

Polipoidal Koroidal Vaskülopati Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Polypoidal Choroidal Vasculopathy

Kübra SERBEST CEYLANOĞLU¹, Atike Burçin TEFON², Şengül ÖZDEK³

ÖZ

Polipoidal koroidal vaskülopati, indosiyenin yeşili anjiyografisinde (İSYA) görülen anevrizmal polipoidal lezyonlar ve anormal dal-lanan vasküler ağ ile karakterize bir retinal hastalıktır. İSYA, PKV (polipoidal koroidal vaskülopati)'nin özellikle yaşa bağlı maküler dejenerasyon olmak üzere diğer neovaskularizasyonlardan ayırt edilmesini sağlayan en iyi görüntüleme tekniğidir. PKV nispeten Asya ırkında ve siyahlarda daha sık izlenmektedir. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Klinikte retina pigment epitelinin rekürren serosanjinöz dekolmanı, subretinal hemoraji, subretinal eksudasyon ve seröz retina dekolmanı görülmektedir. Tedavide termal lazer fotokoagülasyon, verteporfin ile fotodinamik tedavi (PDT), anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisi ve kombine PDT ve anti-VEGF tedavileri yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı, PKV'nin tanı ve tedavisindeki yaklaşımların güncel literatür ve klinik deneyimlerimizle tartışmaktır. .

Anahtar kelimeler: Polipoidal koroidal vaskülopati, indosiyenin yeşili anjiyografisi, fotodinamik terapi

ABSTRACT

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) is retinal disorder characterized by the presence of aneurysmal polypoidal lesions and an abnormal branching vascular network (BVN) seen on indocyanine green angiography (ICGA). ICGA is the best technique to differentiate PCV from other types of neovascularization, especially age related macular degeneration (AMD). PCV is relatively prevalent among Asian and Blacks. Pathogenesis of PCV is not fully understood. Clinical features of PCV are recurrent serosanguinous detachment of retinal pigment epithelium, subretinal hemorrhage, subretinal exudation and serous retinal detachment. Treatment includes thermal laser photocoagulation, photodynamic therapy (PDT) with verteporfin, anti-vascular endothelial growth factor(VEGF) therapy, or combined PDT and anti-VEGF therapy. In this paper, we aimed to review of current approaches to diagnosis and treatment of PCV in the current literature and our clinical experience.

Key words: Polypoidal choroidal vasculopathy, indocyanine green angiography, photodynamic therapy

GİRİŞ

Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ilk olarak 1982'de Yannuzzi tarafından Makula Derneği Toplantısında vaka sunumu olarak sunulmuştur.¹ Yannuzzi bu hastalığı retina pigment epitelinin (RPE) seröz ve hemorajik dekolmanı ile ilişkili subretinal ve vasküler lezyonlardan oluşan bir hastalık olarak tanımlamıştır. İsminden de anlaşıldığı gibi polip

benzeri anevrizmal dilatasyonlarla sonlanan koroidal damar görünümü mevcuttur.¹ Sonrasında yapılan bazı çalışmalar PKV'nin neovasküler tip yaşa bağlı maküler dejenerasyonun (n-YBMD) bir alt grubu olduğunu savunurken²⁻³ başka çalışmalar⁴⁻⁵ PKV'nin n-YBMD'den ayrı bir koroidal vaskülopati olduğunu savunmaktadır. PKV için en karakteristik bulgu olan polipoidal lezyonların tanımlanması, n-YBMD lezyonlarının aksine sıklıkla tek taraflı lezyonların görülme-

1- Uz. Dr., Sincan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıklar, Ankara - TÜRKİYE

2- Asist. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

3- Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 11.04.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 12.04.2017

Ret-Vit 2017;26:89-98

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

Kübra SERBEST CEYLANOĞLU

Sincan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıklar, Ankara - TÜRKİYE

Phone: +90 212 251 5900

E-mail: kubraceylanoglu@gmail.com

si, drusen izlenmemesi ve PKV'de makula dışında da bulguların gösterilmesi gibi özellikler n-YBMD'den ayrı bir hastalık olduğunu düşündürmüştür.⁶ İki hastalık arasında doğal seyir ve tedaviye yanıt arasında da farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bu yazıda PKV'nin klinik prezentasyonu, YBMD ile PKV arasındaki belirgin farklılıklar, PKV tanısı için özel bulgular ve tedavi seçenekleri güncel literatür ve tipik vakalar eşliğinde değerlendirilecektir.

EPİDEMİYOLOJİ

PKV, pigmente ırkta, zencilerde ve özellikle Asyalılar ve Afrika kökenli Amerika populasyonunda sıklıkla görülmektedir. Hastalar en sık 50-65 yaş arasında (tipik YBMD'ye göre nispeten daha genç yaşta) tanı almaktadır.⁷ Asya ülkelerinde özellikle Japonya'da muhtemel YBMD hastalarının %23-54'ünün PKV olduğu bildirilmektedir. Beyaz ırkta ise bu oran %4-9.8 arasında bildirilmektedir.⁸ Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Asya populasyonunda erkeklerde kadınlardan daha sık izlenmektedir.⁹ Lezyon yerleşimi beyaz ırkta sıklıkla peripapiller bölgede, sarı ırkta makulada yerleşim göstermektedir. Bilateralite Asya ırkında %9-18 olarak izlenirken, bu oran sarı ırkta daha fazla olup %21-55 arasındadır.¹⁰

Sigara, YBMD de olduğu gibi PKV için de önemli bir risk faktörüdür.¹¹ Sigaranın patogenezi üzerindeki etkileri, oksidatif stress artışı, koroidal kan akımının azalması sonucu gelişen hipoksi ve iskemi ile ilişkili dejeneratif değişiklikler, maküler pigment yoğunluğunda azalma ve anjiogenez gibi birçok mekanizma ile açıklanabilir.¹² Ayrıca PKV ve YBMD olan kişiler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diabetes mellitus, hipertansiyon ve inme prevalansının daha yüksek olduğu izlenmiştir.¹³ Santral seröz koryoretinopati yüküsü PKV için bir diğer önemli risk faktörüdür.¹⁴

KLİNİK ÖZELLİKLER

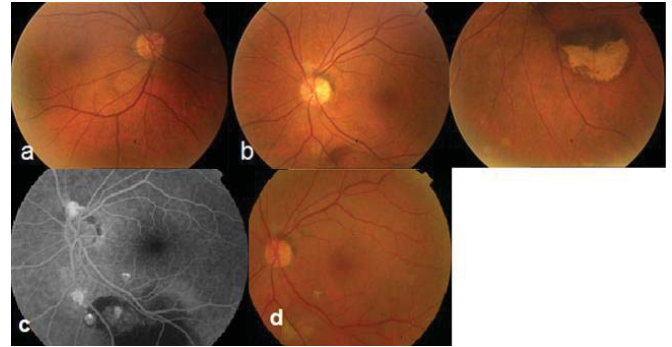
Makula veya periferik retinada kırmızı-turuncu polip benzeri nodüler yapılar ve/veya indosiyanın yeşili anjiyografide (İSYA) izlenen polip görünümü PKV için tipik bulgulardır (Olgu 1, Resim 2a). Sıklıkla serösanginöz pigment epitel dekolmanı (PED) eşlik ederken, drusen izlenmemesi tipiktir.¹⁵ PED üzerinde izlenen çentikler polipoidal lezyonu işaret etmektedir.¹⁶ Tedavi edilmeyen hastalarda ileri dönemde seröz PED ve retina dekolmanından oluşan eksudatif tip klinik patern veya hemorajik PED ve subretinal hemorajiden oluşan hemorajik klinik patern gelişebilmektedir (Resim 5). Ayrıca ileri dönem vakalarda subretinal fibrozis de eşlik etmekte birlikte bu fibrozis YBMD'ye oranla çok daha az görülmektedir. Retina pigment epitelinde (RPE) atrofi veya hiperplazi gibi anormallikler lezyon üzerinde ve kenarlarında sıklıkla izlenmektedir.¹⁵⁻¹⁶ PED kenarında RPE yırtıkları izlenebilir.¹⁷

Başvuru anındaki görme keskinliği eksudatif değişikliklerin derecesine göre değişmektedir. Subretinal hemoraji ve subretinal dekolmanı olmayan vakalarda görme keskinliği

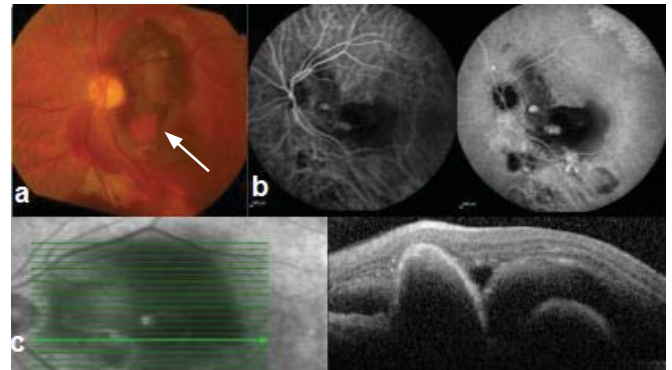
iyi düzeyde olurken, ileri dönemi işaret eden bu bulguları olan vakalarda görme keskinliği düzeyi düşüktür. PKV'de görme keskinliği düzeyleri n-YBMD'ye göre genel olarak daha yüksektir, fibrozis daha azdır.¹⁸ Bunun sebebi PKV'de koroidal neovaskülarizasyon (KNV) RPE altında izlenirken, n-YBMD'de bazen subretinal aralıkta gelişen KNV'ler daha çabuk sensöryel retinanın etkilenmesine ve görmenin azalmasına yol açmaktadır. n-YBMD ve PKV'yi birbirinden ayırtan özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Burada tipik bir olgumuzu sunmak isteriz:

OLGU 1: 48 yaşında ilk kez 2008 yılında kliniğimize başvuran erkek hastanın sağ göz bulguları tamamen doğal olup (1a), sol göz fundusunda extramaküler, alt temporal arkuat periferinde subretinal eski hemoraji ve RPE altı hemoraji görünümü mevcuttu (1b), o dönemde çekilen FA'da fundus fotoğrafı ile uyumlu bölgede polipoidal lezyonlar ve lezyonların çevresinde hipoflörörens mevcuttu, makulada drusen izlenmemesi ve FA bulguları sonrası PKV tanısı düşünüldü ve lezyonların makula dışında olması sebebiyle fokal lazer fotokoagülasyon yapılmasına karar verildi (1c). 1 yıl sonraki fundusunda hemorajinin kaybolduğu ve yeni bir lezyonun olmadığı izlenmiştir (1d). Sonraki 4 yıl kontrole gelmeyen hasta, tekrar sol gözde görme kaybı ile kliniğimize başvurduğunda, görme keskinliği 1 mps ve fundus muayenesinde peripapiller ve masif submaküler hemoraji, hemorajik PED'ler ve turuncu renkli tipik polip görünümü izlendi (beyaz okla işaretli) (2a). Çekilen İSYA'da peripapiller ve maküler multiple polipoidal lezyonlar izlendi (2b), büyük polipten geçen OCT kesitinde yüksek dar tabanlı PED (po-



Resim 1



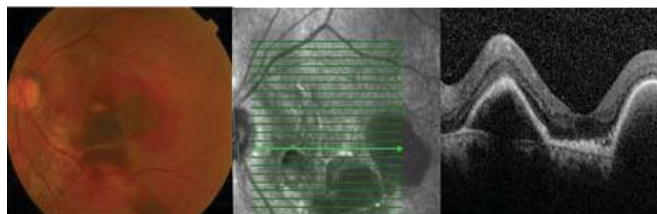
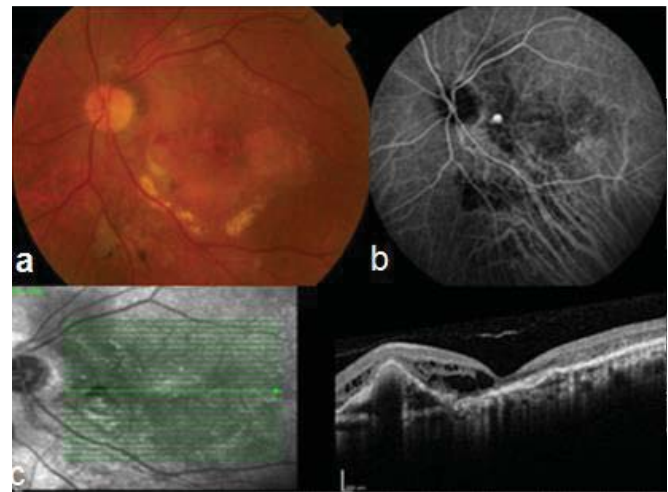
Resim 2

Tablo 1: n-YBMD ile PKV özelliklerinin karşılaştırılması

	n-YBMD	PKV
Epidemiyoloji	Beyaz ırk 60-70 yaş	Pigmente ırk Asya ve Afrika kökenli Amerikalı 50-65 yaş arası
Klinik bulgular	Bilateral Makula tutulumu Druzen (büyük, konfluen) RPE anormallikleri (hipo veya hiperpigmentasyon) Retiküler psödodruzen Jeografik atrofi Diskiform skar, fibrozis Subretinal hemoraji (daha az sıklıkla)	Sıklıkla unilateral Peripapiller veya ekstramakuler gibi atipik lokalizasyon Tipik kırmızı-turuncu nodüler görünüm Multipl PED (seröz veya hemorajik) Masif subretinal hemoraji (daha sık) Diskiform skar görülmez Fibrozis pek izlenmez
Görüntüleme teknikleri	OCT: RPE ve nörosensoryel retina dekolmanı Subretinal –intraretinal sıvı EDI-OCT: İnce koroid	OCT: İrregüler multi-lobüle seröz veya hemorajik PED (m-şekilli PED), subretinal sıvı, intraretinal eksudalar EDI-OCT: Kalın koroid
Anjiyografi bulguları	FA: klasik veya okült membran İSYA: geç hipersiyanosan plaklar, okült membran	FA: Sıklıkla gizli tip 1 KNV İSYA: Tanıda altın standart. Erken dönemde karakteristik polip görünümü, anormal dallanan vasküler yapılar
Klinik gidiş	Anti-VEGF yanıtı daha iyi	Anti-VEGF'e düşük yanıt, daha sık tedavi ihtiyacı, PDT ile kombine tedaviler daha etkili

RPE: Retina pigment epiteli, PED: Pigment epitel dekolmanı, OCT: Optik koherens tomografi, EDI-OCT: Enhanced depth imaging-OCT, FA: Floresein anjiyografi İSYA:İndosiyanın yeşili anjiyografisi, PDT: Fotodinamik tedavi, KNV: Koroidal neovaskularizasyon

lip) görünümü, subretinal sıvı ve diğer hemorajik PED yapıları görülmektedir (2c). Hastaya aynı gün pnömatik yer değiştirme (IV SF6 enjeksiyonu+TPA) ve anti-VEGF (ranibizumab) enjeksiyonu yapıldı ve hemorajilerin bir miktar azalması sonrasında 1. ayda PDT uygulandı. PDT sonrası hastaya PRN anti-VEGF tedavisi devam edildi. 1 yıl sonraki 1 PDT ve 5 anti-VEGF tedavisi sonrası görme keskinliğinin 0.4 düzeyine çıktığı ve fundusta maküler hemorajide belirgin azalma olduğu, OCT'de subfoveal sıvının olmadığı ve PED ve polip boyutlarında küçülme olduğu izlenmektedir (resim 3). Genel olarak hasta kontrol takiplerini aksatan ve önerilen tedavilerin ücretlerinin payına düşen yüzdesini ödemekte zorlanması nedeniyle yetersiz tedavi alan bir hasta olmasına rağmen, ilk başvuru sonrası 8 yıl ve masif subretinal hemoraji ile dönüşünden ise 4 yıl geçen hastaya, bu dönem içerisinde günümüze kadar 13 anti-VEGF ve 1 PDT (tekrar önerilmesine rağmen hasta kabul etmemiştir) tedavisi uygulandı. Son kontrolünde görmesinin 0.4 olduğu, hemorajilerin tamamen çekildiği, halen eksudaların olduğu, fakat belirgin fibrozis olmadığı (4a), ICG de papillomaküler bundle bölgesindeki daha önce oldukça büyük olan polipin

**Resim 3****Resim 4**

küçülmüş olarak sebat ettiği fakat diğer tüm poliplerin yok olduğu görülmektedir (4b). Santraldan geçen OCT kesitinde daha önce fovea temporalinde bulunan PED'in tamamen rezorbe olduğu, sadece fovea nazalindeki eski büyük polip (küçülmüş olarak) ve üzerindeki retinada intraretinal kistik değişiklikler olduğu izlenmektedir (4c). Bu kadar uzun sürede hala makülada fibrozis olmaması ve hala rekürrenslerle gidiyor olması dikkat çekicidir.

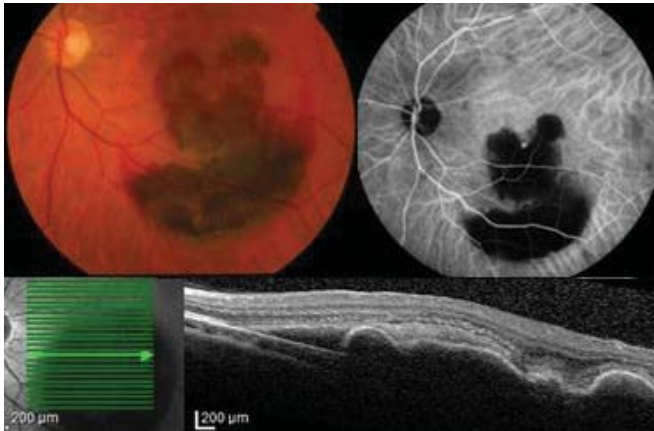
ANJİYOGRAFİ

PKV de patoloji koroidal damarlarda olduğundan, tanıda, protein afinitesi yüksek ve floresein gibi koryokapillerden sızmayan İSYA kullanılmaktadır. İSYA, PKV tanısında ve

özellikle n-YBMD başta olmak üzere diğer KNV nedenlerinin ayırıcı tanısında altın standarttır. Klinikte PKV düşündürülen semptom ve bulgular izlendiğinde; özellikle genç hasta, tek taraflı bulgular ve drusen izlenmeyen ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisine cevabın iyi olmadığı durumlarda mutlaka ayırıcı tanı açısından İSYA önerilmektedir. Özellikle anti-VEGF tedavisine yanıtız n-YBMD hastalarında tanısı atlanmış PKV'yi ekarte etmek için ve masif submaküler hemorajilerde, İSYA ayırıcı tanı ve tedavi seçimi için oldukça önemlidir. Bir çok çalışmada İSYA bulguları ve klinik özelliklerin kombinasyonunu kullanarak PKV tanı kriterleri tanımlaması yapılmaktadır. Japon PKV çalışma grubu,¹⁹ fundus fotoğrafında izlenen turuncu-kırmızı nodüler lezyonlar ve/veya İSYA'da karakteristik polip lezyonu izlenmesi olarak tanımlama yapmıştır. EVEREST çalışmasında kullanılan PKV tanı kriterleri ise;²⁰ İSYA'da polipoidal lezyonların izlenmesi (tipik olarak ilk 5 dakika içinde görülür) ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunmasıdır.

1. Lezyon etrafında hipofloresan halo görünümü, (resim 1c,2b)
2. Polipte pulsasyon varlığı,
3. Polipleri besleyen anormal dallanan ağ görünümü, (resim 6)
4. Fundusta turuncu-kırmızı sub-retinal nodül görünümü, (resim 2a)
5. Masif submaküler hemoraji, (resim 5)
6. İSYA'da hiperfloresan bölge ile uyumlu turuncu subretinal nodül (resim 2a-b).

Polipler hem peripapiller, maküler ve daha az sıklıkla extra-maküler yerleşimli olabilir. İSYA'da lezyonun (polip veya dallanan vasküler ağ) yarısından fazlası optik disk marjininin 1500 mikronluk çevresinde lokalize ise peripapiller tanımı, foveal avasküler zonun 6000 mikron çevresi içinde lokalize ise maküler tanımı yapılmaktadır. İSYA'da



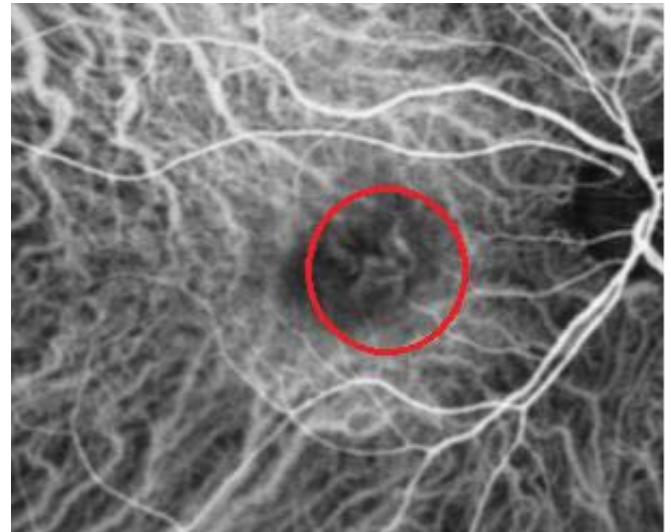
Resim 5: Kliniğimizde tipik hemorajik patern PKV olgunun fundus fotoğrafında büyük subretinal hemoraji ile PED görünümü, İSYA'da maküler bölgede hiperfloresan polip görünümü, polipten geçen OCT kesitinde poliple ilişkili PED ve subretinal sıvı izlenmektedir.

polipoidal lezyonlar sıklıkla çoklu olarak görülmelerine rağmen tek olarak da izlenebilir. Çoklu polipler halka şeklinde veya kümelenmiş şekilde (üzüm benzeri görünüm) olabilir. Asya popülasyonunda sıklıkla kümelenmiş üzüm benzeri polipoidal yapılar görülmektedir (%25-67).¹⁶

Anjiyografik özelliklerin iyi bilinmesi ve değerlendirilmesi PKV hastalarının prognozunun belirlenmesinde oldukça önemlidir. Erken dönem İSYA'da polipoidal lezyonlarda pulsasyon izlenmesi ve erken-orta fazda koroidal damarlarda dilatasyon tipik bulgularıdır²¹⁻²². Yapılan çalışmalar sonrasında üzüm benzeri polipoidal lezyonlar ve anormal vasküler ağ varlığının iyi prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir.²³⁻²⁴ Koroidal vasküler permeabilite varlığı olan hastalarda ranibizumab tedavisine yanıtın düşük olduğu;²⁵⁻²⁶ pulsatif hareket izlenen PKV olgularının görece daha genç olduğu ve masif hemorajik olayların daha sık izlendiği belirtilmiştir.²² Tsujikawa ve ark.²⁷ küçük PKV lezyonlarıyla karşılaştırıldığında, büyük PKV lezyonlarının tedavi sonrasında RPE yırtığı, vitreus ve suprakoroidal kanama gibi komplikasyonların daha sık izlendiği ve buna bağlı olarak görme prognozunun daha düşük olduğu belirtmiştir.

İSYA'daki her hiperfloresan görünüm PKV ile ilişkili değildir. Evre 1 retinal anjiyomatöz proliferasyon, retinal makro-anevrizma gibi lezyonlar yalancı-PKV bulgusu verebilir. PKV ayırıcı tanısında İSYA görüntülerinin özellikle erken fazın dikkatli incelenmesi önemlidir. Resim 6'da kliniğimizde takipli bir PKV hastasının İSYA erken fazındaki tipik vasküler ağ görünümü izlenmektedir.

PKV tanısında flörosein anjiyografi (FA) optimal bir tanı aracı değildir. PKV hastalarının büyük bir çoğunluğunda FA'da gizli KNV bulgusu izlenmektedir ve nadiren de olsa polip görünümü izlenebilir. Özellikle zenci ırk gibi risk faktörü olan, FA'da gizli KNV izlenen hastalarda İSYA çekilmesi önerilmektedir.

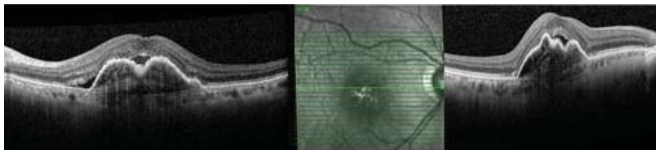


Resim 6: İSYA erken fazda tipik vasküler ağ görünümü

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Günümüzde optik koherens tomografi (OCT) retinal hastalıkların tanı ve takibinde, objektif, girişimsel olmayan, hızlı ve gelişen teknoloji ile yüksek kalite ve detaylı kesitleri alınması sayesinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

Bir çok PKV olgusunda keskin büyük, M-şekilli multilobüle PED'ler izlenir ve bazen bunlarla bağlantılı küçük PED'ler görülmektedir (resim 7). Küçük PED'lerin yaptığı bu görünüme 'tomografik çentik bulgusu' adı verilir. Polipoidal lezyonlar büyük PED'lerin arka yüzeyine ilişik olarak izlenir ve PED altında izlenen orta düzeyde reflektivite verir.



Resim 7: Tipik M-şeklinde multilobüle PED görünümleri

RPE ve Bruch membranı gösteren iki hiper-reflektif çizgiye 'çift tabaka görünümü' adı verilmektedir ve bu görünümün dallanan vasküler ağdan göç eden fibröz dokudan kaynaklandığı düşünülmektedir (resim 9a).²⁸

Yüksek çözünürlüklü EDI-OCT (enhanced depth imaging-OCT)'de santral koroidal kalınlıkta (SKK) artış sıklıkla izlenmektedir. Bir çok çalışmada normal kişilere göre PKV hastalarında SKK'nın yüksek olduğu izlenmiştir.²⁹⁻³¹ Bu bulgu, koroidin genellikle daha ince olduğu YBMD'den ayırt ettiren bir özelliktir. Koroidal kalınlıkta artışın sebebi olarak artmış oküler perfüzyon basıncı ve vorteks venlerinde genişleme olduğu düşünülmektedir.

Sayanagi ve ark.³² yaptığı çalışmada PKV'de anormal koroidal damarlanma ve polipoidal lezyonların yüksek çözünürlüklü OCT ve İSYA'da benzer görüntüler verdiğini vurgulamıştır.

Günümüzde EDI-OCT teknolojisi ile koroid tabakaları hem niteliksel hem de niceliksel özellikler açısından daha iyi değerlendirilebilmektedir. 'Pakikoroid' terimi anormal ve kalıcı kalınlaşmış koroid için kullanılmaya başlanmıştır. Santral seröz koryoretinopati, pakikoroid pigment epitelyopati, pakikoroid neovaskülopati ve PKV gibi birbirine benzer koroidal özellik gösteren bir grup maküler hastalık 'pakikoroid klinik spektrum' olarak tanımlanmıştır. Pakikoroidal hastalıklar 3 temel tomografik özellik göstermektedir: artmış koroidal kalınlık (difüz veya fokal), dış koroidal damarlarda dilatasyon (pakidamarlar denilmektedir), ve pakidamarların üzerini örten koroidal damarlarda incelmedir.³³⁻³⁴

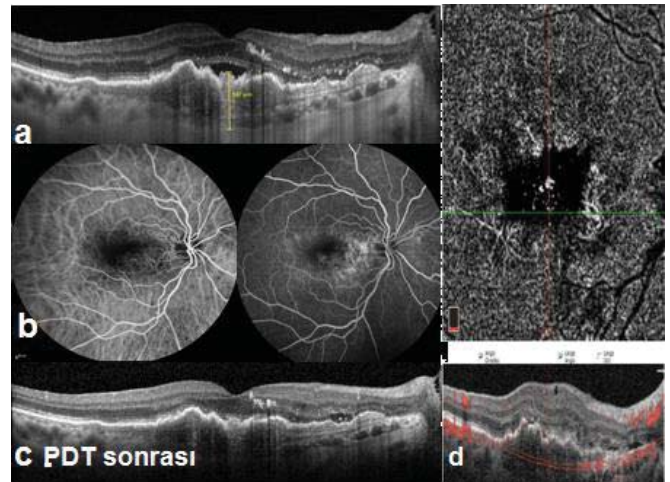
Tomografik olarak pakikoroidal özellikler gösteren hastalarda dilate koroidal damarlarla lokalize koroidal kalınlaşmanın olduğu bölgelerde tipik olarak tip 1 neovaskülarizasyon izlenmektedir. Santral seröz koryoretinopati ve pakikoroid pigment epitelyopati tanısı almış hastaların takibinde tip 1

neovaskülarizasyon gelişebilir ve bazı gözlerde PKV'ye progresyon izlenebilmektedir.³⁴ Drusen bulunmaması, YBMD'ye göre koroidin kalın olması, pakidamarların ve irregüler PED'lerin varlığı PKV tanısı konan hastalarda pakikoroidal fenotipik özelliklerin uyumlu olduğunu göstermektedir. Pakikoroidal hastalıkların tanımlanması ile YBMD, patern distrofi, punktat iç koroidopati ve retinal pigment epitelit gibi bazı hastalıklarla ayırıcı tanı yapılabilmektedir.

OCT-ANJİOGRAFİ (OCT-A)

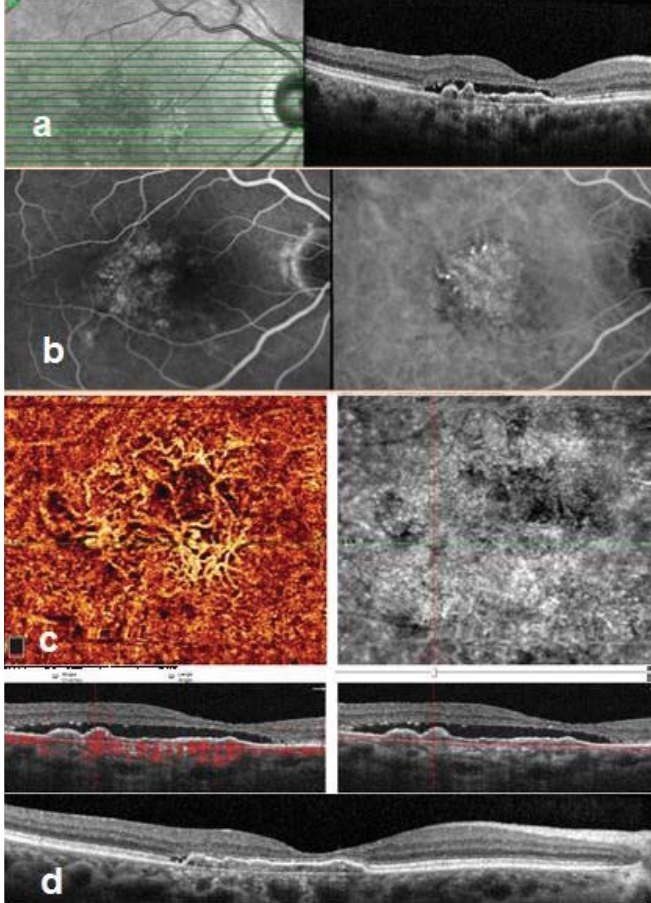
Retinal görüntüleme teknolojisi yeni tanısal buluşlarla hızla ilerleme ve gelişme göstermektedir. OCT-anjiyografi (OCT-A) retinal ve koroidal damarlanmasını görüntülemekte kullanılan yeni bir modalitedir. Geleneksel İSYA ve FA gibi girişimsel olmaması ve hızlı kazanım zamanının olması önemli avantajlarıdır. Yapılan az sayıda çalışmada OCT-A'nın diğer görüntüleme seçeneklerine göre daha az sıklıkla PKV kompleksini gösterebildiği görülmüştür. Yüksek akımlı dallanan vasküler ağ düşük akımlı polip lezyonlarına göre daha iyi görüntülenebilmektedir. OCT-A ile yapılacak çalışmalar ve yazılımdaki devam eden düzeltemeler sonucu gelecekte PKV tanısında kullanılabilirliğini artırabilir.³⁵ Burada OCT-A ile PKV tanısı desteklenen 2 olgumuzun klinik özellikleri ve takipleri yer almaktadır.

OLGU 2: 62 yaşındaki dış merkezde YBMD tanısı ile anti-VEGF tedavisi olan kadın hasta kliniğimize başvurduğunda görme düzeyi sağ gözde 0.3 düzeyindeydi. OCT'de subfoveal sıvı ve eksudalar ve sığ multilobüle PED'lerin izlendiği hastada koroidal kalınlığın artmış olduğu pakikoroid damarlar izlendi (8a). Çekilen İSYA'da peripapiller yerleşimli lezyona ait mid-fazda yoğun dallanan vasküler ağ ve FA'da geç dönemde aynı bölgede Tip 1 KNV ile uyumlu geç sızıntı izlendi (8b). PKV düşünülen hastaya PDT yapıldı. PDT sonrası görme keskinliği 0.5 olan hastanın OKT'de subfoveal sıvının rezorbe olduğu (8c), OCT-A incelemesinde fovea alt nazalinde, koryokapillaris hizasında patolojik damar yapıları ve vasküler aktivite bulguları izlenmektedir (8d).



Resim 8

OLGU 3: Kronik santral seröz koryoretinopati tanısı ile başka bir merkezde takipli 63 yaşındaki erkek hastanın hikayesinden, 4 kez iv ranibizumab enjeksiyonu yapılmış olduğu öğrenildi. Takibinde subretinal sıvıda artış izlenen hastanın kliniğimize başvurusu esnasında sağ gözde görme keskinliği 0.15 idi. OCT görüntüsünde subretinal sıvı ve PKV'yi düşündürdüren tipik "çift tabaka görünümü" izlenmekteydi (kırmızı oklar) (9a). İSYA ve FA'da makülada küme şeklinde çok sayıda polipoid lezyonlar görüldü (9b). Anti-VEGF tedavisine yanıtı yetersiz olduğu düşünülen bu hastada PKV tanısı düşünüldü. OCT-A görüntüsünde yeşil çizgiyle belirtilen bölgede polipler ve dallanan vasküler ağ yapısı ve bu yapılarla karşılık gelen koryokapillaris tabakasındaki aktivite net olarak görülmektedir (9c). Hastaya uygulanan PDT sonrası 1. ayda görme keskinliğinin 0.3'e yükseldiği ve subfoveal sıvının çekildiği izlenmektedir (9d)



Resim 9

TEDAVİ

LAZER FOTOKOAGÜLASYON (LFK)

YBMD'ye bağlı koroidal neovaskülarizasyon tedavisinde lazer fotokoagülasyon kullanımı ilk olarak Maküler Fotokoagülasyon Çalışma grubunda yayınlanmıştır.³⁶ Fakat ilerleyen yıllarda PDT'nin lazer fotokoagülasyona üstünlüğü, anti-VEGF ajanların kullanıma başlanması ve lazer sonrası gelişen skarlar ve özellikle foveaya yakın olanlarda rekür-

rens gelişimine bağlı görme keskinliğinde azalma sonucu kullanımı azalmıştır. Foveaya uzak semptomatik polip veya vasküler dallanan ağ görünümü olan hastalarda direk termal lazer fotokoagülasyon tercih edilebilir. Olgu 1'in ilk başvurusunda extramaküler polipler için uygulanan lazer fotokoagülasyon sonrası kanamaların tamamen yok oluşu görülmektedir (resim 1b,d)

FOTODİNAMİK TEDAVİ

PKV tedavisinde özellikle lezyonun jukstafoveal veya subfoveal yerleşimi olan hastalarda verteporfin ile uygulanan PDT sıklıkla uygulanan en etkin tedavidir. PDT'den önce PKV lezyonlarının büyüklüğü ve lokasyonunun değerlendirilmesinde İSYA kullanılmaktadır. PDT lazer spot büyüklüğü genellikle İSYA baz alınarak polip ve bağlantılı vasküler ağı kaplayan geniş lineer boyut alınarak ayarlanmaktadır. Hedef bölgeye uygulanan PDT, geçici lokal koroidal vasküler oklüzyona yol açarak PKV lezyonlarının perfüzyonunu azaltarak ve sırasıyla besleyici koroidal damarlarda tromboza yol açarak lezyonun regresyonunu sağlamaktadır. Genç yaş, daha küçük lezyonlar, başlangıç görme düzeyi daha iyi olan ve hemoraji az olan PKV hastalarının PDT monoterapi sonrası 1 yıllık görme düzeylerinin daha iyi düzeyde olduğu izlenmiştir.³⁷ Resim 1'de daha önce fokal LFK uygulanmış olan hastanın 4 yıl sonra takipsiz kaldığı sürede ilerlemiş olan hastalığı görülmektedir. Hastaya bu aşamada PDT uygulanmıştır.

Miki ve ark'nın³⁸ yaptıkları çok merkezli prospektif bir çalışmada, PDT monoterapi uygulanan 65 PKV hastası 5 yıl izlenmiştir. Hastalarda başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) 5 yıllık takip sonunda ortalama 0.21 LogMAR azalma izlenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda PKV hastalarında ileri yaş, başlangıç görme keskinliğinin düşük olması ve geniş lezyonun PDT sonrası 60. ayda düşük görme keskinliği için en önemli risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada 3 yıllık PDT monoterapi sonrası takiplerde başlangıç görme düzeylerinde azalma ve %77 hastada rekürrens izlenmiştir.³⁹ Bu çalışmaların aksine, PDT monoterapi uygulanan 42 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada 5 yıl sonunda hastaların %33.3'ünde görmede artış, %54.8'inde stabilizasyon ve %11.9'unda azalma olduğu belirtilmiştir.⁴⁰ Sonuç olarak uzun dönemde fonksiyonel sonuçlar olumlu olsa da hastaların %78.6'sında polip rekürrensi izlenmiştir. Yüksek rekürrens düzeylerine bakıldığında PDT monoterapi uygulanan hastaların uzun dönem takipleri gerektiği görülmektedir.

PDT komplikasyonları arasında subretinal, vitreus, suprakoroidal hemorajiler ile RPE yırtıkları ve PED marjinde mikroyırtıklar izlenmektedir.^{17,41} Aynı zamanda PDT sonrası koroidal iskemi ve trombozun oluşması sonucu VEGF artışının izlendiği görülmektedir.⁴²

ANTI-VEGF TEDAVİSİ

n-YBMD tedavisinde primer tedavi olarak uygulanan anti-VEGF ajanları, PKV hastalarında da aköz VEGF düze-

yinin yüksek olduğunun gösterilmesi⁴³ ve PKV'li gözlerden alınan koroidal neovasküler membran dokularında RPE hücrelerinde ve vasküler endotel hücrelerinde VEGF'nin ekspresyonunun gösterilmesi⁴⁴ ile PKV hastalarında da anti-VEGF ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. PKV'de anti-VEGF tedavisi ile eksudasyon, maküler ödem ve hemoraji tedavi edilmektedir. Bu konuda bir çok retrospektif çalışma olmasına rağmen az sayıda prospektif çalışma yer almaktadır.

Günümüzde PKV tedavisinde anti-VEGF kullanımını açısından net bir konsensus belirlenmemiştir. EVEREST,²⁰ LAPTOP^{45,46} ve halen devam etmekte olan EVEREST 2 gibi büyük çalışmalarda ranibizumab monoterapisi tedavi gruplarından biri olarak çalışılmıştır. Bunun dışında anti-VEGF monoterapisinin değerlendirildiği pek çok çalışma literatürde yer almaktadır. Literatürdeki bu çalışmalarda IV anti-VEGF tedavisi ilk 3 ay aylık olarak, sonrasında gerektiğinde (PRN) enjeksiyonlar şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmalardan farklı olarak PEARL-1 çalışmasında IVR aylık olarak uygulanmıştır.⁴⁷ PEARL 1 çalışmasında aylık IVR tedavisi uygulanmış ve PKV'nin eksudatif ve hemorajik komplikasyonları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda IVR tedavisinin hemoraji ve eksudasyon üzerinde anlamlı bir azalma sağladığı görülmüş olup hastaların yalnızca %33'ünde polip regresyonu sağlanmıştır. Tüm hastalarda 1 yıl sonunda dallanan vasküler ağ persistansı izlenmiştir. PEARL 2 çalışmasında ise yüksek doz IVR-2 mg 6 ay süre ile aylık olarak uygulanmıştır.⁴⁸ Yüksek doz IVR tedavisinin görme keskinliği, maküler ödemde azalma veya subretinal hemorajide azalma açısından standart IVR tedavisine üstünlük sağlamadığı, diğer taraftan, daha yüksek polip regresyonun oranlarına ulaşıldığı görülmüştür (PEARL 1:%33,PEARL 2: %78.9).

Literatürdeki bazı çalışmalar sonucunda anti-VEGF tedavisi sonrası polipoidal lezyonlarda belirgin bir regresyonun olmadığı izlenmiştir ve bu da PKV tedavisinde intravitreal ranibizumab (IVR) tedavisinin kısıtlı etkinliği olabileceği şeklinde açıklanabilir.⁴⁹⁻⁵⁰

LAPTOP çalışması, PDT ve anti-VEGF tedavilerinin görme keskinliği üzerinde etkilerini gösteren çok merkezli prospektif randomize kontrollü bir klinik çalışmadır.⁴⁵⁻⁴⁶ Çalışmada 93 PKV hastası PDT monoterapi ve ranibizumab monoterapi grubu olarak iki kola ayrılmıştır. 12 aylık sonuçlarında ranibizumab monoterapi grubunda 0.2 logMAR'dan fazla görme keskinliği artışı izlenmiştir.⁴⁵ 24 aylık sonuçlarında ortalama görme keskinliği artışı PDT monoterapi koluna göre üstün bulunmuştur.⁴⁶ Bu çalışmaya benzer olarak, Song ve ark.⁵¹ çalışmasında IVR monoterapisi ile tedavi edilen PKV hastalarında 1 yıllık takip sonunda anlamlı görsel ve anatomik iyileşme olduğunu göstermiştir.

Bevacizumab etkinliğini değerlendiren az çalışma bulunmakta ve birçoğu kısa takip süresine sahiptir.^{49,52-53} Cho ve ark'nın⁵⁴ yaptığı retrospektif bir çalışmada bevacizumab ve

ranibizumab tedavisi karşılaştırılmış polip regresyon hızında, santral maküler kalınlıkta ve görme sonuçlarında 6 aylık takipte fark bulunmamıştır. Sonuç olarak PKV tedavisinde bevacizumab etkinliğinin değerlendirilmesinde uzun süreli ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

PKV tedavisinde aflibersept etkinliğini araştıran az miktarda çalışma vardır. Inoue ve ark. tarafından 16 PKV hastasında yapılan prospektif bir çalışmada aflibersept monoterapisi ilk 3 ay aylık enjeksiyon sonrasında 2 aylık periyotlar halinde uygulanmıştır.⁵⁵ Çalışmanın 6 aylık sonuçlarında polip regresyonu %75 gibi yüksek olarak gösterilmiştir. Bu oran ranibizumab monoterapisi uygulanmış bir çok çalışmanın sonuçlarına göre oldukça yüksektir (%28.6-40). Polip regresyonu EVEREST çalışmasında %28 (IVR ile),²⁰ PEARL 1 çalışmasında %38'dir.⁴⁷ Oishi ve ark.⁵⁶ YBMD'a bağlı KNV, PKV ve retinal anjiyomatöz proliferasyonu olan hastalarda aflibersept monoterapisini karşılaştırmıştır. Bir yıllık sonuçlarda %69 hastada polipte kapanma izlenmiş, gruplar arasında görme düzeyindeki düzelme açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durum daha önce yapılan çalışmalarda anti-VEGF tedavinin PKV'li hastalarda YBMD'ye göre daha az etkili olduğu sonucuna ters düşmektedir. Aynı çalışmanın diğer önemli sonuçları ise polipoidal lezyonların varlığı ve eksternal limitan membran varlığının, iyi görme düzeyini tahmin ettiren faktörler olarak bildirilmesidir.⁵⁵ n-YBMD tedavisinde ranibizumab tedavisine yanıtı düşük olanlarda aflibersept tedavisine geçişlerde iyi sonuçlar elde edilmiştir.⁶⁷⁻⁶⁰ Aynı yararlı etki PKV hastalarında da izlenmiştir.⁶¹⁻⁶² Ranibizumab monoterapisi uygulanan 46 PKV hastası retrospektif olarak incelenmiş, 3 aylık aflibersept tedavisi sonrası görme keskinliğinde artış (20/48'den 20/43), santral retinal kalınlıkta ve eksudatif lezyonlarda azalma ve %50 polip regresyonu izlenmiştir.⁶² Çalışma sonucuna göre aflibersept tedavisinin ranibizumaba göre polip kapanma oranında daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan başka bir çalışmada, ranibizumab dirençli PKV hastalarında tedavi et-uzat rejimi ile uygulanan intravitreal aflibersept monoterapisi sonucu 1 yıllık takip sonrasında anjiyografik olarak dallanan vasküler ağ büzüşmesi izlenmiştir.⁶³ Son dönemde yayınlanan ve PKV olgularında aflibersept tedavisinin incelendiği bir çalışma olan EPIC çalışmasının 6 aylık sonuçlarında, %90 hastada PED'de düzelme ve %67 hastada polip regresyonu olduğu gösterilmiştir.⁶⁴ Aflibersept tedavisinin PKV hastaları üzerindeki etkinliğinin daha net olarak değerlendirilebilmesi için prospektif ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Tablo 2'de PKV ile ilgili çalışmaların karşılaştırması yapılmıştır.

KOMBİNE TEDAVİ

PKV tedavisinde PDT, görme keskinliği ve polip regresyonu üzerinde etkili olarak görülse de PDT sonrası izlenen subretinal hemoraji gibi komplikasyonlar ve yüksek rekürrens oranı nedeniyle tek başına ideal bir tedavi olarak görülmemektedir. PKV'li gözlerde PDT sonrası yükselen VEGF

Tablo 2: PKV tedavi sonuçlarının incelendiği çalışmaların karşılaştırılması

Çalışma	Hasta sayısı	Çalışma tasarımı	Tedavi grupları	Takip süresi	Ülke	Tek-çok merkezli	Polip regresyon oranları	Görme keskinliği sonuçları
Everest1 (2012)	61	Prospektif	1.PDT 2.IVR 0.5 mg 3.Kombine	6 ay	Asya	Çok merkezli	% 71.4 % 28 % 77.8	Gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi
Laptop1-2 (2013-2014)	93	Prospektif	1.PDT 2.IVR 0.5 mg	12- 24 ay	Japonya	Çok merkezli	- -	12 ve 24 aylık sonuçlarda IVR grubu anlamlı yüksek
Pearl-1 (2014)	13	Prospektif	Aylık IVR 0.5mg	12 ay	Asya	Tek merkezli	%38	İstatistiksel olarak anlamlı artış
Pearl-2 (2014)	19	Prospektif	Aylık IVR 2.0 mg	6 ay	Asya	Tek merkezli	%78.9	%26 hastada istatistiksel olarak anlamlı görme artışı
Inoue ve ark (2014)	16	Prospektif	Aflibercept	6 ay	Asya	Tek merkezli	%75	Tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artış
EPIC (2016)	21	Prospektif	Aflibercept	6 ay	Asya	Tek merkezli	%67	%91 hastada artış, diğerlerinde stabilite

seviyelerinin sekonder KNV gelişimi ve PKV rekürrensinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Kombine tedavideki hedef, PDT'nin polipoidal lezyonlarda yol açtığı trombotik etki ile anti-VEGF'lerin dallanan vasküler ağ sızıntısını azaltıcı etkisini beraber kullanmaktır. Kombine yaklaşımın diğer bir amacı da verteporfin PDT'nin protrombotik etkinliğini kullanarak anti-VEGF enjeksiyon sayılarını düşürmek ve protrombozis sonucu oluşacak VEGF upregulasyonunu dengelemektir. Son dönemlerde yapılan çalışma sonuçlarına göre PDT sonrası izlenen subretinal hemorajilerin kombine tedavi gruplarında daha az olduğu görülmektedir.^{49,65}

EVEREST çalışması, PKV tedavisinde ranibizumab monoterapisi, ranibizumab+PDT kombine tedavisi ve PDT monoterapisinin karşılaştırıldığı ilk randomize kontrollü çok-merkezli bir çalışmadır.²⁰ Çalışmanın sonucunda kombine tedavi alan grup ve PDT monoterapisi alan grupta poliplerin regresyon oranının tek başına ranibizumab uygulanan gruba göre belirgin yüksek olduğu izlenmiştir (sırasıyla %77.8, %71.4 ve %28.6; p<0.01). Tedavi sonrası 6. ayda tüm gruplarda görme keskinliği düzeyinde artış olmuştur (sırasıyla 10.9 harf, 7.5 harf ve 9.2 harf kazanımı). EVEREST çalışmasına göre PDT poliplerin kapanmasında etkili bir tedavidir fakat görme keskinliği veya santral retinal kalınlık üzerindeki etkileri bu derece üstün değildir. Çalışma sonunda görme keskinliği IVR grubunda PDT monoterapi grubuna göre yüksektir fakat istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır. EVEREST 2 çalışması IVR ve IVR-PDT kombine tedavinin karşılaştırıldığı 24 aylık, çift kör, çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmanın AAO 2016 da sözel olarak sunulan ilk sonuçlarına göre kombine tedavinin IVR ve PDT monoterapilerine göre üstün olduğu bildirilmiştir.⁶⁶

Muslubaş ve ark.⁶⁷ yaptıkları çalışmada PDT ve PDT ile kombine iv bevacizumab tedavileri PKV hastalarında karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında görme keskinliğinde her iki grupta artış sağlanmakla beraber gruplar arasında fark izlenmemiştir. Sadece PDT yapılan dokuz gözün 6'sında (%66,7) ve kombine tedavi yapılan 25 gözün 16'sında (%64) polipoidal lezyonlarda gerileme görülmüştür.

Farklı popülasyonlarda yapılan bir çok çalışma EVEREST çalışması ile benzer sonuçlar bildirmiştir.^{30,47,49,68} Özet olarak kombinasyon tedavisi, PDT veya IV anti-VEGF monoterapisi ile karşılaştırıldığında PKV tedavisinde daha üstün bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. PLANET⁶⁹ çalışmasının erken sonuçları sonuçları APRVS'de sözel olarak sunulmuştur. PLANET çalışmasında aflibersept monoterapisinin görme kazanımı üzerinde olumlu etkilerinin olduğu (başlangıca göre 10 harf kazanımı), 52 hafta sonunda hastaların %80'inde polip inaktivasyonunun olduğu ve %85 hastada ek PDT tedavisine gerek duyulmadığı bildirilmiştir.⁶⁹ İlk sonuçları sözel olarak sunulmakla birlikte yayınlanmamış olan EVEREST II çalışmalarının sonuçları çıktığında daha net çıkarımlar yapmak mümkün olacaktır.⁷⁰

SONUÇ

PKV, pigmente ırkta ve zencilerde, YBMD'ye nispeten daha genç yaşta görülen, sıklıkla tek taraflı, maküla veya peripapiller bölgede yerleşen kırmızı-turuncu polip benzeri nodüller yapılar, hemorajik PED'lerin varlığı ve drusen yokluğu ile karakterize bir lezyondur. OCT de irregüler multi-lobüle, çentikli seröz veya hemorajik PED (m-şekilli PED), sivri yüksek PED (polip görünümü), subretinal sıvı, intraretinal eksudalar ve kalın koroid tipikdir. Tanıda İSYA altın standarttır ve erken döneminde izlenen polipler veya anormal dala-

nan koroidal vasküler ađ görünümü tanı koydurucudur. Bu özellikleriyle YBMD'den ayırıcı tanısının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Sık Anti-VEGF tedavi ihtiyacı, görmenin YBMD ye göre uzun vadede daha iyi korunuyor olması ve fibrozis gelişiminin uzun vadede çok daha az olması önemli özellikleridir. PDT ile kombine tedaviler daha etkili sonuçlar vermektedir. Ayırıcı tanının iyi yapılması PDT monoterapisi, anti-VEGF tedavi veya kombinasyon tedavi kararı yönünden önemlidir. Yüksek rekürrens riski olması nedeniyle PKV hastaları OCT, FA ve İSYA ile düzenli takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yannuzzi LA. Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Presented at: Macula Society Meeting, February 5, 1982, Miami, FL, USA.
2. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF et al. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:478-485.
3. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1503-1510.
4. Lafaut BA, Leys AM, Snyers B et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:752-9.
5. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(11):1503-1510.
6. Goldman DR, Freund KB, McCannel CA et al. Peripheral polypoidal choroidal vasculopathy as a cause of peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy: a report of 10 eyes. *Retina* 2013;33:48-55.
7. Ciardella AP, Donsoff IM, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:537-554.
8. 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.
9. Kwok AK, Lai TY, Chan CW et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:892-897.
10. Imamura Y, Engelbert M, Iida T et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010;55:501-515.
11. Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K et al. Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology* 2011;118:1082-1088.
12. Beatty S, Koh H, Phil M et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol* 2000;45:115-134.
13. Kikuchi M, Nakamura M, Ishikawa K et al. Elevated C-reactive protein levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1722-1727.
14. Ueta T, Obata R, Inoue Y et al. Background comparison of typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 2009;116:2400-2406.
15. Sho K, Takahashi K, Yamada H et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1392-1396.
16. Tsujikawa A, Sasahara M, Otani A et al. Pigment epithelial detachment in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;143:102-111.
17. Musashi K, Tsujikawa A, Hiramı Y et al. Microrips of the retinal pigment epithelium in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;143:883-885.
18. Hiramı Y, Mandai M, Takahashi M et al. Association of clinical characteristics with disease subtypes, initial visual acuity, and visual prognosis in neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:396-407.
19. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. Criteria for diagnosis of poypoidal choroidal vasculopathy 2005 Jul;109(7):417-27.
20. 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: 1453-1464.
21. Okubo A, Ito M, Sameshima M et al. Pulsatile blood flow in the polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2005;112:1436-1441.
22. Byeon SH, Lew YJ, Lee SC et al. Clinical features and follow-up results of pulsating polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy. *Acta Ophthalmol* 2010;88:660-668.
23. Uyama M, Wada M, Nagai Y et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639-648.
24. Hikichi T, Kitamei H et al. Prognostic factors of 2-year outcomes of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2015 Jun;99(6):817-22.
25. Sonoda S, Sakamoto T, Otsuka, H et al. Responsiveness of eyes with polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal hyperpermeability to intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol* 2013 Aug 20;13:43.
26. Cho H.J, Kim H.S, Jang Y.S et al. Effects of choroidal vascular hyperpermeability on anti-vascular endothelial growth factor treatment for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1192-1200.
27. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K et al. Association of lesion size and visual prognosis to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151:961-972.
28. Sato T, Kishi S, Watanabe G et al. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007;27:589-594.
29. Kim SW, Oh J, Kwon SS et al. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011;31:1904-1911.
30. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T et al. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1123-1128.
31. Chung SE, Kang SW, Lee JH et al. Choroidal hickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:840-845.
32. Sayanagi K, Gomi F, Ikuno Y et al. Comparison of spectral-domain and high-penetration oct for observing morphologic changes in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:3-9.
33. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovasculopathy. *Retina* 2015;35(1):1-9.
34. Dolz-Marco, Rosa Dansingani, Kunal K et al. Identifying the Pachychoroid Phenotype. *Review of Ophthalmology* 2016, Vol 5.
35. Srour M, Querques G, Semoun O et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmology*. 2016 Vol 2.
36. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch. Ophthalmol* 1991;109:1109-1114.
37. Hikichi T, Ohtsuka H, Higuchi M et al. Factors predictive of visual acuity outcomes 1 year after photodynamic therapy in Japanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011;31:857-865.

38. Miki A, Honda S, Kojima H et al. Hyogo Macular Disease Study Group. Visual outcome of photodynamic therapy for typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy over 5 years of follow-up. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:301-307.
39. Akaza E, Yuzawa M, Mori R. Three-year follow-up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:39-44.
40. Kang HM, Kim YM et al. Five-year follow-up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;155:438-447.
41. Hirami Y, Tsujikawa A, Otani A et al. Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007;27:335-341.
42. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-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;44:4473-4480.
43. Tong JP, Chan WM, Lui 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(3):456-462.
44. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T et al. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2004;88(6):809-815.
45. Oishi A, Kojima H, Mandai M et al. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol* 2013;156:644-651.
46. Oishi A, Miyamoto N, Mandai M et al. LAPTOP study: A 24-month trial of verteporfin versus ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2014;121:1151-1152.
47. Kokame GT, Yeung L, Teramoto K et al. Polypoidal choroidal vasculopathy exudation and hemorrhage: results of monthly ranibizumab therapy at one year. *Ophthalmologica* 2014;231(2):94-102.
48. Kokame GT. Prospective evaluation of subretinal vessel location in polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) and response of hemorrhagic and exudative PCV to high-dose antiangiogenic therapy (an American Ophthalmological Society thesis). (PEARL 2 Study) *Trans Am Ophthalmol Soc* 2014;112:74-93.
49. Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:70-73.
50. Stangos AN, Gandhi JS, Nair-Sahni J et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2010;150:666-673.
51. Song MH, Ryu HW, Roh YJ et al. One-year results of intravitreal ranibizumab with or without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmologica* 2011; 226: 119-126.
52. Kim K.S, Lee W.K et al. Bevacizumab for serous changes originating from a persistent branching vascular network following photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:370-377.
53. Cheng C.K, Peng C.H, Chang C.K et al. One-year outcomes of intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011;31:846-856.
54. Cho H.J, Baek J.S, Lee D.W et al. Short-term effectiveness of intravitreal bevacizumab vs. Ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Korean J Ophthalmol* KJO 2012;26:157-162.
55. Inoue M, Arakawa A, Yamane, S et al. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept in treatment-naïve patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2014;34:2178-2184.
56. Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K et al. One year result of aflibercept treatment on age-related macular degeneration and predictive factors for visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2015;159:853-860.
57. Chaikitmongkol V, Bressler N.M et al. Dramatic resolution of choroidal neovascular abnormalities after single aflibercept injection following years of ranibizumab use. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:260-262.
58. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1605-1612.
59. Patel K.H, Chow C.C, Rathod R et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye* 2013;27:663-667.
60. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller J.B et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:29-35.
61. Cheung C.M, Mohla A, Wong T.Y et al. Resolution of persistent pigment epithelial detachment secondary to polypoidal choroidal vasculopathy in response to aflibercept. *Eye* 2014;28:1148-1149.
62. Saito M, Kano M, Itagaki K et al. Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. *Retina* 2014;34: 2192-2201.
63. Azuma K, Obata R, Nomura Y et al. Angiographic findings of ranibizumab-resistant polypoidal choroidal vasculopathy after switching to a treat-and-extend regimen with intravitreal aflibercept. *Retina* 2016 Nov;36(11):2158-2165.
64. Kokame GT, Lai JC, Wee R et al. Prospective clinical trial of Intravitreal Aflibercept treatment for Polypoidal choroidal vasculopathy with hemorrhage or exudation (EPIC study): 6 months results. *Retina* 2016;27;16:127.
65. Saito M, Iida T, Kano M et al. Two-year results of combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:2099-2110.
66. Combined Therapy Appears Superior in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. AAO Oct 17, 2016 <https://www.aao.org/eyenet/academy-live/detail/combined-therapy-superior-for-pcv>.
67. Muslubas IS, Hocaoglu M, Arf S et al. Polipoidal koroidal vaskülopati olgularında tedavi sonuçlarımız. *Turkish Journal of Ophthalmology Turk J Ophthalmol* 2016; 46: 16-20.
68. Chan WM, Lam DS, Lai TY et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2004;111:1576-1584.
69. Aflibercept in Polypoidal Choroidal Vasculopathy (PLANET). APRVS December 8-10 2016 http://2016.apvrs.org/wp-content/uploads/2016/12/APVRS_ShowDaily-Day3-issuu.pdf
70. ClinicalTrials.gov. Visual Outcome in Patients with Symptomatic Macular PCV Treated with either Ranibizumab as Monotherapy or Combined with Verteporfin Photodynamic Therapy (EVE-REST II). Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01846273?term=everest&rank=7> (accessed on 22 August 2014).