

## DERLEME REVIEW

**Kuru Tip (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Nutrisyon Dışı Medikal Tedaviler****Non-Nutritional Medical Treatments in Dry-Form (Non-Neovascular) Age Related Macular Degeneration**

Mete GÜLER\*, Fatih Cem GÜL\*\*, Murat KAYA\*\*\*

\* Doçent Doktor, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ

\*\* Uzman Doktor, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ

\*\*\* Uzman Doktor, Medikal Park Elazığ Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ

Geliş Tarihi/Received: 29.01.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 12.03.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mete GÜLER / Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Rızaiye Mah. İnönü Cad. No: 74, 23200 Elazığ Tel./Phone: +90 424 238 1000 E-posta/E-mail: meteglr@yahoo.com

**ÖZET**

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerdeki yaşlı nüfusta en önemli körlük nedenidir. Görme kaybı esas olarak yaş tip ile olsa da etkili bir tedavisinin bulunmayışı nedeniyle kuru tip YBMD oftalmologlar için halen önemli bir sorundur. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışması diyetle antioksidanların alınmasının kuru tip YBMD' nin ilerleyişini yavaşlattığını göstermiştir. Öte yandan günümüzde kuru tip YBMD'nin tedavisinde kanıtlanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Bu derlemede kuru tip YBMD ve coğrafik atrofi için güncel nutrisyon dışı tedavilerin tartışılması amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, coğrafik atrofi, klinik çalışmalar.

**SUMMARY**

Age related macular degeneration (AMD) is the major cause of blindness for the elderly population in the developed world. Although vision loss is mainly due to the neovascular form, dry AMD remains a challenge for ophthalmologists because of the lack of effective therapies. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) demonstrated protective effect of dietary supplementation of antioxidants to slow down the progression of dry AMD. On the other hand, there has been no proven drug treatment for dry AMD to date. In this review it is aimed to discuss recent non-nutritional treatments for dry AMD and geographic atrophy.

**Key Words:** Dry-form age related macular degeneration, geographic atrophy, clinical trials.

**GİRİŞ**

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerdeki yaşlı nüfusta en önemli körlük nedenidir. YBMD maküladaki retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörlerde dejenerasyona neden olmaktadır. YBMD erken evrelerde fotoreseptörlerin altındaki Bruch zarının içinde druzen birikimi ile karakterizedir. İleri evrelerde ise coğrafik atrofiye veya neovasküler YBMD'ye ilerler.<sup>[1]</sup> Coğrafik atrofi (CA) ile devam eden hastalık kuru tip YBMD olarak da adlandırılır. Kuru tip YBMD'de RPE, nöroretina ve koryokapillarisde yavaş bir apoptozis mevcuttur ve bu durum kalıcı santral görme kaybına neden olur.

Günümüzde kuru tip YBMD'nin etkili bir tedavisi mevcut değildir ve etiyojisi de tam olarak bilinmemektedir.<sup>[2]</sup> Etiyolojide oksidatif stres, kronik enflamasyon, genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Sürekli ışığa maruz kalma sonucu ortaya çıkan yoğun oksijen metabolizması, yüksek konsantrasyonda uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin ve ışığa duyarlı

moleküllerin varlığı reaktif oksijen ürünlerinin retinada üretiliminin artmasına neden olur. Reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkardığı oksidatif stres RPE hücrelerinin programlanmış nekrozuna ve patolojik immün cevap ile sonuçlanan kronik enflamasyona neden olur.<sup>[3]</sup>

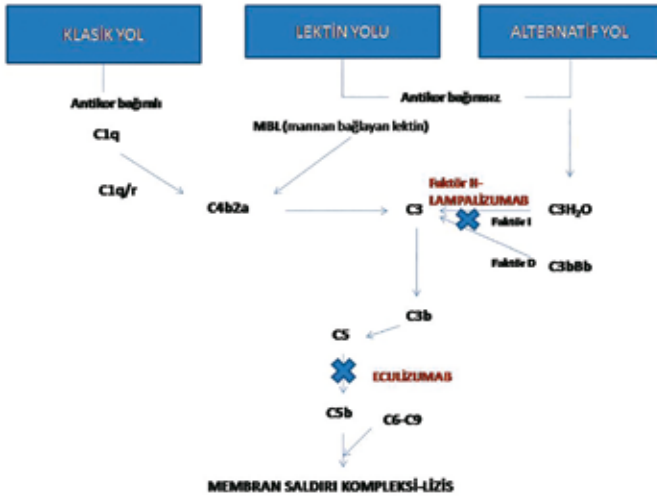
The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışması beta karoten, vitamin C, vitamin E ve çinko alınmasının kuru tip YBMD'nin ileri evrelere ve yaş tipe dönüşümünü yavaşlattığını göstermiştir.<sup>[4]</sup> AREDS 2 çalışmasında ise orijinal AREDS formülüne lutein ve zeaxanthin eklenmesinin YBMD'nin ilerlemesinin engellenmesinde faydalı olduğu tespit edilmiştir.<sup>[5]</sup> YBMD genetiğinin ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte kuru tip YBMD'nin tedavisi için yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine odaklanılmıştır.

Biz bu çalışmada kuru tip YBMD'de nutrisyon dışı medikal tedavileri tartışmayı amaçladık. Bazı maddeler birden çok etki mekanizması ile etki edebilmelerine rağmen yazımızda yer verdiğimiz ajanları aşağıdaki gruplara ayırarak tartışmayı planladık.

- 1-Kompleman sistemi üzerine etkili ilaçlar
- 2-Lipofuksin ve görsel siklus inhibitörleri
- 3-Antienflamatuar ve immünmodülatör ilaçlar
- 4-Nöron koruyucu tedaviler
- 5-Antioksidanlar
- 6-Mitokondri fonksiyon bozukluğu üzerine etkili ajanlar

## 1-KOMPLEMAN SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR

**Lampalizumab:** Lampalizumab faktör D'ye bağlanan insanlaştırılmış bir monoklonal antikörün Fab parçasıdır. Faktör D, immün sistemin bir bileşeni olarak fonksiyon gören alternatif kompleman yolunun aktivasyonunda rol oynayan hız sınırlayıcı enzimdir.<sup>[6]</sup> Faktör D'nin aktifleşmesi için faktör B'ye bağlanması gerekir. Lampalizumab, faktör D üzerindeki, faktör B için önemli bağlanma bölgesini bloke eder. Sonuç olarak alternatif kompleman yolu inhibe olur (Resim 1).



Resim 1: Lampalizumab ve Eculizumab'ın etki mekanizmaları. <http://www.scoop.it/t/immunology-and-biotherapies> sitesinden uyarlanmıştır. Erişim tarihi 16.01.2017.

Kompleman sistemi druzende fazla miktarda bulunur ve immünoşüpresif bir çevreyi immün artırıcı bir çevreye dönüştürerek fotoreseptörlerin ve retina pigment epiteli hücrelerinin sağlığını etkiler.<sup>[7]</sup> Faktör D'nin kusurlu olduğu farelerde yoğun ışık uyarımı sonrasında fotoreseptör apoptozisinin azaldığı ve elektroretinografinin korunduğu tespit edilmiştir.<sup>[8]</sup>

Coğrafik atrofi hastalarda lampalizumabın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için randomize faz 2 çalışma olan MAHALO çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaya 129 hasta alınmış. İntravitreal 10 mg lampalizumab aylık veya iki ayda bir uygulanmış ve sham ile karşılaştırılmıştır. 18 ay boyunca, her ay lampalizumab alan hastalarda fundus otofloresans (FAF) ile CA genişleme alanı % 44 azalırken, iki ayda bir lampalizumab alan hastalarda CA genişleme alanı % 18 oranında azalmış ve kısmen pozitif bir etki elde edilmiştir.<sup>[8]</sup> Bu çalışmadan sonra çok merkezli faz 3 randomize, çift kör, sham kontrollü CHROMA ve SPECTRI çalışmaları yapılmaya başlanmıştır ve bu çalışmalar halen devam etmektedirler. Bu yazının yazıldığı tarihte 936 coğrafik atrofi hasta bu çalışmaya alınmış ve hastalara 4 veya 6 haftada bir 10 mg lampalizumab veya sham enjeksiyonu yapılmaya devam etmektedir. 48 haftalık takip sonrasındaki coğrafik atrofideki FAF ile belirlenen ilerleme hızı primer son-

lanım noktası olarak belirlenmiştir.<sup>[9,10]</sup>

**Eculizumab (SOLIRIS):** Eculizumab kompleman bileşenlerinden C5'i bloke eden insanlaştırılmış monoklonal antikördür (Resim 1). Kuru tip YBMD'de eculizumabın etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için dizayn edilen COMPLETE çalışmasında hastalara intravenöz olarak 600 ile 1200 mg dozlarında ve haftalık ile 4 haftalık çeşitli uygulama rejimleri ile eculizumab uygulanmıştır. Sistemik olarak kompleman blokajının 6 ay süresince iyi tolere edildiği ancak CA ilerleme hızında anlamlı azalmaya neden olmadığı tespit edilmiştir.<sup>[11]</sup>

## 2-LİPOFUKSİN VE GÖRSEL SİKLSUS İNHİBİTÖRLERİ

**Emixustat:** Emixustat hidroklorid (ACU-4429) vitamin A temelli (A2E gibi) toksinlerin birikimini engelleyen ve bu amaçla görsel siklus retinol izomeraz (RPE özel 65 kDa protein, RPE65 enzimi) enzimini bloke etmek üzere geliştirilmiş oral olarak uygulanabilen küçük bir moleküldür.<sup>[12]</sup> Bir faz 1 çalışmada oral olarak uygulanan emixustatın elektroretinogramda b dalgasında doza bağlı azalma yaptığı ve 75 mg doza kadar iyi tolere edildiği bildirilmiştir. ERG'de b dalgasının düşmesi rodopsin seviyelerinin ve takiben vitamin A kaynaklı toksinlerin üretimi için gerekli substratların azaldığını düşündürmektedir. Yan etkiler hafif ve doz bağımlı olup diskromatopsi, karanlık uyum bozukluğu gibi görsel tabiatla olmuş tedavinin kesilmesi ile birkaç günde geri dönmüştür.<sup>[13]</sup> Dugel ve ark.nın yaptığı bir faz II çalışmada 90 günlük takip sonrasında emixustat tedavisinin lezyon çapına etkisinin anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmada daha önce bahsedilenlere benzer geri dönüşümlü yan etkiler tespit edilmiştir.<sup>[12]</sup>

**Fenretinide (RT-101):** Fenretinidenin (RT-101) A2E ve diğer lipofuksin floforlarının üretimini etkili bir şekilde engellediği ve görsel fonksiyon veya retinal morfoloji üzerine olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Fenretinide dolaşımdaki retinol seviyelerini ve bunun taşıyıcı proteini olan retinol bağlayıcı proteini azaltarak etki eder.<sup>[14]</sup> Bir faz II çalışmada fenretinide 246 CA'lı hastada uygulanmıştır. Bu çalışmada 100 mg, 300 mg fenretinide ve plasebo alan 3 grup oluşturulmuştur. İki yılın sonunda 300 mg fenretinide alan ve 2 mg/dl'nin altında retinol bağlayıcı protein değerine ulaşılabilen hastalarda CA ilerleme hızında yavaşlama olduğu gösterilmiştir. Fenretinide tedavisi plasebo ile kıyaslandığında koroid neovaskülarizasyonu insidansını da azaltmıştır.<sup>[15]</sup>

## 3-ANTIENFLAMATUAR VE İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR

**Sirolimus:** Sirolimus (Rapamisin) immünofilin FK bağlayıcı protein 12 (FKBP-12) isimli bir kompleks oluşturur. Bu kompleks daha sonra çok fonksiyonlu serin proteaz olan memeli rapamisininin hedef proteini (m-TOR) adlı proteini engeller. Bu protein hücre büyümesi, çoğalması, yaşayabilmesi ve metabolizmasında görev alır. Sirolimus organ naklinde T ve B hücre çoğalmasını ve antikor üretimini engelleyerek reddin önlenmesinde kullanılır.<sup>[16]</sup> Tek merkezli faz I-II çalışmada iki taraflı coğrafik atrofi 6 hastaya 440 µg sirolimus intravitreal olarak 2 ayda bir uygulanmış, ancak 24 ay sonunda görme keskinliği,

CA boyutu ve ilerlemesi üzerine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.<sup>[17]</sup>

**Artemisinin:** Artemisinin ve türevleri günümüzde sıtma tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Artemisinin ve türevlerinin antienflamatuar, immün düzenlenme, antiviral ve antikanser etkileri tespit edilmiştir.<sup>[18]</sup> Bir çalışmada hücre kültüründe YBMD modelinde RPE hücre ölümünü engellediği tespit edilmiştir.<sup>[18]</sup>

#### 4-NÖRON KORUYUCU TEDAVİLER

**Brimonidine:** Brimonidine genellikle glokomun tedavisinde kullanılan  $\alpha$ 2-adrenerjik agonisttir. Brimonidine, oküler antihipertansif etkilerine ek olarak retinal ganglion hücrelerin ölümünü de azalttığı tespit edilmiştir.<sup>[19]</sup> Intravitreal olarak uygulandıktan sonra 6 ay süresince salım yapan 22 gauge brimonidine ilaç sistemi geliştirilmiştir. Randomize faz II çalışmada bu sistem CA'lı hastalarda denenmiştir. Ancak bu çalışmada CA ilerleme hızında azalma tespit edilse de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>[20]</sup> 400 µg brimonidine içeren 25 gauge ilaç salınım sisteminin uygulandığı 311 hastalık randomize faz II çalışma (BEACON) halen devam etmektedir.<sup>[21]</sup>

**Xaliproden:** Xaliproden yüksek oranda seçici 5HT1a reseptör agonistidir. Ağızdan alındığında kan beyin bariyerini geçer. Nörotrofik özellikleri 5HT1a reseptörüne bağlanarak gösterir. Deneyisel bir çalışmada oral olarak uygulanan xaliprodenin farelerde RPE ve retinaı oksidatif ve enflamatuar streten koruduğu tespit edilmiştir. Yazarlar ilacın YBMD'de CA'nın ilerlemesini engelleyebileceğini önermiştir.<sup>[22]</sup>

**Glatiramer Asetat:** Glatiramer asetat (GA) (copaxone) T hücrelerini baskılar, amiloidin indüklediği retinal mikrogial sitotoksiyi azaltır, nöroprotektif etki eder. Günümüzde multipl sklerozun tedavisi için FDA onayı almıştır. Alzheimer hastalığı olan 8 hastada druzen sayısında azalma tespit edilmiştir. Ancak druzen azalması görme keskinliği artışına neden olmamıştır.<sup>[23]</sup> Kuru tip YBMD'li hastalarda 20 mg GA'nın haftalık subkutanöz olarak uygulanmasının druzen boyutunda azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Konveks şekilli, düşük veya orta iç yansımalı olan druzenin GA'ya daha duyarlı olduğu görülmüştür.<sup>[24]</sup>

**Silyer nörotrofik faktör:** Silyer nörotrofik faktör (SNF) IL-6 ailesine mensup bir sitokindir ve güçlü bir nöroprotektif ajandır.<sup>[25]</sup> SNF'nin fonksiyonu tam olarak anlaşılamasa da dışarıdan verilen SNF'nin retinaı da içeren sinir sistemi hücrelerinin yaşamasını ve farklılaşmasını sağladığı bulunmuştur.<sup>[26]</sup> Fotoreseptör dejenerasyon modellerinde SNF'nin etkili bir biçimde fotoreseptörleri koruduğu tespit edilmiştir.<sup>[27,28]</sup> Bir yıl veya daha uzun süre SNF salabilen intravitreal enkapsüle SNF implantı geliştirilmiştir. CA'lı YBMD hastalarında SRF implantının etkinliği randomize faz II çalışmada değerlendirilmiştir. SNF tedavisinin doza bağımlı olarak retina kalınlığını arttırdığı ve görme keskinliğini koruduğu tespit edilmiştir. Lezyon ilerlemesine ise etkisinin olmadığı bulunmuştur. Araştırmacılar görme keskinliği azalmasıdaki yavaşlamanın, görme keskinliğinin 20/63 veya fazla olduğu kişilerde daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[29]</sup>

#### 5-ANTIÖKSİDANLAR

**$\alpha$ -Lipoic asit:**  $\alpha$ -Lipoic asit (LA) mitokondrial enzimlerden

pirüvat dehidrogenaz ve  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaz gibi enzimlerin esansiyel kofaktörü olan biyolojik bir antioksidandır. Kuru tip YBMD'li hastalarda günlük 0.2 gr oral LA tedavisinin görme ile ilişkili hayat kalitesini yükselttiği tespit edilmiştir.<sup>[30]</sup>

**Resveratrol:** Resveratrol (RV) bitkilerde enfeksiyona cevaben ortaya çıkan çok küçük bir moleküldür. Antioksidan etkiye sahiptir ve oksidatif stres, DNA hasarı, apoptozis ve enflamasyon durumlarında koruyucu özellikleri mevcuttur. RV'nin moleküler etki mekanizması komplekstir. RV aktivitesinde hücre yüzeyi reseptörleri, hücre zarı sinyal yolları, hücre içi sinyal dönüşüm yolları, çekirdek reseptörleri, gen transkripsiyonu ve metabolik yollar gibi birçok mekanizma görev alır.<sup>[31]</sup> Bir hücre kültürü çalışmasında RV'nin RPE hücrelerini A2E ve mavi ışık kaynaklı ışık hasarından koruduğu tespit edilmiştir.<sup>[32]</sup> RV'nin uzun süreli oral kullanımı insanlarda görsel fonksiyonlarda olumlu etkilere neden olmuştur.<sup>[33]</sup>

#### 6- MİTOKONDİRİ FONKSİYON BOZUKLUĞU ÜZERİNE ETKİLİ AJANLAR

**MTP-131:** Kuru tip YBMD etiyolojisinde mitokondri fonksiyon bozukluğu önemlidir. RPE hücrelerinde mitokondri-ler yoğun olarak bulunmaktadır. YBMD'li, gözlerde oksidatif stresin sebep olduğu mitokondriyal DNA hasarı ve mitokondri şekil bozukluğu tespit edilmiştir. Mitokondriye ait DNA mutasyonları ile giden genetik hastalıklarda da YBMD benzeri makülopati görülebilir.<sup>[34,35]</sup> Mitokondri fonksiyonunun korunmasına yönelik MTP-131 isimli madde geliştirilmiştir. MTP-131 iç mitokondri zarındaki kardiyolipin üzerinden membran potansiyelini koruyarak etki etmektedir. Böylece mitokondri yapısı içindeki elektron taşıma zinciri fonksiyonu korunarak ATP kaybı önlenir, reaktif oksijen ürünlerinin seviyesi azaltılır. Diyabetik maküla ödemi ve kuru tip YBMD'de topikal MTP-131'in doz ve etkinliğinin değerlendirildiği faz 1/2 çalışmaları devam etmektedir.<sup>[36]</sup>

#### SONUÇ

Günümüzde kuru tip YBMD için onaylanmış tek tedavi AREDS çalışmalarında kullanılmış olan nutrisyon formülüdür. Kuru tip YBMD'de nutrisyon dışı tedavilerle ilgili çalışmalarda sınırlı faydalar tespit edilmiştir. Önümüzdeki yıllarda faz 3 çalışması bitecek olan lampalizumabın kuru tip YBMD'de umut olup olmayacağı ortaya çıkacaktır. Kuru tip YBMD tedavisi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1-Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):564-572.
- 2-Zajac-Pytrus HM, Pilecka A, Turno-Kręcicka A, Adamiec-Mroczek J, Mi-siuk-Hojlo M. The Dry Form of Age-Related Macular Degeneration (AMD): The Current Concepts of Pathogenesis and Prospects for Treatment. Adv Clin Exp Med. 2015;24(6):1099-1104.
- 3-Hanus J, Zhao F, Wang S. Current therapeutic developments in atrophic age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2016;100(1):122-127
- 4-Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and



E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report No 8. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1417-1436.

5- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group: Lutein+ Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease 2 (AREDS) Randomized Clinical Trial. JAMA 2013, 309:2005-15.

6- Le KN, Gibiansky L, van Lookeren Campagne M, Good J, Davancaze T, Loyet KM, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lampalizumab Administered Intravitreally to Patients With Geographic Atrophy. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015;4(10):595-604.

7- Özkan HH, Çıtırık M, Teke MY. Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Tedavisinde

Lampalizumab. <http://www.ulucanlarretina.com/> Son Güncellenme Tarihi 01/06/2016).

8- Rohrer B, Guo Y, Kunchithapautham K, Gilkeson GS. Elimination of complement factor D reduces photoreceptor susceptibility to light-induced damage. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(11):5282-5289

9-ClinicalTrials.gov. A study investigating the efficacy and safety of lampalizumab intravitreal injections in participants with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (CHROMA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247479>. erişim tarihi 05.01.2017

10-ClinicalTrials.gov. A study investigating the efficacy and safety of lampalizumab intravitreal injections in participants with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (SPECTRI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247531>. erişim tarihi 05.01.2017

11-Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, Gregori G, Penha FM, Moshfeghi AA, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. Ophthalmology. 2014;121(3):693-701.

12-Dugel PU, Novack RL, Csaky KG, Richmond PP, Birch DG, Kubota R. Phase II, randomized, placebo-controlled, 90-day study of emixustat hydrochloride in geographic atrophy associated with dry age-related macular degeneration. Retina. 2015;35(6):1173-83.

13-Kubota R, Boman NL, David R, Mallikaarjun S, Patil S, Birch D. Safety and effect on rod function of ACU-4429, a novel small-molecule visual cycle modulator. Retina. 2012;32(1):183-8.

14- Radu RA, Han Y, Bui TV, Nusinowitz S, Bok D, Lichter J, et al. Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(12):4393-401.

15- Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Retina. 2013;33(3):498-507.

16- Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 2012;149(2):274-293.

17- Petrou PA, Cunningham D, Shimel K, Harrington M, Hammel K, Cukras CA, et al. Intravitreal sirolimus for the treatment of geographic atrophy: results of a phase I/II clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;56(1):330-338.

18-Chong CM, Zheng W. Artemisinin protects human retinal pigment epithelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative damage through activation of ERK/CREB signaling. Redox Biol. 2016;9:50-56.

19- Patel HR, Eichenbaum D. Geographic atrophy: clinical impact and emerging treatments. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015;46(1):8-13.

20- Holekamp NM. Geographic Atrophy: Update on Emerging Treatments. <http://www.medscape.org/viewarticle/869763>. Erişim tarihi 07.01.2017.

21- ClinicalTrials.gov. A safety and efficacy study of brimonidine intravitreal implant in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (BEACON). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087085>. Erişim tarihi 07.01.2017.

22- Ahmed CM, Biswal MR, Li H, Han P, Ildefonso CJ, Lewin AS. Repurposing an orally available drug for the treatment of geographic atrophy. Mol Vis. 2016;22:294-310.

23-Landa G, Butovsky O, Shoshani J, Schwartz M, Pollack A. Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration. Curr Eye Res. 2008;33(11):1011-1013.

24-Landa G, Rosen RB, Patel A, Lima VC, Tai KW, Perez VR, et al. Qualitative spectral OCT/SLO analysis of drusen change in dry age-related macular degeneration patients treated with Copaxone. J Ocul Pharmacol Ther. 2011;27(1):77-82.

25- Wen R, Tao W, Li Y, Sieving PA. CNTF and retina. Prog Retin Eye Res. 2012;31(2):136-151.

26- Fuhrmann S, Grabosch K, Kirsch M, Hofmann HD. Distribution of CNTF receptor alpha protein in the central nervous system of the chick embryo. J Comp Neurol. 2003;461(1):111-122.

27- Cayouette M, Gravel C. Adenovirus-mediated gene transfer of ciliary neurotrophic factor can prevent photoreceptor degeneration in the retinal degeneration (rd) mouse. Hum Gene Ther. 1997;8(4):423-430.

28- Cayouette M, Behn D, Sendtner M, Lachapelle P, Gravel C. Intraocular gene transfer of ciliary neurotrophic factor prevents death and increases responsiveness of rod photoreceptors in the retinal degeneration slow mouse. J Neurosci. 1998;18(22):9282-9293.

29- Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, Birch DG, Halperin LS, Albini TA, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(15):6241-6245.

30- Tao Y, Jiang P, Wei Y, Wang P, Sun X, Wang H.  $\alpha$ -Lipoic Acid Treatment Improves Vision-Related Quality of Life in Patients with Dry Age-Related Macular Degeneration. Tohoku J Exp Med. 2016;240(3):209-214.

31- Varoni EM, Lo Faro AF, Sharifi-Rad J, Iriti M. Anticancer Molecular Mechanisms of Resveratrol. Front Nutr. 2016;3:8.

32-Kang JH, Choung SY. Protective effects of resveratrol and its analogs on age-related macular degeneration in vitro. Arch Pharm Res. 2016;39(12):1703-1715.

33-Richer S, Patel S, Sockanathan S, Ulanski LJ 2nd, Miller L, Podella C. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. Nutrients. 2014;6(10):4404-4420.

34- Role of Mitochondrial Dysfunction in Dry Age-Related Macular Degeneration. <http://retinatoday.com/2015/06/role-of-mitochondrial-dysfunction-in-dry-age-related-macular-degeneration>. Erişim tarihi 18.01.2017

35-Dursun E, Çıtırık M, Teke MY. Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Mitokondriyal Disfonksiyonun Önemi. <http://www.retinaclub.com>.

36- A Study of MTP-131 Topical Ophthalmic Solution in Subjects With Diabetic Macular Edema and Non-Exudative Intermediate Age-related Macular Degeneration (SPIOC-101). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314299>. Erişim tarihi 18.01.2017.



## Doç. Dr. Mete GÜLER

1979 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ ve Malatya'da tamamladım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2003 yılında mezun oldum. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi göz hastalıkları kliniğinde uzmanlık eğitimime başladım ve 2008 yılında uzman oldum. 2008-2010 yılları arasında devlet hizmet yükümlülüğümü Elazığ Harput Devlet Hastanesi'nde yaptım. 2011 yılında askerlik vazifemi Tekirdağ Çorlu Asker Hastanesinde yaptım. 2012 yılında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yardımcı doçent olarak göreve başladım ve 2015 yılında doçent oldum. Halen Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde eğitim görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evliyim ve iki çocuk babasıyım.