışılmalı noktalar, tedavinin ne zaman yapılması gerektiği ve tedavi etkisinin ne kadar korunabileceğidir. Bu soruların cevaplanabilmesi için LKA/CEBARD'ın tedavi edilmesi planlanan alt tipinin yaşa bağlı doğal seyrinin, tedavi sırasında var olan fotoreseptör kütlelerinin önemini ve mutasyonun retina sağlığı üzerine etkilerinin bilinmesi gerekmektedir. RPE65-ilişkili LKA/CEBARD için gen replasman tedavisi ile elde edilen görsel kazanımların farklı çalışmalarda farklı sürelerde korunabildiği bildirilmiştir.^[119, 124] Yine RPE65-ilişkili LKA/CEBARD için, randomize kontrollü çalışmada gösterilemese de,^[116] hayvan ve insan çalışmalarında erken yaşta uygulanan tedavinin daha iyi görsel fonksiyon artışıyla sonuçlanabileceğinin görülmesi^[122, 124, 125] tedavinin optimal olarak uygulanabileceği bir hastalık evresinin olabileceğini düşündür-

mektedir.^[10] Bu hipotezi değerlendirmek için tedavilerin farklı yaş gruplarını içeren randomize kontrollü çalışmalarda uzun süreli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

LKA/CEBARD, hem klinik hem genetik teknolojilerdeki ilerlemeler ile hakkındaki mevcut bilgilerimizin artmakta olduğu, karmaşık fenotipleri olan ve oldukça farklı kliniklerle karşımıza çıkabilen genetik bir hastalık grubudur. Tanısı doğru klinik değerlendirme sonrası elektrofizyolojik testlerle konulmakta olup, tamamlayıcı genetik testlerle kesin tanıya ulaşılmaktadır. Genetik testlerin daha yaygın yapılabilirdiği merkezlerde hastalığa sebep olan yeni genler keşfedilmeye devam etmektedir. Hastalığa sebep olan genlerin ve genlerdeki mutasyonların çeşitliliği, hastalığın şiddetini ve ilerlemesini azaltmayı hedefleyen tedavi stratejilerini daha da karmaşıklştırmaktadır. Şu an için, sadece RPE65-ilişkili LKA/CEBARD için FDA ve EMA onaylı bir tedavi seçeneği olmasına rağmen devam eden hayvan ve insan çalışmaları yakın gelecekte hastalığın diğer alt tiplerinde de tedavi seçeneklerimizin olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Tsang SH, Sharma T. Leber Congenital Amaurosis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:131-137.
2. Leber T. Ueber Retinitis pigmentosa und angeborene amaurose. *Archiv für Ophthalmologie.* 1869;15(3):1-25.
3. Franceschetti A, Dieterlé P. Importance diagnostique et pronostique de l'électrorétinogramme (ERG) dans les dégénérescences tapéto-rétiniennes avec rétrécissement du champ visuel et héméralopie. *Stereotactic and Functional Neurosurgery.* 1954;14(2-3):184-186.
4. Leber T. Die Krankheiten der Netzhaut. In: Saemish T (ed). *Graefe Handbuch der gesamten Augenheilkunde*, 2nd ed: Leipzig, Germany: W. Engelmann; 1916. pp 1076-1225.
5. Foxman SG, Heckenlively JR, Bateman JB, Wirtschafter JD. Classification of congenital and early onset retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(10):1502-1506.
6. Hagstrom SA, North MA, Nishina PL, Berson EL, Dryja TP. Recessive mutations in the gene encoding the tubby-like protein TULP1 in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1998;18(2):174-176.
7. Lorenz B, Gyürüs P, Preisling M, Bremser D, Gu S, Andrassi M et al. Early-onset severe rod-cone dystrophy in young children with RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(9):2735-2742.
8. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1147-1154.
9. Weleber RG, Michaelides M, Trzupke KM, Stover NB, Stone EM. The phenotype of Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):292-302.
10. Miraldi Utz V, Coussa RG, Antaki F, Traboulsi EI. Gene therapy for RPE65-related retinal disease. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(6):671-677.
11. Takkar B, Bansal P, Venkatesh P. Leber's congenital amaurosis and gene therapy. *Indian J Pediatr.* 2018;85(3):237-242.
12. Gregory-Evans K, Weleber RG, Pennesi ME. Retinitis Pigmentosa and Allied Disorders. In: Schachat AP, Sarda SR (eds). *Ryan's Retina*, 6th ed. Elsevier; 2018. pp 889-890.
13. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(4):379-398.
14. Stone EM. Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):791-811.
15. Kondkar AA, Abu-Amro KK. Leber congenital amaurosis: Current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Exp Eye Res.* 2019;189:107834.
16. Sherwin JC, Hewitt AW, Ruddle JB, Mackey DA. Genetic isolates in ophthalmic diseases. *Ophthalmic Genet.* 2008;29(4):149-161.
17. Koenekoop RK, Lopez I, den Hollander AI, Allikmets R, Cremers FP. Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: benefits, dilemmas and solutions. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35(5):473-485.
18. Henkes HE, Verduin PC. Dysgenesis or abiotrophy? A differentiation with the help of the electro-retinogram (ERG) and electro-oculogram (EOG) in Leber's congenital amaurosis. *Ophthalmologica.* 1963;145:144-160.
19. Coussa RG, Lopez Solache I, Koenekoop RK. Leber congenital amaurosis, from darkness to light: An ode to Irene Maumenee. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(1):7-15.
20. Alkharashi M, Fulton AB. Available Evidence on Leber Congenital Amaurosis and Gene Therapy. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(1):14-21.
21. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Available at: https://www.omim.org/search?index=entry&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=10&search=leber+congenital+amaurosis. Accessed 10 June 2020.
22. Luscan R, Mechaussier S, Paul A, Tian G, Gérard X, Defoort-Dellhemmes S et al. Mutations in TUBB4B cause a distinctive sensorineural disease. *Am J Hum Genet.* 2017;101(6):1006-1012.
23. Kumaran N, Pennesi ME, Yang P, Trzupke KM, Schlechter C, Moore AT et al. Leber congenital amaurosis / early-onset severe retinal dystrophy overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. (eds). *GeneReviews*([®]). University of Washington, Seattle: Seattle (WA); 2018: 1993-2020.
24. Jan JE, Good WV, Freeman RD, Espezel H. Eye-poking. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36(4):321-325.
25. Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, Bova SM, Lanzi G. Leber's congenital amaurosis: an update. *Eur J Paediatr Neurol.* 2003;7(1):13-22.
26. Harris EW. Leber's congenital amaurosis and RPE65. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41(1):73-82.
27. Perrault I, Hanein S, Gerber S, Lebaill B, Vlnajnik P, Barbet F et al. A novel mutation in the GUCY2D gene responsible for an early onset severe RP different from the usual GUCY2D-LCA phenotype. *Hum Mutat.* 2005;25(2):222.
28. Traboulsi EI, Maumenee IH. Photoaversion in Leber's congenital amaurosis. *Ophthalmic Genet.* 1995;16(1):27-30.
29. Thompson DA, Gyürüs P, Fleischer LL, Bingham EL, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E et al. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4293-4299.
30. Galvin JA, Fishman GA, Stone EM, Koenekoop RK. Evaluation of genotype-phenotype associations in leber congenital amaurosis. *Retina.* 2005;25(7):919-929.
31. Wagner RS, Caputo AR, Nelson LB, Zanoni D. High hyperopia in Leber's congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(10):1507-1509.
32. Dagi LR, Leys MJ, Hansen RM, Fulton AB. Hyperopia in complicated Leber's congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(5):709-712.
33. Heher KL, Traboulsi EI, Maumenee IH. The natural history of Leber's congenital amaurosis: age-related findings in 35 patients. *Ophthalmology.* 1992;99(2):241-245.
34. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R et al. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* 2015;130(1):1-12.
35. Tan MH, Mackay DS, Cowing J, Tran HV, Smith AJ, Wright GA et al. Leber congenital amaurosis associated with AIPL1: challenges in ascribing disease causation, clinical findings, and implications for gene therapy. *PLoS One.* 2012;7(3):e32330.
36. Preisling MN, Hausotter-Will N, Solbach MC, Friedburg C, Rüschemdorf F, Lorenz B. Mutations in RD3 are associated with an extremely rare and severe form of early onset retinal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3463-3472.
37. Chew E, Deutman A, Pinckers A, Aan de Kerk A. Yellowish flecks in Leber's congenital amaurosis. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(10):727-731.
38. Murayama K, Adachi-Usami E. Bilateral macular colobomas in Leber's congenital amaurosis. *Doc Ophthalmol.* 1989;72(2):181-188.
39. Koenekoop RK, Wang H, Majewski J, Wang X, Lopez I, Ren H et al. Mutations in NMNAT1 cause Leber congenital amaurosis and identify a new disease pathway for retinal degeneration. *Nat Genet.* 2012;44(9):1035-1039.
40. Schroeder R, Mets MB, Maumenee IH. Leber's congenital amaurosis. Retrospective review of 43 cases and a new fundus finding in two cases.

- Arch Ophthalmol. 1987;105(3):356-359.
41. Lewis CA, Battle IR, Battle KG, Banerjee P, Cideciyan AV, Huang J et al. Tubby-like protein 1 homozygous splice-site mutation causes early-onset severe retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(9):2106-2114.
 42. Pasadhika S, Fishman GA, Stone EM, Lindeman M, Zelkha R, Lopez I et al. Differential macular morphology in patients with RPE65-, CEP290-, GUCY2D-, and AIPL1-related Leber congenital amaurosis. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2010;51(5):2608-2614.
 43. Perrault I, Hanein S, Zanlonghi X, Serre V, Nicouleau M, Defoort-Delhemmes S et al. Mutations in NMNAT1 cause Leber congenital amaurosis with early-onset severe macular and optic atrophy. *Nat Genet.* 2012;44(9):975-977.
 44. Babel J, Klein D, Roth A. Leber's congenital amaurosis associated with high hyperopia in four sisters. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1989;10(1):55-61.
 45. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1994;31(1):38-40.
 46. Weleber RG, Francis PJ, Trzupke KM, Beattie C. Leber congenital amaurosis – Archived chapter, for historical reference only. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. (eds). *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle.: Seattle (WA); 2013: 1993-2020.
 47. Chung DC, Traboulsi EI. Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions. *J aapos.* 2009;13(6):587-592.
 48. Chacon-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases.* 2015;3(2):112-124.
 49. Chao DL, Burr A, Pennesi M. RPE65-related Leber congenital amaurosis / early-onset severe retinal dystrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. (eds). *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle.: Seattle (WA); 2019: 1993-2020.
 50. Jacobson SG, Cideciyan AV, Peshenko IV, Sumaroka A, Olshevskaya EV, Cao L et al. Determining consequences of retinal membrane guanylyl cyclase (RetGC1) deficiency in human Leber congenital amaurosis en route to therapy: residual cone-photoreceptor vision correlates with biochemical properties of the mutants. *Hum Mol Genet.* 2013;22(1):168-183.
 51. Perrault I, Rozet JM, Ghazi I, Leowski C, Bonnemaïson M, Gerber S et al. Different functional outcome of RetGC1 and RPE65 gene mutations in Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet.* 1999;64(4):1225-1228.
 52. Redmond TM, Poliakov E, Yu S, Tsai JY, Lu Z, Gentleman S. Mutation of key residues of RPE65 abolishes its enzymatic role as isomerohydrolase in the visual cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(38):13658-13663.
 53. Lorenz B, Wabbels B, Wegscheider E, Hamel CP, Drexler W, Preising MN. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology.* 2004;111(8):1585-1594.
 54. Perrault I, Hanein S, Gerard X, Delphin N, Fares-Taïe L, Gerber S et al. Spectrum of SPATA7 mutations in Leber congenital amaurosis and delineation of the associated phenotype. *Hum Mutat.* 2010;31(3):E1241-1250.
 55. Li Y, Wang H, Peng J, Gibbs RA, Lewis RA, Lupski JR et al. Mutation survey of known LCA genes and loci in the Saudi Arabian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(3):1336-1343.
 56. Mackay DS, Ocaka LA, Borman AD, Sergouniotis PI, Henderson RH, Moradi P et al. Screening of SPATA7 in patients with Leber congenital amaurosis and severe childhood-onset retinal dystrophy reveals disease-causing mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6):3032-3038.
 57. Dharmaraj S, Leroy BP, Sohocki MM, Koenekoop RK, Perrault I, Anwar K et al. The phenotype of Leber congenital amaurosis in patients with AIPL1 mutations. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(7):1029-1037.
 58. Aboshiha J, Dubis AM, van der Spuy J, Nishiguchi KM, Cheeseman EW, Ayuso C et al. Preserved outer retina in AIPL1 Leber's congenital amaurosis: implications for gene therapy. *Ophthalmology.* 2015;122(4):862-864.
 59. Mohamed MD, Topping NC, Jafri H, Raashed Y, McKibbin MA, Inglehern CF. Progression of phenotype in Leber's congenital amaurosis with a mutation at the LCA5 locus. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(4):473-475.
 60. Mackay DS, Borman AD, Sui R, van den Born LJ, Berson EL, Ocaka LA et al. Screening of a large cohort of leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa patients identifies novel LCA5 mutations and new genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2013;34(11):1537-1546.
 61. Hanein S, Perrault I, Gerber S, Tanguy G, Barbet F, Ducroq D et al. Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum Mutat.* 2004;23(4):306-317.
 62. Dryja TP, Adams SM, Grimsby JL, McGee TL, Hong DH, Li T et al. Null RPGRIP1 alleles in patients with Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1295-1298.
 63. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, Sumaroka A, Schwartz SB, Roman AJ et al. Leber congenital amaurosis caused by an RPGRIP1 mutation shows treatment potential. *Ophthalmology.* 2007;114(5):895-898.
 64. Swaroop A, Wang QL, Wu W, Cook J, Coats C, Xu S et al. Leber congenital amaurosis caused by a homozygous mutation (R90W) in the homeodomain of the retinal transcription factor CRX: direct evidence for the involvement of CRX in the development of photoreceptor function. *Hum Mol Genet.* 1999;8(2):299-305.
 65. Ehrenberg M, Pierce EA, Cox GF, Fulton AB. CRB1: one gene, many phenotypes. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(5-6):397-405.
 66. Bujakowska K, Audo I, Mohand-Saïd S, Lancelot ME, Antonio A, Germain A et al. CRB1 mutations in inherited retinal dystrophies. *Hum Mutat.* 2012;33(2):306-315.
 67. Sundaresan P, Vijayalakshmi P, Thompson S, Ko AC, Fingert JH, Stone EM. Mutations that are a common cause of Leber congenital amaurosis in northern America are rare in southern India. *Mol Vis.* 2009;15:1781-1787.
 68. Simonelli F, Ziviello C, Testa F, Rossi S, Fazzi E, Bianchi PE et al. Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(9):4284-4290.
 69. den Hollander AI, Heckenlively JR, van den Born LJ, de Kok YJ, van der Velde-Visser SD, Kellner U et al. Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with Coats-like exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (CRB1) gene. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):198-203.
 70. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, Pianta MJ, Sumaroka A, Schwartz SB et al. Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum Mol Genet.* 2003;12(9):1073-1078.
 71. Henderson RH, Mackay DS, Li Z, Moradi P, Sergouniotis P, Russell-Eggitt I et al. Phenotypic variability in patients with retinal dystrophies due to mutations in CRB1. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(6):811-817.
 72. Yzer S, Hollander AI, Lopez I, Pott JW, de Faber JT, Cremers FP et al. Ocular and extra-ocular features of patients with Leber congenital amaurosis and mutations in CEP290. *Mol Vis.* 2012;18:412-425.
 73. Sheck L, Davies WIL, Moradi P, Robson AG, Kumaran N, Liasis AC et al. Leber Congenital Amaurosis Associated with Mutations in CEP290, Clinical Phenotype, and Natural History in Preparation for Trials of Novel Therapies. *Ophthalmology.* 2018;125(6):894-903.
 74. Bowne SJ, Sullivan LS, Mortimer SE, Hedstrom L, Zhu J, Spellicy CJ et al. Spectrum and frequency of mutations in IMPDH1 associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa and leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(1):34-42.
 75. Mackay DS, Dev Borman A, Moradi P, Henderson RH, Li Z, Wright GA et al. RDH12 retinopathy: novel mutations and phenotypic description. *Mol Vis.* 2011;17:2706-2716.
 76. Schuster A, Janecke AR, Wilke R, Schmid E, Thompson DA, Utermann G et al. The phenotype of early-onset retinal degeneration in persons with RDH12 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1824-1831.
 77. Dev Borman A, Ocaka LA, Mackay DS, Ripamonti C, Henderson RH, Moradi P et al. Early onset retinal dystrophy due to mutations in LRAT: molecular analysis and detailed phenotypic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3927-3938.
 78. Thompson DA, Li Y, McHenry CL, Carlson TJ, Ding X, Sieving PA et al. Mutations in the gene encoding lecithin retinol acyltransferase are associated with early-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet.* 2001;28(2):123-124.
 79. den Hollander AI, Lopez I, Yzer S, Zonneveld MN, Janssen IM, Strom TM et al. Identification of novel mutations in patients with Leber congenital amaurosis and juvenile RP by genome-wide homozygosity mapping with SNP microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(12):5690-5698.
 80. Mataftsi A, Schorderet DF, Chachoua L, Boussalah M, Nouri MT, Barthelmes D et al. Novel TULP1 mutation causing leber congenital amaurosis.

- urosis or early onset retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(11):5160-5167.
81. Sergouniotis PI, Davidson AE, Mackay DS, Li Z, Yang X, Plagnol V et al. Recessive mutations in KCNJ13, encoding an inwardly rectifying potassium channel subunit, cause leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet.* 2011;89(1):183-190.
 82. Pattnaik BR, Shahi PK, Marino MJ, Liu X, York N, Brar S et al. A novel KCNJ13 nonsense mutation and loss of Kir7.1 channel function causes Leber congenital amaurosis (LCA16). *Hum Mutat.* 2015;36(7):720-727.
 83. Khan AO, Bergmann C, Neuhaus C, Bolz HJ. A distinct vitreo-retinal dystrophy with early-onset cataract from recessive KCNJ13 mutations. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(1):79-84.
 84. Asai-Coakwell M, March L, Dai XH, Duval M, Lopez I, French CR et al. Contribution of growth differentiation factor 6-dependent cell survival to early-onset retinal dystrophies. *Hum Mol Genet.* 2013;22(7):1432-1442.
 85. Khan AO, Al Rashaed S, Neuhaus C, Bergmann C, Bolz HJ. Peripherin mutations cause a distinct form of recessive Leber congenital amaurosis and dominant phenotypes in asymptomatic parents heterozygous for the mutation. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(2):209-215.
 86. Yi Z, Ouyang J, Sun W, Xiao X, Li S, Jia X et al. Biallelic mutations in USP45, encoding a deubiquitinating enzyme, are associated with Leber congenital amaurosis. *J Med Genet.* 2019;56(5):325-331.
 87. Jacobson SG, Cideciyan AV, Huang WC, Sumaroka A, Nam HJ, Sheplock R et al. Leber Congenital Amaurosis: Genotypes and Retinal Structure Phenotypes. *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:169-175.
 88. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(4):391-419.
 89. Pinckers AJ. Leber's congenital amaurosis as conceived by Leber. *Ophthalmologica.* 1979;179(1):48-51.
 90. Drivas TG, Holzbaur EL, Bennett J. Disruption of CEP290 microtubule/membrane-binding domains causes retinal degeneration. *J Clin Invest.* 2013;123(10):4525-4539.
 91. Khan AO, Bolz HJ, Bergmann C. Early-onset severe retinal dystrophy as the initial presentation of IFT140-related skeletal ciliopathy. *J aapos.* 2014;18(2):203-205.
 92. Estrada-Cuzcano A, Koenekoop RK, Coppieters F, Kohl S, Lopez I, Collin RW et al. IQCB1 mutations in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):834-839.
 93. Dekaban AS. Mental retardation and neurologic involvement in patients with congenital retinal blindness. *Dev Med Child Neurol.* 1972;14(4):436-444.
 94. Vaizey MJ, Sanders MD, Wybar KC, Wilson J. Neurological abnormalities in congenital amaurosis of Leber. Review of 30 cases. *Arch Dis Child.* 1977;52(5):399-402.
 95. Schuil J, Meire FM, Delleman JW. Mental retardation in amaurosis congenita of Leber. *Neuropediatrics.* 1998;29(6):294-297.
 96. Lambert SR, Kriss A, Taylor D, Coffey R, Pembrey M. Follow-up and diagnostic reappraisal of 75 patients with Leber's congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(6):624-631.
 97. Perrault I, Rozet JM, Gerber S, Ghazi I, Leowski C, Ducrocq D et al. Leber congenital amaurosis. *Mol Genet Metab.* 1999;68(2):200-208.
 98. McEwen DP, Koenekoop RK, Khanna H, Jenkins PM, Lopez I, Swarop A et al. Hypomorphic CEP290/NPHP6 mutations result in anosmia caused by the selective loss of G proteins in cilia of olfactory sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(40):15917-15922.
 99. Boye SE, Boye SL, Lewin AS, Hauswirth WW. A comprehensive review of retinal gene therapy. *Mol Ther.* 2013;21(3):509-519.
 100. Prado DA, Acosta-Acero M, Maldonado RS. Gene therapy beyond Luxturna: a new horizon of the treatment for inherited retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020;31(3):147-154.
 101. Sanjurjo-Soriano C, Kalatzis V. Guiding lights in genome editing for inherited retinal disorders: Implications for gene and cell therapy. *Neural Plast.* 2018;2018:5056279.
 102. Millington-Ward S, Chadderton N, O'Reilly M, Palfi A, Goldmann T, Kilty C et al. Suppression and replacement gene therapy for autosomal dominant disease in a murine model of dominant retinitis pigmentosa. *Mol Ther.* 2011;19(4):642-649.
 103. Peddle CF, MacLaren RE. The application of CRISPR/Cas9 for the treatment of retinal diseases. *Yale J Biol Med.* 2017;90(4):533-541.
 104. Simunovic MP, Shen W, Lin JY, Protti DA, Lisowski L, Gillies MC. Ologenetic approaches to vision restoration. *Exp Eye Res.* 2019;178:15-26.
 105. Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet.* 2001;28(1):92-95.
 106. Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, Aleman TS, Cideciyan AV, Bencicelli J et al. Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Mol Ther.* 2005;12(6):1072-1082.
 107. Bemelmans AP, Kostic C, Crippa SV, Hauswirth WW, Lem J, Munier FL et al. Lentiviral gene transfer of RPE65 rescues survival and function of cones in a mouse model of Leber congenital amaurosis. *PLoS Med.* 2006;3(10):e347.
 108. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN, Jr, Mingozzi F, Bencicelli J et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2240-2248.
 109. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Henderson R, Balaggan K et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2231-2239.
 110. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, Cideciyan AV, Schwartz SB, Wang L et al. Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther.* 2008;19(10):979-990.
 111. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase I dose-escalation trial. *Lancet.* 2009;374(9701):1597-1605.
 112. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, Pierce EA, Mingozzi F, Bencicelli JL et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther.* 2010;18(3):643-650.
 113. Ashtari M, Cyckowski LL, Monroe JF, Marshall KA, Chung DC, Auricchio A et al. The human visual cortex responds to gene therapy-mediated recovery of retinal function. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2160-2168.
 114. Testa F, Maguire AM, Rossi S, Pierce EA, Melillo P, Marshall K et al. Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital Amaurosis type 2. *Ophthalmology.* 2013;120(6):1283-1291.
 115. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet.* 2016;388(10045):661-672.
 116. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A 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):849-860.
 117. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>. Accessed 10 June 2020.
 118. European Medicines Agency. Luxturna Authorisation Details. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>. Accessed 10 June 2020.
 119. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A et al. Efficacy, safety, and durability of voretigene neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: results of phase 1 and 3 trials. *Ophthalmology.* 2019;126(9):1273-1285.
 120. Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1887-1897.
 121. Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, Heon E, Schwartz SB, Roman AJ et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(1):9-24.
 122. Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, Sumaroka A, Swider M, Iwabe S

- et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(6):E517-525.
123. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Heon E et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1920-1926.
 124. Pennesi ME, Weleber RG, Yang P, Whitebitch C, Thean B, Flotte TR et al. Results at 5 years after gene therapy for RPE65-deficient retinal dystrophy. *Hum Gene Ther*. 2018;29(12):1428-1437.
 125. Weleber RG, Pennesi ME, Wilson DJ, Kaushal S, Erker LR, Jensen L et al. Results at 2 years after gene therapy for RPE65-deficient Leber congenital amaurosis and severe early-childhood-onset retinal dystrophy. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1606-1620.
 126. Le Meur G, Lebranchu P, Billaud F, Adjali O, Schmitt S, Béziau S et al. Safety and long-term efficacy of AAV4 gene therapy in patients with RPE65 Leber congenital amaurosis. *Mol Ther*. 2018;26(1):256-268.
 127. Wang X, Yu C, Tzekov RT, Zhu Y, Li W. The effect of human gene therapy for RPE65-associated Leber's congenital amaurosis on visual function: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):49.
 128. Arslan U, Özmert E, Demirel S. Effects of subtenon-injected autologous platelet-rich plasma on visual functions in eyes with retinitis pigmentosa: preliminary clinical results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(5):893-908.
 129. Kahraman N, Öner A. Subtenon injection of autologous platelet-rich plasma in retinitis pigmentosa: Is it a new therapeutic option? *Open J Ophthalmol*. 2020;10(1):77-88.
 130. 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.
 131. Van Hooser JP, Liang Y, Maeda T, Kuksa V, Jang GF, He YG et al. Recovery of visual functions in a mouse model of Leber congenital amaurosis. *J Biol Chem*. 2002;277(21):19173-19182.
 132. Maeda T, Dong Z, Jin H, Sawada O, Gao S, Utkhede D et al. QLT091001, a 9-cis-retinal analog, is well-tolerated by retinas of mice with impaired visual cycles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):455-466.
 133. Scholl HP, Moore AT, Koenekoop RK, Wen Y, Fishman GA, van den Born LI et al. Safety and proof-of-concept study of oral QLT091001 in retinitis pigmentosa due to inherited deficiencies of retinal pigment epithelial 65 protein (RPE65) or lecithin:retinol acyltransferase (LRAT). *PLoS One*. 2015;10(12):e0143846.
 134. Hussain RM, Gregori NZ, Ciulla TA, Lam BL. Pharmacotherapy of retinal disease with visual cycle modulators. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):471-481.
 135. Haire SE, Pang J, Boye SL, Sokal I, Craft CM, Palczewski K et al. Light-driven cone arrestin translocation in cones of postnatal guanylate cyclase-1 knockout mouse retina treated with AAV-GC1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(9):3745-3753.
 136. Boye SE, Boye SL, Pang J, Ryals R, Everhart D, Umino Y et al. Functional and behavioral restoration of vision by gene therapy in the guanylate cyclase-1 (GC1) knockout mouse. *PLoS One*. 2010;5(6):e11306.
 137. Boye SL, Peshenko IV, Huang WC, Min SH, McDoom I, Kay CN et al. AAV-mediated gene therapy in the guanylate cyclase (RetGC1/RetGC2) double knockout mouse model of Leber congenital amaurosis. *Hum Gene Ther*. 2013;24(2):189-202.
 138. Cideciyan AV, Jacobson SG. Effect of an intravitreal antisense oligonucleotide on vision in Leber congenital amaurosis due to a photoreceptor cilium defect. *Nat Med*. 2019;25(2):225-228.
 139. Ledford H. CRISPR treatment inserted directly into the body for first time. *Nature*. 2020;579(7798):185.
 140. Tan MH, Smith AJ, Pawlyk B, Xu X, Liu X, Bainbridge JB et al. Gene therapy for retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis caused by defects in AIPL1: effective rescue of mouse models of partial and complete Aipl1 deficiency using AAV2/2 and AAV2/8 vectors. *Hum Mol Genet*. 2009;18(12):2099-2114.
 141. Sun X, Pawlyk B, Xu X, Liu X, Bulgakov OV, Adamian M et al. Gene therapy with a promoter targeting both rods and cones rescues retinal degeneration caused by AIPL1 mutations. *Gene Ther*. 2010;17(1):117-131.
 142. Feathers KL, Jia L, Perera ND, Chen A, Presswala FK, Khan NW et al. Development of a Gene Therapy Vector for RDH12-Associated Retinal Dystrophy. *Hum Gene Ther*. 2019;30(11):1325-1335.
 143. Pawlyk BS, Smith AJ, Buch PK, Adamian M, Hong DH, Sandberg MA et al. Gene replacement therapy rescues photoreceptor degeneration in a murine model of Leber congenital amaurosis lacking RPGRIP1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3039-3045.
 144. Pawlyk BS, Bulgakov OV, Liu X, Xu X, Adamian M, Sun X et al. Replacement gene therapy with a human RPGRIP1 sequence slows photoreceptor degeneration in a murine model of Leber congenital amaurosis. *Hum Gene Ther*. 2010;21(8):993-1004.
 145. Lhériveau E, Petit L, Weber M, Le Meur G, Deschamps JY, Libeau L et al. Successful gene therapy in the RPGRIP1-deficient dog: a large model of cone-rod dystrophy. *Mol Ther*. 2014;22(2):265-277.



Uzm. Dr. Mehmet Orkun SEVİK

1990 yılında İzmir'de doğdum. 2007 yılında İzmir Menemen Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2013 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra 2014 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasıma başladım ve uzmanlık eğitimimi Nisan 2019'da tamamladım. Ağustos 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Şuhut Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmet görevimin bir kısmını yaptıktan sonra Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na atandım ve halen aynı yerde görevime devam etmekteyim.