

DERLEME REVIEW

Polipoidal Koroidal Vaskülopati ve Tedavisi

Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Treatments

Ferit Hakan ÖNER *, Mahmut KAYA **

* Profesör Doktor, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

** Uzman Doktor, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 28.05.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 09.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ferit Hakan ÖNER / Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 35340

İnciraltı / İzmir Tel./Phone: +90 232 412 3061 E-posta/E-mail: oner126@gmail.com

ÖZET

Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), koroid düzeyinde anevrizmal polipoidal lezyonlar ile seyreden; hemoraji, eksüdasyon, maküler ödem ve diskiform skar formasyonu nedeniyle kalıcı görme kaybına neden olabilen, eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonun (YBMD) bir alt tipidir. PKV tedavisinde anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) yanında fotodinamik tedavi (FDT) ve kombine tedaviler güncelliğini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polipoidal koroidal vaskülopati, tanı, tedavi

ABSTRACT

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), characterized by aneurysmal polypoidal lesions in the choroidal vasculature, is a subtype of exudative age-related macular degeneration (AMD) which can cause permanent vision loss due to hemorrhage, exudation, macular edema, and disciform scar formation. Besides anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy, photodynamic therapy (FDT) and combination therapies are currently being used in the treatment of PVC.

Keywords: Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments

GİRİŞ

Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), tekrarlayan sero-anjiöz pigment epitel dekolmanı (PED) ve/veya subretinal hemoraji ile karakterize bir eksüdatif makülopatidir. Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (nYBMD)'nin bir alt tipi olarak bilinse de, koroid kalınlığında artış nedeni ile bir koroidal vaskülopati olarak da bildirilmiştir.^[1-4] Beyazlarla karşılaştırıldığında, Asyalılarda PKV prevalansı daha yüksektir.^[1,2] İndosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA), batı ülkelerinde rutin klinik muayenenin bir parçası olmadığından, PKV prevalansının beyazlarda olduğundan daha düşük olarak bildirildiği de düşünülmektedir.^[5,6] Gerilemiş ya da sessiz evrede PKV'si olan asemptomatik hasta varlığı da dahil edildiğinde, mevcut prevalansın aslında daha da yüksek olma olasılığı vardır.

En yaygın olarak 50-65 yaşları arasındaki hastalarda PKV tanısı konulmaktadır.^[1] Asya popülasyonlarında kadınlara göre erkeklerde daha yaygındır (%22 x %37 kadın); fakat beyazlarda ise tam tersi (%52 x %65 kadın) gözlenmiştir.^[2,3] Asyalıların %9-18'inde ve beyazların %21-55'inde bilateral PKV olguları bildirilmiştir.^[3] Asyalı hastaların büyük kısmında maküla bölgesinde; diğer yandan, beyaz hastalarda ise maküler ve peripapiller bölgede dağılım gözlenmektedir.^[2-4]

PKV için risk faktörleri değerlendirildiğinde; sigara kullananlarda PKV gelişmesi olasılığı 4 kat daha yüksektir.^[1] Birçok çalışmada, PKV'li hastalarda %41-45 oranında sistemik hiper-

tansiyon olduğu bildirilmiştir.^[2-4] Santral seröz korioretinopati (SSR) öyküsü ve hastanın genetik yatkınlığının PKV gelişimi ile bağlantılı olduğu bulunmuştur.^[2,5]

PKV'nin patogenezi halen tam net değildir. PKV ve YBMD genetik benzerlikler taşımaktadır. ARMS2/HTRA1 lokusu, eksüdatif YBMD ve PKV ile güçlü ve tutarlı bir ilişkiye sahiptir, bu durum iki hastalığında en azından kısmen benzer moleküler mekanizmaları paylaştığına işaret etmektedir.^[7] Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) metabolizmasında kritik bir regülatör olan kolesterol ester transfer protein genindeki bir varyant PKV ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur, fakat tipik YBMD ile ilişkisi saptanamamıştır.^[8] Koroner arter hastalığı ve tip 2 diyabetle ilişkili olduğu iyi bilinen, kromozom 9p21'deki bir varyant da, PKV ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş, fakat tipik YBMD ile ilişkisi gösterilememiştir.^[9] Bunların yanı sıra, sistemik enflamasyon belirteci olan C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin yükselmesi ile PKV ya da ilerlemiş YBMD arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.^[10] Bu durum, enflamatuvar süreçlerin PKV ve ilerlemiş YBMD patogenezinde rol oynadığına işaret etmektedir. Aktif PKV ve YBMD'nin olduğu gözlerin aköz hüner sıvılarında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) konsantrasyonları belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer yandan, PKV'lı gözlerde VEGF ve pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) düzeyleri, YBMD'ye göre daha düşüktür ki, bu durum da PKV ve YBMD'deki patogenezin farklı olabileceğine işaret etmektedir.^[11]



Resim 1B. Aynı olgunun polip alanından geçen spectral-domain optik koherens tomografi kesitinde kubbe şeklinde pigment epitel dekolması ve subretinal sıvı gözlenmektedir.

Tanı:

Fundus bakısında sıklıkla peripapiller alanda ve/veya makülada subretinal turuncu-kırmızı polipoidal lezyonlar görülebilir. Bunlar kuvvetli bir şekilde PKV'ye işaret etseler de tanısal değillerdir; çünkü poliplerin olmadığı küçük PED'ler de benzer bir görünüme sahip olabilirler. %70 olguda ise drusen yoktur.^[2] Yaygın hemoraji varlığı, İSYA'da görülebilen PKV'nin anormal vasküler yapılarını maskeleyebilir. Dolayısıyla, hemoraji ortadan kalktığında tanının doğrulanması için İSYA tekrarı önerilmektedir. Hemorajik ve eksüdatif PED'lerin varlığı PKV için tanısal değildir; fakat kuvvetli bir şekilde PKV'ye işaret eder.^[2] Optik koherens tomografi (OKT)'de ise polipler, retina pigment epitel (RPE) tabakasının kubbe şekilli yükselti-leri şeklinde görünüm verirler (Resim 1B).^[12] Subretinal sıvı, PED'de çentiklenme, RPE altında çift reflektif tabaka bulgusu ve koroidde kalınlaşma eşlik edebilen bulgulardır.^[12-14] Floresin anjiyografi (FA) görüntüsü PKV'de tipik değildir. Geç dönemde sızıntı (Okült koroidal neovaskülarizasyon görüntüsü) ile birlikte bazen hiperfloresan nodüller saptanabilir. PKV'de FA bulguları, nYBMD'deki gizli koroidal neovaskülarizasyon bulgularını taklit edebilmektedir.^[11] PKV temelde, iç koroidal bir vaskülopati olduğundan, FA'dan ziyade İSYA ile daha iyi görüntülenebilmektedir. PKV lezyonları İSYA'da; erken fazda hiperflöresan nodüller olarak ortaya çıkan ve geç fazda stabil hale gelmeden önce yavaş yavaş genişleyen üzüm benzeri kümeler şeklinde görünürler (Resim 1A).^[1]

Sonuçta PKV'nin kesin tanısı için İSYA gereklidir. Özellikle 50 yaş üzerinde, drusenin eşlik etmediği koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olgularında, OKT'de seröz maküla dekolmasını, RPE'de irregüler elevasyonlar, çift reflektif tabaka olması, çentikli veya hemorajik PED (%85'i PKV) görülmesi, fundusta masif subretinal hemoraji saptanması ile tekrarlayan anti-VEGF tedavilerine dirençli olgularda PKV düşünülmelidir. Bu bulgular ile PKV tanısını doğrulamak ya da dışlamak için İSYA mutlaka gereklidir.

Everest çalışması^[15] kriterlerine göre; İSYA'nın ilk 6 dakika-



Resim 1A. Polipoid koroidal vaskülopatili bir olgunun indosiyanin yeşili anjiyografisinde subfoveal polipler ve koroidal vasküler ağda nodüller hiperfloresan yapılar izlenmektedir.

sında koroidde fokal nodüler hiperflöresans alanları ile aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunması PKV tanısı için yeterlidir.

1. Stereoskopik İSYA'da nodüler görüntü (% 91.8)
2. İSYA'da dallanan vasküler ağ (% 88.5)
3. Fokal hiperflöresansı çevreleyen hipoflöresan halo (% 68.9)
4. Fundusta turuncu nodüle denk gelen lokasyonda fokal hiperflöresans (% 55.7)
5. Masif submaküler kanama (% 13.1)

6. Dinamik İSYA'da pulsatil polip (% 6.6)

Yukarıdaki bulgulardan en az birinin varlığı, EDTRS eşelinde 5 harften fazla kayıp olması, subretinal sıvı ve/veya intraretinal sıvı olması, subretinal hemoraji, FÄda sızıntı olması aktif semptomatik PKV lehinedir ve tedavi endikasyonu vardır.

Doğal Seyir:

PKV, değişken bir doğal seyir sahiptir; eğer tedavi edilmezse gözlerin %50'sinde spontan polip gerilemesi ile birlikte stabil görme devam edebilirken; diğer %50'sinde persistan sızıntı ve tekrar eden kanamalar sonucu skar oluşumu gözlenir. Yine de Asyahılarda görsel prognozun nYBMD'den daha iyi olduğu bildirilmiştir. Üzüm salkımı şeklinde poliplerin gözlendiği olgularda ise prognoz daha kötüdür.^[16]

Sınıflama:

Kawamura ve ark.^[17] İSYA ve spectral domain-OKT bulgularına dayalı olarak PKV'nin iki alt tipini tanımlamışlardır;

Tip 1 (Polipoidal KNV): Bir besleyici damardan dallanan ve dışa doğru yayılan damarlar mevcuttur, KNV görüntüsüne benzer ve polipler bu yapının periferindedir.

Tip 2 (Tipik PKV): Besleyici damardan yoksundur ve üzerinde polipoidal lezyonların olduğu birbirini çaprazlayan dallanan vasküler ağ görünümü mevcuttur.

Ayrıca PKV'nin anjiyografik klasifikasyonu ile de alt tipleri tarif edilmiş ve fotodinamik tedavi (FDT) ile elde edilen tedavi yanıtının, PKV'nın bu alt tiplerine göre değiştiği de gözlenmiştir (Şekil 1).^[18]



Şekil 1. PKV'nin anjiyografik klasifikasyonu

Anjiyografik sınıflamaya göre;

Tip A: İyi bir görme keskinliği (GK)'ne ulaşma ($\geq 20/40$) ya da orta düzeyde görme kaybının (≥ 3 sıra kayıp) engellenmesi açısından en iyi görme sonuçları

Tip B: Orta düzeyde görme sonuçları

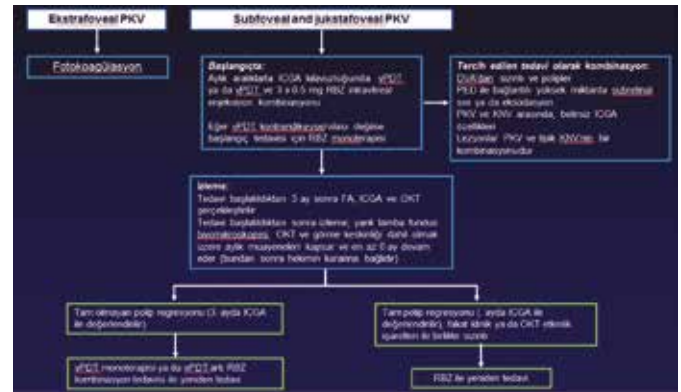
Tip C: Zayıf görme sonuçlarının saptandığı tipler olarak belirtilmiştir.

Farklı tiplerdeki PKV lezyonlarının tanınması, PKV için standardize tanısal ve sınıflandırma kriterlerinin benimsenmesi gerekliliğine işaret etmekte olup, alt tiplere yönelik tedavilerin kişiselleştirilmesine yardımcı olabilecektir.

PKV Tedavisi

Polipoidal koroidal vaskülopatide tedavi amacı, fonksiyonel (görme artışı) ve anatomik iyileşme (polip regresyonu ve dal-lanan vasküler ağın inaktivasyonu) sağlanması, komplikasyon-ların önlenmesi (hemoraji ve atrofi gelişimi), nüks ve tedavi ihtiyacı sayısının azaltılmasıdır.

Tedavi endikasyonu özellikle aktif semptomatik PKV lezyonu içindir. Asemptomatik aktif PKV varlığında da tedavi düşünülebilir. PKV lezyonunun aktivite kriterleri; en az 5 harf görme kaybı, intraretinal sıvının eşlik ettiği ya da etmediği subretinal sıvı, PED, subretinal hemoraji ve FA'da sızıntı varlığıdır. Tedavi seçiminde lezyonun lokalizasyonu önemlidir. Koh ve ark.^[15] aşağıda gösterildiği şekilde PKV tedavi algoritması sunmuşlardır (Şekil 2).



Şekil 2. EVEREST çalışma grubunun PKV'lı hastalarda önerdiği tedavi algoritması

1. Lazer Fotokoagülasyon

Ekstrafoveal PKV lezyonlarında termal lazer fotokoagülasyon uygulanabilir. Lazer fotokoagülasyonun, PKV lezyonlarında GK'yı iyileştirdiği gösterilmiştir.^[19-21] Lazer fotokoagülasyon, poliplerin regresyonu ve eksüdasyonun çözülmesi ile ortalama 1 yıllık tedavi sonrası GK'da iyileşme/stabilizasyon sağlayabilir; fakat RPE hasarı, skar, sekonder KNV, vitreus hemorajisi, foveal atrofi riski bulunmaktadır. Etkisi nispeten kısa süreli olup poliplerin ya da PED'lerin tekrarlama olasılığı vardır. Dolayısı ile lazer fotokoagülasyon uzun vadede bağlantılı potansiyel komplikasyonlar nedeni ile GK kaybına yol açabilmektedir.^[19,20]

2. Fotodinamik Terapi (FDT)

Verteporfin ile FDT, poliplerin regresyonu ya da tam rezolüsyonunu ve 12 aylık dönemde GK'da iyileşme sağlamaktadır. Fotodinamik terapi, retinada minimal hasar nedeniyle subfoveal ve jukstafoveal lezyonlar için termal lazer fotokoagülasyona potansiyel olarak daha iyi bir tedavi alternatifi sunmaktadır.^[22] FDT uygulanan ve 1 yıllık tedavi sonuçlarının bildirildiği prospektif girişimsel bir çalışmada (n=22); 1 yıllık takipten sonra gözlerin %95'inde GK stabil hale gelmiş ya da iyileşmiştir. Gözlerin %91'inde, FA'da hiç sızıntı kalmamıştır. Gözlerin %95'inde ise İSYA görüntülerinde tam polip regresyonu gözlenmiştir.^[23] PKV tanısı ile FDT uygulanan 43 gözde 3 yıllık tedavi sonuçlarının bildirildiği başka bir çalışmada ise, tedavi edilen gözlerin %37'sinde GK'de kötüleşme, %77'sinde ise polipoidal lezyonlarda nüks bildirilmiştir.^[24] Şentürk ve ark., PKV'li hastalarda FDT sonuçlarının değerlendirildiği olgu serisinde, FDT ile ortalama 1 yıllık sürede görmenin korunduğunu bildirmiştir.^[25]

Fotodinamik terapi, GK'da iyileşme sağlamasına rağmen büyük olasılıkla persistan dallanan vasküler ağ nedeniyle nöksler meydana gelmektedir. FDT kısa vadede görmede iyileşme sağlar ve polip regresyonuna neden olur, fakat uzun vadede dallanan vasküler ağ devamlılığı, polip nöksleri, hemorajik komplikasyonlar, RPE hasarı nedeni ile faydaları sınırlı olabilmektedir. [23,26]

3. Anti-VEGF Tedavisi

PKV'de artmış VEGF oranları gösterilmiştir. Son yıllarda, bu nedenle PKV tedavisinde anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır. Anti-VEGF ajanlar, fonksiyonel iyileşme, anatomik stabilizasyon ve polip regresyonu sağlamaları açısından yararlıdır.^[27]

a. Ranibizumab monoterapisi

PKV tedavisinde ranibizumab monoterapisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği; PEARL çalışması^[28] prospektif, bir yıllık, açık etiketli, tek merkezli çalışma olup, aktif ekzudasyon ve hemorajisi olan PKV'lı hastalarda aylık ranibizumab uygulaması değerlendirilmiştir. Ranibizumab monoterapisi GK'da iyileşme sağlamıştır ve başlangıca göre ortalama GK artışı 12. ayda 10.1 harf olmuştur. Hastaların hiçbirisinde ≥ 15 harf kaybı görülmemiştir. Tüm hastalarda subretinal hemoraji ve maküler ödem tamamen ortadan kalkmıştır. Gözlerin %38'inde polip regresyonu gözlenmiştir.

LAPTOP çalışması^[29] (Faz IV), prospektif, çok merkezli, randomize, 24-aylık çalışma olup, PKV hastalarında FDT ve ranibizumabın etkisini karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır. Birincil hedef, başlangıçtan 24. aya kadar ≥ 0.2 logMAR GK kazanan ya da kaybeden hastaların oranının saptanmasıdır. Fotodinamik terapi (%17) ile karşılaştırıldığında, ranibizumab kolunda (%30) daha fazla sayıda hastada ≥ 0.2 logMAR GK kazanımı elde edilmiştir. Diğer yandan, 24. ayda benzer oranlarda hastada ≥ 0.2 logMAR GK kaybı olmuştur (ranibizumab kolu %26 ve FDT kolu %28). 24. ayda FDT ile karşılaştırıldığında ranibizumab kolunda, GK'deki iyileşme anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($P = 0.004$). Her iki tedavide de, subretinal kalınlıkta 24. aya kadar devam eden anlamlı bir azalma sağlanmıştır. LAPTOP çalışmasında sonuç olarak, ranibizumab'ın GK iyileşmesi açısından FDT'den üstün olduğu bildirilmiştir.

Polipoid koroidal vaskülopati hastalarında; FDT karşısında ranibizumabın fonksiyonel sonucunu değerlendiren 24 aylık retrospektif bir başka çalışmada ise, ranibizumab FDT karşısında GK'de anlamlı bir iyileşme sağlamış olup, polip regresyonunda ise değişiklik gözlenmemiştir.^[30] Kang ve ark.^[31], 3 yıllık takipten sonra ranibizumabın GK ile bağlantılı sonuçlarını değerlendirmek üzere yapılan retrospektif uzun vadeli çalışmasında, gözlerin %19.4'ünde GK'de iyileşme, %58.4'ünde GK stabilizasyon ve %22.2'sinde GK'da azalma gözlenmiştir. Çalışmada, en az bir nüksün olduğu gözlerde, nüksün olmadığı gözlerle göre GK anlamlı düşük saptanmıştır. Ortalama subretinal kalınlık, başlangıçta 368.34 ± 106.54 mm'den 294.20 ± 114.85 mm'ye gerilemiştir. 3 yıllık izlemde gözlerin %66.7'sinde PKV'de nüks gözlenmiştir.

Sonuç olarak, birçok çalışmada PKV için ranibizumab monoterapisinin GK ve subretinal kalınlığı iyileştirmedeki etkisi gösterilse de; tam polip regresyonu üzerinde orta düzeyde etkisi olduğu gösterilmiştir.^[30-32]

b. Aflibercept monoterapisi

Polipoid koroidal vaskülopatinin tedavisinde intravitreal aflibercept tedavisi etkin ve güvenilir bulunmuştur. VAULT çalışması olan^[33] (Faz IV), prospektif, tek kol, çok-merkezli 1 yıllık çalışmada; 40 tedavi naiv PKV'li hastada 3 yükleme dozu 2 mg aflibercept ve ardından 2 ayda bir uygulama şeklinde tedavi protokolü uygulanmıştır. Çalışmada; aflibercept monoterapisi GK'da iyileşme sağlamıştır ve başlangıca göre ortalama GK artışı 12. ayda 9 harf olmuştur. Hastaların %87.5'da GK, 12.ayda da korunmuştur. Ortalama subfoveal maküla kalınlığı anlamlı

derecede azalmıştır. Hastaların %33'de, 6.ayda sıvı tekrarı ya da artışı ortaya çıkmıştır. Tam polip regresyonu 12. ayda hastaların %67'de sağlanmıştır.

Hosokawa ve ark.^[34] tedavi naiv PKV'li 37 gözün bir yıllık sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalarında, en az 3 aflibercept monoterapi yükleme doz sonrasında "tedavi et ve uzat" rejimi uygulanmıştır. Aflibercept monoterapi ile anlamlı düzeyde fonksiyonel iyileşme ve anatomik düzelme sağlanmıştır.

c. Kombine Tedaviler

EVEREST çalışması^[15]; monoterapi karşısında kombinasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek üzere gerçekleştirilen, ilk çok merkezli, randomize, kontrollü, çift kör ve İSYA kılavuzluğunda gerçekleştirilen bir çalışmadır. Bu çalışmada; kombine tedavi ya da tek başına FDT'nin, 6. ayda tam polip regresyonuna ulaşma açısından ranibizumab monoterapisinden daha üstün olduğu bildirilmiştir. Ranibizumab ile tedavi edilmiş hastaların daha büyük bir bölümünde (%62) 6. ayda kısmi polip regresyonu görülmüştür. 6 aylık dönemde tüm tedavi gruplarında başlangıca göre GK'daki ortalama değişimde iyileşme olmasına rağmen, bu çalışma GK'daki değişiklikler için anlamlı farklılıkları gösterebilecek istatistiksel güce sahip bulunmamıştır. Altı aylık dönemde, yine tüm tedavi gruplarında başlangıca göre subretinal kalınlık ile polip alanındaki ortalama değişimin azaldığı saptanmıştır. Monoterapi kolları ile karşılaştırıldığında, kombinasyon kolunda daha az ranibizumab tedavisine yönelik bir eğilim gözlenmiştir. (5.2×3.9)

EVEREST II çalışmasında^[35] ise; semptomatik maküler koroidal vaskülopatili hastalarda FDT ile kombinasyon halinde ranibizumaba karşı ranibizumab monoterapisinin etkinlik ve güvenilirliğine ait 12 aylık bulgular bildirilmiştir. Buna göre; Ranibizumab + FDT'nin semptomatik maküler PKV'li hastalarda GK'da iyileşme ve tam polip regresyonuna ulaşma bakımından ranibizumab monoterapisinden üstün olduğu görülmüştür. Ranibizumab + FDT, ranibizumab monoterapisine kıyasla başlangıçtan 12. aya kadar seröz subretinal sıvı da daha büyük bir azalma sağlamıştır. 12 ay boyunca ranibizumab + FDT grubundaki hastalar, ranibizumab monoterapi grubundaki hastalara kıyasla yaklaşık iki adet daha az ranibizumab enjeksiyonuna ihtiyaç duymuştur. Ranibizumab monoterapi grubunda 1/3 hastaya karşı ranibizumab + FDT grubunda <1/10 hastaya 10-12 enjeksiyon uygulanmıştır. Ranibizumab + FDT grubundaki 5 hastadan 3'ü sadece bir FDT'ye ihtiyaç duymuştur. Kombinasyon kolunda %70'e varan oranlarda polip regresyonu gösterilmiştir. Genel olarak ranibizumab tedavisiyle PKV hastalarında yüksek görme sonucu elde edilmiştir. FDT'nin ranibizumabla kombinasyon halinde uygulanması, daha fazla görme düzelmesi ve polip iyileşmesi sağlamış olup, bu tedavide ranibizumab monoterapisine kıyasla daha az ranibizumab enjeksiyonuna ihtiyaç duyulmuştur.

PLANET çalışması^[36] ise (referans), intravitreal aflibercept monoterapisinin, FDT ile birlikte aflibercept karşısında etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesinin değerlendirildiği randomize, çift kör, sham kontrollü faz 3b/4 çalışmadır. Birincil sonuç ölçütleri; başlangıçtan 52. haftaya kadar GK değişimi, ikincil sonuç ölçütleri ise başlangıçtan 52. haftaya kadar, GK ölçeğinde <15 harflik kaybın olduğu katılımcıların sayısıdır. Aflibercept monoterapi kolunda, başlangıca göre GK artışı 52. haftada ortalama 10.7 harf iken, aflibercept + aktif kurtarma FDT ko-

lunda 10.8 harf olmuştur. Tam polip regresyonu ise sırası ile % 38.9 ve % 44.8 olarak bulunmuştur. Dolayısı ile 52. haftada aflibercept monoterapisi aflibersept + aktif kurtarma FDT'si alan gruptan daha az etkin bulunmamıştır. Çalışma halen devam etmektedir.

Muslubaş ve ark.^[37]'nin çalışmasında, subfoveal PKV'li 34 göz çalışmaya dahil edilmiş ve dokuz göze sadece FDT ve 25 göze FDT + intravitreal bevacizumab kombinasyon tedavisi yapılmıştır. Çalışmada hem fonksiyonel hem de anatomik açıdan herhangi anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fotodinamik terapi uygulanan gözlerin %67'sinde polip regresyonu görülürken, kombinasyon grubunun %64'ünde regresyon görülmüştür.

Özet olarak, PKV'de fotodinamik terapi poliplerin regresyonu ve GK iyileşmesini sağlarken, VEGF upregülasyonu ve postoperatif hemorajilere de neden olabilmektedir. Anti-VEGF ajanlar ise GK iyileşmesi ile subretinal kalınlıkta azalma sağlarken, polip regresyonunda orta düzeyde etkilidirler. Kombinasyon tedavisi ile potansiyel sinerjik etkiler ortaya çıkmaktadır. Bunlar kısaca; fonksiyonel ve anatomik iyileşme, FDT sonrası hemoraji ve RPE yırtığı riskinin azalması, FDT ile indüklenen VEGF upregülasyonunun baskılanması şeklinde özetlenebilir. Sonuç olarak, PKV alt tipleri tedaviye farklılaşan yanıtlar vermektedirler. Anti-VEGF monoterapisi ile değişen oranlarda polip regresyonları bildirilse de güncel kanıtlar, PKV'de halen FDT + anti-VEGF tedavi kombinasyon kullanımı öne çıkarılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Wong RL, Lai TY. Polypoidal choroidal vasculopathy: an update on therapeutic approaches. *J Ophthal Vis Res.* 2013;8(4):359-371.
- Koh AH; Expert PCV Panel, Chen LJ, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A., et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina.* 2013;33(4):686-716.
- Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, Shimada H, Kawamura A, Mori R., et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(11):4729-4737.
- Gomi F, Tano Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(3):208-212.
- Hatz K, Prünte C. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasian patients with presumed neovascular age-related macular degeneration and poor ranibizumab response. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(2):188-194.
- Tan CS, Lim LW, Ngo WK, Lim TH. Polypoidal choroidal vasculopathy in patients diagnosed with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(7):578-579.
- Liang XY, Lai TY, Liu DT, Fan AH, Chen LJ, Tam PO., et al. Differentiation of exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the ARMS2/HTRA1 locus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):3175-3182.
- Zhang X, Li M, Wen F, Zuo C, Chen H, Wu K, et al. Different impact of high-density lipoprotein-related genetic variants on polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population. *Exp Eye Res.* 2013;108(3):16-22.
- Zhang X, Wen F, Zuo C, Li M, Chen H, Wu K. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8063-8067.
- Kikuchi M, Nakamura M, Ishikawa K, Suzuki T, Nishihara H, Yamakoshi T, et al. Elevated C-reactive protein levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114(9):1722-1727.
- Tong JP, Chan WM, Liu DT, Lai TY, Choy KW, Pang CP, 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.
- Ojima Y, Hangai M, Sakamoto A, Tsujikawa A, Otani A, Tamura H, et al. Improved visualization of polypoidal choroidal vasculopathy lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2009;29(1):52-59.
- Sato T, Kishi S, Watanabe G, Matsumoto H, Mukai R. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2007;27(5):589-594.
- Khan S, Engelbert M, Imamura Y, Freund KB. Polypoidal choroidal vasculopathy: simultaneous indocyanine green angiography and eye-tracked spectral domain optical coherence tomography findings. *Retina.* 2012;32(6):1057-1068.
- Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, 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(8):1453-64.
- Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(5):639-648.
- Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, Haruyama M, Tanaka K. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):474-481.
- Tan CS, Ngo WK, Lim LW, Lim TH. A novel classification of the vascular patterns of polypoidal choroidal vasculopathy and its relation to clinical outcomes. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(11):1528-1533.
- Yuzawa M, Mori R, Haruyama M. A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47(4):379-384.
- Lee MW1, Yeo I, Wong D, Ang CL. Argon laser photocoagulation for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond.).* 2009;23(1):145-148.
- Gemmy Cheung CM, Yeo I, Li X, Mathur R, Lee SY, Chan CM, et al. Argon laser with and without anti-vascular endothelial growth factor therapy for extrafoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(2):295-304.
- Laude A1, Cackett PD, Vithana EN, Yeo IY, Wong D, Koh AH. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease? *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(1):19-29.
- Chan WM1, Lam DS, Lai TY, Liu DT, Li KK, Yao Y, Wong TH. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology.* 2004;111(8):1576-1584.
- Akaza E, Yuzawa M, Mori R. Three-year follow-up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(1):39-44.
- Şentürk F, Karaçorlu SA, Özdemir H, Karaçorlu M. Polipoidal Koroidal Vaskülopati Olgularında Fotodinamik Tedavi. *Türk J Ophthalmol.* 2009;39:441-445.
- Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, ikawa H, Tamura H, Tsujikawa A, Yoshimura N. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):7-14.
- Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(3):297-301.
- Kokame GT, Yeung L, Teramoto K, Lai JC, Wee R. Polypoidal choroidal vasculopathy exudation and hemorrhage: results of monthly ranibizumab therapy at one year. *Ophthalmologica.* 2014;231(2):94-102.
- Oishi A, Kojima H, Mandai M, Honda S, Matsuoka T, Oh H, et al. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):644-651.
- Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Long-term outcome of intravitreal ranibizumab treatment, compared with photodynamic therapy, in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond.).* 2013;27(9):1013-1020.
- Kang HM, Koh HJ. Long-term visual outcome and prognostic factors after intravitreal ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):652-660.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W., et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTOn Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):43-58.

33. Lee JE, Shin JP, Kim HW, Chang W, Kim YC, Lee SJ; VAULT study group. Efficacy of fixed-dosing aflibercept for treating polypoidal choroidal vasculopathy: 1-year results of the VAULT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(3):493-502.

34. Hosokawa M, Morizane Y, Hirano M, Kimura S, Kumase F, Shiode Y. One-year outcomes of a treat-and-extend regimen of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61(2):150-158.

35. Tan CS, Ngo WK, Chen JP, Tan NW, Lim TH; EVEREST Study Group. EVEREST study report 2: imaging and grading protocol, and baseline charac-

teristics of a randomised controlled trial of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(5):624-628.

36. Iida T. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in polypoidal vasculopathy: The PLANET study. Oral presentation at the 10 th Congress of the Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS); Bangkok, Thailand, December 8-10, 2016.

37. Muslubac IS, Hocaoglu M, Arf S, Özdemir H, Karaçorlu M. Treatment outcomes in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Türk J Ophthalmol.* 2016;46:16-20.



Prof. Dr. F. Hakan ÖNER

Hacettepe Üniversitesi Tıp (İng.) Fakültesinden mezun oldu. Göz Hastalıkları ihtisasını Dokuz Eylül Üniversitesi'nde tamamladı. Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri Tulane Medical School'da Prof. Dr. Gholam Peyman'ın yanında Vitreoretinal Cerrahi Fellow olarak çalıştı. 2003 yılında Doçent, 2009 yılında da Profesör oldu. Evli ve bir çocuk sahibidir. Retina hastalıkları, tedavisi ve vitreoretinal cerrahi ilgi alanlarındandır. Bugüne değin 100'ün üzerinde yayınlanmış makalesi, yine 100'ün üzerinde yurtiçi ve yurtdışı kongrelerde sunulmuş bildirisi mevcut olup, 8 adet kitapta bölüm yazarlığı vardır. Kendisi beş yıldır Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı başkanlığı görevini sürdürmektedir.