

Polipoidal Koroidal Vaskülopati, Retinal Anjiomatöz Proliferasyon ve Büyük Pigment Epitel Dekolmanı Tedavimizi Nasıl Etkiler?

How do Polypoidal Choroidal Vasculopathy, Retinal Angiomatous Proliferation, and Large Pigment Epithelial Detachment Affect Our Treatments?

Figen ŞERMET¹, Özge YANIK¹

- 1- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
SERMET F., fbatioglu@gmail.com
- 2- M.D., Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
YANIK O., oyanik05@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 12.06.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 20.06.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:70-77

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Professor, Figen SERMET
Ankara University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology,
Mamak Cad. Dikimevi-Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 595 62 60
E-Mail: fbatioglu@gmail.com

ÖZ

Polipoidal koroidal vaskülopati, retinal anjiomatöz proliferasyon ve büyük pigment epitel dekolmanı varlığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularında tedaviyi olumsuz etkileyen farklı klinik antitelerdir. Bu durumlarda yeterli tedavinin sağlanabilmesi için öncelikle doğru tanının konması gereklidir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle ve optik koherens tomografi, flöresein anjiyografi ve indosiyanin yeşili anjiyografi gibi farklı görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanılabilmesiyle, bu farklı klinik antitelere tanı koymak mümkündür. Ancak, kesin tanının konulabilmesi için ilk şart, klinik şüphenin varlığıdır. Kliniği yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile tam örtüşmeyen ya da tedaviye direnç gösteren tüm olgulara şüpheye yaklaşılmalı ve indosiyanin yeşili anjiyografi aracılığıyla tanı doğrulanmalıdır. Mevcut tanıya uygun tedavi yöntemi seçilmeli, gerektiğinde kombine tedavi, yüksek doz uygulamalar ya da farklı moleküllere geçiş düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Floresein anjiyografi, indosiyanin yeşili anjiyografi, geniş pigment epiteli dekolmanı, optik koherens tomografi, polipoidal koroidal vaskülopati, retinal anjiomatöz proliferasyon.

ABSTRACT

Polypoidal choroidal vasculopathy, retinal angiomatous proliferation and large pigment epithelial detachment are different clinical entities that negatively affect the treatment results in the patients with age-related macular degeneration. In this case, the correct diagnosis is primarily necessary to provide adequate treatment. Nowadays, with the development of new imaging techniques, it is possible to diagnose these different clinical entities by using optical coherence tomography, fluorescein angiography and indocyanine green angiography. However, the first condition for a correct diagnosis is the presence of clinical suspicion. All patients who are resistant to existing treatment or with lesions that do not overlap with age-related macular degeneration should be approached with clinical suspicion and diagnosis should be confirmed by indocyanine green angiography. Appropriate treatment for the definitive diagnosis should be chosen, if necessary, combination therapy, high dose applications, switching to different molecules should be considered.

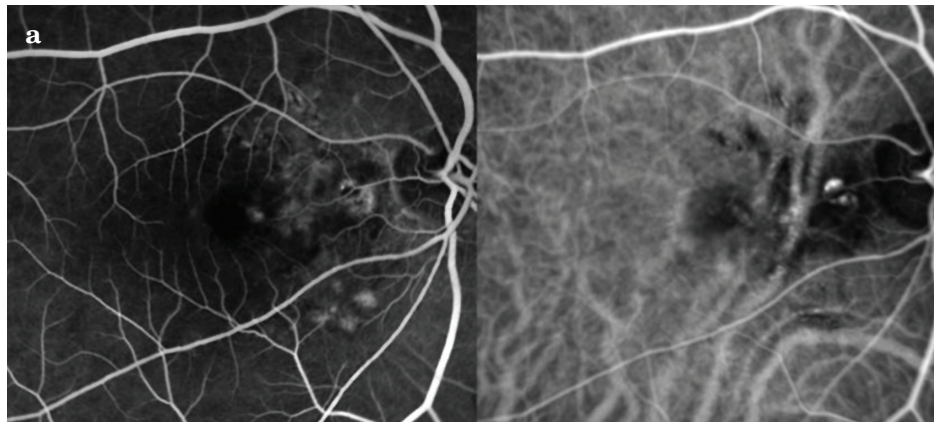
Key Words: Fluorescein angiography, indocyanine green angiography, large pigment epithelium detachment, optical coherence tomography, polypoidal choroidal vasculopathy, retinal angiomatous proliferation.

GİRİŞ

Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) ve büyük pigment epitel dekolmanı (PED) varlığı yaşa bağlı makula dejeneresanslı (YBMD) birçok olguda anti-VEGF tedavi sonuçlarını olumsuz etkiler. Olumsuz tedavi sonuçlarının temel nedenleri; lezyonların hatalı tanısı, lezyonların doğal seyrine bağlı gelişen komplikasyonlar, lezyonun tedaviye gösterdiği direnç ve yüksek doz, farklı ajan ya da kombine tedavi gereksinimi olmasıdır.

POLİPOİDAL KOROIDAL VASKÜLOPATİ

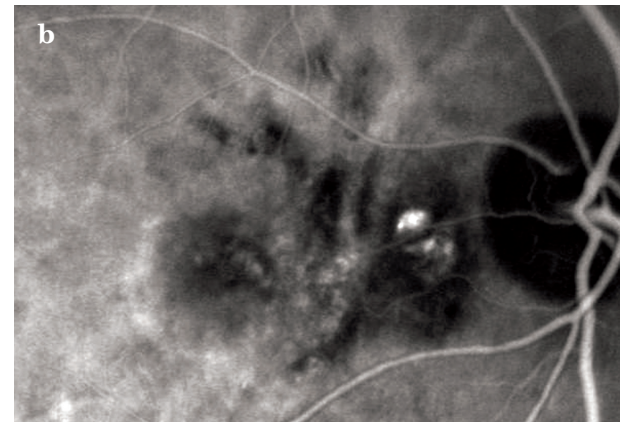
Tedaviye yanıtı yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olgularının ~%50'si hatalı tanı almış PKV olgularıdır. Polipoidal koroidal vaskülopati, YBMD olgularının %7.8-13.9'unu oluşturur. Tipik lezyon, iç koroidal vasküler tabakada yerleşim gösteren dallanan vasküler ağ ve bu ağın sonlanma bölgelerinde yer alan polip benzeri yapılardan oluşur. Fundus muayenesinde retina pigment epiteli (RPE) altında yerleşen kırmızı-turuncu vasküler lezyonlar olarak görünürler. Bu lezyonlar, makulada, mid-periferde ya da papilla çevresinde yerleşim gösterebilir. Lezyonlar tek başına bulanabileceği gibi birden fazla lezyon olarak da karşımıza çıkabilir. Klinik seyrinde; kronik, çoklu, tekrarlayan, hemorajik PED'ler, sensoryal retina dekolmanı, geniş subretinal kanamalar ve lipid eksudasyonları izlenir. Hastalık, santral seröz koryoretinopatiye benzer şekilde yatışma alevlenmelerle seyreden bir seyir gösterir.



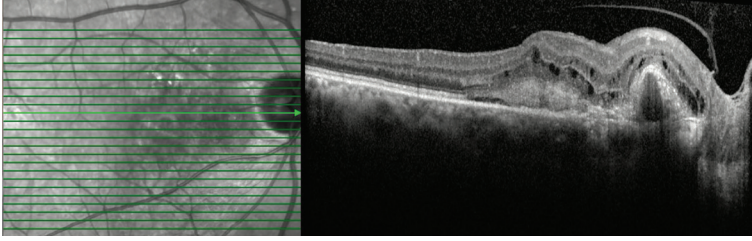
Resim 1a: FA'da gizli KNV görünümüne karşın İSYA'da jukstapapiller PKV.

Ayrırcı Tanı: Yaşa bağlı makula dejenerasyonundan, nispeten daha erken yaşta ortaya çıkması (50-65 yaş), pigmente ırklarda daha sık görülmesi, bilateral tutulum oranının YBMD'ye göre daha düşük (%12-25) olması gibi klinik farklılıklarla ayrılabilir. Ayrıca serohemorajik makulopatinin ve hemorajik PED'lerin varlığı ve eşlik eden drusenlerin azlığı da özellikle PKV lehinedir. Yatışma ve alevlenmelerle giden bir seyir gösteren PKV, YBMD'ye göre daha iyi prognoz gösterir ve görme daha uzun süre korunabilir.¹

Tanı: Tanıda flöresein anjiyografinin yeri sınırlıdır. Özellikle gizli koroid neovaskülarizasyonundan (KNV) ayırımı zordur. Olgular flöresein anjiyografi sonrası %46 gizli KNV, %35 vaskülarize hemorajik PED, %19 klasik KNV tanısı alır. İndosiyanin yeşili anjiyografi ise tanıda altın standarttır. İç koroidde yerleşim gösteren dallanan vasküler ağa ait damarlar, retinal damarlara göre daha önce dolar. Kısa süre sonra bu ağın sonlanma bölgelerinde yer alan hiperflöresan polipler izlenir ve çevrelerinde hipoflöresan bir halo yer alır (Resim 1). Geç fazda ise bu görünüm tersine döner ve çevrede hiperflöresan santralde hipoflöresan bir görünüm ortaya çıkar. Bu tabloya "Washout fenomeni" adı verilir. Çok geç fazda ise yaygın sızıntı ve boyanma ortaya çıkar. İndosiyanin yeşili anjiyografi, özellikle turuncu-kırmızı subretinal nodül, spontan masif subretinal kanama, hemorajik PED, çentikli PED varlığında, anti-VEGF monoterapi yanıt eksikliğinde ya da genç yaş grubunda eksudatif YBMD varlığında mutlaka gerçekleştirilmelidir. Hemorajik ve eksudatif PED olgularının %85'inde İSYA'da PKV bildirilmektedir.²



Resim 1b: İSYA'nın geç fazında jukstapapiller polipler ve dallanan vasküler ağ.



Resim 1c: OKT'de jukstapapiller poliplerin oluşturduğu ters V şeklindeki RPE kalkıklığı ve dallanan vasküler ağ, intraretinal kistler.

Optik koherens tomografi (OKT) de ise altında orta derecede yansıma izlenen ters V şeklindeki RPE kabarıklığı ve dallanan vasküler ağa bağlı düzensiz RPE ondülasyonu izlenir.^{3,4} Lezyonlar özellikle, RPE ve Bruch membranı arasında yerleşim gösterir.⁵ Ayrıca OKT seröz PED'lerin, PKV'den ayırımında da yararlıdır.

Doğal Seyir: Hastalığın doğal seyri değişken olmakla birlikte, olguların %50'sinde poliplerde spontan gerileme izlenirken, geri kalan %50'de tekrarlayan kanama, sızıntı atakları ve görme azalması görülür.^{6,7} Tedavisiz olgularda ise seyir kötüdür. Kwok ve ark.,⁸ 28,2 aylık takipte ortalama 3,1 sıra görme kaybı ve %31 olguda görme stabilizasyonu veya artışı izlemişlerdir. Bir başka çalışmada ise olguların %35'inde görmenin 20/100 veya altında olduğu tespit edilmiştir.¹

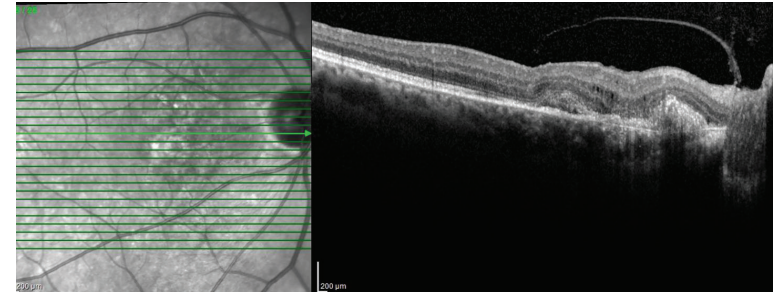
Tedavi: Polipoidal koroidal vaskülopatide tedavi amacı, fonksiyonel (görme keskinliği artışı) ve anatomik iyileşme (polip regresyonu ve dallanan vasküler ağın inaktivasyonu) sağlanması, komplikasyonların önlenmesi (hemoraji ve atrofi gelişimi), nüks ve tedavi ihtiyacı sayısının azaltılmasıdır.

Tedavi özellikle aktif semptomatik PKV için endikedir. Asemptomatik aktif PKV varlığında da tedavi düşünülebilir. Bir PKV lezyonunun aktivite kriterleri; en az 5 harf görme kaybı, intraretinal sıvının eşlik ettiği ya da etmediği subretinal sıvı, PED, subretinal hemoraji ve flöresin anjiografide sızıntı varlığıdır.⁹ Tedavi seçiminde lezyonun lokalizasyonu önemlidir. Ekstrafoveal lezyonlarda termal laser fotokoagülasyon uygulanabilir.¹⁰ Bazı çalışmalarda, ISYA aracılı termal laser ile gözlerin %55-100'ünde görme artışı veya stabilizasyonu bildirilmiştir ancak gözlerin %13-45'inde görme kaybı görülebilmektedir.^{8,10-12}

Fotokoagülasyon uygulamasının polip ile sınırlı kalmayıp tüm lezyon bölgesine uygulanmasının daha etkin olduğu görülmüştür.¹²

Verteporfin aracılı fotodinamik tedavi (FDT) 2002 yılından beri PKV tedavisinde uygulanmaktadır (Resim 2). Tedavi mekanizması, anjiyo-oklüzif etkisi sayesinde poliplerin regresyonu ya da tam rezolüsyonudur. Ancak FDT sonrasında, ~%30 oranında hemorajik komplikasyonlar görülebilmektedir.¹³ Ayrıca FDT sonrası koroid hipoperfüzyonu ve artmış VEGF ekspresyonu gösterilmiştir.^{14,15} Fotodinamik tedavi uygulanan 68 gözde 3 yıllık tedavi sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada, kümülatif nüks oranlarının ilk yılda %16.1, 2. yılda %34.9 ve 3. yılda %57.7 olduğu ve nüks görülen gözlerde ≥ 3 sıra görme kaybı oranının %63.2 olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Polipoidal koroidal vaskülopatide artmış VEGF oranları gösterilmiştir.¹⁷ Bu nedenle son yıllarda anti-VEGF ajanlar da PKV tedavisinde kullanılmaktadır. Anti-VEGF ajanlar, görme keskinliği ve makula ödeminde stabilizasyonu ve polip regresyonu sağlamaları açısından yararlıdır.¹⁸ Hikichi ve ark.,¹⁹ 85 olgu gözünde, 3 ardışık aylık enjeksiyonu takiben gerektikçe ranibizumab tedavisi uyguladıkları 2 yıllık takip süreli çalışmalarında; genç yaştaki olgularda, başlangıç görme keskinliğinin iyi olduğu olgularda ve çoklu olmayan polipoidal lezyonlarda görme keskinliği sonucunun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Tekrarlayan FDT uygulamalarına bağlı koroid damarları ve RPE'de kümülatif hasar gelişebilmesi ve polip olmaksızın vasküler ağdan sızıntı olan olgularda FDT'nin etkisiz olması nedeniyle özellikle nüks tedavisinde anti-VEGF tedavi önemlidir.



Resim 2: FDT'den 2 ay sonra.

Günümüzde PKV tedavisinde güncel yaklaşım, FDT uygulamasını ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarını içeren kombine tedavidir. FDT ile %90 oranında polip regresyonu sağlanırken, anti-VEGF tedavi ile de mevcut eksudasyonda hızlı azalma sağlanır. Ayrıca FDT sonrası gelişen koroid iskemisinin neden olduğu VEGF upregülasyonu inhibe olur ve FDT sonrası hemoraji ve RPE yırtığı riski azalır. EVEREST çalışması,²⁰ PKV tedavisinde, FDT uygulamasını ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarını içeren kombine tedavinin sonuçlarının bildirildiği ilk çok merkezli randomize kontrollü çalışmadır. Altmış bir olguyu içeren bu çalışmada; ranibizumab monoterapisi, sadece FDT ve FDT+ranibizumab tedavi gruplarıyla karşılaştırılmış ve 6 ay sonunda kombine tedavi ile görme keskinliğinde ortalama 10.5 harf, FDT ile 7.5 harf ve ranibizumab monoterapisi ile 9.2 harf artış sağlandığı görülmüştür. Ancak poliplerde tam regresyon oranının kombine tedavi ile %77.8, FDT ile %71.4, ranibizumab monoterapisi ile ise %28.6 olduğu bildirilmiştir. Beş yüz kırk üç olguyu içeren geniş bir meta-analizde ise kombine tedavinin görme keskinliği kazancı ve komplikasyonlar yönüyle üstün olduğu, santral kalınlık azalması, polip regresyonu, nüks ve PED rezolüsyonu yönünden gruplar arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir.²¹ Başlangıçta ilk tedavi seçeneği FDT iken, vasküler ağ ve poliplerden sızıntı olan olgularda, PED ile ilişkili fazla miktarda subretinal sıvı ya da eksudasyonun bulunduğu olgularda, ISYA'da PKV ve KNV ayrımının tam yapılamadığı lezyon görünümünde ve PKV lezyonuna eşlik eden KNV varlığında kombine tedavi başlangıç tedavisi olarak seçilmelidir.⁹ Polipoidal koroidal vaskülopatide, tedavi başarısızlığındaki temel risk faktörleri, lezyonun büyüklüğü ve foveaya yakınlığı, tekrarlayan subretinal kanamalar, eksudasyonun devam etmesi ve makulada skar ve atrofi oluşumudur.

RETİNAL ANJİOMATÖZ PROLİFERASYON

Paramaküler alanda retinanın anjiomatöz proliferasyonundan kaynaklanan bir YBMD alt tipidir. Anormal retinal vasküler yapı ilk kez Harnett ve ark.,²² tarafından tanımlanmış olsa da, retinal anjiomatöz proliferasyonu detaylı anjiyografik analizlerle göstererek hastalığın intraretinal neovaskülarizasyondan köken aldığını ve RPE altı alana ilerlediğini savunan ve bu şekilde hastalığın üç evresini tanımlayan Yannuzzi ve ark.,²³ dir. Gass ve ark. ise bu lezyonun koroidal

damarlarından köken aldığını ve sonradan RPE'yi penetre ettiğini belirtmişlerdir.²⁴ 2008 yılında hastalık Yannuzzi ve Freund,²⁵ tarafından tip 3 neovaskülarizasyon olarak adlandırılmış ve lezyonun çift kökenli (retinal ve/veya koroidal) olabileceği belirtilmiştir.

Retinal anjiomatöz proliferasyon, yeni tanı almış eksüdatif YBMD olgularının %12-15'ini oluşturur.²⁵ İleri yaş (~80 yaş) beyaz kadın hastaları daha sık etkiler.²³ Bilateralite oranı çok yüksek olup 3 yıl içerisinde ~%100 dür.²⁶ Görme prognozu genellikle kötüdür.

Evreleri: Hastalık 3 klinik evreye ayrılır.²⁵ Birinci evre; intraretinal ödem, telenjiektazi ve neovaskülarizasyonun görüldüğü evredir. Ayrıca pre ve intraretinal hemorajiler bulunabilir ve retina-retinal anastomozlar görülebilir. İkinci evre, intraretinal neovaskülarizasyon fotoreseptör tabakasını geçerek subretinal alana uzandığında oluşur. Bu evrede görülebilecek tipik özellikler; subretinal hemorajiler, PED'ler ve nörosensoryal retina dekolmanlarıdır. Evre üçte ise neovaskülarizasyon RPE tabakasını geçmiş ve koroid neovaskülarizasyonu oluşmuştur. Bu evrede retinakoroidal anastomozlar görülür.

Tanı: Flöresein anjiyografi özellikle erken fazda lezyonların tanısında yararlıdır. Fakat daha ileri fazlarda flöresein tüm vasküler ve eksüdatif bölgeyi boyayacağından lezyon gizli KNV benzeri bir görünüm oluşturur.²⁷ İndosiyanın yeşili anjiyografi ise neovaskülarizasyonun vasküler bileşenini görüntüleme açısından oldukça yararlıdır. Anjiyografinin orta fazında ortaya çıkan ve geç fazlarda bile izlenmeye devam eden, bir disk çapından küçük fokal derin hiperflöresans alanına "hot spot" adı verilir. Hot spot sadece RAP lezyonuna özgü değildir. Hot spotu olan 34 gözün araştırıldığı bir çalışmada, olguların %62'sinde PCV, %30'unda RAP ve %8'inde fokal gizli koroid neovaskülarizasyonu tespit edilmiştir. İndosiyanın yeşili anjiyografinin diğer bir avantajı da sadece yeni damarlar boyanırken, seröz PED ve dekolmanın boyanmamasıdır.²⁸ Molekülün geç fazda intraretinal boşluklara ve kistlere sızması, RAP lezyonlarının bir başka tipik özelliğidir. Başlangıç lezyonlarda optik koherens tomografi retina içinde yer alan kistleri ve intraretinal damarları göstermesi açısından yararlı iken, sonraki evrelerde seröz veya vaskülarize PED'lerin oluşumunu takiben pigment epiteli altındaki değişikliklerin izlenmesi mümkün olmamaktadır.^{29,30} Ayrıca PCV'de geç fazlarda görülen "washout fenomeni" RAP lezyonlarında görülmez.²⁸

Doğal Seyir: Retinal anjiomatöz proliferasyon, çok nadiren spontan regresyon gösterebilir.³¹ On dört olgunun 16 gözünün tedavi verilmeksizin ortalama 20 ay izlendiği bir prospektif çalışmada ortalama başlangıç görme keskinliğinin takip sonunda 0.48'den 0,19'a gerilediği ve olguların %36'sının görmenin yasal körlük seviyesinin altına düştüğü görülmüştür.³²

Tedavi: Literatürde RAP tedavisiyle ilgili birçok tedavi seçeneği bildirilmiştir. Bunlar, laser fotokoagülasyon, mikropulse laser, modifiye transpupiller termoterapi, retinal besleyici damar tedavisi, cerrahi ablasyon, intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu, fotodinamik tedavi, anti-VEGF tedavi ve kombine tedavidir. Her yöntemin kendi içinde avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Laser fotokoagülasyon sadece ektrafoveal lezyonlarda uygulanabilir ve kısa ömürlü etki gösterir. Retinal besleyici damar tedavisinde tıkalı damarların reperfüzyonu sonucu nüks ortaya çıkar, 24 ay sonunda damarların kapalı kalma oranı %25'tir. Aynı çalışmada transpupiller termoterapi ile bu oranın %40 olduğu ancak belirgin skar oluşumuna yol açtığı görülmüştür.³³ Fotodinamik tedavide tedavi hedefi koroid neovaskülarizasyonudur ve ayrıca retinal yırtık gelişimine yol açabilir.³⁴

Günümüzde güncel yaklaşım, anti-VEGF tedavilerdir. Anti-VEGF tedavi ile vasküler sızıntı azalırken, görme keskinliği artar. Otuz bir olgu gözünün dahil edildiği bir çalışmada ortalama 13,4 aylık takip süresinin sonunda ortalama 5 intravitreal ranibizumab enjeksiyonunu ile görme keskinliğinde ortalama 2,7 sıra artış görülmüştür.³⁵ Atmani ve ark.,³⁶ 26 tip 3 neovaskülarizasyon olgusunu en az 12 ay boyunca takip etmiş ve başlangıç ardışık 3 aylık uygulamayı takiben, OKT rehberliğinde gerektiğinde "pro re nata" ranibizumab tedavisi uygulamışlardır. Takip süresinin sonunda olguların %86'sında görme stabilizasyonu sağlanmış, %69'unda görme korunmuş ya da artış göstermiş ve %10'u 15 harf ve üzerinde görme keskinliği artışı elde etmiştir.

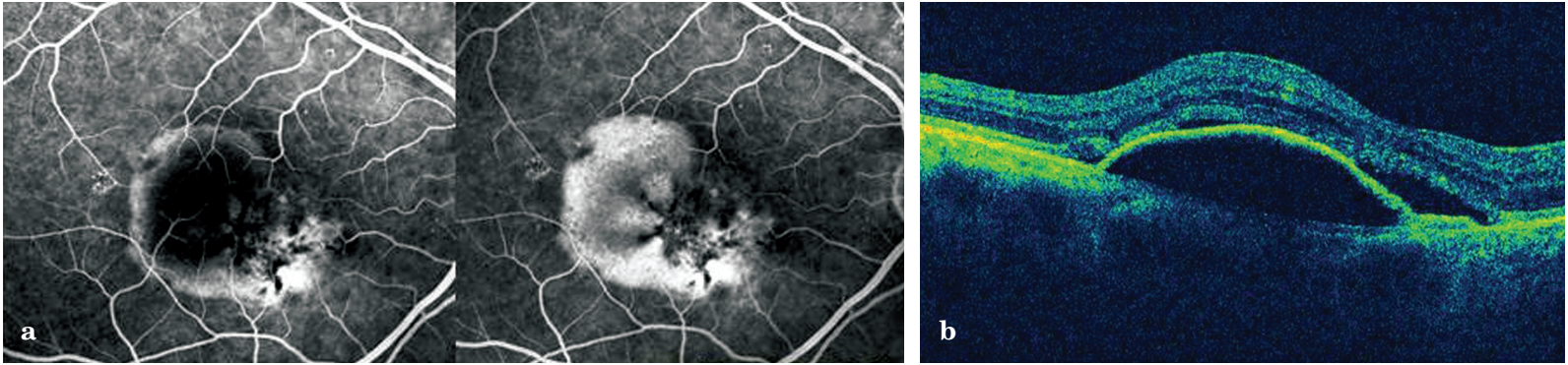
Ancak tüm olgularda sadece anti-VEGF uygulamaları ile başarı elde etmek mümkün değildir. Bu nedenle farklı kombinasyon tedavileri denenmektedir. Rouvas ve ark.,³⁷ 37 RAP olgusunu 3 gruba ayırmış, 1. gruba 3 aylık ranibizumab tedavisi uygulanmış, 2. gruba FDT ve 3 aylık ranibizumab tedavisi uygulanmış ve 3. gruba FDT ve tek bir intravitreal triamsinolon asetonid tedavisi uygulanmıştır. Nüks ya da persistans görüldükçe aynı grupta aynı tedavi şeması tekrar edilmiştir.

Üç yıllık takip süresinin sonunda 1. grupta %58, 2. grupta %50 ve 3. grupta %88.9 oranında görme keskinliğinin başlangıçla aynı ya da daha iyi olduğu bildirilmiştir. Fotodinamik tedavi ve ranibizumab kombine tedavisinin uygulandığı 32 olgu gözünü içeren bir başka güncel çalışmada, tedavi sonrası ortalama 8.3 ay sonra %56 oranında nüks bildirilmiştir.³⁸ Aynı çalışmada tedavi sonrasında 3. Ayda koroidde başlangıca göre %85 oranında incelleme görüldüğü ve bu incelenin nüks gösteren ve göstermeyen her iki grupta da korunduğu gösterilmiştir. Hastalık aktivitesinin koroidal eksudasyonla değil de retinal eksudasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da RAP olgularında koroid kalınlığının normal populasyona göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.³⁹ Günümüz koşullarında tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen RAP lezyonları meydan okuyucu olmaya devam etmektedir.

PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI

Pigment epitel dekolmanı, drusen, kan, neovasküler membran, ya da seröz eksuda varlığı nedeniyle RPE'nin altta yatan Bruch membranından ayrılmasıdır. Pigment epitel dekolmanı, YBMD, santral seröz retina dekolmanı, anjioid streaks ve herediter koryoretinal dejenerasyonlar gibi birçok farklı koryoretinal hastalık sonucunda oluşabilir. İleri neovasküler YBMD olgularının yaklaşık %62'sinde PED bulunur.⁴⁰ Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ilişkili PED'ler tomografik ve anjiyografik karakteristiklerine göre drusenoid, seröz, vasküler veya fibrovasküler ve hemorajik olarak sınıflandırılır (Resim 3).⁴¹ Optik koherens tomografide, RPE ve Bruch membranı arasında boşluk görülür. Bu boşluk drusenoid PED'deki gibi orta hiperreflektivitede bir materyalle ya da vasküler komponente ait hiperreflektiviteli ve seröz komponente ait hiporeflektiviteli içerik ile dolabilir. Tipik olarak FA'da PED içerisinde göllenme görülür ve PED santralinde ya da periferinde neovasküler membrana ait bir çentik izlenebilir.

Tedavisiz bırakıldığında PED spontan rezolüsyon gösterebileceği gibi, persiste olabilir ya da retina pigment yırtığı, diskiform ve fibrovasküler skar gibi görmeyi tehdit eden patolojilere neden olabilir. Vaskülarize PED'leri olan olguların tedavisiz bırakılması durumunda, olguların yaklaşık yarısında 1 yıl içerisinde ≥ 3 sıra görme kaybı olduğu bildirilmiştir.⁴² Anti-VEGF tedavileri hayatımıza sokan birçok çalışma ya büyük PED'li olguları çalışma dışı bırakmış ya da çalışmaya dahil etse bile bu olgulara ait ileri subgroup analizlerinde bulunmamıştır.⁴³⁻⁴⁵



Resim 3a: FA'da vaskülarize PED.

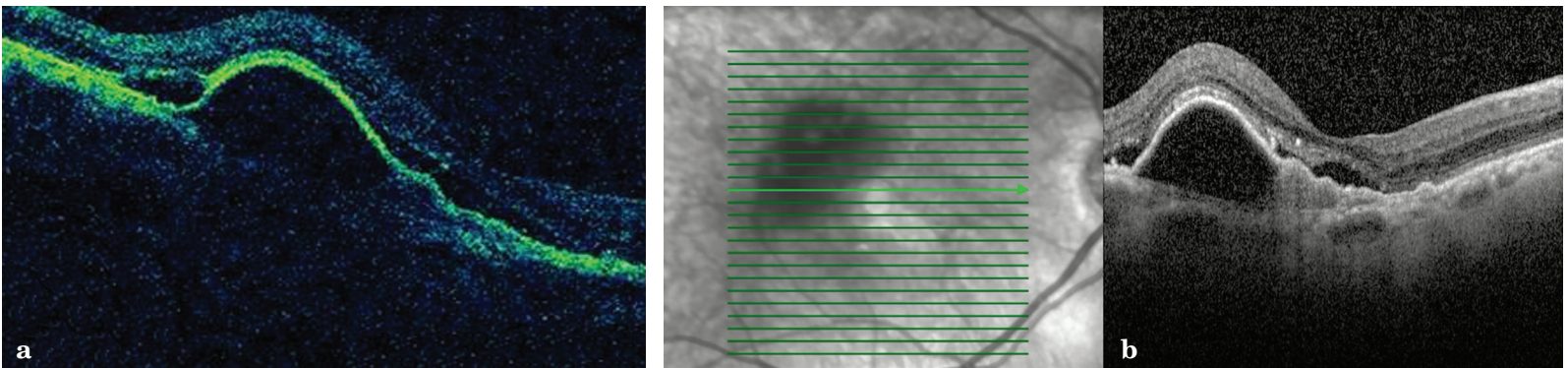
Bu nedenle de büyük PED varlığının tedavi başarısına etkisi uzun süre değerlendirilememiştir. Pigment epitelyum dekolman varlığının da tedavi başarısına etkisinin değerlendirildiği geniş hasta sayısına sahip ilk çalışma CATT (Comparision of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials) çalışma grubuna aittir. Bu çalışmada, 1105 YBMD olgusunda, 1 yıllık takip sonunda; ileri yaş, başlangıç iyi görme keskinliği, büyük KNV, baskın klasik ya da klasik KNV, coğrafik atrofi ve yüksek fovea kalınlığının yanı sıra PED varlığının da daha az görme kazancı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁶

Pigment epitel dekolmanında tedavi başarısını etkileyen bir başka faktör ise PED alt tipidir. Inoue ve ark.,⁴⁷ YBMD ilişkili PED'i olan 57 olgu gözünü içeren çalışmalarında; seröz, hemorajik, fibrovasküler gibi farklı PED alt tiplerinin ranibi-

Resim 3b: OKT'de seröz PED ve subretinal sıvı.

zumab tedavi sonuçlarını karşılaştırmış ve fibrovasküler PED varlığında ranibizumab tedavisine azalmış yanıt olduğunu bildirmişlerdir. Fibrovasküler PED varlığında uzun dönemde de görme prognozunun kötü olduğu ve ranibizumab tedavisine iyi yanıt alınmadığı bilinmektedir.⁴⁸ Fibrovasküler PED ve subretinal sıvısı olan 30 gözü değerlendiren bir başka çalışmada ise ortalama 40.2 ayda ortalama 20.2 anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmıştır.⁴⁹ Çalışma sonunda bu olgularda morfolojik ve fonksiyonel yanıtın iyi olmadığı ve belki de altta yatan hastalık mekanizmasının YBMD'den farklı olabileceği bildirilmiştir.

Pigment epitelyum dekolmanlarının persistans oranı da yüksektir (Resim 4). İntravitreal ranibizumab yükleme dozu sırasında uygulanan aylık 3 ranibizumab enjeksiyonunun



Resim 4a: 8 ranibizumab enjeksiyonu sonrası OKT'de devam eden PED ve subretinal sıvı.

Resim 4b: 6 aflibercept enjeksiyonuna karşın devam eden seröz PED ve subretinal sıvı.

vasküler PED üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, PED'lerin tam rezolüsyon oranının %15 olduğu saptanmıştır.⁵⁰ Bir başka çalışmada ise ortalama 3.2 bevacizumab enjeksiyonu sonrasında tam rezolüsyon oranı %3.8'de kalmıştır.⁵¹ Ayrıca PED rezolüsyonu sağlansa bile anatomik yanıtın her zaman görme keskinliği değişimiyle doğrudan ilişkili olmayabileceği gösterilmiştir.⁵²

Tüm bu bulgular vasküler PED tedavisinde tedavi başarısını arttırmak için farklı doz uygulamalarını akıllara getirmiştir. Chan ve ark.,⁵³ vaskülarize PED varlığında 0.5 mg ve 2 mg ranibizumab uygulamalarının etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek doz uygulama ile daha hızlı cevap elde edildiğini ancak yüksek doz uygulamada RPE yırtığı riskinin arttığını ve 12. ayda her iki grupta benzer görsel ve anatomik düzelme elde edildiğini belirtmişlerdir. Bir başka tedavi seçeneği de farklı anti-VEGF ajanların denemesidir. Küçük bir olgu serisinde bevacizumab ve/veya ranibizumab enjeksiyonlarına yanıt vermeyen büyük PED'i bulunan 3 olguda intravitreal aflibercept tedavisine geçilmiş ve tüm olgularda tam veya tama yakın PED rezolüsyonu izlenmiştir.⁵⁴

Sonuç olarak, tüm güncel tedavi yaklaşımlarına rağmen, YBMD ilişkili pigment epitel dekolmanı tedavi prognozunu olumsuz etkileyen faktörler içinde önemini korumaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Sho K, Takahashi K, Yamada H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1392-6.
- Ahuja RM, Stanga PE, Vingerling JR, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in exudative and haemorrhagic pigment epithelial detachments. *Br J Ophthalmol* 2000;84:479-84.
- Sato T, Kishi S, Watanabe G, et al. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007;27:589-94.
- Tsujikawa A, Sasahara M, Otani A, et al. Pigment epithelial detachment in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;143:102-11.
- Ojima Y, Hangai M, Sakamoto A, et al. Improved visualization of polypoidal choroidal vasculopathy lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2009;29:52-9.
- Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639-48.
- Cheung CM, Yang E, Lee WK, et al. The natural history of polypoidal choroidal vasculopathy: a multi-center series of untreated Asian patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015.
- Kwok AK, Lai TY, Chan CW, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:892-7.
- Koh AH, Chen LJ, Chen SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina* 2013;33:686-716.
- Lee MW, Yeo I, Wong D, et al. Argon laser photocoagulation for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)* 2009;23:145-8.
- Nishijima K, Takahashi M, Akita J, et al. Laser photocoagulation of indocyanine green angiographically identified feeder vessels to idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2004;137:770-3.
- Yuzawa M, Mori R, Haruyama M. A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:379-84.
- Hirami Y, Tsujikawa A, Otani A, et al. Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007;27:335-41.
- Figurska M, Wierzbowska J, Robaszekiewicz J. Severe decrease in visual acuity with choroidal hypoperfusion after photodynamic therapy. *Med Sci Monit* 2011;17:CS75-9.
- Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4473-80.
- Wong CW, Cheung CM, Mathur R, et al. Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: Retrospective study and systematic review. *Retina* 2015.
- Lee MY, Lee WK, Baek J, et al. Photodynamic therapy versus combination therapy in polypoidal choroidal vasculopathy: changes of aqueous vascular endothelial growth factor. *Am J Ophthalmol* 2013;156:343-8.
- Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. *Br J Ophthalmol* 2010;94:297-301.
- Hikichi T, Kitamei H, Shioya S. Prognostic factors of 2-year outcomes of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2014.
- Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1453-64.
- Wang W, He M, Zhang X. Combined intravitreal anti-VEGF and photodynamic therapy versus photodynamic monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 2014;9:e110667.
- Hartnett ME, Weiter JJ, Staurengi G, et al. Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1996;103:2042-53.
- Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-34.
- Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, et al. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina* 2003;23:741-51.

25. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angioma-tous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina* 2008;28:375-84.
26. Gross NE, Aizman A, Brucker A, et al. Nature and risk of neovascu-larization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angioma-tous proliferation. *Retina* 2005;25:713-8.
27. Massacesi AL, Sacchi L, Bergamini F, et al. The prevalence of retinal angioma-tous proliferation in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthal-mol* 2008;246:89-92.
28. Fernandes LH, Freund KB, Yannuzzi LA, et al. The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography. *Retina* 2002;22:557-68.
29. Brancato R, Introuini U, Pierro L, et al. Optical coherence tomography (OCT) angioma-tous proliferation (RAP) in retinal. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:467-72.
30. Zacks DN, Johnson MW. Retinal angioma-tous proliferation: optical co-herence tomographic confirmation of an intraretinal lesion. *Arch Oph-thalmol* 2004;122:932-3.
31. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angioma-tous proliferation. *Retina* 2008;28:201-11.
32. Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, et al. Retinal angioma-tous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina* 2009;29:732-9.
33. Bottoni F, Massacesi A, Cigada M, et al. Treatment of retinal angio-matous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angioma-tous proliferation. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1644-50.
34. Silva RM, Faria de Abreu JR, Travassos A, et al. Stabilization of visual acuity with photodynamic therapy in eyes with chorioretinal anasto-moses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:368-76.
35. Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, et al. Intravitreal ranibi-zumab (Lucentis) in the treatment of retinal angioma-tous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1165-71.
36. Atmani K, Voigt M, Le Tien V, et al. Ranibizumab for retinal angio-matous proliferation in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2010;24:1193-8.
37. Rouvas AA, Chatziralli IP, Theodossiadis PG, et al. Long-term results of intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with photo-dynamic therapy, and intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of retinal angioma-tous proliferation. *Retina* 2012;32:1181-9.
38. Maruko I, Iida T, Oyamada H, et al. Subfoveal choroidal thickness changes after intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angioma-tous proliferation. *Retina* 2015;35:648-54.
39. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, et al. Subfoveal choroidal thick-ness in retinal angioma-tous proliferation. *Retina* 2014;34:1316-22.
40. Coscas F, Coscas G, Souied E, et al. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;144:592-9.
41. Pepple K, Mruthyunjaya P. Retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration: classification and therapeutic op-tions. *Semin Ophthalmol* 2011;26:198-208.
42. Pauleikhoff D, Loffert D, Spital G, et al. Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:533-8.
43. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus vertepor-fin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
44. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
45. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
46. Ying GS, Huang J, Maguire MG, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascu-lar age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:122-9.
47. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, et al. Variable response of vascu-larized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on le-sion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2013;33:990-7.
48. Hoerster R, Muether PS, Sitnilska V, et al. Fibrovascular pigment epi-thelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovas-cular age-related macular degeneretion. *Retina* 2014;34:1767-73.
49. Ersoy L, Ristau T, Kirchhof B, et al. Response to anti-VEGF therapy in patients with subretinal fluid and pigment epithelial detachment on spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:889-97.
50. Wolf A, Ruping J, Neubauer AS, et al. Alterations of vascular pig-ment epithelium detachments associated with age-related macular degeneration during upload with intravitreal ranibizumab. *Retina* 2013;33:1843-9.
51. Ach T, Hoeh AE, Ruppenstein M, et al. Intravitreal bevacizumab in vascular pigment epithelium detachment as a result of subfoveal oc-cult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30:1420-5.
52. Panos GD, Gatziofufas Z, Petropoulos IK, et al. Effect of ranibizumab on serous and vascular pigment epithelial detachments associated with exudative age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:565-9.
53. Chan CK, Abraham P, Sarraf D, et al. Earlier therapeutic effects asso-ciated with high dose (2.0 mg) Ranibizumab for treatment of vascular-ized pigment epithelial detachments in age-related macular degenera-tion. *Eye (Lond)* 2015;29:80-7.
54. Patel KH, Chow CC, Rathod R, et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibi-zumab. *Eye (Lond)* 2013;27:663-7; quiz 668.