

DERLEME REVIEW

Kuru Tip (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Kök Hücre Tedavisi, Gen Tedavisi ve Retinal İmplant**Gene therapy, Stem Cell Treatment and Retinal Implant in Dry-Form (Non-Neovascular) Age Related Macular Degeneration**

Uğur ACAR*

* Doçent Doktor, Dünya Göz Hastanesi, Ankara.

Geliş Tarihi/Received: 13.01.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 12.03.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uğur ACAR / Dünya Göz Hastanesi, Emek Mahallesi, Kazakistan Caddesi, 90/7 Çankaya/Ankara
Tel./Phone: +90 532 548 8893 E-posta/E-mail: druguracar@gmail.com**ÖZET**

İleri yaş nüfusunda yasal körlüklerin en sık sebeplerinden biri olan kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) hastaları için, günümüzde hastalık progresyonunu yavaşlatan antioksidan desteği dışında tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Biyomühendislik alanında yaşanan gelişmeler ışığında son dönemde yapılan çalışmalarda kuru tip YBMD'de kök hücre tedavisi ve gen tedavisi ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca son dönem YBMD hastalarının fonksiyonel görmelerini tekrar kazanmaları için uygulanan retinal protez implantasyonu ile ilgili çok hızlı ilerlemeler yaşanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Argus II, gen tedavisi, kök hücre tedavisi, retinal implant, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, YBMD.

ABSTRACT

Nowadays there is no treatment option except antioxidant support which decelerates the progression of dry type age related macular degeneration (ARMD) which is one of the most common reasons of the legal blindness in elderly people. Promising outcomes have been obtained with stem cell treatment and gene therapy in dry type ARMD in the recent studies which are done in the light of the advanced bioengineering developments. In addition, very rapid advances have been developing related to the retinal prosthesis implantation which is performed to regain their functional vision in end stage ARMD patients.

Key Words: Argus II, gene therapy, stem cell treatment, retinal implant, age related macula degeneration, ARMD.

1. GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde ileri yaşlı bireyler arasında merkezi görme kaybının en sık sebebi olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) iki ana gruba ayrılmaktadır:^[1] Daha az görülen (%10) fakat görme kayıplarından daha sıklıkla (%80) sorumlu olan neovasküler (yaş) tip, daha sık görülen fakat görme kayıplarından daha nadir sorumlu olan non-neovasküler (kuru) tip.^[2]

YBMD hastaları klinik bulgularına göre Age Related Eye Disease Study (AREDS) isimli çalışma grubu tarafından 4 farklı gruba ayrılmıştır.^[3] Bu sınıflamaya göre erken-orta evre ile jeografik atrofi evrelerindeki hastalar kuru tip YBMD olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda yaş tip YBMD tedavisinde anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ile oldukça olumlu gelişmeler yaşanırken, kuru tip YBMD tedavisinde yüz güldürücü bir gelişme yaşanmamıştır. Brimonidin tartarat, tandoşpiron, glatiramer asetat, OT 551, RN6G, GSK933776, MC-1101 gibi antioksidan ve nöroprotektifler, MC-1101 isimli damar düzenleyiciler, fenretinide ve ACU-4429 isimli görsel siklus düzenleyiciler, inflamasyon baskılayıcı amaçla kullanılan kortikosteroidler ve kompleman sistem inhibitörleri gibi birçok ilaç üzerinde araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, günümüzde hastalık progresyonunu yavaşlatan AREDS antioksidan

formülasyonları dışında bir seçeneğimiz bulunmamaktadır.^[4,5]

Dünyada ileri yaş nüfusunun artması ile birlikte YBMD'li hasta sayısının 2020 yılında 196 milyona, 2040 yılında 288 milyona artması beklenmektedir.^[6] Bu sebeple YBMD hücresel tedavi arayışlarında üzerinde en çok durulan retinal patolojilerden birisidir.^[7] Bu derlemede; kuru tip YBMD tedavisinde kök hücre (KH) ve gen tedavileri ile ilgili gelişmeleri ve son dönem YBMD hastalarının rehabilitasyonunda kullanılan retinal protezler ile ilgili güncel bilgileri paylaşmak amaçlanmıştır.

2.1. KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Kontrollü koşullarda kendini yenileyebilme ve yeni hücre tiplerine farklılaşabilme yeteneklerine sahip, işlevsel olarak henüz farklılaşmamış, hasarlı dokunun yenilenmesini sağlayabilen ve tüm bu özellikleri esnek ve geri dönüşümlü olarak yapabilen hücrelere KH denir.^[8,9] Bölünme ve farklılaşma özelliklerine göre KH'ler totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç farklı şekilde isimlendirilmektedir. Bir hastalığın tedavisinde ilaç olarak KH kullanılmasına KH tedavisi denilmektedir.^[10] Tedavide KH'ler iki farklı şekilde kullanılabilirler:

A- Rejeneratif Yaklaşım (Hücreyi Yerine Koyma): Bu yaklaşım ile KH'lerden farklılaştırılmış fonksiyonel yapının (örne-

ğin fotoreseptörler) hasarlı dokuya transferi ile tedavi amaçlanmaktadır. Hasarlı dokuda fonksiyonel onarım sağlayan bu yaklaşıma uzun yıllardır başarı ile uygulanan limbal kök hücre transplantasyonu örnek verilebilir.^[11-13]

B- Trofik Yaklaşım (Parakrin Etki): Bu yaklaşım ile KH'lerin sahip olduğu immünmodülatuar ve anti-inflamatuar etki ile salgıladıkları sitokinler ve trofik faktörler aracılığıyla hasarlı dokuda iyileşme amaçlanmaktadır. KH'lerin hasarlı alana spontan göç etme (=homing) özelliğinin de bu sitokin ve trofik faktörler sayesinde gerçekleştiği düşünülmektedir.^[14] Günümüzdeki KH uygulamaları ile elde edilen olumlu sonuçların birçoğunun KH'nin sahip olduğu bu parakrin etkinin hasarlı dokudaki mikroçevreyi düzenlemesi ile sağlanmaktadır.

Tibbin diğer alanlarına göre göz hastalıkları alanının KH uygulamaları açısından birçok avantajı mevcuttur. Gözde nakil gereken alanın direkt görülerek müdahalesinin yapılabilmesi, tedavi etkinliğinin objektif ve noninvaziv yöntemlerle değerlendirilebilmesi ve gözün kan-aköz ve kan-retina bariyerlerinin varlıkları sayesinde immünprivileje (immün ayrıcalıklı) bir organ olması ve bu sayede oküler dokuların allojenik transplantasyonunda uzun süreli immünsüpresyon gerekmesi bunlardan bazılarıdır.^[15,16]

Kök Hücreler temelde iki kaynaktan elde edilirler:^[17]

A) Embriyonik KH kaynakları

- Abortus ile sonuçlanmış fetal dokular
- Sadece KH elde edilmek için oluşturulmuş embriyo
- İn vitro fertilizasyon çalışmaları ile elde edilmiş embriyo

B) Embriyonik olmayan KH kaynakları

- Dokulardan elde edilen erişkin KH
- Göbek kordonu ve plasental KH
- Kadavra kökenli KH
- Fetüs KH'leri

Etik ve immünojenik problemler içermemesi ve daha kolay elde edilmesi gibi gerekçelerle günümüzde, embriyonik KH'lerin yerine erişkin multipotent bir KH çeşidi olan mezenkimal KH'ler (MKH) daha sık tercih edilmektedir. Ülkemizin de aralarında bulunduğu birçok ülkede embriyonik KH üzerinde çalışma yapmak yasaktır. Son zamanlarda Takahashi ve Yamanaka'nın çalışmaları ile gündeme gelen ve Yamanaka'nın 2012 Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmasını sağlayan indüklenmiş pluripotent KH (iPKH) isminde, nispeten yeni bir hücresel tedavi kaynağı daha üretilmiştir.^[18] iPKH terimi pluripotent özellik kazanmış somatik hücreler için kullanılmaktadır ve bu konuda üzerindeki araştırmalar artarak devam etmektedir.^[19] Hücre füzyonu, somatik hücre çekirdek aktarımı ve gen aktarımı gibi bazı biyomühendislik teknikleri ile somatik bir hücre yeniden programlanarak pluripotent özellik kazanabilmektedir. Böylece embriyonik bir KH gibi organizmadaki üç germ tabakasından köken alan bütün hücreleri oluşturabilmektedir. Somatik hücre kaynağı olarak genellikle cilt biyopsisi gibi kolay bir yöntemle elde edilen fibroblast kökenli hücreler kullanılmaktadır.

2.2. YBMD'DE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ İLE İLGİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

Bilindiği üzere YBMD, retina pigment epiteli (RPE) hasarının ön planda olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Yapılan invitro çalışmalarla KH kaynaklı RPE hücrelerinin erişkin RPE hücre işaretleyicilerini ekspres edebildiği, pigmentasyon ve

fonksiyon gösterebildiği kanıtlanırken, yapılan hayvan deneyleri ile KH uygulamalarının RPE hasarı modellerinde olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir.^[20-24] Bu umut verici çalışmaların klinik çalışmalar ile mutlak suretle doğrulanması gerekir. Ayrıca bugüne kadar YBMD patolojisini tam olarak karşılayan bir hayvan modelinin henüz geliştirilemediği de akılda tutulmalıdır.^[25]

Literatürde ilk klinik KH uygulaması Algreve ve ark. tarafından yaygın RPE dejenerasyonu, yumuşak ve kısmen confluent druzeni olan 4 kuru tip AMD hastasına subretinal olarak yapılmıştır.^[26] Yazarlar, insan fetüsünden elde edilen RPE hücre süspansiyonu transferi sonrası hastalara immünsüpresif tedavi uygulamamışlar ve 8 aylık takip sonrasında hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) seviyeleri değişmezken transplantasyon uygulanan alandaki druzenlerde belirgin gerileme gözlemlenmişlerdir. Jonas ve ark.^[27] ise son dönem diyabetik retinopatiye bağlı optik atrofi, kuru tip YBMD'ye ikincil geniş geografik atrofi ve absolü glokomatöz optik atrofi birer hastaya intravitreal otolog kemik iliği kaynaklı mononükleer hücre transplantasyonu uygulama sonuçlarını paylaşmışlardır. Yazarlar bu tedavi yöntemi ile hastaların EİDGK seviyelerinde artış sağlayamasa bile intravitreal KH uygulamasının teknik olarak mümkün olduğunu göstermişlerdir.

Diğer bir klinik KH uygulamasının kısa dönem sonuçları Schwartz ve ark. tarafından 2012 yılında bir ön rapor olarak Lancet dergisinde sunulmuştur.^[28] Subretinal insan embriyonik KH (iEKH) kaynaklı RPE transplantasyonundan 4 ay sonra Stargardt's maküler distrofi ve kuru tip YBMD'li birer hastanın EİDGK düzeylerinin ETDRS eşelinde sırasıyla 0 harften 5 harfe ve 21 harften 28 harfe çıkması KH ile ilgilenen bilim insanlarını umutlandırmıştır. Aynı yazar ve ekibinin aynı tedaviyi uyguladıkları 9 Stargardt's maküler distrofi ve 9 kuru tip YBMD'li hastanın orta-uzun dönem (ortalama takip süresi 22 ay) sonuçları 2015 yılında yine Lancet dergisinde yayınlanmıştır.^[29] Yazarlar arka hyaloidi ayırma dahil pars plana vitrektomi işlemini uyguladıktan sonra 150 µL iEKH kaynaklı RPE'ni atrofik ve sağlıklı retina alanlarının geçiş bölgesindeki subretinal alana özel kanül (MedOne Surgical, Sarasota, FL, USA) aracılığı ile transferini gerçekleştirmişlerdir. Bu işlemlerden 1 hafta önce tüm hastalara takrolimus ve mikofenolat mofetil içeren sistemik immünsüpresyon tedavisi başlanıp toplamda 12 hafta boyunca devam edilmiştir. İşlem öncesinde EİDGK seviyeleri el hareketi ile 20/200 arasında olan 9 kuru tip YBMD'li hastanın 6. ay kontrolünde EİDGK seviyelerinde şu şekilde bir değişim izlenmiştir: 4 hastada 15'ten fazla harf artışı, 2 hastada 11-14 arası harf artışı ve 3 hastada sabit kalış (10 harften az artış ya da azalış). İşlem sonrası 12. ay kontrolleri yapılabilen 7 hastanın EİDGK seviyelerinde ise şu şekilde bir değişim tespit edilmiştir: 3 hastada 15'ten fazla harf artışı, 1 hastada 13 harf artışı ve 3 hastada sabit kalış (10 harften az artış ya da azalış). Katarakt gelişmeyen 8 kuru tip YBMD hastasının KH transplantasyonu uygulanan gözlerinin EİDGK seviyesindeki ortalama değişim 1. ayda +13 harf, 3. ayda +14 harf, 6. ayda +16 harf ve 12. ayda +14 harf iken, aynı hastaların tedavi uygulanmayan gözlerinin EİDGK seviyesindeki ortalama değişim 1. ayda +6 harf, 3. ayda +6 harf, 6. ayda değişim yok ve 12. ayda -1 harf olarak tespit edilmiştir. Ayrıca KH transplantasyonu uygulandıktan sonraki 3.-12. ay kontrollerinde görme ile ilişkili yaşam kalitesi ölçümlerinde transplantasyon öncesine göre hastalarda 16-25 puan

arası bir artış elde edilmiştir.^[29] Yazarlar gelişen komplikasyonların tamamının cerrahi işleminden kaynaklandığını tespit etmişlerdir: 13 hastada subretinal pigment artışı, 4 hastada katarakt, 1 hastada endoftalmi, 1 hastada 6. ayda kendiliğinden gerileyen lokalize vitreus inflamasyonu, 1 hastada epiretinal membran, 1 hastada 2. gün kendiliğinden düzelen subretinal blep. Hiçbir hastada doku reddi, anormal proliferasyon, teratom ya da ektopik doku gelişimi gibi en çok çekinilen komplikasyonlarına rastlanmamıştır.^[29,30]

KH çalışmaları, retinal patolojiler içinde yüksek prevalansa ve ağır sosyoekonomik yüke sahip olmaları sebebiyle özellikle Retinitis Pigmentosa (RP), YBMD ve Stargardt's maküler distrofisi üzerinde yapılmaktadır. Ülkemizden de Prof. Dr. Güngör Sobacı ve Prof. Dr. Ayşe Öner, RP hastalarında subretinal KH uygulamaları üzerinde çalışmalar yapmaktadırlar. Sobacı ve ark. EİDGK seviyeleri 20/200 ile el hareketi arasında olan 10 RP'li hastaya uyguladıkları subretinal olfaktör ekto-MKH transplantasyonunun erken dönem sonuçlarını 2014 yılında ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) toplantısında sözlü sunu (Control ID: 1917688) ile paylaşırken Öner ve ark. 11 son dönem RP hastasına subretinal yağ dokusu kaynaklı MKH uygulamasının erken dönem sonuçlarını çok yakın zamanda yayınlama başarısı göstermişlerdir.^[31] Komplikasyon olarak takiplerde 5 hastada vitrektomi ve silikon yağ endotamponadı gerektiren epiretinal membran, 1 hastada subretinal uygulamanın yapıldığı alanda gelişen anti-VEGF enjeksiyonu gerektiren koroidal neovasküler membran gözlemleyen Öner ve ark., 1 hastada EİDGK düzeyinde belirgin artış (20/2000'den 20/200'e), 3 hastada ışık ve renk parlaklığında artış dışında tedavi uygulanan gözlerde görsel, görme alanı ve elektroretinografik açılardan istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik saptayamamışlardır.^[31] Bu çalışmaların ileride yapılacak çalışmalar için önemli bir adım olması ve seçilen RP hastalarının görme fonksiyonlarının yasal körlük düzeyinde olduğu unutulmamalıdır. KH çalışmalarının hızlanabilmesi ve görsel kazanım potansiyeli olan hastalar üzerinde uygulanabilmesi için öncelikle uzun dönem güvenlik çalışmalarının tamamlanması ve bilim insanlarının ve ülkelerin sahip olduğu emniyet ve immünojenik kaygı sorunlarının bir an önce çözülmesi gerekmektedir.

3.1. GEN TEDAVİSİ

Bir hastalığın tedavisinde ilaç olarak genetik materyalin kullanılmasına gen tedavisi denilmektedir.^[10] Gen tedavisindeki temel yaklaşım genetik kusuru olan hücreye genetik mühendislik teknikleri kullanılarak modifiye edilen bazı virüsler aracılığı dışarıdan sağlıklı ya da düzeltici nükleik asitlerin ilave edilmesi ile gen ekspresyonunun değiştirilmesidir.^[32] Hücrede enfeksiyon oluşturma özellikleri kaybettirilen bu vektörlerden ilk olarak kullanılanları adenovirüs (Ad) ve retrovirüs iken, günümüzde daha güvenli oldukları için en sık adeno-associated virus (AAV) ve lentivirüs kullanılmaktadır.^[32] Ayrıca lentivirüslerin göz gibi terminal diferansiye olan ve bölünmeyen dokularda da transduksiyon yeteneğini devam ettirdiğinin tespit edilmesi de bu virüsün vektör olarak tercih edilmesinin bir diğer sebebinin oluşturmaktadır.^[33] Son zamanlarda yüklenme kapasitesi geliştirilmiş viral olmayan vektörler ve nükleik asit bazı moleküller [short interfering (si)RNA ve naked/plazmid

DNA] de kullanılmaktadır.^[32]

3.2. YBMD'DE GEN TEDAVİSİ İLE İLGİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

Kuru tip YBMD'de gen tedavisi ile ilgili yapılan prelinik çalışmaların çoğunda tedavi stratejisi kompleman aracılıklı hücrel yıkıma müdahale üzerine yoğunlaşmaktadır. Cashman ve ark.^[34] lazer yanıkları ile oluşturdıkları koroidal neovasküler membran modelinde intravitreal ve subretinal HMR-59 transgen uygulamaları ile membran bağlayıcı protein miktarının arttığını tespit etmişlerdir. CD59 olarak da isimlendirilen bu protein, YBMD'de RPE ve koroid hücrelerinin hasarında etkin rol oynadığı bilinen membran atak kompleksini engelleyerek klasik kompleman kaskadının son basamağını engellemekte ve hücrel hasarı durdurmaktadır. Ivanova ve ark.^[35] intravitreal uyguladıkları kanelopsin-2 ve yeşil floresan protein taşıyan rekombinant AAV'nin etkilerini iç retinal nöronlara kadar ulaştığını göstermişlerdir. Bu proteinler teorik olarak, kuru tip YBMD etyopatogenezinde etkisi olduğu iyi bilinen alternatif kompleman yolağını engellemektedir. Ildefonso ve ark.^[36] ise antioksidan genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör 2 (nrf2) bağlanmış rekombinant AAV'yi, RPE'ye oksidatif hasar verilerek kuru tip YBMD modeli oluşturulmuş farelere intravitreal olarak uygulamışlardır. Gen transferi uygulanmış bu farelerde kontrol grubuna göre antioksidan genlerin ekspresyonunda artış, IL-1β ve IL-6 gibi antiinflamatuvar sitokin düzeylerinde azalış ve elektroretinografi (ERG) cevaplarında düzelme tespit edilmiştir. Yazarlar bu tedavi yönteminin oksidatif stres ve inflamasyonun rol oynadığı tüm hastalıklarda uygulanabilir olduğunu belirtmişlerdir.

Göz hastalıkları alanında ilk gen tedavisi 2000'li yılların başında Acland ve ark. tarafından RPE'ye özgü 65-kD (RPE-65) proteininde mutasyon sonucu gelişen Leber'in konjenital amarozis (LKA) hastalığına sahip bir köpek üzerinde normal RPE-65 proteinini taşıyan rekombinant AAV'nin transferi sonucu başarıyla gerçekleştirilmiştir.^[37] Ardından LKA, koroideremi, X'e bağlı retinoskizis ve Stargardt's maküler distrofi gibi tek gen mutasyonları sonucu gelişen ve tedavisi olmayan oküler patolojilerle ilgili birçok hayvan deneyi ve klinik çalışma yapılmıştır.^[38-42] Özellikle yaş tip YBMD'nin etyopatogenezinde anjiogenik faktörlerin rolü anlaşıldıktan sonra ve tedavide anti-anjiogenik ajanlarla başarılı sonuçlar elde edildikten sonra yaş tip YBMD üzerinde başarılı gen tedavileri uygulanmıştır.^[43-46] Pigment epitelyum derive faktör (PEDF), VEGF reseptör antikorumları [VEGF Reseptör 1 (FLT-1) ve VEGF Reseptör 2 (FLK-1)], endostatin ve anjiostatin gibi neovaskülarizasyonu inhibe etme fonksiyonu olan moleküller yaş tip YBMD'de etkisi en çok araştırılan transgenlerdir.^[10,45] Son dönemlerde yaş tip YBMD 'de hem endostatin hem de anjiostatin ekspresyonunu sağlayan bir lentiviral gen tedavisi vektörü olan Retinostat (Oxford BioMedica plc, Oxford, UK) kullanımı ile ilgili umut verici çalışmalar da rapor edilmiştir.^[47,48] Campochiaro ve ark. yaptıkları faz 1 klinik çalışma ile ileri düzey yaş tip YBMD'li 28 hastaya tek doz intravitreal Ad-PEDF uygulamasının güvenli olduğunu göstermişlerdir.^[43] Sadece 7 (%25) hastada geçici hafif-orta intraoküler inflamasyon, 6 (%21) hastada topikal antilokomatöz ile kontrol altına alınabilen göz içi basınç yüksekliği

tespit etmişler. Yazarlar ayrıca daha yüksek düzeyde ad-PEDF uygulamasının etkinliği arttırdığını belirlemişler. Rakoczy ve ark.^[44] intravitreal anti-VEGF enjeksiyonundan 1 hafta sonra 100 µL subretinal rekombinant AAV-FLT-1 transplantasyonu 4 hafta sonra ikinci anti-VEGF enjeksiyonu uyguladıkları 6 yaş tip YBMD'li hastanın 1 yıllık takip sonuçlarını açıkladılar. Geçici hafif intraoküler inflamasyon dışında yan etki gözlenmeyen hastaların 4'ünde anti-VEGF tedavisi gerekmezken, 2 hastada sadece bir anti-VEGF enjeksiyonu gerekmiştir. İki anti-VEGF enjeksiyonu uygulanan fakat gen tedavisi uygulanmayan kontrol hastasına ise takiplerde 5 anti-VEGF enjeksiyonu gerekmiştir. Hastaların 5'inde EİDGK seviyelerinin başlangıç seviyelerine göre artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu derlemenin konusu olan kuru tip YBMD'de gen tedavisi ile ilgili yapılmış klinik bir çalışma literatür taramasında tespit edilememiştir. Kuru tip ARMD'nin etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılamamış olması ve çok yavaş progresyon gösteren multifaktöriyel bir hastalık olması gen tedavisinin uygulanabilirliğini zorlaştıran faktörlerdir.^[32]

4.1. RETİNAL PROTEZ TEDAVİSİ

Retinal protez tedavisi ile fotoreseptör hasarı nedeniyle görme yetisini kaybetmiş olan hastalarda fonksiyonel bir görmeyi tekrar sağlayabilmek için bu alanın bir elektronik implant yardımıyla bypass edilmesi amaçlanmaktadır.^[49] Retinal implantların işlev görebilmesi için ganglion hücrelerinin ve fotoreseptörlerden serebral kortekse sinyal ileten iç retinal katlardaki hücrelerin sağlıklı olması şarttır.^[50] Bu sebeple retinal implantların endikasyonu, ganglion hücreleri ve iç nükleer tabakadaki hücreleri sağlam kalan yani nöral sinyali iletecek yeterli hücresi olan son dönem RP ve YBMD hastalarıdır.^[50-52] Retinal protez geliştirilmesi konusunda son yıllarda yapılan laboratuvar ve hayvan deneyleri ile çok önemli gelişmeler kaydedilmiş, retinal implantların tasarımı ve materyallerinde gelişmeler yaşanmıştır.^[50,53]

İmplantın yerleşim yerine göre epiretinal (retina yüzeyine) subretinal, suprakoroidal ve ekstraoküler yaklaşımlar bulunmaktadır. Her yaklaşımın birbirine avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.^[50] Dünyada farklı merkezlerde bu yaklaşımların hayvan deneyleri ve klinik çalışmaları hızla devam etmektedir. Günümüzde en çok yol katedilen retinal implantlar epiretinal implantlardır. Isı yalıtımı için vitreus varlığı, taşınabilen parçaların güncellenebilmesi ve her bir elektrod ve işlemci birimin hastaya özel olarak tamamen kontrol edilebilir olması epiretinal implantların avantajları iken, implantın iç retina-ya sabitleme gerekliliği ve subretinal implantlara göre bipolar hücrelerden daha uzakta yerleştiği için daha fazla akıma ihtiyaç duyulması dezavantajlarını oluşturmaktadır. Amerika (FDA) ve Avrupa Bölgesi (CE) tarafından onaylanan tek retinal implant olduğu için ve en geniş hasta grubunda en uzun dönemli takip sonuçlarına sahip olduğu için bu bölümde Argus II® (Second Sight Medical Products Inc., Sylmar, CA, USA) epiretinal implant sistemi üzerinde durulacaktır.

4.2. ARGUS® II SİSTEMİ

2000'li yılların başında geliştirilen epiretinal bir implant olan Argus I® 16 elektrottan oluşurken 2000'li yılların ortalarında

geliştirilen Argus II® 60 elektrottan oluşmaktadır. Biyonik göz olarak da adlandırılan bu retinal protez sisteminin göz içine yerleştirilen aktif bir implant ünitesi ve kullanıcı tarafından takılan harici bir ünitesi vardır (<http://www.2-sight.com>). Göz içine implante edilen ünite, skleraya sabitlenen alıcı ve iletici bobin ile elektronik kutusundan ve retina yüzeyine retinal çivi ile sabitlenen elektrotlardan oluşurken harici ünite ise gözlük üzerine monte edilmiş küçük bir kamera ve vericiden, bir video işlemciden ve kemer veya omuz askısına takılmış bir güç kaynağından (akü) oluşmaktadır.^[54] Elektrotlar ve elektronik kutusu birbirlerine pars planayı penetre eden metalize polimer kablo aracılığı ile bağlanırlar. Kamera sistemi çektiği video görüntülerini işlemciye gönderir, bu işlemci görüntüleri elektronik sinyallere dönüştürür ve gözlük üzerindeki iletici bobine gönderir. Alıcı bobin kablosuz olarak bu verileri alır ve kablo vasıtasıyla elektriksel uyarıları yayıldığı elektrotlara gönderir. Retinal hücrelerin elektrik stimülasyonu retinada, optik sinirden merkezi görsel sisteme hareket eden ve görsel algılanmayla sonuçlanan hücresel cevapları indükler.

4.2.1. Ameliyat Tekniği^[54]

Argus II® epiretinal implantın cerrahi implantasyonu intraoküler ve ekstraoküler prosedürlerin karmaşık bir kombinasyonudur. Afakik veya psödo-fakiklik durumu tercih edildiğinden fakik hastalara öncelikle lensektomi uygulanmaktadır. İntraoküler cerrahi standart vitreoretinal teknikleri içermektedir. İmplant ve kabloların epiretinal implantasyonu için vitrektomi üçlü girişlerine ek olarak daha büyük genişlikte skleral kesiler de gerekmektedir. Ekstraoküler cerrahiye 360° limbal konjonktival peritomi yapıp 4 rektus kası tespit edilerek başlanır. Alıcı bobin dış rektus kasının altına yerleştirilip alt temporal kadran içine doğru uzatılırken, elektronik kutusu üst temporal kadranı yerleştirilmektedir. Skleral bantın alt kısmı alt ve iç rektus kaslarının altından, üst kısmı da üst rektus kasının altından geçirilmektedir. Ardından retinal implant, implant üzerindeki sütür bölgelerinden geçirilen sütürler, matris sütürler ve sleeve yardımıyla üst nazal kadrana tespit edilmektedir.

Retinal protezin cerrahi implantasyonundan sonra elektronik mühendisleri tarafından sistem açılarak elektrotların eşik ve empedans ayarları tek tek yapılmakta, hastalara hastane içinde ve hastane dışında rehabilitasyon eğitimi mutlaka verilmektedir.

4.2.2. Argus II İmplantasyonu ile İlgili Klinik Çalışmalar

Cruz ve ark.^[55] Argus II® implantasyonu uygulanan 29'u RP, 1'i LKA hastasının 5 yıllık sonuçlarını çok yakın zamanda yayınlamışlardır. Retinal implantasyon uygulanan hastalarda cihaz açık (ON) konumdayken şekillerin lokalizasyonu, hareketin yönünü algılama, oryantasyon ve hareket değerlendirmeleri gibi görsel fonksiyonlar ve görme keskinliği açısından başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılar 5 yılın sonunda sadece 2 implantta gözlük üzerindeki harici anten ile göze yerleştirilen alıcı anten arasındaki radyofrekans bağlantısındaki ilerleyici kayıp nedeniyle başarısızlık geliştiğini tespit etmişlerdir. Hastaların 18'inde (%60) ne cerrahi ne de implant ile ilgili ciddi herhangi bir yan etki gözlenmezken 12 hastada (%40) tamamı standart oftalmik yaklaşımlarla tedavi edilen 24 ciddi yan etki gözlenmiştir. İmplantasyonun 1., 3. ve 4. yıllarında toplam 3 hastada tekrarlayan konjonktival erozyonlar sebebiyle cihaz eksplantasyonu gerçekleşmiştir. En sık görülen ciddi yan etkiler konjonktival erozyon (4 hasta), hipotoni (4 hasta), konjonk-

tival açılma (3 hasta) ve tahmini endoftalmi (3 hasta) idi. Sadece 1 hastada retina dekolmanı ve neovasküler glokom gelişmesi üzerine implantasyondan 4,5 yıl sonra pars plana vitrektomi ve implant çıkartılmasına gerek duyulmuştur.

Matet ve ark.^[56] Argus II® implant cerrahisini temporal fasya ve skleral flep ile otogreft tekniğini kullanarak uyguladıkları 3 hastanın 4 yıllık takiplerinde bu tekniğin sklerotomi bölgesinden sızıntıyı önleyerek hipotoni ve konjonktival erozyon gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Özmert ve Demirel^[57], Argus II® implantasyonu uygulaması sırasında skleral insizyona bağlı komplikasyonları azaltmak ve cihazların bağlantılarını daha iyi değerlendirebilmek için oftalmik endoskop kullanmayı önermişlerdir. Yazarlar, 2 son dönem RP hastasının implant cerrahisinde ve sonrasında herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamışlar.

Geruschat ve ark.^[58] Argus II® implantasyonu uygulanan hastaların günlük aktivite ve yaşam kalitesini değerlendirdikleri anket çalışmasında implantasyon sonrasında olguların “objelerin yerini lokalize etmek, hareketleri ayırt etmek ve harfleri tanımak” gibi görsel fonksiyonlarını önemli ölçüde kullanabildiklerini ve 3 yılın sonunda implant uygulanmış 23 RP hastasının 18’inin (%78) mutlu olduğunu 5’inin (%12) durumunda değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir.

Elde edilen umut verici sonuçlar oftalmoloji ile uğraşan bilim insanlarını yüreklendirmektedir. Günümüzde Türkiye’de retinal implantasyon için sertifikalı edilmiş 3 merkez bulunmaktadır ve şu ana kadar ülkemizde 8 RP hastasına bu ameliyat uygulanmıştır. YBMD hastalarında retinal protez implantasyonunun etkinlik çalışması İngiltere’de devam etmektedir. Gelecekte retinal implant uygulanan daha fazla hastanın uzun dönem sonuçları değerlendirilecek, daha yüksek rezolüsyonlu ve renkli görme için yazılımlar geliştirilecek ve bu sayede endikasyonlar genişletilebilecektir.

5. SONUÇ

Antioksidan formülasyonları dışında tedavi seçeneği bulunmayan kuru tip YBMD üzerinde etkili tedavi arayışları hızla devam etmektedir. Biyomühendislik alanında yaşanan gelişmeler ışığında yapılan özellikle yaş tip YBMD hastalarında KH ve gen tedavisi ile ilgili çalışmalar umut vadetmektedir. Bu tedavi yöntemlerinin günlük pratiğimizde uygulanabilir olması için öncelikle uzun dönem güvenlik sonuçlarının elde edilerek immünojenik kaygı sorunlarının çözülmesi gerekmektedir. YBMD hastalarının son dönemlerinde fonksiyonel görmelerini geri kazanmaları için kullanılan retinal implantlar da elektronik mühendisliği alanındaki hızlı ilerlemeler sayesinde geliştirilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Akkoyun İ. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu sınıflandırma ve patogenezi. *Türk J Ophthalmol.* 2014;44:476-80.
- 2- Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(11):1640-2.
- 3- Age Related Eye Disease Study Research Group: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.* 2000;107:2224-32.

- 4- Uçar Çömlekoğlu D, Tigril G. Kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda ilerleme engellenebilir mi? Yeni tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2015;8(1):49-52.
- 5- Wei CX, Sun A, Yu Y, Liu Q, Tan YQ, Tachibana I, et al. Challenges in the development of therapy for dry age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:103-9.
- 6- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):e106-16.
- 7- Ramsden CM, Powner MB, Carr AJ, Smart MJ, da Cruz L, Coffey PJ. Stem cells in retinal regeneration: past, present and future. *Development* 2013;140(12):2576-85.
- 8- Loeffler M, Roeder I. Tissue stem cells: definition, plasticity, heterogeneity, self-organization and models--a conceptual approach. *Cells Tissues Organs* 2002;171(1):8-26.
- 9- Özge G, Sobacı G. Retinada kök hücre nakli. *Ret-Vit* 2010;18:Özel Sayı:4-8.
- 10- Acar U, Sobacı G. Yakın gelecek ne vaat ediyor?: Biyoteknoloji. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2015;8(1):125-31.
- 11- Pellegrini G, Traverso CE, Franz AT, Zingirian M, Cancedda R, De Luca M. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet.* 1997;349(9057):990-3.
- 12- Menzel-Severing J, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Stem cell-based therapy for corneal epithelial reconstruction: present and future. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(1):13-21.
- 13- Leung E, Landa G. Update on current and future novel therapies for dry age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(5):565-79.
- 14- Acar U, Beyazyıldız E, Pınarlı FA, Çankaya AB, Özdemir O, Özgermen S. Homing and migration ability of limbal mesenchymal stem cells on corneal injury model. *Niche* 2013;2(2):18-21.
- 15- Kaplan HJ, Tezel TH, Berger AS, Del Priore LV. Retinal transplantation. In: Streilein JW, ed. *Immune response and the eye.* Chem Immunol. Basel: Karger, 1999: 207-19.
- 16- Garg A, Yang J, Lee W, Tsang SH. Stem Cell Therapies in Retinal Disorders. *Cells.* 2017;6(1). pii: E4.
- 17- Alpaslan Pınarlı F. Sıçan kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin insan amnion membranı ile kornea yanık tedavisinde kullanımı (Doktora Tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, 2009.
- 18- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-76.
- 19- Sevim H, Gürpınar ÖA. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler ve uygulamaları. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;25:5-9.
- 20- Kokkinaki M, Sahibzada N, Golestaneh N. Human induced pluripotent stem-derived retinal pigment epithelium (RPE) cells exhibition transport, membrane potential, polarized vascular endothelial growth factor secretion, and gene expression pattern similar to native RPE. *Stem Cells* 2011;29(5):825-35.
- 21- Davidson KC, Guymer RH, Pera MF, Pébay A. Human pluripotent stem cell strategies for age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2014;91(8):887-93.
- 22- Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005;85(3):845-81.
- 23- Singh AK, Srivastava GK, García-Gutiérrez MT, Pastor JC. Adipose derived mesenchymal stem cells partially rescue mitomycin C treated ARPE19 cells from death in co-culture condition. *Histol Histopathol* 2013;28(12): 1577-83.
- 24- Guan Y, Cui L, Qu Z, Lu L, Wang F, Wu Y, et al. Subretinal transplantation of rat MSCs and erythropoietin gene modified rat MSCs for protecting and rescuing degenerative retina in rats. *Curr Mol Med* 2013;13(9):1419-31.
- 25- Fletcher EL, Jobling AI, Greferath U, Mills SA, Waugh M, Ho T, et al. Studying age-related macular degeneration using animal models. *Optom Vis Sci* 2014; 91(8):878-86.
- 26- Alverre PV, Berglin L, Gouras P, Sheng Y, Kopp ED. Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235(3):149-58.
- 27- Jonas JB, Witzens-Harig M, Arseniev L, Ho AD. Intravitreal autologous bone-marrow-derived mononuclear cell transplantation. *Acta Ophthalmol.*

2010;88(4):e131-2.

28- Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 2012;379(9817):713-20.

29- Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*. 2015;385(9967):509-16.

30- Hentze H, Soong PL, Wang ST, Phillips BW, Putti TC, Dunn NR. Teratoma formation by human embryonic stem cells: evaluation of essential parameters for future safety studies. *Stem Cell Res*. 2009;2(3):198-210.

31- Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y. Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):178.

32- Askou AL. Development of gene therapy for treatment of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2014;92 Thesis3:1-38.

33- Bennett J, Maguire AM. Gene therapy for ocular disease. *Mol Ther* 2000;1(6):501-5.

34- Cashman SM, Ramo K, Kumar-Singh R. A non membrane-targeted human soluble CD59 attenuates choroidal neovascularization in a model of age related macular degeneration. *PLoS One*. 2011;6(4):e19078.

35- Ivanova E, Hwang GS, Pan ZH, Troilo D. Evaluation of AAV-mediated expression of Chop2-GFP in the marmoset retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):5288-96.

36- Ildefonso CJ, Jaime H, Brown EE, Iwata RL, Ahmed CM, Massengill MT, et al. Targeting the Nrf2 signaling pathway in the retina with a gene-delivered secreted and cell-penetrating peptide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(2):372-86.

37- 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):92-5.

38- Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN Jr, Mingozzi F, Bennicelli J, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2240-8.

39- 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.

40- MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, Cottriall CL, Tolmachova T, Seymour L, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet*. 2014;383(9923):1129-37.

41- Binley K, Widdowson P, Loader J, Kelleher M, Iqbal S, Ferrige G, et al. Transduction of photoreceptors with equine infectious anemia virus lentiviral vectors: safety and biodistribution of StarGen for Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(6):4061-71.

42- Marangoni D, Wu Z, Wiley HE, Zeiss CJ, Vijayasathya C, Zeng Y, et al. Preclinical safety evaluation of a recombinant AAV8 vector for X-linked retinoschisis after intravitreal administration in rabbits. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2014;25(4):202-11.

43- Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, Klein ML, Holz E, Frank RN, et al. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther*. 2006;17(2):167-76.

44- Rakoczy EP, Lai CM, Magno AL, Wikstrom ME, French MA, Pierce CM, et al. Gene therapy with recombinant adeno-associated vectors for neovascular age-related macular degeneration: 1 year follow-up of a phase I randomised clinical trial. *Lancet*. 2015;386(10011):2395-403.

45- Pecun PE, Kaiser PK. Current phase 1/2 research for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(3):188-93.

46- Constable IJ, Lai CM, Magno AL, French MA, Barone SB, Schwartz SD, et al. Gene Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration: Three Year Follow-up of a Phase 1 Randomised Dose Escalation Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017; [Epub ahead of print]

47- Campochiaro PA, Lauer AK, Sohn EH, Mir TA, Naylor S, Anderton MC, et al. Lentiviral vector gene transfer of endostatin/angiostatin for macular degeneration (GEM) study. *Hum Gene Ther*. 2017;28(1):99-111.

48- Binley K, Widdowson PS, Kelleher M, de Belin J, Loader J, Ferrige G, et al. Safety and biodistribution of an equine infectious anemia virus-based gene therapy, RetinoStat[®], for age-related macular degeneration. *Hum Gene Ther*. 2012;23(9):980-91.

49- Humayun MS. Intraocular retinal prosthesis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:271-300.

50- Güven D. Retinal Protezler. *Ret-Vit* 2010;18: Özel Sayı:17-23.

51- Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan E Jr, Milam AH. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(11):1634-9.

52- Kim SY, Sadda S, Humayun MS, de Juan E Jr, Melia BM, Green WR. Morphometric analysis of the macula in eyes with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Retina*. 2002;22(4):464-70.

53- Bertschinger DR, Beknazar E, Simonutti M, Safran AB, Sahel JA, Rosolen SG, et al. A review of in vivo animal studies in retinal prosthesis research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(11):1505-17.

54- Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Sahel JA, Stanga PE, et al. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology* 2012;119:779-88.

55- da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, et al. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2248-54.

56- Matet A, Amar N, Mohand-Said S, Sahel JA, Barale PO. Argus II retinal prosthesis implantation with scleral flap and autogenous temporalis fascia as alternative patch graft material: a 4-year follow-up. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1565-71.

57- Özmert E, Demirel S. Endoscope-Assisted and Controlled Argus II Epiretinal Prosthesis Implantation in Late-Stage Retinitis Pigmentosa: A Report of 2 Cases. *Case Rep Ophthalmol*. 2016;7(3):315-324

58- Gerasch DR, Flax M, Tanna N, Bianchi M, Fisher A, Goldschmidt M, et al. FLORA[™]: Phase I development of a functional vision assessment for prosthetic vision users. *Clin Exp Optom*. 2015;98(4):342-7.



Doç. Dr. Uğur ACAR

Doç. Dr. Uğur ACAR, tıp eğitimini 1999-2005 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Göz Hastalıkları ihtisasını 2005-2010 yılları arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladı. 2010 - 2013 yılları arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hakkari Şemdinli Devlet Hastanesi ve Kastamonu Dr. Münif İslamoğlu Devlet Hastanesi'nde göz hastalıkları uzmanı olarak çalıştı. 2013 - 2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yardımcı doçent olarak görev yaptı. Ekim 2015 tarihinde Doçent ünvanını aldı. Ocak 2017 tarihinden itibaren Dünya Göz Hastanesi'nde çalışmaktadır. Evli ve 2 çocuk sahibidir.