



Türkiye’de *EFEMP1* Gen Mutasyonu ile Doğrulanmış İlk Malattia Leventinese/Doyme Honeycomb Retinal Distrofi Olgu Serisi

The First Case Series of Malattia Leventinese/Doyme Honeycomb Retinal Dystrophy in Türkiye Identified with *EFEMP1* Gene Mutation

Atakan İşbilir¹, Ahmet Güzel¹, Mehmet Kocabey², Ahmet Okay Çağlayan², Ömer Kartı¹, Ziya Ayhan¹, Ali Osman Saatci¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Bu raporun amacı, *EFEMP1* mutasyonu ile ilişkili Malattia Leventinese/Doyme honeycomb retinal distrofisi (ML/DHRD) tanısı konan ilk Türk ailesinin klinik özelliklerini sunmaktır. Aynı aileden etkilenen dört bireyin (bir erkek, üç kadın; yaşları 25, 51, 53 ve 73) kapsamlı oftalmolojik muayenesi yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, spektral-domain optik koherens tomografi (OKT), renkli fundus fotoğrafı ve OKT anjiyografi değerlendirildi. Ayrıca *EFEMP1* mutasyonu için genetik analiz yapıldı. Dört hastanın tamamında *EFEMP1* varyantı doğrulandı. Klinik incelemelerde, arka kutupta radyal dağılım gösteren çok sayıda drusen benzeri depozitler izlendi ve bu bulgular ML/DHRD fenotipiyle uyumlu bulundu. OKT değerlendirmesi, subretinal ve retinal pigment epitelisi değişikliklerini ortaya koydu; 73 yaşındaki kadın hastada bozuklukların daha ileri düzeyde olduğu görüldü. Görme keskinliği, en genç hastada büyük ölçüde korunmuşken, ileri yaştaki bireylerde belirgin azalma gösterdi. Bu olgu serisi, genetik olarak doğrulanmış ML/DHRD tanısı konan ilk Türk ailesini tanımlamaktadır. Yapısal görüntüleme bulguları, farklı yaş gruplarında ilerleyici maküler tutulumu ortaya koymakta ve hastalık seyrinin izlenmesinde multimodal görüntülemenin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doyme honeycomb retinal distrofi, Malattia Leventinese, *EFEMP1*

Abstract

This report aims to describe the clinical characteristics of the first Turkish family diagnosed with Malattia Leventinese/Doyme honeycomb retinal dystrophy (ML/DHRD) associated with an *EFEMP1* mutation. Four affected individuals from the same family (one male and three females; aged 25, 51, 53, and 73 years) underwent comprehensive ophthalmological evaluation. The assessment included best-corrected visual acuity, spectral-domain optical coherence tomography (OCT), color fundus photography, and OCT angiography. In addition, genetic analysis for *EFEMP1* mutations was performed. The *EFEMP1* variant was identified in all four patients. Clinical examination revealed numerous drusen-like deposits with a radial distribution in the posterior pole, consistent with the ML/DHRD phenotype. OCT imaging demonstrated subretinal and retinal pigment epithelium alterations, which were more advanced in the 73-year-old female patient. Visual acuity was largely preserved in the youngest patient but markedly reduced in older individuals. This case series describes the first Turkish family with genetically confirmed ML/DHRD. Structural imaging demonstrated progressive macular changes associated with aging, highlighting the value of multimodal imaging in assessing disease course.

Keywords: Doyme honeycomb retinal dystrophy, Malattia Leventinese, *EFEMP1*

Cite this article as: İşbilir A, Güzel A, Kocabey M, Çağlayan AO, Kartı Ö, Ayhan Z, Saatci AO. The First Case Series of Malattia Leventinese/Doyme Honeycomb Retinal Dystrophy in Türkiye Identified with *EFEMP1* Gene Mutation.

Türk J Ophthalmol. 2026;56:269-278

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ali Osman Saatci, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: osman.saatci@deu.edu.tr

ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-6848-7239

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2025

Revizyon Talebi/Revision Requested: 24.03.2026

Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 05.04.2026

Kabul Tarihi/Accepted: 18.04.2026

Yayın Tarihi/Publication Date: 26.08.2026

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2026.22892

Giriş

Malattia Leventinese/Doyme honeycomb retinal distrofi (ML/DHRD) nadir görülen, otozomal dominant geçiş gösteren bir retinal distrofidir. Hastalık ilk olarak İsviçre’nin güneyindeki Leventina Vadisi’nde yaşayan hastalarda tanımlanmış olup adını buradan almıştır.¹

Bu hastalık, fibulin-3 proteinini kodlayan *EFEMP1* (epidermal büyüme faktörü içeren fibrillin-benzeri ekstraselüler matriks protein 1) genindeki bir defektten kaynaklanmaktadır. Erken dönemde radyal tarzda dizilen drusenle ortaya çıkar ve ilerleyen evrelerde maküler atrofi gelişebilir.^{2,3,4,5}



Telif Hakkı© 2026 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-TürevleriYaratılamaz 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.

Drusen, yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD) en sık gördüğümüz bulgu olmakla beraber ML/DHRD; kalıtsal maküla hastalıkları arasında, klinik özellikleri açısından YBMD'ye en çok benzerlik gösteren hastalıktır. Başlangıç yaşının daha ileri olması dışında, YBMD'nin klinik bulguları ML/DHRD ile büyük ölçüde örtüşmektedir.^{6,7,8}

Bu çalışmada, bir Türk ailede klinik değerlendirme yapılmış, göz dibi ve optik koherens tomografi (OKT) bulguları ML/DHRD ile uyumlu olan 4 hastada genetik analiz sonucunda *EFEMP1* geninde mutasyon saptanmış ve tanı konmuştur. Bu çalışma, Türkiye'de söz konusu hastalıkla ilişkili yayımlanmış ilk olgu serisidir.

Çalışmada tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Aralarında akrabalık ilişkisi bulunan ve yaşları 25, 51, 53 ile 73 olan, genetik analizlerinde *EFEMP1* geninde mutasyon saptanan dört birey çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların genel klinik özellikleri [Tablo 1](#)'de gösterilmiştir.

Olgu Sunumları

Olgu Sunumları ve Genetik Değerlendirme

Olgu 1 (İndeks Olgu-Probant)

Elli bir yaşında erkek hasta, rutin kontrol amacıyla kliniğimizde değerlendirildiğinde düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile sağ gözde 0,7, sol gözde ise 0,5 olarak saptandı. Ön segment muayenesi doğal olup, fundus incelemesinde maküla ve peripapiller bölgede yoğun drusen formasyonları izlendi ([Şekil 1A, B](#)).

Fundus otofloresans (FOF) görüntülemelerde, fovea çevresinde birleşme eğilimi gösteren drusene karşılık gelen bölgelerde belirgin hiperotofloresans alanlar izlendi ([Şekil 1C-F](#)). Spektral domain OKT incelemesinde ise retina pigment epiteli (RPE) altı düzeyde drusen varlığı ile uyumlu, diffüz ve kubbe şeklinde hiperreflektif materyaller ile birlikte RPE'de yapısal değişiklikler gözlemlendi ([Şekil 1G, H](#)). Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntülerinde her iki gözde maküler neovaskülarizasyon (MNV) saptanmadı. Yüzeysel ve derin kapiller pleksuslarda foveal avasküler zon (FAZ) korunmuş olup, perifoveal alanda mikrovasküler düzensizlikler ve kapiller dansitede azalma ile uyumlu alanlar izlendi. Koriokapillaris düzeyinde ise yaygın, heterojen akım defektleri ile benekli görünüm tespit edildi ([Şekil 1I, J](#)).

Genç yaşta olması ve klinik bulgusunun ML/DHRD'yi düşündürmesi nedeniyle hastanın diğer aile bireyleri de oftalmolojik değerlendirmeye alındı. Yapılan muayenelerde üç bireyde (Olgu 2, 3 ve 4) benzer fundus görünümü saptanması üzerine bu bireyler, hasta ile birlikte genetik analiz amacıyla tıbbi genetik bölümüne yönlendirildi. Aynı aileden muayene edilen dört kişide ise herhangi bir klinik

bulguya rastlanmadı; bu bireylerden ikisine de genetik analiz uygulandı. Aile soy ağacı [Şekil 2](#)'de gösterilmektedir. Hastanın çalışma öncesinde vefat etmiş olan babasında, görme kaybının eşlik ettiği Behçet sendromu öyküsü vardı (I.1). Fundus bulgusu bulunan dört olguda yapılan genetik inceleme sonucunda *EFEMP1* geninde mutasyon tespit edildi. Aile soy ağacında klinik bulgu saptanmayan iki bireyde (II.4 ve III.7) mutasyon saptanmadı.

Olgu 2

Yetmiş üç yaşında kadın hasta, indeks olgunun annesi olup belirgin görme azalması şikâyeti mevcuttu. Görme keskinliği her iki gözde de Snellen eşeli ile 0,05 olarak saptandı. Fundus muayenesinde, özellikle peripapiller bölgede daha yoğun olmak üzere yaygın drusen birikimi ve pigmenter değişiklikler izlendi ([Şekil 3A, B](#)). FOF görüntülemelerde, RPE atrofi ile uyumlu hipootofloresan alanlar dikkati çekti ([Şekil 3C-F](#)). OKT'de ise RPE atrofi ve sub-RPE düzeyde drusen ile uyumlu hiperreflektif materyaller gözlemlendi ([Şekil 3G, H](#)).

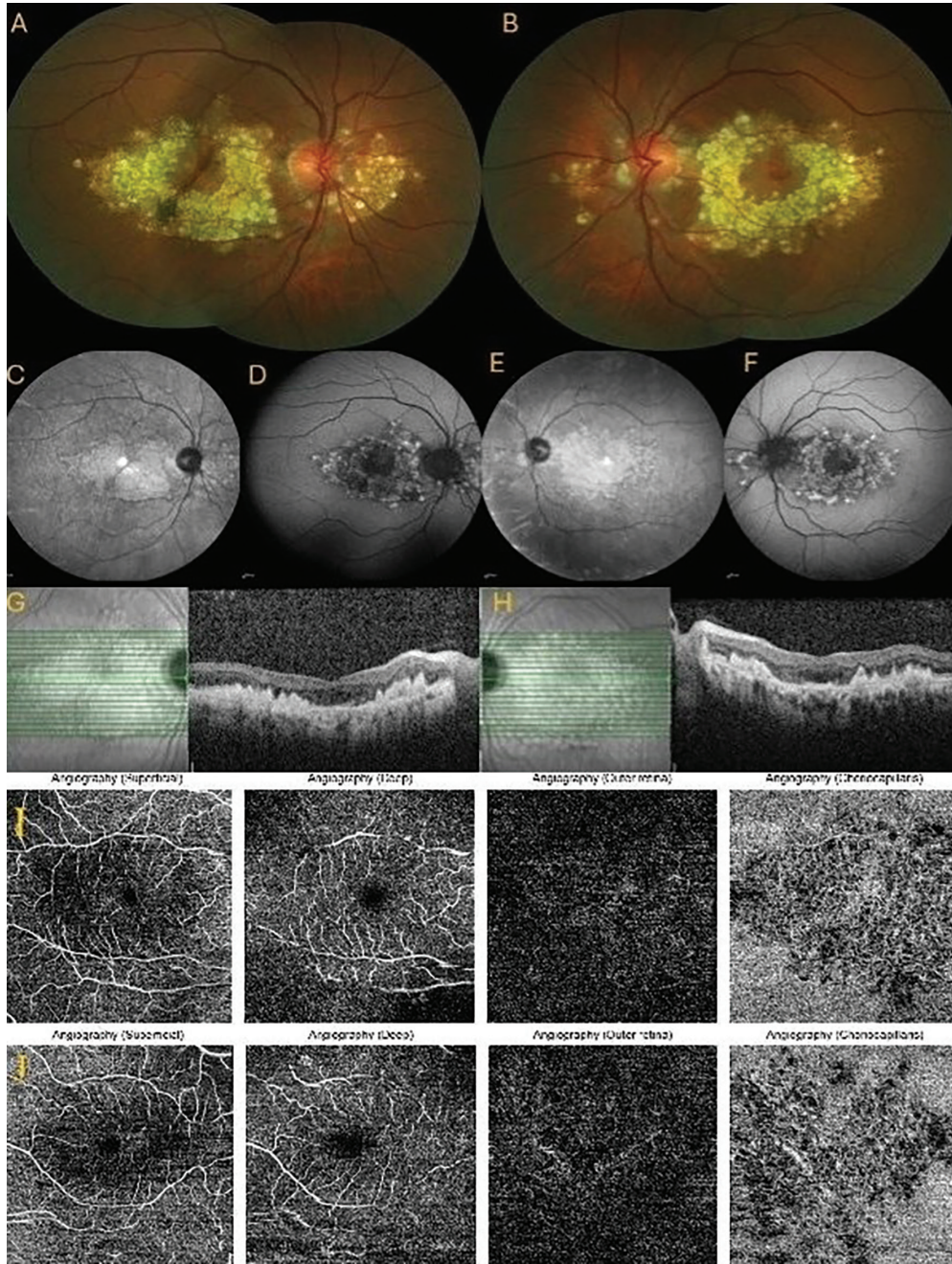
Olgu 3

İndeks olgunun 53 yaşındaki ablasında, sağ gözde daha belirgin olmak üzere her iki gözde görme azalması şikâyeti mevcuttu. Düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile sağ gözde 0,15, sol gözde ise 0,8 olarak saptandı. Fundus incelemesinde her iki gözde maküla ve peripapiller bölgede radyal dizilim gösteren ve birleşme eğiliminde olan çok sayıda drusen izlendi ([Şekil 4A, B](#)). FOF görüntülemelerde geniş hiperotofloresan alanlar mevcuttu ([Şekil 4C-F](#)). OKT incelemesinde ([Şekil 4G, H](#)) her iki gözde sub-RPE düzeyinde yaygın depozitler ile elipzoid zon bütünlüğünde bozulma olduğu gözlemlendi.

Olgu 4

İndeks olgunun 25 yaşındaki kızında herhangi bir görme yakınması yoktu. Görme keskinliği Snellen eşeli ile her iki gözde tam olarak saptandı. Fundus muayenesinde ise her iki maküla bölgesinde az sayıda, küçük boyutlu ve radyal dizilim gösteren drusen ile optik disk nazalinde birkaç küçük drusen izlendi ([Şekil 5A, B](#)). FOF görüntülemelerde ise parafoveal bölgede birkaç küçük hiperotofloresan alan gözlemlendi ([Şekil 5C-F](#)). Maküla bölgesine yönelik OKT değerlendirmesinde ise parafoveal bölgede birkaç adet drusen saptandı ([Şekil 5G, H](#)). OKTA görüntülerinde sağ ve sol gözde yüzeysel ve derin kapiller pleksuslarda FAZ'ın korunduğu, perifoveal bölgede ise hafif mikrovasküler düzensizliklerin izlendiği saptandı. Derin kapiller pleksus genel olarak normal görünümünü korumaktaydı. Koriokapillaris düzeyinde yer yer fokal akım defektleri ve hafif heterojenite mevcut olup, bu bulgular indeks olguya kıyasla daha sınırlı ve daha az belirgindi. MNV lehine anormal vasküler ağ izlenmedi ([Şekil 5I, J](#)).

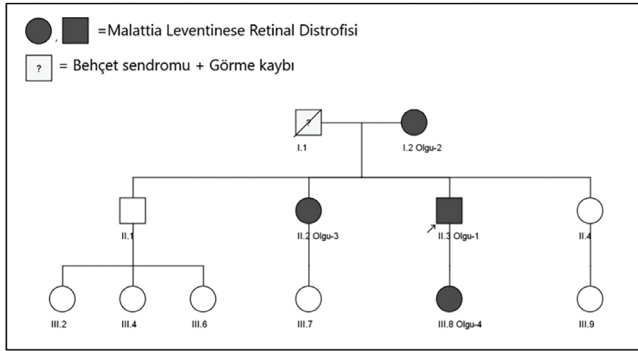
Tablo 1. Olguların genel klinik özellikleri										
Olgu	Yaş	Cinsiyet	EİDGK	Lens durumu	Göz içi basıncı	Fundus görünümü	FOF	OKT	OKTA	Mutasyon
1	51	Erkek	OD: 0,7, OS: 0,5	OU: Fakik	OD: 12 mmHg OS: 14 mmHg	Maküla ve peripapiller bölgede yoğun drusen	Fovea çevresinde birleşme eğilimi gösteren drusene karşılık gelen hiperotofloresan alanlar	Sub-RPE bölgede drusen kaynaklı diffüz, kubbe şeklinde hiperreflektif materyaller ve RPE değişiklikleri	Maküler neovaskülarizasyon yok	EFEMP1 (heterozigot)
2	73	Kadın	OU: 0,05	OU: Fakik	OD: 10 mmHg OS: 11 mmHg	Peripapiller bölgede daha yoğun olmak üzere yaygın drusen birikimi ve pigmenter değişiklikler	RPE atrofisi ile uyumlu hipootofloresan alanlar	Sub-RPE hiperreflektif materyaller ve yaygın RPE kaybı	Maküler neovaskülarizasyon yok	EFEMP1 (heterozigot)
3	53	Kadın	OD: 0,15, OS: 0,8	OU: Fakik	OD: 16 mmHg OS: 18 mmHg	Maküla ve peripapiller bölgede radyal dizilim gösteren ve birleşme eğiliminde yaygın drusen	Geniş hiperotofloresan alanlar	Her iki gözde Sub-RPE alanda yaygın depozitler	Maküler neovaskülarizasyon yok	EFEMP1 (heterozigot)
4	25	Kadın	OU: Tam	OU: Fakik	OD: 17 mmHg OS: 18 mmHg	Maküla az sayıda, küçük boyutta, radyal dizilim gösteren drusen ve optik disk nazalinde birkaç küçük drusen	Parafoveal bölgede birkaç küçük hiperotofloresan alan	Parafoveal bölgede birkaç adet drusen	Maküler neovaskülarizasyon yok	EFEMP1 (heterozigot)
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen), FOF: Fundus otofloresans görüntüleme, OKT: Optik koherens tomografi, OKTA: OKT anjiyografi, OD: Sağ göz, OS: Sol göz, OU: Her iki göz, RPE: Retina pigment epiteli										



Şekil 1. İndeks olguya ait renkli fundus fotoğraflarında sağ (A) ve sol (B) gözde makula ve peripapiller bölgede kümelenme eğilimi gösteren drusen izlenmektedir. Fundus otofloresans görüntülemelerinde sağ (C, D) ve sol (E, F) gözde, özellikle fovea çevresinde drusene karşılık gelen alanlarda belirgin hiperotofloresans odaklar ve yer yer birleşme eğilimi dikkati çekmektedir. Optik koherens tomografi görüntülerinde sağ (G) ve sol (H) gözde Bruch membranı-retinal pigment epitel kompleksi altında yerleşimli, diffüz, kubbe şeklinde hiperreflektif birikimler (sub-RPE depozitler) izlenmektedir. Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülerinde sağ (I) ve sol (J) gözde maküler neovaskülarizasyon saptanmamıştır. Yüzeyel ve derin kapiller plexuslarda foveal avasküler zon korunmuş olup, perifoveal alanda mikrovasküler düzensizlikler ve kapiller dansitede azalma ile uyumlu alanlar izlenmektedir. Koriokapillaris düzeyinde ise yaygın, heterojen akım defektleri ile benekli görünüm dikkati çekmektedir
RPE: Retina pigment epiteli

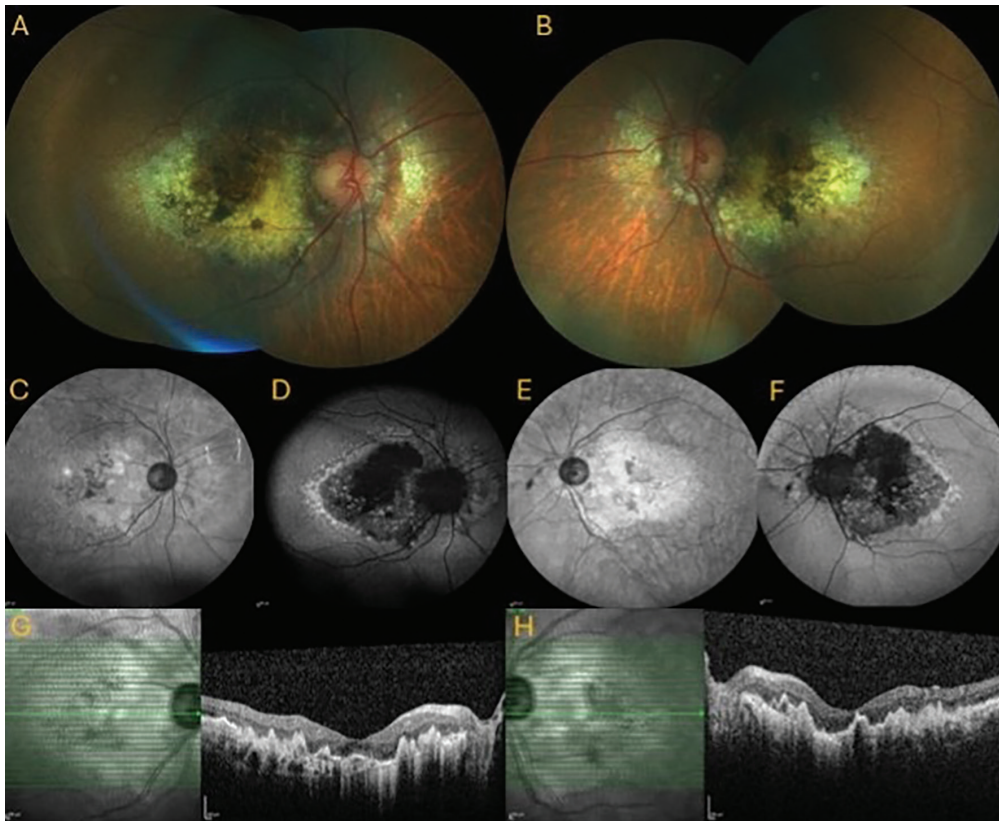
Mutasyon Analizi

İndeks olgu (Olgu 1) ve aile bireylerinden oluşan toplam 6 kişinin periferik kanından total genomik DNA izolasyonu HiPurA® Pre-filled Clinical Multipurpose



Şekil 2. Aile soy ağacı. I.2, II.2, II.3 ve III.8 numaralı bireylerde heterozigot patojenik *EFEMP1* mutasyonu saptanmıştır. II.4 ve III.7 numaralı bireylerde genetik tetkik normal olarak sonuçlanmıştır

Nükleik Asit Pürifikasyon Kiti (HiMedia, ABD) kullanılarak üretici protokolleri doğrultusunda yapıldı. DNA konsantrasyon ve saflık ölçümünde NanoDrop ND1000® Spektrofotometresi (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanıldı. Yeterli kalitede (50-100 ng/μL konsantrasyon ve A260/A280: 1,8-2,0 saflık) DNA elde edilmesinin ardından *EFEMP1* geni (NM_001039348.3) tüm ekzon ve ekzon-intron bileşkelerine yönelik primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyonu yapıldı. Standart PCR prosedüründe AmpliTaq Gold™ 360 DNA Polimeraz (Applied Biosystems/Thermo Fisher Scientific, ABD) ve Eppendorf 5332 Mastercycler (Eppendorf AG, Almanya) cihazı kullanıldı. PCR ürünleri Nextera XT DNA Kütüphane Hazırlama Kiti (Illumina, ABD) kullanılarak yeni nesil dizileme işlemine hazırlandı. Yürütmeler için Miniseq® (Illumina, ABD) platformu kullanılmıştır. Elde edilen ham veri SEQ analiz platformuna (Genomize, Türkiye) yüklenerek analiz edildi. Tüm aşamalarda üretici protokollerine uyuldu. Tüm olgularda en az 1000x okuma derinliğinde %100 kaplamda veri elde edildi. Fundus bulgusu saptanan 4 olgunun tamamında *EFEMP1* geninin



Şekil 3. Olgu 2'ye ait renkli fundus fotoğraflarında sağ (A) ve sol (B) gözde, özellikle peripapiller bölgede daha belirgin olmak üzere yaygın drusen birikimi ve pigmenter değişiklikler izlenmektedir. Fundus oto Floresans görüntülemesinde sağ (C, D) ve sol (E, F) gözlerde retina pigment epiteli (RPE) atrofisi ile uyumlu hipootofloresan alanlar dikkat çekmektedir. Optik koherens tomografi görüntülerinde ise sağ (G) ve sol (H) gözlerde RPE atrofisi ile birlikte sub-RPE düzeyde drusen ile uyumlu hiperreflektif materyaller izlenmektedir

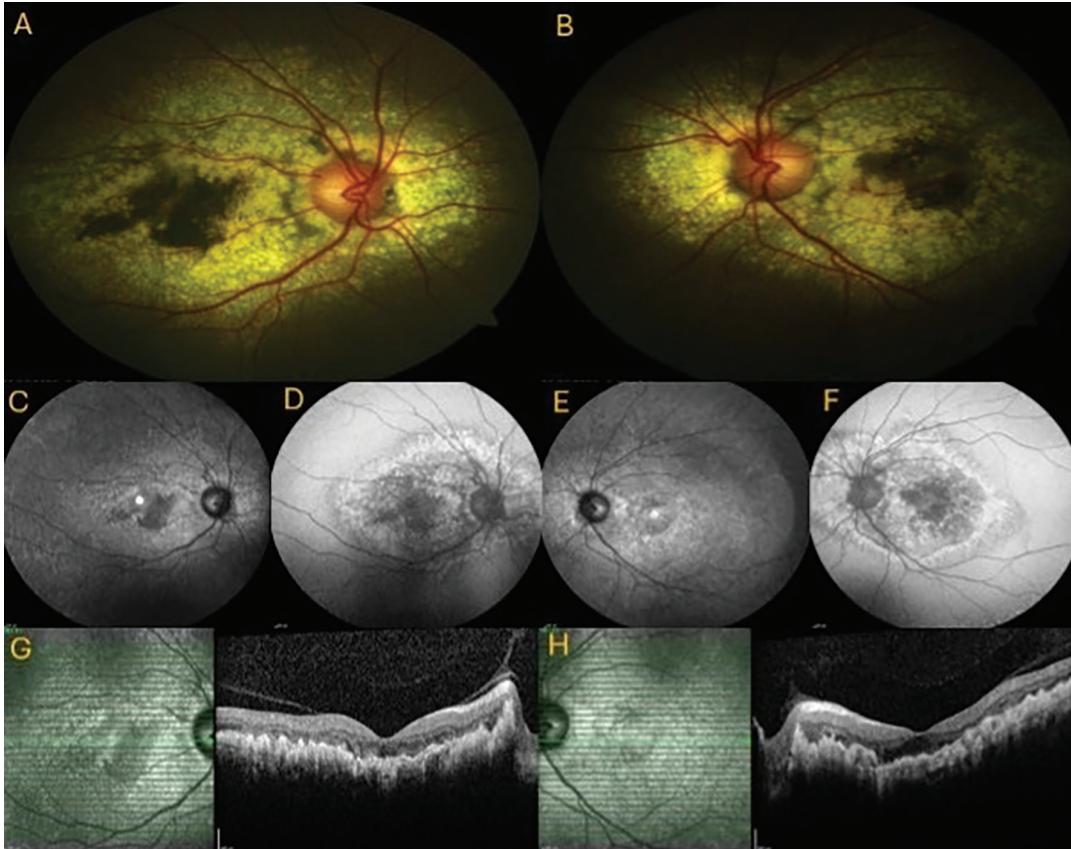
10. ekzonunda c.1033C>T (p.Arg345Trp) değişimi heterozigot olarak saptandı. *EFEMP1* geninde tanımlanan p.Arg345Trp varyantı, literatürde ML/DHRD ile en güçlü ilişkili ve hastalık için karakteristik kabul edilen varyanttır. Bu değişim, fibulin-3 proteininde yanlış katlanmaya yol açarak ekstraselüler matrikste anormal birikime neden olmakta ve drusen oluşumunun temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturmaktadır.^{5,8,9,10} Literatürde bildirilen olguların büyük çoğunluğunda bu spesifik varyantın saptanmış olması, varyantın yüksek penetranslı ve güçlü genotip-fenotip korelasyonu gösterdiğini desteklemektedir. Fundus muayenesi normal olan iki olguda, genetik analiz sonuçları da normal olarak saptanmıştır. Saptanan değişim güncel kılavuzlar doğrultusunda “PM1” (fonksiyonel olarak kritik bir bölgede yer alması), “PM2” (genel popülasyonda bulunmaması), “PP3” (*in silico* patojenisite tahminleri) ve “PP5” (güvenilir veri tabanlarında patojenik olarak bildirilmiş olması) kriterleri ile patojenik olarak değerlendirilmiştir.¹¹ Bununla birlikte, p.Arg345Trp

varyantının ML/DHRD ile uzun süredir bilinen ve literatürde tekrarlayan şekilde gösterilmiş güçlü ilişkisi,^{5,8,9,10} bu varyantın klinik olarak hastalığa neden olan mutasyon olarak kabul edilmesini desteklemektedir.

Tartışma

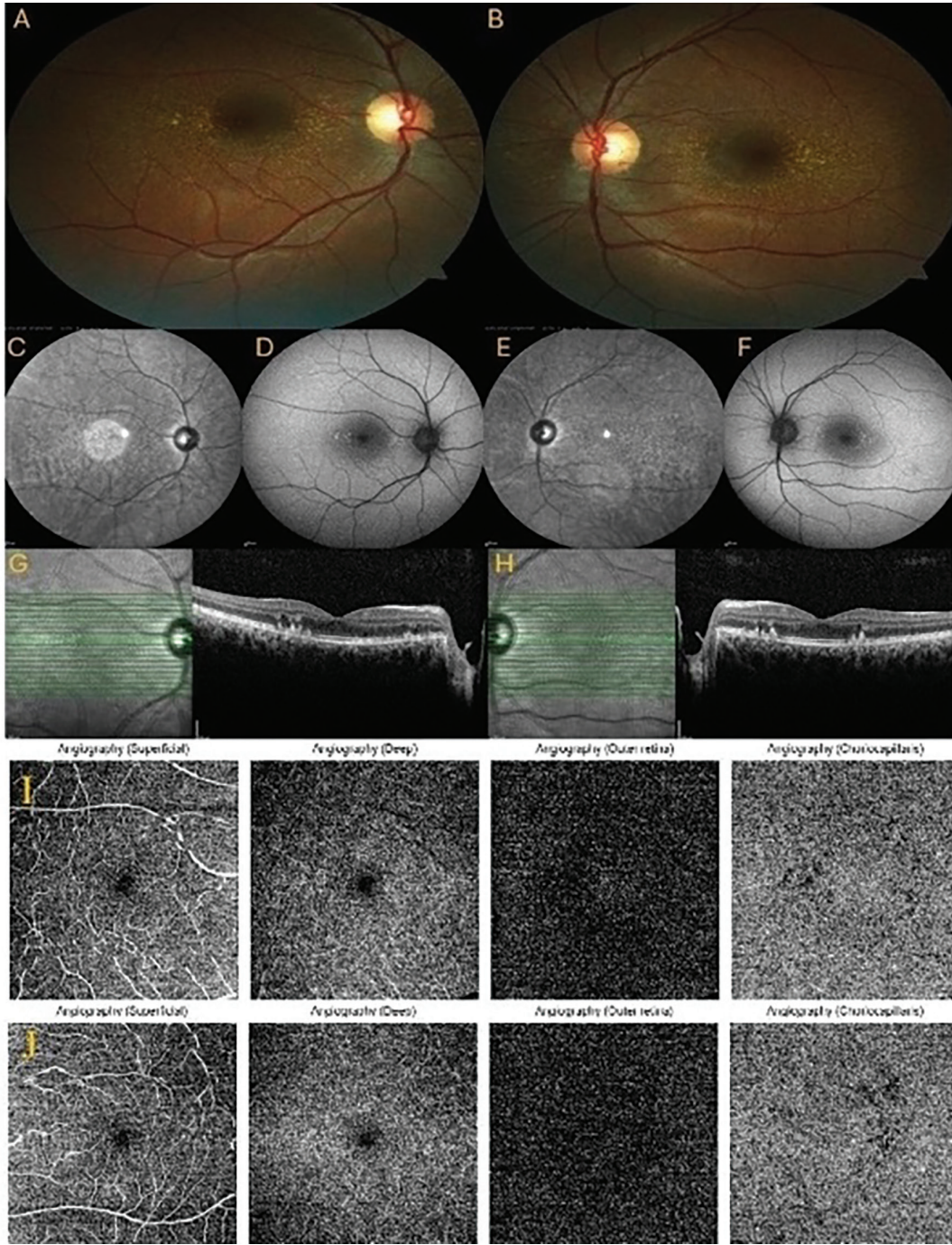
ML/DHRD en sık genç bireylerde görülen ve radyal drusenle karakterize olan bir hastalıktır. Klinik olarak hastalar genellikle görmede azalma, metamorfopsi ve skotom şikâyetleri ile başvurur. Arkadlar boyunca, peripapiller bölgede ve maküla merkezinde radyal dağılım gösteren drusen zamanla büyüyerek birbirine yaklaşır ve petek benzeri bir görünüm oluşturur.^{3,5,7}

FOF incelemelerinde hiperotofloresan görümlü drusen ve RPE atrofisine bağlı hipootofloresan alanlar izlenmekte olup, hastalar genellikle 4. olgumuzda olduğu gibi erken dönemde iyi görme keskinliğine sahipken, ilerleyen evrelerde görme kaybı belirginleşir. Bu kaybın



Şekil 4. Olgu 3'e ait renkli fundus incelemesinde, sağ (A) ve sol (B) gözlerde makula ve peripapiller bölgede radyal dizilim gösteren ve birleşme eğiliminde olan çok sayıda drusen izlenmektedir. Fundus otofloresans görüntülemesinde sağ (C, D) ve sol (E, F) gözlerde geniş hiperotofloresan alanlar dikkat çekmektedir. Optik koherens tomografi incelemesinde ise sağ (G) ve sol (H) gözlerde sub-RPE düzeyde yaygın depozitler ile birlikte elipsoid zon bütünlüğünde bozulma izlenmektedir

RPE: Retina pigment epiteli



Şekil 5. Olgu 4'e ait renkli fundus fotoğraflarında sağ (A) ve sol (B) gözlerde maküla bölgesinde az sayıda, küçük boyutlu ve radyal dizilim gösteren drusen ile optik disk nazalinde birkaç küçük drusen izlenmektedir. Fundus otofloresans görüntülemelerinde sağ (C, D) ve sol (E, F) gözlerde parafoveal bölgede birkaç küçük hiperotofloresan alan dikkati çekmektedir. Optik koherens tomografi görüntülerinde sağ (G) ve sol (H) gözlerde parafoveal yerleşimli az sayıda drusen izlenmektedir. Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülerinde ise sağ (I) ve sol (J) gözlerde yüzeyel ve derin kapiller pleksusta foveal avasküler zon korunmuş olup, perifoveal bölgede hafif mikrovasküler düzensizlikler izlenmektedir. Derin kapiller pleksus genel olarak olağan görünümünü korumaktadır. Koriokapillaris düzeyinde yer yer odaksal akım defektleri ve hafif heterojenite izlenmekte olup, bu bulgular indeks olguya kıyasla daha sınırlı ve daha az belirgindir. Maküler neovaskülarizasyon lehine anormal vasküler ağ izlenmemiştir

Tablo 2. Malattia Leventinese/Doyle honeycomb retinal distrofi ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun klinik olarak karşılaştırması		
Klinik bulgular	Malattia Leventinese	Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
Başlangıç yaşı	Genellikle 3.-4. dekad	İleri yaş (>50 yaş)
Kalıtım paterni	Otozomal dominant	Multifaktöriyel/sporadik
Genetik temel	<i>EFEMP1</i> p.Arg345Trp mutasyonu ile güçlü ilişki	Poligenik (örneğin; <i>CFH</i> , <i>ARMS2</i> , <i>HTRA1</i>)
Drusen morfolojisi	Optik disk nazalinde yerleşimli drusenlerin varlığı Makülada tipik radyal dizilim gösteren drusen bulunması Drusen ileri evrelerde büyük, yoğun ve konfluent hale gelebilir ve sıklıkla jukstapapiller nodüler drusenoid lezyonlar eşlik edebilir	Sert ve yumuşak drusenlerin birlikte görülebildiği; yumuşak drusenlerin genellikle büyük, konfluent ve makülada belirgin olduğu drusen paterni
Multimodal görüntüleme	FOF: Maküla ve optik disk çevresinde yerleşmiş drusene karşılık gelen hiper/hipootofloresans alanları OKT: Sub-RPE depozitler FFA: Büyük santral drusen belirsiz sınırlı ve hipofloresan, küçük radyal drusen iyi sınırlı ve belirgin hiperfloresan görünümde OKTA: Rölatif olarak korunmuş yüzeyel ve derin kapiller pleksuslar, hafif perifoveal mikrovasküler düzensizlikler ve koriokapillaris düzeyinde fokal akım defektleri ile heterojen benekli görünüm. MNV erken dönemde yaygın değildir.	FOF: Düzensiz otofloresans paternleri, atrofi alanlarında hipootofloresans alanlar OKT: Drusen, RPE düzensizlikleri, coğrafik atrofi, subretinal, ve intraretinal sıvı FFA: Drusende erken hiperfloresans, MNV varlığında sızıntı OKTA: Koryokapillaris dansitesinde azalma, fokal akım defektleri, ve MNV (tip 1, 2, 3)
Maküler neovaskülarizasyon gelişimi	Değişken sıklıkta gelişebilir (%6-24)	Sık (özellikle neovasküler tipte)
Progresyon paterni	Yavaş başlangıç, ilerleyen dönemde atrofi ve/veya MNV	Progresif; kuru tipten neovasküler tipe veya coğrafik atrofiye ilerleme
FOF: Fundus otofloresans görüntüleme, OKT: Optik koherens tomografi, RPE: Retina pigment epiteli, FFA: Fundus floresin anjiyografisi, OKTA: Optik koherens tomografi anjiyografi, MNV: Maküler neovaskülarizasyon		

başlıca nedenleri drusenin birleşmesi, RPE atrofisi ve MNV gelişimidir.⁹ MNV'nin erken yakalanması için takiplerde düzenli olarak OKTA yapılması önerilmektedir.¹⁰ Çalışmamızdaki olguların hepsine OKTA ile görüntüleme yapılmış olup, hiçbir olgumuzda MNV izlenmemiştir. MNV ve subretinal hemoraji ML/DHRD'de nadir görülmekte olup, geliştiğinde ciddi görme kaybına yol açabilen en önemli komplikasyonlardır.^{12,13,14} Literatürde, MNV gelişen olgularda anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisinin etkili olduğu bildirilmiş olsa da, zaman içinde gelişen maküler atrofi için özgül bir tedavi bulunmamaktadır. MNV saptanmayan olgularda ise tedavi yaklaşımı, görme rehabilitasyonu ve fonksiyonel görmenin korunmasına yöneliktir.^{12,15} Buna karşın herediter maküla hastalıklarının incelendiği başka bir çalışmada MNV gelişimi olan bir ML/DHRD olgusunda ardışık intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarına rağmen OKTA ölçümlerinde

MNV'de belirgin bir değişikliğin olmadığı ve olguda görme keskinliğinin azalmaya devam ettiği bildirilmiştir.¹⁶

Bizim olgularımızda ML/DHRD tanısında multimodal görüntüleme bulgularının ayırt edici önemi vurgulanmaktadır. Bu hastalık, YBMD ve diğer distrofilerle kolayca karışabilmektedir. ML/DHRD'de ileri evrede drusen birleşerek homojen bir alan oluşturur ve bu bölgelerde atrofi gelişir. Bu durum, YBMD'deki drusen yaşam döngüsünden farklıdır; çünkü YBMD'de drusen çoğunlukla dış retina atrofiyle birlikte kaybolmaktadır.¹⁷ ML/DHRD ve YBMD'nin klinik bulgularının karşılaştırması [Tablo 2](#)'de özetlenmiştir.^{5,10,14,18,19,20,21,22} Sorsby retinal distrofi genellikle retiküler drusenle seyredir, FOF'ta hipootofloresan, OKT'de ise RPE üzerinde depozitler ile karakterizedir.²³ Pattern distrofi ise maküla merkezinde tipik hiperotofloresan lezyonlarla ve OKT'de subretinal hiperreflektif depozitlerle karakterize olup ML/DHRD ile ayırıcı tanısı yapılması

gereken retinal distrofiler arasındadır.²⁴ ML/DHRD'deki radyal dizilimli ve petek görünümlü drusen ise ayırt edici bir özellik olmaktadır.¹⁴ Bu çalışmada saptanan p.Arg345Trp varyantı, *EFEMP1* geninde ML/DHRD ile en sık ilişkilendirilen ve hastalığın moleküler temelini oluşturan klasik mutasyondur. Literatürde bu varyantın farklı popülasyonlarda bağımsız olarak bildirilmiş olması, hastalıkla olan güçlü nedensel ilişkisini desteklemektedir. Bu durum, klinik olarak ML/DHRD düşünülen olgularda hedefe yönelik genetik analizlerin tanısal değerini artırmakta ve genotip-fenotip korelasyonunun yüksek olduğunu göstermektedir.

Olgumuzda tanımlanan ML/DHRD dışında, *EFEMP1* gen mutasyonu juvenil açık açılı glokom, sporadik kütiküler drusen ve miyopi ile de ilişkilendirilmiştir. Ayrıca *EFEMP1*'in primer açık açılı glokom gibi yaygın oftalmik hastalıklara poligenik katkıda bulunduğu ve *EFEMP1* ile ilişkili sinyal yollarının YBMD ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlara rağmen *EFEMP1*'in klinik olarak birbirinden farklı gibi görünen bu geniş hastalık spektrumunda nasıl rol oynadığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.²⁵

Genç yaşta drusen varlığı ile başvuran olgularda, özellikle ML/DHRD'nin akılda tutulması gerekmektedir. MNV gelişimi olan olgularda anti-VEGF enjeksiyonları ve düzenli takipler önemlidir. Bizim olgularımızın hiçbirinde MNV saptanmamış olup, aile taramasının bu nadir ve görmeyi tehdit eden hastalığın tanısında kritik öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışma ile Türkiye'deki ilk ML/DHRD olguları hem klinik hem de genetik analizlerle tanımlanmıştır. Özellikle genç yaşta drusen saptanan ya da ileri yaşta tipik YBMD drusen paterninden farklı fundus ve OKT görüntüsüne sahip hastalarda, bu nadir hastalığın da mutlaka ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmada tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.İ., M.K., A.O.Ç., Ö.K., Z.A., A.O.S., Konsept: A.İ., A.O.Ç., Ö.K., Z.A., A.O.S., Dizayn: A.İ., A.O.Ç., Ö.K., Z.A., A.O.S., Veri Toplama veya İşleme: A.İ., M.K., A.O.Ç., Ö.K., A.O.S., Analiz veya Yorumlama: A.İ., M.K., A.O.Ç., Ö.K., A.O.S., Literatür Arama: A.İ., M.K., A.O.Ç., Ö.K., A.O.S., Yazan: A.İ., M.K., A.O.Ç., Ö.K., A.O.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Klainguti R. Die tapeto-retinale Degeneration im Kanton Tessin. Klin Monbl Augenheilkd. 1932;89:253-254.
2. Gregory CY, Evans K, Wijesuriya SD, Kermani S, Jay MR, Plant C, Cox N, Bird AC, Bhattacharya SS. The gene responsible for autosomal dominant Doyme's honeycomb retinal dystrophy (DHRD) maps to chromosome 2p16. Hum Mol Genet. 1996;5:1055-1059.
3. Michaelides M, Jenkins SA, Brantley MA Jr, Andrews RM, Waseem N, Luong V, Gregory-Evans K, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Webster AR. Maculopathy due to the R345W substitution in fibulin-3: distinct clinical features, disease variability, and extent of retinal dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:3085-3097.
4. Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, Héon E, Piguet B, Guymer RH, Vandenburgh K, Cousin P, Nishimura D, Swiderski RE, Silvestri G, Mackey DA, Hageman GS, Bird AC, Sheffield VC, Schorderet DF. A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy. Nat Genet. 1999;22:199-202.
5. Querques G, Guigui B, Leveziel N, Querques L, Bandello F, Souied EH. Multimodal morphological and functional characterization of Malattia Leventinese. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251:705-714.
6. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 1988;32:375-413.
7. Hulleman JD. Malattia Leventinese/Doyme honeycomb retinal dystrophy: similarities to age-related macular degeneration and potential therapies. Adv Exp Med Biol. 2016;854:153-158.
8. Marmorstein LY, Munier FL, Arsenijevic Y, Schorderet DF, McLaughlin PJ, Chung D, Traboulsi E, Marmorstein AD. Aberrant accumulation of EFEMP1 underlies drusen formation in Malattia Leventinese and age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:13067-13072.
9. Sohn EH, Patel PJ, MacLaren RE, Adatia FA, Pal B, Webster AR, Tufail A. Responsiveness of choroidal neovascular membranes in patients with R345W mutation in fibulin 3 (Doyme honeycomb retinal dystrophy) to anti-vascular endothelial growth factor therapy. Arch Ophthalmol. 2011;129:1626-1628.
10. Serra R, Coscas F, Messaoudi N, Srouf M, Souied E. Choroidal neovascularization in Malattia Leventinese diagnosed using optical coherence tomography angiography. Am J Ophthalmol. 2017;176:108-117.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17:405-424.
12. Dantas MA, Slakter JS, Negrao S, Fonseca RA, Kaga T, Yannuzzi LA. Photodynamic therapy with verteporfin in malattia leventinese. Ophthalmology. 2002;109:296-301.
13. Zech JC, Zaouche S, Mourier F, Placuchu H, Grange JD, Trepsat C. Macular dystrophy of malattia leventinese. A 25 year follow up. Br J Ophthalmol. 1999;83:1195-1196.

14. Pager CK, Sarin LK, Federman JL, Eagle R, Hageman G, Rosenow J, Donoso LA. Malattia Leventinese presenting with subretinal neovascular membrane and hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:517-518.
15. Cusumano A, Falsini B, Giardina E, Cascella R, Sebastiani J, Marshall J. Doyme honeycomb retinal dystrophy - functional improvement following subthreshold nanopulse laser treatment: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13:5.
16. Patel RC, Gao SS, Zhang M, Alabduljalil T, Al-Qahtani A, Weleber RG, Yang P, Jia Y, Huang D, Pennesi ME. Optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in four inherited retinal dystrophies. *Retina*. 2016;36:2339-2347.
17. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, Henry EC, Ferrara D. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125:369-390.
18. Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2014;39:23-57.
19. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, Burdon KP, Hebbaring SJ, Wen C, Gorski M, Kim IK, Cho D, Zack D, Souied E, Scholl HP, Bala E, Lee KE, Hunter DJ, Sardell RJ, Mitchell P, Merriam JE, Cipriani V, Hoffman JD, Schick T, Lechanteur YT, Guymer RH, Johnson MP, Jiang Y, Stanton CM, Buitendijk GH, Zhan X, Kwong AM, Boleda A, Brooks M, Gieser L, Ratnapriya R, Branham KE, Foerster JR, Heckenlively JR, Othman MI, Vote BJ, Liang HH, Souzeau E, McAllister IL, Isaacs T, Hall J, Lake S, Mackey DA, Constable IJ, Craig JE, Kitchner TE, Yang Z, Su Z, Luo H, Chen D, Ouyang H, Flagg K, Lin D, Mao G, Ferreyra H, Stark K, von Strachwitz CN, Wolf A, Brandl C, Rudolph G, Olden M, Morrison MA, Morgan DJ, Schu M, Ahn J, Silvestri G, Tsironi EE, Park KH, Farrer LA, Orlin A, Brucker A, Li M, Curcio CA, Mohand-Saïd S, Sahel JA, Audo I, Benchaboune M, Cree AJ, Rennie CA, Goverdhan SV, Grunin M, Hagbi-Levi S, Campochiaro P, Katsanis N, Holz FG, Blond F, Blanché H, Deleuze JF, Igo RP Jr, Truitt B, Peachey NS, Meuer SM, Myers CE, Moore EL, Klein R, Hauser MA, Postel EA, Courtenay MD, Schwartz SG, Kovach JL, Scott WK, Liew G, Tan AG, Gopinath B, Merriam JC, Smith RT, Khan JC, Shahid H, Moore AT, McGrath JA, Laux R, Brantley MA Jr, Agarwal A, Ersoy L, Caramoy A, Langmann T, Saksens NT, de Jong EK, Hoyng CB, Cain MS, Richardson AJ, Martin TM, Blangero J, Weeks DE, Dhillon B, van Duijn CM, Doheny KF, Romm J, Klaver CC, Hayward C, Gorin MB, Klein ML, Baird PN, den Hollander AI, Fauser S, Yates JR, Allikmets R, Wang JJ, Schaumberg DA, Klein BE, Hagstrom SA, Chowers I, Lotery AJ, Léveillard T, Zhang K, Brilliant MH, Hewitt AW, Swaroop A, Chew EY, Pericak-Vance MA, DeAngelis M, Stambolian D, Haines JL, Iyengar SK, Weber BH, Abecasis GR, Heid IM. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. 2016;48:134-143.
20. Garrity ST, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. Multimodal imaging of nonneovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:AMD48-AMD64.
21. Arya M, Sabrosa AS, Duker JS, Waheed NK. Choriocapillaris changes in dry age-related macular degeneration and geographic atrophy: a review. *Eye Vis (Lond)*. 2018;5:22.
22. Roisman L, Goldhardt R. OCT angiography: an upcoming non-invasive tool for diagnosis of age-related macular degeneration. *Curr Ophthalmol Rep*. 2017;5:136-140.
23. Gliem M, Müller PL, Mangold E, Bolz HJ, Stöhr H, Weber BH, Holz FG, Charbel Issa P. Reticular pseudodrusen in sorsby fundus dystrophy. *Ophthalmology*. 2015;122:1555-1562.
24. Ozkaya A, Garip R, Nur Tarakcioglu H, Alkin Z, Taskapili M. Clinical and imaging findings of pattern dystrophy subtypes; Diagnostic errors and unnecessary treatment in clinical practice. *J Fr Ophtalmol*. 2018;41:21-29.
25. Wood AJ, Livingstone I, Westcott M, Furniss D, Wiberg A. A review of the role of *EFEMP1* in ophthalmic disease. *Ophthalmic Genet*. 2025;46:523-531.