

DERLEME REVIEW**Anjioid Streaks****Angioid Streaks**

Nihan AKSU CEYLAN* / **ORCID No:** 0000-0003-3724-7659, Zafer CEBECİ* / **ORCID No:** 0000-0001-5949-4082

* Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr.Nihan Aksu Ceylan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-Fatih/İSTANBUL **Tel./Phone:** +90 530 512 05 53, **E-posta/E-mail:** aksunihan@hotmail.com

ÖZ

Anjioid streaks, optik diski halka şeklinde çevreleyerek periferde ışınal uzanım gösteren kırmızı, kahverengi veya gri renkli Bruch membranı çatlaklarıdır. Genellikle bilateral olarak görülür ve sistemik hastalıklar ile sık birliktelik gösterir. En sık ve ciddi komplikasyonu koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi olup, güncel tedavisinde intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) tercih edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anjioid streaks, anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü, koroidal neovaskülarizasyon, fotodinamik tedavi, psödoksantoma elastikum.

ABSTRACT

Angioid streaks (AS) are crack-like dehiscences in Bruch's membrane, which surround and radiate from the optic disc toward the retinal periphery. AS are often bilateral and may coexist with systemic diseases. The most frequent and serious complication is development of choroidal neovascularization (CNV) which is recently treated with anti-vascular endothelial growth factors (VEGF).

Keywords: Angioid streaks, anti-vascular endothelial growth factor, choroidal neovascularization, photodynamic therapy, pseudoxanthoma elasticum.

Tanım

Anjioid streaks (damarsı çizgilenme), literatürde ilk kez 1889'da Doyme tarafından tanımlanmış ve 'anjioid streaks' terimi ilk kez 1892'de Knapp tarafından kullanılmıştır.^[1,2] Anjioid streaks (AS), kırılğan ve kalsifiye Bruch membranında yer alan, kırmızı, kahverengi veya gri renkli çatlaklardır.^[3,4] Genellikle bilateral olup, tipik olarak lezyonlar optik diski halka şeklinde çevreler ve periferik retinaya ışınal uzanım gösterirler.^[3,4]

İlişkili Sistemik Hastalıklar

AS tanı hastalarının %50'sinden fazlasında sistemik bir hastalık eşlik etmektedir.^[3] Psödoksantoma elastikum (PKE); elastik liflerden zengin dokularda progresif kalsifikasyon ile karakterize multisistemik bir hastalık olup, AS ile en sık birliktelik gösteren sistemik hastalıktır.^[5,6] PKE tanı hastalarının %59-87'sinde AS varlığı bildirilmiştir.^[7] PKE tanısından sonra 20 yıl içinde ise hastaların neredeyse tamamında AS gelişimi görülmektedir.^[6] PKE ile birliktelik gösteren AS hastalarında, 16. kromozomda yer alan ABCC6 geninde mutasyonlar bildirilmiştir.^[8-11]

Paget hastalığı ve orak hücreli hemoglobinopati de, AS'nin sık birliktelik gösterdiği sistemik hastalıklardır. Paget hastalığında AS insidansı %8-10 olarak bildirilmiştir.^[12,13] Orak hücreli hemoglobinopatilerde ise AS insidansı farklı çalışmalarda %1-2 ve %10 olarak bildirilmiştir.^[14,15]

AS ile ilişkili olarak saptanmış diğer sistemik bozukluklar; Ehler Danlos sendromu, Marfan sendromu, akromegali, talasemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, abetalipoproteinemi, hemokromatozis, kazanılmış hemolitik anemi, hereditör sferositoz, nörofibromatozis, tüberoskleroz, diffüz lipomatoz, Sturge Weber sendromu, mikrozomi, epilepsi, hiperkalsinozis ve hiperfosfatemidir.^[3,6,16] Miyopi ve travma da AS ile ilişkili olarak bildirilmiştir.^[3,6,16]

Histopatogenez

PKE ile ilişkili AS'nin patogenezinde; Bruch membranında yer alan elastin liflerin dejenerasyonu ve anti-mineralizasyon mekanizmalarının yetersizliği sonucunda oluşan kalsiyum birikimi rol oynamaktadır.^[3,17] Bruch membranı, kalsifikasyon nedeni ile sert ve kırılğan hale gelmekte ve koroidal rüptür gelişimine neden olabilmektedir.^[18]

Paget hastalığında, kemik deformiteleri elastik liflerde kalsiyum depolanmasına sebep olmakta ve Bruch membranında kalsifikasyon meydana gelmektedir.^[13] Benzer şekilde, orak hücreli anemide de histokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalarda Bruch membranında kalsiyum birikimi olduğu gösterilmiştir.^[19]

Erken dönemde, kalınlaşmış ve kalsifiye olmuş Bruch membranında parsiyel çatlaklar ve üzerindeki retina pigment epitelinde (RPE) incelme görülmektedir.^[6,16,20] Bruch membranında kalınlaşma ile birlikte pigment granüllerinde azalma ve RPE'de pigment kümeleri oluşumu görülebilir.^[3] Bruch membranında tam kat defekt meydana gelmesi sonucunda ise; koryokapillaris, RPE ve fotoreseptörlerde atrofi oluşmaktadır.^[16] Bruch membran bütünlüğünün bozulması, büyüme faktörlerinin de etkisiyle retina ve koroid arasında potansiyel bir bağlantı oluşumuna neden olabilmektedir.^[3] Bruch membranındaki çatlağa doğru koroidden fibrovasküler proliferasyon oluşumu, koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ve diskiform skar gelişimi ile sonuçlanmaktadır.^[20,21]

Klinik Özellikler

Fundus muayenesinde, optik diski halka şeklinde çevreleyerek periferde ışınsal uzanım gösteren kırmızı, kahverengi veya gri renkli çatlaklar olarak görülür (Resim 1). PKE varlığında, alacalı fundus (peau d'orange) görünümü de lezyonlara eşlik eder.^[22] Makula tutulumu yoksa, hastalar asemptomatiktir. Makula tutulumu varlığında, hastalarda metamorfopsi, skotom ve görme keskinliğinde azalma şikayetleri ortaya çıkar. Çatlakların uzunluğu ve genişliğinde zamanla artış görülebilir, eski çatlakların komşuluğunda yeni çatlaklar meydana gelebilir.^[23] Hafif kafa veya göz travmaları sonrasında kırılğan ve kalsifiye Bruch membranında rüptür ve bunun sonucunda görme keskinliğinde azalma ortaya çıkabilmektedir.^[16] Travma sonrası gelişen Bruch membranı rüptürlerini takiben subretinal hemoraji gelişimi görülebilmektedir.^[6,16]

Retinal ve subretinal hemorajiler, hastalığın seyri sırasında özellikle arka kutupta görülmekte ve rekürrens göstermektedir.^[4] Diğer klinik bulgular; optik disk druzeni, makula deliği ve perifer-

rik fokal lezyonlardır.^[24] Polipoid koroidal vaskülopati de AS'ye sekonder olarak gelişebilen diğer bir bulgudur.^[25-27] İleri yaş hastalar ve orak hücre hemoglobinopatisi olanlarda ise, retinal telenjiektazilerin AS ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir.^[28]

En sık ve en ciddi komplikasyon, hastaların %72-86'sında ortaya çıkan KNV gelişimidir.^[6] KNV genellikle bilateral ve asimetrik olarak görülür. Tedavi edilmediğinde prognozu kötü olup, orta yaşlarda körlükle sonuçlanabilir.^[29]

Klinik Seyir ve Takip

AS tanılı hastalar, hafif kafa veya göz travmalarını takiben Bruch membranı rüptürleri gelişebildiğinden travmaya karşı dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

AS'nin, en sık komplikasyonu olan ve görme azalması ile sonuçlanan KNV gelişimi açısından takibi gerekmektedir. PKE tanılı AS hastalarında KNV gelişimi, eşlik eden diğer sistemik hastalıklara göre daha sık görülmektedir.^[16] KNV, sık rekürrens göstermekte ve uzun süre inaktif dönem sonrasında da eski veya yeni odaklardan aktivasyon görülebilmektedir.^[3] KNV saptandığında, tedavi ile inaktivasyon sağlanana kadar hastaların aylık takibi önerilmektedir.^[30] Semptomların başlangıç yaşı, KNV lokalizasyonu ve eşlik eden sistemik hastalık varlığı sonuç görmeyi etkilemektedir.^[3] KNV, genellikle bilateral ve asimetrik olduğundan, bir gözde KNV saptandığında diğer göz de KNV gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidir. AS tanılı hastalarda, 50'li yaşlardan itibaren KNV'ye sekonder spontan seröz ve hemorajik dekolman gelişim riski meydana gelebilmektedir.^[21]

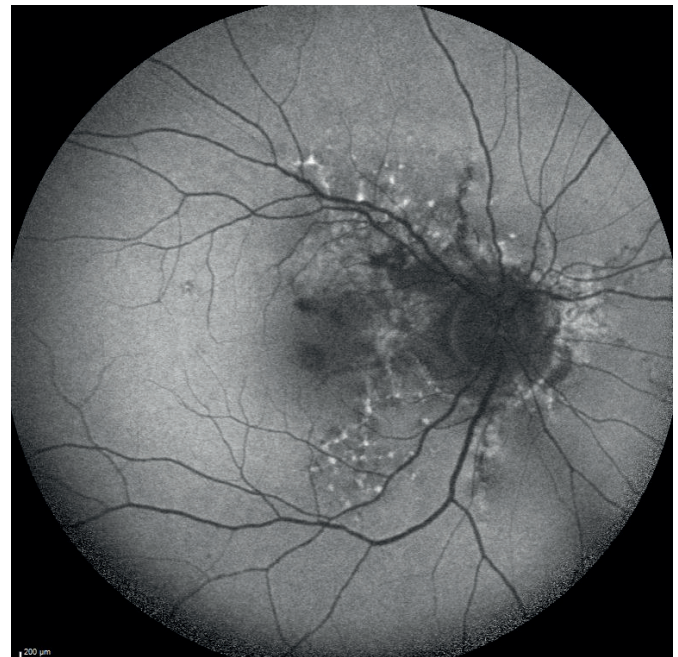
Görüntüleme Yöntemleri

İnfrared görüntüleme: Fundus muayenesi veya renkli fotoğraf ile fark edilemeyen çatlakların saptanmasında kullanılabilir.^[31]

Fundus otofloresans: RPE'nin metabolik aktivitesinin göstergesi olan fundus otofloresans (FOF), AS'de tanı ve takipte kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Tipik görünüm, RPE'nin bozulması ve atrofisine bağlı olarak hipootofloresans gösteren çatlaklardır (Resim 2).^[32-33] FOF, RPE atrofisini oftalmoskopik mu-



Resim 1: Sol göz fundus fotoğrafında optik diskten periferde doğru ışınsal tarzda uzanım gösteren kırmızı, kahverengi çatlaklar ve makülada skar izlenmektedir.



Resim 2: Sağ göz fundus otofloresansında optik disk çevresinden periferde uzanan çatlaklarla uyumlu hipootofloresans ve etrafında yer yer hiperotofloresans görülmektedir.

yene ve fundus floresin anjiyografisine (FFA) göre daha kapsamlı gösterir. Fundusta çatlak komşuluğunda hiperpigmentasyon gösteren alanlar FOF'ta fokal hiperotofloresan olarak görünür (parasteak fenomeni). Çatlaklar üzerindeki sınırlı RPE kaybı dışındaki diffüz ve lobüle RPE atrofileri FOF'ta geniş hipotofloresan alan olarak izlenir, alan içinde veya kenarlarında hiperotofloresans saptanabilir. Bazı hastalarda patern distrofi benzeri irregüler hiperotofloresan alanlar görülebilir.^[34]

Optik Koherens Tomografi: Optik koherens tomografi (OKT), Bruch membranı ve RPE'de yer alan patolojilerin saptanmasında, KNV'nin takibinde kullanılabilir (Resim 3). PKE ile ilişkili AS saptanan gözlerde, Bruch membranında kalsiyum birikiminin OKT'de Bruch membranı seviyesinde hiperreflektif görünüme neden olduğu saptanmıştır.^[35-36] Marchese ve ark'nın yaptığı çalışmada, AS tanılı hastalar spektral domain-OKT (SD-OKT) ile değerlendirilerek Bruch membranında rüptür ve ondülasyonlar saptanmış ve Bruch membranı ondülasyonlarının, Bruch membranı rüptürlerinin öncüsü olabileceği, rüptüre alanların sonrasında KNV gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür.^[37] AS ile ilişkili KNV gelişimi saptanan gözler swept source -OKT (SS-OKT) ile değerlendirildiğinde, koroid kalınlığında azalma olduğu gösterilmiştir.^[38-39]

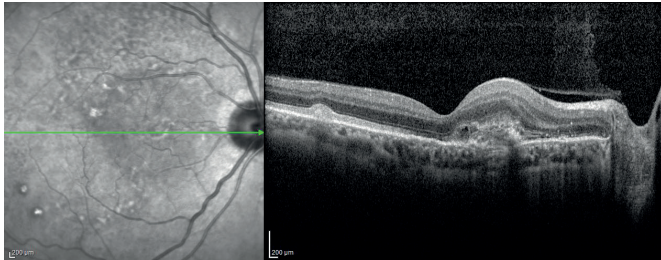
Yapılan çalışmalarda, AS saptanan gözlerde OKT'de hiperreflektif nokta (HN) varlığı da değerlendirilmiştir.^[39-40] Parodi ve ark, AS tanılı hastaları KNV olan ve olmayan olarak iki gruba ayırmış ve KNV olan grupta olmayan gruba göre inaktif faz dışında HN sayısında anlamlı artış olduğunu saptamışlardır.^[40] HN varlığının, KNV aktivitesini göstermede iyi bir biyo-belirteç olduğunu ve koroidal HN'nin KNV reaktivasyonundan 1 ay önce artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Romano ve ark yaptığı çalışmada ise AS tanılı hastalar; KNV olmayan foveal AS, KNV olmayan extrafoveal AS,

aktif KNV ve inaktif KNV olanlar olarak 4 gruba ayrılarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.^[41] AS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre, aktif KNV olanlarda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak daha fazla HN saptamışlardır. Ayrıca, KNV olmayan gözlerde koroidal HN sayısında artışın hastalık progresyonunu ve KNV gelişimini gösteren bir biyo-belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir. Marchese ve ark ise, AS ile ilişkili KNV aktivitesini multimodal görüntüleme ile değerlendirmiş ve subretinal hiperreflektif materyal varlığının aktif KNV'de en sık saptadıkları OKT bulgusu olduğunu belirtmişlerdir.^[42]

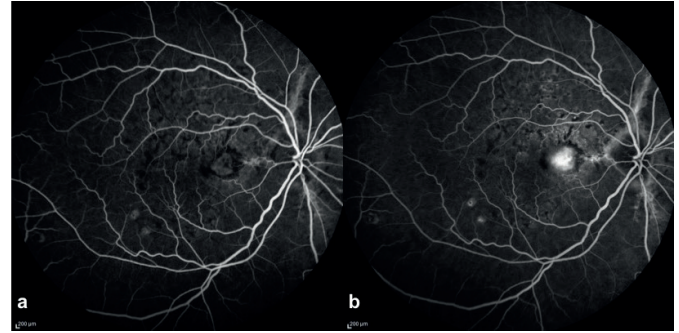
Optik Koherens Tomografi Anjiyografi: Optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A), AS olan gözlerde KNV varlığını, morfolojisini ve aktivitesini değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir (Resim 4). KNV'nin morfolojik görünümü, eksudatif veya noneksudatif tip KNV gelişimi ile ilişkilidir.^[43-44] OKT-A, KNV saptanmayan gözlerde irregüler vasküler ağ varlığının da gösterilmesine olanak sağlar.^[43] Corbelli ve ark yaptığı çalışmada, irregüler vasküler ağın Bruch membran rüptürü üzerinde gelişen ve hasarlı Bruch membranının onarım sürecinin bir parçası olabileceği fibrovasküler dokuyu temsil ettiğini öne sürmüşlerdir.^[43]

Fundus Floresin Anjiyografi: AS lezyonları, genellikle FFA'da erken ve geç fazlarda hiperfloresans gösteren, RPE atrofi nedeniyle altındaki koryokapillarisin görüntülediği pencere defekti ile uyumlu görünüme neden olur.^[6,45,46] AS'lerin bir kısmı fundus muayenesinde görülsede FFA'da görüntülenemeyebilir.^[46]

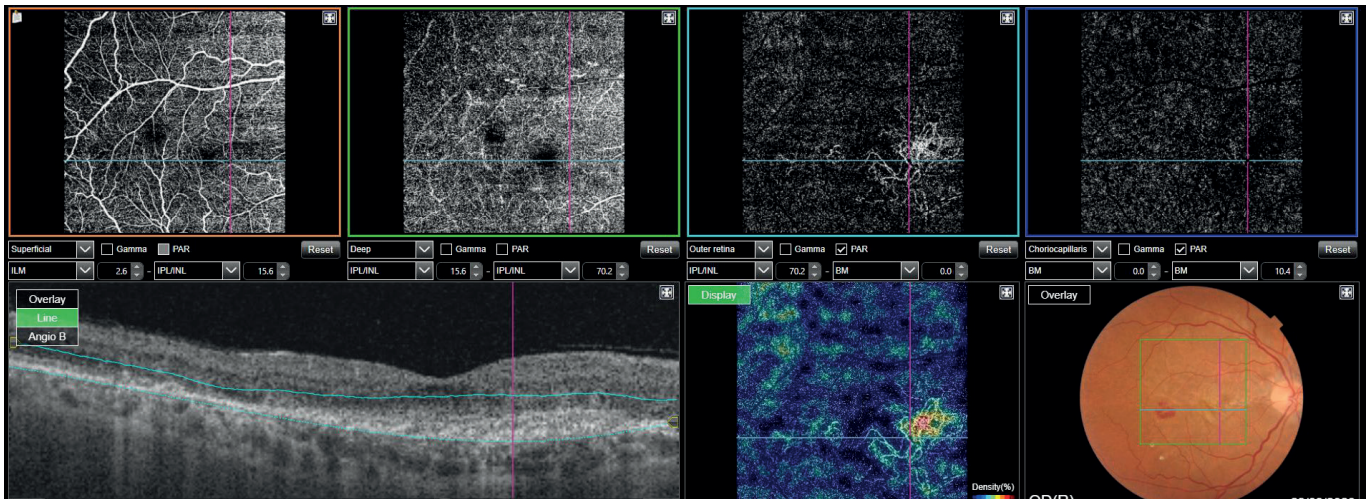
FFA'nın, KNV'nin saptanması ve doğrulanmasında da önemli bir rolü bulunmaktadır (Resim 5a,b).^[45,46]



Resim 3: Sağ göz SD-optik koherens tomografide papillomaküler hatta Bruch membranı ve RPE'de düzensizlik, subretinal hiperreflektif materyal görülmektedir.



Resim 5: Sağ göz fundus floresin anjiyografisi a. Erken fazlarda optik diskten periferiye doğru uzanan hiperfloresan çizgilenmeler ve maküladada minimal hiperfloresans ve çevreleyen hipofloresans, b. Geç fazlarda maküladada artış gösteren hiperfloresans izlenmektedir.



Resim 4: Sağ göz optik koherens tomografi anjiyografide retina dış katlarından geçen kesitte neovasküler doku ile uyumlu görünüm izlenmektedir.

İndosiyenin Yeşili Anjiyografi: AS, indosiyenin yeşili anjiyografide (İSYA) farklı paternlerde floresans göstermektedir. Genellikle geç fazlarda hiperfloresans gösteren çatlaklar olarak izlenmekle beraber, hipofloresan, ray benzeri (track-like) çatlak kenarlarında hiper ortasında hipofloresan veya mikst tipte floresans saptanabilir.^[46,47] AS'lerin bir kısmı İSYA'da bulgu vermeyebilir. FFA'da genellikle bulgu vermemekle birlikte, alacalı fundus (peau d'orange) görünümü İSYA'da makula temporalinde hiperfloresan beneklenmeler olarak görüntülenebilir.^[46]

Tedavi

AS tanıılı hastalarda, en sık ve en ciddi komplikasyon olan, tedavi edilmediğinde prognozu kötü olup ileri derecede görme kaybı ile sonuçlanan KNV'ye yönelik tedaviler uygulanmaktadır.

Lazer Fotokoagülasyon: Yapılan çalışmalarda, AS ile ilişkili KNV'de lazer fotokoagülasyon (FK) tedavisinin santral görme kaybı ile sonuçlandığı bildirilmiştir.^[13,48-50] Ekstrafoveal KNV'de lazer FK tedavisi ise, görme keskinliğinde stabilizasyon sağlansa da sık rekürrens ile sonuçlanmıştır.^[51-53] AS ile ilişkili KNV'de lazer FK tedavisi, görme keskinliğindeki olumsuz etkisi nedeniyle güncel tedavide tercih edilmemektedir.

Transpupiller Termoterapi: Aras ve ark ile Özdek ve ark tarafından bildirilen iki vaka serisinde transpupiller termoterapi (TTT) AS ile ilişkili subfoveal KNV'de uygulanmış ve hastalık progresyonunda stabilizasyon sağlanamamıştır.^[54,55]

Cerrahi Tedaviler: AS ile ilişkili KNV tedavisinde, subretinal KNV ekstraksiyonu ve makuler translokasyon cerrahisi uygulanmış ve her iki cerrahi ile de erken dönemde görme keskinliğinde stabilizasyon sağlanabilse de; hemoraji, epiretinal membran, makula ödemi, proliferatif vitreoretinopati ve retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlar gelişebileceği görülmüştür.^[56-60] Bu nedenle, KNV tedavisinde invaziv cerrahi girişimler önerilmemektedir.^[3,50]

Fotodinamik Tedavi: AS ile ilişkili KNV'de verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT), literatürde ilk vaka serisi olarak Karaçorlu ve ark tarafından 8 hastada uygulanmış ve tedavi sonrası tüm hastalarda görme keskinliğinde artış veya görme stabilizasyonu sağlandığı ve 3 hastada FFA'da sızıntı izlenmediği bildirilmiştir.^[61] Daha sonra yapılan çalışmalarda ise, FDT'nin hastalık progresyonunu ve görme kaybını bir miktar yavaşlattığı sonucuna varılmıştır.^[62-64]

Yapılan tüm çalışmalarda; son değerlendirmede başlangıça göre lezyon boyutunda artış görülmesi, tedaviye rağmen hastalık aktivitesinin devam ettiğini düşündürmektedir.^[50]

İntravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) Tedavileri: Lazer FK, TTT ve FDT, AS ile ilişkili KNV tedavisinde hastalık progresyonunu ve görme kaybını önlemede yetersiz kalmaları ve sık rekürrens görülmesi sonucunda, yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu için kullanılmaya başlanan intravitreal anti-VEGF tedaviler AS ile ilişkili KNV tedavisinde de uygulanmıştır. AS ile ilişkili KNV tedavisinde yaygın olarak kullanılan anti-VEGF ajanlar; bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir.^[65-74] İntravitreal pegaptanib sodyum kullanımı da iki çalışmada sınırlı hasta sayısında bildirilmiştir.^[75,76]

Çalışmaların büyük bir kısmında, intravitreal anti-VEGF ajanların; AS ile ilişkili KNV tedavisinde fonksiyonel olarak görme keskinliğinde artış veya stabilizasyon, anatomik olarak da santral makula kalınlığında (SMK) azalma ve KNV'de inaktivasyon veya stabilizasyon sağladığı gösterilmiştir.^[65-74]

Rosina ve ark, AS ile ilişkili KNV saptanan ve 10 hastada (16 göz) intravitreal bevacizumab tedavisini pro re nata (PRN) rejim

şeklinde uygulamış ve ortalama 52 ay takip sonunda tedavinin uzun dönemde de etkili olduğunu bildirmişlerdir.^[65] Iacano ve ark, AS ile ilişkili juxtafoveal veya extrafoveal KNV saptanan 18 hastaya PRN rejim intravitreal bevacizumab uygulamış, 3 yıllık takip sonunda ortalama 5.2 enjeksiyon yapıldığını ve tedavinin etkili olduğunu bildirmişlerdir.^[67]

Lai ve ark, YBMD ve miyopi ile ilişkili KNV dışı hastaların dahil edildiği randomize, kontrollü klinik çalışmanın sonuçlarını bildirmiş ve AS ile ilişkili KNV olan 27 hastanın 18'ine intravitreal ranibizumab, 9'una sham enjeksiyon uygulanmıştır. 2 ay sonunda, ranibizumab grubunda ortalama 11 harf kazanımı, sham grubunda ortalama -3.5 harf kaybı olduğu görülmüştür.^[70] Mimoun ve ark, PKE'ye sekonder KNV gelişen 72 hastaya (98 göz) PRN rejim intravitreal ranibizumab tedavisi uygulamış ve 4 yıllık takibi olan 28 gözde ortalama 4.1 enjeksiyon ile görme stabilizasyonu veya görme artışı sağlandığını bildirmişlerdir.^[71]

Parodi ve ark, AS ile ilişkili KNV saptanan 20 hastaya (23 göz) PRN rejim intravitreal aflibercept uyguladıkları çok merkezli çalışmada, 48 haftalık takip sonunda ortalama 4.3 enjeksiyon uygulanmış ve SMK'da anlamlı azalma ve %81.8 gözde görme stabilizasyonu sağlamışlardır.^[72] Gliem ve ark ise, prospektif bir çalışmada PKE'ye sekonder KNV saptanan 15 hastada PRN rejim intravitreal aflibercept uygulamış ve 12 aylık takip sonunda görme keskinliğinde anlamlı değişim olmadığını fakat SMK'da anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir.^[73]

Sekfali ve ark, intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası dirençli veya rekürren KNV saptanan 13 hastada (14 göz) 3 ay aylık tedaviyi takiben PRN rejim intravitreal aflibercept tedavisi uygulamış ve 12 aylık takip sonunda; 10 gözde görme keskinliği stabilizasyonu, 2 gözde görme keskinliğinde artış sağladıklarını, ortalama SMK'nın $344 \pm 194.65 \mu\text{m}$ dan $268 \pm 79.97 \mu\text{m}$ 'a gerilediğini ve 10 gözde intraretinal ve subretinal sıvının tamamen gerilediğini bildirmişlerdir.^[74]

Sonuç

AS, genellikle bilateral olarak görülen, optik diski halka şeklinde çevreleyerek periferiye ışınsal uzanım gösteren kırmızı, kahverengi veya gri renkli çatlaklardır. Makula tutulumu olmadığında hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Tanısı genellikle klinik olarak konulsa da, tanıyı doğrulamak ve KNV varlığını saptamak için hastaların multimodal görüntüleme ile değerlendirilmesi önerilir. Sistemik hastalıklarla sık birliktelik gösterdiğinden, AS tanısı alan hastalara sistemik olarak da detaylı inceleme yapılmalıdır. KNV gelişimi hastalığın sık bir komplikasyonudur ve hastalar KNV gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. KNV tedavisinde; literatürde geçmişte uygulanan farklı tedaviler yer almakla birlikte, KNV inaktivasyonu/stabilizasyonu ve görme keskinliğinde stabilizasyon/artış sağladığı gösterilmiş olan intravitreal anti-VEGF tedaviler güncel olarak tercih edilmektedir.

Kaynaklar:

1. Doynne RW. Choroidal and retinal changes. The results of blows on the eyes. Trans Ophthalmol Soc UK 1889; 9: 128-140.
2. Knapp H. On formation of dark angiod streaks as an unusual metamorphosis of retinal hemorrhage. Arch Ophthalmol 1892; 21: 289-292.
3. Chatziralli I, Saitakis G, Dimitriou E, Chatziralllis A, Stoungioti S, Theodossiadis G et al. Angioid streaks: a comprehensive review from pathophysiology to treatment. Retina, 2019; 39(1): 1-11.
4. Martinez-Serrano MG, Rodriguez-Reyes A, Guerrero-Naranjo JL, Salce-

- do-Villanueva G, Fromow-Guerra J, García-Aguirre G et al. Long-term follow-up of patients with choroidal neovascularization due to angioid streaks. *Clin Ophthalmol* (Auckland, NZ), 2017; 11: 23-30.
5. Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet journal of rare diseases*, 2017; 12(1): 1-13.
6. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 81-89.
7. Connor Jr PJ, Juergens JL, Perry HO, Hollenhorst RW, Edwards JE. Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks: A review of 106 cases. *Am J Med* 1961; 30(4): 537-543.
8. Pfendner EG, Vanakker OM, Terry SF, Vourthis S, McAndrew PE, McClain MR et al. Mutation detection in the ABCC6 gene and genotype-phenotype analysis in a large international case series affected by pseudoxanthoma elasticum. *J Med Genet* 2007; 44(10): 621-628.
9. Hesse RJ, Groetsch J, Burshell A. Pseudoxanthoma elasticum: a novel mutation in the ABCC6 gene that affects eye manifestations of the disease. *Ochsner J* 2010; 10(1): 13-15.
10. Katagiri S, Negishi Y, Mizobuchi K, Urashima M, Nakano T, Hayashi T. ABCC6 gene analysis in 20 Japanese patients with angioid streaks revealing four frequent and two novel variants and pseudodominant inheritance. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 1079687.
11. Roach ES, Islam MP. Pseudoxanthoma elasticum. *Handb Clin Neurol*. 2015; 132: 215-221.
12. Scholz RO. Angioid streaks. *Arch Ophthalmol*, 1941; 26(4), 677-695.
13. Clarkson JG, Altman RD. Angioid streaks. *Surv Ophthalmol*. 1982; 26(5): 235-246.
14. Nagpal KC, Asdourian G, Goldbaum M, Apple D, Goldberg MF. Angioid streaks and sickle haemoglobinopathies. *Br J Ophthalmol* 1976; 60(1): 31-34.
15. Aessopos A, Voskaridou E, Kavouklis E, Vassilopoulos G, Rombos Y, Gavriel L et al. Angioid streaks in sickle-thalassemia. *Am J Ophthalmol* 1994; 117(5): 589-592.
16. Lam Linda A. Angioid Streaks. In: *Retina Fifth Edition*. Elsevier Inc., 2012. p. 1267-1273.
17. McWilliam RJ. On the histology of angioid streaks. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1951; 71: 243-249.
18. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. VI. Disciform detachment secondary to hereditary degenerative, neoplastic and traumatic lesions of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1967; 63(3): 289-711.
19. Jampol LM, Acheson R, Eagle Jr RC, et al. Calcification of Bruch's membrane in angioid streaks with homozygous sickle cell disease. *Arch Ophthalmol* 1987; 105(1): 93-98.
20. Dreyer R, Green WR. The pathology of angioid streaks: a study of twenty-one cases. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1978; 31: 158-167.
21. Agarwal A. Gass' Atlas of Macular Diseases Vol 1. 5th Edition. Elsevier Inc, 2012. p142-153.
22. Spaide RF. Peau d'orange and angioid streaks: manifestations of Bruch membrane pathology. *Retina* 2015; 35(3): 392-397.
23. Shilling JS, Black RK. Prognosis and therapy of angioid streaks. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975; 95: 301-306.
24. Shields JA, Federman JL, Tomer TL, Annesley WH Jr. Angioid streaks. I. Ophthalmoscopic variations and diagnostic problems. *Br J Ophthalmol* 1975; 59(5): 257-266.
25. Wong JG, Qian KY. Long-term follow-up of polypoidal choroidal vasculopathy secondary to angioid streaks treated by intravitreal aflibercept and ranibizumab. *Case Rep Ophthalmol* 2017; 8: 221-231.
26. Cebeci Z, Bayraktar S, Oray M, Kir N. Silent polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with angioid streaks. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79: 200-201.
27. Baillif-Gostoli S, Quaranta-El Maftouhi M, Mauguet-Faysse M. Polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with angioid streaks secondary to pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(12): 1845-1848.
28. Gandorfer A, Ulbig M, Bechmann M, Fröhlich S, Kampik A. Retinal telangiectasis and angioid streaks. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(11): 1327-1328.
29. Al-Rashaed S, Arevalo JF. Long-term follow-up of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: case series and literature review. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1029-1034.
30. Tilleul J, Mimoun G, Querques G, Puche N, Zerbib J, Lalloum F et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks: four-year follow-up. *Retina* 2016; 36(3): 483-491.
31. De Zaeytjdt J, Vanakker OM, Coucke PJ, De Paepe A, De Laey JJ, Leroy BP. Added value of infrared, red-free and autofluorescence fundus imaging in pseudoxanthoma elasticum. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 479-486.
32. Shiraki K, Kohno T, Moriwaki M, Yanagihara N. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Int Ophthalmol* 2001; 24(5): 243-248.
33. Sawa M, Ober MD, Freund KB, Spaide RF. Fundus auto-fluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology* 2006; 113(5): 814-820.
34. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig M, Goetting C, Holz FG, Scholl HP. Fundus auto-fluorescence in Pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2009; 29(10): 1496-1505.
35. Arvas S, Akar S, Yolar M, Yetik H, Kizilkaya M, Ozkan S. Optical coherence tomography (OCT) and angiography in patients with angioid streaks. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(6): 473-481.
36. Ari Yaylali S, Akcakaya AA, Erbil HH, Salar S, Karakurt Y. Optical coherence tomography findings in pseudoxanthoma elasticum. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20(2): 397-401.
37. Marchese A, Parravano M, Rabiolo A, Carnevali A, Corbelli E, Cicinelli MV et al. Optical coherence tomography analysis of evolution of Bruch's membrane features in angioid streaks. *Eye (Lond)* 2017; 31(11): 1600-1605.
38. Dolz-Marco R, Andreu-Fenoll M, Hernández-Martínez P, Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R. Automated macular choroidal thickness measurement by swept-source optical coherence tomography in pseudoxanthoma elasticum. *Int J Retina Vitreous* 2016; 2(1): 1-6.
39. Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, Ogino K, Hangai M, Ooto S et al. Macular choroidal thickness and volume in eyes with angioid streaks measured by swept source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(6): 1133-1143.
40. Parodi MB, Arrigo A, Romano F, Aragona E, Marchese A, Cicinelli MV et al. Hyperreflective foci number correlates with choroidal neovascularization activity in angioid streaks. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2018; 59(8): 3314-3319.
41. Romano F, Mercuri S, Arrigo A, Marchese A, Cicinelli MV, Albertini GC et al. Identification of hyperreflective foci in angioid streaks. *Eye*, 2019; 33(12): 1916-1923.
42. Marchese A, Giuffrè C, Cicinelli MV, Arrigo A, Bandello F, Parodi MB. The identification of activity of choroidal neovascularization complicating angioid streaks. *Eye*, 2021; 1-7.
43. Corbelli E, Carnevali A, Marchese A, Cicinelli MV, Querques L, Sacconi R et al. Optical coherence tomography angiography features of angioid streaks. *Retina*, 2018; 38(11): 2128-2136.
44. Chapron, T., Mimoun, G., Miere, A., Srour M, El Ameen A, Semoun O. et al. Optical coherence tomography angiography features of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Eye*, 2019; 33(3): 385-391.
45. Federman JL, Shields JA, Tomer TL. Angioid streaks. II. Fluorescein angiographic features. *Arch Ophthalmol* 1975; 93: 951-962.
46. Lafaut BA, Leys AM, Scassellati-Sforzolini B, Priem H, De Laey JJ. Comparison of fluorescein and indocyanine green angiography in angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236(5):346-353.
47. Pece A, Avanza P, Introini U, Brancato R. Indocyanine green angiography in angioid streaks. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 261-265.
48. Schatz H. Other retinal pigment epithelial diseases. *Int Ophthalmol Clin*

- 1975;15:181–197.
49. Meislik J, Neldner K, Reeve EB, Ellis PP. Laser treatment in maculopathy of pseudoxanthoma elasticum. *Can J Ophthalmol* 1978; 13(3): 210–212.
 50. Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Issa PC. Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review. *Retina* 2013; 33(7): 1300–1314.
 51. Gelissen O, Hendrikse F, Deutman AF. A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1988; 105(3): 299–303.
 52. Lim JJ, Bressler NM, Marsh MJ, Bressler SB. Laser treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1993; 116(4): 414–423.
 53. Pece A, Avanza P, Galli L, Brancato R. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in angioid streaks. *Retina* 1997; 17(1): 12–16.
 54. Aras C, Baserer T, Yolar M, Yetik H, Artunay O, Guzel H. et al. Two cases of choroidal neovascularization treated with transpupillary thermotherapy in angioid streaks. *Retina* 2004; 24(5): 801–803.
 55. Ozdek S, Bozan E, Gürelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol* 2007; 42(1): 95–100.
 56. Eckstein M, Wells JA, Aylward B, Gregor Z. Surgical removal of non-age-related subfoveal choroidal neovascular membranes. *Eye (Lond)* 1998; 12(5): 775–780.
 57. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez, HE, Dhaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101(8):1384–1396.
 58. Roth DB, Estafanous M, Lewis H. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(3): 390–392.
 59. Ehlers JP, Maldonado R, Sarin N, Toth CA. Treatment of non age-related macular degeneration submacular diseases with macular translocation surgery. *Retina* 2011; 31(7): 1337–1346.
 60. Fujii GY, Humayun MS, Pieramici DJ, Schachar AP, Eong KGA, De Juan Jr E. Initial experience of inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization resulting from causes other than age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(1): 90–100.
 61. Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H, Mat C. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134(3): 360–366.
 62. Müller-Velten R, Michels S, Schmidt-Erfurth U, Laqua H. Photodynamische Therapie: erweiterte Indikationen. *Ophthalmologe* 2003; 100(5): 384–390.
 63. Menchini U, Virgili G, Introini U, Bandello F, Ambesi-Impimbatto M, Pece A et al. Outcome of choroidal neovascularization in angioid streaks after photodynamic therapy. *Retina* 2004; 24(5): 763–771.
 64. Browning AC, Chung AK, Ghanchi F, Harding SP, Musadiq M, Talks, SJ et al. Verteporfin photodynamic therapy of choroidal neovascularization in angioid streaks: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2005; 112(7): 1227–1231.
 65. Rosina C, Romano M, Cigada M, de Polo L, Staurenghi G, Bottoni F. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: a long-term follow-up study. *Eur J Ophthalmol* 2015; 25(1): 47–50.
 66. Alagöz C, Alagöz N, Özkaya A, Çelik U, Turan MF, Yazici AT et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal neovascular membrane due to angioid streaks. *Retina* 2015; 35(10): 2001–2010.
 67. Iacono P, Battaglia Parodi M, La Spina C, Bandello F. Intravitreal bevacizumab for nonsubfoveal choroidal neovascularization associated with angioid streaks: 3-year follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2016; 165: 174–178.
 68. Lekha T, Prasad HN, Sarwate RN, Patel M, Karthikeyan S. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization associated with angioid streaks: long-term results. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017; 24(3): 136–142.
 69. Shah M, Amoaku WM. Intravitreal ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye (Lond)* 2012; 26(9): 1194–1198.
 70. Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, Holz FG, Liew SHM, Desset-Brethes S et al. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA Study. *Retina* 2018; 38(8): 1464–1477.
 71. Mimoun G, Ebran JM, Grenet T, Donati A, Cohen SY, Ponthieux A. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pseudoxanthoma elasticum: 4-year results from the PIXEL study in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(8): 1651–1660.
 72. Parodi MB, Cicinelli MV, Marchese A, Giuffrè C, Viola F, Staurenghi G et al. Intravitreal aflibercept for management of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: The Italian EYLEA-STRIE study. *Eur J Ophthalmol* 2020; 1120672120928305.
 73. Gliem M, Birtel J, Herrmann P, Fimmers R, Berger M, Coch C et al. Aflibercept for choroidal neovascularizations secondary to pseudoxanthoma elasticum: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258(2): 311–318.
 74. Sekfali, R., Mimoun, G., Cohen, SY, Querques G, Bandello F, Sacconi R. Switching from ranibizumab to aflibercept in choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Eur J Ophthalmol*, 2020; 30(3): 550–556.
 75. Çekiç O, Göçmez E, Kocabora MS. Management of CNV in angioid streaks by intravitreal use of specific anti-VEGF165 Aptamer (pegaptanib sodium): long-term results. *Curr Eye Res* 2011; 36(5): 492–495.
 76. Molina Guilbert I, Calvo-González C, Reche-Frutos J, Donate-López J, García-Feijoó J, Leila M et al. Intravitreal pegaptanib sodium in choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(5):581–582.



Dr. Öğrt. Gör. Nihan AKSU CEYLAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında mezun olduktan sonra 2011 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasına başlamış ve 2015 yılında uzmanlığını almıştır. 2015-2017 yılları arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Göz Hastalıkları Uzmanı olarak çalışmıştır. 2017 yılından itibaren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Öğretim Görevlisi Doktor olarak çalışmaktadır.