



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KURU TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU HASTALARINDA
SUBTENON UYGULANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. NİMET ZEYNEP TIRAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KURU TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU HASTALARINDA
SUBTENON UYGULANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. NİMET ZEYNEP TIRAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman:

Prof. Dr. ÖZLEM ŞAHİN

Dr. Öğr. Üyesi MEHMET ORKUN SEVİK

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca meslek hayatıma yön veren, tezimin planlama ve yazılma sürecinde desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Özlem Şahin'e ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Orkun Sevik'e şükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince üzerimde çok büyük emekleri olan, her fırsatta bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Hande Çeliker Ataberk, Doç. Dr. Semra Akkaya Turhan, Doç. Dr. Volkan Dericioğlu, Dr. Öğr. Üyesi Didem Dizdar Yiğit, Dr. Öğr. Üyesi Furkan Çam, Dr. Öğr. Üyesi Aslan Aykut'a, asistanlık eğitimimde beraber çalışma ayrıcalığına sahip olduğum Prof. Dr. Muhsin Eraslan, Doç. Dr. Eren Çerman'a, ve bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan sayın hocam Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. Esra Biberoglu Çelik, Uzm. Dr. Mustafa Çakır, Uzm. Dr. Ziya Akingöl'e teşekkür ederim.

Tez sürecimdeki yardımlarından dolayı Dr. Tayfun Aydın ve Dr. Melisa Durakoğlu'na çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bu zorlu asistanlık sürecini keyifli hale getiren başta Uzm. Dr. Burçin Göğüş, Uzm. Dr. Gamze Özkan, Dr. Büşra Akgün ve Dr. Türkan Mahammadli olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgileri ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan, başarılarımın en büyük mimarları annem Muazzez Tıraş ve babam Prof. Dr. Mehmet Tıraş'a, beni her zaman destekleyip cesaretlendiren canım kardeşlerim Dt. Burcu Tıraş ve Dr. Hale Nur Tıraş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nimet Zeynep Tıraş

Kasım 2024

ÖZET

Amaç: Coğrafik atrofi gelişmiş olan ileri evre yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) hastalarına uygulanan otolog subtenon trombositten zengin plazma (TZP) enjeksiyonunun, coğrafik atrofinin ilerleyişi, okuma performansı ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planlanan çalışmaya coğrafik atrofi bulunan 14 ileri evre kuru tip YBMD hastasının 28 gözü dahil edildi. Hastaların iyi gören gözlerine 4 hafta aralıklar ile 3 kez subtenon otolog TZP enjeksiyonu uygulandı. Hastaların kötü gören gözleri ise kontrol grubu olarak seçildi. Gözlerin değerlendirmesi işlem öncesi 0. haftada ve 3. enjeksiyon uygulandıktan 2 hafta sonrasında (10. haftada) yapıldı. Hastaların görme fonksiyonları; monoküler ve binoküler en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), Minnesota Az Görme Okuma Testi (Minnesota Low Vision Reading Test; MNREAD) binoküler okuma performansı ve multifokal elektroretinografi (mfERG) tetkikleri ile değerlendirildi. Coğrafik atrofilerinin anatomik olarak değerlendirilmesi; hem fotoreseptör kaybı hem de retina pigment epiteli (RPE) atrofisini analiz eden GA Monitör yazılımı (RetInSight, Viyana, Avusturya) ve sadece RPE atrofisini analiz eden RegionFinder yazılımı (Spectralis®, Heidelberg Eng., Almanya) kullanılarak yapıldı. Yaşam kalitesi değerlendirilmesi için ise Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Ölçeği (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25; NEI-VFQ-25) ile uygulandı. Değerlendirilen monoküler parametreler (monoküler EİDGK, mfERG, RPE atrofisi ve fotoreseptör kaybı büyüme hızları) tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında; binoküler parametreler (binoküler EİDGK, okuma performansı) ve yaşam kalitesi ölçeği ise tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %71,4'ü (n=10) kadın, %28,6'si (n=4) ise erkekti. Hastaların ortalama yaşı $78,1 \pm 8,4$ yılıdır. Tedavi sonrasında hastaların okuma testi parametrelerinden okuma keskinliği (tedavi öncesi $0,4 \pm 0,4$ logMAR; tedavi sonrası $0,3 \pm 0,4$ logMAR, $p=0,012$) ve kritik baskı boyutunda (tedavi öncesi $0,6 \pm 0,3$ logMAR; tedavi sonrası $0,5 \pm 0,3$ logMAR, $p=0,041$) anlamlı artış saptandı. Tedavi uygulanan gözlerde fotoreseptör kaybındaki büyüme hızı tedavi uygulanmayan gözlerle göre

anlamli olarak daha yavas olarak saptandi (sirasıyla, $0,3\pm0,6$ mm²/yıl; $0,9\pm0,5$ mm²/yıl, $p=0,013$). Tedavi ve kontrol grupları arasındaki mfERG P1 dalga amplitüd değişimleri incelendiğinde 1. halkada tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,010$). Tedavi sonrasında NEI VFQ-25 anketindeki genel görme, yakın aktivite, uzak aktivite, ruhsal sağlık, sosyal fonksiyon, rol güçlüğü, bağımlılık alt ölçeklerinde ve genel puanda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (sirasıyla, $p=0,012$, $p=0,003$, $p=0,036$, $p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,012$, $p=0,042$ ve $p=0,001$).

Sonuç: TZP tedavisi sonrasında okuma testi parametrelerinde ve yaşam kalitesi ölçeğinde anlamlı artış olduğu saptandı. TZP tedavisi uygulanan grupta fotoreseptör kaybındaki büyüme hızının kontrol grubuna göre daha yavaş olduğu tespit edildi. Çalışmada elde edilen bulgular TZP tedavisinin fotoreseptörlerin sağ kalımını destekleyebileceğini göstermektedir. Ancak bunu doğrulamak için daha uzun takip süreli ve daha geniş katılımcı grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Coğrafik Atrofi, GA Monitör, Minnesota Az Görme Okuma Testi, Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Ölçeği-25, RegionFinder, Trombositten Zengin Plazma, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effects of autologous subtenon platelet-rich plasma (PRP) injections on the progression of geographic atrophy, reading performance, and quality of life in patients with advanced dry age-related macular degeneration (AMD) who have developed geographic atrophy.

Materials and Methods: This prospective study included 28 eyes of 14 patients bilaterally affected by advanced dry AMD who have developed geographic atrophy. Autologous subtenon PRP injections were administered to the eyes with better vision in all 14 patients thrice at four-week intervals. The eyes with worse vision were selected as the control group. The eyes were evaluated at baseline (week 0) and two weeks after the third injection (week 10). Visual function was evaluated by monocular and binocular best corrected visual acuity (BCVA), Minnesota Low Vision Reading Test (MNREAD) binocular reading performance and multifocal electroretinography (mfERG). Anatomical evaluation of geographic atrophy was performed using GA Monitor software (RetInSight, Vienna, Austria), which analyses both photoreceptor degeneration and retinal pigment epithelium (RPE) atrophy, and RegionFinder software (Spectralis[®], Heidelberg Eng., Germany), which analyses only RPE atrophy. The National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) was used to assess quality of life. Monocular parameters (monocular BCVA, mfERG, RPE atrophy and photoreceptor loss growth rates) were compared between the groups before and after treatment; binocular parameters (binocular BCVA, reading performance) and quality of life scale were compared before and after treatment.

Results: Of the 14 patients, 71.4% (n=10) were female, and 28.6% (n=4) were male, with a mean age of 78.1±8.4 years. After treatment, no significant difference was found in monocular and binocular BCVA, but significant improvements were observed in reading acuity (0,4±0,4 logMAR to 0,3±0,4 logMAR, p=0,012) and critical print size (0,6±0,3 logMAR to 0,5±0,3 logMAR, p=0,041). The growth rate of photoreceptor degeneration was significantly slower in the treated eyes compared to the untreated eyes (0.3±0.6 mm²/year vs. 0.9±0.5 mm²/year, p=0.013, respectively). A

statistically significant increase was observed in P1 wave amplitude changes in the first ring between the treatment and control groups ($p=0.010$). Additionally, the NEI VFQ-25 survey showed significant improvements in general vision, near activity, distance activity, mental health, social function, role difficulty, dependency subscales, and overall score after treatment. ($p=0.012$; $p=0.003$; $p=0.036$; $p=0.001$; $p=0.005$; $p=0.012$; $p=0.042$ and $p=0.001$, respectively).

Conclusion: Significant improvements were observed in reading performance and quality of life metrics following PRP treatment. The rate of photoreceptor degeneration growth was slower in the PRP-treated group than in the control group. This study suggests that PRP treatment may support photoreceptor survival. However, studies with more extended follow-up periods and larger participant groups are needed to confirm this.

Keywords: Age-Related Macular Degeneration, GA Monitor, Geographic Atrophy, Minnesota Low Vision Reading Test, National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25, Platelet-Rich Plasma, RegionFinder.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
EKLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Sınıflandırma.....	8
2.1.5. Klinik	10
2.1.6. Tedavi.....	20
2.1.7. YBMD hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	30
2.1.8. Kuru tip YBMD hastalarında okuma performansının değerlendirilmesi. 31	
2.1.9. Kuru tip YBMD ve yapay zeka.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hasta Seçimi.....	36
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:	36
3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri:	37
3.2. Çalışma Protokolü ve Kullanılan Değerlendirme Yöntemleri	37
3.2.1. NEI VFQ-25 anketi uygulanması	39
3.2.2. Oftalmolojik muayene.....	40
3.2.3. Okuma performansı değerlendirmesi.....	41
3.2.4. Santral makula kalınlığının hesaplanması.....	42
3.2.5. Coğrafi atrofi lezyon boyutu ve fotoreseptör kaybı alanı	43
3.2.6. Multifokal elektroretinografi.....	46
3.3. Trombositten Zengin Plazmanın Hazırlanması ve Uygulanması.....	48

3.3.1. Trombositten zengin plazma örneklerinin içeriğinin belirlenmesi	49
3.4. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği	51
4.2. Okuma Performansı	52
4.3. Santral Makula Kalınlığı.....	53
4.4. Coğrafi Atrofi Lezyon Boyutu ve Fotoresptör Kaybı	54
4.4.1. GA Monitör ile değerlendirme.....	54
4.4.2. RegionFinder ile değerlendirme.....	58
4.6. NEI VFQ-25 Anketi.....	64
4.7. TZP İeriği	65
5. TARTIşMA	67
5.1. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği	68
5.2. Okuma Performansı	69
5.3. Santral Makula Kalınlığı.....	71
5.4. Coğrafi Atrofi Lezyon Boyutu ve Fotoresptör Kaybı	71
5.5. Multifokal Elektoretinografi.....	73
5.6. NEI VFQ-25 Anketi.....	74
5.7. TZP İeriği	75
5.8. Çalışmanın Kısıtlılıkları	76
5.9. Çalışmanın Güçlü Yönleri.....	76
6. SONUÇLAR	77
7. KAYNAKLAR	78
8.EKLER.....	92

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAV	: Adeno-Associated Virus (Adeno İlişkili Virüs)
AI	: Artificial Intelligence (Yapay Zeka)
CNTF	: Ciliary Neurotrophic Factor (Siliyer Nörotrofik Faktör)
cORA	: Complete Outer Retinal Atrophy (Tam Dış Retinal Atrofi)
cRORA	: Complete Retinal Pigment Epithelium and Outer Retinal Atrophy (Tam Retina Pigment Epiteli ve Dış Retina Atrofisi)
DEPA	: Dose, Efficiency, Purity, Activation (Doz, Verimlilik, Saflık, Aktivasyon)
EGF	: Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	: Eksternal Limitan Membran
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması)
EZ	: Elipsoid Zon
FBM	: Fotobiyomodülasyon
FDA	: United States Food and Drug Administration (Birleşmiş Devletler Gıda ve İlaç İdaresi)
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
FGF	: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
FOF	: Fundus Otofloresans
FR	: Fotoreseptör
G	: Gauge
GA	: Geographic Atrophy (Coğrafik Atrofi)
hESC	: Human Embryonic Stem Cell (İnsan Embriyonik Kök Hücresi)
HGF	: Hepatocyte Growth Factor (Hepatosit büyüme faktörü)
HIF	: Hypoxia Induced Factor (Hipoksi indükleyici faktör)
hIPSC	: Human Induced Pluripotent Stem Cell (İnsan İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücresi)
IGF	: Insulin-Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)

iORA	: Incomplete Outer Retinal Atrophy (Tam Olmayan Dış Retinal Atrofi)
iRORA	: Incomplete Retinal Pigment Epithelium and Outer Retinal Atrophy (Tam Olmayan Retina Pigment Epiteli ve Dış Retina Atrofisi)
logMAR	: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Minimum Çözünürlük Açısının Logaritması)
MAK	: Membran Atak Kompleksi
MDR	: Medical Device Regulation (Tıbbi Cihaz Yönetmeliği)
mfERG	: Multifokal Elektoretinografi
MNREAD	: Minnesota Low Vision Reading Test (Minnesota Az Görme Okuma Testi)
MNV	: Maküler Neovaskülarizasyon
NEI VFQ-25	: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Ölçeği 25)
NIR	: Near Infrared Reflectance (Yakın Kızılötesi Yansıma)
OD	: Oculus Dexter (Sağ Göz)
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OS	: Oculus Sinister (Sol Göz)
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)
PR	: Photoreceptor (Fotoreseptör)
RAP	: Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon
RMS	: Root-Mean-Square (Karekök Ortalaması)
RORA	: Retinal Pigment Epithelium and Outer Retinal Atrophy (Retina Pigment Epiteli ve Dış Retinal Atrofi)
RPD	: Retiküler Psödodrusen
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
TGF- β	: Transforming Growth Factor β (Transforme Edici Büyüme Faktörü β)
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
UV	: Ultraviyole

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
wpm : Word per Minute (Dakikada Okunan Kelime Sayısı)
YBMD : Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) meydana gelen değişimlerin şematik görünümü.....	7
Şekil 2. Kliniğimizde takip edilen yumuşak drusenli olgunun renkli fundus fotoğrafı ve optik koherens tomografi görüntüsü.	11
Şekil 3. Altmış iki yaşındaki kadın hastanın sağ gözündeki kütiküler drusenin multimodal görüntülemesi [2].....	12
Şekil 4. Kliniğimizde takip edilen retiküler psödodrusenli olgu.	13
Şekil 5. Kliniğimizde takip edilen, her iki gözünde coğrafik atrofisi mevcut olan bir ileri evre kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgusunun renkli fundus fotoğrafları.....	14
Şekil 6. Kliniğimizde takip edilen bir coğrafik atrofi olgunun (A) fundus otofloresans (FOF) ve (B) yakın kızılötesi yansıma (near-infrared reflectance; NIR) görüntüleri.....	15
Şekil 7. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı coğrafik atrofisi olan hastalarda lezyon çevresindeki otofloresans paternlerinin sınıflandırılması.....	16
Şekil 8. Kliniğimizde takip edilen coğrafik atrofi hastaların spektral-domain optik koherens tomografi görüntülemeleri.	17
Şekil 9. Farklı lezyon tipleri ile başvuran üç hastanın başlangıç ve takiplerdeki fundus otofloresans görüntüleri.	19
Şekil 10. MNREAD okuma testinin basılı formu (A) ve tablet uygulama formu (B)	32
Şekil 11. GA Monitör rapor çıktısı.	35
Şekil 12. Çalışmanın zaman çizelgesinin şematik gösterimi.	38
Şekil 13. MNREAD'ın tablet uygulaması.	42
Şekil 14. GA Monitör ile fotoreseptör dejenerasyonu ve retina pigment epiteli kaybı ilerleme analizi.	44
Şekil 15. Coğrafik atrofi alanının RegionFinder yazılımı ile yarı otomatik olarak hesaplanması.	46
Şekil 16. Multifokal elektroretinografi çekimi.	47
Şekil 17. Multifokal elektroretinografi çıktısı.	48

Şekil 18. Trombositten zengin plazmanın hazırlanışı ve uygulanışı.	49
Şekil 19. GA Monitör ile analiz edilen fotoreseptör kaybının kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. hafta değerlerinin kutu grafiği olarak gösterimi.	55
Şekil 20. GA Monitör ile analiz edilen retina pigment epiteli kaybının kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. hafta değerlerinin kutu grafiği olarak gösterimi.	56
Şekil 21. GA Monitör ile analiz edilen fotoreseptör ve retina pigment epiteli kaybı hızlarının kutu grafiği olarak gösterimi.....	58
Şekil 22. RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. hafta değerlerinin kutu grafiği olarak gösterimi.	59
Şekil 23. RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının kontrol ve tedavi gruplarındaki büyüme hızlarının kutu grafiği olarak gösterimi.	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. AREDS YBMD Sınıflaması.	9
Tablo 2. Beckman YBMD Sınıflaması.	10
Tablo 3. Trombosit alfa granül içeriği.....	29
Tablo 4. DEPA (dose, efficiency, purity, activation process) sınıflandırması.	30
Tablo 5. NEI VFQ-25 Anketinin alt ölçekleri ve bu ölçekleri değerlendiren sorular.	40
Tablo 6. Kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. haftadaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri.....	52
Tablo 7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası binoküler okuma performansı değişimleri.	53
Tablo 8. Hastaların başlangıç ve 10. haftadaki santral makula kalınlığı değerleri....	54
Tablo 9. GA Monitör ile analiz edilen fotoreseptör kaybının tedavi ve kontrol gruplarında başlangıç ve 10. hafta değerleri.	55
Tablo 10. GA Monitör ile analiz edilen retina pigment epiteli kaybının kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. haftadaki değerleri.....	56
Tablo 11. GA Monitör ile analiz edilen fotoreseptör kaybının kontrol ve tedavi gruplarındaki büyüme hızları.	57
Tablo 12. GA Monitör ile analiz edilen retina pigment epiteli kaybının kontrol ve tedavi gruplarındaki büyüme hızları.	57
Tablo 13. RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının kontrol ve tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası değerleri.	59
Tablo 14. RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının kontrol ve tedavi gruplarındaki büyüme hızları.	60
Tablo 15. Kontrol ve tedavi gruplarında multifokal elektroretinografi halkalarının ortalama P1 dalgası amplitüd değerleri ve değişimi.	62
Tablo 16. Kontrol ve tedavi gruplarında multifokal elektroretinografi halkalarının ortalama P1 dalgası latans değerleri ve değişimi.	63
Tablo 17. NEI VFQ-25 anketi alt ölçek puanlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimleri.....	65

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Çalışmamızın Etik Kurul Onayı.....	92
Ek 2. NEI VFQ-25 Anketi.....	93



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), ilerleyici merkezi görme kaybı ile seyreden çok faktörlü bir retina hastalığıdır. YBMD, dünya çapında tüm körlüklerin %8,7'sini oluşturur ve gelişmiş ülkelerde 60 yaş üstü kişilerde geri dönüşü olmayan görme kaybının en önemli nedenidir [1]. YBMD tanılı hasta sayısının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir [1].

YBMD, makulada neovaskülarizasyon gelişimi ile seyreden yaş (eksudatif ya da neovasküler) tip ve dış retina katmanları ile koryokapillarisin atrofisi ile seyreden kuru (atrofik ya da neovasküler olmayan) tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır [2].

Kompleman, lipit, inflamatuvar ve hücre dışı matriks yolaklarındaki düzenleme bozukluklarının kuru tip YBMD patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir [3]. Yaşa bağı eklenerek artan oksidatif stres ve kronik inflamasyon retina pigment epiteli (RPE) işlevinde bozulmaya neden olmaktadır. RPE hasarı sonucu otofaji eylemi azalarak anormal protein ve lipofuksin birikimi meydana gelmekte ve reaktif oksijen radikallerinin üretimi tetiklenmektedir [4].

Günümüzde kuru tip YBMD'nin kesin bir tedavisi olmamakla birlikte kompleman inhibitörlerinden pegcetacoplan ve avancicaptad pegolün lezyon büyüme hızını yavaşlattığı gösterilmiş ve kuru tip YBMD tedavisinde kullanılmak üzere Birleşmiş Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (United States Food and Drug Administration; FDA) tarafından onaylanmıştır [5, 6]. Ancak bu ajanlar ülkemizde henüz kullanılmamaktadır.

Kuru tip YBMD'nin ileri evresi olan coğrafik atrofinin patogenezinine yönelik potansiyel terapötikleri araştıran çok sayıda klinik araştırma devam etmektedir. Bu çalışmalar içinde kompleman sistemi inhibitörleri, anti-oksidan ilaçlar, nöroprotektif ajanlar, görsel döngü inhibitörleri, gen tedavisi, hücre bazlı tedaviler ve büyüme faktörleri bulunmaktadır [7-9].

Trombositten zengin plazma (TZP), anti-inflamatuvar, rejeneratif ve anti-oksidan özelliklerinden dolayı oftalmoloji alanında oküler yüzey patolojilerinde, optik

nöropatilerde, retinitis pigmentosa ve makula deliği gibi pek çok retina hastalığında kullanılabilen bir tedavi seçeneğidir [10-15]. TZP, hasarlı dokuların iyileşme sürecini, hücre çoğalmasını ve yenilenmesini destekleyen büyüme faktörlerinin yoğunlaştırılmış bir kaynağıdır [16]. Yapılan deneysel çalışmalar doğrultusunda TZP'nin, içeriğindeki nörotrofik büyüme faktörleri ile retinal nörodejenerasyonu yavaşlatarak fotoreseptörlerin hayatta kalmasını destekleyebileceği düşünülmektedir [17, 18].

Bu çalışmanın birincil amacı, her iki gözünde coğrafik atrofi gelişmiş olan ileri evre kuru tip YBMD hastalarının iyi gören gözlerine uygulanan otolog subtenon TZP enjeksiyonunun, coğrafik atrofının ilerleyişi üzerine etkisini, TZP uygulanmayan kontrol gözleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Çalışmanın ikincil amaçları, hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EIDGK), santral makula kalınlıkları ve multifokal elektroretinografi (mfERG) sonuçlarının tedavi öncesinde ve sonrasında, TZP uygulanan ve uygulanmayan gözler arasında; binoküler görme keskinlikleri, binoküler yakın okuma performansları ve yaşam kalitesi parametrelerinin ise TZP enjeksiyonu öncesi ve sonrası arasında karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YBMD; merkezi retinayı etkileyen ve fotoreseptör, RPE, bruch membranı ve koroidin ilerleyici dejenerasyonu ile seyreden bir hastalıktır [2]. İlk olarak Otto Haab tarafından 1885 yılında makulada atrofik ve pigmenter değişiklikler ile seyreden ve merkezi görmede ilerleyici azalmaya sebep olan klinik bir durum olarak tanımlanmıştır [19]. Holloway & Verhoeff tarafından ise 1928 yılında makulada disk benzeri dejenerasyon olarak belirtilmiştir [20].

2.1.1. Epidemiyoloji

YBMD ile ilgili popülasyon temelli üç büyük çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunlardan ilki olan Beaver Dam Göz Çalışması'nda beş yıllık takip sonrasında 75 yaş ve üzeri kişilerde coğrafik atrofi prevalansı %2, yaş tip YBMD prevalansı ise %5,2 olarak saptanmıştır [21]. Blue Mountains Göz Çalışması'nda ise 49 yaş ve üzeri 3500 kişi incelenmiş ve son evre YBMD'nin nüfusun %1,9'unda bulunduğu tespit edilmiştir [22]. Rotterdam Çalışması'nda ise YBMD prevalansı %1,7 olarak rapor edilmiştir [23]. YBMD prevalansı, yaklaşık 130.000 kişiyi içeren 39 popülasyon çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde Avrupalılarda %12,3, Hispaniklerde %10,4, Afrikalılarda %7,5, Asyalılarda ise %7,4 olarak bulunmuştur [1].

YBMD dünya çapındaki tüm körlüklerin %8,7'sini oluşturur ve gelişmiş ülkelerde körlüğün en yaygın nedenidir [1, 22, 24, 25]. Dünya genelinde YBMD'den etkilenen birey sayısının önümüzdeki 30 yılda %40 artarak 2040 yılında 288 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) körlüğün %54'ü, görme bozukluklarının ise %23'ü YBMD sebeplidir [26]. Yapılan bir başka çalışmada İngiltere'de körlüklerin %50'sinin, Galler'de ise %53'ünün YBMD sebepli olduğu saptanmıştır [27].

2.1.2. Risk Faktörleri

2.1.2.1. Sosyodemografik faktörler

İleri yaşın YBMD için en önemli risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Beaver Dam Göz Çalışması'nda herhangi bir evrede YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %8,5, 75 yaş ve üstünde ise %36,6 bulunmuştur [21]. Yapılan popülasyon çalışmalarını içeren bir meta-analizde YBMD prevalansının artan her 10 senelik dilimlerde 4,2 kat arttığı gösterilmiştir [28].

Cinsiyetin YBMD riski ile anlamlı bir ilişkisi olup olmadığı tam bir netlik kazanmamış olsa da yapılan bazı çalışmalar kadın cinsiyette YBMD gelişimi riskinin daha yüksek olduğunu bildirmektedir [29, 30].

Düşük eğitim düzeyi ve daha düşük gelir seviyesinin artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [31]. Yapılan prospektif çalışmalarda daha yüksek eğitim düzeyine sahip kişilerde YBMD'de daha düşük ilerleme oranları gözlenmiştir [32, 33].

2.1.2.2. Oküler risk faktörleri

Açık iris rengi ile YBMD gelişimi arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [34, 35]. Oküler melaninin fototoksisiteye karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir [34, 35].

Hipermetropinin YBMD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [36]. İki bin on dört yılında yayınlanan bir meta-analizde, sferik eşdeğerdeki artış ile erken evre YBMD gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir [37]. Singapur'da yapılan popülasyon temelli bir çalışmada, her bir pozitif diyoptri artışının, erken YBMD riskini %8 artırdığı; aksiyel uzunluktaki her bir milimetrelik azalmanın, erken YBMD riskinde %29 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir [38].

Katarakt ve YBMD arasında tutarlı bir ilişki bulunmamaktadır. Katarakt varlığının ultraviyole (UV) ışığın geçişini engelleyerek YBMD'ye karşı koruyucu etkisi olduğu düşündüren çalışmalar mevcut iken [39, 40], Framingham Çalışması'nda [41] lens opasitesi ile YBMD gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

2.1.2.3. Genetik

YBMD patogenezinde, kompleman sistemi (*CFH*, *CFB*), retina (*ARMS-2/HTRA-1*, *ABCA4*), anjiyogenez (*VEGF-A*, *TGFBRA*), ekstraselüler matriks (*TIMP*, *COL10A1*), lipoprotein yolağı (*APOE*, *CETP*, *LIPC*) ve *ACE* gen polimorfizmlerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir [42-44].

2.1.2.4. Çevresel faktörler

Sigara içmek YBMD ilerlemesiyle ilişkili en güçlü çevresel risk faktörüdür. Artan trombosit agregasyonu, fibrinojen seviyesi ve lipit peroksidasyonu sonucu oksidatif stres gelişimi ve endotelial hücre aktivasyonu ile oluşan vazokonstriksiyon sonucu koroidal kan akımında azalma ile ilişkilendirilmiştir [40]. Ayrıca sigara içenlerde coğrafik atrofi gelişme riski de artmaktadır [45].

Güneş ışığı maruziyeti ve YBMD arasındaki ilişkiyle ilgili literatürde tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Güneş ışığının RPE üzerindeki toksik etkilerinin YBMD gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Günde 8 saatten fazla güneş ışığı maruziyeti ile erken evre YBMD arasında ilişki bulunmuştur [46]. Yapılan bir meta-analizde ise YBMD ile güneş ışığı maruziyeti arasında bir ilişki ortaya konulamamıştır [47].

Diyet ile alınan antioksidanlar fotooksidasyon ve lipit peroksidasyonu sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu fotoreseptör ve RPE hasarının önlenmesine yardımcı olmaktadır. C vitamini, E vitamini, karotenoid, çinko ve omega 3 çoklu doymamış yağ asitlerinin YBMD'nin ilerleyişini yavaşlatmada etkili olduğu

gösterilmiştir [48, 49]. Ayrıca zeytinyağından zengin Akdeniz tipi diyet ile beslenmenin YBMD riskini azalttığı bildirilmiştir [50, 51].

2.1.2.5. Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar ve YBMD’de, ileri yaş, sigara, obezite, yüksek C reaktif protein seviyesi ve bazı genetik faktörler gibi birçok ortak patojenik mekanizma bulunmaktadır [2]. Hollanda’da yapılan kesitsel bir çalışmada ultrasonla belirlenen aterosklerotik lezyonların YBMD ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada karotis arterin dallanma bölgesinde aterom plağının bulunması geç evre YBMD riskini 4,5 kat artırırken; ortak karotis arterde aterom varlığının bu riski iki kat artırdığı gösterilmiştir [23]. Ayrıca hipertansiyon ve yüksek kolesterol seviyesi gibi diğer kardiyovasküler hastalıklarla YBMD gelişme riski arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [52, 53].

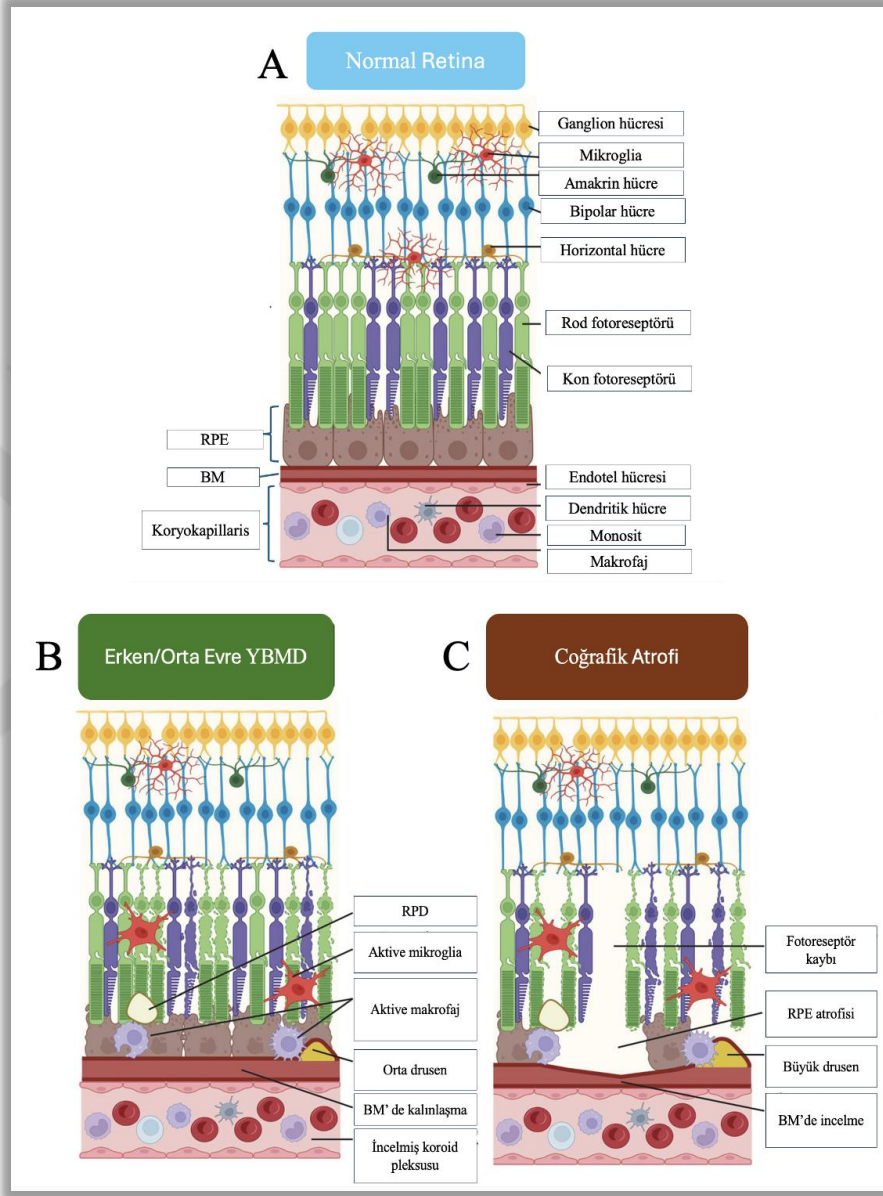
2.1.3. Patogenez

YBMD patogenezini tam olarak bilinmemesine rağmen hücresel, biyokimyasal ve moleküler değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Çevresel faktörler ve genetik yatkınlık başta olmak üzere pek çok değişkenden etkilenmektedir [54].

YBMD’deki patolojik süreç birincil olarak fotoreseptör, RPE, Bruch membranı ve koryokapillaris içeren dış retina katmanlarında gerçekleşir [55] (**Şekil 1**). RPE besin emilimi, elektrolit dengesi ve fagositoz da dahil olmak üzere retinanın önemli homeostatik fonksiyonlarını korurken, koryokapillaris ve koroid retinanın dış katmanlarını besleyen zengin vasküler ağı içerir [56]. Bruch membranı, RPE ve koryokapillaris arasındaki etkileşimi düzenler. RPE ayrıca fototransdüksiyonun gerçekleştiği fotoreseptör tabakasının beslenmesinden sorumludur [57].

RPE işlev bozukluğu ve drusen birikimi, bağışıklık sistemini aktive ederek retinanın dış tabakalarına makrofaj ve diğer bağışıklık sistemi hücrelerinin göç

etmesine neden olmaktadır. Bu hücreler atıkların temizlenmesine katkı sağlasa da kronik inflamasyona yol açıp YBMD'nin ilerlemesine neden olan kısır bir döngü oluşturmaktadır.



Şekil 1. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) meydana gelen değişimlerin şematik görünümü.

(A) Normal retina. (B) Bruch membranı (BM) kalınlaşması, retina pigment epiteli (RPE) etrafında ekstraselüler birikim (drusen, retiküler psödodrusen), incelmis koroid ve mikroglia ve makrofajların aktivasyonunu gösteren erken/orta evre YBMD. (C) Coğrafik atrofi, fotoreseptör ve RPE kaybı, BM'de incelmeye alanı, büyük drusen birikimini gösteren geç evre YBMD. [58]

2.1.3.1. Hemodinamik teori:

YBMD'nin Bruch membranı ve skleral sertliğin (rijidite) artması sonucu koroidal kan akışındaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığı varsayılmaktadır [59, 60]. Bu artışın sebebinin, lipoproteinlerin birikiminden kaynaklandığı dūřınılmektedir [61-63]. Bu durum koroidal vasküler direnci arttırmakta, bu da koryokapillaristeki hidrostatik basınçta bir artışa ve koroidal kanlanmada azalmaya neden olmaktadır. Koroidal kanlanmanın azalması ise RPE metabolizmasını etkileyerek RPE dejenerasyonuna ve atrofisine yol aćmaktadır [64].

2.1.3.2. Oksidatif stres:

Retina, yūksək oksijenizasyonu, kūmūlatif ıřık maruziyeti ve yođun metabolizması nedeniyle oksidatif hasara karřı oldukça duyarlıdır. Normalde anti-oksidan kapasite ařılmadıđı sūrece homeostaz devam etmektedir [65, 66]. İnflamasyon, otofaji mekanizma bozukluđu, kompleman sistem aktivasyonu, lipit metabolizmasında ve hūcre dıřı matriks üretiminde bozulma gibi faktōrler bu homeostazı bozarak oksidatif stresin oluřmasına neden olmaktadır [67]. Oksidatif stres sonucu ise fotoreseptōr dejenerasyonu ve RPE hūcre olūmū meydana gelmektedir [66].

2.1.4. Sınıflandırma

YBMD sınıflandırma sistemleri, hastalığın farklı evrelerini ve alt tiplerini tanımlamak ve standartlaştırmak amacıyla geliştirilmiştir. Klinik araştırmalarda farklı YBMD sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır [40, 68-70].

2.1.4.1. AREDS sınıflaması

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasında hastalığın evrelemesinde stereoskopik 30° renkli fundus fotoğraf görüntülemesi kullanılmıştır. Drusen boyutları küçük drusen için $\leq 63 \mu\text{m}$, orta drusen için $63-125 \mu\text{m}$, büyük drusen için ise $>125 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir. Bu sınıflama sisteminde YBMD, 4 evrede incelenmektedir (**Tablo 1**) [40].

Tablo 1. AREDS YBMD Sınıflaması.

Evre	Tanım
Evre 1	Drusen yok veya Bilateral yaygın olmayan küçük drusen
Evre 2 (Erken evre YBMD)	En az bir gözde yaygın küçük drusen veya Yaygın olmayan orta drusen veya Pigment değişiklikleri
Evre 3 (Orta evre YBMD)	En az bir gözde büyük drusen veya Yaygın orta drusen veya Merkezi olmayan coğrafik atrofi
Evre 4 (İleri evre YBMD)	En az bir gözde foveayı tutan coğrafik atrofi veya Koroid neovaskülarizasyonu veya Subfoveal drusen, retina pigment epiteli dekolmanı gibi YBMD lezyonlarına bağlı görme keskinliğinin 20/32'den az olması

***AREDS*, age-related eye disease study; *YBMD*, yaşa bağlı makula dejenerasyonu**

2.1.4.2. Beckman sınıflaması

2013 yılında Ferris ve ark. tarafından önerilen Beckman Sınıflaması'nda, küçük ($\leq 63 \mu\text{m}$) drusen varlığı normal yaşlanma bulgusu olarak kabul edilmiştir. Bu sınıflandırma sistemi **Tablo 2**'de özetlenmiştir [70].

Tablo 2. Beckman YBMD Sınıflaması.

YBMD Sınıflaması	Tanım*
Belirgin yaşlanma yok	Drusen ve pigment değişikliği yok
Normal yaşlanma	Küçük ($\leq 63\mu\text{m}$) drusen var, pigment değişikliği yok
Erken Evre YBMD	Orta boy ($>63\mu\text{m}$ ve $\leq 125\mu\text{m}$) drusen var, pigment değişikliği yok
Orta Evre YBMD	Büyük ($>125\mu\text{m}$) drusen ve/veya pigment değişikliği var
Geç Evre YBMD	Neovasküler YBMD ve/veya coğrafik atrofi

YBMD, yaşa bağlı makula dejenerasyonu

*Foveanın iki disk çapı içindeki lezyonlar değerlendirilmiştir.

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Drusen

Drusen (druse; tekil) tipik olarak, RPE bazal laminası ile Bruch membranının iç kolajen tabakası arasında yer alan ekstraselüler materyal birikimidir. Normal yaşlanma sürecinde de görülebileceği gibi YBMD'nin en erken bulgularından biri olarak kabul edilir [71, 72]. İlk olarak Donders tarafından 'Colloidkugeln' (kolloid cisim) olarak tanımlanmıştır [73].

RPE altındaki birikintiler bazal laminer depozitler ve bazal lineer depozitler şeklinde olabilir. Bazal laminer depozitler RPE ile RPE bazal laminası arasında yer alan kolajenden zengin birikimlerken; bazal lineer depozitler RPE altında, yumuşak drusenle aynı bölgede yer alırlar ve lipid birikimi ile meydana gelmektedirler [74].

Fundus fotoğraflarına dayalı drusen sınıflandırması [75] boyutlarına göre şu şekilde yapılmıştır:

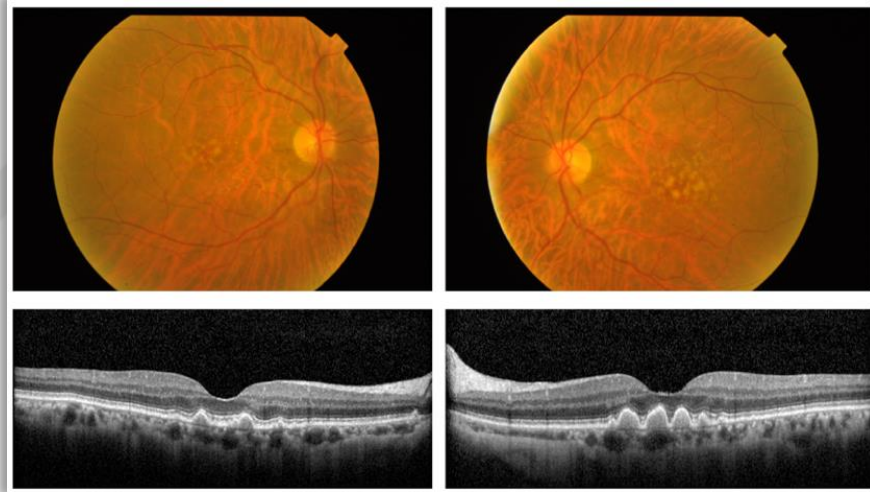
- **Küçük drusen:** $\leq 63\mu\text{m}$
- **Orta drusen:** >63 ve $\leq 125\mu\text{m}$

- **Büyük drusen:** >125 µm

Sınıflamaya yapılan güncelleme ile 63 µm'den küçük drusen *drupelet* olarak adlandırılarak normal yaşlanma süreci ile ilişkilendirilmiştir [70].

Drusen alt tiplerine göre ise şu şekilde incelenebilir:

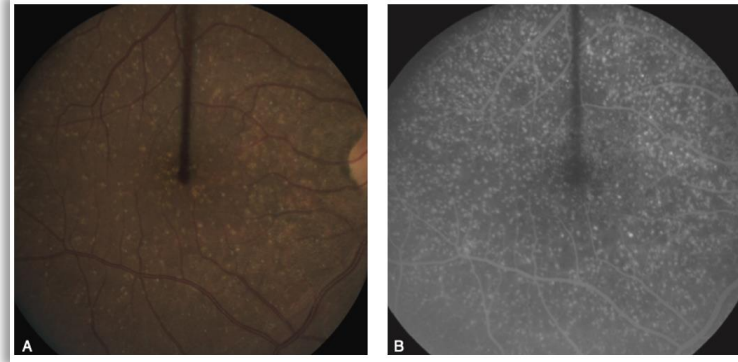
- **Sert drusen:** Fundus muayenesinde sınırları düzgün ve 63 µm'den küçük sarı-beyaz renkli birikintiler olarak görülür. Geç evre YBMD'ye ilerleyiş için risk oluşturmaz [70].
- **Yumuşak drusen:** Arka kutupta görülen, sınırları belirsiz, farklı şekillerde olabilen ve genellikle 125 µm'den büyük lezyonlardır (**Şekil 2**). Genellikle birleşip kümeler oluşturma eğilimindedir (konfluen drusen). Yumuşak drusen geç evre YBMD gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [76].



Şekil 2. Kliniğimizde takip edilen yumuşak drusenli olgunun renkli fundus fotoğrafı ve optik koherens tomografi görüntüsü.

- **Kütiküler drusen:** Küçük, yuvarlak sarı renkteki birikintilerdir. Bazal laminer drusen olarak da adlandırılır. İlk olarak fundus floresein anjiyografide (FFA) karakteristik olarak yıldızlı gökyüzü görünümünde olmasıyla tanınmıştır (**Şekil 3**). OKT görüntülemesinde testere dişi konfigürasyonuna sahiptir. YBMD ile kuvvetli bir ilişkisi söz konusudur. Maküler neovaskülarizasyon (MNV) ile ilişkili olduğu çalışmalar olsa da MNV olmadan oluşan subretinal sıvının

nedeninin RPE'nin fonksiyon kaybı nedeniyle olduğu düşünülmektedir [77-79].

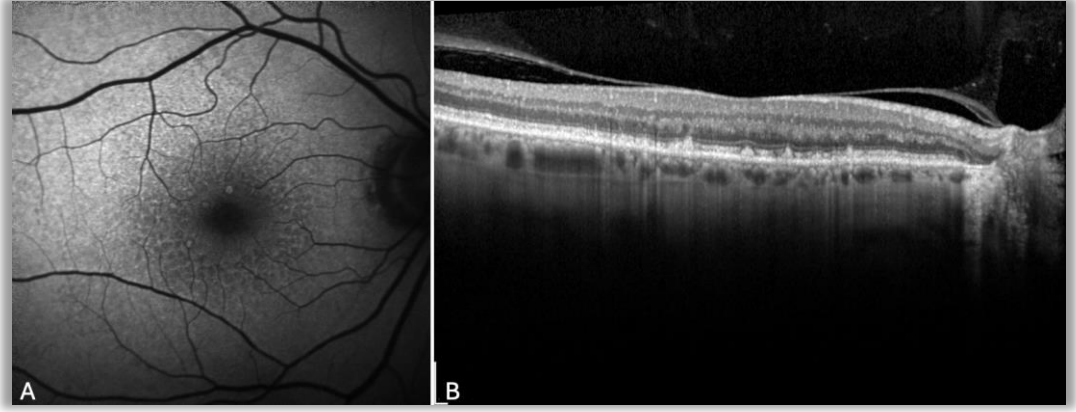


Şekil 3. Altmış iki yaşındaki kadın hastanın sağ gözündeki kütiküler drusenin multimodal görüntülemesi [2].

Renkli fundus fotoğrafı (A) ve geç dönemdeki fundus floresein anjiyografi (FFA) görüntülemesi (B). FFA'da hiperfloresan drusen renkli fundus fotoğrafına göre daha belirgin görünmektedir (yıldızlı gökyüzü görünümü).

- **Retiküler Psödodrusen (RPD):** Tipik drusenden farklı olarak RPE üzerindeki subretinal birikintilerden oluşmaktadır. MNV ve coğrafik atrofi gelişimi ile yakından ilişkilidir [80]. Fundus otofloresans (FOF) görüntülemeye hiporeflektif halka ile çevrili izoreflektif merkez şeklinde görünmektedir (Şekil 4). Querques ve ark., yaptıkları çalışmada SD-OCT ile 4 evreden oluşan bir sınıflama önermişlerdir [81]. Buna göre:

- *Evre 1:* RPE ve fotoreseptör iç segment-dış segment bandı arasında granüler materyal birikimi.
- *Evre 2:* İç segment-dış segment bandında biçim değişikliğine neden olan materyal birikimi.
- *Evre 3:* İç segment-dış segment bandını aşarak konik bir görünüme sahip olan materyal birikimi.
- *Evre 4:* İç retina katmanlarına göç ve emilim nedeniyle biriken materyalin rezorpsiyonu.



Şekil 4. Kliniğimizde takip edilen retiküler psödodrusenli olgu.

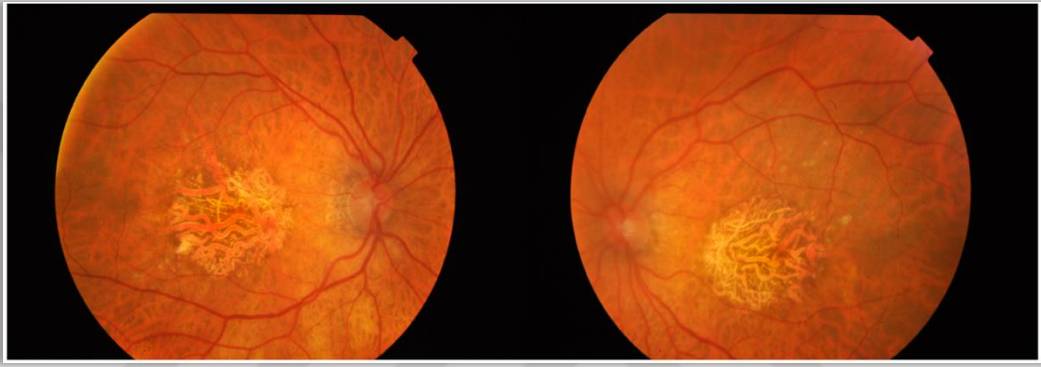
(A) Fundus otofloresans görüntülemesinde hiporeflektif halka ile çevrili izoreflektif alan görünmekte. **(B)** Optik koherens tomografide retina pigment epiteli üzerinde yer alan ve elipsoid zonda devamsızlık yaratan subretinal birikintiler şeklinde evre 3 retiküler psödodrusen gözlenmektedir.

2.1.5.2. Coğrafik atrofi

Coğrafik atrofi için, 1884'te Nettleship *koroidin merkezi senil areolar atrofisi*, 1885'te Haab *senil makula hastalığında pigment atrofisi*, 1970'de Gass ise *pigment epitelinin coğrafik atrofi alanları* terimini kullanmıştır [82].

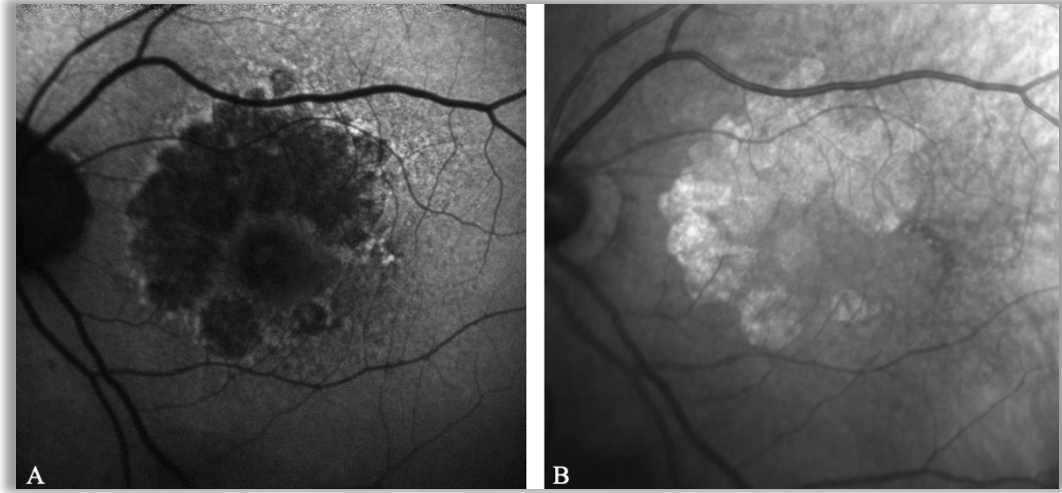
Coğrafik atrofi; RPE, fotoreseptör ve koryokapillarisin kaybı sonucu gelişen, keskin bir şekilde sınırlanmış atrofik lezyonlardır [83]. Kuru tip YBMD'nin son dönem lezyonudur. Coğrafik atrofi lezyonları tipik olarak perifoveal bölgede başlasa da zamanla ilerleyerek foveaya ulaşmaktadır. Foveanın en son tutulması fotoreseptörlerin dağılımı ile ilişkilendirilmiştir [84]. Ayrıca foveada RPE'deki lipofuksin miktarı en azdır ve burada bulunan lutein ve zeaksantin bu bölgeyi fototoksik hasardan korumaktadır. Coğrafik atrofi genellikle iki taraflı olarak gözlenir ve geri dönüşümü olmayan görme bozukluğuna neden olmaktadır. Foveal tutulum, merkezi görme kaybına neden olurken; perifoveal tutulum ise düşük ışıktaki görme, okuma ve karanlığa adaptasyon gibi görme fonksiyonlarının kaybına neden olmaktadır [85-87].

Coğrafik atrofi hastalarda görsel fonksiyon; görme keskinliği, okuma hızı, düşük parlaklıkta görme keskinliği ve mikroperimetri gibi yöntemler kullanılarak değerlendirilebilmektedir [2]. Coğrafik atrofinin klinik özellikleri ise renkli fundus fotoğrafı, FOF, OKT gibi birçok görüntüleme yöntemleri kullanılarak tespit edilebilmektedir. Renkli fundus fotoğrafında coğrafik atrofi lezyonları, alttaki koroidal damarların belirgin olarak görülebildiği, keskin sınırlara sahip RPE hipopigmentasyon alanları olarak görünmektedir (**Şekil 5**). Ancak renkli fundus fotoğrafı, coğrafik atrofinin ilerleyişi ile ilişkili özellikleri gösterememektedir [83].



Şekil 5. Kliniğimizde takip edilen, her iki gözünde coğrafik atrofisi mevcut olan bir ileri evre kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgusunun renkli fundus fotoğrafları.

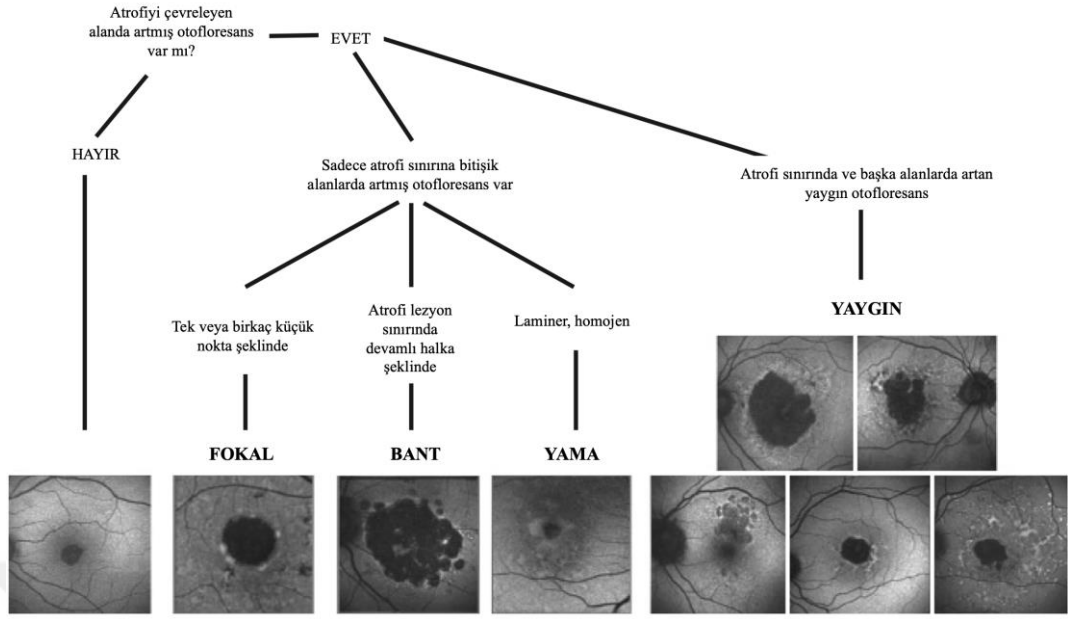
FOF görüntülemesinde coğrafik atrofi lezyonları, lipofuksin gibi floroforları içeren RPE hücrelerinin kaybı nedeniyle azalmış otofloresans göstermektedir (**Şekil 6**). FOF, klinik çalışmalarda coğrafik atrofinin boyutunu ve ilerleyişini değerlendirmek için kullanılmaktadır [83]. Ancak normal luteal pigmentlere sahip sağlıklı bir retinada fovea, çevresindeki alanlardan daha hipootofloresan görüldüğünden, coğrafik atrofi varlığında fovea bütünlüğünün yalnızca kısa dalga boylu (488 μm) FOF görüntüleme ile değerlendirilmesi mümkün olmayabilmektedir [88]. Yakın kızılötesi yansıma (Near-Infrared Reflectance; NIR) ve OKT gibi diğer görüntüleme tekniklerinin birlikte kullanımı lezyon sınırlarının doğrulanmasında etkili olabilmektedir [83].



Şekil 6. Kliniğimizde takip edilen bir coğrafik atrofi olgunun **(A)** fundus otofloresans (FOF) ve **(B)** yakın kızılötesi yansıma (near-infrared reflectance; NIR) görüntüleri.

FOF görüntülemesinde tamamen hipootofloresan görünümde olan foveadaki coğrafik atrofi alanı tespit edilemezken NIR görüntülemesinde coğrafik atrofi alanının fovea nazalinde keskin sınırlı oval bir alana kısıtlı olduğu görülmektedir.

Coğrafik atrofi çevresinde RPE hücre hipertrofisi, lipofuksin birikimi ve subretinal aralığa RPE hücrelerinin dökülmesi gibi nedenlerle anormal hiperotofloresan alanlar görülebilmektedir [89]. Bu alanların, yeni gelişecek dış retinal atrofi alanlarının öncü lezyonları olduğu ifade edilmektedir [89, 90]. Bu bulgulara dayanarak coğrafik atrofiyi çevreleyen FOF paternleri için bir sınıflama geliştirilmiştir. Bu sınıflamada FOF paternleri yapılarına göre fokal, bant, yama ve yaygın olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Yaygın patern ise kendi içinde retiküler, dallanan, ince granüler, damla ve periferik punktat noktalarla birlikte ince granüler olmak üzere 5 farklı gruba ayrılmıştır (**Şekil 7**) [91].



Şekil 7. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı coğrafik atrofi olan hastalarda lezyon çevresindeki otofloresans paternlerinin sınıflandırılması.

Paternler, coğrafik atrofiyi çevreleyen artmış otofloresans yapısına bağlı olarak iki gruba ayrılır. Sadece coğrafik atrofi kenarında artmış otofloresans alan bulunan gözler tipik desenlerine göre “fokal”, “bant” ve “yama” olmak üzere üç gruba ayrılır. Coğrafik atrofi kenarıyla birlikte diğer yerlerde artmış otofloresans alanlar bulunan gözler “yaygın” olarak adlandırılır. Yaygın otofloresans beş alt gruba ayrılmaktadır: (soldan sağa doğru) üst sıra: ince granüler ve dallanan; alt sıra: damla, retiküler ve periferik puntat noktalarla birlikte ince granüler. (Schmitz-Valckenberg ve ark.’dan uyarlanmıştır [92]).

Holz ve ark., coğrafik atrofi büyüme hızının lezyon çevresinde hiperotofloresans görülmeyen olgularda en az; bant ve yaygın paternlerde ise en fazla olduğunu saptamışlardır [91].

Coğrafik atrofi OKT’de, koroid yansıtıcılığında artış (koroid hipertransmisyonu) ve RPE, fotoreseptör ve koryokapillaris tabakalarında kayıp şeklinde görünmektedir. Coğrafik atrofi için Atrofi Sınıflandırma Toplantısı (Classification of Atrophy Meeting; CAM) ile OKT tabanlı bir sınıflandırma sistemi tanımlanmıştır [93, 94]. Toplantı sonucunda oluşan konsensus ile coğrafik atrofi, *tam RPE ve dış retina atrofi* (complete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy; cRORA), *tam olmayan RPE ve dış retina atrofi* (incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy; iRORA), *tam dış retina atrofi* (complete outer retinal atrophy; cORA) ve *tam*

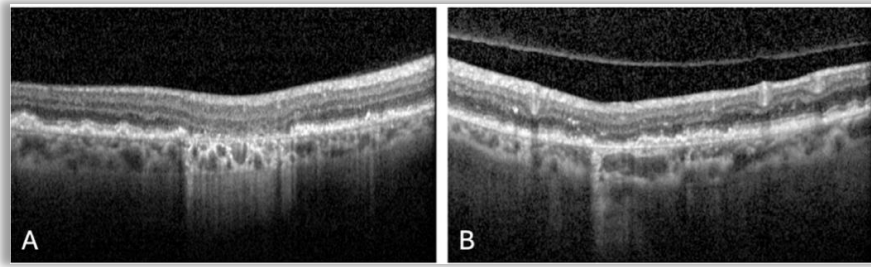
olmayan dış retinal atrofi (incomplete outer retinal atrophy; iORA) olmak üzere dört alt tipe ayrılmıştır. Coğrafik atrofi alt tiplerinin tanısal kriterleri sırasıyla aşağıda verilmiştir.

1. Tam RPE ve dış retina atrofisi (complete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy; cRORA) (**Şekil 8A**):

- ≥ 250 μm hipertransmisyon alanı
- ≥ 250 μm RPE bozulma alanı
- Fotoreseptör dejenerasyonu
 - İnterdijitasyon zonu (IZ), elipsoid zon (EZ) ve eksternal limitan membran (ELM) kaybı
 - Dış nükleer tabaka incilmesi
- RPE yırtığının olmaması

2. Tam olmayan RPE ve dış retina atrofisi (incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy; iORA) (**Şekil 8B**):

- Homojen olmayan hipertransmisyon alanı
- RPE bozulma alanı
- Fotoreseptör dejenerasyonu
- RPE yırtığının olmaması
- cRORA kriterlerine uymaması



Şekil 8. Kliniğimizde takip edilen coğrafik atrofi hastaların spektral-domain optik koherens tomografi görüntülemeleri.

(A) Tam retina pigment epiteli (RPE) ve dış retina atrofisi (complete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy; cRORA) olan hastada, homojen koroidal hipertransmisyon bölgesi, ≥ 250 μm RPE kaybı, elipsoid zon (EZ) ve eksternal limitan membran (ELM) kaybı gözlenmektedir. **(B)** Tam olmayan RPE ve dış retina atrofisi (incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy; iORA) olan hastada kesintili hipertransmisyon alanı, düzensiz ve bozulmuş RPE, kesintili ELM ve EZ kaybı gözlenmektedir.

3. *Tam dış retinal atrofi* (complete outer retinal atrophy; cORA):

- Etkilenmemiş RPE
- ELM, EZ ve IZ'de bozulma
- Dış retinada belirgin incelme
- Aralıklı hipertransmisyon alanları

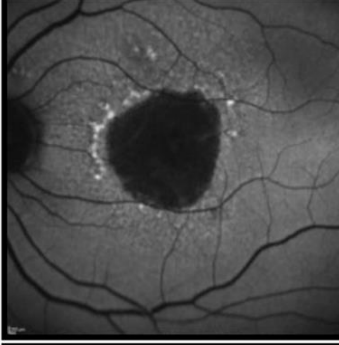
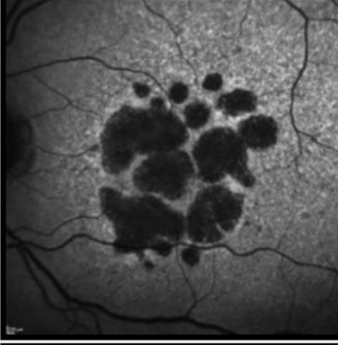
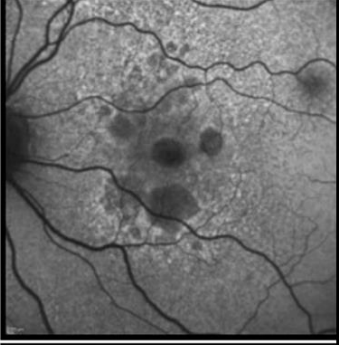
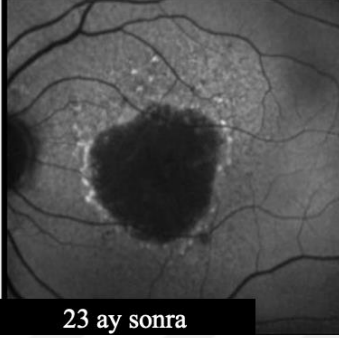
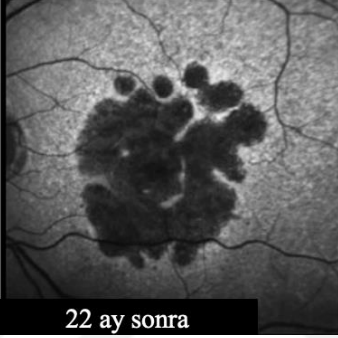
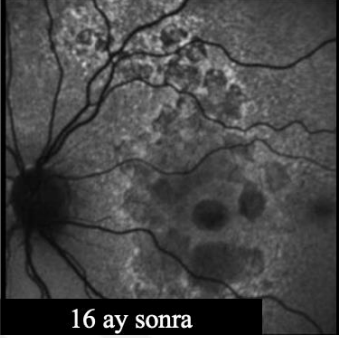
4. *Tam olmayan dış retinal atrofi* (incomplete outer retinal atrophy; iORA)

- Etkilenmemiş RPE
- ELM düzenli, aralıklı EZ bozulma alanları, IZ'de bozulma
- Dış retinada belirgin olmayan incelme
- Hipertransmisyon alanı yok

2.1.5.2.1. Coğrafik atrofinin ilerlemesi

Literatürde bildirilen coğrafik atrofi ilerleme oranları 0,53 ile 2,6 mm²/yıl arasında değişmektedir [95, 96]. Etkilenen gözdeki ve diğer gözdeki lezyon özelliklerinin yanında; genetik, çevresel ve demografik faktörler de ilerlemeyi etkileyebilen faktörlerdendir.

Başlangıç coğrafik atrofi lezyon boyutunun büyük olması, lezyonun çok odaklı ve fovea dışı yerleşimli olması, atrofi çevresindeki FOF paterninin bant ve yaygın tipte olması, atrofi çevresindeki hiperotofloresan alanın genişliği, vitreoretinal traksiyon, RPD ve diğer gözde coğrafik atrofi varlığı ilerlemeyi artıran faktörlerdendir (**Şekil 9**) [83, 91, 97-100].

	Hasta 1 CA büyüme hızı 1 mm ² /yıl	Hasta 2 CA büyüme hızı 2 mm ² /yıl	Hasta 3 CA büyüme hızı 5 mm ² /yıl
	7.3 mm ² büyüklüğünde, tek odaklı lezyon	10.6 mm ² büyüklüğünde, çok odaklı lezyon	4.5 mm ² büyüklüğünde, yaygın paternde, çok odaklı lezyon
Başlangıç			
Takip			
	23 ay sonra	22 ay sonra	16 ay sonra

Şekil 9. Farklı lezyon tipleri ile başvuran üç hastanın başlangıç ve takiplerdeki fundus otofloresans görüntüleri.

Tek odaklı ve foveal yerleşimli olan hasta 1 en düşük büyüme hızı gözlenirken, fovea dışı ve çok odaklı lezyona sahip olan hasta 2 daha hızlı büyüme gözlenmektedir. Yaygın atrofi çevresi otofloresans paterni gösteren ve çok odaklı lezyona sahip olan hasta 3'te ise en hızlı büyüme gözlenmektedir (Fleckenstein ve ark.'dan uyarlanmıştır[83]).

2.1.5.3. Makuler neovaskülarizasyon (MNV)

MNV, koroidal veya retinal dolaşımdan kaynaklanan anormal yeni kan damarlarının Bruch membranını geçerek retina altına veya içerisine ilerlemesi olarak tanımlanmaktadır. OKT temelli yapılan sınıflamaya göre MNV, 3 tipe ayrılmaktadır [101]. Bu MNV tipleri aşağıda verilmiştir:

1. **Tip 1 (Gizli) MNV:** Yaş tip YBMD’de en sık görülen tiptir. Neovaskülarizasyon RPE altındadır. FFA’da granüler paternde kaynağı belli olmayan geç sızıntı olarak gözlenir [102].
2. **Tip 2 (Klasik) MNV:** Neovasküler doku RPE ile nörosensöryel retina arasındadır. FFA’da iyi sınırlı olarak görülen lezyonda erken dönemlerden itibaren artan sızıntı mevcuttur.
3. **Tip 3 MNV (Retinal anjiyomatöz proliferasyon; RAP):** Neovaskülarizasyonun kaynağı retina içindeki derin kapiller pleksustur. Tip 3 MNV’nin klinik seyri daha hızlıdır ve tedaviye daha dirençlidir [103].

2.1.6. Tedavi

Kuru tip YBMD tedavisi için patogeneze yönelik çok sayıda klinik araştırma yürütülmektedir. Oksidatif stres, kompleman sistemi aktivasyonu sonucu gelişen kronik inflamasyon, lipofuksin birikimi gibi patogeneze önemli olduğu düşünülen yolların düzenlenmesi, geliştirilen tedaviler için hedef noktalar olmaktadır.

2.1.6.1. Mikronütrisyon

Makulayı reaktif oksijen radikallerinden koruyan lutein ve zeaksantin keşfi ile antioksidan özelliklere sahip olan vitamin C ve E, karotenoidler, çinko içeren takviyelerin potansiyel terapötik etkileri gündeme gelmiştir. Bu takviyelerle oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasar azaltılarak, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak amaçlanmıştır.

AREDS 1 ve AREDS 2, YBMD ve mikronütrisyon ilişkisini ve etkilerini araştırmayı amaçlayan çok merkezli prospektif çalışmalardır [48, 104]. AREDS başlangıç formülasyonunun (80 mg çinko, 2 mg bakır oksit, 15 mg β -karoten, 400 mg C vitamini ve 400 IU E vitamini) 5 yıllık süreçte orta-ileri evre YBMD hastalarında ilerlemeyi %25 oranında azalttığı gösterilmiştir [48]. AREDS 2 çalışmasında, sigara

içenlerde akciğer kanseri riskini arttırması nedeniyle β -karoten yerine lutein, zeaksantin ve omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri yer almıştır. Çalışmanın birincil analizi, AREDS orijinal formülasyonuna lutein, zeaksantin ve omega 3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin eklenmesinin orta evreden geç evreye ilerleme riskini değiştirmedigini göstermiştir [49]. Çalışmanın ikincil analizlerinde, AREDS 2’de β -karoten olmadan lutein ve zeaksantin alan hastalar AREDS kohortuyla karşılaştırılmıştır. Elde edilen ikinci derece kanıtlar, lutein ve zeaksantin desteğinin YBMD ilerleyişini yavaşlattığını göstermiştir. Daha düşük çinko dozu (25 mg) kullanılmasının ve β -karotenin olmamasının geç evre YBMD’ye ilerleme üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [105].

AREDS çalışmalarında yer alan mikronütrisyonel ajanlar haricinde bir çok oral takviye ajanının YBMD ilerlemesi üzerinde etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Bu takviyelerin klinik olarak kullanımda olanlarından aşağıda kısaca bahsedilecektir.

- **Resveratrol:** Esas olarak üzüm, kırmızı şarap, fıstık gibi besinlerde bulunan, fitoaleksinin (bitkileri çevresel stres faktörlerine karşı koruyan doğal savunma mekanizması) özellik gösteren bir polifenoldür [106]. Anti-inflamatuar, antioksidan ve anti-anjiyogenik özellikleri bulunmaktadır [106]. YBMD’li hastalardan elde edilen RPE hücreleri üzerinde yapılan in vitro çalışmada, resveratrol tedavisinden sonra hücre canlılığının iyileştiği ve reaktif oksijen radikali üretiminin azaldığı gösterilmiştir [107]. Resveratrol, anti-anjiyogenik özelliğini sirtuin-1 üzerinden hipoksi indükleyici faktör 1α ’yı (hypoxia-induced factor 1α ; HIF- 1α) baskılayarak göstermektedir. Bu mekanizma aracılığıyla Vascular Endothelial Growth Factor A (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü A; VEGF-A) salgılanmasını azaltmaktadır [108]. Bir vaka serisinde oral resveratrol tedavisinin, RPE işlevini iyileştirdiği ve koroidal kan akımını arttırdığı gözlenmiştir [109].
- **Astaksantin:** Doğada özellikle karides ve ıstakoz gibi deniz canlılarına kırmızı rengi veren, güçlü antioksidan özelliklere sahip bir karotenoiddir [110]. Astaksantin, lutein, zeaksantin ve β -karoten gibi diğer karotenoidlerden yaklaşık on kat daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [111].

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada karotenoid ve antioksidan takviyesi (4 mg astaksantin, 10 mg lutein, 1 mg zeaksantin ve 180 mg C vitamini) verilen grupta kontrol grubuna kıyasla merkezi retina fonksiyonunda (0°–5°) iyileşme gösterilmiştir [112]. Ayrıca hayvan modelinde yapılan bir çalışmada astaksantin neovaskülarizasyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir [113].

- **Safran:** Antik çağlardan beri bitkisel ilaç, renklendirici ve tatlandırıcı baharat olarak kullanılmaktadır. Krosin, krosetin, pikrokrosin ve safranal gibi bileşenleri antioksidan ve nöroprotektif etkilere sahiptir [114]. Kaspaz aracılı apoptozu inhibe ederek anti-inflamatuar etki göstermektedir [115]. İçeriğindeki krosinin YBMD ilerleyişinde önemli bir faktör olan retina ve koroidal kan akımını iyileştirdiği gösterilmiştir [116]. Klinik çalışmalarda oral safran takviyesinden sonra görme keskinliğinde ve elektrofizyolojik testlerde iyileşme olduğu bildirilmiştir [117-119].
- **Maqui Berry:** Güney Amerika'da, özellikle Şili'de yetişen bir meyvedir. İçeriğinde bulunan antosiyanin sayesinde güçlü antioksidan özellik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda mavi ışığın neden olduğu oksidatif hasara karşı fotoreseptör hücre ölümünü engellediği gösterilmiştir [120, 121].

2.1.6.2. Kompleman inhibitörleri

Kompleman sistemi, YBMD patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Drusenin, inflammatuar ve immünolojik proteinlerden ve C3, C5 ve C5b olmak üzere kompleman sisteminin bileşenlerinden oluştuğu gösterilmiştir [122]. YBMD ile *CFB*, *CFH* ve *C3* gen mutasyonları arasında güçlü bir ilişki vardır [123, 124]. Ayrıca YBMD hastalarında kompleman sistemi aktivasyon ürünlerinin, substrat proteinleri olan C3, C4 ve CFB'nin, CFH ve CFD'nin serum seviyeleri yükselmiştir [125-127]. Tüm bunlar sistemik kompleman sistemi aktivasyonunun YBMD ve coğrafik atrofının başlangıcı ve ilerlemesinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle kompleman sistemi inhibitörleri YBMD'ye ikincil coğrafik atrofi tedavisinde kullanılmaktadır.

Kompleman sistemi inhibitörlerinden olan Pegcetacoplan ve Avacincaptad Pegol yakın zamanda ABD’de coğrafik atrofi tedavisinde intravitreal kullanım için FDA onayı almıştır.

2.1.6.2.1. Pegcetacoplan

C3’e spesifik olarak bağlanan ve üç kompleman sistemi yolağını da (klasik, lektin ve alternatif) inhibe eden pegile edilmiş bir peptittir. Yapılan prospektif, çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada, aylık ve iki ayda bir tedavi alanlar sham tedavi grubuna kıyasla coğrafik atrofi büyüme oranında sırasıyla %29 ve %20 azalma göstermiştir. Ancak gruplar arasında EİDGK’de anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bunun yanı sıra enjeksiyon sonrasında endoftalmi, eksudasyonda artış, inflamasyon ve vaskülit gibi yan etkiler gözlenmiştir [5, 128].

2.1.6.2.2. Avacincaptad pegol

C5’i inhibe eden tek zincirli nükleik asit aptameridir. Yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada 12 aylık takip sonrası, sham tedavi grubu ile karşılaştırıldığında coğrafik atrofi büyüme oranlarında 2 mg doz grubunda %27,3, 4 mg doz grubunda ise %27,8 olmak üzere azalma saptanmıştır [6]. On sekiz aylık takip sonrasında da sham grubuna göre anlamlı olarak daha az coğrafik atrofi büyüme oranları bildirilmiştir [129].

Eculizumab, lampalizumab ve sirolimus gibi diğer kompleman inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda coğrafik atrofili hastalar için anlamlı anatomik ve fonksiyonel kazanç gösterilememiştir [130-133].

2.1.6.3. Görsel siklus modölatörleri

Sitotoksik yan ürünleri azaltmak için fototransdüksiyon enzimlerini hedefleyen tedavilerdir. *Gildeuretinol asetat* (ALK-001), daha az oranda toksik yan ürünler üreterek görsel siklusu bozan modifiye edilmiş bir A vitamini bileşigidir. Coğrafik atrofi üzerindeki etkinliğı devam etmekte olan faz 3 çalışmasında (NCT03845582) değeriendirilmektedir.

Emixustat, retinoid izomerohidrolaz inhibitörü, *fenretinid* ise bir retinol bağlayıcı protein antagonistidir. Bu iki molekül ile yapılan çalışmalarda coğrafik atrofi büyüme hızı üzerinde anlamlı bir etki gösterilmemiştir [134, 135].

2.1.6.4. Gen tedavisi

Gen tedavisi, günümüzde YBMD hastalarında kompleman yolaklarını düzenleyici bir mekanizma olarak araştırılmaktadır. Kompleman sistemi, lipit metabolizması gibi yolaklarda yer alan 100'den fazla lokus YBMD patogeneğinde yer almaktadır. Özellikle kompleman sistemi üzerinde adeno-ilişkili virüs (adeno-associated virus; AAV) vektör tabanlı gen tedavileri umut verici sonuçlar göstermiştir [136].

Tek seferlik intravitreal enjeksiyon olarak uygulanan *HMR59*, RPE hücrelerinin yüzey reseptörlerinde CD59 üretimini artırarak membran atak kompleksinin (MAK) oluşumunu engelleyen AAV vektör tabanlı bir gen tedavisidir. Faz 1 çalışmasından (NCT03144999) elde edilen ilk sonuçlarda coğrafik atrofi boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilmiştir.

GT005, MAK oluşumunu engellemek üzere tasarlanmış AAV vektör tabanlı başka bir gen tedavisi yaklaşımıdır [137]. Subretinal uygulanan bu tedavinin faz 1/2 (FOCUS) ve faz 2 (HORIZON ve EXPLORE) çalışmaları tedavinin güvenlik ve etkinliğini değeriendirmektedir.

2.1.6.5. Hücre bazlı tedaviler

2.1.6.5.1. Palucorcel

İnsan umbilikal kordundan elde edilen hücrelerin in vitro bir preparatıdır. Coğrafi atrof hastalarına subretinal olarak enjekte edildiği bir çalışmada, coğrafi atrof lezyon büyüme hızında ve EİDGK’de anlamlı bir iyileşme olmaksızın uygulama tekniğine bağlı ciddi retina komplikasyonları gözlenmiştir [138].

2.1.6.5.2. Kök hücre tedavisi

Kök hücreler, RPE ve hasarlı fotoreseptörleri yeniden oluşturmak amacıyla coğrafi atrof tedavisinde potansiyel bir tedavi olarak gösterilmiştir [139]. Kök hücre tedavisi olarak, insan embriyonik kök hücreleri (human embryonic stem cell; hESC) ve insan indüklenmiş pluripotent kök hücrelerinden (human induced pluripotent stem cell; hiPSC) farklılaştırılan RPE hücreleri subretinal alana yerleştirilmektedir [140, 141].

hESC’den türetilen RPE hücreleri kullanılan ilk insan çalışması coğrafi atrof ve Stargardt hastalığı tanı hastalarda yürütülmüştür. Çalışmada, immünsüpresyon ve cerrahiye bağlı yan etkiler gözlenirken ektoptik doku proliferasyonu gibi ciddi oküler veya sistemik yan etkiler gözlenmemiştir [142].

RPE hücre transplantasyonunun uygulandığı bir başka çalışmada ileri evre YBMD’li hastalara hESC’den farklılaştırılan hücrelerin polarize tek tabakası subretinal alana yerleştirilmiştir. Tedavi uygulanan bir olguda 17 harf kazanımı gözlenmiştir. Bir yıllık takip sonunda hiçbir olguda görme kaybında artış görülmemiştir [143]. hESC’den türetilen RPE implantının faz 1/2a çalışmasında ise intraoperatif OKT ile coğrafi atrof lezyonuna kök hücrelerin konumlandırılması gerçek zamanlı olarak görselleştirilmiştir [144]. Bu tedavilerin uzun dönem etkinlik ve güvenlik sonuçları araştırılmaya devam edilmektedir.

2.1.6.5.3. Nanosaniye lazer tedavileri

Eşik altı nanosaniye lazer pigmentli dokuları seçici olarak uyararak, retina nöronlarını korur ve termal hasarı en aza indirir. Eşik altı nanosaniye lazer ile yapılan prekliniik bir çalışmada, fotoreseptörlere zarar vermeden drusen yükünün ve Bruch membranı kalınlığının azaltıldığı gösterilmiştir [145, 146]. Ancak orta evre YBMD hastalarıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada eşik altı lazer tedavisinin kontrol grubuna kıyasla geç evre YBMD'ye ilerlemeyi yavaşlatmada etkili olmadığı bulunmuştur [146]. Başlangıçta RPD olmayan hastalarda geç evre YBMD'ye ilerleme oranının kontrol grubuna kıyasla azalma gösterdiği, buna karşın RPD'si olan hastalarda ise geç evre YBMD'ye ilerleme oranının hızlandığı tespit edilmiştir [146].

2.1.6.5.4. Fotobiyomodülasyon

Fotobiyomodülasyonun (FBM) temel prensibi, belirli dalga boylarında ışıklar ile moleküllerin aktive edilerek biyokimyasal reaksiyonlar ve hücresel metabolizmanın düzenlemesine dayanmaktadır. Görünür ışık ile yakın kızılötesi spektrumu (500-1000 nm) arasında seçilmiş dalga boyunda kullanılan ışık ile etki göstermektedir. Işık-doku etkileşimi sonrasında replikasyon, mitokondriyal enerji üretimi, protein ve RNA sentezi artmaktadır. Ayrıca reaktif oksijen molekülleri ve nitrik oksit gibi hücre içi sinyal moleküllerinin üretimi düzenlenmektedir [147]. FBM'nin oksidatif stresi ve inflamasyonu azalttığı, hücre sinyal mekanizmalarını ve gen ifadesini düzenlediği gösterilmiştir [148-150]. Çok merkezli, randomize kontrollü LIGHTSITE III çalışmasında 13 aylık takibin sonunda FBM ile tedavi edilen kuru tip YBMD'li hastalar sham grubu ile karşılaştırılmışlardır. Çalışmada, sham grubundaki gözlerin %9,8'inde yeni coğrafik atrofi gelişimi gözlenirken, FBM ile tedavi edilen gözlerde bu oran %1,1 olarak saptanmış ve FBM grubunda yeni başlangıçlı coğrafik atrofi gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, FBM ile tedavi edilen gözlerde maküler drusen hacminde artış gözlenmezken, sham grubunda zamanla maküler drusen hacminin arttığı gözlenmiştir [151].

2.1.6.6. Nöroprotektif ajanlar

Nöroproteksiyon, fotoreseptör hasarını geciktirmek amacıyla nörotrofik faktörlerin aktivasyonu, apoptozisin önlenmesi, oksidatif stresin azaltılması ve inflamasyonun baskılanması gibi farklı yollar üzerinden etki göstermektedir [152].

2.1.6.6.1. Siliyer nörotrofik faktör (Ciliary neurotrophic factor; CNTF)

CNTF, interlökin-6 ailesine ait bir sitokin olup heterotrimerik bir reseptör kompleksi aracılığıyla işlev göstermektedir [153]. CNTF'nin, RPE ve Müller hücreleri üzerinde koruyucu etkileri gösterilmiştir [154]. Coğrafik atrofi hastalara uygulanan CNTF tedavisi sonrası 12 aylık takipte retina kalınlığında doza bağlı bir artış ve görme keskinliğinde korunma gözlenmiştir [155].

2.1.6.6.2. Brimonidin

Brimonidin, klinik çalışmalarda nöroprotektif etkileri gösterilen, esas olarak glokom tedavisinde kullanılan alfa-2 adrenerjik agonisttir [156, 157]. Işıkla indüklenen coğrafik atrofi hayvan modelinde yapılan bir çalışmada, intravitreal brimonidin implantının RPE ve fotoreseptör hasarını azalttığı gösterilmiştir [158]. İntravitreal brimonidin ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 24 aylık takibin sonunda coğrafik atrofi alanındaki büyüme hızında %10 oranında azalma gözlenmiştir [159].

2.1.6.6.3. Trombositten zengin plazma

TZP, trombositlerin tam kandaki fizyolojik konsantrasyonundan daha yoğun miktarda trombosit içeren ve birçok biyoaktif bileşenlerden oluşan bir kan ürünüdür [160]. Doku onarımı ve iyileşme süreci için gerekli olan proteinler ve diğer faktörler, trombositlerin

içinde bulunan üç tip granül (alfa, delta ve lambda) tarafından salgılanmaktadır. Büyüme faktörlerinin de içinde bulunduğu 300'den fazla çözünür protein alfa granüllerinden salgılanmaktadır [161]. Bu biyoaktif moleküller pıhtılaşma, anjiyogenez, inflamasyon, hücre adezyonu, hücre büyümesi ve konak savunmasında rol oynayan proteinleri içermektedir. Delta granülleri pıhtılaşma sürecini uyarıcı moleküller içerirken, lambda granülleri ise lizozomal enzimleri içermektedir [160].

TZP'nin işlevsel özellikleri esas olarak trombosit aktivasyonundan sonra büyüme faktörlerinin salgılanmasına dayanmaktadır. Bu büyüme faktörleri epitel ve mezenkimal hücreleri uyarak kolajen ve ekstraselüler matriks sentezini arttırmaktadır. TZP içeriğinde, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor; PDGF), transforme edici büyüme faktörü β (transforming growth factor β ; TGF- β), VEGF, epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor; EGF), insülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor; IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor; FGF) gibi birçok biyoaktif molekül bulunmaktadır (**Tablo 3**) [162].

Tablo 3. Trombosit alfa granül içeriği.

Protein	Örnek
Adezyon proteinleri	Von Willebrand faktör, fibrinojen, trombospondin-1, trombospondin-2, laminin-8
Büyüme faktörleri	EGF, IGF-1, HGF, TGF- β , PDGF, VEGF, FGF
Kemokinler	MIP-1, MIP-2, İnterlökin-8, PF-4
Pıhtılaşma faktörleri ve inhibitörleri	Faktör V, faktör IX, antitrombin, faktör S, doku faktör yol inhibitörü
Membran proteinleri	Glikoprotein Iba-IX-V, Glikoprotein VI, p-selektin
İmmün sistem mediatörleri	C3, C4, CFH, CFD, IgG

CF, complement factor (kompleman faktör); *EGF*, epidermal growth factor (epidermal büyüme faktörü); *FGF*, fibroblast growth factor (fibroblast büyüme faktörü); *HGF*, hepatocyte growth factor (hepatosit büyüme faktörü); *IGF*, insulin-like growth factor (insülin benzeri büyüme faktörü); *MIP*, macrophage inflammatory protein (makrofaj inflamatuvar protein); *PF*, platelet-derived growth factor (platelet faktör); *PDGF*, platelet-derived growth factor (trombosit kaynaklı büyüme faktörü); *TGF- β* , transforming growth factor β (transforme edici büyüme faktörü); *VEGF*, vascular endothelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü).

TZP, otolog olmayan biyolojiklere kıyasla sistemik yan etkisi olmayan bir tedavi yöntemidir [163]. Bu güvenlik profili nedeniyle günümüzde ortopedi, dental cerrahi ve dermatoloji gibi birçok klinik alanda kullanılmaktadır [164-166]. Oftalmoloji alanında ise oküler yüzey patolojilerinde, makula deliğinde ve retinitis pigmentosa gibi dejeneratif retina hastalıklarında kullanılabilmektedir [10-12].

Oksidatif stres ve inflamasyon YBMD patogenezindeki önemli mekanizmalardır. Retinal hücreler, yüksek oksijen metabolizması, sürekli ışık maruziyeti ve yüksek konsantrasyonlarda çoklu doymamış yağ asitleri nedeniyle sürekli olarak reaktif oksijen radikallerine maruz kalmaktadır [54]. Ayrıca RPE'deki mitokondrilerin enerji metabolizmasının bozulması da oksidatif stresi artırıp retinal hasarı şiddetlendirmektedir. Anitua ve ark., yaptıkları bir çalışmada büyüme faktörlerinden zengin plazma ürünlerinin RPE hücre kültürü üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışmada büyüme faktörlerinden zengin plazma ürünleri uygulanan grupta mitokondriyal aktivitenin ve hücre canlılığının arttığı gözlenirken reaktif oksijen radikallerinin azaldığı gözlenmiştir [167]. Ciavarella ve ark. ise kordon kanından elde

edilen TZP'nin Müller hücre fonksiyonlarını düzenleyerek, gliozisi ve inflamasyonu azalttığını göstermişlerdir [17]. YBMD hayvan modelinde yapılan bir başka çalışmada, kordon kanından elde edilen TZP'nin, içeriğindeki nörotrofik faktörler sayesinde retinal nörodejeneratif süreçleri yavaşlatıp, retinal fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir [18].

TZP preparatlarında önemli biyolojik farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar klinik çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Bu sebeplerden dolayı çeşitli TZP sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Magalon ve ark.'ın geliştirdiği DEPA (*Dose, Efficiency, Purity, Activation process*) sınıflandırmasında, verilen trombosit dozu, yapılan işlemin verimliliği, elde edilen TZP preparatının saflığı ve aktivasyon yöntemi değerlendirilmektedir. Bu parametreler "ABCD" puanlama sistemi ile değerlendirilmektedir (**Tablo 4**) [168].

Tablo 4. DEPA (dose, efficiency, purity, activation process) sınıflandırması.

DOZ Trombosit dozu (milyar)			VERİM Trombosit kurtarma (%)			SAFLIK Trombosit oranı (%)		
A	>5	Çok yüksek doz	A	>90	Yüksek	A	>90	Çok saf
B	3-5	Yüksek doz	B	70-90	Orta	B	70-90	Saf
C	1-3	Orta doz	C	30-70	Düşük	C	30-70	Heterojen
D	<1	Düşük doz	D	<30	Çok düşük	D	<30	Tam kan

2.1.7. YBMD hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Coğrafi atrofili hastalarda azalmış merkezi görme keskinliği, renkli görmede bozulma, kontrast duyarlılığında azalma ve metamorfopsi gibi bulgular gözlenmektedir. Merkezi görme; yüzleri tanıma, okuma, araba kullanma ve dikiş dikme gibi günlük işlevleri gerçekleştirebilmek için gereklidir [169]. Genellikle periferik görme korunsa da merkezi görmenin bozulması, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede yeterliliği bozabilir ve insanların bağımsız bir yaşam sürmesini zorlaştırabilir [169].

YBMD'nin kanser, iskemik kalp hastalığı ve felç gibi sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir şekilde yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır [170]. YBMD'li hastalarda günlük yaşam aktivitelerinin fonksiyonel engelliliğe bağlı olarak daha riskli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca görme kaybı ile düşme ve yaralanma arasında da ilişki gösterilmiştir [171, 172]. Yüz yirmi üç çalışmayı içeren bir sistematik derleme, YBMD'nin hareketlilik, yüz tanıma, bilgisayar kullanımı, yemek hazırlama, alışveriş, televizyon izleme, okuma, araba kullanma ve kişisel bakım gibi aktiviteleri olumsuz etkilediği bildirmiştir [173].

Yaşam kalitesinin ölçülmesi sağlık biliminde giderek daha önemli bir hale gelmektedir. Bu nedenle, yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan bazı anketler klinik uygulamalara dahil edilmektedir [169]. YBMD çalışmalarında kullanılan anketler, hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak ve değerlendirmek için önemli veriler sağlamaktadır. Elde edilen sonuçlar tedavi planlarını oluştururken ve tedavi yanıtını değerlendirirken göz önüne alınmalıdır. Literatür incelendiğinde kuru tip YBMD hastalarını değerlendirmek için en sık kullanılan anketin National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Ölçeği-25; NEI VFQ-25) olduğu görülmektedir [174].

2.1.8. Kuru tip YBMD hastalarında okuma performansının değerlendirilmesi

Coğrafik atrofi foveayı etkilemediği takdirde hastanın merkezi EİDGK'sinde belirgin bir değişim gözlenmemektedir. Ancak EİDGK bozulmadan önce görme işlevi ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneği önemli ölçüde etkilenebilmektedir [87]. Bu noktada okuma performansı parametreleri EİDGK değişmediğinde bile hastanın algıladığı günlük yaşamdaki görme bozukluğunu yansıtabilir [87].

Okuma performansının değerlendirilmesinde, Bailey-Lovie Kelime Okuma Kartı, Minnesota Az Görme Okuma Testi (Minnesota Low Vision Reading Test; MNREAD) Kartları, Skread Kartları ve RADNER Okuma Kartları gibi çeşitli metin temelli okuma kartları kullanılabilir [175].

MNREAD testi az gören ve normal görme düzeyine sahip bireylerde okuma parametrelerini değerlendirmek için kullanılan metin tabanlı bir testtir [176]. MNREAD testinin Türkçe sürümünün geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi İdil ve ark. tarafından yapılmıştır [177]. MNREAD testinin basılı formunda en küçük baskı boyutu -0.5 logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution; minimum çözünürlük açısının logaritması) ve en büyük baskı boyutu 1.3 logMAR'a karşılık gelen farklı baskı boyutlarında toplamda 19 cümle mevcuttur (**Şekil 10**). Tablet formunda ise çözünürlük ve ekran boyutu nedeniyle -0.1 logMAR ve 1.2 logMAR'a karşılık gelen baskı boyutlarında toplamda 14 cümle bulunmaktadır.



Şekil 10. MNREAD okuma testinin basılı formu (A) ve tablet uygulama formu (B).

MNREAD okuma kartları ile 4 parametre değerlendirilebilmektedir:

1. **Okuma keskinliği (logMAR):** Önemli bir hata yapılmaksızın okunabilen en küçük baskı boyutudur.
2. **Kritik baskı boyutu (logMAR):** Maksimum okuma hızı ile okunabilen en küçük baskı boyutudur.
3. **Maksimum okuma hızı:** Baskı boyutundan bağımsız dakikada okunabilen maksimum kelime sayısıdır ve kelime/dakika (words per minute, wpm) şeklinde ifade edilir.
4. **Okuma kolaylık indeksi:** Yaygın olarak karşılaşılan çeşitli baskı boyutlarındaki metne görsel erişilebilirliği gösteren diğer parametrelere göre daha yeni tanımlanan bir parametredir [178]. MNREAD kartlarının ilk on cümlesinden elde edilen ortalama okuma hızının 200'e bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Normal genç yetişkin bir bireyin okuma hızı dakikada 200 kelimeye karşılık gelir; bu

nedenle normal okuma kolaylık indeksi değeri 1 olarak kabul edilir. Sıfır değeri, erişilebilir baskı olmadığını; 1 değeri ise ortalama normal erişilebilirliğin sağlandığı anlamına gelmektedir [178].

2.1.9. Kuru tip YBMD ve yapay zeka

Retina görüntülemelerinden elde edilen büyük veriler sayesinde yapay zekanın oftalmoloji alanındaki uygulamaları hızla gelişmektedir. Dünya çapında yaklaşık 200 milyon insanı etkileyen ciddi görme kaybının önde gelen nedenlerinden biri olan YBMD’de de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir [1]. Yapay zeka, biyobelirteçlerin güvenilir bir şekilde lokalize edilmesi ve niceliksel olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Tarihsel olarak, kolay erişilebilirliği nedeniyle başlangıçta coğrafik atrofi lezyonlarının tespiti ve ilerlemesinin takibi için renkli fundus fotoğrafları kullanılmıştır. Yapay zeka ile yapılan birçok çalışma renkli fundus fotoğrafında coğrafik atrofi segmentasyonu için derin öğrenme yaklaşımlarının faydasını göstermiştir [179, 180]. Fakat düşük kontrast ve fundus pigmentasyonundaki değişkenlik gibi sebeplerden dolayı coğrafik atrofi lezyon boyutlarının yorumlanması zor olabilmektedir [180].

Coğrafik atrofi lezyon sınırlarının daha net bir şekilde belirlenebilmesi, retinadaki içsel floroforlara dayanan FOF görüntüleme ile mümkündür. Coğrafik atrofi lezyonları RPE dejenerasyonu ile ilişkili olduğundan lezyonlar hipootofloresan alanlar olarak görülmektedir. Heidelberg Engineering tarafından geliştirilen RegionFinder yazılımı, cihazı kullanan tüm kliniklerin kullanımına açık yarı otomatik bir segmentasyon yöntemi sağlamaktadır [181, 182]. Ancak bu yazılım manuel düzeltme gerektirdiğinden öznel hatalara ve gözlemciler arası değişkenliğe yatkındır.

OKT ile retinanın 3-boyutlu kesitsel görüntüsü elde edilerek nörosensoryel katmanlar düzeyindeki değişikliklere ilişkin bilgi sağlanmaktadır. OKT’de RPE tabakasındaki hasar sonuncu koroidde hipertransmisyon oluşur. OKT’de manuel segmentasyon oldukça zaman alıcıdır ve gözlemciler arası değişkenlik

görünebilmektedir. Bu zorluklar otomatik segmentasyon yöntemleri ile azaltılabilir. Özellikle elipsoid zon ve RPE kaybını tanımlamak için segmentasyon araçlarının kullanımı önemlidir [183]. OKT için birçok segmentasyon yaklaşımı geliştirilmiştir [184-186].

Yapay zekanın coğrafik atrofinin gerçek yaşamdaki yönetiminde uygulanması, yakın zamanda Avrupa’da onaylanan ve ABD’de araştırma amaçlı kullanımı için izin verilen ilk MDR (Medical Device Regulation; Tıbbi Cihaz Yönetmeliği) sertifikalı GA Monitör (RetInSight; Viyana, Avusturya) ile önemli bir ilerleme kaydetmiştir. Bu yazılım, OKT kesitlerinde RPE ve fotoreseptör dejenerasyonunu tam otomatik bir prosedürle nicelleştiren bileşik bir algorithmadan oluşmaktadır. Yazılım, yüksek riskli hastaların tanımlanması ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi için kullanılabilecek sayısal veriler ve topografik haritalar içeren bir rapor sunmaktadır (**Şekil 11**). Algoritma, geniş veri setleri üzerinde klinik olarak doğrulanmış olup, Heidelberg Engineering Spectralis® AppWay aracılığıyla OKT görüntülerinin yüklenmesi yoluyla oftalmologların global çapta erişimine sunulmuştur [183, 187, 188]. Yazılım Heidelberg Spectralis® cihazının HEYEX 2.6 sürümünde kullanılmaktadır.



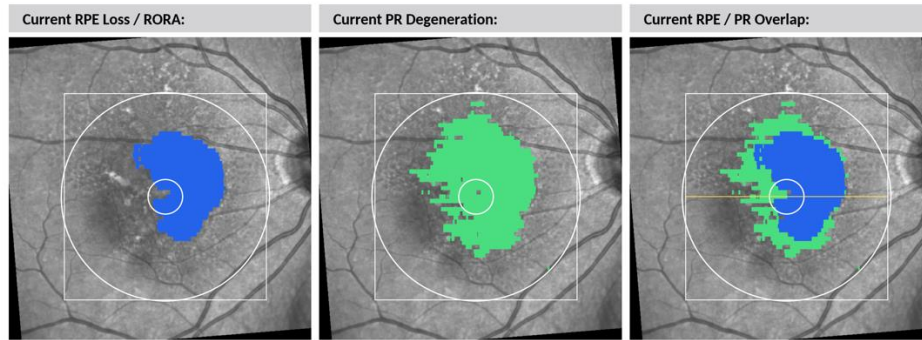
GA Monitor Report (OD)

Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration

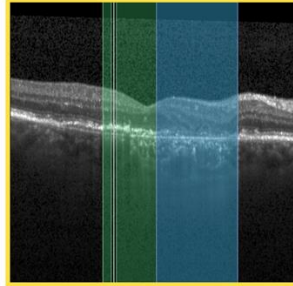


Heidelberg Engineering/Spectralis	Previous Report	Current Report
Visit	2022-01-01	2022-03-01
Scan Pattern	5.8mm x 5.8mm, 49 B-scans, distance: 121 µm	5.8mm x 5.8mm, 49 B-scans, distance: 121 µm

Lesion Type	Integrity Loss Area in mm ²			
	1mm (ETDRS)		6mm (ETDRS)	
	Previous Report	Current Report	Previous Report	Current Report
RPE Retinal pigment epithelium loss	0.4	0.6 ↑ 50%	4.5	5.3 ↑ 18%
PR Photoreceptor degeneration	0.8	0.8 → 0%	8.9	8.9 → 0%



Section View: B-scan 25/49 with Segmentation



(01)09180000560078
(8012)HEGM-1.1.0
www.retinsight.com



RetinSight GmbH
Elisabethstr. 13/1/13
1010 Vienna, Austria

Job ID: b048e46c
Time: 2023-11-07 12:44 UTC
Confidential. All rights reserved

Şekil 11. GA Monitör rapor çıktısı.

Bu rapor retina pigment epiteli ve fotorseptör kaybı alanlarının milimetre kare olarak ölçümünü ve bu ölçümlere karşılık gelen renklendirilmiş görüntülerini göstermektedir.

AI, artificial intelligence (yapay zeka); ETDRS, early treatment diabetic retinopathy study (erken tedavi diyabetik retinopati çalışması); GA, geographic atrophy (coğrafik atrofi); OD, oculus dexter (sağ göz); PR, photoreceptor (fotorseptör); RORA, retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy (retina pigment epiteli ve dış retinal atrofi); RPE, retina pigment epiteli

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 27.06.2024 tarihinde 09.2024.656 protokol kodu ile onaylanmıştır (**Ek 1**). Çalışma Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya alınan tüm bireylere çalışma konusunda bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onam formu çalışma katılımcılarından yazılı olarak alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve çalışma protokolünde belirtilen kriterlere uygun olan 14 kuru tip YBMD tanılı hastanın 28 gözü dahil edilmiştir. Hastaların iyi gören gözlerine subtenon otolog TZP enjeksiyonu uygulanırken, diğer gözleri kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

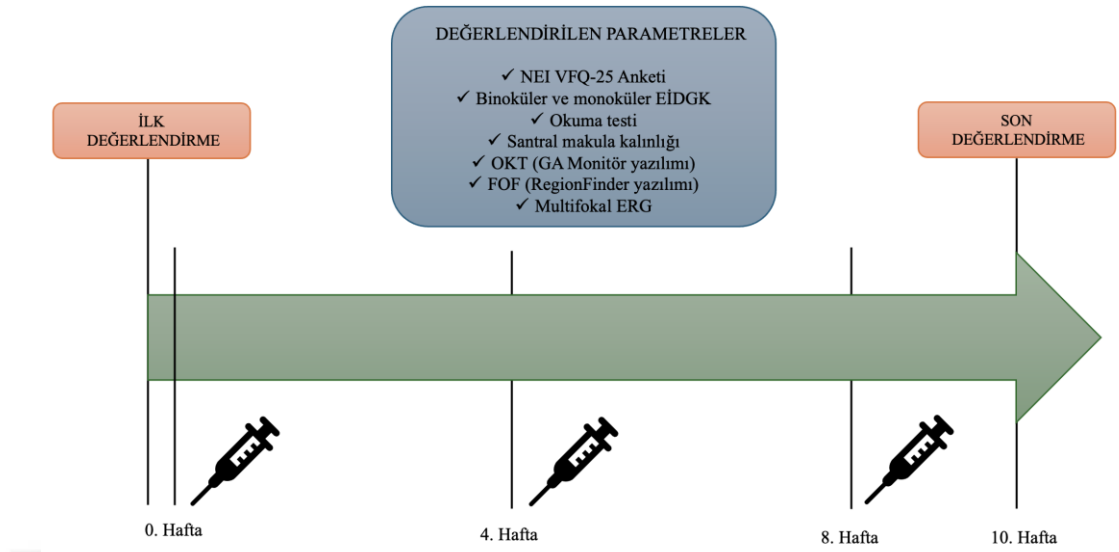
- Altmış yaş ve üzeri olmak
- Her iki gözde ileri evre kuru tip YBMD tanısının (coğrafik atrofinin) olması
- Görüntüleme yöntemlerini engelleyecek ortam opasitesinin olmaması
- Katarakt cerrahisi (en az 1 yıl önce geçirmiş olması koşuluyla) hariç oküler cerrahi geçirilmemiş olması
- Subtenon otolog TZP enjeksiyonu tedavisini kabul etmesi ve tüm kontrollere gelmeye gönüllü olması

3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Altmış yaş altında olmak
- İnflamatuvar veya enfeksiyöz oküler hastalığın olması
- Kuru tip YBMD harici retinal ya da maküler herhangi bir oküler hastalığın olması
- Görme keskinliğinin ifade edilememesi
- MNV varlığı

3.2. Çalışma Protokolü ve Kullanılan Değerlendirme Yöntemleri

Prospektif ve tek merkezden yürütülen bu çalışmada hastaların daha iyi EİDGK'ye sahip olan gözlerine 4 hafta ara ile 3 kez subtenon otolog TZP enjeksiyonu uygulandı. Hastaların TZP uygulanmayan diğer gözleri ise kontrol grubu olarak alındı. Hastaların iki gözü de TZP enjeksiyonu uygulanmadan önce ve 3. enjeksiyondan 2 hafta sonra değerlendirildi. Çalışmanın akış şeması, değerlendirilen parametreler ve TZP uygulama zamanları **Şekil 12**'de verilmiştir.



Şekil 12. Çalışmanın zaman çizelgesinin şematik gösterimi.

EİDGK, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; *ERG*, elektoretinografi; *FOF*, fundus otofloresans; *NEI VFQ-25*, National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Ölçeği-25); *OKT*, optik koherens tomografi

Hastalar kliniğimize başvurduğu gün sırası ile aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir:

- NEI VFQ-25 Anketi uygulanması
- Binoküler ve monoküler EİDGK değerlendirmesi
- Yakın refraksiyonu düzeltildikten sonra MNREAD'in tablet uygulaması üzerinden okuma performanslarının değerlendirilmesi
- Biyomikroskopik muayene ve dilate fundus muayenesi
- OKT tetkiki
- FOF tetkiki
- mfERG tetkiki

3.2.1. NEI VFQ-25 anketi uygulanması

Çalışmada, Toprak ve ark. tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan NEI VFQ-25 yaşam kalitesi anketi kullanıldı [189] (**Ek 2**). Hastalar TZP enjeksiyonu öncesi ve 3. enjeksiyondan 2 hafta sonra olmak üzere toplamda iki kez değerlendirildi. Anket, aynı görüşmeci tarafından (NZT) sözel olarak soruların sorulması şeklinde yapıldı.

Anket, 25 maddelik ana sorulardan ve 13 maddelik seçmeli ilave sorulardan oluşmaktadır. Bu ankette, genel sağlık, genel görme, göz ağrısı, uzak ve yakın aktiviteler, periferik görme, ruhsal sağlık, bağımlılık, sosyal fonksiyonlar, renkli görme, rol güçlüğü ve araba sürme olmak üzere toplamda 12 alt ölçek bulunmaktadır (**Tablo 5**). Çalışmamıza katılan hastalardan yalnızca iki kişi araba kullandığı için anketteki araba kullanma alt ölçeğindeki sorular değerlendirilmeye alınmadı.

Anketin puanlama kılavuzuna göre her soru için alınan cevabın numarası, karşılık gelen değer ile eşleştirilerek her soruya 0-100 arasında puan verildi. “Görmem dışındaki nedenlerden dolayı yapamıyorum” cevabının alındığı sorular *etkisiz* olarak değerlendirildi. Sonrasında ise tüm ölçeklerdeki soruların aritmetik ortalaması alındı. Anketin genel puan hesaplaması ise genel sağlık puanı ölçeği dahil edilmeden diğer soruların puanlarının ortalaması alınarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında genel puan ve alt ölçek puanlarındaki değişiklikler hesaplanarak analiz edildi.

Tablo 5. NEI VFQ-25 Anketinin alt ölçekleri ve bu ölçekleri değerlendiren sorular.

Alt Ölçekler	Alt Ölçeği Değerlendiren Soru Sayısı	Alt Ölçeği Değerlendiren Soruların Numaraları
Genel Sağlık	2	1, A-1
Genel Görme	2	2, A-2
Göz Ağrısı	2	4, 19
Yakın Aktiviteler	6	5, 6, 7, A-3, A-4, A-5
Uzak Aktiviteler	6	8, 9, 14, A-6, A-7, A-8
Ruhsal Sağlık	5	3, 21, 22, 25, A-12
Sosyal Fonksiyon	3	11, 13, A-9
Rol Güçlüğü	4	17, 18, A-11a, A-11b
Bağımlılık	4	20, 23, 24, A-13
Periferik Görme	1	10
Renkli Görme	1	12

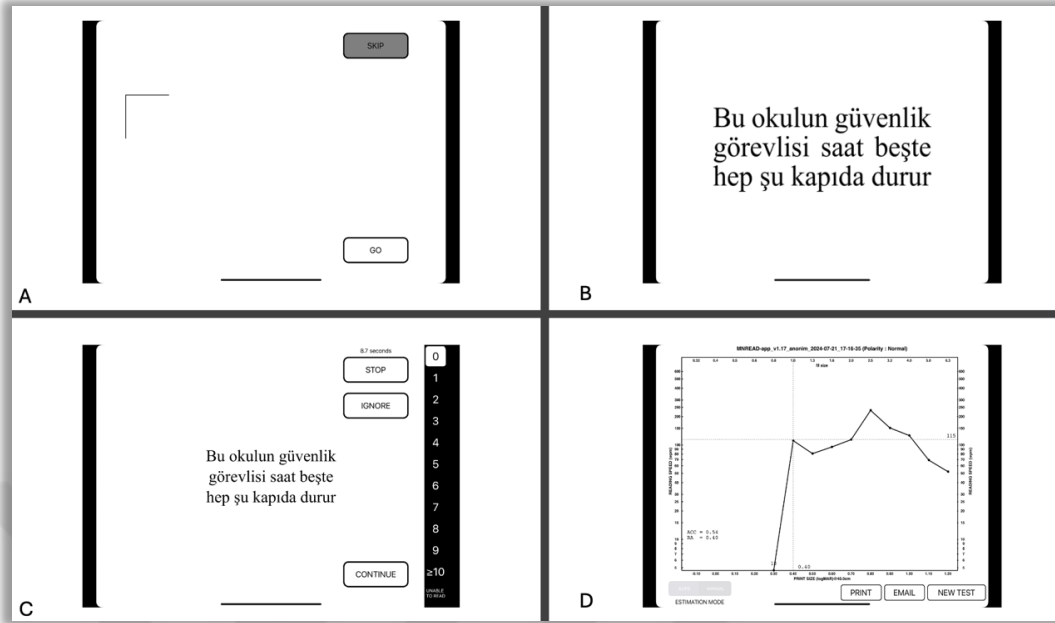
NEI VFQ-25, National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Ölçeği-25)

3.2.2. Oftalmolojik muayene

Hastaların refraksiyon ölçümleri otorefraktometre (Tonoref 3, Nidek, Japonya) ile yapıldı. Altı metreden binoküler ve monoküler olacak şekilde Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK, istatistiksel analiz için logMAR değerlerine çevirildi. Her muayenede hastaların EİDGK'leri aynı odada ve aynı ışık varlığında tek kişi tarafından yapıldı (NZT). Biyomikroskopik muayenede katarakt varlığı veya intraoküler lens varlığı kaydedildi. Goldman aplanasyon tonometrisiyle ölçülmüş göz içi basınç değerleri kaydedildi. Tropikamid %1 (Tropamid Forte, Bilim, Türkiye) ve fenilefrin %2,5 (Mydfrin, Alcon, ABD) ile pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra yapılan ayrıntılı fundus muayenesinde drusen varlığı, RPE değişiklikleri ve coğrafik atrofi varlığı değerlendirilerek kaydedildi.

3.2.3. Okuma performansı değerlendirmesi

Hastaların okuma performansları, yakın refraktif düzeltme yapıldıktan sonra binoküler olarak MNREAD tablet uygulamasının (iPad App ©2017) Türkçe versiyonu ile değerlendirildi. Test uygulaması, hastaya 40 cm uzaklıktaki mesafeden Retina ekranlı bir iPad (MM9C3TU/A, iPad Air, 64 GB, 10.8 inç, 5. nesil, 264 piksel/inç veya 104 piksel/cm çözünürlük, LED, arkadan aydınlatmalı) ile yapıldı. Test tüm hastalar için beyaz zemin üzerine siyah polarite ile yapıldı. Odanın tavan aydınlatması açık tutularak tabletin ekran parlaklığı 200 cd/m² aydınlatmaya ayarlandı. Testi uygulatan (NZE) kişinin ekrana dokunması ile zamanlayıcı başlatıldı ve hastalara cümle belirldiğinde yüksek sesle, hızlı ve doğru bir şekilde okumaya başlamaları söylendi. Okuma tamamlandıktan sonra testi uygulatan kişi ekrana ikinci kez dokunup uygulamanın sonlanması sağladı ve uygulama okuma süresini kaydetti. Her cümle okunduktan sonra, uygulatan kişi tarafından hatalı okunan kelime sayısının girildiğı bir ekran görüntüldendi. Test, hastanın hiçbir kelimeyi okuyamayacağı kadar küçük baskı boyutuna ulaştığında durduruldu. Test sonunda uygulama, okuma keskinliği (logMAR), kritik baskı boyutu (logMAR), maksimum okuma hızı (wpm) ve okuma kolaylık indeksi değişkenlerini ve bunlara karşılık gelen eğriyi otomatik olarak hesapladı (**Şekil 13**). Hesaplanan okuma testi parametreleri tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında değerlendirilerek analiz edildi.



Şekil 13. MNREAD’in tablet uygulaması.

(A) Her cümleden önce görüntülenen hazırlık ekranı. (B) Ekran dokunulduktan sonra ekranın ortasında görüntülenen ilk cümle. (C) Hasta okumayı bitirdiğinde ekrana dokunulduktan sonra hata sayısının girildiği ekran. (D) Uygulama veri grafiğini ve parametre tahminlerini görüntüler.

MNREAD, Minnesota Low Vision Reading Test (*Minnesota Az Görme Okuma Testi*)

3.2.4. Santral makula kalınlığının hesaplanması

Spektral domain OKT (Spectralis®, Heidelberg Eng., Almanya) cihazı ile çekilen görüntülerden fovea merkezli retinal alandaki, iç limitan membrandan RPE’nin dış yüzeyine kadar olan santral makula kalınlıkları (SMK, μm) ölçüldü. Cihazın takip sistemi sayesinde sonraki çekimde aynı makula bölgesinden kesit alındı. Başlangıç ve 10 hafta sonundaki SMK değerleri ve değişimleri gruplar arasında karşılaştırılarak analiz edildi.

3.2.5. Coğrafi atrofi lezyon boyutu ve fotoreseptör kaybı alanı

Çalışmamızda coğrafi atrofi lezyon boyutu iki farklı yöntem ile değerlendirildi. GA Monitör’de RPE kaybının yanı sıra fotoreseptör kaybı alanları da analiz edildi. RegionFinder yazılımı ile ise yalnızca RPE kaybı alanları değerlendirildi. RPE kaybı ve fotoreseptör kaybı büyüme hızları analiz edilirken karekök dönüşümü formülü uygulandı. Lezyon büyüme hızları şu şekilde hesaplandı: $([\sqrt{\text{Son lezyon boyutu}} - \sqrt{\text{İlk lezyon boyutu}}] / \text{Takip süresi (gün)}] * 365$

3.2.5.1. Optik koherens tomografi

Hastaların OKT çekimleri, spektral domain OKT (Spectralis®, Heidelberg Eng., Almanya) cihazı tarama paterni 20° x 20° olacak şekilde toplamda 49 adet fovea merkezli, yatay kesitler alınarak yapıldı. Yapay zeka tabanlı “*RetInSight GA Monitor for Geographic Atrophy (GA)*” yazılımı ile çekilen OKT görüntülerinde 6 mm ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması) alanındaki RPE kaybı ve fotoreseptör dejenerasyon bölgeleri mm² cinsinden hesaplandı (**Şekil 14**). On hafta sonunda tedavi uygulanan gözler ile kontrol gözler arasında RPE kaybı ve fotoreseptör kaybı büyüme hızlarının karşılaştırılması yapıldı.

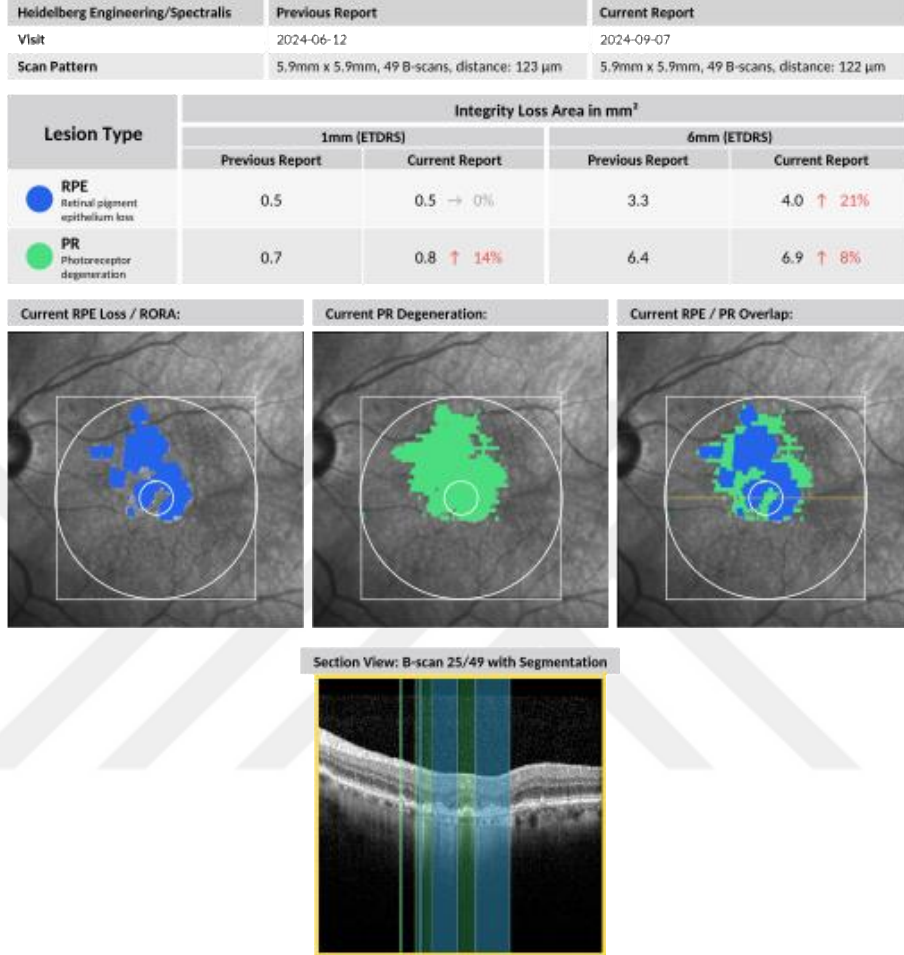


GA Monitor Report (OS) - DEMO

Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration



RETINSIGHT
AI TO EYE



Şekil 14. GA Monitör ile fotoreseptör dejenerasyonu ve retina pigment epiteli kaybı ilerleme analizi.

AI, artificial intelligence (yapay zeka); *ETDRS*, early treatment diabetic retinopathy study (erken tedavi diyabetik retinopati çalışması); *GA*, geographic atrophy (coğrafik atrofi); *OS*, oculus sinister (sol göz); *PR*, photoreceptor (fotoreseptör); *RORA*, retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy (retina pigment epiteli ve dış retinal atrofi); *RPE*, retina pigment epiteli

3.2.5.2. Fundus otofloresans

Pupil dilatasyonunu takiben hastalara tarama alanı 30° x 30° olacak şekilde fovea merkezli FOF görüntülemesi (λ uyarılması, 488 nm; λ emisyonu, 500–700 nm; 100

ART) uygulandı. Lezyon yerleşimi foveal veya fovea dışı olarak, lezyon tipi tek odaklı veya çok odaklı olarak değerlendirildi. Lezyon çevresi hiperotofloresans paternleri yok, fokal, yama, bant veya yaygın olarak sınıflanarak not edildi. Coğrafik atrofi lezyon boyutu, literatürde daha önce tanımlanmış olan “*RegionFinder*” (Spectralis®, Heidelberg Eng., Almanya) yazılımı kullanılarak yarı otomatik olarak hesaplandı [181, 190].

Başlangıç FOF görüntüsü üzerinden RegionFinder yazılımı açılarak takip görüntülerinin başlangıç görüntüsüne göre otomatik olarak hizalanması sağlandı. Ardından coğrafik atrofi bölgesinin merkezinde bir alan tanımlandı. Seçilen bu alanın boyutu manuel olarak arttırılarak lezyon boyutunun tanımlanması sağlandı. Atrofik alanlarla benzer kontrast gösteren retina damarlarının lezyon sınırından ayrımını yapabilmek için çizgi, daire, kontür veya serbest el kısıtlamaları kullanıldı (**Şekil 15**). Atrofik alanlar ve kısıtlamalar başlangıç FOF görüntüsünde tanımlandıktan sonra takipte çekilen bir sonraki görüntüye kopyalanarak ince düzeltme ayarlamaları yapıldı. Coğrafik atrofi alanları mm² cinsinden kaydedildi. On hafta sonunda hastaların tedavi uygulanan gözleri ile kontrol grubu olan gözleri arasındaki lezyon büyüme hızları karşılaştırıldı.

Derecelendiriciler arası uyumu değerlendirmek amacıyla tüm FOF görüntüleri iki farklı kişi tarafından değerlendirildi (NZT ve TA). Derecelendiriciler arası uyum “intra-class correlation coefficient (ICC)” modeli kullanılarak analiz edildi. ICC değerlerinin 0.7 ile 0.8 arasında olması *kabul edilebilir*; 0.8 ile 0.9 arasında olması *iyi*; 0.9 üzerinde olması *mükemmel uyum* olarak değerlendirildi. Çalışma analizi için iki derecelendiricinin ölçümlerinin aritmetik ortalaması alındı.



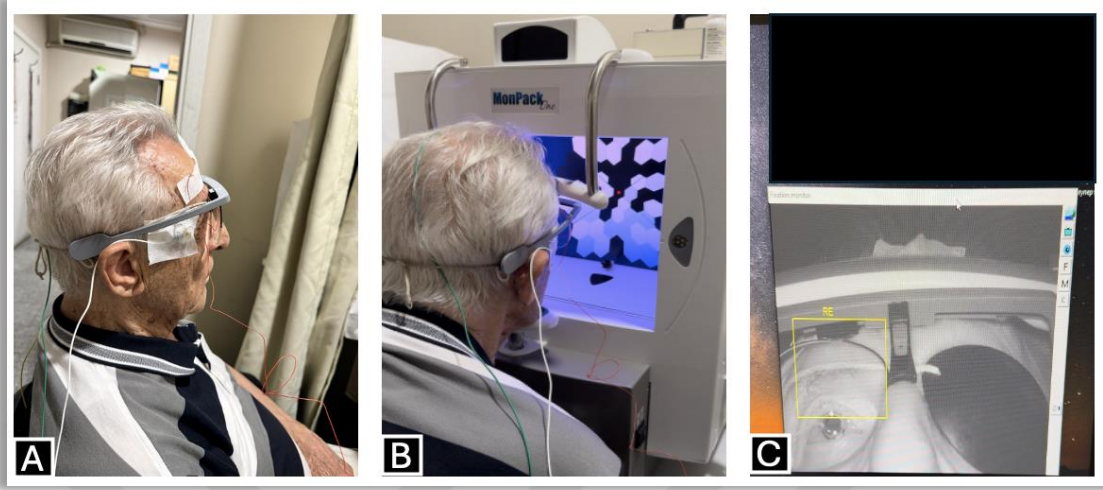
Şekil 15. Coğrafik atrofi alanının *RegionFinder* yazılımı ile yarı otomatik olarak hesaplanması.

Mavi alan seçilen coğrafik atrofi alanını göstermektedir. Kırmızı çizgiler ise coğrafik atrofi alanını retina damarlarından ayırmak için kullanılan kısıtlama çizgileridir.

3.2.6. Multifokal elektroretinografi

Hastaların mfERG (Metrovision, MonPack One, Fransa) çekimlerinden önce pupil dilatasyonları sağlandı. Topikal anestezi uygulandıktan sonra aktif ERG jet kontakt lens elektrotlar korneaya, toprak ve referans elektrotlar ise alına ve dış kantus hizasında cilde yerleştirilerek yapışkan bant ile tespit edildi (**Şekil 16A**). Hastanın yakın refraksiyonu düzeltildikten sonra kafası, çenelik ve alınlıkla monitör ekranına sabitlendi. Hastanın monitörün merkezindeki kırmızı renkli artı işaretine sabit bir şekilde bakması sağlandı (**Şekil 16B**). Çekim sırasında hastanın fiksasyonu izleme monitöründen takip edildi (**Şekil 16C**). Stimülatörde 61 petekli desenden rastgele yanıp sönen 17 Hz frekanslarda uyaranlar oluşturuldu. Sekiz döngülü ölçümün

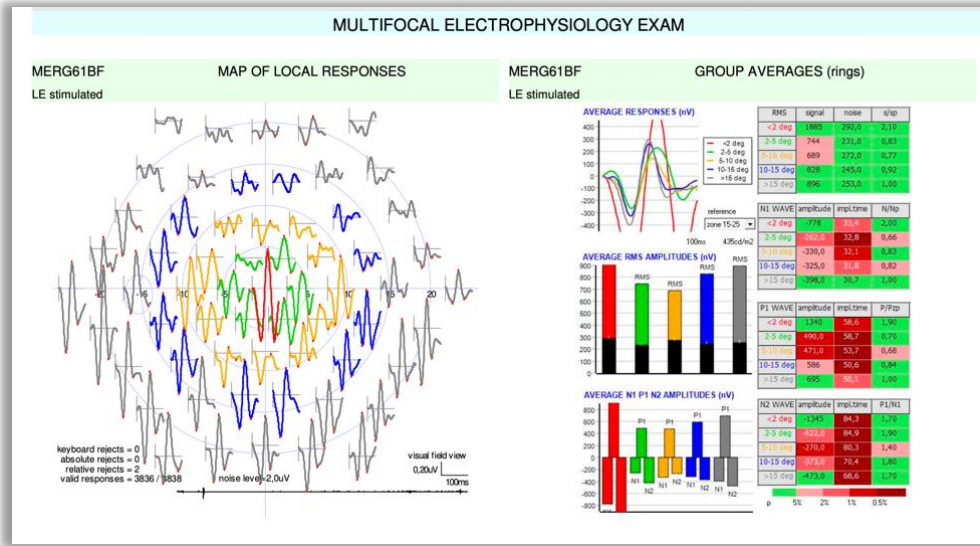
ortalaması alınarak santral dalga foveayı temsil edecek şekilde retinanın birçok noktasının ERG cevabı elde edildi.



Şekil 16. Multifokal elektroretinografi çekimi.

- (A)** Kullanılan elektrotların yerleşimi ve yakın refraksiyonunun düzeltilmesi. **(B)** Hastanın kafasının sabitlenerek kırmızı noktaya bakmasının sağlanması. **(C)** Hastanın fiksasyonunun izleme monitöründen takip edilmesi.

Birinci dereceden çekirdek cevaptan (first order Kernel) elde edilen N1, P1 ve N2 dalgalarının amplitüd (nV) ve latans (ms) değerleri cihaz çıktısı olarak elde edilip kaydedildi (**Şekil 17**). Tüm halkalardaki N1, P1 ve N2 dalgalarının amplitüd ve latans değerleri enjeksiyon uygulanan göz için başlangıç ve 10 hafta sonunda karşılaştırılarak analiz edildi. Ayrıca tedavi ve kontrol grupları arasında latans ve amplitüd değişimleri de karşılaştırılarak analiz edildi.



Şekil 17. Multifokal elektoretinografi çıktısı.

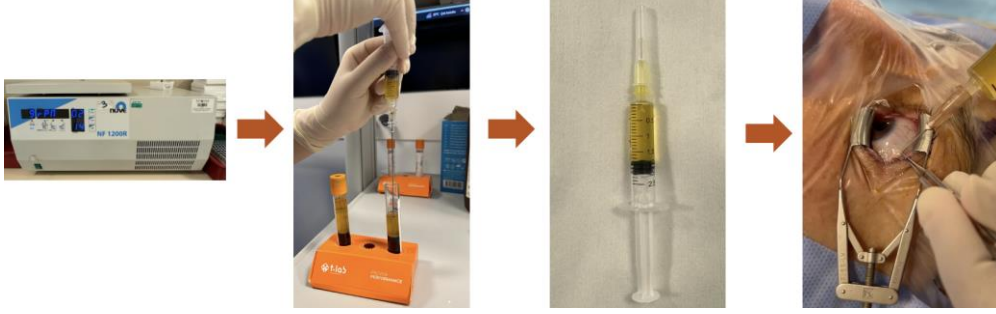
Solda elde edilen N1, P1 ve N2 dalgalarının topografik harita üzerindeki gösterimi; sağda ise N1, P1 ve N2 dalgalarının farklı topografik halkalardaki ortalama amplitüd ve latans değerleri görülmektedir.

LE, left eye (sol göz); RMS, root-mean-square (karekök ortalaması)

3.3. Trombositten Zengin Plazmanın Hazırlanması ve Uygulanması

TZP'nin hazırlanması için, hastaların antekübital veninden kan alındı ve antikoagülan olarak trisodyum sitrat içeren steril 10 ml'lik tüplere (T-lab TZP tüp, T-Biyoteknoloji, Bursa, Türkiye) koyuldu. Kan alma işleminden sonra 30 dk içinde, Nüve (NF-1500 R, Nüve, Türkiye) soğutmalı santrifüj cihazı ile +4°C'de, 2900 rpm'de 4 dk boyunca santrifüj işlemi uygulandı. İşlem sonrasında tüplerin üst kısmında ayrıışan plazmanın büyüme faktörleri açısından zengin olan alt 1/3'lük kısmı 18 Gauge (G) spinal iğne ile 2,5 ml'lik steril enjektöre toplandı. Plazma örneği homojenize edilmek için re-süspansiyon tüpüne aktarılıp nazikçe çalkalandı. Homojenize olan plazma örneği uygulanmak üzere tekrardan 2,5 ml'lik enjektöre çekildi. Plazmaya herhangi bir aktivasyon işlemi uygulanmadı. Her hasta için toplanan toplam TZP miktarı kaydedildi. Topikal proparakain hidroklorür %0,5 (Alcaine®, Alcon, ABD) uygulaması ardından iyi gören gözün subtenon aralığına 1,5 ml TZP enjekte edildi. TZP'nin hazırlanması ve enjeksiyonu aynı oftalmolog (NZT) tarafından topikal anestezi altında ve steril koşullar altında gerçekleştirildi. Hastalardan interferonazal

bölgeye bakmaları istenerek, 30 G iğne ile superotemporal kadranda subtenon aralığına enjeksiyon uygulandı (Şekil 18).



Şekil 18. Trombositten zengin plazmanın hazırlanışı ve uygulanışı.

Şekilde soldan sağa doğru santrifüj işlemi uygulanmasını takiben üstte kalan trombositten zengin plazma (TZP) kısmının 18 Gauge spinal iğne kullanılarak 2,5 ml'lik enjektöre çekilmesi ve superotemporal kadrandan subtenon aralığına uygulanışı gösterilmektedir.

3.3.1. Trombositten zengin plazma örneklerinin içeriğinin belirlenmesi

Elde edilen TZP'nin 1,5 ml'lik kısmı enjektöre edildikten sonra kalan plazma örneği hasta kimliği ile etiketlenmiş kapaklı ependorf tüplerine alındı. Bir saat içinde biyokimya laboratuvarında TZP içeriğindeki trombosit, eritrosit ve lökosit düzeyleri Mindray (BC 6800, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics, Çin) cihazı ile ölçüldü.

Hastaya verilen trombosit miktarını hesaplamak için enjektöre edilen TZP volümü (1,5 ml) ile TZP'nin içindeki trombosit miktarı çarpıldı.

Trombositlerin kurtarma yüzdesi ve TZP içeriğinin saflığını ölçmek için aynı gün alınmış olan tam kan sayımlarındaki eritrosit, lökosit ve trombosit sayıları kaydedildi. Trombosit kurtarma yüzdesini hesaplamak için TZP içindeki trombosit miktarı tam kan sayımındaki trombosit miktarına bölündü. TZP saflığını hesaplamak için ise TZP'deki trombosit sayısı, TZP'deki trombosit, lökosit ve eritrosit sayısının toplamına bölündü.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for macOS version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile incelendi.

Tanımlayıcı verilerin analizlerinde ortalama, standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve minimum-maksimum (min-maks) değerleri verildi. ICC değerleri ortalama (%95 Güven Aralığı [GA]) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) veriler gruplar arasında değerlendirilirken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nonparametrik iki bağımlı değişkenin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Çift-yönlü p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Post-hoc güç analizi sonucunda, alfa değeri 0,05 olarak belirlendiğinde ve her iki grupta 14 göz dahil edildiğinde, çalışmanın gücünün 0,769 olduğu tespit edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 14 kuru tip YBMD hastasının 28 gözü dahil edildi. Hastaların iyi gören gözlerine subtenon otolog TZP tedavisi uygulandı, diğer gözleri ise kontrol grubu olarak alındı. Hastaların %71,4'ü (n=10) kadın, %28,6'sı (n=4) ise erkekti. Hastaların ortalama yaşı $78,1 \pm 8,4$ yılı (min-maks: 60-92).

Kontrol grubunun %71,4'ü (n=10), enjeksiyon yapılan grubun ise %63,3'ü (n=9) psö dofakikti. Gruplar arasında lens durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Coğrafik atrofi lezyon yerleşimi değerlendirildiğinde lezyonun kontrol grubunun %28,6'sında (n=4) fovea dışı, %71,4'ünde foveal (n=10); tedavi grubunun ise %42,9'unda (n=6) fovea dışı, %57,1'inde (n=8) foveal olduğu gözlemlendi (p=0,695).

Coğrafik atrofi lezyon tipi değerlendirildiğinde kontrol grubunun %42,9'unun (n=6) tek odaklı, %57,1'inin (n=8) çok odaklı; tedavi grubunun %50'sinin (n=7) tek odaklı, %50'sinin çok odaklı (n=7) olduğu gözlemlendi (p=1,000).

Lezyon çevresi otofloresans paternleri incelendiğinde kontrol grubunun %14,3'ünde (n=2) hiperotofloresans paterninin olmadığı, %7,1'inde (n=1) fokal, %35,7'sinde (n=5) bant, %42,9'unda (n=6) yaygın otofloresans olduğu; tedavi grubunun ise %7,1'inde (n=1) hiperotofloresans paterninin olmadığı, %21,4'ünde (n=3) fokal, %21,4'ünde (n=3) bant, %50,7'sinde (n=7) yaygın otofloresans olduğu saptandı (p=0,591).

4.1. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

Tedavi ve kontrol grubunun başlangıç ve 10. haftadaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri **Tablo 6**'da verilmiştir.

Tablo 6. Kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. haftadaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri.

EİDGK (logMAR)		Başlangıç	10. Hafta	p*
Kontrol grubu	Ort ± SS	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,6	1,000
	Medyan	1,3	1,3	
	Min - Maks	0,2 - 1,8	0,2 - 1,8	
Tedavi grubu	Ort ± SS	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,3	0,180
	Medyan	0,4	0,4	
	Min - Maks	0,1 - 1,0	0,1 - 1,0	
p[†]		0,019	0,016	

* Wilcoxon işaretli sıralar testi

† Mann-Whitney U testi.

EİDGK, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; logMAR, minimum çözünürlük açısının logaritması; Maks, maksimum; Min, minimum; Ort, ortalama; SS, standart sapma.

İstatistiksel olarak anlamlı p-değerleri kalın punto ile vurgulanmıştır

Başlangıç ve 10 hafta sonundaki EİDGK değerleri tedavi grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla, p=0,019; p=0,016) (**Tablo 6**).

Tedavi grubunda EİDGK değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,180). Kontrol grubunda EİDGK değerlendirildiğinde başlangıç ve 10. hafta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,000) (**Tablo 6**).

EİDGK değişimi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,532).

Binoküler EİDGK’de başlangıç (0,5±0,4 logMAR) ve 10. hafta değerleri (0,5±0,3 logMAR) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,180).

4.2. Okuma Performansı

Hastaların tedavi öncesindeki ve sonrasındaki okuma performansı parametreleri **Tablo 7**’de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası binoküler okuma performansı değişimleri.

Okuma Performansı Parametreleri		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
Maksimum Okuma Hızı (wpm)	Ort ± SS	47,4 ± 43,4	50,2 ± 40,3	0,166
	Medyan	38,0	39,0	
	Min - Maks	5,0 - 125,0	6,0 - 119,0	
Okuma Keskinliği (logMAR)	Ort ± SS	0,4 ± 0,4	0,3 ± 0,4	0,012
	Medyan	0,2	0,1	
	Min - Maks	0,0 - 1,1	-0,1 - 1,0	
Kritik Baskı Boyutu (logMAR)	Ort ± SS	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,041
	Medyan	0,7	0,6	
	Min - Maks	0,2 - 0,9	-0,1 - 0,9	
Okuma Kolaylık İndeksi	Ort ± SS	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,128
	Medyan	0,2	0,2	
	Min - Maks	0,0 - 0,6	0,0 - 0,6	

* Wilcoxon işaretli sıralar testi.

logMAR, minimum çözünürlük açısının logaritması; *Maks*, maksimum; *Min*, minimum; *Ort*, ortalama; *SS*, standart sapma; *wpm*, dakikada okunan kelime sayısı.

İstatistiksel olarak anlamlı p-değerleri kalın punto ile vurgulanmıştır.

Tedavi sonrasında hastaların maksimum okuma hızları ve okuma kolaylık indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken (sırasıyla, p=0,166; p=0,128) okuma keskinliği ve kritik baskı boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla, p=0,012; p=0,041) (**Tablo 7**).

4.3. Santral Makula Kalınlığı

Tedavi ve kontrol gruplarının başlangıç ve 10 hafta sonundaki SMK değerleri ve değişimi **Tablo 8**'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların başlangıç ve 10. haftadaki santral makula kalınlığı değerleri.

SMK (μm)		Başlangıç	10. Hafta	p*
Kontrol grubu	Ort $\pm$ SS	250,4 $\pm$ 71,1	244,4 $\pm$ 63,5	0,975
	Medyan	251,5	252,0	
	Min - Maks	153,0 – 400,0	156,0 – 402,0	
Tedavi grubu	Ort $\pm$ SS	226,0 $\pm$ 27,8	226,8 $\pm$ 24,2	0,469
	Medyan	230,0	228,0	
	Min - Maks	165,0 - 257,0	191,0 - 259,0	
p [†]		0,435	0,448	

* Wilcoxon işaretli sıralar testi.

† Mann-Whitney U testi.

Maks, maksimum; Min, minimum; Ort, ortalama; SMK, santral makula kalınlığı; SS, standart sapma; μm , mikrometre.

Tedavi ve kontrol grupları arasında başlangıç ve 10. haftadaki SMK değerleri benzer olarak saptandı (sırasıyla, p=0,435; p=0,448) (**Tablo 8**).

Tedavi ve kontrol gruplarında SMK'nin başlangıç ve 10. hafta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,975; p=0,469) (**Tablo 8**).

4.4. Coğrafi Atrofi Lezyon Boyutu ve Fotoreseptör Kaybı

4.4.1. GA Monitör ile değerlendirme

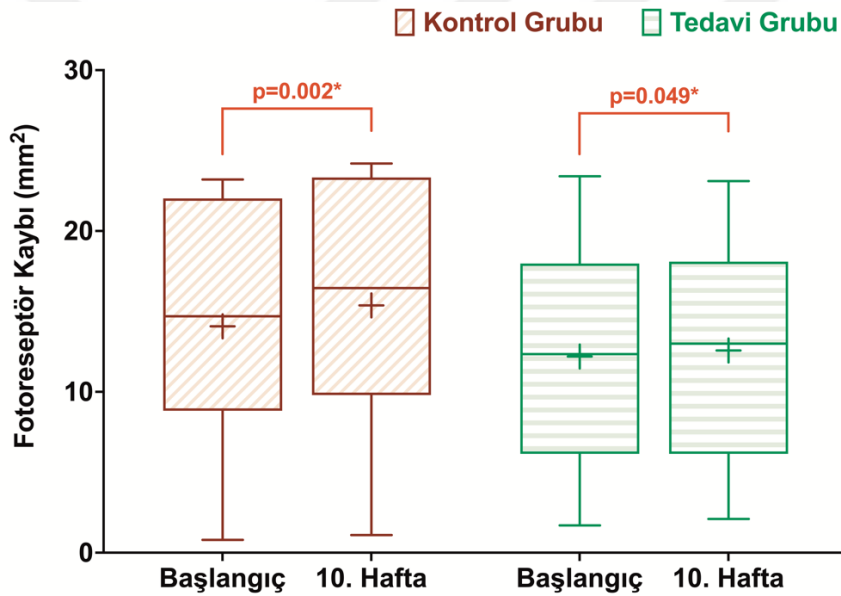
Kontrol grubunda GA Monitör ile değerlendirilen fotoreseptör kaybının başlangıç (14,1 $\pm$ 7,1 mm²) ve 10. hafta (15,4 $\pm$ 7,7 mm²) arasında anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (p=0,002) (**Tablo 9**) (**Şekil 19**). Tedavi grubunda da fotoreseptör kaybının başlangıça (12,2 $\pm$ 6,7 mm²) göre TZP sonrası 10. haftada (12,6 $\pm$ 6,8 mm²) anlamlı olarak arttığı saptandı (p=0,049) (**Tablo 9**) (**Şekil 19**).

Tablo 9. GA Monitör ile analiz edilen fotoreseptör kaybının tedavi ve kontrol gruplarında başlangıç ve 10. hafta değerleri.

Fotoreseptör Kaybı (mm ²)		Başlangıç	10. Hafta	p*
Kontrol grubu	Ort ± SS	14,1 ± 7,1	15,4 ± 7,7	0,002
	Medyan	14,7	16,5	
	Min - Maks	0,8 - 23,2	1,1 - 24,2	
Tedavi grubu	Ort ± SS	12,2 ± 6,7	12,6 ± 6,8	0,049
	Medyan	12,4	13,0	
	Min - Maks	1,7 - 23,4	2,1 - 23,1	

* Wilcoxon işaretli sıralar testi.

Maks, maksimum; mm, milimetre Min, minimum; Ort, ortalama; SS, standart sapma. İstatistiksel olarak anlamlı p-değerleri kalın punto ile vurgulanmıştır.



Şekil 19. GA Monitör ile analiz edilen fotoreseptör kaybının kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. hafta değerlerinin kutu grafiği olarak gösterimi.

Horizontal çizgi ortanca değerleri; kutuların alt ve üst kenarları birinci ve üçüncü çeyreklik değerlerini; hata çubukları minimum ve maksimum değerleri; “artı” işaret ortalama değerleri göstermektedir.

* Wilcoxon işaretli sıralar testi.

Kontrol grubunda GA Monitör ile değerlendirilen RPE kaybının başlangıç ($7,5 \pm 4,1$ mm²) ve 10. hafta ($8,2 \pm 4,5$ mm²) arasında anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (**Tablo 10**) (**Şekil 20**). Tedavi grubunda da RPE kaybının başlangıça ($6,8 \pm 5,4$ mm²) göre TZP sonrası 10. haftada ($7,1 \pm 5,4$ mm²) anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0,002$) (**Tablo 10**) (**Şekil 20**).

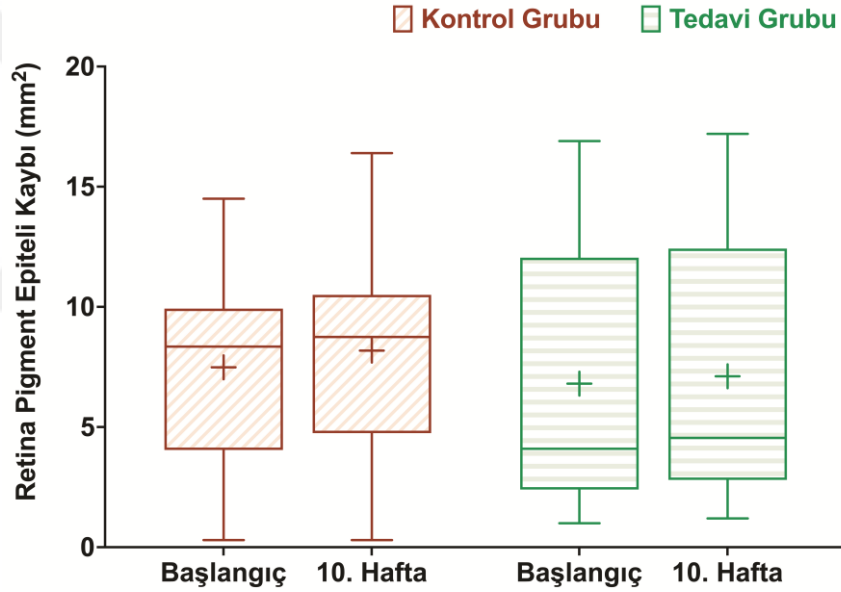
Tablo 10. GA Monitör ile analiz edilen retina pigment epiteli kaybının kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. haftadaki değerleri.

RPE Kaybı (mm ²)		Başlangıç	10. Hafta	p*
Kontrol grubu	Ort ± SS	7,5 ± 4,1	8,2 ± 4,5	0,001
	Medyan	8,4	8,8	
	Min - Maks	0,3 - 14,5	0,3 - 16,4	
Tedavi grubu	Ort ± SS	6,8 ± 5,4	7,1 ± 5,4	0,002
	Medyan	4,1	4,6	
	Min - Maks	1,0 - 16,9	1,2 - 17,2	

* Wilcoxon işaretli sıralar testi.

Maks, maksimum; mm, milimetre Min, minimum; Ort, ortalama; RPE, retina pigment epiteli; SS, standart sapma.

İstatistiksel olarak anlamlı p-değerleri kalın punto ile vurgulanmıştır.



Şekil 20. GA Monitör ile analiz edilen retina pigment epiteli kaybının kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. hafta değerlerinin kutu grafiği olarak gösterimi.

Horizontal çizgi ortanca değerleri; kutuların alt ve üst kenarları birinci ve üçüncü çeyreklik değerlerini; hata çubukları minimum ve maksimum değerleri; “artı işareti” ortalama değerleri göstermektedir.

GA Monitörde analiz edilen fotoreseptör ve RPE kaybı büyüme hızlarına bakıldığında, fotoreseptör kaybının tedavi grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yavaş olduğu saptandı (p=0,013) (**Tablo 11**) (**Şekil 21**). RPE kaybı büyüme hızında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,266) (**Tablo 12**) (**Şekil 21**).

Tablo 11. GA Monitör ile analiz edilen fotoreseptör kaybının kontrol ve tedavi gruplarındaki büyüme hızları.

Fotoreseptör Kaybı Büyüme Hızı (mm ² /yıl)			p*
Kontrol grubu	Ort ± SS	0,9 ± 0,5	0,013
	Medyan	1,1	
	Min - Maks	0,0 - 1,9	
Tedavi grubu	Ort ± SS	0,3 ± 0,6	0,013
	Medyan	0,3	
	Min - Maks	-1,0 - 1,3	

* Mann-Whitney U testi.

Maks, maksimum; *mm*, milimetre *Min*, minimum; *Ort*, ortalama; *RPE*, retina pigment epiteli; *SS*, standart sapma.

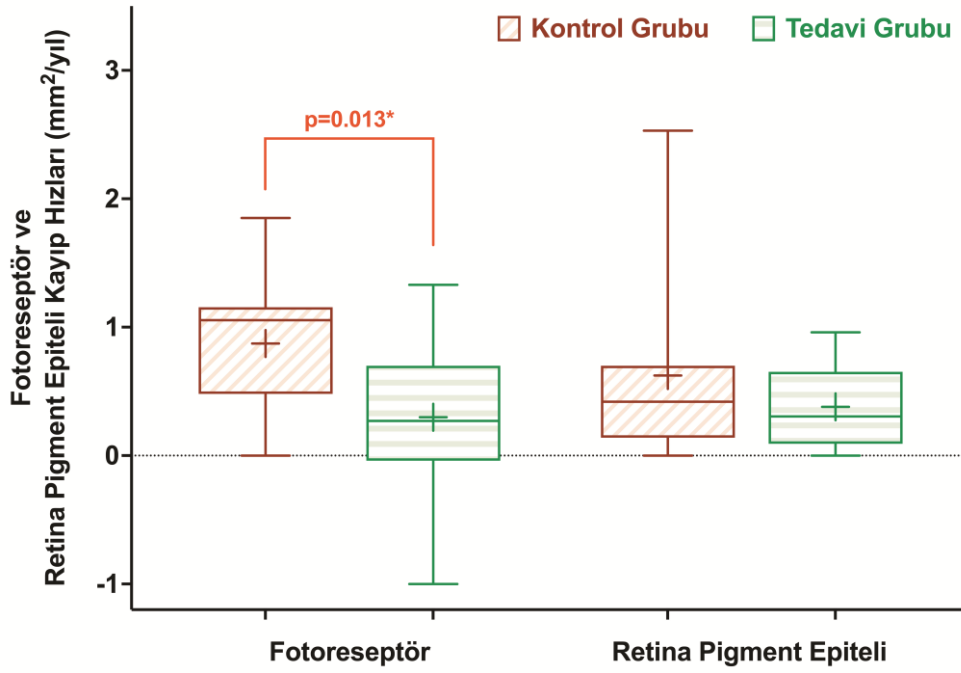
İstatistiksel olarak anlamlı p-değeri kalın punto ile vurgulanmıştır.

Tablo 12. GA Monitör ile analiz edilen retina pigment epiteli kaybının kontrol ve tedavi gruplarındaki büyüme hızları.

RPE Kaybı Büyüme Hızı (mm ² /yıl)			p*
Kontrol grubu	Ort ± SS	0,6 ± 0,8	0,266
	Medyan	0,4	
	Min - Maks	0,0 - 2,5	
Tedavi grubu	Ort ± SS	0,4 ± 0,3	0,266
	Medyan	0,3	
	Min - Maks	0,0 - 1,0	

* Mann-Whitney U testi.

Maks, maksimum; *mm*, milimetre *Min*, minimum; *Ort*, ortalama; *RPE*, retina pigment epiteli; *SS*, standart sapma.



Şekil 21. GA Monitör ile analiz edilen fotoreseptör ve retina pigment epiteli kaybı hızlarının kutu grafiği olarak gösterimi.

Horizontal çizgi ortanca değerleri; kutuların alt ve üst kenarları birinci ve üçüncü çeyreklik değerlerini; hata çubukları minimum ve maksimum değerleri; “artı işareti” ortalama değerleri göstermektedir.

* Mann-Whitney U testi.

4.4.2. RegionFinder ile değerlendirme

Derecelendiriciler arası uyum, tüm gözlerin ölçümleri bir arada değerlendirildiğinde 0,993 (%95 GA, 0,976 - 0,997), $p < 0,001$; kontrol gözlerinin ölçümleri için 0,989 (%95 GA, 0,947 - 0,996), $p < 0,001$; tedavi edilen gözlerin ölçümleri için ise 0,996 (%95 GA, 0,988 - 0,998), $p < 0,001$ olarak saptandı.

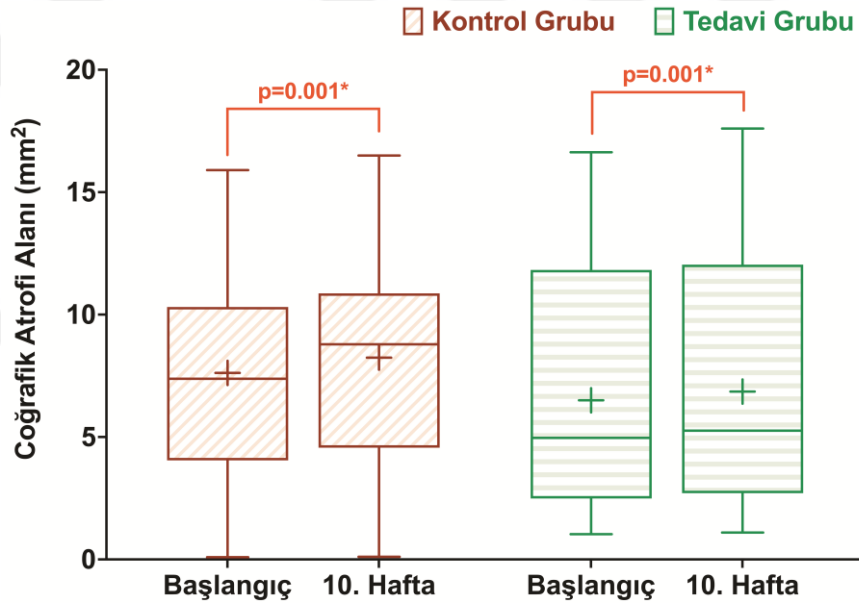
Kontrol grubunda RegionFinder ile değerlendirilen coğrafik atrofi boyutunun başlangıç ($7,6 \pm 4,4 \text{ mm}^2$) ve 10. hafta ($8,2 \pm 4,5 \text{ mm}^2$) arasında anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p = 0,001$) (**Tablo 13**) (**Şekil 22**). Tedavi grubunda da coğrafik atrofi alanının başlangıca ($6,5 \pm 5,1 \text{ mm}^2$) göre TZP sonrası 10. haftada ($6,9 \pm 5,3 \text{ mm}^2$) anlamlı olarak arttığı saptandı ($p = 0,001$) (**Tablo 13**) (**Şekil 22**).

Tablo 13. RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının kontrol ve tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası değerleri.

Coğrafik Atrofi Alanı (mm ²)		Başlangıç	10. Hafta	p*
Kontrol grubu	Ort ± SS	7,6 ± 4,4	8,2 ± 4,5	0,001
	Medyan	7,4	8,8	
	Min - Maks	0,1 - 15,9	0,1 - 16,5	
Tedavi grubu	Ort ± SS	6,5 ± 5,1	6,9 ± 5,3	0,001
	Medyan	5,0	5,3	
	Min - Maks	1,0 - 16,6	1,1 - 17,6	

* Wilcoxon işaretli sıralar testi

Maks, maksimum; mm, milimetre Min, minimum; Ort, ortalama; SS, standart sapma. İstatistiksel olarak anlamlı p-değerleri kalın punto ile vurgulanmıştır.



Şekil 22. RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının kontrol ve tedavi gruplarında başlangıç ve 10. hafta değerlerinin kutu grafiği olarak gösterimi.

Horizontal çizgi ortanca değerleri; kutuların alt ve üst kenarları birinci ve üçüncü çeyreklik değerlerini; hata çubukları minimum ve maksimum değerleri; “artı” işaret ortalama değerleri göstermektedir.

* Wilcoxon işaretli sıralar testi.

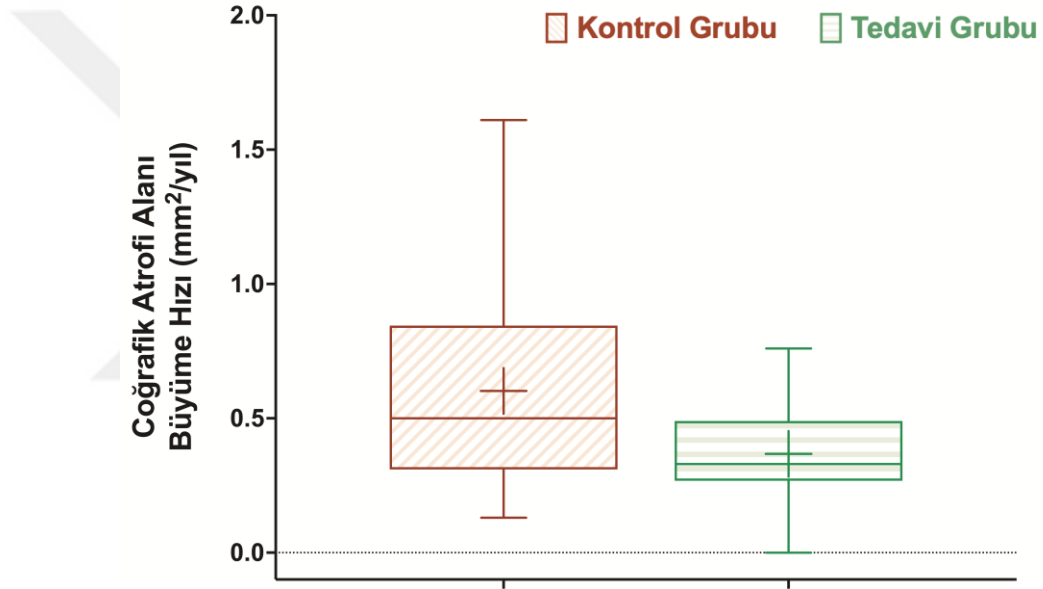
Tedavi grubu ve kontrol grubu arasında RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının büyüme hızında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,071$) (Tablo 14) (Şekil 23).

Tablo 14. RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının kontrol ve tedavi gruplarındaki büyüme hızları.

Coğrafik Atrofi Büyüme Hızı (mm ² /yıl)			p*
Kontrol grubu	Ort ± SS	0,6 ± 0,4	0,071
	Medyan	0,5	
	Min - Maks	0,1 - 1,6	
Tedavi grubu	Ort ± SS	0,4 ± 0,2	0,071
	Medyan	0,3	
	Min - Maks	0,0 - 0,8	

* Mann-Whitney U testi.

Maks, maksimum; mm, milimetre Min, minimum; Ort, ortalama; SS, standart sapma.



Şekil 23. RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanlarının kontrol ve tedavi gruplarındaki büyüme hızlarının kutu grafiği olarak gösterimi.

Horizontal çizgi ortanca değerleri; kutuların alt ve üst kenarları birinci ve üçüncü çeyreklik değerlerini; hata çubukları minimum ve maksimum değerleri; “artı işareti” ortalama değerleri göstermektedir.

4.5. Multifokal Elektoretinografi

Hastaların gözlerinin mfERG P1 dalgası amplitüdlerinin kontrol ve tedavi grubundaki 1., 2., 3., 4. ve 5. halkadaki değerleri ve bu değerlerdeki değişimleri **Tablo 15**'te verilmiştir.

Kontrol grubunda 10 haftalık takibin sonunda P1 dalgası amplitüdlerinde 1., 2., 3., 4., ve 5. halkalar için anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,062$; $p=0,594$; $p=0,826$; $p=0,470$; ve $p=0,331$). Tedavi grubunda da, TZP enjeksiyonu sonrasında P1 dalgası amplitüdlerinde 1., 2., 3., 4., ve 5. halkalar için anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,064$; $p=0,055$; $p=0,311$; $p=0,753$; ve $p=0,875$).

P1 dalgası amplitüd değişimleri incelendiğinde 1. halkada tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,010$) (**Tablo 15**).

Tablo 15. Kontrol ve tedavi gruplarında multifokal elektroretinografi halkalarının ortalama P1 dalgası amplitüd değerleri ve değişimi.

P1 Amplitüdü (nV)		Başlangıç	10. Hafta	Değişim	Δp*
1. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	947,5 ± 504,16	730,1 ± 414,8	-279,4 ± 421,4	0,010
	Medyan	886,5	638,0	-202,0	
	Min - Maks	203,0 - 1837,0	103,0 - 1245,0	-1100,0 - 331,0	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	751,6 ± 619,7	1030,9 ± 668,7	279,3 ± 600,4	
	Medyan	578,5	909,5	109,5	
	Min - Maks	122,0 – 2402,0	27,2 - 2515,0	-499,8 - 2031,0	
2. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	497,1 ± 226,3	486,9 ± 275,6	-10,2 ± 276,2	0,141
	Medyan	521,5	435,0	-16,0	
	Min - Maks	96,2 – 957,0	161,0 - 1067,0	-347,0 - 718,0	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	558,6 ± 268,7	676,0 ± 250,6	116,7 ± 231,1	
	Medyan	671,0	692,0	13,0	
	Min - Maks	123,0 – 984,0	229,0 - 1189,0	-488,0 - 349,0	
3. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	592,2 ± 318,4	569,9 ± 259,3	-22,4 ± 198,2	0,462
	Medyan	611,5	497,0	13,0	
	Min - Maks	104,0 - 1228,0	204,0 - 1100,0	-488,0 - 349,0	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	631,1 ± 258,5	684,1 ± 270,0	53,1 ± 165,3	
	Medyan	726,5	715,0	6,0	
	Min - Maks	126,0 - 972,0	317,0 - 1262,0	-174,0 - 454,0	
4. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	738,8 ± 265,6	711,6 ± 305,3	-27,2 ± 176,7	0,923
	Medyan	784,5	617,5	-47,5	
	Min - Maks	230,0 - 1180,0	222,0 - 1359,0	-294,0 - 380,0	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	832,6 ± 315,0	786,0 ± 381,7	-14,5 ± 240,3	
	Medyan	901,0	754,0	-8,0	
	Min - Maks	164,0 - 1301,0	264,0 - 1498,0	-381,0 - 439,0	
5. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	839,4 ± 289,1	791,2 ± 311,1	-48,1 ± 171,4	0,795
	Medyan	798,0	736,5	-62,5	
	Min - Maks	303,0 - 1460,0	344,0 - 1330,0	-285,0 - 226,0	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	870,6 ± 340,6	869,9 ± 321,8	-0,8 ± 230,9	
	Medyan	875,0	831,5	-67,5	
	Min - Maks	232,0 - 1381,0	428,0 - 1351,0	-318,0 – 453,0	

* Mann-Whitney U testi

Maks, maksimum; Min, minimum; nV, nanovolt; Ort, ortalama; SS, standart sapma.

İstatistiksel olarak anlamlı değer kalın punto ile vurgulanmıştır

P1 dalgasının latanslarının kontrol ve tedavi grubundaki 1., 2., 3., 4. ve 5. halkadaki değerleri ve bu değerlerdeki değişimleri **Tablo 16**'da verilmiştir.

Kontrol grubunda 10 haftalık takibin sonunda P1 dalgası latanslarında 1., 2., 3., 4., ve 5. halkalar için anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,965$; $p=0,780$; $p=0,362$; $p=0,262$; ve $p=0,506$). Tedavi grubunda da, TZP enjeksiyonu sonrasında P1 dalgası latanslarında 1., 2., 3., 4., ve 5. halkalar için anlamlı bir fark saptanmadı

(sırasıyla, $p=0,208$; $p=0,311$; $p=0,086$; $p=0,726$; ve $p=1,000$). Gruplar arasındaki P1 dalgası latans değişimleri incelendiğinde 1., 2., 3., 4. ve 5. halkalar için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,661$; $p=0,550$; $p=0,079$; $p=0,903$; ve $p=0,765$) (Tablo 16).

Tablo 16. Kontrol ve tedavi gruplarında multifokal elektroretinografi halkalarının ortalama P1 dalgası latans değerleri ve değişimi.

P1 Latansı (ms)		Başlangıç	10. Hafta	Değişim	Δp*
1. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	55,1 ± 7,7	54,0 ± 9,4	-0,6 ± 12,9	0,661
	Medyan	54,9	51,0	0,4	
	Min - Maks	43,4 - 69,5	43,3 - 74,3	-19,6 - 27,7	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	51,7 ± 5,9	49,5 ± 7,0	-2,2 ± 5,3	
	Medyan	51,7	49,1	-0,9	
	Min - Maks	41,8 - 60,7	40,3 - 65,8	-15,3 - 5,1	
2. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	50,1 ± 5,0	50,5 ± 7,2	0,4 ± 3,9	0,550
	Medyan	49,8	49,1	0,1	
	Min - Maks	43,4 - 61,0	44,3 - 73,4	-4,3 - 12,4	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	46,7 ±7,2	49,0 ± 3,9	-1,8 ± 6,5	
	Medyan	49,5	49,4	-0,6	
	Min - Maks	42,9 - 72,2	43,4 - 58,5	-22,3 - 4,6	
3. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	48,2 ± 2,9	48,3 ± 3,1	0,2 ± 1,7	0,079
	Medyan	48,2	47,7	0,7	
	Min - Maks	44,1 - 53,7	45,0 - 54,6	-3,6 - 2,6	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	48,3 ± 3,1	47,5 ± 2,3	-0,8 ± 1,7	
	Medyan	47,6	48,2	-0,6	
	Min - Maks	43,9 - 54,9	43,4 - 50,5	-5,6 - 2,0	
4. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	47,9 ± 2,5	48,1 ± 2,8	0,2 ± 0,9	0,903
	Medyan	47,5	47,3	0,2	
	Min - Maks	44,0 – 51,8	44,9 - 54,1	-1,5 - 2,3	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	47,4 ± 2,3	47,6 ± 2,0	0,1 ± 1,2	
	Medyan	47,2	48,1	0,6	
	Min - Maks	44,1 - 51,8	43,0 - 50,9	-1,3 - 1,9	
5. Halka					
Kontrol Grubu	Ort ± SS	47,6 ± 3,0	47,7 ± 3,1	0,1 ± 1,0	0,765
	Medyan	47,1	47,0	-0,1	
	Min - Maks	43,9 – 53,7	44,2 - 55,2	-1,80 - 1,50	
Tedavi Grubu	Ort ± SS	47,6 ± 2,7	47,5 ± 2,2	-0,1 ± 1,6	
	Medyan	47,2	48,3	0,1	
	Min - Maks	43,8 - 54,0	43,2 – 50,3	-3,8 – 1,8	

* Mann-Whitney U testi

Maks, maksimum; Min, minimum; ms, milisaniye; Ort, ortalama; SS, standart sapma.

Her iki grup için de mfERG N1 ve N2 amplitüd ve latanslarında, başlangıç, 10. hafta ve değişim değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.6. NEI VFQ-25 Anketi

Hastaların NEI VFQ-25 anketi alt ölçek ve genel puanının tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri **Tablo 17**'de verilmiştir.

Tedavi sonrasında NEI VFQ-25 anketindeki genel görme, yakın aktivite, uzak aktivite, ruhsal sağlık, sosyal fonksiyon, rol güçlüğü, bağımlılık alt ölçeklerinde ve genel puanda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken (sırasıyla, $p=0,012$; $p=0,003$; $p=0,036$; $p=0,001$; $p=0,005$; $p=0,012$; ve $p=0,001$) genel sağlık, göz ağrısı, renkli görme ve periferik görme alt ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla, $p=0,581$; $p=0,157$; $p=0,059$; ve $p=0,180$) (**Tablo 17**).

Tablo 17. NEI VFQ-25 anketi alt ölçek puanlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimleri.

NEI VFQ-25 Anketi Alt Ölçeği		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
Genel Sağlık	Ort ± SS	45,2 ± 11,8	46,4 ± 13,2	0,581
	Medyan	42,5	42,5	
	Min - Maks	22,5 - 65,0	22,5 - 67,5	
Genel Görme	Ort ± SS	33,4 ± 14,1	44,1 ± 12,5	0,012
	Medyan	32,5	45,0	
	Min - Maks	15,0 - 55,0	27,5 - 65,0	
Göz Ağrısı	Ort ± SS	66,1 ± 13,4	69,6 ± 17,5	0,157
	Medyan	68,7	75,0	
	Min - Maks	37,5 - 87,5	37,5 - 100,0	
Yakın Aktivite	Ort ± SS	46,8 ± 21,2	57,8 ± 23,0	0,003
	Medyan	43,7	63,3	
	Min - Maks	15,0 - 83,3	20,0 - 91,6	
Uzak Aktivite	Ort ± SS	52,2 ± 20,3	59,2 ± 21,8	0,036
	Medyan	50,0	57,3	
	Min - Maks	16,6 - 91,6	16,6 - 95,0	
Ruhsal Sağlık	Ort ± SS	47,5 ± 12,6	62,1 ± 9,5	0,001
	Medyan	50,0	62,5	
	Min - Maks	25,0 - 65,0	50,0 - 85,0	
Sosyal Fonksiyon	Ort ± SS	55,6 ± 16,1	66,1 ± 19,4	0,005
	Medyan	50,0	75,0	
	Min - Maks	33,3 - 50,0	37,5 - 100,0	
Rol Güçlüğü	Ort ± SS	42,6 ± 13,9	51,0 ± 15,6	0,012
	Medyan	45,0	50,0	
	Min - Maks	25,0 - 75,0	25,0 - 75,0	
Bağımlılık	Ort ± SS	51,9 ± 17,7	56,7 ± 18,5	0,042
	Medyan	53,1	58,1	
	Min - Maks	25,0 - 81,2	25,0 - 87,5	
Renkli Görme	Ort ± SS	53,9 ± 21,0	75,0 ± 17,0	0,059
	Medyan	75,0	75,0	
	Min - Maks	25,0 - 100,0	50,0 - 100,0	
Periferik Görme	Ort ± SS	57,1 ± 15,3	62,5 ± 19,0	0,180
	Medyan	50,0	62,5	
	Min - Maks	50,0 - 100,0	25,0 - 100,0	
Genel Puan	Ort ± SS	51,9 ± 11,5	60,4 ± 12,7	0,001
	Medyan	52,6	59,9	
	Min - Maks	36,1 - 72,2	41,5 - 79,7	

* Wilcoxon işaretli sıralar testi

Maks, maksimum; Min, minimum; Ort, ortalama; SS, standart sapma.

İstatistiksel olarak anlamlı p-değerleri kalın punto ile vurgulanmıştır

4.7. TZP İçeriği

Hazırlanan TZP içeriğinin analizi sonucunda ortalama trombosit sayısının $0,9 \times 10^9 \pm 0,3 \times 10^9$ (min-maks: $0,4 \times 10^9$ - $1,3 \times 10^9$) olduğu ve DEPA sınıflamasına göre düşük doz (kategori D) olarak değerlendirildiği saptandı.

Hastalara enjekte edilen TZP miktarı incelendiğinde ortalama $0,27 \times 10^9 \pm 0,8 \times 10^9$ (min-maks: $0,13 \times 10^9$ - $0,38 \times 10^9$) trombosit verildiği ve DEPA sınıflamasına göre düşük doz (kategori D) olduğu saptandı.

Kurtarma yüzdesi incelendiğinde ortalama $\%48,6 \pm 13,1$ (min-maks: 24,2-68,8) olduğu ve DEPA sınıflandırmasına göre düşük (kategori C) olduğu saptandı.

TZP'nin saflık oranı incelendiğinde ortalama $\%97,9 \pm 1,7$ (min-maks: $\%94,4$ - $99,5$) olduğu ve DEPA sınıflandırmasına göre çok saf TZP (kategori A) olarak elde edildiği saptandı.



5. TARTIŞMA

Bu çalışma kuru tip YBMD’de, nöroprotektif bir tedavi stratejisi olarak otolog subtenon TZP tedavisinin coğrafik atrofinin ilerleyişi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Preklinik çalışmalarda YBMD tedavisinde apoptozisi azaltmayı ve coğrafik atrofi boyutunun ilerlemesini önlemeyi hedefleyen nöroprotektif ajanlar umut verici sonuçlar ortaya koymuştur [8, 191]. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, kuru tip YBMD hastalarında otolog subtenon TZP enjeksiyonunun coğrafik atrofinin ilerleyişi, okuma performansı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır.

TZP, içeriğindeki PDGF, IGF-1, EGF, HGF, TGF- β ve bFGF gibi büyüme faktörleri sayesinde hasarlı dokuların rejenerasyonuna katkı sağlamaktadır. VEGF, bFGF, EGF ve TGF- β gibi faktörlerin endotel hücrelerinin rejenerasyonunu destekleyerek koryokapillarisin reperfüzyonuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir [192, 193]. bFGF’nin doğrudan fotoreseptörlerin yüzey reseptörlerine bağlanarak, hayatta kalmalarını desteklediği bildirilmiştir [194, 195]. Trombospondin ise neovasküler süreçleri engelleyerek bir denge oluşturmaktadır [196]. Normal koşullarda bu büyüme faktörleri RPE hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Ancak YBMD’de RPE’nin işlevleri patolojik olarak yetersiz hale gelmektedir [197]. Bu büyüme faktörlerinin hücre nakli ile parakrin olarak salgılanmalarının sağlanmasının, fotoreseptör ve koryokapillarisin sağ kalımını destekleyebileceği ifade edilmektedir [198, 199].

Literatürde kuru tip YBMD tedavisinde monoterapi olarak TZP’nin etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki Rizzo ve ark. tarafından kordon kanı kaynaklı TZP’nin subretinal olarak enjekte edilmesinin etkilerinin araştırılması için yapılmıştır [200]. Bu çalışmada, hastaların kötü gören gözlerine tedavi uygulanırken, iyi gören gözleri kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışma sonucunda, coğrafik atrofi tedavisinde subretinal kordon kanı kaynaklı enjeksiyonun güvenli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir. Takiplerde tedavinin etkinliğini göstermiş olmalarına rağmen, daha büyük bir hasta kohortuyla çalışmanın

doğrulanması gerektiğini vurgulamışlardır [200]. Bir diğer çalışma, Savastano ve ark.'ın intravitreal olarak uygulanan kordon kanı kaynaklı TZP enjeksiyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirdikleri çalışmadır [201]. Bu çalışmada hastalar, aylık, iki ayda bir ve üç ayda bir olmak üzere üç farklı tedavi protokolüne randomize edilmiştir. Çalışmada, görme keskinliği daha kötü olan göze intravitreal enjeksiyon uygulanırken, diğer göze sham enjeksiyon yapılmıştır. Henüz çalışmanın ön sonuçlarının yayınlanmış olmasına rağmen tedavi edilen grupta sham enjeksiyon yapılan gruba kıyasla hastalığın ilerleyişinin yavaşlatıldığına dair cesaret verici sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmada herhangi bir lokal veya sistemik yan etki bildirilmemiştir [201].

Nörotrofik faktörlerin parakrin etkisi, uygulandıkları bölgeden uzakta bulunan hedef dokular üzerinde de etki göstermelerine olanak tanımaktadır [202]. Çalışmamızda minimal invaziv bir yöntem olan subtenon enjeksiyon tercih edilerek, kuru tip YBMD'ye bağlı coğrafik atrofi gelişen hastalarda otolog TZP'nin, fotoreseptör sağ kalımını destekleyebilecek potansiyel etkisi ortaya konulmuştur.

5.1. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

Rizzo ve ark.'ın kuru tip YBMD hastalarında subretinal kordon kanı kaynaklı TZP enjeksiyonunun etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, tedavi edilen gözlerde ortalama başlangıç EİDGK $34,5 \pm 20,8$ ETDRS harfi iken, 1. ayda $40,8 \pm 20,5$, 3. ayda $40,1 \pm 20,3$, 6. ayda $39,4 \pm 19,8$ ve 12. ayda $35,8 \pm 18,4$ ETDRS harfi olarak saptanmıştır. Tedavi edilmeyen gözlerde ise EİDGK, başlangıçta $53,0 \pm 21,1$ ETDRS harfi, 1. ayda $51,5 \pm 20,1$, 3. ayda $46,6 \pm 19,5$, 6. ayda $46,8 \pm 18,6$ ve 12. ayda $43,9 \pm 18,0$ ETDRS harfi olarak kaydedilmiştir. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ($p=0,084$), tedavi edilen bazı gözlerdeki ETDRS harfi kazanımının vitrektomi sonrası oküler ortamın daha şeffaf hale gelmesine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir [200].

Güvenmez ve ark. 14 kişiden oluşan YBMD hastalarına koenzim Q10 ve E vitamini solüsyonu (Coqun, Visufarma, İtalya) ve otolog TZP'den oluşan bir solüsyon hazırlayarak üç hafta boyunca haftalık olarak subtenon aralığa enjeksiyon

uygulamışlardır. Üç aylık takibin sonunda hastaların EİDGK'lerinin anlamlı olarak arttığını (başlangıç $0,07\pm0,1$; 3. ay sonunda $0,17\pm0,1$) saptamışlardır ($p=0,000$) [203].

Bizim çalışmamızda binoküler ve monoküler EİDGK'de 10 haftalık takibin sonunda hem tedavi grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Uygulanan TZP tedavisi nöroprotektif özelliğinden dolayı mevcut EİDGK'yi arttırmaktan ziyade ilerleyici hasarı durdurmaya yönelik bir etki yaratmış olabilir. Ancak bu sonucun yorumlanabilmesi için kontrol grubunda hastalığın doğal seyri gereği EİDGK'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın gözlenebileceği daha uzun bir izlem süresi gerekmektedir.

5.2. Okuma Performansı

Okuma yeteneği, görsel fonksiyonun günlük yaşam üzerindeki en önemli göstergelerinden biridir. Tipik olarak coğrafik atrofi odakları parafoveal alanda ortaya çıkmakta ve zamanla genişleyip birleşerek foveaya ulaşmaktadır [204]. Standart görme keskinliği değerlendirilmesi özellikle foveal tutulumu olmayan hastalarda işlevsel eksiklikleri göstermede yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle okuma performansı tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için klinik çalışmalarda kullanılabilmektedir [205, 206].

Kompleman inhibitörlerinden olan Lampalizumab'ın intravitreal olarak uygulandığı bir çalışmada, 48 haftalık takibin sonunda başlangıç değerine göre monoküler maksimum okuma hızında: 4 haftada bir tedavi uygulanan grupta dakikada 17 kelime (%21 azalma); 6 haftada 1 tedavi uygulanan grupta dakikada 18,3 kelime (%24 azalma); sham grubunda ise dakikada 18,1 kelime (%22 azalma) azalma olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$)[132]. İntravitreal Pegcetacoplan ile yapılan bir başka çalışmada da tedavi grubu ve sham grubu arasında monoküler maksimum okuma hızı arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır [206].

Dijital teknolojideki gelişmeler, okuma performansının değerlendirilmesinde ölçümleri standartlaştırmayı ve testlerin daha kolay uygulanabilir hale gelmesini sağlamıştır. Altınbay ve ark.'ın MNREAD testinin karta basılı formu ile tablet

uygulama formundan elde edilen okuma testi değişkenleri karşılaştırdığı çalışmalarında, az gören hastalarda okuma keskinliği ve okuma kolaylık indeksinde; normal gören bireylerde ise okuma keskinliği ve kritik baskı boyutu değişkenlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [207]. Calabrèse ve ark.'ın ise karta basılı form ile tablet uygulama formu arasında ölçülen okuma performansı parametrelerinin az gören hastalarda benzer olduğunu, normal gören bireylerde ise kritik baskı boyutu ve okuma keskinliği sonuçları her iki formda benzerken, maksimum okuma hızının tablet uygulamasında daha yavaş olduğunu saptamışlardır [208]. Bizim çalışmamızda, ölçümlerin standartlaştırılıp puanlama yanlışlığının azaltabilmesi için İdil ve ark. tarafından Türkçe sürümü oluşturulan MNREAD kartlarının tablet uygulaması kullanılmıştır [177].

Carver tarafından yapılan bir çalışmada, dakikada 80 kelimenin altındaki okuma hızının yavaş okuma; 80 ile 160 kelime arasındaki hızın işlevsel okuma; 160 kelimenin üzerinde hızın ise akıcı okuma olarak kabul edildiğı bildirilmiştir [209]. Çalışmamızda tedavi öncesinde (maksimum okuma hızı, $47,4 \pm 43,4$ wpm) ve sonrasında (maksimum okuma hızı, $50,2 \pm 40,3$ wpm) hastalarımızın işlevsel okumaya sahip olmadığını görmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde TZP'nin okuma performansı üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tedavi sonrasında hastaların maksimum okuma hızları ve okuma kolaylık indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken; okuma keskinliği ve kritik baskı boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. TZP tedavisi, içeriğindeki büyüme faktörleri sayesinde fotoreseptörlerin fonksiyonuna destek olarak görsel hassasiyetin artırılmasına katkıda bulunmuş olabilir. Maksimum okuma hızı görsel fonksiyonun yanı sıra bilişsel ve motor yetenekler gibi karmaşık süreçlerle ilişkilidir [210, 211]. Bu nedenle tedavinin maksimum okuma hızı üzerindeki etkisi sınırlı kalmış olabilir. Ayrıca okuma testi sonuçları, hastaların subjektif algılarına bağılı olarak değişkenlik gösterebilmektedir [212]. Hastaların okuma sırasındaki rahatlık, motivasyon ve dikkat düzeyleri tedavi sonrası elde edilen sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Bu nedenle okuma keskinliği ve kritik baskı boyutlarında saptanan iyileşmelerin subjektif faktörler sonucu ortaya çıkmış olabileceğı göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızda hastaların okuma performanslarının binoküler olarak değerlendirilmesi bir kısıtlılık oluşturmakla birlikte, Künzel ve ark. YBMD nedeniyle coğrafik atrofi gelişen hastalarda binoküler okuma keskinliğinin ve okuma hızının daha iyi gören gözün bir fonksiyonu olarak benzer olduğunu göstermişlerdir [213].

5.3. Santral Makula Kalınlığı

Rizzo ve ark.'ın çalışmalarında tedavi edilen grupta SMK başlangıçta $120,5 \pm 52,2 \mu\text{m}$, 6. ayda $117,5 \pm 53,9 \mu\text{m}$ ve 12. ayda $111,2 \pm 52,4 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Tedavi edilmeyen grupta ise SMK, başlangıçta $119,3 \pm 58,5 \mu\text{m}$, 6. ayda $107,1 \pm 55,0 \mu\text{m}$ ve 12. ayda $98,8 \pm 54,5 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Altıncı ayda tedavi edilmeyen gözlerin SMK'si tedavi edilen gözlere göre anlamlı olarak daha ince saptanmıştır [200]. Araştırmacılar bu durumu TZP'nin merkezi retina dejenerasyonu üzerinde koruyucu etkisi olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda, hem tedavi hem de kontrol grubunda 10 haftalık takip sonunda SMK'de anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Bu durum TZP'nin SMK değişimi üzerindeki olası koruyucu etkisini değerlendirmemize olanak tanımamıştır. Bu etkiyi değerlendirebilmek için daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.4. Coğrafik Atrofi Lezyon Boyutu ve Fotoreseptör Kaybı

OKT görüntüleme fotoreseptörlerin dejenerasyonu dahil olmak üzere dış retina katmanlarının durumu hakkında ayrıntılı bir bilgi sağlamaktadır. Coğrafik atrofi lezyonlarının foveal tutulumunu değerlendirmede diğer tetkiklere göre daha güvenilirdir. Bu nedenlerle OKT rutin klinik uygulamada coğrafik atrofiyi izlemek için en uygun görüntüleme yöntemi olarak ifade edilmektedir [214]. İntravitreal pegcetacoplanın faz 2 FILLY çalışmasının post-hoc analizinde, OKT görüntülemesi ile elde edilen bulgular, RPE defektini ölçen FOF sonuçlarıyla tutarlı bulunmuştur [215]. Her iki görüntüleme yönteminin de tedavi edilen hastalarda RPE kaybını doğru bir şekilde ölçebildiği gösterilmiştir. Ancak OKT'deki üç boyutlu değerlendirme

sayesinde tedavi ile fotoreseptör bütünlüğünün erken dönemde korunduğu saptanabilmiştir [215]. Bu durum OKT'nin, fotoreseptör bütünlüğü üzerindeki etkileri daha hassas bir şekilde izlenmesini sağladığını ve tedavi etkinliğini daha net ortaya koyabileceğini göstermektedir. FOF görüntüleme ise RPE hücrelerindeki lipofuksin gibi floroforları *in vivo* olarak görüntülemektedir. Coğrafik atrofi gelişen olgularda, RPE kaybı sonucunda atrofik alanlar, keskin sınırlı hipootofloresan bölgeler olarak gözlenmektedir. Normal retina ve lezyon arasındaki kontrast farkı coğrafik atrofi alanlarının gelişmiş yazılımlar ile ölçümüne olanak tanımaktadır [181, 216, 217]

Çalışmamızda coğrafik atrofi alanları FOF görüntüleri üzerinden Heidelberg Eng.'in RegionFinder yazılımı ile yarı otomatik olarak ölçülmüştür. Ancak bu yöntem manuel olarak düzeltme gerektirmektedir ve öznel hatalara yatkındır. Ayrıca kısa dalga boyuna sahip mavi ışığın foveal pigmentler tarafından emilmesi nedeniyle, foveada hipootofloresan görünüm oluşmaktadır. Bu da FOF ile foveal tutulumu olan coğrafik atrofi hastalarında lezyon sınırlarının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır [218]. Çalışmamızda tutarlılığı sağlamak amacıyla coğrafik atrofi alanları iki derecelendirici tarafından değerlendirilmiş ve bu değerlendirmelerin ortalaması alınmıştır. Çalışmamızda değerlendiricilerin ölçümlerinin birbirleri uyumunun mükemmel düzeyde olduğu saptanmıştır.

RegionFinder yazılımına ek olarak tedaviye yanıtı daha ayrıntılı ve objektif olarak değerlendirebilmek için OKT üzerindeki fotoreseptör ve RPE kaybı alanlarını hızlı bir şekilde analiz eden yapay zeka temelli GA monitör yazılımı kullanılmıştır [188].

Başlangıç coğrafik atrofi alanı, coğrafik atrofi büyümesini etkileyen önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Klinik çalışmalarda başlangıç alanlarının değişkenliğini azaltarak daha tutarlı sonuçlar elde etmek için karekök dönüştürme yöntemleri kullanılmaktadır [219, 220]. Çalışmamızda bu sebepten dolayı büyüme hızlarını değerlendirilirken karekök dönüştürme yöntemini kullanılmıştır.

Rizzo ve ark. coğrafik atrofi alanlarını OKT anjiyografideki *en face* kesitler üzerinden hesaplamışlardır. Kordon kanından elde edilen TZP ile tedavi edilen grupta atrofik alan başlangıçta $15,2 \pm 9,9 \text{ mm}^2$, 1. ayda $15,2 \pm 9,9 \text{ mm}^2$, 3. ayda $15,7 \pm 9,8 \text{ mm}^2$, 6. ayda $17,0 \pm 9,9 \text{ mm}^2$ ve 12. ayda $17,3 \pm 9,8 \text{ mm}^2$ olarak saptamışlardır. Tedavi edilmeyen grupta ise atrofik alan başlangıçta $8,5 \pm 4,5 \text{ mm}^2$, 1. ayda $9,5 \pm 4,8 \text{ mm}^2$, 3.

ayda $10 \pm 4,9 \text{ mm}^2$, 6. ayda $11,2 \pm 4,9 \text{ mm}^2$ ve 12. ayda $11,6 \pm 4,7 \text{ mm}^2$ olarak saptanmıştır. On iki ay sonunda iki grupta da önemli bir atrofik büyüme gözlenmemişlerdir ($p < 0,001$). Tedavi edilen gözler 1. ve 3. aylarda tedavi edilmeyen gözlerle göre daha yavaş bir coğrafik atrofi büyüme oranı göstermiştir. Bu farkın diğer zaman aralıklarında gözlenmemesini, TZP'nin içeriğindeki büyüme faktörlerinin yarılanma ömrü sebebiyle fotoreseptörler üzerinde geçici bir koruyucu etkiye sahip olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Bizim çalışmamızda GA Monitör ile hesaplanan RPE kaybı alanının on haftalık takibin sonunda hem kontrol grubunda hem de tedavi grubunda anlamlı derecede büyüdüğü gözlenmiştir. Büyüme hızları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,266$). RegionFinder ile hesaplanan coğrafik atrofi alanında da on haftalık takibin sonunda her iki grupta da atrofik alanın anlamlı derecede büyüdüğü gözlenmiştir (tedavi grubu için $p=0,001$; kontrol grubu için $p=0,001$) Büyüme hızları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,071$). Çalışmamızda iki farklı görüntüleme yöntemi üzerinden hesaplanan büyüme hızlarının da tedavi ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemesi, Rizzo ve ark. çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda kullanılan otolog TZP'deki büyüme faktörlerinin kordon kanından elde edilen TZP'ye kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

GA Monitör ile hesaplanan fotoreseptör kaybı alanının on haftalık takibin sonunda her iki grupta da anlamlı derecede büyüdüğü gözlenmiştir (tedavi grubu için $p=0,049$; kontrol grubu için $p=0,002$). Büyüme hızının tedavi grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yavaş olduğu saptanmıştır ($p=0,013$). Bu sonuç bize TZP tedavisinin fotoreseptörlerin sağ kalımındaki olası olumlu etkinliğini düşündürmektedir. Fakat bu hipotezi doğrulamak için daha uzun süreli ve daha büyük hasta kohortu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.5. Multifokal Elektroretinografi

Elektrofizyolojik testler hücre kaybıyla ilişkili elektriksel değişiklikleri ölçerek retinal fonksiyon bozukluklarının tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. YBMD

hastalığının yavaş ilerleyişi göz önüne alındığında elektrofizyolojik tetkikler, maküler fonksiyon bozukluğu derecesini ve kuru tip YBMD'nin ilerlemesini daha kısa süreli takip aralıklarında değerlendirmemize olanak tanımaktadır. mfERG, merkezi 30°-50°'de retina fonksiyonunun topografik olarak haritalanmasını sağlayan daha çok kon hücre kaynaklı elektrofizyolojik bir testtir. Özellikle dış retina katmanlarını etkileyen lokalize bozukluklarda görsel fonksiyonun objektif olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır [221, 222].

Limoli ve ark., 12 kuru tip YBMD hastasına TZP ile zenginleştirilmiş stromal vasküler fraksiyondaki yağ dokusu kaynaklı otolog kök hücrelerini suprakoroidal alana implante ettikleri çalışmalarında, tedavi sonrası farklılıkları tam alan ERG ile değerlendirmişlerdir [223]. Zayıf merkezi fiksasyon nedeniyle mfERG verilerini değerlendirememişlerdir. Tam alan ERG sonuçlarında tedavi sonrasında skotopik rod ERG yanıtı anlamlı olarak artış göstermiştir. Araştırmacılar büyüme faktörlerine dayalı bu hücre aracılı tedavi yönteminin kısa vadede retinal fonksiyonları iyileştirebildiğini ve ERG'nin hücre aracılı rejeneratif tedavilerin etkisini izlemek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir [223].

Çalışmamızda tedavi sonrasında başlangıca göre mfERG'deki P1 amplitüd ve latanslarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak tedavi ve kontrol grupları arasındaki amplitüd değişimleri incelendiğinde 1. halkada tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Tedavi grubunda 1. halkada görülen bu farklılık bize TZP tedavisinin foveal alandaki fotoreseptörlerin hayatta kalmasını desteklemekte etkili olabileceğini düşündürmektedir.

5.6. NEI VFQ-25 Anketi

Yaşam kalitesi ölçekleri, birçok hastalığın tedavi başarısının değerlendirilmesinde önemli bir subjektif test olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda hastaların iyi gören gözlerine uygulanan subtenon TZP enjeksiyonunun görme ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla NEI VFQ-25 anketi kullanılmıştır. Ankette 12 alt ölçeğe ait sorular karışık düzende sorulmaktadır. Her soru için alınan

cevabın numarası, karşılık gelen değer ile eşleştirilerek her soruya 0-100 arasında puan verilmektedir. Alt ölçekten alınan puanın yüksek olması daha iyi sonuç alındığını göstermektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan yalnızca iki kişi araba kullandığı için anketteki araba kullanma alt ölçeği değerlendirme dışı bırakılmış olup diğer 12 alt ölçek değerlendirilmiştir.

Sivaprasad ve ark., lampalizumabın faz 2 MAHALO çalışmasından toplanan verilerle NEI VFQ-25 anketinin, coğrafik atrofi gelişen hastalarda görmeyle ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmede güvenilir ve geçerli bir ölçek olduğunu göstermişlerdir [224]. Künzel ve ark. hastaların yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalarda tedavinin monoküler olarak uygulandığı durumlarda daha iyi gören göze müdahale edilmesinin, sonuçları daha doğru bir şekilde yansıtabileceğini belirtmişlerdir [190]. Miskala ve ark. da çalışmalarında NEI VFQ-25 anketindeki değişimi iyi gören gözdeki EİDGK değişimiyle ilişkili bulmuşlardır [225]. Çalışmamızda, daha iyi gören gözün tedavi edilmesinin, tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini daha iyi bir şekilde yansıtabileceğini düşünülmüştür.

Çalışmamızda tedavi sonrasında NEI VFQ-25 anketindeki genel görme, yakın aktivite, uzak aktivite, ruhsal sağlık, sosyal fonksiyon, rol güçlüğü ve bağımlılık alt ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Okuma keskinliği ve kritik baskı boyutu parametrelerindeki anlamlı artışlar anketteki yakın aktivite alt ölçeğindeki iyileşmeyi destekleyebilir. Diğer alt ölçek puanlarındaki artışlar, hastaların tedavi sonrasında subjektif olarak bir iyileşme algısı hissetmiş olabilmeleriyle açıklanabilir. Ayrıca tedavinin ilerleyici bir görme kaybını durdurma potansiyeline dair geliştirdikleri olumlu beklentiler hastaların yaşam kalitelerini daha yüksek algılamalarına neden olmuş olabilir.

5.7. TZP İçeriği

Yüksek trombosit sayısının, hücresel onarım sürecinde etkili olan büyüme faktörlerini daha fazla salınmasını sağladığı gösterilmiştir [226, 227]. Çalışmamızda kullanılan TZP'nin düşük doz trombosit (kategori D) içeriği tedavi etkinliği üzerinde sınırlayıcı bir faktör olabilir.

Çalışmamızda kullanılan TZP'nin yüksek saflık oranı (kategori A) ise inflamatuvar yanıtı azaltan potansiyel bir avantaj oluşturabilir. Bir hayvan modelinde yapılan çalışmada farklı lökosit konsantrasyonlarına sahip 3 TZP preparatı oluşturulmuştur. Yüksek lökosit bulunan grupta, tendon doku örneğinden daha fazla inflamatuvar sitokin salınımının ortaya çıktığı gözlenmiştir [228].

Gelecek çalışmalarda daha yüksek trombosit içerikli TZP preperatlarının kullanılması ve uzun takip süreli klinik çalışmaların yapılması hem tedavi etkinliğini hem de bu etkinliğin ne kadar süre boyunca devam ettiğini değerlendirebilmek açısından fayda sağlayabilir.

5.8. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının az olması sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayan bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca takip süresinin kısa olması, özellikle coğrafik atrofi ilerleyişi ve fotoreseptör sağ kalımı gibi uzun vadede ortaya çıkabilecek etkilerin değerlendirilebilmesini sınırlandırabilir. Tedavi ve kontrol grupları arasında başlangıç EİDGK farklılıklarının bulunması, iki grup arasındaki doğrudan karşılaştırmaları kısıtlayabilecek bir faktör olarak dikkate alınmalıdır. Çalışmanın tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması, bulguların diğer hasta popülasyonlarına genellenebilirliğini sınırlandırabilecek bir diğer faktördür. Ek olarak, okuma performansının yalnızca binoküler olarak değerlendirilmesi ve diğer göze sham enjeksiyon yapılmaması da sonuçları etkileyebilecek faktörler arasındadır.

5.9. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Prospektif bir tasarıma sahip olması ve kontrol grubunun bulunması, tedavi etkilerinin daha güvenilir ve karşılaştırmalı bir şekilde değerlendirilebilmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu çalışma, kuru tip YBMD'de subtenon uygulanan otolog TZP tedavisinin, coğrafik atrofi ve fotoreseptör kaybının ilerleyişi, okuma performansı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendiren ilk çalışmadır.

6. SONUÇLAR

- 1- TZP tedavisi uygulanan gözler ve uygulanmayan gözler arasında EİDGK'de istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı.
- 2- TZP tedavisi sonrası okuma testi parametrelerinden maksimum okuma hızı ve okuma kolaylık indeksinde anlamlı fark saptanmazken, okuma keskinliği ve kritik baskı boyutunda anlamlı artış saptandı.
- 3- TZP tedavisi uygulanan gözler ve uygulanmayan gözler arasında SMK'de istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı.
- 4- TZP tedavisi uygulanan ve uygulanmayan gözlerin tümünde 10 hafta sonunda RPE ve fotoreseptör kaybında anlamlı artış izlendi.
- 5- TZP tedavisi uygulanan gözlerde fotoreseptör kaybındaki büyüme hızı tedavi uygulanmayan gözlere göre anlamlı olarak daha yavaş olarak saptandı.
- 6- TZP tedavisi uygulanan gözler ve uygulanmayan gözler arasında RPE kaybı büyüme hızında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.
- 7- Tedavi uygulanan ve uygulanmayan gözlerde başlangıca göre mfERG'deki P1 amplitüd ve latanslarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.
8. Tedavi ve kontrol grupları arasındaki P1 dalga amplitüd değişimleri incelendiğinde
1. halkada tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı.
- 9- TZP tedavisi sonrasında NEI VFQ-25 anketindeki genel görme, yakın aktivite, uzak aktivite, ruhsal sağlık, sosyal fonksiyon, rol güçlüğü, bağımlılık alt ölçeklerinde ve genel puanda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Wong, W.L., et al., *Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Glob Health, 2014. **2**(2): p. e106-16.
2. Schachat, A.P., D. Sarraf, and K.B. Freund, *Choroidal Vascular/Bruch's Membrane Disease*, in *Ryan's RETINA*, S. S.R., Editor. 2022, Elsevier. p. 1307-1472.
3. Mitchell, P., et al., *Age-related macular degeneration*. Lancet, 2018. **392**(10153): p. 1147-1159.
4. Datta, S., et al., *The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD*. Prog Retin Eye Res, 2017. **60**: p. 201-218.
5. Liao, D.S., et al., *Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial*. Ophthalmology, 2020. **127**(2): p. 186-195.
6. Khanani, A.M., et al., *Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial*. Lancet, 2023. **402**(10411): p. 1449-1458.
7. Cabral de Guimaraes, T.A., et al., *Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions*. Br J Ophthalmol, 2022. **106**(3): p. 297-304.
8. Scholl, H.P.N., et al., *The Use of Neuroprotective Agents in Treating Geographic Atrophy*. Ophthalmic Res, 2021. **64**(6): p. 888-902.
9. Maurya, M., et al., *Oxidative stress in retinal pigment epithelium degeneration: from pathogenesis to therapeutic targets in dry age-related macular degeneration*. Neural Regen Res, 2023. **18**(10): p. 2173-2181.
10. Anitua, E., et al., *Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies*. Acta Ophthalmol, 2015. **93**(8): p. e605-14.
11. Hagenau, F., et al., *Long-Term Results of Adjunct Autologous Platelet-Rich Plasma in Lamellar Macular Hole Surgery Showing Lasting Restoration of Foveal Anatomy*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(5).
12. Arslan, U., et al., *Effects of subtenon-injected autologous platelet-rich plasma on visual functions in eyes with retinitis pigmentosa: preliminary clinical results*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(5): p. 893-908.
13. Arslan, U. and E. Özmert, *Treatment of resistant chronic central serous chorioretinopathy via platelet-rich plasma with electromagnetic stimulation*. Regen Med, 2020. **15**(8): p. 2001-2014.
14. Jin, X., et al., *Efficacy and safety of platelet-rich plasma for acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective cohort study*. Front Med (Lausanne), 2024. **11**: p. 1344107.
15. Mohammed, M.A., et al., *Lacrimal gland injection of platelet rich plasma for treatment of severe dry eye: a comparative clinical study*. BMC Ophthalmol, 2022. **22**(1): p. 343.
16. Cecerska-Heryć, E., et al., *Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine*. Cytokine Growth Factor Rev, 2022. **64**: p. 84-94.

17. Ciavarella, C., et al., *Effects of Cord Blood Serum (CBS) on viability of retinal Müller glial cells under in vitro injury*. PLoS One, 2020. **15**(6): p. e0234145.
18. Di Marco, S., et al., *Cord Blood Serum (CBS)-Based Eye Drops Modulate Light-Induced Neurodegeneration in Albino Rat Retinas*. Biomolecules, 2020. **10**(5).
19. Haab, O., *Erkrankungen der Macula Lutea, Centralblatt Augenheilkd* 1885; 9: 384-391. Cited by Duke-Elder, S: *System of ophthalmology*, 1885. **9**.
20. Holloway, T.B. and F.H. Verhoeff, *Disc-like Degeneration of the Macula with Microscopic Report Concerning a Tumor-like Mass in the Macular Region*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1928. **26**: p. 206-28.
21. Klein, R., B.E. Klein, and K.L. Linton, *Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1992. **99**(6): p. 933-43.
22. Mitchell, P., et al., *Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology, 1995. **102**(10): p. 1450-60.
23. Vingerling, J.R., et al., *The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study*. Ophthalmology, 1995. **102**(2): p. 205-10.
24. Klaver, C.C., et al., *Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**(10): p. 2237-41.
25. Kawasaki, R., et al., *The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis*. Ophthalmology, 2010. **117**(5): p. 921-7.
26. Congdon, N., et al., *Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(4): p. 477-85.
27. Quartilho, A., et al., *Leading causes of certifiable visual loss in England and Wales during the year ending 31 March 2013*. Eye (Lond), 2016. **30**(4): p. 602-7.
28. Rudnicka, A.R., et al., *Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis*. Ophthalmology, 2012. **119**(3): p. 571-80.
29. Saunier, V., et al., *Incidence of and Risk Factors Associated With Age-Related Macular Degeneration: Four-Year Follow-up From the ALIENOR Study*. JAMA Ophthalmol, 2018. **136**(5): p. 473-481.
30. Wang, J.J., et al., *Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology, 2007. **114**(1): p. 92-8.
31. Adler, N.E., et al., *Socioeconomic inequalities in health. No easy solution*. Jama, 1993. **269**(24): p. 3140-5.
32. Seddon, J.M., et al., *Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(5): p. 2044-53.
33. Seddon, J.M., et al., *Risk Prediction for Progression of Macular Degeneration: 10 Common and Rare Genetic Variants, Demographic, Environmental, and Macular Covariates*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(4): p. 2192-202.
34. Mitchell, P., W. Smith, and J.J. Wang, *Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology, 1998. **105**(8): p. 1359-63.
35. Frank, R.N., et al., *Race, iris color, and age-related macular degeneration*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2000. **98**: p. 109-15; discussion 115-7.

36. Ikram, M.K., et al., *Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(9): p. 3778-82.
37. Li, Y., et al., *Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e90897.
38. Lavanya, R., et al., *Hyperopic refractive error and shorter axial length are associated with age-related macular degeneration: the Singapore Malay Eye Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(12): p. 6247-52.
39. Liu, I.Y., L. White, and A.Z. LaCroix, *The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged*. Am J Public Health, 1989. **79**(6): p. 765-9.
40. *Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3*. Ophthalmology, 2000. **107**(12): p. 2224-32.
41. Sperduto, R.D., R. Hiller, and D. Seigel, *Lens opacities and senile maculopathy*. Arch Ophthalmol, 1981. **99**(6): p. 1004-8.
42. Fritsche, L.G., et al., *A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants*. Nat Genet, 2016. **48**(2): p. 134-43.
43. Fisher, S.A., et al., *Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration*. Hum Mol Genet, 2005. **14**(15): p. 2257-64.
44. Battu, P., et al., *Genotyping of Clinical Parameters in Age-Related Macular Degeneration*. Clin Ophthalmol, 2022. **16**: p. 517-529.
45. Khan, J.C., et al., *Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation*. Br J Ophthalmol, 2006. **90**(1): p. 75-80.
46. Schick, T., et al., *HISTORY OF SUNLIGHT EXPOSURE IS A RISK FACTOR FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION*. Retina, 2016. **36**(4): p. 787-90.
47. Zhou, H., et al., *Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis*. BMC Ophthalmol, 2018. **18**(1): p. 331.
48. *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**(10): p. 1417-36.
49. *Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial*. Jama, 2013. **309**(19): p. 2005-15.
50. Merle, B.M., et al., *Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study*. Am J Clin Nutr, 2015. **102**(5): p. 1196-206.
51. Cougnard-Grégoire, A., et al., *Olive Oil Consumption and Age-Related Macular Degeneration: The Alienor Study*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0160240.
52. Cougnard-Grégoire, A., et al., *Long-term blood pressure and age-related macular degeneration: the ALIENOR study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(3): p. 1905-12.

53. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *The Eye Disease Case-Control Study Group*. Arch Ophthalmol, 1992. **110**(12): p. 1701-8.
54. Vyawahare, H. and P. Shinde, *Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. Cureus, 2022. **14**(9): p. e29583.
55. Thomas, C.J., R.G. Mirza, and M.K. Gill, *Age-Related Macular Degeneration*. Med Clin North Am, 2021. **105**(3): p. 473-491.
56. Sparrow, J.R., D. Hicks, and C.P. Hamel, *The retinal pigment epithelium in health and disease*. Curr Mol Med, 2010. **10**(9): p. 802-23.
57. Fritsche, L.G., et al., *Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2014. **15**: p. 151-71.
58. Wong, J.H.C., et al., *Exploring the pathogenesis of age-related macular degeneration: A review of the interplay between retinal pigment epithelium dysfunction and the innate immune system*. Front Neurosci, 2022. **16**: p. 1009599.
59. Friedman, E., *The pathogenesis of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 2008. **146**(3): p. 348-9.
60. Friedman, E., *Update of the vascular model of AMD*. Br J Ophthalmol, 2004. **88**(2): p. 161-3.
61. Friedman, E., *A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 1997. **124**(5): p. 677-82.
62. Broekhuysen, R.M., *The lipid composition of aging sclera and cornea*. Ophthalmologica, 1975. **171**(1): p. 82-5.
63. Ramrattan, R.S., et al., *Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994. **35**(6): p. 2857-64.
64. Friedman, E., et al., *Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 1995. **102**(4): p. 640-6.
65. Yu, D.Y. and S.J. Cringle, *Retinal degeneration and local oxygen metabolism*. Exp Eye Res, 2005. **80**(6): p. 745-51.
66. Ruan, Y., S. Jiang, and A. Gericke, *Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(3).
67. Fleckenstein, M., S. Schmitz-Valckenberg, and U. Chakravarthy, *Age-Related Macular Degeneration: A Review*. Jama, 2024. **331**(2): p. 147-157.
68. Davis, M.D., et al., *The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17*. Arch Ophthalmol, 2005. **123**(11): p. 1484-98.
69. Klein, R., et al., *The Wisconsin age-related maculopathy grading system*. Ophthalmology, 1991. **98**(7): p. 1128-34.
70. Ferris, F.L., 3rd, et al., *Clinical classification of age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2013. **120**(4): p. 844-51.
71. Ardeljan, D. and C.C. Chan, *Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging*. Prog Retin Eye Res, 2013. **37**: p. 68-89.
72. Bergen, A.A., et al., *On the origin of proteins in human drusen: The meet, greet and stick hypothesis*. Prog Retin Eye Res, 2019. **70**: p. 55-84.
73. Donders, F., *Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges*. Archiv Für Ophthalmologie, 1855. **1**(2): p. 106-118.

74. Khan, K.N., et al., *Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes*. Prog Retin Eye Res, 2016. **53**: p. 70-106.
75. *The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6*. Am J Ophthalmol, 2001. **132**(5): p. 668-81.
76. Ferris, F.L., et al., *A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18*. Arch Ophthalmol, 2005. **123**(11): p. 1570-4.
77. Cohen, S.Y., et al., *Visual function and course of basal laminar drusen combined with vitelliform macular detachment*. Br J Ophthalmol, 1994. **78**(6): p. 437-40.
78. Boon, C.J., et al., *Cuticular drusen: stars in the sky*. Prog Retin Eye Res, 2013. **37**: p. 90-113.
79. Pilli, S., et al., *High-resolution Fourier-domain optical coherence tomography findings in vitelliform detachment associated with basal laminar drusen*. Retina, 2011. **31**(4): p. 812-4.
80. Rabiolo, A., et al., *Spotlight on reticular pseudodrusen*. Clin Ophthalmol, 2017. **11**: p. 1707-1718.
81. Querques, G., et al., *Analysis of progression of reticular pseudodrusen by spectral domain-optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(3): p. 1264-70.
82. Schmitz-Valckenberg, S., et al., *Geographic atrophy: semantic considerations and literature review*. Retina, 2016. **36**(12): p. 2250-2264.
83. Fleckenstein, M., et al., *The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2018. **125**(3): p. 369-390.
84. Curcio, C.A., N.E. Medeiros, and C.L. Millican, *Photoreceptor loss in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996. **37**(7): p. 1236-49.
85. Holz, F.G., et al., *Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches*. Ophthalmology, 2014. **121**(5): p. 1079-91.
86. Lindblad, A.S., et al., *Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26*. Arch Ophthalmol, 2009. **127**(9): p. 1168-74.
87. Sunness, J.S., et al., *Foveal-Sparing Scotomas in Advanced Dry Age-Related Macular Degeneration*. J Vis Impair Blind, 2008. **102**(10): p. 600-610.
88. Lindner, M., et al., *Directional Kinetics of Geographic Atrophy Progression in Age-Related Macular Degeneration with Foveal Sparing*. Ophthalmology, 2015. **122**(7): p. 1356-65.
89. Brar, M., et al., *Correlation between spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence at the margins of geographic atrophy*. Am J Ophthalmol, 2009. **148**(3): p. 439-44.
90. Holz, F.G., et al., *Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**(5): p. 1051-6.
91. Holz, F.G., et al., *Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration*. American journal of ophthalmology, 2007. **143**(3): p. 463-472. e2.
92. Schmitz-Valckenberg, S., et al., *Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration*. Surv Ophthalmol, 2009. **54**(1): p. 96-117.

93. Sadda, S.R., et al., *Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3*. Ophthalmology, 2018. **125**(4): p. 537-548.
94. Guymer, R.H., et al., *Incomplete Retinal Pigment Epithelial and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 4*. Ophthalmology, 2020. **127**(3): p. 394-409.
95. Sunness, J.S., et al., *The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials*. Ophthalmology, 2007. **114**(2): p. 271-7.
96. Batioğlu, F., et al., *Geographic atrophy progression in eyes with age-related macular degeneration: role of fundus autofluorescence patterns, fellow eye and baseline atrophy area*. Ophthalmic Res, 2014. **52**(2): p. 53-9.
97. Schmitz-Valckenberg, S., et al., *Natural history of geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration (Geographic Atrophy Progression Study)*. Ophthalmology, 2016. **123**(2): p. 361-368.
98. Joachim, N., et al., *Incidence and progression of geographic atrophy: observations from a population-based cohort*. Ophthalmology, 2013. **120**(10): p. 2042-50.
99. Abdillahi, H., et al., *Vitreoretinal interface changes in geographic atrophy*. Ophthalmology, 2014. **121**(9): p. 1734-9.
100. Schmitz-Valckenberg, S., et al., *Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(6): p. 2648-54.
101. Spaide, R.F., et al., *Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group*. Ophthalmology, 2020. **127**(5): p. 616-636.
102. Mathew, R., et al., *Correlation of fundus fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in identification of membrane subtypes in neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmologica, 2014. **231**(3): p. 153-9.
103. Nagiel, A., et al., *Type 3 neovascularization: evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography*. Retina, 2015. **35**(4): p. 638-47.
104. Chew, E.Y., et al., *The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1)*. Ophthalmology, 2012. **119**(11): p. 2282-9.
105. Aronow, M.E. and E.Y. Chew, *Age-related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions*. Curr Opin Ophthalmol, 2014. **25**(3): p. 186-90.
106. Bryl, A., et al., *The Role of Resveratrol in Eye Diseases-A Review of the Literature*. Nutrients, 2022. **14**(14).
107. Nashine, S., et al., *Role of Resveratrol in Mitochondrial AMD RPE Cells*. Nutrients, 2020. **12**(1).
108. Chung, S., et al., *Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols*. Arch Biochem Biophys, 2010. **501**(1): p. 79-90.

109. Richer, S., et al., *Observation of human retinal remodeling in octogenarians with a resveratrol based nutritional supplement*. *Nutrients*, 2013. **5**(6): p. 1989-2005.
110. Ambati, R.R., et al., *Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications--a review*. *Mar Drugs*, 2014. **12**(1): p. 128-52.
111. Naguib, Y.M., *Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids*. *J Agric Food Chem*, 2000. **48**(4): p. 1150-4.
112. Parisi, V., et al., *Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(2): p. 324-333.e2.
113. Izumi-Nagai, K., et al., *Inhibition of choroidal neovascularization with an anti-inflammatory carotenoid astaxanthin*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. **49**(4): p. 1679-85.
114. Heitmar, R., J. Brown, and I. Kyrou, *Saffron (Crocus sativus L.) in Ocular Diseases: A Narrative Review of the Existing Evidence from Clinical Studies*. *Nutrients*, 2019. **11**(3).
115. Ohno, Y., et al., *Oral administration of crocetin prevents inner retinal damage induced by N-methyl-D-aspartate in mice*. *Eur J Pharmacol*, 2012. **690**(1-3): p. 84-9.
116. Xuan, B., et al., *Effects of crocin analogs on ocular blood flow and retinal function*. *J Ocul Pharmacol Ther*, 1999. **15**(2): p. 143-52.
117. Piccardi, M., et al., *A longitudinal follow-up study of saffron supplementation in early age-related macular degeneration: sustained benefits to central retinal function*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. **2012**: p. 429124.
118. Marangoni, D., et al., *Functional effect of Saffron supplementation and risk genotypes in early age-related macular degeneration: a preliminary report*. *J Transl Med*, 2013. **11**: p. 228.
119. Broadhead, G.K., et al., *Saffron therapy for the treatment of mild/moderate age-related macular degeneration: a randomised clinical trial*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019. **257**(1): p. 31-40.
120. Tanaka, J., et al., *Maqui berry (Aristotelia chilensis) and the constituent delphinidin glycoside inhibit photoreceptor cell death induced by visible light*. *Food Chem*, 2013. **139**(1-4): p. 129-37.
121. Yamazaki, K., et al., *Delphinidins from Maqui Berry (Aristotelia chilensis) ameliorate the subcellular organelle damage induced by blue light exposure in murine photoreceptor-derived cells*. *BMC Complement Med Ther*, 2024. **24**(1): p. 3.
122. Johnson, L.V., et al., *Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration*. *Exp Eye Res*, 2001. **73**(6): p. 887-96.
123. Hageman, G.S., et al., *A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102**(20): p. 7227-32.
124. Haines, J.L., et al., *Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration*. *Science*, 2005. **308**(5720): p. 419-21.

125. Gold, B., et al., *Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration*. Nat Genet, 2006. **38**(4): p. 458-62.
126. Machalińska, A., et al., *Elevated plasma levels of C3a complement compound in the exudative form of age-related macular degeneration*. Ophthalmic Res, 2009. **42**(1): p. 54-9.
127. Scholl, H.P., et al., *Systemic complement activation in age-related macular degeneration*. PLoS One, 2008. **3**(7): p. e2593.
128. Witkin, A.J., et al., *Retinal Vasculitis After Intravitreal Pegcetacoplan: Report From the ASRS Research and Safety in Therapeutics (ReST) Committee*. J Vitreoretin Dis, 2024. **8**(1): p. 9-20.
129. Patel, S.S., et al., *Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial*. Eye (Lond), 2023. **37**(17): p. 3551-3557.
130. Yehoshua, Z., et al., *Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study*. Ophthalmology, 2014. **121**(3): p. 693-701.
131. Holz, F.G., et al., *Efficacy and Safety of Lampalizumab for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: Chroma and Spectri Phase 3 Randomized Clinical Trials*. JAMA Ophthalmol, 2018. **136**(6): p. 666-677.
132. Heier, J.S., et al., *Visual Function Decline Resulting from Geographic Atrophy: Results from the Chroma and Spectri Phase 3 Trials*. Ophthalmol Retina, 2020. **4**(7): p. 673-688.
133. Gensler, G., et al., *Treatment of Geographic Atrophy with Intravitreal Sirolimus: The Age-Related Eye Disease Study 2 Ancillary Study*. Ophthalmol Retina, 2018. **2**(5): p. 441-450.
134. Rosenfeld, P.J., et al., *Emixustat Hydrochloride for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial*. Ophthalmology, 2018. **125**(10): p. 1556-1567.
135. Mata, N.L., et al., *Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration*. Retina, 2013. **33**(3): p. 498-507.
136. Khanani, A.M., et al., *Review of gene therapies for age-related macular degeneration*. Eye (Lond), 2022. **36**(2): p. 303-311.
137. Ellis, S., et al., *GT005, a gene therapy for the treatment of dry age-related macular degeneration (AMD)*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2020. **61**(7): p. 2295-2295.
138. Heier, J.S., et al., *Safety and Efficacy of Subretinally Administered Palucorcel for Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration: Phase 2b Study*. Ophthalmol Retina, 2020. **4**(4): p. 384-393.
139. Cho, M.S., et al., *Generation of retinal pigment epithelial cells from human embryonic stem cell-derived spherical neural masses*. Stem Cell Res, 2012. **9**(2): p. 101-9.
140. Nazari, H., et al., *Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: The promises and the challenges*. Prog Retin Eye Res, 2015. **48**: p. 1-39.
141. Dehghan, S., et al., *Human-induced pluripotent stem cells-derived retinal pigmented epithelium, a new horizon for cells-based therapies for age-related macular degeneration*. Stem Cell Res Ther, 2022. **13**(1): p. 217.

142. Schwartz, S.D., 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): p. 509-16.
143. Kashani, A.H., et al., *A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration*. *Sci Transl Med*, 2018. **10**(435).
144. Kashani, A.H., et al., *Surgical Method for Implantation of a Biosynthetic Retinal Pigment Epithelium Monolayer for Geographic Atrophy: Experience from a Phase 1/2a Study*. *Ophthalmol Retina*, 2020. **4**(3): p. 264-273.
145. Jobling, A.I., et al., *Nanosecond laser therapy reverses pathologic and molecular changes in age-related macular degeneration without retinal damage*. *Faseb j*, 2015. **29**(2): p. 696-710.
146. Guymer, R.H., et al., *Subthreshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration: The LEAD Randomized Controlled Clinical Trial*. *Ophthalmology*, 2019. **126**(6): p. 829-838.
147. Fantaguzzi, F., et al., *Shedding Light on Photobiomodulation Therapy for Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review*. *Ophthalmol Ther*, 2023. **12**(6): p. 2903-2915.
148. Tatmatsu-Rocha, J.C., et al., *Low-level laser therapy (904nm) can increase collagen and reduce oxidative and nitrosative stress in diabetic wounded mouse skin*. *J Photochem Photobiol B*, 2016. **164**: p. 96-102.
149. Xavier, M., et al., *Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on Achilles tendinitis in rats*. *Lasers Surg Med*, 2010. **42**(6): p. 553-8.
150. Zhang, Y., et al., *cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light*. *J Invest Dermatol*, 2003. **120**(5): p. 849-57.
151. Boyer, D., et al., *LIGHTSITE III: 13-Month Efficacy and Safety Evaluation of Multiwavelength Photobiomodulation in Nonexudative (Dry) Age-Related Macular Degeneration Using the Lumithera Valeda Light Delivery System*. *Retina*, 2024. **44**(3): p. 487-497.
152. Pardue, M.T. and R.S. Allen, *Neuroprotective strategies for retinal disease*. *Prog Retin Eye Res*, 2018. **65**: p. 50-76.
153. Bazan, J.F., *Neurotrophic cytokines in the hematopoietic fold*. *Neuron*, 1991. **7**(2): p. 197-208.
154. Li, R., et al., *CNTF mediates neurotrophic factor secretion and fluid absorption in human retinal pigment epithelium*. *PLoS One*, 2011. **6**(9): p. e23148.
155. Zhang, K., 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): p. 6241-5.
156. Conti, F., et al., *Brimonidine is Neuroprotective in Animal Paradigm of Retinal Ganglion Cell Damage*. *Front Pharmacol*, 2021. **12**: p. 705405.
157. Boccaccini, A., et al., *Novel frontiers in neuroprotective therapies in glaucoma: Molecular and clinical aspects*. *Mol Aspects Med*, 2023. **94**: p. 101225.
158. Rajagopalan, L., et al., *A nonhuman primate model of blue light-induced progressive outer retina degeneration showing brimonidine drug delivery system-mediated cyto- and neuroprotection*. *Exp Eye Res*, 2021. **209**: p. 108678.

159. Freeman, W.R., et al., *Randomized Phase IIb Study of Brimonidine Drug Delivery System Generation 2 for Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmol Retina*, 2023. **7**(7): p. 573-585.
160. Pavlovic, V., et al., *Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components*. *Open Med (Wars)*, 2016. **11**(1): p. 242-247.
161. Maynard, D.M., et al., *Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry*. *J Thromb Haemost*, 2007. **5**(9): p. 1945-55.
162. Mussano, F., et al., *Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma*. *Platelets*, 2016. **27**(5): p. 467-71.
163. Andia, I. and N. Maffulli, *A contemporary view of platelet-rich plasma therapies: moving toward refined clinical protocols and precise indications*. *Regen Med*, 2018. **13**(6): p. 717-728.
164. Belk, J.W., et al., *Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Am J Sports Med*, 2021. **49**(1): p. 249-260.
165. Pincelli, T.P., et al., *Evaluation of Platelet-rich Plasma and Microneedling for Facial Skin Rejuvenation*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2024. **12**(5): p. e5829.
166. Niemczyk, W., et al., *Platelet-Rich Plasma (PRP) and Injectable Platelet-Rich Fibrin (i-PRF) in the Non-Surgical Treatment of Periodontitis-A Systematic Review*. *Int J Mol Sci*, 2024. **25**(12).
167. Anitua, E., et al., *PRGF Membrane with Tailored Optical Properties Preserves the Cytoprotective Effect of Plasma Rich in Growth Factors: In Vitro Model of Retinal Pigment Epithelial Cells*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(13).
168. Magalon, J., et al., *DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices*. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2016. **2**(1): p. e000060.
169. Yuzawa, M., et al., *Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice*. *Clin Ophthalmol*, 2013. **7**: p. 1325-32.
170. Brown, G.C., et al., *The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2005. **103**: p. 173-84; discussion 184-6.
171. Wood, J.M., et al., *Risk of falls, injurious falls, and other injuries resulting from visual impairment among older adults with age-related macular degeneration*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(8): p. 5088-92.
172. Gopinath, B., et al., *Age-related macular degeneration and 5-year incidence of impaired activities of daily living*. *Maturitas*, 2014. **77**(3): p. 263-6.
173. Taylor, D.J., et al., *How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review*. *BMJ Open*, 2016. **6**(12): p. e011504.
174. Krogh Nielsen, M., J.M.V. Hinnerskov, and T.L. Sørensen, *Geographic atrophy - Signs, symptoms, and quality of life*. *Acta Ophthalmol*, 2023. **101**(8): p. 896-902.
175. Radner, W., *Reading charts in ophthalmology*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017. **255**(8): p. 1465-1482.
176. Mansfield, J.S., et al. *A new reading-acuity chart for normal and low vision*. in *Noninvasive Assessment of the Visual System*. 1993. Optica Publishing Group.

177. İdil, A.Ş., D. Çalışkan, and B.N. İdil, *The development and validation of MNREAD acuity charts in Turkish*. 2009.
178. Calabrèse, A., et al., *Development of a Reading Accessibility Index Using the MNREAD Acuity Chart*. JAMA Ophthalmol, 2016. **134**(4): p. 398-405.
179. Feeny, A.K., et al., *Automated segmentation of geographic atrophy of the retinal epithelium via random forests in AREDS color fundus images*. Comput Biol Med, 2015. **65**: p. 124-36.
180. Keenan, T.D., et al., *A Deep Learning Approach for Automated Detection of Geographic Atrophy from Color Fundus Photographs*. Ophthalmology, 2019. **126**(11): p. 1533-1540.
181. Schmitz-Valckenberg, S., et al., *Semiautomated image processing method for identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(10): p. 7640-6.
182. Reumueller, A., et al., *Semi-automated quantification of geographic atrophy with blue-light autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography: a comparison between the region finder and the advanced retinal pigment epithelium tool in the clinical setting*. Acta Ophthalmol, 2019. **97**(6): p. e887-e895.
183. Enzendorfer, M.L. and U. Schmidt-Erfurth, *Artificial intelligence for geographic atrophy: pearls and pitfalls*. Curr Opin Ophthalmol, 2024. **35**(6): p. 455-462.
184. Chu, Z., et al., *Automatic geographic atrophy segmentation using optical attenuation in OCT scans with deep learning*. Biomed Opt Express, 2022. **13**(3): p. 1328-1343.
185. Derradji, Y., et al., *Fully-automated atrophy segmentation in dry age-related macular degeneration in optical coherence tomography*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 21893.
186. Kalra, G., et al., *Machine Learning-Based Automated Detection and Quantification of Geographic Atrophy and Hypertransmission Defects Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography*. J Pers Med, 2022. **13**(1).
187. Mai, J., et al., *Clinical validation for automated geographic atrophy monitoring on OCT under complement inhibitory treatment*. Sci Rep, 2023. **13**(1): p. 7028.
188. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Disease Activity and Therapeutic Response to Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Identified by Deep Learning-Based Analysis of OCT*. Ophthalmology, 2024.
189. Toprak, A.B., et al., *Cross-validation of the Turkish version of the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ 25)*. Ophthalmic Epidemiol, 2005. **12**(4): p. 259-69.
190. Künzel, S.H., et al., *Determinants of Quality of Life in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020. **61**(5): p. 63.
191. Kauper, K., et al., *Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(12): p. 7484-91.
192. Bagchi, M., et al., *Vascular endothelial growth factor is important for brown adipose tissue development and maintenance*. Faseb j, 2013. **27**(8): p. 3257-71.

193. Schreiber, A.B., M.E. Winkler, and R. Derynck, *Transforming growth factor-alpha: a more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor*. Science, 1986. **232**(4755): p. 1250-3.
194. Sakaguchi, D.S., L.M. Janick, and T.A. Reh, *Basic fibroblast growth factor (FGF-2) induced transdifferentiation of retinal pigment epithelium: generation of retinal neurons and glia*. Dev Dyn, 1997. **209**(4): p. 387-98.
195. LaVail, M.M., et al., *Basic fibroblast growth factor protects photoreceptors from light-induced degeneration in albino rats*. Ann N Y Acad Sci, 1991. **638**: p. 341-7.
196. Sheibani, N., et al., *Thrombospondin-1, a natural inhibitor of angiogenesis, is present in vitreous and aqueous humor and is modulated by hyperglycemia*. Biochem Biophys Res Commun, 2000. **267**(1): p. 257-61.
197. Bhutto, I. and G. Luttu, *Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex*. Mol Aspects Med, 2012. **33**(4): p. 295-317.
198. Campochiaro, P.A., et al., *Platelet-derived growth factor is an autocrine growth stimulator in retinal pigmented epithelial cells*. J Cell Sci, 1994. **107** (Pt 9): p. 2459-69.
199. Tanihara, H., et al., *Identification of transforming growth factor-beta expressed in cultured human retinal pigment epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. **34**(2): p. 413-9.
200. Rizzo, S., et al., *Safety Results for Geographic Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration Using Subretinal Cord Blood Platelet-Rich Plasma*. Ophthalmol Sci, 2024. **4**(6): p. 100476.
201. Savastano, M.C., L. Teofili, and S. Rizzo, *Intravitreal cord-blood platelet-rich plasma for dry-AMD: Safety profile*. AJO International, 2024. **1**(2): p. 100045.
202. Liu, X., et al., *Paracrine effects of intraocularly implanted cells on degenerating retinas in mice*. Stem Cell Research & Therapy, 2020. **11**: p. 1-14.
203. Guvenmez, O., Kayiklik, A., *A Possible New Treatment Method for Age-Related Macular Degeneration: A Preliminary Study*. Journal of Eye Diseases and Disorders, 2019. **4**(1).
204. Sarks, J.P., S.H. Sarks, and M.C. Killingsworth, *Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium*. Eye (Lond), 1988. **2** (Pt 5): p. 552-77.
205. Mahmood, S., et al., *Routine versus As-Needed Bevacizumab with 12-Weekly Assessment Intervals for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 92-Week Results of the GMAN Trial*. Ophthalmology, 2015. **122**(7): p. 1348-55.
206. Heier, J.S., et al., *Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials*. Lancet, 2023. **402**(10411): p. 1434-1448.
207. Altınbay, D., E. Şahlı, and Ş.A. İdil, *Minnesota Az Görme Okuma Testi'nin Karta Basılı Formundan ve Tablet Uygulama Formundan Elde Edilen Okuma Testi Değişkenlerinin Karşılaştırılması*. Turk J Ophthalmol, 2022. **52**(3): p. 186-192.
208. Calabrèse, A., et al., *Comparing performance on the MNREAD iPad application with the MNREAD acuity chart*. J Vis, 2018. **18**(1): p. 8.
209. Carver, R.P., *Reading rate: Theory, research, and practical implications*. Journal of Reading, 1992. **36**(2): p. 84-95.

210. McMahon, T.T., M. Hansen, and M. Viana, *Fixation characteristics in macular disease. Relationship between saccadic frequency, sequencing, and reading rate*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991. **32**(3): p. 567-74.
211. Cheong, A.M., et al., *Relationship between slow visual processing and reading speed in people with macular degeneration*. Vision Res, 2007. **47**(23): p. 2943-55.
212. Kim, J., et al., *Correlation of subjective symptom and reading speed after reading paper book and e-book using tablet PC*. J Korean Ophthalmic Opt Soc, 2018. **23**(2): p. 151-161.
213. Künzel, S.H., et al., *Association of Reading Performance in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration With Visual Function and Structural Biomarkers*. JAMA Ophthalmol, 2021. **139**(11): p. 1191-1199.
214. Reiter, G.S., et al., *AI in the clinical management of GA: A novel therapeutic universe requires novel tools*. Prog Retin Eye Res, 2024. **103**: p. 101305.
215. Mai, J., et al., *Comparison of Fundus Autofluorescence Versus Optical Coherence Tomography-based Evaluation of the Therapeutic Response to Pegcetacoplan in Geographic Atrophy*. Am J Ophthalmol, 2022. **244**: p. 175-182.
216. Spaide, T., et al., *Geographic Atrophy Segmentation Using Multimodal Deep Learning*. Transl Vis Sci Technol, 2023. **12**(7): p. 10.
217. Hu, Z., et al., *Automated segmentation of geographic atrophy in fundus autofluorescence images using supervised pixel classification*. J Med Imaging (Bellingham), 2015. **2**(1): p. 014501.
218. Sayegh, R.G., et al., *A systematic comparison of spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence in patients with geographic atrophy*. Ophthalmology, 2011. **118**(9): p. 1844-51.
219. Wang, J. and G.S. Ying, *Growth Rate of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis of Natural History Studies and Implications for Designing Future Trials*. Ophthalmic Res, 2021. **64**(2): p. 205-215.
220. Feuer, W.J., et al., *Square root transformation of geographic atrophy area measurements to eliminate dependence of growth rates on baseline lesion measurements: a reanalysis of age-related eye disease study report no. 26*. JAMA Ophthalmol, 2013. **131**(1): p. 110-1.
221. Sutter, E.E. and D. Tran, *The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response*. Vision Res, 1992. **32**(3): p. 433-46.
222. Feigl, B., J. Lovie-Kitchin, and B. Brown, *Objective functional assessment of age-related maculopathy: a special application for the multifocal electroretinogram*. Clin Exp Optom, 2005. **88**(5): p. 304-12.
223. Limoli, P.G., et al., *Preliminary study on electrophysiological changes after cellular autograft in age-related macular degeneration*. Medicine (Baltimore), 2014. **93**(29): p. e355.
224. Sivaprasad, S., et al., *Reliability and Construct Validity of the NEI VFQ-25 in a Subset of Patients With Geographic Atrophy From the Phase 2 Mahalo Study*. Am J Ophthalmol, 2018. **190**: p. 1-8.
225. Miskala, P.H., et al., *Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to changes in visual acuity: findings in patients with subfoveal choroidal neovascularization--SST Report No. 1*. Arch Ophthalmol, 2003. **121**(4): p. 531-9.

226. Rodríguez, A.E. and J.L. Alió, *Eye Platelet-Rich Plasma (E-PRP) for Corneal Regeneration*. Corneal Regeneration: Therapy and Surgery, 2019: p. 317-345.
227. Verma, R., et al., *Factors affecting the quantity and quality of platelet-rich plasma and platelet-derived growth factor-BB: an observational study*. Journal of Bio-X Research, 2021. **4**(02): p. 67-70.
228. McCarrel, T.M., T. Minas, and L.A. Fortier, *Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy*. J Bone Joint Surg Am, 2012. **94**(19): p. e143(1-8).



8.EKLER

Ek 1. Çalışmamızın Etik Kurul Onayı



Ek 2. NEI VFQ-25 Anketi.

National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25 Türkçeleştirilmiş Şekli (VFQ- 25/TR)

sürüm 2000

(GÖRÜŞMECİNİN DOLDURDUĞU BİÇİMİ)

Ahmet Barış Toprak¹, Erhan Eser², Cenap Güler¹, Fatma Esin Başer¹, Hüseyin Mayalı¹

Haziran 2004

¹ Celal Bayar Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

² Celal Bayar Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

RAND hereby grants permission to use the "National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (VFQ-25) July 1996, in accordance with the following conditions which shall be assumed by all to have been agreed to as a consequence of accepting and using this document:

1. Changes to the NEI VFQ-25 - July 1996 may be made without the written permission of RAND. However, all such changes shall be clearly identified as having been made by the recipient.
2. The user of this NEI VFQ-25 - July 1996 accepts full responsibility, and agrees to hold RAND harmless, for the accuracy of any translations of the NEI VFQ-25 Test Version - July 1996 into another language and for any errors, omissions, misinterpretations, or consequences thereof.
3. The user of this NEI VFQ-25 - July 1996 accepts full responsibility, and agrees to hold RAND harmless, for any consequences resulting from the use of the NEI VFQ-25.
4. The user of the NEI VFQ-25 - July 1996 will provide a credit line when printing and distributing this document or in publications of results or analyses based on this instrument acknowledging that it was developed at RAND under the sponsorship of the National Eye Institute.
5. No further written permission is needed for use of this NEI VFQ-25 - July 1996. 7/29/96

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

© R 1996

YÖNERGE

Görme sorunlarınız veya görme durumunuz ile ilgili duygularınız hakkında size bazı sorular okuyacağım. Her bir sorudan sonra da mümkün olan cevapların bir listesini okuyacağım. Lütfen, durumunuzu en iyi tarif eden cevabı seçiniz.

Lütfen, bütün soruları, eğer varsa gözlüğünüzü veya kontakt lenslerinizi takıyormuş gibi cevaplayın.

Her bir soruyu yanıtlamak için istediğiniz kadar zaman kullanabilirsiniz. Vereceğiniz bütün cevaplar gizli kalacaktır. Bu anketin, görme sorunları ve bu sorunların yaşam kalitenizi nasıl etkilediği hakkındaki bilgilerimizi arttırması için yanıtlarınız olabildiğince kesin olmalıdır. Eğer belirli bir iş için, gözlük ya da kontakt lens kullanıyorsanız, sorulara sanki onları takıyormuşsunuz gibi cevap vermeyi, lütfen unutmayın.

25 Sorulu Görme İşlevi Anketi

1. BÖLÜM - GENEL SAĞLIK VE GÖRME

1. **Genel olarak, tüm sağlığını** nasıl değerlendirirsiniz?

(Birini daire içine alın)

KATEGORİLERİ OKUYUN:

Mükemmel 1
Çok iyi..... 2
İyi..... 3
Orta..... 4
Kötü..... 5

2. Şu anda her iki gözünüzle baktığınızda, eğer kullanıyorsanız gözlük ya da kontakt lenslerinizle de olsa, görmenizin, **mükemmel, iyi, orta, kötü, veya çok kötü** olduğunu mu söylersiniz yoksa tamamen **kör müsünüz?**

(Birini daire içine alın)

KATEGORİLERİ OKUYUN:

Mükemmel 1
Çok iyi..... 2
İyi..... 3
Orta..... 4
Kötü..... 5

3. Ne sıklıkla görmeniz ile ilgili **endişe duyuyorsunuz?**

(Birini daire içine alın)

KATEGORİLERİ OKUYUN:

Hiçbir zaman 1

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

Nadiren 2
Bazen 3
Çoğu zaman..... 4
Her zaman?..... 5

4. Gözünüzde ve çevresinde ne kadar ağrı ya da rahatsızlık hissi, örneğin yanma, kaşıntı, veya sızlama oluyor?

(Birini daire içine alın)

KATEGORİLERİ OKUYUN:

Hiç 1
Hafif..... 2
Orta..... 3
Şiddetli, veya..... 4
Çok şiddetli?..... 5

2. BÖLÜM - FAALİYETLERLE İLGİLİ ZORLUKLAR

Bundan sonraki sorular, belirli faaliyetleri yaparken, eğer varsa gözlük ya da kontakt lenslerinizi takıyor olsanız da, ne kadar zorluk çektiğinizle ilgilidir.

5. Başlıklar dışındaki gazete yazılarını okumak sizin için ne kadar zor?
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

6. Yemek pişirme, dikiş dikme, evdeki tamirat işleri ya da el aletlerini kullanma gibi yakından iyi görmenizi gerektirecek işleri veya boş zaman uğraşlarınızı yapmak sizin için ne kadar zor?

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

7. **Görmeniz nedeniyle, kalabalık bir raftan aradığınız bir şeyi bulmak sizin için ne kadar zor?**

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

8. **Sokak isimlerini ya da mağaza tabelalarını okumak sizin için ne kadar zor?**

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

9. **Görmeniz nedeniyle loş ışıktaki ya da geceleri, basamak, merdiven veya kaldırımlardan aşağı inmek sizin için ne kadar zor?**

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

10. Görmeniz nedeniyle, yürürken çevrenizdeki şeyleri fark etmek sizin için ne kadar zor?

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

11. Görmeniz nedeniyle, söylediğiniz sözlere insanların nasıl tepki verdiklerini görebilmek sizin için ne kadar zor?

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

12. Görmeniz nedeniyle, kendi giysilerinizi seçmek ve birbirine uydurmak, sizin için ne kadar zor?

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

13. **Görmeniz nedeniyle, insanlarla evlerinde, arkadaş toplantılarında ya da lokantada görüşmek, sizin için ne kadar zor?**
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

14. **Görmeniz nedeniyle, sinema, tiyatro ya da spor karşılaşmalarını seyretmeye gitmek, sizin için ne kadar zor?**
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

15. **Şimdi size araba kullanmakla ilgili sorular soracağım. Şu anda, arada bir de olsa hiç araba kullanıyor musunuz?**

(Birini daire içine alın)

Evet 1 Soru 15c'ye gidiniz
Hayır 2

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

15a. EĞER HAYIRSA SOR: Hiç mi araba kullanmadınız yoksa araba kullanmayı mı bıraktınız?

(Birini daire içine alın)

Hiç kullanmadım 1 3. Bölüm, 17. Soruya gidiniz

Bıraktım 2

15b. EĞER ARABA KULLANMAYI BIRAKTIYSA: Bırakışınız, temelde görmenize mi, başka nedenlere mi yoksa hem görmenize hem başka nedenlere mi bağlıydı?

(Birini daire içine alın)

Temelde görmeme bağlı 1 3. Bölüm, 17. Soruya gidiniz

Temelde başka nedenlere bağlı 2 3. Bölüm, 17. Soruya gidiniz

Hem görme hem başka nedenlere bağlı 3 3. Bölüm, 17. Soruya gidiniz

15c. EĞER ŞU ANDA ARABA KULLANIYORSA: Alıştığınız yerlerde gündüz araba kullanmak sizin için ne kadar zor?

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1

Biraz zor 2

Orta derecede zor..... 3

Çok zor 4

16. Geceleri araba kullanmak sizin için ne kadar zor?
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1

Biraz zor 2

Orta derecede zor..... 3

Çok zor 4

Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

16a. Zor durumlarda, örneğin, kötü hava koşullarında, yoğun saatlerde, otoyolda ya da şehir içi trafiğinde araba kullanmak sizin için ne kadar zor?
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

3. BÖLÜM - GÖRME SORUNLARININ SONUÇLARI

Aşağıdaki sorular, yaptığınız şeylerin görmenizden nasıl etkilenmiş olabileceği hakkındadır. Her bir durumun, sizin için, her zaman, çoğu zaman, bazen, nadiren, veya hiçbir zaman doğru olup olmadığını söyler misiniz.

(Her bir soru için yalnızca bir sayıyı daire içine alın)

Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
--------------	---------------	-------	---------	-----------------

17. Görmeniz nedeniyle,
hedeflediğinizden
daha azını mı
başarıyorsunuz?.....

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

18. Görmeniz nedeniyle
iş ya da başka etkinlik
için harcayabileceğiniz

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

süre daha mı az?..... 1 2 3 4 5

19. Gözlerinizde veya çevresindeki ağrı
ya da rahatsızlık hissi, örneğin,
yanma, kaşınma, veya ağrı, sizi
yapmak istediğinizden,
ne kadar alıkoyuyor?..... 1 2 3 4 5

Aşağıdaki her bir ifade sizin için, kesinlikle doğru, çoğunlukla doğru, çoğunlukla yanlış veya kesinlikle yanlış mı yoksa kararsız mısınız, söyler misiniz?

(Her bir soru için yalnızca bir sayıyı daire içine alın)

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Kararsızım	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
20. Görmem nedeniyle, <u>çoğu zaman evden dışarı çıkamıyorum</u>	1	2	3	4	5
21. Görmem nedeniyle, <u>çoğu zaman kendimi sinirli hissediyorum</u> ...	1	2	3	4	5
22. Görmem nedeniyle, yaptığım işlere <u>daha az hakim olabiliyorum</u> ...	1	2	3	4	5
23. Görmem nedeniyle, <u>başka insanların söylediklerine daha fazla bel bağlamak zorundayım</u>	1	2	3	4	5
24. Görmem nedeniyle, başkalarının <u>yardıma çok fazla ihtiyaç duyuyorum</u>	1	2	3	4	5
25. Görmem nedeniyle, <u>kendimi ya da başkalarını utandıracak şeyler</u>					

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

yapmaktan endişe duyuyorum	1	2	3	4	5
-------------------------------	---	---	---	---	---

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

Seçmeli İlave Sorular Eki

ALT-ÖLÇEK: GENEL SAĞLIK

- A1. Sıfırın ölüm kadar kötü ve 10'nun mümkün olan en iyi sağlık durumu olduğu bir ölçekte genel sağlığınıza nasıl değerlendirirsiniz?

(Birini daire içine alın)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
En Kötü En İyi

ALT-ÖLÇEK: GENEL GÖRME

- A2. Sıfırın, körlük ya da körlük kadar, olabilecek en kötü görme, ve 10'nun mümkün olan en iyi görme anlamına geldiği bir ölçekte, görmenizi nasıl değerlendirirsiniz (eğer kullanıyorsanız, gözlük ya da kontak lenslerinizle)?

(Birini daire içine alın)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
En Kötü En İyi

ALT-ÖLÇEK: YAKIN GÖRME

- A3. Gözlüklerinizle telefon rehberini, ilaç şişesi üzerindeki ya da resmi evraklardaki küçük yazıları okumak sizin için ne kadar zor?
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

- A4. Görmeniz nedeniyle, aldığınız fiş veya faturaların doğruluğunu anlamak sizin için ne kadar zor?
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

Hiç zor değil 1

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

- Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

A5. Görmeniz nedeniyle, traş olma, saçınıza şekil verme, veya makyaj yapma gibi işleri yapmak sizin için ne kadar zor?
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

- Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

ALT ÖLÇEK: UZAK GÖRME

A6. Görmeniz nedeniyle tanıdığınız kişileri bir odanın karşı tarafındayken seçmek sizin için ne kadar zor?
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

- Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

A7. Görmeniz nedeniyle, yapmaktan hoşlandığınız aktif sporları, veya diğer açık hava etkinliklerini yapmak (hafif koşu, yürüyüş, futbol oynamak, bisiklete binmek gibi) sizin için ne kadar zor?
(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

- Hiç zor değil 1

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

- Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

A8. Görmeniz nedeniyle, televizyon programlarını keyif alarak seyretmek sizin için ne kadar zor?

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

- Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

ALT-ÖLÇEK: SOSYAL FONKSİYON

A9. Görmeniz nedeniyle, evinizde ailenizi ve arkadaşlarınızı ağırlamak sizin için ne kadar zor?

(CEVAP İÇİN KATEGORİLERİ OKUYUN)

(Birini daire içine alın)

- Hiç zor değil 1
Biraz zor 2
Orta derecede zor..... 3
Çok zor 4
Görmem nedeniyle bunu yapmayı bıraktım 5
Bunu yapmayı görme dışındaki
başka nedenlerden bıraktım
veya bu konuyla ilgilenmiyorum 6

ALT-ÖLÇEK: ARABA KULLANMA

A10. [Bu madde, “zor durumlarda araba kullanma”, madde 16a olarak, 25 soruluk temel serinin bir parçası olarak dahil edilmiştir.]

ALT-ÖLÇEK: ROL KISITLANMASI

Ek 2 (Devam). NEI VFQ-25 Anketi.

A11. Aşağıdaki sorular, görmenize bağlı olarak yapabileceğiniz şeylerle ilgilidir. Her bir durum sizin için çoğunlukla, bazen, nadiren veya hiçbir zaman mı geçerli?

(Her bir soru için yalnızca bir sayıyı daire içine alın)

	Her zaman	Çoğunlukla	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
a. Görmeniz nedeniyle, başkalarından <u>daha fazla mı yardım alıyorsunuz?</u>	1	2	3	4	5
b. Görmeniz nedeniyle, yapabileceğiniz işlerin çeşitleri <u>azalıyor mu?</u> ...	1	2	3	4	5

ALT ÖLÇEKLER: ESENLİK/SIKINTI (#A12) ve BAĞIMLILIK (#A13)

Bundan sonraki sorular görme durumunuzla nasıl başa çıktığınızla ilgilidir. Aşağıdaki her bir ifade sizin için, kesinlikle doğru, çoğunlukla doğru, çoğunlukla yanlış ya da kesinlikle yanlış mı yoksa kararsız mısınız, söyley misiniz?

(Her bir soru için yalnızca bir sayıyı daire içine alın)

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Kararsızım	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
A12. Görmem nedeniyle, sıklıkla aşırı <u>huzursuzum</u>	1	2	3	4	5
A13. Görmem nedeniyle, <u>evimden dışarı yalnız başıma çıkamıyorum</u>	1	2	3	4	5