

EGE ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA

PROJE KESİN RAPORU

EGE UNIVERSITY SCIENTIFIC

RESEARCH PROJECT REPORT

PROJE NO: 2012-TIP-102

Altyapı

**Yaşla bağımlı makula dejenerasyonu hastalarında
indosiyanın yeşil anjiyografi (İSYA) ile
polipoidal koroidal vaskülopati
insidansının araştırılması ve
yeşil dalga boyu laser fotokoagülasyonu ile tedavisi**

PROJE YÖNETİCİSİ

Prof.Dr. Jale Menteş

ARAŞTIRMACI

Uzm. Serhad Nalçacı

Prof.Dr. Cezmi Akkın

Doç.Dr. Filiz Afrashi

Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

Faculty of Medicine

Department of Ophthalmology

Bornova-İZMİR

2016

ÖNSÖZ

Yaşla bağımlı makula dejeneresansı (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaşın üzerindeki nüfusta en önemli görme kaybı nedenidir. Kuru tip (non-eksudatif, atrofik) ve yaş tip (eksudatif, neovasküler) olmak üzere ikiye ayrılır. Prevalansı kuru tip için %85-90, yaş tip içinse %10-15'tir. Yaş tip, diğere adıyla neovasküler YBMD (nv-YBMD), YBMD'ye bağımlı ciddi görme kayıplarının %90'ından sorumludur. On yıl öncesine kadar nv-YBMD büyük oranda tedavi edilemez bir hastalık olarak kabul edilirken son yıllarda özellikle vasküler endotelyal büyüme faktörünün baskılanmasına yönelik ilaçların kullanıma girmesi ile bu olumsuz düşünce tümüyle ortandan kalktı. Tedavideki yeniliklere ek olarak hastalığın epidemiyolojisini ve risk faktörlerini belirlemede, genetik temelini anlamada ve görüntülenmesinde de önemli gelişmeler oldu. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler hastalığın izlem ve tedavi sürecine daha objektif bir yapı kazandırmakla beraber ayırıcı tanısının da daha kesin bir şekilde yapılabilmesine olanak sağladı. İyi bir ayırıcı tanı yapıldığında bazı hastalarda klinik tablo tümüyle YBMD ile uyumlu olmasına rağmen patolojinin YBMD olmadığı görülmektedir. Bu anlamda tedavi şekil ve sürecinin nv-YBMD'den farklı olması nedeni ile polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken en önemli patolojidir. PKV tanısı için kesin olarak gereken görüntüleme yöntemi indosiyenin yeşili anjiyografidir (İSYA). Bugün için bu görüntülemeyi en kolay ve detaylı şekilde yapıp değerlendirilmesine olanak sağlayan teknoloji konfokal scanning laser oftalmoskopi olup Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) cihazı bu teknolojiyi sunmaktadır.

Çalışmamızda nv-YBMD hastalarının İSYA görüntüleri Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) cihazıyla alındı. İSYA görüntülerinden yola çıkarak nv-YBMD hastalarındaki PKV insidansı hesaplanıp aynı görüntüler eşliğinde poliplerin yeşil dalga boyu laser ile tedavisi yapıldı.

Bu anlamda Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna projemize verdikleri destek nedeniyle teşekkür ederiz.

PROJE İLE İLGİLİ YAYINIMIZ YOKTUR

Projemiz kapsamında Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) cihazı demirbaş olarak alınmıştır.

DEMİRBAŞ NUMARASI: 11396

İÇİNDEKİLER

Özet.....	I
Abstract.....	II
1. Giriş.....	1
2. Literatür özeti.....	2
2.1. Yaşa bağlı makula dejeneresansı.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Risk Faktörleri.....	3
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.4. Klinik Bulgular.....	5
2.1.5 Tanı.....	7
2.1.5.1. Floresein Anjiografi.....	7
2.1.5.2. İndosiyanın Yeşili Anjiyografi.....	7
2.1.5.3. Optik Koherens Tomografi.....	7
2.1.6. Tedavi.....	9
2.1.6.1. YBMD’de anti - VEGF tedaviye cevapsızlık.....	9
2.1.6.2. Anti - VEGF tedaviye cevapsız nv - YBMD olguları.....	9
2.1.6.3. Anti - VEGF tedaviye cevapsızlık sebepleri.....	11
2.2. Polipoidal koroidal vaskülopati.....	11
2.2.1. Klinik.....	12
2.2.2. Prevalans.....	14
2.2.3. Patogenez.....	14
2.2.4. Görüntüleme yöntemleri.....	15
2.2.4.1. Floresein Anjiografi.....	15
2.2.4.2. İndosiyanın Yeşili Anjiyografi.....	15
2.2.4.3. Optik koherens tomografi.....	19
2.2.5. Tanı ve Tedavi.....	20
3. Materyal ve yöntem.....	22
4. Bulgular.....	23
5. Tartışma.....	23
6. Sonuç.....	24
7. Kaynaklar.....	25

KISALTMA ve SEMBOLLER DİZİNİ

ADVA	Anormal dallanan vasküler ağ
CFH	Kompleman faktör H
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
FA	Floresein anjiografi
FDT	Fotodinamik tedavi
İSY	İndosiyenin yeşili
İSYA	İndosiyenin yeşili anjiografi
KNV	Koroidal neovaskülarizasyon
KSLO	Konfokal scanning laser oftalmoskopi
OKT	Optik koherens tomografi
PED	Pigment epiteli dekolmanı
PKV	Polipoidal koroidal vaskülopati
RPE	Retina pigment epiteli
SSKR	Santral seröz koryoretinopati
SLO	Scanning laser oftalmoskopi
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör
YBMD	Yaşa bağlı makula dejeneresansı
μ	Mikron

Yaş a bağlı makula dejeneresansı hastalarında indosiyanın yeş ili anjiografi (İSYA) ile polipoidal koroidal vaskülopati insidansının araştırılması ve yeş il dalga boyu laser fotokoagülasyonu ile tedavisi

ÖZET

Amaç: Çalışma anti-vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) tedaviye dirençli neovasküler yaş a bağlı makula dejeneresansı (nv-YBMD) olgularında indosiyanın yeş ili anjiografi (İSYA) ile polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) insidansının saptanması ve poliplerin tedavisinde yeş il dalga boyu laserin etkinliğinin araştırılması amacıyla yapıldı.

Materiyal ve Yöntem: Anti-VEGF tedaviye dirençli 202 hastanın 235 gözü çalışmaya dahil edildi. PKV'yi ortaya koyabilmek adına tüm hastaların İSYA görüntülemeleri yapıldı. Demografik veriler ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) kaydedildi. İSYA sonucunda saptanan ektrafoveal polipler argon laser fotokoagülasyon ile tedavi edildi. Tedavi sonrası aylık izlemler optik koherens tomografi (OKT) görüntüleme ile yapıldı.

Bulgular: İSYA sonucuna göre 16 (%7.9) hastanın 19 gözünde aktif PKV tespit edildi. Hastaların 9'u (%56.2) erkek ve 7'si (%43.8) kadın olup yaş ortalaması 74.03 ± 7.8 (56-89) yaş tı. Sekiz (%42.1) hastanın ektrafoveal PKV'si vardı. EİDGK'ları 0.05 ile 0.2 arasında değişim göstermekteydi. Laser tedavisi sonrasında EİDGK 4 (%50) gözde artış gösterirken 3 (%37.5) gözde aynı düzeyde kaldı. Bir (%12.5) gözde görme keskinliği fibrozise bağlı olarak azaldı. İzlem süresi 12 ile 32 ay arasında değişim gösterdi.

Sonuç: Tedavi ve prognozdeki farklılıklar nedeni ile PKV ve neovasküler YBMD'nin ayırıcı tanısı önemlidir. Bu konuda İSYA önemli derecede yardımcı olmaktadır. Çalışmamız ektrafoveal PKV'lerin laser fotokoagülasyonu ile tedavisinde sonuçların olumlu olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İndosiyanın yeş ili anjiografi, laser, polipoidal koroidal vaskülopati, yaş a bağlı makula dejeneresansı

Investigation of the incidence of polypoidal choroidal vasculopathy with indocyanine green angiography (ICGA) in patients with age related macular degeneration and their treatment with green wavelength laser

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to investigate the incidence of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) with indocyanine green angiography (ICGA) in patients with anti-VEGF treatment resistant neovascular age related macular degeneration (nv-AMD) and search the effectiveness of the treatment for the polyps with green wavelength laser.

Material and Method: Two hundred thirty-five eyes of 202 patients with anti-VEGF resistant AMD were included in this study. All of them underwent ICGA to investigate the presence of PCV. Demographic data and best corrected visual acuity (BCVA) were noted. Extrafoveal polyps were treated with argon laser photocoagulation. After the treatment monthly visits were performed with optical coherence tomography (OCT) imaging.

Results: According to the ICGA images, 19 eyes of 16 (%7.9) patient were diagnosed with active PCV. There were 9 (%56.2) male and 7 (%43.8) female patients with a mean age of 74.03 ± 7.8 (56-89) years. Eight (%42.1) eyes had extrafoveal PCV. The BCVA of them ranged from 0.05 to 0.2. After the laser treatment BCVA improved in 4 (%50) eyes and remain stable in 3 (%37.5) eyes. In 1 (%12.5) eye decreased the visual acuity secondary to fibrosis. The follow - up period ranged from 12 to 32 months.

Conclusion: Due to differences in treatment and prognosis, the differential diagnosis of PCV and nv - AMD is important. ICGA helps significantly in this matter. This study has demonstrated a positive outcome with laser photocoagulation for extrafoveal PCV.

Keywords: Age related macular degeneration, indocyanine green angiography, laser, polypoidal choroidal vasculopathy

1. Giriş

Yaşa bağı makula dejeneresansı (YMBD), özellikle 65 yaş üzeri nüfusta görme azlığının ve körlüğün önde gelen nedenlerindendir. Anjiogenez yani vücutta var olan damarlardan yeni damarların oluşması, neovasküler (eksudatif) YBMD oluşumunda kilit rol oynamaktadır (1). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) anjiogenezi indükleyici bir düzenleyicidir. Bu molekülün neovasküler YBMD'deki (nv-YBMD) patolojik yeni damar oluşumunda önemli rol oynadığının kanıtlanması, anti-VEGF ilaçların tedavide kullanımları için dayanak noktası oluşturdu (1-3).

VEGF inhibitörleri, kullanıma girdiklerinden beri nv-YBMD tedavisinin merkezine yerleşmişlerdir. Klinik çalışmalar ile ranibizumabın nv-YBMD tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır. MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) ve ANCHOR (Anti- VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) çalışmaları, ranibizumab ile tedavi edilen hastaların %95'inin görme keskinliklerini koruduğunu, bu oranın sham grubunda %62, fotodinamik tedavi grubunda ise %64 olduğunu göstermişlerdir. Ranibizumab %40 kadar hastada, en az üç sıra görme artışı sağlamıştır (4-6). Bevacizumab' ın nv-YBMD'de kullanımı için onayı olmamasına rağmen etkinliği kanıtlanmış olduğundan nv-YBMD'de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Mevcut standart anti-VEGF ilaçlarla tedaviler devam ederken, neden hastaların yaklaşık %50'sinin anti-VEGF tedavi ile iyileşme göstermediği ve hatta %10'unun neden tedaviye hiç yanıt vermediği bilinmemektedir. Son yıllarda bu konuda öne çıkan mekanizmalardan biri "taşiflaksi" yani tekrarlayan uygulamalardan sonra ilaç etkinliğinin azalması olmuştur. Bu bilgilere ek olarak bu hastalar polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) veya retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) gibi klinik olarak YBMD'ye benzeyen patolojiler yönünden tanı almaları gerekirken yanlışlıkla nv - YBMD tanısı almış veya genetik faktörlere bağı olarak anti-VEGF tedaviye direnç göstermiş olabilirler (7).

Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) gözün koroid dokusunun vasküler yapısı içerisinde bazı alanların anevrizmatik görünümde polipoidal genişlemeler göstermesi ile karakterizedir. İndosiyanın yeşili anjiyografisi (İSYA) koroidal vasküler anormallikleri göstermede oldukça değerlidir. İSYA'da uzun dalga boylu ışık kaynağı kullanılmasından dolayı retina göre daha derin yerleşimli olan koroid dokusunun detaylı bir şekilde görüntülenebilir. Bu nedenle İSYA PKV'nin tanısında mutlaka gereklidir (8).

Çalışmamızın amacı; nv-YBMD'ye bağlı koroidal neovaskülarizasyonu (KNV) olup intravitreal anti-VEGF tedaviye cevapsız olan hastalarda İSYA ile PKV insidansının saptanması ve PKV'li olguların konvansiyonel laser tedavisine olan yanıtlarının araştırılmasıdır.

2. Literatür özeti

2.1. Yaşa bağlı makula dejeneresansı

YBMD, 80 yıldan daha uzun süre önce tanımlanmış kompleks bir hastalıktır (9). Gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstü nüfusta kalıcı görme kaybının en önemli nedenidir (10). YBMD; kuru tip (non-eksudatif, atrofik) ve yaş tip (eksudatif, neovasküler) olmak üzere ikiye ayrılır. Prevalansı kuru tip için %85 - 90, yaş tip içinse %10 - 15'tir (11). Kuru tip YBMD, YBMD'ye bağlı ciddi görme kayıplarının %10'undan sorumludur. Görme, fotoreseptörlerin, RPE'nin ve koryokapillarisin yavaş ve progresif atrofisi nedeni ile aylar veya yıllar içinde azalır. Genelde bilateral ve sıklıkla asimetric tutulum görülür (12). Nv-YBMD'de ise görme kaybı sıklıkla KNV gelişimine bağlı olarak gelişir. KNV, Bruch membranındaki defektlerden nöral retina içine uzanarak o bölgede sıvı ve lipid birikimine ve kanamaya neden olur ve bu durum fibröz skar dokusunun gelişimi ile sonuçlanır (13).

YBMD, on yıl öncesine kadar büyük oranda tedavi edilemez kabul edilen bir hastalık iken son yıllarda VEGF baskılanmasına yönelik ilaçların kullanıma girmesi ile seyri oldukça değişti (14-16). Son yıllarda tedavideki yeniliklere ek olarak hastalığın epidemiyolojisi, risk faktörleri ve genetik temelini anlama açısından da önemli gelişmeler oldu.

2.1.1 Epidemiyoloji

Kırk yaş ve üzerindeki beyazlarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında erken YBMD prevalansının %6.8, ileri YBMD prevalansının ise %1.5 olduğu görülmüştür (17). Birleşik Devletlerde 65-75 yaş arası nüfusun en az %10'unda YBMD'ye bağlı olarak santral görmede azalma mevcuttur. Yetmiş beş yaş üstü nüfusun %30'u YBMD'den etkilenmiştir. Elli yaş üzeri kişilerin %1.7'sinde ve 85 yaş üstü kişilerin %18'inde YBMD'ye bağlı körlük görülür (12). Baltimore Eye çalışmasının sonuçları, ileri YBMD'nin beyaz ırkta, siyah ırka göre 9-10 kat daha sık görüldüğünü gösterdi. (18). Asya ırklarında yapılan bir meta-analizde (19), YBMD'nin yaşlara göre prevalansının beyaz ırk ile hemen hemen aynı olduğu gösterildi (20). Bu bilgilere ek olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda, nv-YBMD tanısı almış olan pek çok hastanın, koroidal damarlarında PKV denilen polipoidal genişlemelerin olduğu gösterildi. Polipoidal koroidal vaskülopati Asya ırklarında nv-YBMD'nin %50'sini oluştururken

beyazlarda sadece %8-13'ünü oluşturmaktadır (13). YBMD'nin bir diğer varyantı da RAP'tir ve nv-YBMD'nin %12-15'ini oluşturur. Bu varyantlar standart YBMD tedavisine iyi yanıt vermeyebilir (21).

2.1.2. Risk Faktörleri

1. Yaş: İleri yaş YBMD için en önemli risk faktörüdür (17).
2. Yaşa Bağlı Makülopati: Özellikle yumuşak drusen varlığı önemlidir.
3. Irk: En sık Kafkas ırkında görülür.
4. Pozitif Aile Öyküsü
5. Katarakt cerrahisi geçirmiş olmak (22). Konfluent yumuşak drusen gibi yüksek risk faktörleri taşıyan hastalarda katarakt cerrahisinin, maküler hastalığın progresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bir meta-analizde katarakt cerrahisi geçirmiş olmanın güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (23), ancak bu ilişki randomize kontrollü klinik çalışmalarda gösterilememiştir (24).
6. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri: Obezite, hipertansiyon, sigara içimi.
7. Yüksek serum C-reaktif protein, homosistein ve fibrinojen düzeyleri: Bu faktörlerin YBMD riskini arttırmadaki rolleri tartışmalıdır (12).
8. Genetik Faktörler: Alternatif kompleman yol proteinlerini kodlayan genlerde, özellikle kompleman faktör H (CFH)'de allelik mutasyonlar gösterilmiştir. Kromozom 1q31'deki mutasyonlar, 10q26'daki (Tyr402His) HTRA1 (serin proteaz) ve 10q'daki LOC387715 (Ala69Ser) isimli hipotetik gen YBMD riskini arttırmaktadır. Tyr402His bulunması YBMD riskini 5 kat, Ala69Ser olması 7 kat arttırmaktadır. Bu iki gen YBMD'nin genetik risklerinin %75'ini açıklamaktadır. Diğer ilgili lokus ise kromozom 6p21 klas III bölgesindeki major histokompatibilite kompleksinin kompleman faktör B/ kompleman faktör 2 mutasyonudur. Bu lokusun özellikle Kafkas ırkında YBMD'e eğilimi arttırdığı, diğer ırklarda aynı etkiyi göstermediği düşünülmektedir (25). YBMD riskini arttıran diğer genler Tablo 1'de gösterilmiştir. YBMD'nin başlangıcı, progresyonu, evresi ve bilateral tutulumu, kompleman faktörleri ve immün yanıt, HDL kolesterol metabolizması, kollajen ve ekstrasellüler matriks metabolizmaları ile anjiyogenez sürecini etkileyen faktörlerle ilişkilidir (26-28). Genetik varyasyonlar aynı zamanda tedavilere farklı cevaplar alınmasında da rol oynuyor olabilir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (13).

2.1.3. Patogenez

Birçok farklı biyolojik yolun YBMD patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bunların içinde retina pigment epitel (RPE) hücrelerinde lipofuskin birikimi ile karakterize olan yaşlılık, koroidal iskemi ve oksidatif hasar yer almaktadır (29). RPE, fotoreseptörler için hayati öneme sahip birçok metabolik yolda önemli rol oynamaktadır. Bunların başında kan-retina bariyerinin bütünlüğünün ve A vitamini bağımlı görsel siklusun devamlılığının sağlanması gelir. RPE hücreleri, sürekli dökülen fotoreseptör dış segmentlerinin apikal kısımlarını fagosite ederler. Yaşlanma ile RPE hücreleri yoğunluk olarak azalır, hegzagonal şekillerini kaybederler ve içerdikleri melanozom sayıları azalır. Koruyucu bir kılıf olduğu düşünülen melaninin kaybı, oksidatif hasarı ve bunun sonucu olan lipofuskin birikimini kolaylaştırır. Bu değişiklikler normal yaşlanma dışında YBMD’de de görülebilir ancak hastalığın esas belirleyici bulgusu drusendir. Drusenler, RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajen tabakası arasındaki amorf depozitlerdir. Drusenlerin immünohistokimyasal analizlerinde hücre artıkları, sitokinler ve immün sistem ile ilişkili moleküller de dahil olmak üzere pek çok farklı molekül görülmüştür. Drusenlerdeki lipid, protein ve karbonhidrat komplekslerinin çeşitliliği, bu moleküllerin büyük olasılıkla fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozundan kalan maddeler olduğunu düşündürmektedir. Kompleman kaskadının kontrolsüzce sürekli aktive olması ile tetiklenen lokal inflamatuvar yanıt, drusen oluşumunun devamını sağlayan bir diğer faktördür (30).

Hastalık, çoğunlukla drusenlerin ve depozitlerin gerilemesi ve atrofik alanlar bırakmasıyla veya Bruch membranını geçen anormal koroidal damarların gelişmesi ile sonuçlanır. Birleşmiş atrofi alanlarına “coğrafik atrofi” denir ve üzerindeki fotoreseptörler ile altındaki koryokapillarisin atrofisi ile karakterizedir. Coğrafik atrofi drusenin gerilemesi, pigment epitel dekolmanının yatışması veya koroidal neovaskülarizasyonun gerilemesi ile oluşabilir.

Nv-YBMD’nin ise en önemli bulgusu KNV’dir. Koroidden gelişen yeni damarlar, sub - RPE ve subretinal boşlukta uzanabilirler. Sıklıkla sıvı sızdırırlar, kanarlar ve fibrovasküler dokuya dönüşürler. KNV genellikle son dönem hastalığı gösteren submaküler diskiform skara dönüşerek geriler. Nv-YBMD’ye dönüşüm, görme keskinliğinde belirgin azalma ile sonuçlanır. Başlangıçta görme azlığı sıvı sızıntısına ve retinal ödeme bağlıdır. Bu aşamada sıvının hatta kanamanın rezorpsiyonu görme keskinliğinde düzelmeye sağlayabilir. Skar dokusu oluşuktan sonra görme kaybı kalıcıdır (31). Koroidal neovaskülarizasyonun mekanizması tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Pek çok farklı mediatörün KNV oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda dikkatler iyi bir terapötik hedef olan VEGF üzerinde toplanmıştır. VEGF, anjogenezini düzenleyen anahtar moleküldür ve

fonksiyonunun engellenmesi, damar büyümesinin durması ve neovaskülarizasyonun gerilemesi ile sonuçlanır. Deneysel koroidal neovaskülarizasyon modellerinde VEGF ekspresyonu gösterilmiş ve hayvan deneylerinde VEGF'in KNV'nin büyümesini indüklediği gösterilmiştir. İnsanda VEGF dört izoformda bulunur: VEGF - 121, VEGF - 165, VEGF - 189, VEGF - 206. VEGF - 121'in dolaşımında en az 14 gün kaldığı gösterilmişken VEGF - 165'in yarı ömrü çok daha kısadır. Bu durum VEGF - 165'i hedef alan bir ilaç olan pegaptanibin neden tüm izoformlara etkili olan ranibizumab veya bevacizumaba göre daha az etkili olduğunu açıklamaktadır. Patogenezde rol oynayan diğer moleküller arasında matriks metalloproteinazları, endostatin, pigment epitel derive faktör başta olmak üzere birçok molekül yer almaktadır (13).

2.1.4. Klinik Bulgular

Erken evre YBMD hastaları tipik olarak asemptomatiklerdir. Klinik muayenede RPE altına yerleşmiş sarı renkli drusenler ile yer yer hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon alanları görülür.

Nv - YBMD geliştiğinde ise hastalar genellikle yeni ve hızlı gelişen görme azlığı ile başvururlar. Hastalar tipik olarak santral görmenin aniden kötüleşmesi ile birlikte düz çizgileri eğik görme (metamorfopsi), santral görme alanında siyah bir alan (skotom) semptomlarından biri veya her ikisini tarif ederler. Nv-YBMD varlığında klinik muayenede intraretinal ve/veya subretinal sıvı ve hemoraji, pigment epitel dekolmanı (PED) veya KNV görülebilir. Bu durum subretinal fibrozis, RPE yırtığı gibi durumlarla sonuçlanabilir (13). Coğrafik atrofi varlığında ise yıllar içinde yavaş yavaş ilerleyen bir görme azalması görülür. Klinik olarak keskin sınırlı, depigmentasyon gösteren RPE atrofisi alanı görülür (13).

KNV lezyonu floresein anjiyografi (FA) paternine göre klasik veya okkült olarak sınıflandırılır.

Klasik KNV; koroid fazında floresans vermeye başlar. Parlak, sınırları düzgün, geç fazda sızıntı gösteren ve sınırları belirsizleşen erken hiperfloresans ile karakterizedir. Neovasküler ağ, dantel veya tekerlek şeklinde görüntülenebilir.

Okkült KNV, anjiyografik olarak fibrovasküler PED veya kaynağı belirsiz geç sızıntı paternlerinden biri şeklinde görülür.

Fibrovasküler PED; RPE'nin bir alanda düzensiz kabarıklığı, anjiyogramın ilk 30-60 sn'sinde çok sayıda granüler tarzda hiperfloresans görülür, floresans giderek artar, geç dönemde sızıntı görülür.

Kaynağı belirsiz geç sızıntı; FA'nın geç fazında RPE düzeyinde sınırları belirsiz, lekeli hiperfloresans görülür. Hiperfloresans 2-5 dk sonra belirginleşir. Sızıntının kaynağı olabilecek bir odak tanımlanamaz.

Klasik KNV yerleşimi yönünden foveal avasküler zona (FAZ) en yakın noktasına göre 3 gruba ayrılır:

1. Ekstrafoveal: FAZ merkezinden uzaklığı 200 μ veya daha fazla
2. Jukstafoveal: FAZ merkezinden uzaklığı 1-199 μ
3. Subfoveal: FAZ merkezinin altında

Dominant klasik KNV'de; lezyonun % 50'den fazlası klasik komponentten oluşur.

Minimal klasik KNV'de; klasik komponent lezyonun % 50'sinden daha az bir kısmını kapsar.

Tedavi edilmeyen KNV olgularının prognozu gelişen komplikasyonlar nedeniyle çoğunlukla iyi değildir. Bu komplikasyonlar;

1. Hemorajik PED: KNV içindeki damarların rüptürü sonucu ortaya çıkar. Hemoraji başlangıçta RPE altındaki boşluğa sınırlıdır ve koyu renkli bir kabarıklık olarak görülür; sonradan subretinal boşluğa geçer ve PED'i çevreler.
2. Vitreus hemorajisi: Nadir bir durumdur. Sensoryel hemorajik dekolman hemorajisi vitreus kavitesi içine ilerlerse görülür.
3. Diskiform skar: Gelişen hemorajinin organize olması ve gerilemesi ile oluşur.
4. Masif eksudasyon: Diskiform skarı olan bazı olgularda KNV'den kronik sızıntı olması sonucu gelişir.

YBMD'de görülen PED'lerin sınıflaması önemlidir, çünkü prognoz ve tedavileri farklılık gösterir.

- a. Fibrovasküler PED: Okkült KNV'nin bir alt grubudur. Floresein anjiografide (FA) yavaş ve lekeli bir dolun paterni gösterir. Tüm evrelerde fibröz dokuya ait floresan blokajı görülür.
- b. Seröz PED: Hiperfloresans FA'nın erken döneminden itibaren giderek artar, keskin sınırlıdır.
- c. Hemorajik PED: Hemoraji, floresansı bloke eder.
- d. Drusenoid PED: FA'nın hiçbir evresinde değişme göstermeyen, sınırları girintili-çıkıntılı hafif bir floresans görülür.

2.1.5 Tanı

YBMD tanısında ve takibinde kullanılan retinal görüntüleme yöntemlerinde son yıllarda büyük gelişmeler olmuştur. KNV tanısı için klasik temel tanı yöntemi FA'dır. YBMD'nin PKV gibi bazı neovasküler varyantlarının tanınması ve karakterizasyonu için İSYA kullanılır. Optik koherens tomografi (OKT) ise daha yeni, invaziv olmayan bir optik görüntüleme yöntemidir. Anti-VEGF tedavinin yaygınlaşması ile OKT erken tanı, tedavi kararı ve hastalığın izleminde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmuştur (13).

2.1.5.1. Floresein Anjiografi

FA, sarı bir boya olan floreseinin intravenöz olarak verilmesi ile uygulanan invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Floreseinin enjeksiyonundan sonra koroidal ve retinal kan akımını değerlendirmek amacıyla ardışık fotoğraflar çekilir. KNV varlığında, retinal doku içine boya sızıntısı nedeni ile hiperfloresans izlenir. Bu sızıntı yerine (subfoveal, jukstafoveal ve ekstrafoveal) ve tipine göre (klasik, okkült ve mikst) sınıflara ayrılır. Klasik KNV, RPE'ye penetre olmuş ve RPE önünde seyreden bir neovaskülarizasyonu ifade ederken okkült KNV, RPE altında seyreden neovaskülarizasyon anlamına gelmektedir (13). Klasik KNV'de erken dönemde sızıntı ve geç dönemde KNV içindeki fibröz dokudaki göllenme nedeniyle hiperfloresans görülür. Erken evrede "dantel paterni" izlenebilir. Klasik KNV, FAZ ile olan ilişkisine göre lokalize edilir. Klasik KNV, kendi içinde salt klasik ve predominant klasik olarak ayrılabilir. Predominant klasik KNV'de lezyonun % 50 veya daha fazlası klasik komponent içerir.

Okkült KNV'de fibrovasküler yapı, araya giren doku tarafından kapatıldığı için damarların floresansı ancak dolaylı olarak görülebilir.

2.1.5.2. İndosiyanın Yeşili Anjiografi

İSYA'da, floreseinden farklı özellikleri olan, yine intravenöz kullanılan bir boya enjekte edilir. İndosiyanın yeşili adı verilen bu boya melanin tarafından daha az absorbe edilir, proteinlere daha yüksek oranda bağlanır. Bu görüntüleme yöntemi yazının ileri aşamalarında detaylı olarak anlatılmıştır.

2.1.5.3. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), kızılötesine yakın dalgalar ve interferometrik analiz yöntemi kullanan bir görüntüleme yöntemidir. Işık kaynağından gönderilen ışık, parsiyel yansıma aynasında referans ve ölçüm ışıkları olarak iki farklı ışığa ayrılır. Referans

ışığı referans aynasına, ölçüm ışığı ise göze gönderilir. Referans aynasından ve farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışık arasındaki zamansal farka göre incelenen dokunun tomografik kesiti elde edilir. OKT günümüzde, retina hastalıklarının tanı ve takibinde vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir. Non-kontakt, non-invaziv ve tekrar edilebilir bir teknik olan OKT, retinal mikroyapının yüksek çözünürlüklü kesitsel veya volumetrik topografik görüntülerinin in-vivo olarak alınmasını sağlar. Retinanın ayrıntılı morfolojik bilgisini vermenin yanı sıra retina kalınlık ölçümü, sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü gibi kantitatif incelemelere de olanak sağlar. OKT, KNV'nin kesitsel olarak görüntülenmesine izin verir. Ancak lezyonun iç yapısını değerlendiremez ve neovasküler içeriği, hemoraji, sert eksuda veya fibröz dokudan net olarak ayıramaz (32).

Retina tabakalarının OKT'deki görüntülerini ışığı yansıtma özellikleri belirler. Çok miktarda aksonal uzantı içeren sinir lifi tabakası ve pleksiform tabaka, ışığı güçlü yansıtır ve OKT'de kırmızı renkte görünür. Nükleer tabakaların ışığı yansıtma gücü zayıftır ve mavi-siyah olarak görünür. Sinir lifi tabakası, foveanın nazalindeki yüksek yansıtıcılıktaki bölgeye uyar. Ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış nükleer tabakanın yansıtıcılıkları düşüktür. İç pleksiform tabaka orta derecede yansıtıcılık özelliğine sahiptir. Dış pleksiform tabaka yansıtıcılığı yüksektir. RPE tabakası önündeki yüksek yansıtıcılıktaki ince bölge, fotoreseptör iç ve dış segmentleri arasındaki sınırdır. Yüksek oranda melanin içeren RPE ve damar yapısından zengin olan koriokapillaris yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Bu iki yapı birbirine çok yakın yerleşimli olduklarından ve yansıtıcılıkları da benzer olduğundan dolayı OKT görüntülerinde birbirlerinden zor ayırt edilebilirler. Bruch membranı OKT kesitlerinde ayrı bir yapı olarak görüntülenemez.

Yeni spektral-domain OKT cihazları, erken YBMD hastalarında drusenlerin çeşitli morfolojik özelliklerinin tanınmasını, böylece fenotipik özelliklerin daha ayrıntılı değerlendirilebilmesini sağlar (33).

Koroid neovaskülarizasyonu, OKT kesitlerinde RPE ve koriokapillarisini temsil eden yüksek yansıtıcılıktaki bantta lokalize kalınlaşmaya ve retina içine doğru genişlemeye neden olur. KNV yapısında fibrozis yoğun ise daha parlak görünüme ve altında kalan dokularda daha fazla gölgelenmeye neden olur.

OKT bulgularına bakarak bir KNV lezyonunun aktif olup olmadığını değerlendirmeye yarayan üç parametre vardır. Bunlar; intraretinal ve subretinal sıvı birikimleri, intraretinal ve subretinal hemorajiler ve de fibrozis.

Sıvı birikimleri ve hemorajiler lezyonun aktif olduğuna işaret ederken, fibrozis ise

çoğunlukla aktivitenin düşük olduğunu gösterir. OKT ile sıvı birikimlerinin miktarı, özelliği ve hangi retina tabakasında olduğu değerlendirilebilir.

2.1.6. Tedavi

Neovasküler YBMD'nin tedavisinde geniş serili çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış yöntemler; fotodinamik tedavi, klasik laser tedavisi ve anti - VEGF ilaçlarla tedavidir. Özellikle son 10 yılda VEGF'i inhibe eden anti-VEGF ilaçlar eksudatif tip YBMD tedavisinin başlıca dayanak noktası oldular (14,15). Anti-VEGF tedavinin kullanıma girdiği dönemden sonra YBMD'ye bağlı körlük sıklığının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterildi (34).

Anti - VEGF ilaçlardan ranibizumab (Lucentis) ve pegaptanib sodyum (Macugen) ve Aflibercept (Eylea) YBMD'ye sekonder KNV tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Bevacizumab (Avastin) ise onay almadığı halde, pek çok çalışmada ranibizumab ile benzer etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmış olduğundan ve fiyat olarak daha avantajlı olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır (35).

2.1.6.1 YBMD'de anti - VEGF tedaviye cevapsızlık

Anti - VEGF ilaçların kullanıma girmesi ile nv - YBMD tedavisinde yeni bir devir başladı ve artık tedavide beklenti hastaların görme keskinliklerinde stabilite hatta artıştır. MARINA ve ANCHOR çalışmalarının 2 yıllık sonuçlarında her ne kadar gözlerin yaklaşık %90-95'inde görme keskinliğinde stabilite veya artış elde edilebilmişse de bu çalışmaların sonuçları dikkatli değerlendirildiğinde hala yaklaşık olarak her 10 hastanın 1'inde görme keskinliğinde belirgin azalma olduğu görülmektedir. Görme keskinliğinde azalmanın nedeni pek çok farklı faktörden kaynaklanabilir. Bunların en belirginini subfoveal fibrozis gelişimidir. Bir diğer sebep, RPE ve fotoreseptör düzeyindeki atrofik değişiklikler olabilir, ancak bu olgular tedaviye cevapsız olarak değerlendirilmezler (36).

2.1.6.2 Anti - VEGF tedaviye cevapsız nv - YBMD olguları

Dört - altı hafta ara ile yapılan intravitreal anti - VEGF tedavisine rağmen nv-YBMD'nin anatomik bulgularında nüks, persistans veya kötüleşme gösteren olgular tedaviye cevapsız olarak kabul edilirler (36). Daha önceleri yapılan çeşitli çalışmalarda devam eden intravitreal anti-VEGF tedavisine rağmen OKT'de makula kalınlığının 100 µm'den fazla artması, subretinal veya intraretinal sıvının persistansı, görme keskinliğinin giderek azalması, FA'da sızıntı veya KNV'de ilerleme görülmesi ve yeni hemoraji görülmesi "tedaviye cevapsızlık" olarak nitelendirilmiştir. Bu kriterlerin bir kısmının hala önemi olsa da "cevapsız olgu tanımı" artık bu kriterlere göre yapılmamaktadır. Daha öncede bahsedildiği gibi görme

keskinliğinde azalmanın sebebi subfoveal fibrozis gelişimi veya fotoreseptörlerdeki atrofi olabilir. Aynı şekilde skar dokusu gelişimine bağlı olarak tedaviye rağmen retina kalınlığı azalmayabilir. Slakter, 2010 yılında yayımlanan makalesinde anti - VEGF tedaviye cevapsızlığı ele almaktadır. Bu yayında, görme keskinliğinde artış sağlamanın ya da en azından mevcut görmeyi korumanın önündeki en belirgin engelin subfoveal fibrozis gelişimi olduğunu belirtmektedir. Sık görülen bir diğer neden ise RPE ve fotoreseptör tabakasındaki atrofik değişikliklerdir. Ancak bu olgular anti - VEGF tedaviye yanıtız olarak değerlendirilmemelidirler, yalnızca hastalığa sekonder değişiklikler nedeni ile istenilen “iyi cevabi” veremeyecek durumdadırlar (36).

“Tedaviye Cevapsız Olgular” klinik ve OKT bulgularındaki değişikliklere göre 6 alt gruba ayrılırlar:

GERÇEK CEVAPSIZLAR: Retina kalınlığında, subretinal veya intraretinal sıvı miktarında hiç azalma olmayan ya da artış olan olgular. Bu olgularda ve “minimal cevap verenler” grubunda altta yatan iki patoloji olabilmektedir: fibrovasküler büyümeyle bağlı kronik hasar söz konusudur veya patolojiye sebep olan süreç VEGF’ten bağımsızdır. Bu hastalar ayrıntılı incelendiğinde çoğunlukla altta yatan “tipik nv - YBMD” dışı nedenlerle karşılaşılmaktadır. Bunlar sıklıkla santral seröz koryoretinopati (SSKR), PKV ve inflamasyonun indüklediği neovaskülarizasyondur (36).

MİNİMAL CEVAP VERENLER: Retina kalınlığında, intraretinal ve/veya subretinal sıvıda minimal azalma olan olgular. Etiyolojide “gerçek cevapsızlar” grubuna benzer sebeplerle karşılaşılmaktadır (36).

HEMORAJİK CEVAP VERENLER: Tedavi devam ederken masif veya lokalize subretinal veya sub-RPE hemoraji gelişenler. Tedavi aralığı uzadığında bu durumla karşılaşılabildiği gibi antiagregan/antikoagülan ilaç kullananlarda veya kanama diskrazili hastalarda da hemorajik cevap geliştiği bildirilmiştir (36).

EKSUDASYON ARTIŞI GÖRÜLENLER: Başlangıca göre intraretinal ve/veya subretinal eksudasyonda artış olan olgular. Sebep PED varlığında ani gelişen RPE yırtığı olabilir. Bu durumda ilk yapılması gereken tedavi sıklığının arttırılmasıdır (36).

REBOUNDERS: Anti - VEGF tedaviye; ilk önce gerek klinik, gerekse OKT bulguları olarak olumlu yanıt veren ancak tedavi devam ederken klinik ve OKT bulgularında tekrar kötüleşme (taşıflaksi reaksiyonu) görülen olgular. Bu durumla, tedavi aralığını açmaya çalışırken veya aylık tedaviler devam ederken karşılaşılabılır. Bu hastalara yaklaşımda en iyi tedavi seçeneği tedavi sıklığını arttırmaktır. Bazı hastalarda daha agresif yaklaşımlar

bevacizumab ile ranibizumab alterne edilebilir. Bunlar da etkisiz ise antiinflamatuvarlar ile veya verteporfin gibi ajanlarla kombinasyon tedavisi denenmelidir (36).

SIK TEDAVİ EDİLENLER: Tekrarlayan enjeksiyonlara rağmen hala aylık enjeksiyona ihtiyaç duyan, tedaviye ara verildiğinde bulguları kötüleşen gözler. Bu olgularda RAP veya geniş sub - RPE KNV alanları ile karşılaşılır. Bu olguların tedavilerinde ya aylık enjeksiyona devam edilir ya da tedavi sıklığı artırılır. Gelecekte bu hastalar için yavaş salıverimli tekniklerin geliştirileceği düşünülmektedir (36).

2.1.6.3 Anti - VEGF tedaviye cevapsızlık sebepleri

Anti-VEGF tedaviye cevapsızlık pek çok farklı sebepten kaynaklanabilmektedir. Bu sebepler şu şekilde sınıflandırılabilir:

- a. YBMD alt grupları (PKV, RAP)
- b. Maskeleyici hastalıklar (erişkin vitelliform makulopati, SSKR)
- c. Taşiflaksi/ tolerans gelişimi
- d. Vitreomaküler adhezyon
- e. Genetik predispozisyon

Tedaviye dirençli kabul edilen hastaların yaklaşık %50'sinin YBMD olarak yanlış tanı aldığı, bu hastaların büyük kısmının aslında PKV olduğu gösterilmiştir. Bir diğer önemli sebep taşiflaksidir ve bu hastalar tedavide farklı modifikasyonlara ihtiyaç duyarlar. Az sayıda bir hasta grubu da anti - VEGF tedaviye genetik yapıları nedeni ile direnç gösterirler. Tedavinin olası oftalmik ve sistemik riskleri ile maliyeti düşünüldüğünde bu hastaların ayırt edilmesi gerektiği açıktır (7).

Manoj ve ark. (37) anti-VEGF tedaviye cevapsız YBMD hastalarını retrospektif olarak değerlendirmişler ve cevapsızlığa neden olabilecek faktörleri araştırmışlardır. Tedaviye iyi cevap vermeyen toplam 52 gözden 24'ünün (%46.2), primer YBMD tanılarının tekrar gözden geçirilmesi gerektiği anlaşılmış ve bu hastaları doğru tanılarının PKV (19 göz), retinal anjiomatöz proliferasyon (4 göz) ve vitelliform lezyon (1 göz) olduğu gösterilmiştir. Yanlış tanı konulan bu hastalar dışlandığında 14 hasta (%26.9) “tedaviye cevapsız” olarak belirlenmiş ve 11 hastada (%22.2) taşiflaksi geliştiği saptanmıştır (37).

2.2. Polipoidal koroidal vaskülopati

PKV, görme keskinliğinde azalmaya sebep olan, neovasküler YBMD'den farklı klinik özellikleri olan bir eksudatif makülopatidir. YBMD'nin alt tipi mi olduğu yoksa farklı bir

hastalık mı olduğu yönünde konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. PKV'yi klinik olarak KNV'den ayırmak oldukça zordur. Retrospektif olgu serilerinde, anti - VEGF tedaviye cevapsız kabul edilen nv - YBMD hastalarında aslında PKV bulunduğu ve bunun tedaviye cevapsızlıktan sorumlu olduğu gösterilmiştir (38).

İlk olarak 1982'de American Academy of Ophthalmology toplantısında Yannuzzi ve ark. (39) tarafından tanımlanmıştır. Patogenezinin bilinmemesi, primer bozukluğun koroidal dolaşımında olması ve tipik lezyonun klinik olarak görülebilen kırmızı turuncu polipoid yapıların olması nedeniyle "idiyopatik polipoidal koroidal vaskülopati" adını vermişlerdir. Kleiner ve ark. (40) bu patolojiyi orta yaşlı Afrika kökenli Amerikan kadınlarında, tekrarlayan subretinal ve sub-RPE hemorajilerle karakterize bir makula hastalığı olarak tanımladılar ve "posterior uveal kanama sendromu" adını verdiler. Yannuzzi ve arkadaşları (41,42) ilerleyen dönemlerde "idiyopatik" terimini çıkarıp polipoidal koroidal vaskülopati veya kısaltılmış haliyle PKV terimini kullanmaya başladılar ve bu patolojiyi daha büyük vaka serilerinde genişletilmiş bir klinik bakış açısıyla sundular.

2.2.1 Klinik

PKV, anormal koroidal damar ağının sub - RPE seviyesinde maküler, peripapiller veya periferik yerleşimli polipoidal genişlemeleri ve hyalinizasyonu ile karakterizedir. Bu polipoidal genişlemeler seröz eksudasyonlar ve hemorajilerle birliktelik gösterir. Bu hemorajiler RPE dekolmanına hatta zaman zaman nörosensoryel retina dekolmanına neden olabilirler (43,44). Klinik seyri birçok şekilde olabilir. Stabil gidebileceği gibi tekrarlayan kanama ve sızıntılarla görme kaybına ve koriyoretinal atrofiye neden olabilir (45).

Fundus muayenesinde subretinal turuncu nodüller görüldüğünde PKV akla gelmelidir. Beraberinde subretinal hemoraji de görülebilir. Ancak tipik özellikleri eksudatif ve hemorajik pigment epitel dekolmanı (PED) varlığıdır. Hemorajik ve eksudatif PED olgularının %85'inde İSYA'da PKV bildirilmektedir (46). PKV **olgularında da seröz ve/ veya** hemorajik PED sıklığı %55 oranında saptanmıştır (47). Beraberinde görülebilen seröz makula dekolmanı olguların kronik santral seröz koriyoretinopati tanısı almasına da neden olabilmektedir (48). Subretinal sıvıyla beraber hemoraji ve sert eksudalar görülebilir. PKV'ye sekonder gelişen bulgular arka kutupta izlenir. Klinikte en sık optik sinir başı veya santral makula çevresinde seröz ve hemorajik nörosensoryel dekolmanlar ve PED görülür. Retinanın düz olduğu yerlerde, özellikle vasküler yapılar geniş ve pigment epiteli atrofikse, alttaki anormal vasküler yapılar silüet halinde görülebilir. Tipik klinik görünüm, üç aydan kısa süredir semptomatik olan bir hastada aşırı subretinal eksudasyon ve kanama, retinada minimal

kistik değişiklikler ve bu bulgulara göre beklenenden iyi olan görme keskinliğidir. Hemorajik ve seröz dekolmanlar ile görme keskinliği arasındaki bu uyumsuzluğu en iyi açıklayan bulgu retinal değişikliklerin minimal olmasıdır. Üç aydan uzun süredir semptomatik olan hastalarda, polipoidal vasküler anormallikler içindeki aktif anevrizmal oluşumlardan proteinöz sıvı sızıntısına bağlı olarak yoğun lipid depozitleri görülür (49).

Polipoidal lezyonlar sadece anjiyografi ile görülebilecek kadar küçükten, muayenede direkt olarak görülebilecek büyüklüğe kadar değişebilen boyutlarda olabilirler. PED sıklıkla polipoidal yapılarla ilişkilidir. Seröz veya hemorajik PED'in kenarında küçük veya büyük RPE yırtıkları oluşabilir (47,50). Polipoidal lezyonlar genelde PED'in kenarında yerleşiktirler ve eşlik ettikleri PED'de, anjiyografide görülebilecek bir çentik oluşturabilirler. Maküler, peripapiller veya periferik yerleşimli olabilen bu sub - RPE polipoidal lezyonlar aslında koroide ait olan anormal dallanmış vasküler ağdaki (ADVA) anevrizma benzeri dilatasyonlardır. PKV'de, OKT veya İSYA'da polipoidal lezyonlar ve/veya ADVA görülebilir. Seröz ve hemorajik komplikasyonların spontan rezolüsyonu sonucu subretinal fibrosis, pigment epitel hiperplazisi veya atrofik dejenerasyon bulguları görülebilir. Aynı gözde çok sayıda grup halinde veya tek tek anormal vasküler yapılar görülebilir. Bilateral olmaya belirgin eğilim vardır. Kural olarak bir gözde PKV'e ait değişikliklerin görülmesi, diğer gözün de benzer bulguların gelişimi açısından yüksek riskli olduğu anlamına gelmektedir. Bazen vasküler anormallikler yalnızca İSYA veya yüksek çözünürlüklü OKT'de görülebilir (49).

PKV lezyonları, fundusun periferinde de yerleşmiş olabilir. Bu durumda ancak seröz veya hemorajik dekolman ve/veya vitreus hemorajisi geliştiğinde tanı konulabilir. PKV lezyonlarının periferde yerleşerek hemoraji ve eksudasyona yol açtığı durumlarda "idiyopatik periferik eksudatif hemorajik retinopati" olarak da adlandırılmaktadır. Bazı hastalarda hem maküler hem de periferik yerleşimli lezyonlar aynı anda olabilir. PKV ayrıca orak hücre retinopatisi, santral seröz koryoretinopati, tipik nv - YBMD, optik sinir melanositomu, koroidal hemanjiom, tilte disk sendromu, patolojik miyopi ve koroidal osteom gibi farklı makula hastalıkları ile de bir arada görülebilir. PKV'e sekonder kronik makula dekolmanında retinal mikroanjiyopati görülebilir. Retinokoroidal anastomozlar PKV'ye eşlik edebilirler (41,51). Tekli polipoidal anormalliklerin olduğu gözlerde tip 2 koroidal neovaskülarizasyonların görüldüğü bildirilmiş olsa da, bazı retina uzmanları bunun çok lokalize ve PKV'yi taklit eden bir durum olduğunu düşünmektedir.

Özellikle beyaz ırktan PKV hastalarında drusen görülebilmekte ve lezyonlar daha çok peripapiller yerleşim göstermektedir. Pigment miktarı yüksek olan bireylerde ise drusen

nadiren görülür ve beyazların aksine lezyonlar çoğunlukla makula bölgesindedir. Tanısı PKV olan Japon hastaların %23'ünde, santral maküler alanda polipoidal vasküler lezyonlarla bağlantılı olan yumuşak drusenler izlenmiştir (42). Maruko ve ark. (52) tek taraflı PKV'si olan hastaların etkilenmemiş gözlerinde %24 oranında drusen saptamışlardır. PKV, bazı uzmanlara göre neovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansının (YBMD) bir alt türü olarak kabul edilirken, bazı uzmanlarca tamamen farklı bir hastalık olarak ele alınmaktadır.

2.2.2. Prevalans

PKV özellikle siyah ırkta fazla görülür, sarı ırkta belirgindir ve beyaz ırkta azdır. Başlangıçta PKV'nin orta yaşlı kadınlarda görüldüğü bildirilmiş olsa da sonradan her iki cinste de (özellikle Asyalı erkeklerde kadınlardan daha sık) görülebildiği belirtilmiştir. Hastaların çoğu 50-65 yaş arasında tanı almakta olup tanı yaşı 20 ile 80 yaş arasında değişim gösterebilmektedir. Literatürdeki olguların yaş ortalaması 60.1 dir (53). Prevalansı % 4 ile 14 oranları arasında değişmektedir (54). Önceden YBMD tanısı almış beyaz ırktaki PKV prevalansı %4, %7.8, %8.2 ve %9.8 sıklıklarında bildirilmiştir (55-58). Önceden YBMD tanısı konulmuş Asya'lı hastalarda ise bu oran %23.9 ile %54.7 arasında değişim göstermektedir (59,60).

2.2.3. Patogenez

PKV patogenezini henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte iki olasılık üzerinde durulmaktadır. İç koroidal damarlarda bozulma ve KNV varyantları (61). Histopatolojik çalışmalarda yaygın eksudatif değişiklik (plazma proteinlerinin ekstrasvazyonu), ve damarlarda hyalinizasyon başlıca belirgin özellikler olarak bildirilmektedir. Bazal membran benzeri materyal birikimi ve damar çeperindeki kas hücrelerinin kaybı da belirgin özelliklerdir (61). Dikkati çeken bir başka özellik ise YBMD'nin aksine fibrozis ya da granülasyon dokusu proliferasyonunun görülmemesidir. Ancak son yıllardaki genetik araştırmalarda LOC3877715/HTRA1 ile ilişkili (eksudatif aktivite) bulunması YBMD ile aynı genetik zemini paylaştığını göstermektedir (62). Bu genetik zemindeki iki hastalığın elastin geni polimorfizmleri açısından birbirlerinden farklı oldukları gösterilmiştir (63). PKV örneklerini içeren bir çalışmada kuvvetli VEGF ekspresyonu gösterilmiş (64) ve aközde VEGF düzeylerinde artış saptanmıştır (65). Başka bir histopatolojik çalışmada ise makrofajlarda, fibroblast benzeri hücrelerde ve RPE hücrelerinde VEGF pozitif bulunmuş ancak vasküler endotel hücreleri VEGF açısından negatif olarak saptanmıştır (61). Bazı olgularda ve histopatolojik örneklerde görülen PKV ile KNV birlikteliği tesadüf olabileceği

gibi PKV'deki hipoksik ortamın hipoksi ile tetiklenen faktör 1a (HIF-1a) düzeyini arttırması bunun da VEGF düzeyini arttırarak KNV'ye yol açması şeklinde açıklanmaktadır (61).

2.2.4. Görüntüleme yöntemleri

FA, İSYA ve yüksek çözünürlüklü OKT PKV'nin görüntülenmesinde kullanılan yöntemlerdir.

2.2.4.1. Floresein Anjiografi

FA, tip 1, tip 2 ve retinal anjiomatöz proliferasyon da denilen tip 3 KNV'nin görüntülenmesinde oldukça faydalı iken koroid kaynaklı bir patoloji olan PKV'nin görüntülenmesinde çok kullanışlı değildir. Beyaz hastalar da dahil olmak üzere PKV'si olan hastalarda RPE oldukça pigmentedir ve bu durum koroidin değerlendirilmesini güçleştirir. Yeni tanı konmuş semptomatik hastalarda seröz veya hemorajik bulguların bulunabilmesi de PKV'lerin değerlendirilmesini engeller. Ancak bazı hastalarda koroidal damarlardaki polipoidal anormallikler çok geniştir, üzerindeki pigment epitelinin de atrofik olduğu durumlarda bu lezyonlar FA ile gösterilebilir. Yine de lezyonun tamamını değerlendirmek genelde mümkün olmaz (49). Yukarıda anlatılan tüm bu nedenlerden dolayı FA'da PKV lezyonları genellikle okkült bazen de klasik KNV ile benzerlik gösterir. Bu nedenle FA tetkiki ile makuladaki PKV, YBMD tanısı alabilir. PKVde kesin tanı için İSYA mutlaka gereklidir. Polipoidal damarlar erken fazda belirgin izlenirler; etrafları hiposiyanesandır. PED varlığında polipoid lezyonlar PED kenarında olup İSYA'da "hot spot" adı verilen parlak alanlar olarak görülürler.

2.2.4.2 İndosiyanın Yeşili Anjiyografi

Foveanın tüm katları ile diğer retina alanlarının yaklaşık olarak 2/3 dış katlarının oksijen ve besin kaynağı koroidal kan akımıdır. Ancak koroidal damarlanma ve bu damarlanma patterninin korioretinal hastalıklarda oynadığı rol çok fazla aydınlatılamamıştır. Fundus fotoğraflarında ve FA çekimlerinde, tek katlı RPE koroidin görüntülenmesini engeller. Bu nedenle koroidal kanlanma tam olarak değerlendirilemez.

Son yıllardaki yayınlar araştırıldığında İSYA'nın oldukça ilgi çekmiş ve üzerinde uğraşmış bir konu olduğu anlaşılır. İSYA, FA ile kıyaslandığında koroidal dolaşımı daha iyi gösterir. Yeni videoanjiyografi ve scanning laser oftalmoskopi tetkiklerinin de gelişimi bu artan ilgi için ön ayak olmuştur.

Suda eriyen bir trikarbosiyanin boyası olan indosiyanın yeşilinin (İSY) ($C_{43}H_{47}N_{20}S_2Na$) ilk fiziksel ve fizyolojik özellikleri 1960 yılında Fox ve Wood tarafından tanımlanmış ve 1960'lardan beri İSY kardiyologlarca kardiyak akım çalışmalarında kullanılmaktadır (66,67). Fundus anjiografi için ilk kullanımı 1970'te baykuş maymunlarının fundus görünümünü elde etmek için oldu (66).

İSY molekülü iki lipofilik polisiklik parçadan oluşur ve bu parçalar birbirlerine bir karbon zinciri ile bağlıdır. Her polisiklik parçaya da bir sülfat grubu bağlıdır ve molekül bu sayede hidrofilik özellik kazanır. Bu kompleks moleküler yapı amfifilik (hem hidrofilik hem de lipofilik) bir yapıya yol açar (68).

FA, retinal vasküler ve koroidal dolaşımı görüntülemek için standart sayılmaktadır. Floreseinin moleküler ağırlığı 376 dalton olup %80'i dolaşımda proteinlere bağlanır. Bağlı olmayan floresseinin koriokapillaris fenestrasyonlarından kaçır ve alttaki koroidin detaylarının görülmesini engeller. Makuler ksantofil ve RPE'de, kısa dalga uyarıcı ışığını dağıtarak koroid görünümünün izlenmesine ek zorluk getirir (66,68,69). Bir trikarbosiyanin boyası olan İSY'nin ise moleküler ağırlığı 775 daltondur ve dolaşımda yüksek oranda (%98) proteinlere bağlanır. Bu nedenle kolayca koriokapillaristen kaçamaz (66,68,69). İSY'nin absorpsiyon spektrumu solventin yapısına ve boyanın konsantrasyonuna bağlı olarak değişir (68). Monomerler için maksimum absorpsiyon spektrumu 785 nm iken, agregatlar için maksimum absorpsiyon 690 nm'dedir (68). Albümin eklenmesi ile absorpsiyon spektrumu 850 ile 810 nm arası bir değere yükselir (68). Bu bağlanma olayı polimer oluşumunu azaltır. Bu farklılık enjeksiyon sonrası görülen fizikokimyasal çevre değişimine bağlı oluşur. Bu iki proses – İSY moleküllerinin polimerizasyonu ve plazma proteinleri ve lipoproteinlerle agregasyonu sayesinde intravenöz enjeksiyon sonrası oluşan absorpsiyon spektrumu stabilitesi açıklanabilir (68). Aköz solüsyonda İSY' nin emisyon spektrumu 820 - 810 nm arasında değişir (68). İntravenöz enjeksiyon sonrası floresans emisyon zirvesinde bazı değişiklikler meydana gelir. Enjeksiyondan sonraki ilk saniyelerde 820-830nm arasındaki yüksek dalga boylarına bir kayma gözlenir. Enjeksiyondan sonraki geç evrelerde 834 nm'den 826 nm'ye yavaş bir kayma gözlenir (68). Bu değişik floresans özellikleri İSY için spesifik bir etkileşim sağlar. Bu sayede RPE neredeyse görünmez duruma gelir. Bu karakteristik özellikler sayesinde İSYA, retina ve RPE'deki hemoraji ve diğer pigmenter depozitlere rağmen görüntülemeyi mümkün kılar. İSY büyük oranda hepatik parankim hücreleri tarafından alınır ve lipofilik özelliği ile uygun olarak tamamı safra yolu ile atılır (68). Bu da boyanın enjeksiyon sonrası hızla atılımını açıklar. Karaciğerden safra yollarına geçen boya barsaklardan reabsorbe olmaz. İSY serebrospinal sıvıda tespit edilmemiştir ve plasentadan geçişi yoktur (70).

İSY'nin kullanım güvenilirliği istatistikleri ilk olarak kardiyoloji ve hepatoloji literatüründe yer almıştır. Kardiyak fonksiyon testi uygulanan 1000 hastalık bir seride hiç yan etki görülmediği bildirilmiştir (66). Başka bir çalışmada ise 240000 hastalık geniş bir olgu grubunda, İSY'nin intravenöz enjeksiyonu sonrası 4 hastada yan etki gözlemlendiği vurgulanmıştır. Bunlardan 1 tanesinde ürtiker, diğer 3 'ünde ise 1 tanesi ölümle sonuçlanan-anafilaktik reaksiyon izlenmiştir. Dikkatsiz yapılan subkutan enjeksiyon birkaç hafta süren diskolorasyona yol açabilir (66). Oftalmoloji dışında İSY kullanılan olgular ele alınarak yapılmış geniş serili bir çalışmada İSY enjeksiyonu sonrası büyük çoğunluğunda iyodin alerjisi bulunan olgularda ürtiker, kaşıntı, hipotansiyon ve dispne bildirilmiştir (70). Yine aynı araştırmada, kardiyak kateterizasyon sırasında gelişen ve kardiyak kateterizasyona mı yoksa boyanın kendi etkisine mi ait olduğu belirlenemeyen 2 ölüm vakası söz konusudur (70). Toplam 13 yıllık bir süre içinde 2'si ölümle sonuçlanan toplam 25 reaksiyon bildirilmiştir (70). Bu verilerle reaksiyon oranı, yaklaşık 50000 dozda bir reaksiyon görüldüğü şeklinde çıkmasına rağmen aslında gelişen tüm reaksiyonların bildirilmemiş olması muhtemeldir. Toplam 700 göz hastasını içeren bir çalışma grubunda hiç yan etki ve reaksiyon bildirilmemesine rağmen, belirgin idiyosinkratik anafilaktik reaksiyonlar oftalmoloji literatüründe de belirtilmiştir (66). İSYA uygulanmış geniş serili kümülatif yayınlarda bu güvenilirlik tekrar ele alınmıştır. Yayımlanan 2 makale oftalmik görüntüleme amacıyla, İSYA uygulanmış toplam 5697 olguda yan etkilerin çok nadir olduğunu göstermişlerdir (66). Diğer bir çalışmada 1226 hastada uygulanan 1923 ardışık İSYA sırası ve sonrasında 7 vakada reaksiyon bildirilmiştir. Bunlar; 2 (% 0.15) hafif yan etki (bulantı, kusma), 4 (%0.2) orta şiddette yan etki (ürtiker) ve 1 (% 0.05) ciddi yan etki (anafilaksiye neden olan) hipotansiyon olarak açıklanmıştır (66,71). Bu oran da İSYA için yaklaşık olarak % 0.3 oranında bir yan etki oranına işaret eder. Başka çalışmacılar da bu sonuçlardan bağımsız olarak aynı oranda komplikasyon bildirmişlerdir (71). Asya popülasyonunda rastlanan yan etkiler de benzerdir (66). Oftalmoloji literatüründe hiç ölüm bildirilmemiştir. İlaç 1000000 doz satıldığı süre içinde, 333333 olguda 1 ölüm bildirilmiştir. Yan etki görülme oranı % 2.7 ve % 11.7 arasında ve ölüm oranı da 222000 FA 'da 1 olarak bildirilen FA ile kıyaslandığında, İSYA çok daha güvenli bir test olarak izlenmektedir (69,70). İSY, intravenöz enjeksiyon için kullanıma hazırlanırken, sodyum iyodid içeren ve kristallenmeyi önleyen aköz solvent içerisinde çözündürülmelidir. Bu nedenle, sadece bilinen iyodid alerjisi ve daha önce gelişmiş allerjik reaksiyon, İSY için bildirilmiş mutlak kontrendikasyonlardır. Relatif kontrendikasyonlar ise; allerjik diyatez, karaciğer hastalığı, hemodiyaliz ve gebeliktir (66,69,70).

İSYA, PKV'de görülen koroidal vasküler anormallikleri göstermede oldukça değerlidir. Bu görüntüleme sisteminde kullanılan daha uzun dalga boyları daha derin dokulara penetre olabildiğinden, PKV'nin tanısında İSYA mutlaka gereklidir (8). İndosiyanin yeşili molekülü, dalga boyu 795 nm'den 805 nm'e kadar olan kıızilötesine yakın ışının absorpsiyonu ile uyarılır. RPE ve koroid, FA için kullanılan mavi-yeşil ışığın %75' ini absorbe ederken, İSYA için kullanılan kıızilötesine yakın ışığın yalnızca %35' ini absorbe eder. Yüksek dalga boylu ışığın dokuya daha iyi ulaşması ve İSY molekülünün yüksek oranda damar içinde kalması sebebiyle koroidal dokular yüksek çözünürlük ile görüntülenebilir. İSYA'nın erken fazında polipoidal damarların pulsasyonu bazen izlenebilir. PKV, iç koroidin planına yalnızca tanjansiyel olarak değil aynı zamanda oblik ve hatta vertikal doğrultuda da yerleşmiş olabilmektedir. Tipik PKV'si olan 45 gözde yapılan İSYA bazlı bir çalışmada PKV'nin, küçük koroid damarlarının dilatasyonu, kontraksiyonu ve kıvrımlanması ile üç boyutlu dallanan bir vasküler ağ oluşturması ile geliştiği gösterilmiştir (72).

İSYA ile koroidal vasküler geçirgenlik artışı, PKV'li hastalarda eksudatif YBMD'dekinden daha sık saptanmaktadır (73). PKV'deki koroidal geçirgenlik artışının sebebi belirsizdir. Bunun görüntülenebilmesinin sebebi indosiyanin yeşili molekülünün PKV'de görülen fibrine bir afinitesinin olması olabilir. Aktif proliferasyon, sızıntı ve kanama olduğunda indosiyanin yeşili molekülü iç koroidde bulunan fibrini geç fazlarda boyar. Buradan yola çıkılarak geç fazlarda İSYA'da görülen boyanmanın İSY molekülü-fibrin bağlanmasından kaynaklandığı söylenebilir. Ayrıca PKV tanısı olan gözlerin önceden SSKR geçirmiş olabileceği de bilinmektedir ve PKV bazen SSKR görünümünün ardında maskeleniyor olabilir. Bu nedenle SSKR geçirmiş gözlerde koryokapillaristeki kronik değişiklikler sekonder bir sonuç olarak PKV gelişimi için zemin hazırlıyor olabilir (48).

Gerek FA gerekse İSYA görüntülerinin yüksek çözünürlükte ve detaylı bir şekilde elde edilmesine olanak sağlayan teknolojik yöntem konfokal scanning laser oftalmoskopidir (KSLO). Scanning laser oftalmoskopi (SLO) tekniğinin çalışma prensibi scanning laser mikroskopiye benzer olup 1955 yılında Marvin Minsky (74) tarafından icat edildi. Webb ve Huges (75) tarafından Boston'da daha da geliştirildi ve Rodenstock tarafından da 1989 yılında klinik kullanıma sunuldu. SLO'nun kullanıma girmesinden birkaç yıl sonra konfokal mikroskopinin avantajlarını sunan ve bu sayede daha iyi kontrast ve çözünürlükte görüntü elde edilmesini sağlayan KSLO kullanıma girdi (76,77).

SLO'da temel olarak yaklaşık 1mm çapındaki bir laser ışını demeti (670nm, diod laser) retinaya gönderilir ve retinada yaklaşık 10 mikron çapındaki noktasal bir alan aydınlatılır. Bu temel prensibin hızlı bir şekilde tekrar edilmesiyle laser ışını demeti tüm

retinayı tarar ve bütün ışık enerjisi kısa bir süre için küçük bir noktaya odaklanır. Aydınlatılan noktalardan yansıyan veya emilime uğrayan ışık algılanır ve bilgisayar ekranında görüntü oluşturacak şekilde kodlanır. Böylece konvansiyonel indirekt oftalmoskopiye göre 1/1000 oranında ışık gücü kullanılarak dilate olmayan hastalarda dahi yüksek kontrast ve çözünürlükte görüntüler elde edilir, çekim sırasında yüksek hasta konforu sağlanır.

KSLO'da retinadan yansıyan ışık dedektörün önünde bulunan ve pinhol etkisi oluşturan bir açıklıktan geçirilir. Bu şekilde tam olarak fokuslanmamış sinyallerin eliminasyonu sağlanarak SLO'ya göre daha yüksek kontrast ve çözünürlük elde edilir. Ancak geriye dönen ışığın bir kısmının pinhol alanından geçememesi nedeniyle dedektöre gelen sinyal gücü zayıflar. O nedenle KSLO'da ya daha kuvvetli bir ışık kaynağı kullanılır veya aynı ışık kaynağı daha uzun sürelerde uygulanır (78). KSLO'da kullanılan laserin dalga boyu değiştirilerek, ek olarak indosiyanın yeşili veya fluorescein boya kullanılarak retinanın farklı derinlik ve lokalizasyonlarındaki yapıları anatomik ve fonksiyonel olarak detaylı bir şekilde incelenebilir.

Bugün için KSLO ile infrared, mavi otofloresans, yakın kızılötesi otofloresans ve red free görüntülemeleri yapılabilir, dinamik fluorescein ve indosiyanın yeşili anjiyografileri çekilebilir, geniş açı ve renkli retina görüntüleri (multicolor) elde edilebilir.

2.2.4.3. Optik koherens tomografi

OKT, PKV'de özellikle polipoidal lezyonları çevreleyen ADVA yapısını gösterilmesinde kullanışlıdır. Yüksek çözünürlüklü OKT görüntülerinde polipoidal lezyonların RPE altında yer alıp, RPE'nin arka yüzeyine yapıştıkları gösterilmiştir. Son çalışmalarda dallanan damar ağlarının olduğu alanda, RPE'nin altında bir veya daha fazla sıra hiperreflektif hat olduğu gösterilmiştir (79). OKT'de C - kesit görüntülerde, kanın hücresel ve seröz bileşenlerine ayrıldığı "hematokrit işareti" görülebilmektedir. Bazen C - kesit görüntülerde dallanan vasküler ağ tamamen görülebilir, buna "kement işareti" denilmektedir. İSYA'da görülen polipoidal lezyonlar, OKT'de genelde PED alanlarına denk geldiğinden, bazı yazarlar polipoidal lezyonlardan olan sızıntının RPE'yi dekole ettiğine ve polipoidal lezyonun PED'in altında bulunduğu inanırlar (47).

2.2.5. Tanı ve Tedavi

PKV tanı ve tedavisi ile ilgili Koh ve ark. (80) tarafından bir rehber yayınlanmış ve PKV tanısında izlenmesi gereken yol ve kurallar belirtilmiştir. Buna göre;

1. İSYA, PKV tanısında altın standarttır.
2. İSYA, makulada seröz veya hemorajik bulguların yanında aşağıdaki kriterlerden birinin varlığında endikedir:
 - Klinik olarak görülebilen kırmızı- turuncu nodüller
 - Spontan masif subretinal hemoraji
 - Çentikli veya hemorajik pigment epitel dekolmanı (PED)
 - Anti - VEGF tedaviye yanıtızsızlık
3. PKV, İSY'nin verilmesinden sonraki 6 dakika içinde görünür hale gelen, koroidal dolaşımdan kaynaklanan, beraberinde ADVA'nın da bulunabildiği tekli veya çoklu hiperfloresan odaklar olarak tanımlanır. İSY ile hiperfloresans veren alanlara uyan turuncu-kırmızı subretinal nodüller PKV için patognomoniktir.
4. PKV'nin karakteristik özellikleri, nodüler görünüm, dallanan vasküler ağ ile ilişki, pulsasyonun olması, İSY'daki hiperfloresan alanlara uyan turuncu - kırmızı subretinal nodüllerdir.
5. PKV'de lezyonun toplam alanı, tüm poliplerin alanı ve dallanan vasküler ağın kapladığı alanın toplamıdır.

Bu rehberde göre PKV, aktivitesine göre üç sınıfa ayrılmaktadır:

1. Sessiz: Subretinal veya intraretinal sıvı veya hemoraji olmadan yalnızca polip vardır.
2. Eksudatif: Hemoraji olmadan retinal eksudasyon (çeşitli derecelerde sensoryel retinal kalınlaşma, nörosensoryel dekolman, PED ve subretinal lipid eksudasyonunu içerir) mevcuttur.
3. Hemorajik: Eksudatif özellikler olsun veya olmasın herhangi bir subretinal veya sub - RPE hemoraji varlığı, lezyonun hemorajik olduğunu gösterir.

PKV ile ilişkilendirilebilen, aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığının klinik olarak veya OKT ya da FA bulguları ile kanıtlanması durumunda PKV aktif kabul edilir:

- ≥ 5 harf görme kaybı olması (ETDRS veya eşdeğeri)
- Subretinal veya intraretinal sıvı
- PED

- Subretinal/ subRPE hemoraji
- Floresein sızıntısı

Aktif PKV semptomatik veya asemptomatik olabilir. Tedavi aktif ve semptomatik olan PKV’de başlanmalıdır. Aktif ama asemptomatik olan PKV’de de tedavi düşünülebilir.

PKV’de tedavi prensipleri şu şekildedir:

1. Hiç tedavi almamış hastalarda İSYA’de saptanan tüm lezyon alanı (polip ve dallanan vasküler ağ) tedavi edilmelidir.
2. Direkt termal laser fotokoagülasyon ektrafoveal poliplerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ektrafoveal polipler için İSYA rehberliğinde direkt termal laser fotokoagülasyon uygulanabilir.
3. Aktif jukstafoveal ve subfoveal PKV’nin başlangıç tedavisinde direkt termal laser fotokoagülasyonun yeri yoktur.
4. Aktif jukstafoveal ve subfoveal PKV’nin başlangıç tedavisinde önerilen, ya standart verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) ve ayda bir olacak şekilde 3 kez anti - VEGF enjeksiyonu ya da İSYA rehberliğinde standart verteporfin ile FDT yapılmasıdır.
5. Verteporfin ile FDT ve intravitreal anti - VEGF kombinasyonu şu durumlarda düşünülmelidir:
 - Poliplerin yanı sıra vasküler damar ağından da sızıntı olması
 - PED ile ilişkili çok miktarda subretinal sıvı veya eksudasyon olması
 - İSYA bulgularının PKV ile KNV arasında, belirsiz olması
 - Lezyonların PKV ve tipik KNV’nin kombinasyonu olması
6. Aktif PKV’nin başlangıç tedavisinde amaç poliplerin regresyonu olmalı ve bu regresyon anjiyografik olarak gösterilmelidir.
7. anti - VEGF monoterapisi subretinal sıvının absorpsiyonunda etkili iken poliplerin regresyonunu sağlamada daha az etkilidir.
8. anti - VEGF monoterapisi, verteporfin ile FDT kontrendike ise veya mümkün değilse düşünülebilir.
9. PKV’nin başlangıç tedavisinde steroidlerin tek başlarına veya FDT ile kombine kullanılmalarını destekleyecek yeterli kanıt yoktur.
10. PKV tedavisine başlandıktan 3 ay sonra FA, İSYA ve OKT yapılmalıdır. PKV tedavisine başladıktan sonra, hastanın takipleri ayda bir biomikroskopik muayene, OKT ve görme keskinliğini içermelidir.

11. Poliplerin tamamen regresyonundan sonra düzenli takiplerin ne kadar süre devam edeceği konusunda fikir birliği yoktur. Aylık kontroller en az 6 ay devam etmelidir, daha sonra klinisyenin kararına göre takip aralığı belirlenmelidir.

12. Başlangıç tedavisinden sonraki 3. ay kontrolünde poliplerin tamamen regrese olmadığı görülürse verteporfinle FDT monoterapisi veya FDT ve anti - VEGF ile tedavi edilmelidir. Eğer İSYA'da polipler tamamen regrese olmuş, ancak klinik ve OKT bulguları olarak aktivite görülüyor ve FA'da sızıntı varsa anti-VEGF ile tekrar tedavi edilmelidir (80).

3. Materyal ve yöntem

Dört - altı hafta ara ile uygulanan 6 doz intravitreal anti - VEGF tedavisine rağmen nv-YBMD'nin aktivasyon (eksudatif) bulgularında nüks, persistans veya kötüleşme saptanan tedaviye cevapsız nv-YBMD olguları çalışmaya dahil edildi.

OKT'de santral retinal kalınlıkta 100 µm'den fazla artış, subretinal sıvı, intraretinal sıvı veya sub - RPE sıvı varlığı, yeni hemoraji, yeni KNV ve FA'de sızıntı varlığı aktivasyon göstergesi olarak kabul edildi. Görme keskinliğinde azalma, fibrozis, skar gelişimi, RPE atrofisi gibi nv-YBMD'ye sekonder değişikliklerden dolayı da görülebileceğinden, tek başına aktivasyon kriteri olarak alınmamış olup ancak eşlik eden herhangi bir sıvının mevcudiyetinde aktivasyon kriteri olarak kabul edildi.

Hastaların demografik verileri not edildi ve tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Tam oftalmolojik muayene kapsamında hastaların Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ve göz içi basıncı ölçümleri ile ön ve arka segment biomikroskopik bakıları yapıldı. Başlangıç olarak tüm hastaların İSYA ve OKT görüntülemeleri yapıldı. İSYA ve OKT görüntülemeleri için Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) cihazı kullanıldı. İSYA'da ektrafoveal yerleşimli (FAZ merkezinden 200µ'dan daha fazla uzaklıkta) PKV saptanan olgulara 595nm dalga boyunda argon laser tedavisi uygulandı. Laser atışları İSYA rehberliğinde 100-200µ çapta, 100-200mW güçte ve 0.2 - 0.5 saniye arasında değişen sürelerde gri - beyaz renkte yanık oluşturacak şekilde polip alanlarının üzerine uygulandı.

Laser tedavisi sonrasında hastalar aylık kontrollere çağrıldı. Her kontrolde tam oftalmolojik muayene ile birlikte OKT görüntüleri alındı. Tedavi sonrası 1. ay kontrolünde OKT görüntülerinde aktivasyon saptanan hastaların İSYA'ları tekrar edildi ve tam olarak kapanmamış görünümdeki polip alanlarına tekrar laser tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası 3.ayda tüm hastaların İSYA'ları tekrar edildi.

4. Bulgular

Çalışma kapsamında anti - VEGF tedaviye dirençli nv - YBMD tanısı alan 202 hastanın 235 gözündeki olası PKV'yi saptamaya yönelik İSYA çekimi yapıldı. İSYA sonucunda 16 (%7.9) hastanın 19 gözünde aktif PKV saptandı. Üç (%18.7) hastada PKV bilateraldi. PKV saptanan hastaların ortalama yaşları 74.03 ± 7.8 (56-89) olup 9 (%56.2) erkek ve 7 (%43.8) kadından oluşmaktaydı. PKV tanısı almış olan 19 gözün 8'inde (%42.1) polipler ektrafoveal yerleşim göstermekteydi. PKV'lerin 6'sı (%75) makular alanda yerleşim gösterirken 1'i (%12.5) arkların dışında ve 1'i (%12.5) optik diskin çevresinde bulunmaktaydı. Ektrafoveal PKV tanısı almış olan 8 gözde EİDGK'leri 0.05 ile 0.2 arasında değişim göstermekteydi ve ortalama göz içi basıncı değeri 16.4mmHg'dı. Beş göz psödo fakik (%62.5) iken 3 (%37.5) göz fakikti. İzlem süresi 12 - 32ay arasında değişim gösterdi. Üç gözde izlemler esnasında 2. seans laser tedavisi yapma gereği duyuldu. Ortalama laser tedavi seansı 1.3 olarak gerçekleşti. Tedavi sonrasındaki EİDGK 4 (%50) gözde artarken, 3(%37.5) gözde aynı kaldı ve 1(%12.5) gözde makular alandaki fibrozise bağlı olarak azaldı. OKT'de tüm gözlerde tam kuruluk elde edilirken 2 (%25) gözde PED görüldü. EİDGK düzeyleri izlem süreleri sonunda 0.05 - 0.3 arasında ölçüldü. İzlem süresi boyunca hiçbir hastada lasere bağlı sekonder KNV gelişimi olmadı ve hiçbir hastaya intraoküler cerrahi girişim gereği duyulmadı.

5. Tartışma

Önceden YBMD tanısı almış beyaz ırktaki PKV prevalansı %4, %7.8, %8.2 ve %9.8 sıklıklarında bildirilmiş olup bu oran bizim çalışmamızda %7.9 olarak saptandı ve literatür bilgisi ile uyumlu bulundu (55-58).

Bugün için etiyojisi tam olarak ortaya konulamamış olan PKV makular alanı tehdit ettiğinde anlamlı derecede görme azlığına neden olabilmektedir. Doğal seyrine bırakıldığında poliplerin bazılarının spontan olarak rezorbe olduğu, gerilediği ve sonuç görme keskinliğinin iyi olduğu yönünde yayınlar vardır (81,82). Buna karşın gerilemeyen polipler nedeniyle kronik pigment epiteli ve nörosensoriyel retina dekolmanları, tekrarlayan hemorajiler ve bu hemorajilerin bazılarının vitreus kavitesine yayılım göstermesi nedeni ile intravitreal hemorajiler gelişebilir (83). Bu nedenlerden dolayı RPE'nin veya dış retina katlarının atrofisi ve dejenerasyon sonucu kalıcı görme kaybı görülebilir. Polipler doğal seyirlerine bırakıldığında sonuçlar yönünden bilgiler kesin olmasa da Uyama ve ark. (82) doğal seyrine bırakılan 14 gözün 5'inde (%36) 2 yıl içerisinde görme keskinliğinde 2 veya daha fazla sıra görme kaybı geliştiğini belirtmektedirler. Kwok ve ark. (84) ise bu oranı %78 olarak saptamışlardır. Bu sonuçlara bakıldığında poliplerin doğal seyrine bırakmak yerine tedavi edilmesi gerekliliği daha doru bir yaklaşım olarak görülmektedir. Konu ile ilgili olarak

laser tedavisi daha önceleri de tanımlanmış olsa da sonuçlar farklılık göstermektedir (85,55,86). Lafaut ve ark. (55) makular alan içerisindeki PKV nedeniyle persistan veya artmış eksudasyonu olan 9 gözün beşine yaptıkları laser tedavisinden olumsuz yanıt almışlardır. Farklı bir çalışmada yine 9 gözün 4'ünde laser sonrası 2 sıradan daha fazla bir görme kaybı gelişmiştir (84). Buna karşın diğer bir çalışmada ektrafoveal yerleşimli polibe sahip olan 28 gözde makulopatinin OKT'de %60.7 oranında tamamen gerilediği ve yaklaşık %75'inde görme keskinliğinin korunduğu veya arttığı bildirilmektedir (87). Bizim çalışmamızda OKT'de tüm hastalarda (%100) kuruluk elde edilirken %75 hastada PED varlığı dahi olmayan normale yakın OKT görüntüleri elde edildi. Çalışmamızda EİDGK %87.5 oranında aynı kaldı veya artış gösterdi. Yukarıdaki çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki küçük sonuç farklılıkları çalışmaların yapıldığı toplumlara ait genetik farklılıkların bir yansıması olabilir. Öyleki uzakdoğularda PKV'nin çok daha sık görülmesi bu yorumu destekler niteliktedir. Ayrıca lezyonla her ne kadar ektrafoveal olsalar da FAZ'a yakınlık dereceleri, hemoraji ve yaygın eksudasyon gibi eşlik eden bulgulardaki farklılıklar da sonuçları etkilemiş olabilir. İzlem sürelerindeki EİDGK değerleri incelendiğinde Lee ve ark. (87) yaptıkları çalışmada 1 yıl sonunda ektrafoveal polipli 23 gözün 18'inde (%78.2) görme keskinliğinin korunduğu veya arttığı bildirilmektedir. Bu oran çalışmamızda %87.5 olup oranlardaki farklılık verilerini verdiğimiz çalışmaya göre bizim çalışmamızda tedavi edilen göz sayısının daha az oluşundan kaynaklanabilir. Çalışmaya dahil edilen göz sayısı ne kadar fazla olursa o kadar güvenilir veriler elde edilecektir. Çalışmamızda laser tedavisi gören hiçbir gözde KNV görülmedi. Benzer çalışmalarda laser tedavisi sonrası bazı olgularda sekonder KNV geliştiği bildirilmekte olup bu gelişimin Bruch membranının laser ile hasarlanmasına veya nv-YBMD'nin bir parçası olarak meydana geldiği belirtilmektedir (88,89).

6. Sonuç

YMBD, özellikle 65 yaş üzeri nüfusta görme azlığının ve körlüğün en önde gelen nedenlerindedir. PKV ve YBMD'nin klinikleri büyük oranda benzer olsa da tedavilerinde farklılıklar söz konusudur. O nedenle anti – VEGF tedaviye yanıt alınamayan YBMD olgularında PKV olasılığı kesinlikle düşünülmeli ve İSYA görüntülemesi yapılmalıdır. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda anti – VEGF tedaviye dirençli nv-YBMD olguları içerisinde %7.9 oranında PKV saptadık. Bunların ektrafoveal olanları argon laser fotokoagülasyon ile tedavi edildi ve görsel anlamda %87.5 oranında başarı sağlandı. Bu sonuçlarımız yüz güldürücü olsa da literatürdeki bazı karşıt bulguların ortadan kalkması ve ektrafoveal poliplerde argon laser fotokoagülasyonu tedavisinin etkinliğinin daha net olarak ortaya konulabilmesi adına farklı toplumlarda ve daha geniş vaka serilerinde randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

7. Kaynaklar

1. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*. 2003;9:669-676.
2. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, et al. Drug therapy: age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2000;342:483-492.
3. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth-factor in ocular fluid of patients with diabetic-retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-1487.
4. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration - results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1460-1469.
5. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:850-857.
6. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
7. Tranos P, Vacalis A, Asteriadis S, et al. Resistance to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Drug Design Development And Therapy*. 2013;7:485-490.
8. Stanga PE, Lim JI, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation - an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2003;110:15-21.
9. Holloway TB, Verhoeff FH. Disc-like degeneration of the macula with microscopic report concerning a tumor-like mass in the macular region. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1928;26:206-228.
10. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, et al. Potential public health impact of age-related eye disease study results - AREDS Report No. 11. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1621-1624.
11. Zorab RA, Hal S, Dondrea CL, et al. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu. in: Aydın P, editor. *American Academy Of Ophthalmology; Retina ve Vitreus*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2008-2009:60-89.
12. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. Sixth Edition, China: Elsevier Limited, 2007:629-644.

13. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2012;379:1728-1738.
14. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.
15. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-1444.
16. Lux A, Llacer H, Heussen FM, et al. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1318-22.
17. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age related macular degeneration - pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108:697-704.
18. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration - The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1999;106:1049-1055.
19. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117:921-927.
20. Laude A, Cackett PD, Vithana EN, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease? *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:19-29.
21. Gupta B, Jyothi S, Sivaprasad S. Current treatment options for retinal angiomatous proliferans (RAP). *Br J Ophthalmol*. 2010;94:672-677.
22. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy - The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113:2020-2025.
23. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2010;10.
24. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in The Age-Related Eye Disease Study AREDS Report 25. *Ophthalmology*. 2009;116:297-303.
25. Katta S, Kaur I, Chakrabarti S. The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview. *J Genet*. 2009 Dec;88(4):425-49.
26. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Et Al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:385-389.

27. Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, et al. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2007;39:1200-1201.
28. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2010;117:1989-1995.
29. Ding XY, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28:1-18.
30. Kijlstra A, La Heij EC, Hendrikse F. Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005;13:3-11.
31. Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27:372-390.
32. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178-1181.
33. Schmitz-Valckenberg S, Steinberg JS, Fleckenstein M, et al. Combined confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral-domain optical coherence tomography imaging of reticular drusen associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2010;117:1169-1176.
34. Cheung N, Wong TY. Changing trends of blindness: the initial harvest from translational public health and clinical research in ophthalmology. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:193-195.
35. Raul VM, Oliver SCN, Olson JL, et al. Current knowledge and trend in age related macular degeneration: today's and future treatment. *Retina.* 2012;0:1-16.
36. Slakter JS. What to do when anti-VEGF therapy fails. *Retinal Physician.* 2010;June.
37. Manoj SM. Why does anti-VEGF treatment fail in age related macular degeneration (AMD). *Kerala J Ophthalmol.* 2011.
38. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:70-78.
39. Yannuzzi LA. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. AAO-Macula Society Meeting. Miami, FL, 1982.
40. Kleiner RC, Brucker AJ, Johnston RL. The posterior uveal bleeding syndrome. *Retina-J Ret Vit Dis.* 1990;10:9-17.
41. Iida T, Yannuzzi LA, Freund KB, et al. Retinal angiopathy and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina-J Ret Vit Dis.* 2002;22:455-463.
42. Iwama D, Tsujikawa A, Sasahara M, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy with drusen. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52:116-121.

43. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina- J Ret Vit Dis.* 1990;10:1-8.
44. Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4729-4737.
45. Okubo A, Arimura N, Abematsu N. Predictable signs of benign course of polypoidal choroidal vasculopathy: based upon the long-term observation of non-treated eyes. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:107-114.
46. Ahuja RM, Stanga PE, Vingerling JR et al.: Polypoidal choroidal vasculopathy in exudative and haemorrhagic pigment epithelial detachments. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:479-484.
47. Tsujikawa A, Sasahara M, Otani A, et al.: Pigment epithelial detachment in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:102-111.
48. Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, et al.: Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2000;107:767-767.
49. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:501-515.
50. Tsujikawa A, Hiramami Y, Nakanishi H, et al. Retinal pigment epithelial tear in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina-J Ret Vit Dis.* 2007;27:832-838.
51. Obata R, Yanagi Y, Kami J, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and retinochoroidal anastomosis in Japanese patients eligible for photodynamic therapy for exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2006;50:354-360.
52. Maruko I, Iida T, Saito M, et al. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:15-22.
53. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ et al.: Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv ophthalmol.* 2004;49:25-37.
54. Gomi F ve Tano Y.: Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:208-212.
55. Lafaut BA, Leys AM, Snyers B. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238:752-759.
56. Yannuzzi LA, Wong DWK, Sforzolini BS, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1503-1510.
57. Ladas ID, Rouvas AA, Moschos MM, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye.* 2004;18:455-459.

58. Scassellati-Sforzolini B, Mariotti C, Bryan R, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Italy. *Retina-The J Ret Vit Dis.* 2001;21:121-125.
59. Byeon SH, Lee SC, Kim SS, et al. Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52:57-62.
60. Sho K, Takahashi K, Yamada H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy - incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1392-1396.
61. Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, et al.: Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4729-4737.
62. Kondo N, Honda S, Ishibashi K, et al.: LOC3877715/HTRA1 variants in polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in a Japanese population. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:608-612.
63. Kondo N, Honda S, Ishibashi K et al.: Elastin gene polymorphisms in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1101-1105.
64. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T.: Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:809-815.
65. Tong JP, Chan WM, Liu DT et al.: Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:456-462.
66. Owens SL: Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 263-266.
67. Wald KJ, Elsner AE, Wolf S, Staurengi G, Weiter JJ: Indocyanine green videoangiography. *Int Ophthalmol* 1994; 34(3): 311-325.
68. Desmettre T, Devoiselle JM, Mordon S: Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green as related to angiography. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 15-27.
69. Aydın P, Akova YA: Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi. 2001;1. Baskı.
70. Tasmand, Jaeger: 6' s Clinical Ophthalmology on CD-ROM. 2002 Edition for Macintosh and Windows.
71. Regillo CD: The present role of indocyanine green angiography in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 189-196.
72. Yuzawa M, Mori R, Kawamura A. The origins of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:602-607.
73. Sasahara M, Tsujikawa A, Musashi K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:601-607.

74. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning laser microscope. *Scanning* 1988;10:128–138.
75. Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1981; 28:488–492.
76. Vieira P, Manivannan A, Lim CS, Sharp P, Forrester JV: Tomographic reconstruction of the retina using a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Physiol Meas.* 1999;20:1–19.
77. Sharp PF, Manivannan A, Vieira P, Hipwell JH: Laser imaging of the retina. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:1241–1245.
78. Gramatikov BI. Modern technologies for retinal scanning and imaging: an introduction for the biomedical engineer. *Biomed Eng Online.* 2014;13:52.
79. Sato T, Kishi S, Watanabe G, et al. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina-J Ret Vit Dis.* 2007;27:589-594.
80. Koh AHC, Chen LJ, Chen SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina-J Ret Vit Dis.* 2013;33:686-716.
81. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb MF, Freund KB, Orlock. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 478–485.
82. Uyama M, Wada M, Nagai Y. Polypoidal choroidal vasculopathy; a natural history. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 639–648.
83. Shiraga F, Matsua T, Yokoe S, Takasu I, Okanouchi T, Ohtsuki H. Surgical treatment of submacular haemorrhage associated with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 147–154.
84. Kwok AK, Lai TY, Chan CW, Neoh EL, Lam DS. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 892–897.
85. Yuzawa M, Mori R, Haruyama M. A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47(4): 379–384.
86. Ahuja RM, Stanga PE, Vingerling JR, Reck AC, Bird AC. Polypoidal choroidal vasculopathy in exudative and haemorrhagic pigment epithelial detachments. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 479–484.
87. Lee MW, Yeo I, Wong D, Ang CL. Argon laser photocoagulation for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond).* 2009;23:145-148.
88. Iijima H, Imai M, Gohodo T. Optical coherence tomography of idiopathic choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 301–305.

89. Lafaut BA, Aisenbrey S, van den Broecke C. Polypoidal choroidal vasculopathy pattern in age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 650–654.