

DERLEME REVIEW

İdyopatik Koroidal Neovaskülerizasyonlar

Idiopathic Choroidal Neovascularizations

Zafer CEBECİ *

* Uzman Doktor, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 13.06.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 27.07.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zafer CEBECİ / İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa / İSTANBUL Tel./Phone: +90 212 414 2000/32250 E-posta/E-mail: zafceb@gmail.com

ÖZ

İdyopatik koroidal neovaskülerizasyon (İKNV), altta yatan başka bir patolojinin saptanamadığı, sıklıkla 50 yaşın altındaki bireyleri etkileyen bir hastalıktır. Sıklıkla tek taraflı tutulum gösteren bu patolojinin prognozu yaşa bağlı maküla dejeneresansında görülen KNV'ye göre daha iyidir. Güncel tedavi yöntemi olan anti-vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF) uygulanması ve düşük sayıdaki tekrar enjeksiyon gereksinimi ile başarılı anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroidal neovaskülerizasyon, maküla, vasküler endotelial büyüme faktörü.

ABSTRACT

Idiopathic choroidal neovascularization (ICNV) is a disease that often affects individuals under 50 years of age without an any underlying pathology. The prognosis of this pathology that often shows unilateral involvement is better than the CNV seen in age-related macular degeneration. Successful anatomical and functional outcomes can be achieved with application of current treatment modality with anti-vascular endothelial growth factors (VEGF) and with the need of low reinjection numbers.

Keywords: Choroidal neovascularization, macula, vascular endothelial growth factor.

Koroidal neovaskülerizasyon (KNV), anormal yeni koroidal damarların retina pigment epiteli (RPE) altına veya subretinal alana ilerlemesiyle oluşan ve ciddi görme kaybıyla sonuçlanabilen bir patolojidir.^[1] Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD), 50 yaşından büyük kişilerde en sık KNV nedenidir.^[2] Elli yaşın altındaki bireylerde ve gençlerde ise patolojik miyopi, anjioid çizgilenme, travma, inflamatuvar ve herediter patolojilere bağlı sekonder KNV görülmektedir.^[3] Fakat bazı hastalarda KNV'ye yol açabilen altta yatan başka bir patoloji saptanamamakta ve bu durum idyopatik koroid neovaskülerizasyon (İKNV) olarak adlandırılmaktadır.^[4]

Elli yaşın altındaki bireylerdeki koroidal neovaskülerizasyonların yaklaşık %17'sini içermektedir. Bu patoloji sıklıkla tek taraflı görülmeyle birlikte seyri ve görsel sonuçları YBMD'de görülen KNV'ye göre daha iyidir.^[3]

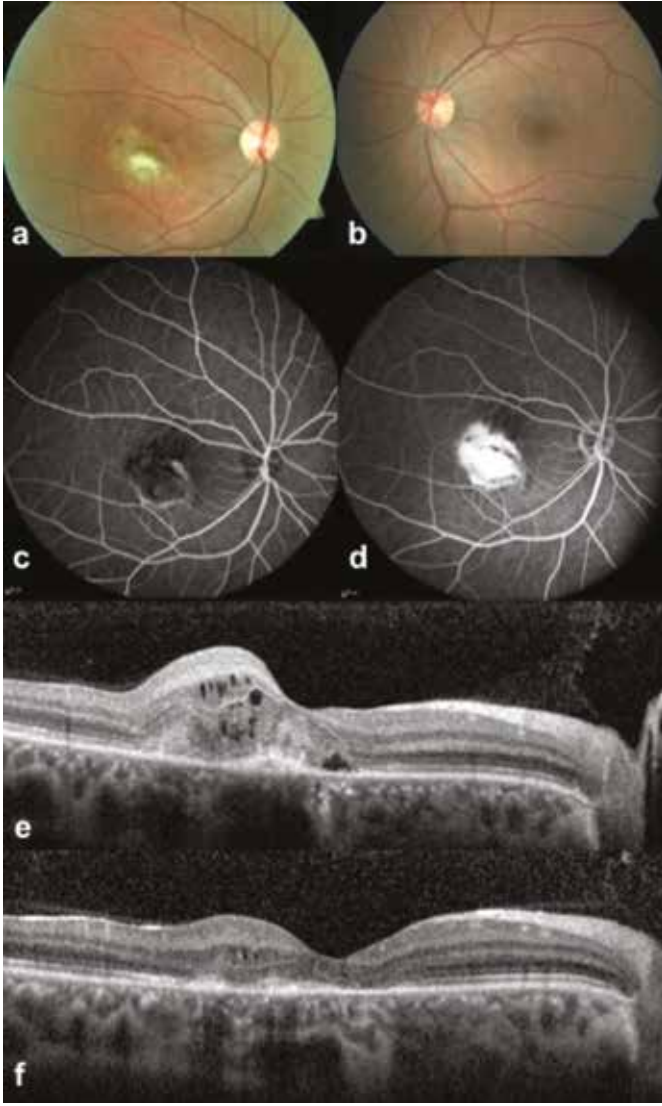
Patogenezi tam olarak bilinmeyen bu hastalıkta inflamatuvar mekanizmanın rol oynayabileceğini ve buna bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[5,6] İKNV'si olan hastalarda serumda inflamatuvar faktörlerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin arttığı ve IgE düzeylerinin ise azaldığı gösterilmiştir.^[5] Bu patolojinin olduğu gözlerden alınan aköz hümor örneklerinde ise; otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynayan ve VEGF'in anjiyojenik etkisini arttıran bir sitokin olan interlökin-17 düzeyinin, hastalığın olmadığı kontrol grubuna

göre anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir.^[6] Öne sürülen başka bir hipotezde ise koryokapillaris perfüzyonundaki azalmanın İKNV gelişiminde etkili olabileceği öne sürülmüştür.^[7]

İdyopatik KNV tanısı diğer KNV'lerde olduğu gibi temel olarak oftalmoskopi ile yapılırsa da, flöresean anjiyografi (FA), indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA) ve optik koherens tomografi (OKT) tanıyı kesinleştirmek için kullanılan yardımcı görüntüleme yöntemleridir. Son yıllarda kullanımı giderek artan optik koherens tomografi anjiyografi de (OKTA), özellikle İKNV lezyonunun tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilecek non-invaziv yardımcı inceleme yöntemleri arasında yer almaktadır.^[8]

Tedavisiz bırakılmasına rağmen İKNV diğer KNV'lere göre kısmen daha küçük, stabil kalabilmekte ve daha az görme kaybına yol açabilmektedir.^[4] Tedavi verilmeden 87 ay boyunca takip edilen 19 İKNV'li gözün takibi sonucunda % 95 'inin stabil veya daha iyi görme düzeylerine ulaşabildiği saptanırken, sadece % 5'inde anlamlı görme kaybı saptanmıştır.^[4]

İdyopatik KNV'nin tedavisinde günümüzde güncel ve rutin uygulama olarak anti-VEGF kullanılmaktadır. Anti-VEGF kullanılmaya başlanmadan önce laser fotokoagülasyon ve verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) KNV tedavisinde kullanılmaktaydı. Laser fotokoagülasyon fotoreseptör hasarına neden olarak kalıcı görme kaybı oluşturması, bu tedavi yönteminin terk edilmesine yol açmıştır.^[9] YBMD'de etkili sonuçla-



Şekil 1: 40 yaşında idiyopatik koroidal neovaskülarizasyonu olan kadın hasta. a) Sağ göz fundus fotoğrafında maküladaki koroidal neovaskülarizasyon, etrafında hemorajiler, b) Sol göz fundus fotoğrafı normal görülmektedir. c) Sağ göz flöresan anjiyografi erken fazda ortaya çıkan hiperflöresans, d) Geç fazda artan hiperflöresans gözlenmektedir. e) Sağ göz maküla santralinden geçen spektral domain optik koherens tomografide (SD-OCT) incelemesinde koroidal neovaskülarizasyon ve intraretinal, subretinal sıvı görülmekte, f) 3 doz intravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrası 1. yıl sonundaki SD-OCT'de KNV'nin gerilediği ve foveal kontürün oluştuğu görülmekte.

rının gösterilmesinden sonra İKNV'de de FDT kullanılmıştır. Karaçorlu ve ark. FDT ile tedavi edilen ve 12 ila 20 ay takip ettikleri 6 İKNV'li gözün takibi sonunda 3'ünde görme keskinliğinde artma, 2 gözde görmede azalma saptamışlar ve 1 gözde görme keskinliğinde değişiklik bulamamışlardır.^[10] Kırk beş İKNV'li gözde FDT tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise gözlerin 17'sinde tekrarlayan FDT uygulamaları gerekmiş ve 24 aylık takipte tüm gözlerde görme artışı elde edilmiştir.^[11] Fakat fotodinamik tedavi sonrası görme keskinliklerinin değişkenlik göstermesi, ek olarak retina pigment epiteline belirgin hasar oluşturması, anti-VEGF ajanların etkinliğinin gösterilmesi ve bu tedavinin FDT'ye üstünlüğünün kanıtlanması FDT yönteminin de günümüzde tercih edilmesine neden olmuştur.^[12, 13]

İdiyopatik KNV'de intravitreal anti-VEGF uygulaması ilk seçenek haline gelmiştir ve literatürde bu tedavi ile iyi sonuçlar

bildirilmektedir (Şekil 1).^[14-17] Zhang ve ark.'nın çalışmasında intravitreal bevasizumab uygulanan 40 gözde 1. yılın sonunda hem anatomik hem de fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir.^[15] Gözlerin tümü takip sonunda skatrisyel fazda saptanmış ve FA'da sızıntı, OKT'de intraretinal veya subretinal sıvı görülmemiştir.^[15] İntravitreal bevasizumab ile İKNV'si tedavi edilen ve uzun süreli takip edilen gözlerde takip süresince KNV'si nüks edenler ile etmeyenler karşılaştırılmış ve sonuç olarak nüks edenlerde de etmeyenlerle benzer şekilde son görme keskinlikleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır.^[18] Ranibizumabın kullanıma girmesinden sonra bevasizumab ile ranibizumabı karşılaştıran çalışmalar da bildirilmiştir. İntravitreal ranibizumab ve bevasizumabı karşılaştıran bir çalışmada her iki ilacın da başlangıca göre son takipte görme keskinliğinde anlamlı artışa ve santral makula kalınlığında anlamlı azalmaya yol açtığı gösterilmiş ve her iki ilaç arasında etkinlik açısından istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır.^[17] Çalışma sonunda tüm gözlerde görme stabil kalmış veya artmış ve gözlerin % 70'inde görme 2 sıra artış göstermiştir. Bu çalışmada özellikle 28-38 yaş aralığında olanlar, erkek cinsiyet, subfoveal lezyonu olanların tedaviden daha az faydalanabileceği belirtilmiştir.^[17] Fakat Zhou ve ark.'larının İKNV'de bevasizumab ve ranibizumabı kıyasladığı bir diğer benzer çalışmada 1. ve 2. yılların sonunda her iki ilaç İKNV tedavisinde etkili olmasına rağmen, ranibizumab uygulanan grupta santral makula kalınlığındaki azalma bevasizumab uygulananlara göre anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır.^[19] Bunu da özellikle ranibizumabın, subretinal eksüstasyonu bevasizumaba göre daha fazla azaltma etkisine sahip olmasına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir.^[19]

OKT anjiyografi non-invaziv olarak KNV'deki vasküler yapı hakkında bilgi sahibi olmamıza olanak sağlar. İntravitreal anti-VEGF uygulamasından sonraki 1. günde bile OKT anjiyografide İKNV lezyonunun periferinde damarlarda büzülme ve yoğunluğunda azalma saptanabilmektedir.^[8, 20] Mikroperimetri incelemesi de KNV'li gözlerde maküladaki fonksiyonel hasarı gösterebilmesi açısından önem taşımaktadır. İntravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrası İKNV'si olan gözlerde görme keskinliğinde artma veya stabil kalmanın yanı sıra mikroperimetride maküler duyarlılıkta iyileşme ve stabil fiksasyonla birlikte santral skotomda azalma saptanabilmektedir.^[14] İKNV'si olan genç bireylerde dokuların yenilenme kapasitesinin daha fazla olması ve kompensatuar yeni tercihl retina alanı oluşması görme keskinliğindeki daha fazla artışı açıklayabilmektedir.^[14]

Hastalığın daha nadir görülmesi ve az sayıdaki enjeksiyona cevap vermesinden dolayı İKNV'de tedavi protokolü olarak gerektiğinde tedavi (PRN) şekli tercih edilmekte ve bu tedavi şekli ile iyi sonuçlar bildirilmektedir.^[14-18, 21] Enjeksiyon sayıları özellikle YBMD'de uygulanan sayılara göre oldukça düşük kalmaktadır. 12 aylık takibi olan ve ilk 3 bevasizumab enjeksiyonu sonrası gerektiğinde tedavi yapılan 20 gözde toplam ortalama 3,95 enjeksiyon ihtiyacı olmuştur.^[14] Kırk İKNV'si olan gözün değerlendirildiği ve bevasizumab ile ilk enjeksiyon sonrasında PRN ile tedavisinde 1 yılda toplam ortalama 2 enjeksiyona gerek duyulmuştur ve gözlerin % 60'ında ilk enjeksiyon sonrasında ek enjeksiyon ihtiyacı olmuştur.^[15] Bevasizumab ve ranibizumabın karşılaştırıldığı çalışmada ise medyan takibi 25 ay olan bevasizumab grubunda toplam ortalama 3,2 enjeksiyon gerekirken, medyan takibi 27 ay olan ranibizumab grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 2 olarak bulunmuştur.^[17]

Optik koherens tomografi cihazlarının gelişmesi koroid kalınlığının değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Unilateral İKNV'si olan gözlerin subfoveal koroidal kalınlığı, patoloji olmayan diğer gözleriyle karşılaştırılmış ve KNV'si olan gözlere göre koroid kalınlığı bazı çalışmalarda daha kalın ve bazılarında ise daha ince olarak saptanmıştır.^[22,23] İntravitreal anti-VEGF uygulamasının subfoveal koroid kalınlığına etkisini değerlendiren çalışmalarda da değişken sonuçlar bildirilmiş ve tedavi sonrası koroid kalınlığında azalma veya değişikliğin olmadığı ifade edilmiştir.^[22, 23]

Sonuç olarak, özellikle daha genç yaşlarda, çalışma çağındaki bireylerde nadir olarak görülen bu koroidal neovaskülarizasyon tipinde erken tanı konulması ve güncel tedavi şekli olan intravitreal anti-VEGF tedavisinin uygulanması uzun dönemde yüz güldürücü sonuç alınmasını sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am j ophthalmol.* 2004;137 (3):496-503
2. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012;379 (9827):1728-1738
3. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology.* 1996;103 (8):1241-1244
4. Ho AC, Yannuzzi LA, Pisicano K, DeRosa J. The natural history of idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 1995;102 (5):782-789
5. Yang F, Dou HL, Ma Z, Li YL, Lu XR, Wang X, He PP. Serum inflammatory factors in patients with idiopathic choroidal neovascularization. *Ocul immunol inflamm.* 2010;18 (5):390-394
6. Yin H, Fang X, Ma J, Chen M, Yang Y, Guo S, Chen Z, Su Z, Feng L, Ye P, Wu F, Yin J. Idiopathic Choroidal Neovascularization: Intraocular Inflammatory Cytokines and the Effect of Intravitreal Ranibizumab Treatment. *Scientific reports.* 2016;6 31880
7. Lee JE, Shin MK, Chung IY, Lee JE, Kim HW, Lee SJ, et al. Topographical relationship between the choroidal watershed zone and submacular idiopathic choroidal neovascularization. *Br j ophthalmol.* 2016;100 (5):652-659
8. Chen Q, Yu X, Sun Z, Dai H. The Application of OCTA in Assessment of Anti-VEGF Therapy for Idiopathic Choroidal Neovascularization. *J ophthalmology.* 2016;2016 5608250
9. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch ophthalmol (Chicago, Ill : 1960)* 1993;111

(9):1200-1209

10. Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H. Photodynamic therapy in patients with idiopathic choroidal neovascularization. *Jpn j ophthalmol.* 2004;48 (4):422-424
11. Chen YS, Lin JY, Tseng SY, Tang HF, Lee HJ, Lin YR. Photodynamic therapy of idiopathic subfoveal choroidal neovascularization in Taiwanese patients: a 2-year follow-up. *Eye (London, England).* 2009;23 (2):314-319
12. Postelmans L, Pasteels B, Coquelet P, El Ouardighi H, Verougstraete C, Schmidt-Erfurth U. Severe pigment epithelial alterations in the treatment area following photodynamic therapy for classic choroidal neovascularization in young females. *Am j ophthalmol.* 2004;138 (5):803-808
13. Kang HM, Koh HJ. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization. *Am j ophthalmol.* 2013;155 (4):713-719, 719.e711
14. Wang F, Wang W, Yu S, Wang W, Lu F, Xu F, et al. Functional recovery after intravitreal bevacizumab treatments for idiopathic choroidal neovascularization in young adults. *Retina.* 2012;32 (4):679-686
15. Zhang H, Liu ZL, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: results of a 1-year prospective trial. *Am j ophthalmol.* 2012;153 (2):300-306.e301
16. Shi X, Wei W, Zhang C. Intravitreal ranibizumab therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization: a comparative study on visual acuity, retinal and choroidal thickness. *Chin med j.* 2014;127 (12):2279-2285
17. Sudhakar A, Yogi R, Chhablani J. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for naive idiopathic choroidal neovascularization: A Comparative Study. *Retina.* 2015;35 (7):1368-1374
18. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Long-Term Outcome and Recurrence of Idiopathic Choroidal Neovascularization Treated with Intravitreal Bevacizumab. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics. J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32 (7):431-436
19. Zhou P, Yang L, Jin X. Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of idiopathic choroidal neovascularization: 2-Year results. *Eur j ophthalmol.* 2016;26 (3):262-267
20. Liu B, Bao L, Zhang J. Optical Coherence Tomography Angiography Of Pathological Myopia Sourced and Idiopathic Choroidal Neovascularization With Follow-Up. *Medicine.* 2016;95 (14):e3264
21. Saurabh K, Roy R, Panigrahi PK, Lobo A, Majumdar AK. Pro Re Nata Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Idiopathic Choroidal Neovascular Membrane. *Semin ophthalmol.* 2016;31 (5):463-466
22. Cao XS, Peng XY, You QS, Zhang YP, Jonas JB. Subfoveal choroidal thickness change after intravitreal ranibizumab for idiopathic choroidal neovascularization. *Retina.* 2014;34 (8):1554-1559
23. Kim H, Lee K, Lee CS, Byeon SH, Lee SC. Subfoveal choroidal thickness in idiopathic choroidal neovascularization and treatment outcomes after intravitreal bevacizumab therapy. *Retina.* 2015;35 (3):481-486



Uzm. Dr. Zafer CEBECİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun olduktan sonra 2002 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında ihtisasına başlamış ve 2007 yılında uzmanlığını almıştır. İstanbul Bağcılar E.A.H., Trabzon Vakıfkebir Devlet Hastanesi, İstanbul Arnavutköy Devlet Hastanesi'nde çalıştıktan sonra 2011 yılından beri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.'inde Retina Biriminde aktif olarak çalışmaktadır.