

DERLEME

REVIEW

Stargardt Hastalığı ve Diğer ABCA4 Retinopatileri: Oküler Genetik Çalışmalar**Stargardt Disease and Other ABCA4 Retinopathies: Ocular Genetic Studies**¹İşıl KUTLUTÜRK KARAGÖZ / ORCID No: 0000-0001-7367-2906²Ece BAŞARAN EMENGİN / ORCID No: 0000-0003-4894-7116¹Doç. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye²Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 26/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0527**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** D-100 Güney Yanyol, Cevizli, Cevizli Mevkii No:47, 34865 Kartal/İstanbul**Tel./Phone:** +905058611984 **E-posta/E-mail:** slkutlurk@gmail.com**ÖZ**

Stargardt hastalığı, ABCA4 genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir makula distrofisidir. Santral görmeden sorumlu makuler alanın etkilenmesi nedeniyle merkezi görme azalması ile bulgu veren bir hastalıktır. Genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlayan bu hastalığın kesin ve mevcut bir tedavisi bulunmamaktadır. Son yıllarda gen tedavisi, kök hücre temelli tedaviler, retinoid siklusu modülatörleri ve retinal implantlar gibi değişik alanlarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Aynı zamanda nutrisyonel destek tedavileri de gündeme gelmiştir. Özellikle ABCA4 genine yönelik gen tedavisi çalışmaları klinik deneme aşaması olan Faz 3 çalışma aşamasına ulaşmıştır. Ayrıca, görsel fonksiyonun korunmasına yönelik AAV vektörleri ve CRISPR/Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri de umut vadetmektedir. Bu gelişmeler, Stargardt hastalığının tedavisinde geleceğe yönelik yeni bir çerçeve sunmaktadır. Mevcut derleme ile Stargardt hastalığının tanı ve tedavi yaklaşımları ile ilgili güncel bilgi ve çalışmaların paylaşımı hedeflenmektedir.

Anahtar kelimeler: Distrofi, gen, makula**Abstract**

Stargardt disease is an inherited macular dystrophy with autosomal recessive inheritance, caused by mutations in the ABCA4 gene. It primarily affects the macular region responsible for central vision, leading to progressive central vision loss. The disease typically begins in childhood or adolescence and currently lacks a definitive and widely accepted treatment. In recent years, significant progress has been made in areas such as gene therapy, stem cell-based therapies, retinoid cycle modulators, and retinal implants. Additionally, nutritional support therapies have gained attention as a complementary approach. Notably, gene therapy studies targeting the ABCA4 gene have advanced to Phase 3 clinical trials. Furthermore, gene editing technologies such as AAV vectors and CRISPR/Cas9 show promise for preserving visual function. These advancements offer a new framework for future therapeutic strategies in Stargardt disease. This review aims to provide updated insights and share current knowledge and studies regarding the diagnosis and treatment approaches of Stargardt disease.

Keywords: Dystrophy, gene, macula

Giriş

Stargardt maküler distrofisi (SGDT1) yahut Stargardt hastalığı (SH) ilk kez 1909 yılında Karl Stargardt tarafından tanımlanmış olup, bilateral progresif merkezi görme kaybı ile giden hereditör bir retinal hastalıktır.¹ Görme azlığına yol açan tüm hereditör retina hastalıklarının 12 % sini oluşturmakla birlikte en sık izlenen hereditör retinal hastalıktır. SGDT1 veya OMIM:248200 kodlaması ile çocukluk ve yetişkin çağı en sık izlenen kalıtsal makula hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır.²⁻⁴ Biallelik ATP-binding cassette transporter subfamily A4 (ABCA4) gen mutasyonu sonucu otozomal resesif bir şekilde kalıtım gösterir.^{5,6}

Kadın ve erkek cinsiyet eşit oranda etkilenmekle beraber prevalansı 6578 de 1 olarak bildirilmektedir.^{7,8}

SGDT1, çocukluk çağı başlangıçlı, yetişkin çağı başlangıçlı ve geç dönem başlangıçlı olmak üzere üç tipte ortaya çıkmaktadır. En sık görülen tip erken başlangıçlı çocukluk çağı tipi olup, en az sıklıkta izlenen tip ise geç dönem başlangıçlı hastalık tipidir.⁹⁻¹² Hastalık presentasyonu ne kadar erken başlar ise klinik prognoz o kadar kötü gitmektedir.^{3,9,13,14} Hastalığın erken dönemlerinde renkli görme bozukluğu, bilateral merkezi görme azalması ile birlikte herhangi bir fundus bulgusu izlenemeyebilirken, ileri evre vakalarda santral skotom ve karakteristik maküler atrofi ile birlikte retina pigment epitelinde sarı beyaz renkli noktalanmalar şeklinde fundus bulguları izlenebilmektedir.^{11,15-17}

Moleküler Genetik, Fizyopatoloji ve Klinik Özellikler

SGDT1 için ana risk faktörü genetik yapı olup esas sorumlu gen ATP-binding cassette transporter subfamily A4 (ABCA4) genidir. ABCA4 geni 2273 aminoasidi kodlayan, yaklaşık 6819 bp büyüklüğünde ve 50 exon içeren polimorfik bir gendir.⁵ Günümüze kadar maküler distrofi, kon distrofisi, kon-rod distrofisi ve rod-kon distrofisi ile ilişkili 2000'den fazla varyant tanımlanmıştır.^{3,4,13} Bu varyantlarla ilişkili olarak klinik fenotipik yansımalar farklılık gösterebilmektedir. Missens varyantlar geç başlangıçlı hafif vakalar şeklinde klinikte presente olurken null alleller erken başlangıçlı daha ağır olgular şeklinde kliniğe yansımaktadırlar. Bu genellemenin dışında p.Leu541Pro and p.Ala1038Val (kompleks) ve p.Arg1640Trp gibi missens varyantlar da ağır vakalar şeklinde bulgular verebilmektedir.¹⁸⁻²⁰ Ayrıca varyantlar arasındaki etkileşimler ve olası yeni ABCA4 mutasyonları da klinik tablonun şeklini değiştirebilmektedir. En kesin tanımlanmış missens varyant ise iyi prognoz ve

foveal korunma (foveal sparing SGDT1/FS-SGDT1) ile giden p.Arg2030Gln varyantıdır.^{21,22}

ABCA4, ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı süper ailesinin bir üyesi olan retinal spesifik transmembran ABCA4 proteinini kodlayan ABCA4 taşıyıcı gen süper ailesinin bir üyesidir. ABCA4, rod ve kon fotoreseptörlerin dış segment disklerinde yer alır ve all-trans-retinal olarak bilinen retinoidlerin retinal fotoreseptörden retina pigment epitel (RPE) 'ne aktif taşınmasından sorumludur.³ ABCA4 proteinini kodlayan gendeki herhangi bir fonksiyon bozukluğu all-trans-retinal transferinde aksaklığa yol açarak fotoreseptörlerde all-trans-retinal birikimine sebep olur. Bu durum aralarında A2E olarak adlandırılan ve lipofuskin olarak bilinen toksik bisretinoidlerin RPE'de birikimi ile sonuçlanır. Sonuç olarak aşırı lipofuskin birikimi RPE hücrelerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Bu fonksiyon bozukluğu A2E ve diğer bisretinoidlerin katkısı ile RPE de oksidatif stres artışına ve ışık etkisi ile daha önceden birikmeye başlamış lipofuskin granüller kaynaklı reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkması ile daha da kronik bir hal alır.²³

RPE hücreleri retina altına yerleşmiş tek sıralı pigmentli epitel tabakasıdır ve retina ile koroidal vasküler doku arasında metabolik ve fonksiyonel dengenin kurulmasına katkıda bulunur. Özellikle fotoreseptör dış segmentlerindeki disk yenilenmesi ve fototransdüksiyonda yer alan all-trans-retinal'ın 11-cis-retinal'e dönüşmesinde önemli bir görevi vardır. Bunun yanında iyon, besin, atık madde, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ve pigment epitel derive faktör (PEDF) gibi faktörlerin salgılanması ile retinal hemostaza katkıda bulunur.²³

Fotoreseptör hücreler ise görsel uyarıyı elektriksel aktiviteye çeviren özelleşmiş nöronal hücrelerdir. Özellikle kon hücreleri yüksek keskinlikli santral ve renkli görmeden sorumludur. Yapısında bulunan opsin molekülü ışık etkisi ile fototransdüksiyon kaskadını başlatarak elektriksel görsel aktiviteyi tetikler. Fototransdüksiyon sırasında ışık uyarısı ile fotoreseptörlerde transdusin aktifleşir ve bir dizi sinyal yolağının devreye girer. Bu sinyal yollarının devreye girmesi ile fotoreseptör membranındaki cGMP-bağımlı iyon kanallarının kapanması, hiperpolarizasyon ve bipolar hücrelerde nörotransmitter bağımlı nöromodülasyon ile görsel elektriksel aktivite gerçekleşmiş olur.²³

Maküler bölge koni hücreleri açısından en zengin retinal bölge olup renkli ve keskin görmenin sağlandığı anatomik alandır. Bu bölge görmenin gerçekleştiği esas alan olduğu için metabolik aktivitesi oldukça yüksektir. Dolayısı ile genetik bir fonksiyonel bozukluğuna bağlı dejeneratif hücre değişiklikleri klinikte görme azalması ve fonksiyon değişikliği ile kendini erken dönemde ele verebilmektedir. SGDT1'de ise mevcut genetik bozukluğa sekonder gelişen

RPE aktivite bozukluğu ve dejenerasyonu sonucu mevcut fotoreseptör hücre desteğinin ortadan kalkmasıyla, metabolik fonksiyonların azalması görülür ve klinik bulgular ortaya çıkar.²⁴

SGDT1 genetik varyantların sebep olduğu metabolik aktivite değişiklikleri ve klinik yansıma varyantın tipi, varyantlar arasındaki etkileşim ve ek mutasyonlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu durum hastalığın farklı klinik bulgular, ilerleme hızları, görüntüleme bulguları, psikofiziksel ve elektrofizyolojik bulgular ile değişken prognozlarla izlenmesine neden olur. Hastalık varyant tiplerine göre erken başlangıçlı çocukluk çağı ve geç başlangıçlı yetişkin çağı olmak üzere SH iki dönemde pik yapmaktadır.¹⁵ Ortaya çıktığı döneme ve varyant tipine göre de daha erken bulgu veren çocukluk çağı olgularında prognoz daha ağır seyredebilmektedir.¹⁴

Hastalık sürecinde ortaya çıkan ve RPE aktivite bozukluğuna sekonder gelişen lipofuskin birikimi ile fotoreseptör aktivite etkilenmesi klinik bulguların ağırlığının derecesini belirlemektedir.²⁵ Klinik bulgular erken dönemde elektrofizyolojik bulgular da dahil olmak üzere herhangi bir bulgu vermeyebileceği gibi çocukluk çağı erken başlangıçlı olgularda görme keskinliğinde azalma, renkli görmede bozulma ve fundus muayenesinde makuler alandan başlayarak optik disk çevresini de içine alacak şekilde pisiform şekilli sarı beyaz noktalanmalar şeklinde bulgu verebilmektedir.¹³ RPE düzeyinde başlayan bu birikimler lipofuskin içeriğinden dolayı otofloresans özellik göstermekle beraber süreç içerisinde karakter değiştirerek atrofik alanlara yahut sekonder makuler neovaskülarizasyon oluşmasına neden olabilmektedirler.^{26,27} Vitelliform karakterde olan bu lezyonların oluşması zaman alırken bozulan RPE fonksiyonuna sekonder fotoreseptör aktivitesinde ve yapısında da özellikle dış segment yahut elipsoid zon bozulması izlenebilmektedir. Aynı zamanda Stargardt makuler distrofi, ABCA4 kaynaklı kon distrofisi varyantı bir hastalık olduğu için erken dönemlerden itibaren renkli görmede de bozukluk izlenebilmektedir.

Multimodal Görüntüleme ve Tanı

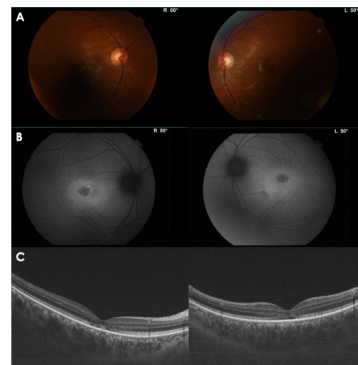
Hastalığın tanı ve progresyon takibinde genetik analiz ve multimodal görüntüleme yöntemleri kritik rol oynamaktadır. Genetik analizde farklı sekans analiz yöntemleri kullanılmasına rağmen varyant sayısının ve ABCA4 genindeki yüksek allelik heterojenite genetik analizde zorluklar yaratabilmektedir. Sanger sekans analiz sonuçları ile genetik kodlamadaki varyantlarına %60-80'i tanımlanabilirken APEX (Arrayed Primer Extension) teknolojisi ile bu oran %65-75'lerde kalmaktadır. Bu sorunun

üstesinden yeni jenerasyon sekans analizi destekli yöntemleri ile gelinmekle birlikte hastalıklara neden olan tüm alellerin tanımlanması yapılabilmektedir.³ Genetik analiz hastalığın doğru tanısı ve hasta yönetimi için büyük önem arz etmektedir fakat bunun yanında hastalık tanı ve takibinde diğer bir önemli parametre ise görüntüleme yöntemleri yardımı ile genetik tanının klinik bulgularla desteklenmesidir. Bu amaçla halihazırda oftalmolojide kullanılan birçok görüntüleme yönteminden destek alınabilmektedir. Bu yöntemler arasında fundus otofloresans (FOF), optik koherens tomografi (OKT), OKT anjiyografi (OKTA), elektroretinografi (ERG) ve fundus floresein anjiyografi (FFA) ve indosiyenin yeşil anjiyografisi (İSYA) öne çıkmaktadır.

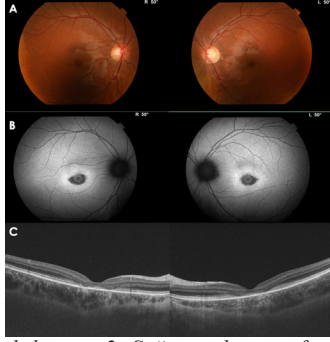
Fundus Otofloresans (FOF)

FOF görüntüleme, lipofuskin ve ilgili metabolitlerin otofloresan özelliklerini kullanarak, RPE hücrelerinde lipofuskin dağılımının değerlendirilmesini sağlayan noninvaziv bir tekniktir.²⁸

SH, anormal lipofuskin birikimi ile karakterize bir retinal distrofidir ve FOF görüntüleme, oftalmoskopik muayenede klinik olarak belirgin hale gelmeden önce fundus değişikliklerini (erken atrofi/benekler/noktalar) saptayabilir.²⁹ Makülada RPE atrofisi olan bölgeler, düşük otofloresans gösterirler (Şekil 1). SH'de, hem hiperotofloresan lezyonlar izlenir. Artmış bir FOF sinyali, lipofuskin birikiminin göstergesidir ve bundan kaynaklı benekler, genellikle makula çevresinde ve periferde dağılmış şekilde izlenir.³⁰ Makülada öküz gözü" (bull's-eye) görünümü (Şekil 2) ve ilerleyen evrelerde belirgin maküler atrofi gibi makula anomalileri ortaya çıkar. Mavi ışığa ($\lambda=488$ nm) maruz kalındığında, RPE içindeki lipofuskin, $\lambda<500$ nm'yi bloke ederek yansıyan ışığı ortadan kaldıran bir bariyer filtresinden görüntülenerek mavi otofloresansta fokal hiperotofloresansa yol açar.³¹ Zamanla bu beneklerin çevresinde hipootofloresan sınırlar gelişebilir, bu da hastalığın progresyonunu işaret eder. Azalmış bir FOF sinyali ise RPE atrofisi ve fotoreseptör hücre kaybından kaynaklanır.

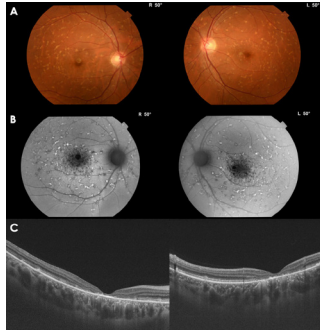


Şekil 1: Stargardt hastası I- Sağ ve sol gözlerin fundus fotoğrafları (A) Fundus otofloresans görüntülerinde makülada otofloresans kaybı (B) Optik koherens tomografi görüntülemesinde, sağ ve sol gözde dış foveal kavite (C)



Şekil 2: Stargardt hastası 2- Sağ ve sol gözün fundus fotoğrafları (A) Fundus otofloresans görüntülerinde öküz gözü (bull's eye) bulgusu (B) Optik koherens tomografi görüntülemesinde, sağ ve sol gözde dış retina yapılarında bozulma, ellipsoid zon kaybı (C)

Aktif lezyonlar, FOF'ta yüksek otofloresans sinyali gösteren odaklar şeklinde izlenir. Buna karşılık, rezorbe olmuş yani gerilemiş benekler, biyomikroskopik muayenede tespit edilemeyecek kadar silik olsalar dahi, FOF ile düşük otofloresans sinyali veren alanlar olarak ayırt edilebilir (Şekil 3). Bu özellikleri sayesinde, FOF, yalnızca erken evre Stargardt hastalığında değil, aktif lezyonların artık görünmediği geç evre olgularda dahi tanısal değeri yüksek, güvenilir ve etkili bir görüntüleme yöntemidir.³²



Şekil 3: Stargardt hastası 3- Sağ ve sol gözün fundus fotoğrafları (A) Fundus otofloresans görüntülerinde fundus benekleri ve maküler atrofi (B) Optik koherens tomografi görüntülemesinde, sağ ve sol gözde dış retina yapılarında bozulma, ellipsoid zon kaybı ve dış nükleer tabakada (ONL) incelleme (C)

Ultrawidefield (UWF) FOF, beneklerin sentrifugal yayılımının saptanmasında ve periferik lezyonların görüntülenmesinde önemli bir araçtır. Chen ve ark.³³ STGD1'deki lezyon de recesini incelemek için UWF görüntülemeyi kullanmıştır. SH'li hastaların yalnızca %26'sında lezyonların merkezi 30° x 30° alana sınırlı olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde, Klufas ve ark.³⁴ SH hastasının çoğunluğunda (gözlerin %76'sı) periferik UWF-FOF ile tespit edilen lezyonlar olduğunu bulmuştur.

Ayrıca, FOF, hastalığın progresyon takibi için de duyarlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir.³⁵ Atrofik lezyon yarıçapının zaman içindeki değişim oranı prognozda önemlidir. FOF görüntülerinin derin öğrenme algoritmaları

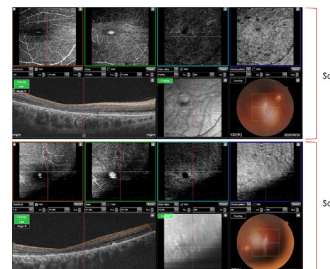
kullanılarak analiz edilmesine yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu yöntemle, bulguları segmentleyerek hastalığın izlenmesinde yardımcı olması hedeflenmektedir.³⁶

Optik Koherens Tomografi (OKT)

Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ve UHR-OKT (ultra-high-resolution OKT), retina katmanlarının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerini sağlar. SH'de, özellikle dış retina yapılarında bozulma, ellipsoid zon (EZ) kaybı, dış nükleer tabaka (ONL) incilmesi ve RPE atrofi gibi yapısal bozukluklar izlenebilir (Şekil 2C ve Şekil 3C).³⁷ RPE atrofi alanları arasında RPE hipertrofi alanları görülebilir. OKT, hastalığın erken evrelerinde bile değişiklikleri saptamada etkilidir. İleri evrelerde, bu bozulmalar merkezde birleşerek maküler atrofiyi oluşturur. Bazı hastalarda, SD-OKT görüntülerinde, foveada fotoreseptör dış segmentlerinin ve EZ'nin fokal kaybı sonucu oluşan subfoveal boşluklar (foveal kavitasyon) görülebilir (Şekil 1C). Bu bulgu, kon distrofisi hastalığı ile karışabilir.³⁸ Enhanced depth imaging (EDI)-OKT kullanılarak yapılan çalışmalarda, SH'de koroid kalınlığında azalma ve vasküler yapıda değişiklikler gözlenmemiştir. Ek olarak, SD-OKT görüntülerinde, Bruch membranı/RPE kompleksi, koryokapillaris ve Sattler tabakasında hiperreflektif odaklar tespit edilmiştir ve bu odakların, merkezi maküler kalınlık, görme keskinliği ve hastalık süresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.³⁹ Ayrıca, Bruch membranındaki fokal bir defekt yoluyla atrofik retinal dokunun koroide doğru fıtıklaşması da fokal koroidal ekskavasyon olarak tanımlanmıştır. Ancak, SH'deki ekskavasyonun konfigürasyonunun, RPE ve fotoreseptörlerin sağlam olduğu fokal koroidal ekskavasyonun orijinal tanımından farklı olduğunu belirtmekte fayda vardır.⁴⁰

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

OKTA, retina ve koroid damar yapılarının ve vasküler dansitenin non-invaziv görüntülenmesini sağlar. SH'de, yüzeyel ve derin kapiller plexuslarda ve koryokapillaris vasküler yoğunlukta azalma görülebilmektedir ve bu azalmanın, iç ve dış retinal incellemeyle birlikte meydana geldiği düşünülmektedir (Şekil 4).⁴¹ Ayrıca OKTA, geç başlangıçlı SH'nin komplikasyonu olabilen maküler koroidal neovasküler membranın tespiti için yararlı olabilir.⁴⁰



Şekil 4: Optik koherens tomografi anjiyografi görüntüsü

Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

FFA, SH'nin tanısında ve evrelemede önemli bir araçtır. Ancak, non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, FFA genellikle destekleyici bir test olarak kullanılmaya başlamıştır. SH'nin en karakteristik FFA bulgusu, "karanlık koroid"dir. Bu bulgu, RPE hücrelerinde biriken lipofuskin nedeniyle normal koroidal floresansın engellenmesi sonucu ortaya çıkar.⁴² Böylece, koroidal kökenli erken hiperfloresans gelişmediğinden, retinadaki damar yapıları, floresanssız koyu bir arka plan üzerinde kolaylıkla ayırt edilebilir. Bu görünüm en çok peripapiller bölgede fark edilir. Bu durum, hastaların %60-80'inde izlenir ve SH dışındaki hastalıklarda da görülebilmektedir. Erken evrelerde, benekler hipofloresan olup, RPE tabakasındaki lipofuskin birikiminin bir göstergesidir. İleri evrelerde ise hiperfloresan hale gelebilir veya pencere defektleri şeklinde görünebilir.

İndosiyanin Yeşil Anjiyografisi (İSYA)

FFA'da karanlık koroid bulgusu saptanan gözlerde İSYA ile koroid dokusu görülebilir. İSYA geç gazında koryokapillarisin belirgin atrofisinden kaynaklı olduğu düşünülen hiposiyanesans gösteren koroidal sessizlik mevcuttur. Maküler atrofi alanları, koroidal hiperfloresansın görüntülenmesine olanak tanır. SH'li hastaların funduslarında tipik olarak bulunan benekler, çevreleyen hiperfloresan kenarlarla birlikte İSYA'da hiposiyanesans olarak görünür.⁴³ Bunun, benek altında koryokapillerlerde fokal dolaşım bozukluklarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Elektrofizyolojik Testler

Patern elektroretinografi (PERG), tam alan ERG ve elektrookülografi (EOG) gibi yöntemleri içeren elektrofizyolojik testler, hastalığın tanısında, evrelemede ve prognozunun belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Ancak bu tetkiklerle saptanan fonksiyonel kayıplar hastadan hastaya büyük değişkenlikler göstermektedir.

PERG, maküler bölgedeki fotoreseptörlerin ve ganglion hücrelerinin fonksiyonlarını değerlendiren bir testtir. SH hastalarında PERG genellikle erken evrelerde bile anormaldir. P50 dalgasının amplitüdünde azalma ve latent zamanında uzama gözlenebilir. Bu değişiklikler, hastalığın erken dönemlerinde, görme keskinliği iyi olsa bile fonksiyonel bozulmayı gösterebilir.⁴⁴

Tam alan elektroretinografi, retina genelindeki elektriksel aktiviteyi ölçen bir testtir. SH hastalarında bulgular değişkenlik gösterebilir, fotopik ve skotopik yanıtlar normal veya anormal olabilir. ERG yanıtlarına göre, SH hastalarında üç patern grubuna rastlanabilir. Bunlardan ilki, yalnızca maküler disfonksiyonun görüldüğü formdur ve bu durum, anormal PERG ile birlikte normal tam alan ERG bulgularının bulunduğu tabloyla karakterizedir (%68). İkinci grup, hem maküler hem de periferik kon

hücre fonksiyonlarının bozulduğu formdur; bu durumda PERG anormaldir ve fotopik yanıtlar da bozulmuştur (%14). Üçüncü ve en şiddetli grupta ise, makula ile birlikte periferik kon ve rod fotoreseptörlerinin de fonksiyonları etkilenmiştir. Bu paternde, hem anormal PERG hem de anormal fotopik ve skotopik ERG yanıtları mevcuttur (%16).

Multifokal elektroretinografi (mfERG) ile makulanın birçok noktasının yerel elektriksel cevabının saptanabilmesi ve retinanın topografik analizinin yapılabilmesi mümkün olmaktadır. SH'de, makuladaki atrofik alanın yanında, bunun etrafındaki normal görünümlü alanlarda da mfERG cevaplarında bozulma saptanmıştır. Bu da hastalığın morfolojik görünümünden daha yaygın bir alanı etkilediğini düşündürmektedir.

EOG, normal ya da subnormal olarak kaydedilebilir. EOG anormalliklerinin görülme sıklığının, benek görülen hastalarda (%69), benek olmayan hastalara (%42) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁴⁴

SH'nin tanı ve takip sürecinde multimodal görüntüleme yöntemlerinin kullanımı, hastalığın yapısal ve fonksiyonel değişikliklerini detaylı bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır. FOF, OKT, OKTA, ERG ve FFA, birbirini tamamlayan yöntemler olarak, hastalığın erken evrelerinde bile değişikliklerin saptanmasında ve progresyonun izlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, multimodal görüntüleme yöntemleri sayesinde geç başlangıçlı SH'nin; jeografik atrofi ve neovasküler membran gibi benzer görme kaybına yol açan komplikasyonlarla seyreden yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile karıştırılarak yanlış teşhis edilmesinin önüne geçilebilmektedir.

Stargardt Hastalığında Tedavi Yaklaşımları

SH, başlıca ABCA4 geninde, daha nadir de PRPH2, ELOVL4 ve PROM1 genlerindeki mutasyon nedeniyle gelişen hereditör bir makula distrofisidir. Bu gen mutasyonu sonucu lipofuskin denilen madde birikerek, retinal işlev bozukluğu gelişmektedir. Bu doğrultuda, son yıllarda yürütülen tedavi geliştirme çalışmaları, genetik defektin doğrudan düzeltilmesini amaçlayan gen tedavi yaklaşımları, mutant genin yol açtığı lipofuskin birikiminin önlenmesine yönelik farmakolojik ajanlar ve retinadaki rezidüel fonksiyonel hücrelerin korunması veya rejenerasyonunu hedefleyen kök hücre temelli tedavi stratejilerine yöneliktir. Stargardt için en iyi tedavi seçeneği konusunda henüz bir fikir birliği ya da onaylanmış bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte, son yıllarda bu üç hedefe yönelik çalışmalar umut vadetmektedir.

Gen Terapisi

Gen terapisi, ABCA4 defekti sonucu oluşan lipofuskin birikimini engellemeyi amaçlar. Gen replasman tedavisi

yaşayan fotoreseptörleri hedef alır, bundan dolayı erken tedavi önem taşır. Gen terapisi ilk olarak farelerde denenmiş ve ABCA4- farelere ABCA4 geni uygulanmıştır. Olumlu sonuçlar alınınca, sonrasında insan çalışmaları başlamıştır.⁴⁵

Günümüzde gen replasman tedavisinde viral ve non-viral olmak üzere iki temel vektör sistemi kullanılmaktadır. Viral vektörler arasında özellikle adenovirüs, adeno-assosiyasyon virüsü (AAV) ve lentivirüs, terapötik genlerin hedef hücrelere aktarımı amacıyla en sık tercih edilen taşıyıcılardır. Non-viral gen aktarımı ise viral sistemlerden farklı olarak, genetik materyalin doğrudan çıplak DNA formunda ya da katyonik lipidler, peptitler, polimerler ve nanopartiküller gibi kimyasal taşıyıcılarla birlikte uygulanmasıdır.

SH için bu tedavi umut vadeden bir hedeftir. Ancak, ABCA4 geninin uzun 6,8 kb kodlama dizisi, gen transferi için engeller oluşturmaktadır. ABCA4 genini retinaya iletmek için etkili bir vektör belirlemek, büyük boyutu ve hedef hücre konumu nedeniyle zordur. Önerilen vektör, adeno-ilişkili virüs (AAV), yaklaşık 4,7 kb'lık bir taşıma kapasitesine sahiptir. Öte yandan, ELOVL4 ve PROM1 için kodlama dizileri, AAV üretimi için uygun şekilde boyutlandırılmıştır. Ancak, genetik heterojenite, gelişmiş laboratuvar tekniklerine rağmen, tanının kesinleştirilmesinde güçlük yaratmaktadır. Bundan dolayı, tedavi başarısında genetik doğrulama çok önemlidir. Bunun yanında transportu sağlayan vektörün doğru seçilmesi ve vektörün etkili bir teknikle transfer edilmesi tedavinin başarısını etkilemektedir.

Gen tedavisi göze subretinal veya intravitreal uygulama yollarıyla uygulanabilir. Subretinal enjeksiyon, SH'de daha sık kullanılan yöntemdir. RPE ve fotoreseptörler arasına doğrudan enjeksiyon yapılır. Pars plana vitrektomi (PPV) sonrası, küçük ve geçici bir retinal dekolman oluşturulur. Bu geçici boşluğa mikrokanül ile enjeksiyon yapılır. Bu yol, genetik materyalin doğrudan hedef hücrelere (fotoreseptörler ve RPE) verilmesini sağlar ve vektör penetrasyonu ve gen ekspresyonu daha yüksektir. Ancak, cerrahi gerektirmesi nedeniyle daha invaziv bir yaklaşımdır.⁴⁶ İkinci seçenek olan intravitreal enjeksiyon ile genetik materyal vitreus boşluğuna verilir. Daha az invazivdir. Ancak, hedef yerler olan, fotoreseptörler ve RPE hücrelerine ulaşması zordur, iç retina tabakasına sınırlı etki yapar ve vektörün iç retinal bariyerleri aşması gerekir. Bu nedenle SH'de kullanımı sınırlıdır ancak gelecekte daha etkin vektör sistemleriyle kullanıma girebilir. Üçüncü bir yol ise, klinik kullanımı halen deneysel aşamada olan, suprakoroidal enjeksiyondur. Sklera ile koroid arasında yer alan suprakoroidal boşluğa enjeksiyon yapılarak, koroid üzerinden RPE ve fotoreseptörlere etki hedeflenir. Subretinal yola göre daha az invaziv olması nedeniyle ileride potansiyel tedavi yöntemleri arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

Adeno ilişkili viral (AAV) vektörleri: AAV vektörlerle gen terapisi, fotoreseptörlere etkili transfer yetenekleri ve insanlarda yüksek güvenlik ve etkinlik profilleri sergilediğinden, kalıtsal retina hastalıklarının tedavisinde araştırılmaktadır.⁴⁷ AAV vektörleri patojenik değildir ve düşük bir immünojenik profile sahiptir, bu da onları uzun vadeli gen tedavisi için tercih edilir hale getirir. Bu virüs vektör olarak kullanılarak, Leber konjenital amorozisinde başarılı sonuçlar alınmıştır.⁴⁸ Ancak, ABCA4 geninin büyük boyutu (6.8 kb) nedeniyle tek başına AAV vektörleri (4.7 kb) yeterli olmayabilir. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için, yakın zamanda "AAV-ABCA4-intein" vektörleri adı verilen dual bir AAV gen terapisi geliştirilmiştir. Bu yaklaşımda, her bir AAV vektörü, kısa bölünmüş inteinlerle çevrili ABCA4 proteininin iki yarısından birini kodlar. Subretinal AAV uygulamasında, bölünmüş inteinler ABCA4 proteininin iki yarısının sorunsuz bir şekilde birleşmesini katalize eder, böylece fotoreseptörlerde işlevsel tam uzunlukta bir ABCA4 proteini yeniden oluşturulur. Bunun da ABCA4-/- farelerde terapötik etkinlikte sonuçlandığı gösterilmiştir.⁴⁹ Daha sonra, insan gözüne benzerliğinden dolayı domuzlarda lipofuskin birikimini indükleyerek oluşturulmuş modelde de aynı yöntem kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁵⁰ Halen devam etmekte olan başka bir faz I/II çalışmada gen terapisinin uzun süreli güvenlik, tolere edilebilirlik ve biyolojik aktivitesi 20 yıllık bir süre boyunca değerlendirilecektir. Çalışmanın 2033'de sonlandırılması planlanmaktadır (NCT01736592). Stargardt makula dejenerasyonu olan hastalarda SAR422459'un faz I/II takip çalışması. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=NCT01736592>). Ocugen, Stargardt hastalığı için incelenen bir değiştirici gen terapisi adayı olan OCU410ST için, faz 1/2 GARDian klinik denemelerinin ikinci grubunun, yaşam boyu tek seferlik tedavi olarak dozajlamayı tamamladığını bildirdi. GARDian klinik denemesi, iki faz olarak ve 42 hastanın katılacağı çok merkezli bir çalışma olarak planlanmaktadır (NCT05956626).²³ AAV vektörünü SH'de daha etkin kullanabilmek için araştırmalar devam etmektedir.

Lentiviral vektörler (LV): LV, yaklaşık 8 kb'e kapasiteye sahip olması sebebiyle ABCA4 gibi büyük kodlama dizilerini bile taşıyabilir ve bu da onları gen terapisi için umut verici hale getirir. Diğer retrovirüslerin aksine, lentivirüsler, pre-entegrasyon komplekslerini hücre nükleuslarına aktararak, bölünmeyen hücrelere etki edebilir.⁵¹ LV toksikolojik etkisi tavşanlarda ve primatlarda araştırılmıştır ve tedavi ve kontrol grupları arasında ölüm oranı, vücut ve organ ağırlıkları, doku değişiklikleri veya kan değişiklikleri açısından önemli bir değişiklik bildirilmemiştir. StarGen, 2011'de ilk insan Faz I/IIa klinik denemesini başlattı

(SAR422459, NCT01367444), bu çalışma 2019'da sona erdi. Bu klinik deney, vektörün etkinliğini ve görme ve yapısal modifikasyonlardaki potansiyel faydalarını değerlendirmek için tasarlandı. Bu araştırma sonucunda, EIAV-ABCA4 ile subretinal tedavinin genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edildiği, sadece 1 hastada oküler hipertansiyon geliştiği bildirildi. Tedavi ile ilişkilendirilebilecek görsel fonksiyon testlerinde iyileşme olmadığı hatta tedavi edilen gözlerin %27'sinde FOF'ta RPE atrofisinin alevlendiği görüldü. En yüksek doz kohortunda tedavi edilen bir gözde maküler beneklerde önemli bir azalma bildirilmiştir.⁵² Bu deneyin sonlandırılmasının gerçek nedenleri bilinmiyor; ancak EIAV-ABCA4'ün güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için daha fazla araştırma gerekmektedir. Araştırma çalışmalarından elde edilen etkinlik kanıtının olmaması, Stargardt hastalığı gen terapisinde lentiviral vektörlerin uygulamasına çok az güvenilirlik kazandırıyor. Son yıllarda, lentiviral vektörlerin popülaritesi azalırken, AAV vektörlerinin kullanımı önemli ölçüde artış göstermektedir.

Diğer gen terapisi yaklaşımları: Son yıllarda viral vektörlere alternatif olarak daha kolay üretilebilen ve immunolojik yanıt yaratmayan nonviral gen transferleri ve sıkıştırılmış DNA nanopartikülleri araştırılmaktadır. ABCA4 taşınması için kullanılan ilk nanopartikül, polietilen glikol yerleşimli polilizin (CK30PEG), 5-20 kb'lık bir paketleme kapasitesine sahipti. Deneysel olarak farelere, tüm ABCA4 transgenini barındıran plazmitlerle nanopartiküllerin subretinal enjeksiyonu uygulandı ve tedavi edilmeyen gözlerle kıyasla RPE'de daha az lipofuskin granülü biriktiği bildirildi.⁵³ Sun ve ark.,⁵⁴ (1-aminoetil) iminobis [N-(oleilsisteinil-1-aminoetil) propionamid] (ECO) yapısındaki kendi kendine birleşen nanopartiküller ile sığır rodopsin promotörü içeren bir ABCA4 plazmidini kullanarak retinal hücrelerde gen ekspresyonunu artırmayı hedeflemiştir. ECO/pRHO-ABCA4 tedavisi, yalnızca tek bir enjeksiyondan 6 ay sonra, ABCA4^{-/-} genotipine sahip rodentlerde lipofuskinin major komponenti olan Di-retinoid-pyridinium-ethanolamin (A2E) birikimini, kontrol grubuna kıyasla %35 oranında azaltmıştır. Kompakt hale getirilmiş nanopartiküllerin terapötik gen aktarımında sunduğu avantajlı özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler arasında; tekrarlayan enjeksiyonlara rağmen yüksek tolerabilite,⁵⁵ uzun süreli gen ekspresyonunun sağlanabilmesi⁵⁶ ve oküler ya da sistemik toksisite gibi olumsuz yan etkilerin daha az görülmesi⁵⁷ yer almaktadır. Ancak gelecekte, ABCA4 ekspresyon düzeylerini artırmak ve terapötik etkinliği artırmak amacıyla nanopartiküllerin optimizasyonu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SH'de genetik testler, genin yalnızca belirli bölgelerini değerlendirir ve genellikle 'intron' olarak adlandırılan

kodlama yapmayan bölümleri analiz etmez. Dolayısıyla, standart genetik analizlerle bazı patojenik mutasyonlar gözden kaçabilir. Genom dizileme (genome sequencing) ile ABCA4 geninin tüm uzunluğu, intron bölgeleri de dahil olmak üzere, taranabilir ve araştırmacılar, bu zararlı intronik mutasyonların etkilerini gidermek amacıyla, 'moleküler yama' olarak tanımlanan bir tür "bandaj" tedavi geliştirmiştir. Mutasyon odaklı tedavi yaklaşımları büyük ölçüde antisens oligonükleotidlerin (AON'lar) kullanımına dayanmakta olup, ABCA4 pre-mRNA'sının 'splicing' (ekson-intron ayıklanması) sürecini etkileyen genetik varyantları hedeflemektedir. AON'lar, hedef pre-mRNA dizisine tamamlayıcı olacak şekilde tasarlanabilen kısa ve esnek RNA molekülleridir.²³ Sangermano ve ark.⁵⁸ çalışmasında, ABCA4 geninde varyantı bulunmayan ya da yalnızca bir varyant taşıyan SH olgularının %67'sinde, derin intronik varyantlar tespit edilmiştir. Belirli bir pseudoekzonu hedefleyen AON'lar, bu hastaların fotoreseptör prekürsör hücrelerinde gözlenen splicing bozukluğunu anlamlı düzeyde düzeltmiştir.⁵⁹ Diğer araştırmalarda da, midigen splice analizleri ve hasta kaynaklı hücre modelleri kullanılarak, farklı ABCA4 varyantlarının neden olduğu anormal pseudoekzon eklenimlerinin, AON'lar aracılığıyla etkili bir şekilde engellenebildiği gösterilmiştir.⁶⁰ Ancak, bu tedavilerin etkinliği şu ana kadar yalnızca RNA düzeyinde değerlendirilmiştir.

Optogenetik, retinadaki ışığa duyarlı olmayan hücreleri genetik müdahaleyle ışığa duyarlı hale getirmeyi amaçlayan yeni bir yaklaşımdır. Nanoscope Therapeutics (Dallas, TX, ABD) tarafından yürütülen, STARLIGHT isimli klinik çalışma (NCT05417126), faz II'yi tamamlamıştır. SH olan bireylerde viral vektörle taşınan Multi-Characteristic Opsin'in (vMCO-010) tek doz intravitreal enjeksiyonunun güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektedir. Ayrıca, Ray Therapeutics şirketinin de RTx-021 adlı optogenetik bazlı bir tedavinin faz I klinik çalışmasına yakında başlaması beklenmektedir.

Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl), Leber konjenital amorozisi gibi RPE65 geninde biallelik patojenik varyantlar taşıyan bireyler için geliştirilen, FDA ve EMA onaylı ilk gen tedavisidir.⁶¹ Adeno ilişkili virüs serotip 2 (AAV2) vektörü aracılığıyla subretinal boşluğa tek seferlik uygulanan bu tedavi, işlevini yitirmiş RPE65 geninin yerini alacak şekilde, fonksiyonel gen kopyasının retina pigment epitel hücrelerine aktarılmasını sağlar. Böylece 11-cis-retinal üretimi yeniden sağlanarak görsel siklus desteklenir ve kalan fotoreseptör fonksiyonunun korunması hedeflenir. Luxturna gen tedavisinin ortalama maliyeti \$850.000 civarındadır. Kazanılan kalite ayarlı yaşam yılı (QALY) başına \$68.951 ila \$643.813 (sağlık hizmetleri perspektifi) arasında değişmekte

ve kazanılan QALY başına \$480.130 (toplumsal perspektif) denk geldiği bildirilmiştir.⁶² Stargardt hastalığında ise sorun ABCA4 genindeki mutasyonlarla ilgilidir. Bu genin çok daha büyük olması nedeniyle, AAV tabanlı vektörlerle tedavi gerçekleştirmek teknik olarak zorludur ve Luxturna gibi küçük transgenleri içeren sistemlerle doğrudan uygulanamaz. Ancak Stargardt ve diğer kalıtsal retina hastalıklarında gen tedavisi araştırmaları devam etmektedir ve umut vadetmektedir.

Farmakolojik Tedavi

Bu tedavilerin temel hedefleri, retinoid siklusunun zararlı bileşenleri olan N-ret-PE ve A2E gibi toksik maddelerin üretimini azaltmaktır. Bu amaçla vitamin A transportunu azaltmak, ışık maruziyetini azaltarak all-trans-retinal üretimini kısıtlanmak, bu sıklusa katılan enzimleri inhibe etmek ya da doğrudan A2E gibi toksik yan ürünleri ve bu metabolitlerin aktive ettiği patolojik yolları (kompleman kaskadı) inhibe etmek amaçlanır.

Görme siklusunda 11-cis-retinolün öncülü olan A vitamini (all-trans-retinol), sıklıkla hedeflenen bir moleküldür. A vitamini düzeyinin düşürülmesinin, all-trans-retinal/PE ve dolayısıyla A2E sentezini sınırlandırabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, düzenli A vitamini takviyelerinin zararlı olabileceği, ABCA4 geni eksik (knock-out) fare modellerinde gösterilmiştir.⁶³ Vitamin A metabolizmasını hedefleyen tedaviler, görsel siklusun farklı aşamalarını spesifik olarak hedefler. ALK-001, Emixustat, Fenretinide, A1120, VM200 gibi ilaçlar geliştirilmiştir.

Vitamin A dimerizasyon inhibisyonu: Kimyasal olarak değiştirilmiş A vitamini türevlerinin tedavi olarak kullanılabileceği keşfedilmiştir. Bu ajanlardan biri olan Gildeuretinol (ALK-001)'dir. Retinanın yapısal bütünlüğünün korunması ve görsel fonksiyonun sürdürülebilmesi için sürekli bir A vitamini kaynağı gereklidir. ALK-001, doğal A vitamini ile yarışan, kimyasal olarak modifiye edilmiş bir A vitamini türevidir. Görsel sıklusa entegre olur ancak toksik bisretinoid bileşiklerin oluşumuna neden olan dimerizasyon sürecine izin vermez. Bu sayede, fotoreseptör hücrelerinin fizyolojik ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde A vitamini temin edilirken, aynı zamanda N-retinilidene-PE ve A2E gibi zararlı bisretinoidlerin oluşumu da engellenmiş olur. TEASE çalışması (NCT02402660), A vitamini dimerizasyonunun neden olduğu retinal dejenerasyonu tedavi etmeye yönelik, oral yolla uygulanan ilacı değerlendiren ilk FDA denetimli, çok merkezli faz 2 klinik araştırmalardan biridir. 2022'de Faz 2 ara sonuçlarını açıklamışlardır ve ALK-001 ile tedavi edilen grupta atrofik lezyonların büyüme hızının, tedavi edilmeyen gruba göre %21 daha yavaş olduğu bildirilmiştir.⁶⁴ Çalışmanın 2026 yılının sonlarına doğru sonlandırılması hedeflenmektedir.

RPE65 enzim inhibisyonu: Emixustat (ACU-4429), retinoid izomerohidrolazı (RPE65 geni tarafından kodlanan) inhibe eden ve böylece all-trans-retinil esterinin 11-cis-retinole dönüşümünü azaltan ve A2E birikimini önleyen küçük bir retinoid olmayan retinilamin türevidir. Faz 1 çalışmaları, ilacın sağlıklı deneklerde skotopik ERG'nin beklenen doza bağlı baskılanmasıyla 75 mg'a kadar iyi tolere edildiğini göstermiştir. Başlangıçta yaşa bağlı makula dejenerasyonunu (AMD) yavaşlatmak için araştırma amaçlı bir ajan olarak geliştirilmiştir, sonrasında SH için potansiyel bir tedavi olarak da araştırılmıştır. 2016'da emixustatın AMD'de etkisini araştıran Faz 2b/3 "SEATTLE" klinik çalışmasının sonuçlarına göre, plaseboya kıyasla herhangi bir tedavi grubunda lezyon büyüme hızında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavi grupları arasında başlangıç seviyesinden 24. aya kadar BCVA'nın ortalama değişiminde anlamlı bir fark yoktu.⁶⁵ Stargardt hastalığında Emixustat kullanımını araştıran bir çalışmada 23 deneğe 3 dozda ilaç (2.5 mg, 5 mg, 10 mg) 1 ay süreyle uygulandı ve doz bağımlı olarak, fotoağartma sonrası rod b-dalga genliğinin iyileştiği gösterildi.⁶⁶ Stargardt'ta emixustatın maküler atrofiye etkisinin değerlendirildiği çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü 194 hastalık faz 3 çalışmasında (SeaSTAR) 10 mg ilaç 2 yıl boyunca uygulandı. 2024'te açıklanan sonuçlara göre FOF ile ölçülen, makula atrofisinin toplam alanındaki değişimin ortalama oranı tedavi grubunda 1.28, plasebo grubunda ise 1.309 olarak bildirildi (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772665?tab=results#outcome-measures>).

Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) inhibitörleri: Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), karaciğerden periferik dokulara retinol (A vitamini) taşıyan tek plazma taşıyıcısıdır. Özellikle, RPE'ye retinol taşır ve bisretinoid oluşumuna yol açar. Bu nedenle, RBP4 seviyelerinin azaltılması, görsel döngüyü modüle ederek ve bisretinoid sentezini azaltarak SH'yi yönetmek için bir tedavi olarak araştırılmıştır.

Fenretinid (Sirion Therapeutics), retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) ile yüksek afiniteyle etkileşime giren, sentetik bir retinoid ve RBP4 antagonistidir. Bu etkileşim, retinolün RBP4'e bağlanmasını engelleyerek, plazmada RBP4-fenretinid kompleksinin oluşumuna ve dolayısıyla dolaşımdaki serbest retinol düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açar. ABCA4^{-/-} genotipine sahip fare modellerinde fenretinid uygulaması, serum retinol ve RBP4 düzeylerinde doza bağımlı bir düşüşe neden olmuş; bu da görsel döngüdeki retinoidlerin azalmasına ve RPE hücrelerinde A2E ve lipofuskin birikiminin anlamlı düzeyde azalmasına katkı sağlamıştır.⁶⁷ Ayrıca, YBMD tedavisine yönelik yürütülen faz II düzeyindeki klinik bir çalışmada (NCT00429936), plazma RBP4 ve retinol düzeylerini doz bağımlı biçimde azaltmıştır ve atrofik lezyon büyümesinde

ve koroidal neovaskülarizasyon insidansında azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak, çalışmaya katılan hastaların yaklaşık %20'si, gecikmiş karanlık adaptasyon gibi advers etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandırmak zorunda kalmıştır.⁶⁸ Mevcut literatürde Stargardt ile ilgili herhangi bir klinik çalışma başlatılmamıştır.

A1120 (ICR-14967, Stargazer Pharmaceuticals), STG-001 (Stargazer Pharmaceuticals) ve Tinalrebant (LBS-008, Belite Bio Inc.) retinoid olmayan RPB4 antagonistleridir. A1120'nin, ABCA4-/- farelerinde serum RBP4'ü ve lipofuskin birikimini azalttığı, fotoağartma sonrası ERG'de B-dalgasını baskılamadığı gösterilmiştir. Bir retinoid olmadığı için fenretinid gibi niktalopi ve gecikmiş karanlık adaptasyonu yan etkileri yoktur.⁶⁹ Stargardt hastalığı olan bireyler (NCT04489511) üzerinde iki farklı STG-001 dozajını değerlendiren bir faz 2A klinik çalışması gerçekleştirilmektedir (NCT04489511).

Tinalrebant (LBS-008), RBP4 serum seviyelerini düşürerek işlev gören yeni bir oral ilaçtır. Coğrafik atrofiyi (GA) ve SH hastalarını tedavi etmek için klinik çalışmalarda terapötik etkisi değerlendirilmiştir. Bir faz 3 çalışması (DRAGON), faz 2/3 çalışması (DRAGON II) ve coğrafik atrofiyi değerlendiren bir faz 3 çalışması (PHOENIX) (NCT05949593) gerçekleştirildi. 12-18 yaş arasında SH sahip hastalarda yapılan araştırmada, 24 ay boyunca, günlük 5 mg tinalrebant kullanımının, 2024'te açıkladıkları sonuçlarına göre, atrofik lezyonun ilerlemesini yavaşlatığı bildirildi. RPB4 antagonistlerinin kabul edilebilir bir tedavi ve güvenlik profili sunabilmesini belirlemek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Kompleman inhibisyonu: Retinal pigment epitel (RPE) hücrelerinde A2E başta olmak üzere artan bisretinoid birikimi, kompleman sisteminin aktivasyonunu tetikler. Kompleman C5, inflamatuvar yanıtlarda rol oynayan inflamazomların ve membran atak kompleksinin oluşumunda kritik bir rol üstlenir. Bu süreç, hücre ölüm mekanizmalarının aktive olmasına ve inflamatuvar yanıtların başlatılmasına neden olur. ABCA4-/- fare modellerinde, kompleman aktivasyonuna ait belirteçlerin yükseldiği saptanmış; bu durum, lipofuskin birikimi ve fotoreseptör dejenerasyonuna yol açmıştır. Aynı modelde, RPE'de kompleman sisteminin negatif düzenleyici proteinlerinden birinin ekspresyonunun artırılmasıyla, fotoreseptör dejenerasyonunun anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir.⁷⁰ Bu bulgular, kompleman sisteminin inhibisyonunun SH için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmüştür.

Avacincaptad pegol (Zi-mura®, Ophthotech Corporation, US) C5 kompleman inhibisyonu yapar ve intravitreal enjeksiyon yoluyla verilir. SH, kuru tip AMD, neovasküler AMD ve idiyopatik polipoidal koroidal

vaskülopati (NCT03364153, NCT02686658, NCT03362190, NCT03374670) dahil olmak üzere çeşitli bozukluklar için potansiyel bir tedavi olarak araştırılmıştır. 2019 yılında, coğrafik atrofi olan 286 denegün dahil olduğu, intravitreal avacincaptad pegol uygulandığı, randomize ve çift kör faz 2/3 klinik bir çalışma (NCT02686658) tamamlandı. 12 ay boyunca ciddi yan etkiler olmaksızın, sham grubuna kıyasla 2 veya 4 mg doz alan hastalarda coğrafik atrofi ortalama büyüme oranında %27'lik bir azalma olduğu bildirildi. Ancak 18 ay sonra sham ile karşılaştırıldığında atrofi büyümesi yavaşlamasına rağmen, maküler neovaskülarizasyon daha sıkı.^{71,72} 2018 yılında 121 Stargardt hastası katılımcıyla randomize, çift kör faz 2b çalışması (NCT03364153) başlatıldı, sham doz grubuna kıyasla avacincaptad pegol alan hastalarda elipsoid zon defekti alanındaki ortalama değişiklik araştırılmaktadır ve çalışmanın yakın gelecekte sonlandırılması planlanmaktadır. AMD ile SH arasındaki kompleman yolunun benzer aktivasyonu nedeniyle, SH için de atrofi büyüme hızında azalma ile benzer bir sonuç mümkün olabilir.

RPE'de makrotofaji uyarılması: Öncelikle tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir ilaç olan metformin, son zamanlarda SH'nin tedavisindeki potansiyel rolü nedeniyle ilgi çekmiştir. Metforminin bu alanda etkisi, anti-inflamatuvar özellikler, oksidatif stresin düzenlenmesi ve hücre metabolizmayı etkileme potansiyeli gibi biyolojik etkilerine dayanmaktadır. Metforminin, hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif hasara yanıt olarak insan RPE hücrelerinde AMPK yoluyla otofajiyi artırdığı gösterilmiştir.⁷³ ABCA4-/- farelerde, oral metforminin RPE/koroidde lipid ve lipofuskin birikimini azalttığı gösterilmiştir. Devam eden faz 1/2 çalışması (NCT04545736), ABCA4 retinopatili hastalarda, fotoreseptör dejenerasyon oranını azaltmada, 2000 mg'a kadar oral metforminin güvenliğini ve potansiyel etkinliğini belirlemeyi amaçlamaktadır. Metformin potansiyel fayda önerse de, Stargardt hastalığındaki etkinliğini destekleyen klinik kanıtlar hala sınırlıdır.

Lipofuskin granüllerinin azaltılması: Remofuscin, RPE hücrelerinde biriken A2E dahil olmak üzere bisretinoid yapıli toksik maddelere yüksek afiniteyle bağlanarak bunların lizozomal yıkımını kolaylaştırır ve hücre dışına atılımını destekler. Preklinik modellerde, Remofuscin uygulamasının, lipofuskin yükünü belirgin şekilde azalttığı ve RPE hücre fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir.⁷⁴

Remofuscin, mevcut tedavilerden farklı olarak A2E üretimini engellemek yerine, birikmiş lipofuskin materyalini doğrudan hedef alan bir "temizleyici" ajan olarak öne çıkmaktadır. Preklinik sonuçlar umut verici olsa da, devam eden klinik çalışmalarla, ilacın güvenlik, etkinlik ve doz-cevap ilişkisi daha ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

VM200: VM200 (Vision Medicine), primer bir amindir ve all-trans retinalin aldehit grupları ile reaksiyona girerek toksik bileşikler tuzaklar ve görsel siklusu inhibe etmeden toksik A2E oluşumu önler. ABCA4/- Rdh8/- farelerde retinal yapıyı koruduğu OKT ile gösterilmiştir. VM200 ayrıca Sjogren-Larsson sendromu, Best hastalığı ve süksinik semialdehit-dehidrogenaz eksikliği dahil olmak üzere diğer doğuştan aldehit metabolizması hatalarında da terapötik potansiyele sahip olabilir. Şu anda klinik faz 1/2 çalışmaları için hazırlıklar sürmektedir.⁶⁵

Kök Hücre (KH) Tedavisi

KH, henüz tam olgunlaşmamış, kendini yenileyebilme, başka tür hücrelere dönüşebilme (diferansiasyon) ve çoğalabilme (proliferasyon) özelliğine sahip öncül bir hücredir. Bu nedenle özellikle dejeneratif retinal hastalıklarda bir tedavi seçeneği olarak araştırılmıştır. SH'de mevcut tedaviler hastalığın ilerlemesini durdurmakta sınırlı başarı gösterdiğinden, kök hücre temelli tedaviler umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Kök hücre tedavilerinde en çok araştırılan hücre türleri embriyonik kök hücreler (hESC), indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC) ve mezenkimal kök hücrelerdir (MSC). Embriyonik KH, erken embriyonik dönemde, ilk 3-5 gün arasında embriyonun iç hücre kütesinin alınarak üretilmesiyle oluşur ve ektoderm, mezoderm ve endoderm kaynaklı herhangi bir hücreye dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Erişkin KH ise iPCS şeklinde olabilir ya da mezankimal kaynaklı bir dokudan alınarak laboratuvar şartlarında elde edilir. Mezankimal KH'ler en sık adipoz doku ve kemik iliğinden elde edilir. Elde etmesi nispeten daha kolay ve ucuzdur. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC'ler), daha önce farklılaşmış bir hücre kaynağından türetilibilmeleri ve hESC tabanlı tedavilerdeki etik tartışmalara daha az neden olmaları ve hESC tabanlı tedavilerle ilişkili immünolojik sorunları ortadan kaldırabilme potansiyelleri açısından ilgi çekicidir.

Embriyonik kök hücreler, en çok dikkat çeken adaylar arasında yer almaktadır ve SH'de dejenerasyona uğramış RPE tabakasını yeniden yapılandırma potansiyeline sahip olduğu prelinik çalışmalarla desteklenmiştir.⁸ Bu sonuçlar, SH için dünya çapında faz I/II klinik denemelerin geliştirilmesine olanak sağladı (NCT01345006, NCT01469832, NCT02445612, NCT01625559, NCT02941991, NCT02749734 ve NCT02903576).

İlk faz I/II insan klinik deneyi (NCT01345006, NCT01344993), 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tamamlandı. 9 hasta geç evre Stargardt hastası ve 9 hasta atrofik AMD hastası çalışmaya dahil edildi. Farklı kohortlardaki hastalara 50.000 hESC-RPE hücresi, 100.000 hESC-RPE hücresi ve süspansiyon halinde 150.000 hESC-RPE hücresi içeren subretinal enjeksiyon uygulandı ve

reddi önlemek için sistemik immünoşüpresyon uygulandı. Ortalama 22 aylık takip süresinde, tedavi edilenlerde 18 gözün 13'ünde subretinal pigmentasyonda artış gözlemlendi. BCVA, tedavi edilmiş 10 gözde iyileşti, bir gözde bozuldu ve tedavi edilmemiş gözlerde değişiklik izlenmedi. Görme ile ilişkili yaşam kalitesi, AMD hastalarında 16-25 puan, Stargardt hastalarında ise 8-20 puan arttı.⁷⁵ İngiltere'de gerçekleştirilen ve 12 Stargardt hastasına 50.000 ila 200.000 hESC-RPE hücresinin subretinal enjeksiyonu uygulandığı başka bir faz I/II çalışmasında (NCT01469832), kontrolsüz proliferasyon veya inflamatuvar yanıtlar görülmediği ancak görme keskinliği, mikropereometri veya yaşam kalitesi anketinde önemli bir değişiklik saptanmadığı bildirildi.⁷⁶ Kore'de yürütülen bir diğer faz I çalışmasında (NCT01625559) çalışmaya 3 Stargardt hastası dahil edildi ve hastaların kötü gören gözlerine subretinal hESC-RPE transplantasyonu uygulandı. Çalışmanın sonuçlarına göre, bir hastada ETDRS 1 harften 10 harfe yükselerek görme keskinliğinde iyileşme gösterilirken, diğer hastalarda değişiklik olmadı ve 3 yıllık dönem boyunca ciddi bir advers etki izlenmediği bildirildi.⁷⁷ Brezilya'da yürütülen ve deneklere subretinal hESC-RPE hücresi enjeksiyonu yapılan faz I çalışmasının sonuçlarına göre, bir yıllık takipte hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir görme artışı saptandı ve takip süresince red reaksiyonu, tümör gelişimi veya toksisite görülmediği bildirildi.⁷⁸

Diğer seçenek olan, iPSC'lerden elde edilen RPE hücreleri, otolog kök hücre tedavisi potansiyeli sunarak immün reddi ortadan kaldırabilir. Ancak bu hücrelerin üretiminde genetik ve epigenetik stabilite ile ilgili güvenlik kaygıları hala gündemdedir. BlueRock'ın geliştirdiği iPSC tabanlı OpCT-001, bu durum nedeniyle kaybedilen görmeyi, değişmiş retina dokusunu işlevsel hücrelerle değiştirerek geri kazandırmayı amaçlıyor. FDA, OpCT-001'in faz 1/2a klinik denemesine geçmesini onayladı. Klinik denemenin, OpCT-001'i birden fazla doz seviyesinde değerlendirmesi ve çok merkezli yürütülmesi planlanmaktadır.

Son yıllarda, 'clustered regularly interspaced palindromic repeats' (CRISPR) tabanlı moleküler teknikler de Stargardt hastalığı için potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır. CRISPR, bakteri ve arkeler gibi prokaryotik organizmaların genomlarında bulunan bir DNA dizisi ailesidir. Cas9 (veya "CRISPR associated 9"), CRISPR dizisine tamamlayıcı olan belirli DNA ipliklerini tanımak ve açmak için bir kılavuz olarak CRISPR dizilerini kullanan bir enzimdir. İnsan iPSC'lerin CRISPR-Cas9 teknolojisiyle birleştirilmesi, hasta kaynaklı hücrelerde in vitro gen düzenlemesine olanak tanıyarak belirli mutasyonları düzeltmeye ve otolog transplantasyona izin vererek güçlü bir tedavi seçeneği oluşturabilir. CRISPR tekniğini kullanan bir araştırma çalışmasının sonuçları ümit vericidir, çünkü bilim insanları

hasta kaynaklı hiPSC'lerde ABCA4 genindeki mutasyonu etkili bir şekilde onarmada başarılı olmuşlardır.⁷⁹ Başka bir çalışmada, CRISPR teknolojisinin, donör şablon gerektirmeksizin, tek nükleotid modifikasyonunda etkin olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, genetik düzeltme uygulanan klonların, retinal hücre modellerinde hastalıkla ilişkili fenotipi tersine çevirdiği gözlemlenmiştir ve kalıtsal retinal distrofileri tedavisine yönelik gen düzenleme temelli yaklaşımlara temel oluşturmaktadır.⁸⁰

Nutrisyonel Destek

Özellikle omega-3 yağ asitleri, lutein ve zeaksantin gibi antioksidanlar açısından zengin olan diyet takviyeleri, Stargardt hastalığının yönetimindeki rolleri açısından araştırılmıştır. Bu takviyelerin, retinadaki oksidatif stresi azaltmaya, dolayısıyla dejenerasyonun ilerlemesini yavaşlatmaya yardımcı olduğuna inanılmaktadır. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri türleri olan dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) araştırılmıştır. DHA esas olarak fotoreseptör hücrelerinde bulunur ve disk membranlarının sentezinde, rodopsin aktivasyonunda ve rod-kon gelişiminde önemli bir rol oynar. 2007 yılında sona eren bir faz I klinik çalışmada (NCT00060749), Stargardt hastalarına günde 2000 mg oral DHA takviyesi veya plasebo verildi. Ancak makula fonksiyonunda herhangi bir iyileşme gözlenmedi.⁸¹ Benzer şekilde, 2017 yılında tamamlanan, günde 650 mg DHA ve 350 mg EPA uygulanan randomize olmayan açık etiketli bir çalışma (NCT00420602) da makülopatinin ilerlemesini yavaşlatmadı.⁸² Daha yakın zamanda, omega-3 yağ asitleri takviyeleri (Eyetas) kuru AMD ve SH'li hastalarda da 2020'de tamamlanan prospektif, randomize, çift kör bir çalışmada (MADEOS-NCT03297515) 21 hasta ile 6 ayda elde edilen ön sonuçlar, plasebo grubuna kıyasla, 6 ETDRS harfi iyileşmesi olduğunu göstermiştir. Öte yandan, birçok işlenmiş gıdada bulunan omega-6 yağ asitlerinin yüksek alımı, inflamasyonu ve oksidatif hasarı tetikleyerek retina hasarını şiddetlendirdiği düşünülmektedir.

STARSFA02 deneyinde (NCT01278277), Stargardt hastalığı için safran alımı araştırılmıştır. Safran, antioksidan aktivitesinin yanı sıra, oksidatif hasara karşı nöroproteksiyon sağlayan dayanıklılık mekanizmalarını da destekleyen karmaşık bir etki mekanizmasına sahiptir. Çalışmada ilaç kolayca tolere edilse de, kısa dönemde görmede herhangi bir değişiklik olmadı. Ancak uzun vadeli takviyenin, bazı bireyleri klinik deneme tarama dönemi dışında 36 ay boyunca takip ettikten sonra, görsel işlevin korunmasına katkıda bulunduğunu keşfettiler, ancak bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.⁸³

Konvansiyonel vitamin A takviyeleri, Stargardt hastalarında retinotoksik bileşiklerin birikimini artırabileceği için önerilmemektedir. ABCA4^{-/-} fare modelinde vitamin A takviyesinin RPE hücrelerinde lipofuskin birikimini artırdığı

gösterilmiştir.⁶³ 24 SH'li hastanın diyetlerini inceleyen bir çalışmada, görme keskinliğinin, düşük doz vitamin A alan grupta (<600 µg), yüksek doz alanlara göre (>700 µg) daha iyi olduğu bulunmuştur.⁸⁴

Sonuç olarak, Stargardt hastalığı için kesinleşmiş ve tam düzelmeye sağlayan bir tedavi yöntemi henüz yoktur ancak birçok tedavi stratejisi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada umut vadetmektedir. Daha fazla araştırma, altta yatan hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve tedavi çözümlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Açıklama

Finansal veya başka bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Stargardt K. Über familiäre, progressive degeneration in der maculagegend des auges. *Albr Graefes Arch Ophthalmol.* 1909;71(3):534-550. doi:10.1007/BF01961301
2. Michaelides M. The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet.* 2003;40(9):641-650. doi:10.1136/jmg.40.9.641
3. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(1):25-30. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308823
4. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, Allikmets R. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations. *Prog Retin Eye Res.* 2020;79:100861. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100861
5. Allikmets R, Singh N, Sun H, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet.* 1997;15(3):236-246. doi:10.1038/ng0397-236
6. Zernant J, Schubert C, Im KM, et al. Analysis of the ABCA4 Gene by Next-Generation Sequencing. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2011;52(11):8479. doi:10.1167/iovs.11-8182
7. Hanany M, Rivolta C, Sharon D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(5):2710-2716. doi:10.1073/pnas.1913179117
8. Wang L, Shah SM, Mangwani-Mordani S, Gregori NZ. Updates on emerging interventions for autosomal recessive ABCA4-associated stargardt disease. *J Clin Med.* 2023;12:19. doi:10.3390/jcm12196229
9. Fujinami K, Lois N, Davidson AE, et al. A Longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):1075-1088.e13. doi:10.1016/j.ajo.2013.01.018
10. Lambertus S, van Huet RAC, Bax NM, et al. Early-onset stargardt disease. *Ophthalmology.* 2015;122(2):335-344. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.032
11. Westeneng-van Haaften SC, Boon CJF, Cremers FPM, Hoefsloot LH, den Hollander AI, Hoyng CB. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1199-1210. doi:10.1016/j.ophtha.2012.01.005
12. Rothenreich Y, Fishman GA, Anderson RJ. Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with stargardt disease. *Ophthalmology.* 2003;110(6):1151-1158. doi:10.1016/S0161-6420(03)00333-6
13. Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(4):451-460. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315086
14. Georgiou M, Kane T, Tanna P, et al. Prospective cohort study of childhood-onset stargardt disease: fundus autofluorescence imaging, progression, comparison with adult-onset disease, and disease symmetry. *Am J Ophthalmol.* 2020;211:159-175. doi:10.1016/j.ajo.2019.11.008
15. Fujinami K, Zernant J, Chana RK, et al. Clinical and molecular characteristics of childhood-onset stargardt disease. *Ophthalmology.* 2015;122(2):326-334. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.012

16. Strauss RW, Ho A, Muñoz B, et al. The natural history of the progression of atrophy secondary to stargardt disease (ProgStar) studies. *Ophthalmology*. 2016;123(4):817-828. doi:10.1016/j.ophtha.2015.12.009
17. Strauss RW, Muñoz B, Wolfson Y, et al. Assessment of estimated retinal atrophy progression in Stargardt macular dystrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):956-962. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307035
18. Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE, et al. The clinical effect of homozygous ABCA4 alleles in 18 patients. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2324-2331. doi:10.1016/j.ophtha.2013.04.016
19. Wisniewski W, Zaremba CM, Yatsenko AN, et al. ABCA4 mutations causing mislocalization are found frequently in patients with severe retinal dystrophies. *Hum Mol Genet*. 2005;14(19):2769-2778. doi:10.1093/hmg/ddi310
20. Briggs CE, Rucinski D, Rosenfeld PJ, Hirose T, Berson EL, Dryja TP. Mutations in ABCR (ABCA4) in patients with Stargardt macular degeneration or cone-rod degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2229-2236.
21. Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE, et al. Clinical and molecular analysis of stargardt disease with preserved foveal structure and function. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):487-501.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.05.003
22. Yatsenko A, Shroyer N, Lewis R, Lupski J. Late-onset Stargardt disease is associated with missense mutations that map outside known functional regions of ABCR (ABCA4). *Hum Genet*. 2001;108(4):346-355. doi:10.1007/s004390100493
23. Ghenciu LA, Hațegan OA, Stoicescu ER, Iacob R, Șîșu AM. Emerging therapeutic approaches and genetic insights in stargardt disease: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8859. doi:10.3390/ijms25168859
24. Fujinami K, Waheed N, Laich Y, et al. Stargardt macular dystrophy and therapeutic approaches. *Br J Ophthalmol*. 2023;bjo-2022-323071. doi:10.1136/bjo-2022-323071
25. Cideciyan A V., Aleman TS, Swider M, et al. Mutations in ABCA4 result in accumulation of lipofuscin before slowing of the retinoid cycle: a reappraisal of the human disease sequence. *Hum Mol Genet*. 2004;13(5):525-534. doi:10.1093/hmg/ddh048
26. McBain VA, Townend J, Lois N. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in stargardt disease. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):146-154. doi:10.1016/j.ajo.2012.01.019
27. Heath Jeffery RC, Chen FK. Macular neovascularization in inherited retinal diseases: a review. *Surv Ophthalmol*. 2024;69(1):1-23. doi:10.1016/j.survophthal.2023.07.007
28. Delori FC, Dorey CK, Staurengli G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(3):718-729.
29. Boon CJF, Jeroen Klevering B, Keunen JEE, Hoyng CB, Theelen T. Fundus autofluorescence imaging of retinal dystrophies. *Vision Res*. 2008;48(26):2569-2577. doi:10.1016/j.visres.2008.01.010
30. Smith RT, Gomes NL, Barile G, Busuioc M, Lee N, Laine A. Lipofuscin and autofluorescence metrics in progressive STGD. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2009;50(8):3907. doi:10.1167/iov.08-2448
31. Lois N, Halfyard AS, Bird AC, Holder GE, Fitzke FW. Fundus autofluorescence in stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):55-63. doi:10.1016/j.ajo.2004.02.056
32. SUNNESS JS, STEINER JN. Retinal function and loss of autofluorescence in Stargardt disease. *Retina*. 2008;28(6):794-800. doi:10.1097/IAE.0b013e31816690bd
33. Chen L, Lee W, de Carvalho JRL, et al. Multi-platform imaging in ABCA4-associated disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):6436. doi:10.1038/s41598-019-42772-z
34. Klufas MA, Tsui I, Sadda SR, Hosseini H, Schwartz SD. Ultrawidefield autofluorescence in abca4 Stargardt disease. *Retina*. 2018;38(2):403-415. doi:10.1097/IAE.0000000000001567
35. Daich Varela M, Laich Y, Hashem SA, Mahroo OA, Webster AR, Michaelides M. Prognostication in Stargardt disease using fundus autofluorescence: improving patient care. *Ophthalmology*. 2023;130(11): 1182-1190. doi:10.1016/j.ophtha.2023.06.010
36. Wang Z, Hu Z. Artificial Intelligence for assessment of Stargardt macular atrophy. *Neural Regen Res*. 2022;17(12):2632. doi:10.4103/1673-5374.339477
37. Berisha F, Fekke GT, Aliyeva S, Hirai K, Pfeiffer N, Hirose T. Evaluation of macular abnormalities in Stargardt's disease using optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope microperimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(3):303-309. doi:10.1007/s00417-008-0963-8
38. Cella W, Greenstein VC, Zernant-Rajang J, et al. G1961E mutant allele in the Stargardt disease gene ABCA4 causes bull's eye maculopathy. *Exp Eye Res*. 2009;89(1):16-24. doi:10.1016/j.exer.2009.02.001
39. Piri N, Nesmith BLW, Schaal S. Choroidal Hyperreflective Foci in Stargardt disease shown by spectral-domain optical coherence tomography imaging. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):398. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5604
40. Heath Jeffery RC, Chen FK. Stargardt disease: multimodal imaging: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2021;49(5):498-515. doi:10.1111/ceo.13947
41. Mastropasqua R, Toto L, Borrelli E, et al. Optical Coherence tomography angiography findings in Stargardt disease. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170343. doi:10.1371/journal.pone.0170343
42. Fish G, Grey R, Sehmi KS, Bird AC. The dark choroid in posterior retinal dystrophies. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(5):359-363. doi:10.1136/bjo.65.5.359
43. Abdolrahimzadeh S, Formisano M, Di Pippo M, Lodesani M, Lotery AJ. The role of the choroid in Stargardt disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14. doi:10.3390/ijms23147607
44. Stavrou P, Good PA, Misson GP, Kritzing EE. Electrophysiological findings in Stargardt's-fundus flavimaculatus disease. *Eye*. 1998;12(6): 953-958. doi:10.1038/eye.1998.247
45. Han Z, Conley SM, Naash MI. Gene Therapy for Stargardt disease associated with ABCA4 gene. 2014:719-724. doi:10.1007/978-1-4614-3209-8_90
46. Trapani I, Auricchio A. Seeing the light after 25 years of retinal gene therapy. *Trends Mol Med*. 2018;24(8):669-681. doi:10.1016/j.molmed.2018.06.006
47. Simons EJ, Trapani I. The opportunities and challenges of gene therapy for treatment of inherited forms of vision and hearing loss. *Hum Gene Ther*. 2023;34(17-18):808-820. doi:10.1089/hum.2023.126
48. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2240-2248. doi:10.1056/NEJMoa0802315
49. Tornabene P, Trapani I, Minopoli R, et al. Intein-mediated protein trans-splicing expands adeno-associated virus transfer capacity in the retina. *Sci Transl Med*. 2019;11:492. doi:10.1126/scitranslmed.aav4523
50. Ferla R, Pugni E, Lupo M, et al. Retinal gene therapy for Stargardt disease with dual AAV intein vectors is both safe and effective in large animal models. *Sci Adv*. 2025;11(13):ead9354. doi:10.1126/sciadv.adt9354
51. Arsenijevic Y, Berger A, Udry F, Kostic C. Lentiviral vectors for ocular gene therapy. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1605. doi:10.3390/pharmaceutics14081605
52. Parker MA, Erker LR, Audo I, et al. Three-year safety results of SAR422459 (EIAV-ABCA4) gene therapy in patients with ABCA4-associated stargardt disease: an open-label dose-escalation phase I/IIa clinical trial, cohorts 1-5. *Am J Ophthalmol*. 2022;240:285-301. doi:10.1016/j.ajo.2022.02.013
53. Han Z, Conley SM, Makkia RS, Cooper MJ, Naash MI. DNA nanoparticle-mediated ABCA4 delivery rescues Stargardt dystrophy in mice. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3221-3226. doi:10.1172/JCI64833
54. Sun D, Schur RM, Sears AE, et al. Non-viral gene therapy for stargardt disease with ECO/pRHO-ABCA4 self-assembled nanoparticles. *Mol Ther*. 2020;28(1):293-303. doi:10.1016/j.jymthe.2019.09.010
55. Cai X, Conley SM, Nash Z, Fliesler SJ, Cooper MJ, Naash MI. Gene delivery to mitotic and postmitotic photoreceptors Via compacted DNA nanoparticles results in improved phenotype in a mouse model of retinitis pigmentosa. *FASEB J*. 2010;24(4):1178-1191. doi:10.1096/fj.09-139147
56. Han Z, Conley SM, Makkia R, Guo J, Cooper MJ, Naash MI. Comparative analysis of DNA nanoparticles and AAVs for ocular gene delivery. *PLoS One*. 2012;7(12):e52189. doi:10.1371/journal.pone.0052189
57. Conley SM, Naash MI. Nanoparticles for retinal gene therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(5):376-397. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.04.004
58. Sangermano R, Garanto A, Khan M, et al. Deep-intronic ABCA4 variants explain missing heritability in Stargardt disease and allow correction of splice defects by antisense oligonucleotides. *Genet Med*. 2019;21(8):1751-1760. doi:10.1038/s41436-018-0414-9
59. Albert S, Garanto A, Sangermano R, et al. Identification and rescue of splice defects caused by two neighboring deep-intronic ABCA4 mutations underlying Stargardt disease. *Am J Hum Genet*. 2018;102(4):517-527. doi:10.1016/j.ajhg.2018.02.008
60. Bauwens M, Garanto A, Sangermano R, et al. ABCA4-associated disease as a model for missing heritability in autosomal recessive disorders: novel noncoding splice, cis-regulatory, structural, and recurrent hypomorphic variants. *Genet Med*. 2019;21(8):1761-1771. doi:10.1038/s41436-018-0420-y

61. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
62. Farris M, Goodall S, De Abreu Lourenco R. A systematic review of economic evaluations for RPE65-mediated inherited retinal disease including HTA assessment of broader value. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023;39(1):e38. doi:10.1017/S0266462323000326
63. Radu RA, Yuan Q, Hu J, et al. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following vitamin A supplementation. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2008;49(9):3821. doi:10.1167/iov.07-1470
64. Scholl HP, DeBartolomeo G, Washington I, Saad L. ALK-001 (C20-D3-vitamin A) slows the growth of atrophic lesions in ABCA4-related Stargardt disease: results of a phase 2 placebo-controlled clinical trial (TEASE study). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(7):38.
65. Hussain RM, Ciulla TA, Berrocal AM, Gregori NZ, Flynn HW, Lam BL. Stargardt macular dystrophy and evolving therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(10):1049-1059. doi:10.1080/14712598.2018.1513486
66. Kubota R, Birch DG, Gregory JK, Koester JM. Randomised study evaluating the pharmacodynamics of emixustat hydrochloride in subjects with macular atrophy secondary to Stargardt disease. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(3):403-408. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317712
67. Radu RA, Han Y, Bui TV, et al. Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2005;46(12):4393. doi:10.1167/iov.05-0820
68. 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. doi:10.1097/IAE.0b013e318265801d
69. Dobri N, Qin Q, Kong J, et al. A1120, a Nonretinoid RBP4 antagonist, inhibits formation of cytotoxic bisretinoids in the animal model of enhanced retinal lipofuscinogenesis. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013;54(1):85. doi:10.1167/iov.12-10050
70. Radu RA, Hu J, Yuan Q, et al. Complement system dysregulation and inflammation in the retinal pigment epithelium of a mouse model for Stargardt macular degeneration. *J Biol Chem*. 2011;286(21):18593-18601. doi:10.1074/jbc.M110.191866
71. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, et al. C5 Inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(4):576-586. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.027
72. Patel SS, Lally DR, Hsu J, et al. Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial. *Eye*. 2023;37(17):3551-3557. doi:10.1038/s41433-023-02497-w
73. Zhao X, Liu L, Jiang Y, Silva M, Zhen X, Zheng W. Protective effect of metformin against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in human retinal pigment epithelial (RPE) cells by enhancing autophagy through activation of AMPK pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1-14. doi:10.1155/2020/2524174
74. Fang Y, Taubitz T, Tschulakow AV, et al. Removal of RPE lipofuscin results in rescue from retinal degeneration in a mouse model of advanced Stargardt disease: role of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 2022;182:132-149. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.025
75. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, 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):509-516. doi:10.1016/S0140-6736(14)61376-3
76. Mehat MS, Sundaram V, Ripamonti C, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells in macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1765-1775. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.037
77. Sung Y, Lee MJ, Choi J, et al. Long-term safety and tolerability of subretinal transplantation of embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in Asian Stargardt disease patients. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(6):829-837. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316225
78. Brant Fernandes RA, Lojudice FH, Zago Ribeiro L, et al. Transplantation of subretinal stem cell-derived retinal pigment epithelium for Stargardt disease. *Retina*. 2023;43(2):263-274. doi:10.1097/IAE.0000000000003655
79. Siles L, Ruiz-Nogales S, Navinés-Ferrer A, Méndez-Vendrell P, Pomares E. Efficient correction of ABCA4 variants by CRISPR-Cas9 in hiPSCs derived from Stargardt disease patients. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;32:64-79. doi:10.1016/j.omtn.2023.02.032
80. Siles L, Pomares E. Rescue of the disease-associated phenotype in CRISPR-corrected hiPSCs as a therapeutic approach for inherited retinal dystrophies. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2025;36(1):102482. doi:10.1016/j.omtn.2025.102482
81. MacDonald IM, Sieving PA. Investigation of the effect of dietary docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on macular function in subjects with autosomal recessive Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(4):477-486. doi:10.1080/13816810.2018.1484931
82. Choi R, Gorusupudi A, Bernstein PS. Long-term follow-up of autosomal dominant Stargardt macular dystrophy (STGD3) subjects enrolled in a fish oil supplement interventional trial. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(3):307-313. doi:10.1080/13816810.2018.1430240
83. Piccardi M, Fadda A, Martelli F, et al. Antioxidant Saffron and central retinal function in ABCA4-related Stargardt macular dystrophy. *Nutrients*. 2019;11(10):2461. doi:10.3390/nu11102461
84. Sofi F, Sodi A, Franco F, et al. Dietary profile of patients with Stargardt's disease and retinitis pigmentosa: is there a role for a nutritional approach? *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):13. doi:10.1186/s12886-016-0187-3



Doç. Dr. Işıl KUTLUTÜRK KARAGÖZ

1984 yılında, öğretmen bir ailenin ilk çocuğu olarak Adıyaman'ın Gölbaşı ilçesinde dünyaya gelmiştir. Yaşamının ilk 7 yılını Ordu'da geçirdikten sonra ilk öğretime Malatya'da başlamıştır. İlk, orta ve lise öğrenimi sonrası 2001 yılında İnönü üniversitesi Tıp Fakültesine başlamaya hak kazanmıştır. 2008 yılında fakülte birinciliği ile mezuniyet sonrası Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğt. ve Arşt. Hastanesi Göz hastalıkları bölümünde ihtisasa başlamıştır. İhtisas sürecinde ICO,FEBO gibi uluslararası bir takım sınavları başarıyla geçmiş ve Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust – Londra, İngiltere'de klinik gözlemci olarak bulunmuştur. Mecburi hizmet sonrası Ümraniye Eğt. ve Arşt. Hastanesinde göz hastalıkları uzmanı olarak görev yapmaya başlamıştır. 2015 yılında Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya ve Metalürji Fakültesi – İstanbul'da Biyomühendislik alanında doktora yapmaya başlamış ve güncel retina hastalıklarının tedavisine yönelik nanomedicine ve kök hücre alanında çalışmalar yapmış, 2021 yılında 'Doctor of Philosophy' ünvanını almaya hak kazanmıştır. 2018 yılında 6 ay süresince Bern Üniversitesi Göz Kliniği – Retina Ünitesi (ICO Bursu)' inde medikal ve cerrahi retina alanında Fellow olarak görev yapmıştır. Farklı yurtiçi ve yurtdışı bilimsel dernek üyelikleri bulunmakla birlikte, evli ve bir çocuk annesi olarak Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesinde Vitreoretinal Cerrahi ve Medikal Retina biriminde Başasistan, Doçent ünvanları ile halen görev yapmaktadır.