

DERLEME

REVIEW

Patolojik Miyopide Koroid Değişiklikleri ve Koroid Neovaskülarizasyonu

Choroidal Changes and Choroidal Neovascularization in Pathological Myopia

¹Semra KOCA / ORCID No: 0000-0002-8275-1507

²Mutluay BOZOKLU / ORCID No: 0009-0008-3005-8285

¹Doç. Dr., Göz Hastalıkları, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri, Türkiye

²Ass. Dr. Göz Hastalıkları, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 27/05/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0481

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kayseri Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları, Şeker Mah. Muhsin Yazıcıoğlu Bulvarı No:77 Kocasinan/ Kayseri

Tel./Phone: +905417271755 **E-posta/E-mail:** drsemrakara68@hotmail.com

ÖZ

Patolojik miyopi komplikasyonları arasında miyopik maküla neovaskülarizasyonu (mMNV), görmeyi en çok tehdit eden komplikasyonlardan biridir. Hastalığın epidemiyolojisini, patogenezi ve doğal seyrini anlamadaki önemli gelişmelere rağmen, mMNV'nin standart bir tanımı yoktur. Fundus florescein anjiyografi ve optik koherens tomografinin birlikte kullanılmasıyla mMNV tanısının duyarlılığı %97'ye çıksa da multimodal görüntüleme ayırıcı tanıda değerlidir. İntravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisi, mMNV için standart ve birinci basamak tedavi seçeneği haline gelmiştir. Progresyon ve nöksleri değerlendirmek için hastaların sürekli izlenmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Anti-VEGF, koroid, maküler neovaskülarizasyon, patolojik miyopi

Abstract

Among the complications of pathological myopia, myopic macular neovascularization (mMNV) is one of the most vision-threatening complications. Despite significant advances in understanding the epidemiology, pathogenesis, and natural history of the disease, there is no standard definition of mMNV. Although the sensitivity of mMNV diagnosis increases to 97% with the combined use of fundus fluorescein angiography and optical coherence tomography, multimodal imaging is valuable in differential diagnosis. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy has become the standard and first-line treatment option for mMNV. Continued monitoring of patients is required to assess any progression or recurrence.

Keywords: Anti-VEGF, choroid, macular neovascularization, pathological myopia

Giriş

Miyopi günümüzde küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. 2050 yılı için dünya nüfusunun en az %50'sinin miyop olacağı ve hastaların %10'unun yüksek miyopiden etkileneceği tahmin edilmektedir.¹ Patolojik miyopi (PM), koryoretinal atrofi, lake çatlağı oluşumu, miyopik makülopati, posterior stafilom, maküler neovaskülarizasyon (MNV) gibi görmeyi tehdit eden çeşitli patolojik yapısal değişiklikler

için önemli bir risk faktörüdür. PM'de maküla patolojisine ve görme bozukluğuna yol açan kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, PM'nin gelişiminde retina ve koroid kalınlığındaki değişikliklerin veya vasküler değişikliklerin önemli bir faktör olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.² Patolojik miyopideki koroidal değişiklikler, atrofik miyopik makülopati ve miyopik MNV başlıkları altında değerlendirilebilir.

Atrofik Miyopik Makülopati

Arka kutbun koryoretinal dejenerasyonu, PM'de en sık görülen fundus değişikliğidir. Bu durum, lezyonun içinde veya kenarında pigment kümelenmesiyle birlikte retina pigment epiteli (RPE) ve koryokapillarissten yoksun fokal doku yamalarından oluşan sınırlı koroidal dejenerasyon alanları olarak tanımlanmıştır. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Oküler dokuların gerilmesi koroid hemodinamiklerinde değişikliklere neden olmakta, koroid stroma kaybına ve vasküler obliterasyona neden olarak koroid incelmeye yol açmaktadır. Süreç içerisinde büyük koroid damarları ve melanositler kaybolur, koryokapillaris inceler. Retinanın metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için koroiddeki kan akışı yüksektir; ancak incelmış bir koroid retina gerekliliği miktarda oksijen ve besin sağlayamayabilir. Büyük ve küçük koroid damarlarının tıkanması, fibrotik doku gelişmesine ve hipoksiye sekonder fotoreseptör kaybına neden olur, bu da retina kalınlığını azaltarak merkezi görme kaybına yol açar.³ Koroid hacminin yüksek miyop gözlerde, emetrop gözlerle göre daha düşük olduğu enhanced depth imaging (EDI) optik koherens tomografi (OKT) ile gösterilmiştir. Bazı raporlarda koroid incelmesinin lake çatlaklarının oluşumunu tetikleyebileceği de öne sürülmektedir.⁴ Koroidin ilerleyici incilmesi atrofik miyopik makülopatide de progresyona neden olur ancak koryokapillaris atrofi RPE atrofişini indükleyene kadar nispeten görme korunur.⁵ Ciddi koroid incelmeye rağmen fundus otofloresansının (FOF) korunduğu olgularda iyi görme keskinliğinin varlığı koroid kalınlığının tek başına görme fonksiyonu için güvenilir bir gösterge olmadığını düşündürmektedir. Ancak koroidin tamamen kaybolması görme keskinliğinde kesin bir düşüş anlamına gelir. Mikroperimetride maküler hassasiyet ile koroidal incelmenin ilişkili olduğu ve miyopinin şiddeti arttıkça maküler duyarlılığın azaldığı bildirilmiştir.⁴

Pek çok histolojik, klinik ve popülasyona dayalı araştırma aksiyel uzunluk artışıyla birlikte koroidde belirgin bir incelmeye olduğunu göstermiştir. Wang ve ark.⁶ koroidal vasküler indeks, santral koroid kalınlığı, lümen alanı ve stromal alanın patolojik miyopide emetropi/düşük miyopi ve basit yüksek miyopiye göre daha düşük olduğunu ve özellikle koroidal vasküler indeksin görme azalması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. 190 PM gözün 3 alt gruba (komplike olmayan yüksek miyopi, MNV ile komplike olan yüksek miyopi, makula veya arka kutup atrofi ile komplike olan yüksek miyopi) ayrılarak koroid kalınlığının değerlendirildiği bir çalışmada sırasıyla koroid kalınlığının $143 \pm 82 \mu\text{m}$, 58 ± 24

μm ve $30 \pm 16 \mu\text{m}$ olduğu gösterilmiş. $40 \mu\text{m}$ 'nin altında bir subfoveal koroid kalınlığının anlamlı derecede neovasküler veya atrofik miyopik makülopatilerin varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Koroid kalınlığının $30 \mu\text{m}$ altında olmasının ise atrofik miyopik makülopati ile karakterize olduğu görülmüştür. MNV ile komplike olan miyop gözlerde, atrofik miyop makülopatisi olanlara göre koroidin daha kalın olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, ince koroid varlığının MNV başlangıcı için bir risk faktörü olduğunu ancak miyopik MNV'nin başlangıcını ve büyümesini kolaylaştırmak için kısmen korunmuş bir koroid yapısına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.⁷ Bir diğer çalışmada, MNV altındaki koroidinin kalınlığının tedavi ile anlamlı olarak azaldığı ve fokal koroidal kalınlık değişimlerinin miyopik MNV'nin aktivitesini gösterebileceği rapor edilmiştir.⁸ Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile de yamalı atrofi alanındaki koryokapillarisin ve büyük koroid damarlarının tamamen kaybolduğu ve diffüz atrofi alanlarında ise orta ve büyük koroid damarlarının yok olması yanı sıra koryokapillarisin yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir.⁹

Miyopik Maküler Neovaskülarizasyon

Tanım

Miyopik MNV merkezi görmeye ani başlangıçlı ilerleyici azalmaya neden olan PM'nin ciddi bir komplikasyonudur. Miyopik MNV, PM'de ortaya çıkan MNV olarak tanımlanır. RADIANCE ve MYRROR çalışmalarında en az -6 diyoptri (D) miyopi, ≥ 26 -26,5 mm aksiyel uzunluk ve patolojik miyopi ile uyumlu fundus değişiklikleri ile birlikte aktif MNV'si olan olgular miyopik MNV olarak değerlendirilmiştir.^{10,11}

Sıklık

PM olgularının %5-11 inde miyopik MNV gelişirken olguların %35'inde ise 8 yıl içinde bilateral hastalık ortaya çıkmaktadır.^{12,13} Elli yaş ve altındaki bireylerde MNV'nin en yaygın nedenidir. Miyopik MNV %52 ila %92 oranında kadın cinsiyette görülmektedir. Miyopik MNV'nin insidansı ve prevalansı farklı coğrafi bölgelerde değişiklik göstermektedir. Bir çalışmada diffüz koryoretinal atrofi grubunda %3,7, yamalı koryoretinal atrofi grubunda %20 ve lake çatlağı olanlarda ise %29,4 oranında takip sırasında MNV geliştiği gösterilmiştir.¹² Patofizyolojisinin tam olarak anlaşılamaması, tek tip tanı kriterlerinin bulunmaması ve yakın zamana kadar yüksek doğruluklu görüntüleme yöntemlerinin bulunmaması nedeniyle olduğundan az tahmin edilmiş olabilir. Ayrıca miyopik olgularda eşlik eden diğer patolojiler nedeniyle görme zaten azalmış olduğundan bu olgular ek semptom bildirmeme eğilimindedir.

Etioyopatogenez

Miyopik MNV'nin patogenezi tam olarak anlaşılmasa da bir takım oküler, sistemik ve genetik risk faktörleri ve hastalık mekanizmaları tanımlanmıştır. Miyopik MNV gelişimini açıklamak için mekanik teori, heredodejeneratif teori ve hemodinamik teori gibi çeşitli teoriler önerilmiştir. Mekanik teori, ön-arka eksenin ilerleyici ve aşırı uzamasının retina üzerinde mekanik bir strese neden olduğu, pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler arasında bir dengesizliğe yol açarak miyopik MNV ile sonuçlandığı varsayımına dayanmaktadır. Destekleyici olarak, lake çatlaklarının varlığının miyopik MNV gelişimi için predispozan bir faktör olduğu gösterilmiştir. Heredodejeneratif teori, miyopide genetik geçiş mevcut olduğunu, çeşitli genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin miyopik MNV gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğunu ileri sürmektedir. Hemodinamik teori ise koroid dolaşımındaki perfüzyon değişikliklerinin (koroid dolum gecikmesi, diffüz koroid incilmesi, koroidde yamalı atrofi) miyopik MNV gelişiminde etkili olduğu yönündedir.¹⁴

Oküler risk faktörleri arasında yamalı koryoretinal atrofi, lakeçatlakları, koroidal incelme, daha büyük posterior stafilom yüksekliği ve diğer gözde MNV varlığı yer almaktadır.¹⁵ Miyopik MNV ile anjiyografik koroid dolumundaki gecikme arasında anlamlı ilişki tanımlanmıştır.¹⁶ İndosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA) ve OKT ile miyopik MNV'li gözlerin yaklaşık %30'unda MNV'lerin altında veya çevresinde dilate koroid damarları mevcut olduğu görülmüştür. MNV'nin kısa arka siliyer arterler, afferent arteriyoller, efferent venüller ve dilate koroid damarlarından oluşan bir vasküler ünite olabileceği de düşünülmektedir.¹⁷ Miyopik MNV gelişimi, daha büyük lake çatlağı alanları ve bu alanın zaman içerisinde artması ile ilişkilidir.¹⁸ Miyopik MNV'lerin histolojik olarak değerlendirildiği bir çalışmada membranın RPE'nin fibröz psödo-metaplazisi ile karakterize olduğu ve RPE, Bruch membran (BM) ve koryokapillarisin kalınlığı veya yoğunluğunda tespit edilen başka histomorfometrik farklılıklar olmadan maküler BM defektleriyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterilmiştir.¹⁹ 2.784 ileri derecede miyop hastanın 5.409 gözüne ait kayıtların incelendiği bir çalışmada kadın cinsiyet, başlangıçta görme keskinliğinin az olması, öncesinde retina dekolmanı, maküler hole, retinoskizis veya maküla ödeminin varlığının da miyopik MNV gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.²⁰ Miyopik MNV'nin patofizyolojisi ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi ele alan birçok çalışma vardır. MNV gelişiminin yüksek sensitif C-reaktif protein ve kompleman faktörleri (C3 ve CH50) gibi inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi gösterilmiştir.²¹ Bir diğer çalışmada miyop gözlerde inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-8 düzeyinin yüksek olduğu rapor

edilmiştir.²² Miyopik MNV'de aköz hümörün proteomik analizinde glial fibriler asidik protein ve komplemanla ilişkili proteinlerin arttığı görülmüştür.²³ Kompleman faktör I genindeki tek bir nükleotid polimorfizmi, miyopik MNV gelişimi ile ilişkili iken vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gen polimorfizmi veya yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda yaygın olan diğer genetik polimorfizmler ile yüksek miyopi arasında anlamlı ilişkiler bulunamamıştır. Ancak miyopik MNV olgularında aköz hümörde VEGF düzeyinin yüksek olması patogeneizde VEGF'in rolünün olduğunu düşündürmektedir.

Bulgular ve Tanı

Neovasküler miyopik makülopatinin en sık görülen semptomları ani, ağrısız görme kaybı ve genellikle metamorfopsi ile ilişkili santral skotomdur. Maküla merkezi dışında yerleşimlerde olgular asemptomatik olabilir. 1998'de Tokoro mMNV'yi aktif, skar ve atrofik olmak üzere 3 aşamada sınıflandırmıştır. Aktif aşamada görmede ani bir azalma ile karakterize fibrovasküler bir membran oluşur ve kanama görülür. Daha sonra, MNV geriledikçe Fuchs lekisi olarak adlandırılan fibröz pigmentli bir skar dokusu oluşur. Görme geçici olarak hafif artar ya da stabilize olur. Zamanla MNV gerileyerek atrofik bir alan bırakır: Bu atrofik aşama olarak tanımlanır. Atrofik aşamada görme daha da kötüleşir ve legal körlük ile sonuçlanabilir.²⁴

Miyop MNV tanısına yönelik standart testler fundus biyomikroskopisi, fundus floresein anjiyografi (FFA) ve OKT'dir. FFA ve OKT'nin birlikte kullanılmasıyla mMNV tanısının duyarlılığı %97'ye çıkmıştır.²⁵ Fundoskopik incelemede tipik olarak hiperpigmente sınırları olan küçük, sınırları belirgin, düz ve grimsi lezyon olarak görülür. Az miktarda subretinal kanama eşlik edebilir ve çoğunlukla altındaki MNV'yi tamamen maskeleyemez. Miyopik MNV düşük aktiviteyle birlikte olma eğiliminde olduğundan, subretinal sıvı veya eksüdatif değişiklikler minimum düzeydedir.²⁶ Miyop MNV'ler tipik olarak foveal yerleşimli klasik tip 2 neovaskülarizasyondur ancak jukstafoveal ve ektrafoveal lokalizasyonlar da nadir değildir. Peripapiller koryoretinal atrofi çevresinde gelişen peripapiller MNV de ortaya çıkabilir ve perikonus MNV olarak adlandırılır.

Fundus Floresein Anjiyografi

Floresein anjiyografi, miyopik MNV için en sık kullanılan ve tanısı için altın standart kabul edilen görüntüleme yöntemidir. FFA, membranın varlığını, tipini, yerleşimini ve aktivitesini tanımlamak için faydalıdır.

Aktif miyopik MNV, FFA'da erken fazda iyi tanımlanmış hiperfloresan lezyon ve geç fazda sızıntı olarak görülür. Geç sızıntı hafif olabilir ancak bazen mMNV aktivitesinin tek işaretidir. Bu durum muhtemelen mMNV'deki koroidin daha ince olmasından kaynaklanmaktadır. FFA aynı zamanda mMNV'yi diğer MNV nedenlerinden ayırmaya da yardımcı olur. Özellikle lake çatlaklarına sekonder maküla kanaması varlığında ayırıcı tanı bazen zordur. Lake çatlaklarına sekonder hemorajilerde FFA'da sızıntı olmaması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bir çalışmada gözlerin %82'sinde FFA'da boya sızıntısı gözlenirken, OKT'de gözlerin yalnızca %48,6'sında eksüdasyon bulguları görülmüş ve yeni başlayan mMNV'de FFA'nın OKT'den daha duyarlı olduğunu rapor edilmiştir.²⁷

İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İSYA)

İndosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA) miyopik MNV tanısı için çok hassas olmasa da kullanılabilecek diğer bir tamamlayıcı görüntüleme yöntemidir. Yoğun maküler hemorajisi olan miyop hastalarda hemorajinin altında yer alan mMNV'nin doğrulanmasına yardımcı olur. Koroidal dolaşımın yanı sıra lake çatlaklarının konumu ve kapsamı hakkında daha fazla bilgi sağladığı için FFA'ya ek olarak kullanılabilir. Özellikle miyopik MNV'yi, neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, idiyopatik MNV, multifokal koroidit, punktat iç koroidopati gibi diğer durumların neden olduğu MNV'den ayırmada yardımcıdır.

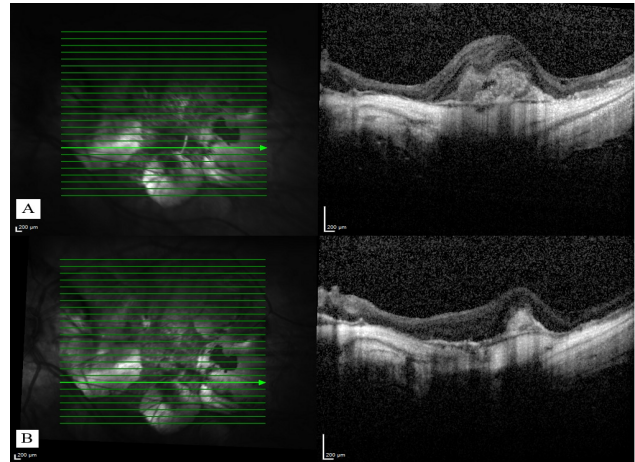
Fundus Otofloresans (FOF)

FOF, RPE'de bulunan lipofuksinin iyi bir şekilde görüntülenmesini sağlar. Koryoretinal atrofının çok iyi bir şekilde görüntülenmesini sağlarken yeni başlayan mMNV'yi teşhis etmek için pek faydalı değildir. Miyopik MNV, FOF'da genellikle hiperotofloresan sınır içinde hipootofloresan noktalar şeklinde izlenir. Sawa ve ark.²⁸ tarafından mMNV'li gözlerde hastalığının başlangıç süreleri ve ortalama görme keskinliği ile ilişkili olan 4 farklı fundus otofloresans modeli de tanımlanmıştır. Fundus otofloresans bulguları mMNV'nin anti-VEGF ile tedavisinden sonraki görsel prognozla ilişkilidir. Parodi ve ark.²⁹ başlangıçta hiperotofloresansı olan gözlerde, düzensiz otofloresansı olan gözlerle kıyasla intravitreal ranibizumab tedavisinden sonra daha fazla görme keskinliği kazanımı ve daha az atrofik değişiklik olduğunu bildirmiştir.

Optik Koherens Tomografi

Non-invaziv ve tekrarlanabilir olması, hızlıca uygulanabilmesi nedeniyle mMNV'nin tanısı ve tedaviye yanıtının izlenmesi için rutin olarak kullanılmaktadır. OKT, mMNV'nin tanısı dışında miyopik traksiyonel makülopati, epiretinal membran gibi eşlik edebilecek patolojileri tanımlamak için de faydalıdır. Ayrıca koroid ve skleranın yapısı SS-OKT ve Enhanced Depth Imaging (EDI) teknolojisi ile ayrıntılı olarak incelenebilir.

Aktif MNV OKT'de intraretinal ve/veya subretinal sıvının eşlik ettiği retinal kalınlaşma ile beraber RPE üzerinde yerleşen bulanık kenarlı kubbe şekilli hiperreflektif odak olarak izlenir. Miyopide sıklıkla tip 2 membran görülür. Subretinal sıvı çoğunlukla minimaldir (Şekil 1). mMNV'nin OKT bulgularının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada tüm gözlerde BM ve fotoreseptör elipsoid bandının olmadığı, gözlerin %88'inde mMNV'nin aşırı yansıtıcı olduğu, gözlerin %88'inde eksternal limitan membran olmadığı ve %83 gözde retina kalınlaşması görüldüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre mMNV'nin diğer MNV'lerden temel farkı intraretinal sıvı varlığının daha düşük olmasıdır.³⁰ Tedavi edilen veya inaktif lezyonlarda MNV'nin sınırı giderek daha belirgin hale gelir, intraretinal sıvı geriler ve lezyon enkapsüle bir görünüm alır. Miyopik MNV'nin skar aşamasında OKT'de hiperreflektif lezyonda atenüasyon ile beraber skara bağlı gölgelenme görülür. Bu aşamada sıklıkla Fuch's lekesine neden olan RPE migrasyonu da görülür. Atrofik aşamada neovasküler lezyon düzleşir ve bu alanın çevresinde artmış koroidal reflektivite ile koryoretinal atrofi ortaya çıkar.



Şekil 1. Optik koherens tomografide aktif miyopik maküler neovaskülarizasyonun bulanık kenarlara sahip görünümü (A) ve lezyonun anti-VEGF tedavi sonrasında hiperreflektif ve iyi çevrelenmiş görünümü (B).

Miyopik olgularda OKT kullanımının çeşitli sınırlamaları da vardır. İleri aksiyel uzama ve stafilom varlığı, segmentasyon hatası nedeniyle zayıf görüntü çözünürlüğüne ve merkezi maküla kalınlığı ölçümü gibi niceliksel verilerin değişken doğruluğuna neden olabilir.

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

OKTA, retina ve koroidin mikrovasküler yapısını değerlendirmemize olanak tanıyan nispeten yeni, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. OKTA'da MNV geniş, hiperintens bir vasküler ağ olarak görünür. Neovasküler kompleks, OKTA'nın avasküler dış retina slabında görülür. Çoğu yazar mMNV'yi, merkezi kapillerlere sahip ve iyi tanımlanmış bir merkeze sahip olmayan düzensiz lezyonlar olması nedeniyle belirli bir paternde sınıflayamamıştır. Bruyere ise miyopik MNV'yi iyi organize olmuş birbirine geçen bir desen (matür membran) ve küçük-irregüler vasküler loop (immatür membran) olmak üzere 2 alt grupta sınıflamıştır.³¹ Bir çalışmada OKTA'nın tanı aşamasında vakaların %90'ında ve tedavi izleme sırasında ise vakaların %75'inde neovasküler ağı açıkça gösterdiği ve bazı hastalar için FFA'ya alternatif olarak düşünülebileceği bildirilmiştir.³² OKTA'da mMNV'nin medusa veya deniz yelpazesi şeklinde görülmesi, ince vasküler dallanmalar, loop ve anastomozlar içermesi aktivite bulgusu olarak değerlendirilmiş; neovasküler membran etrafındaki koyu halonun ise yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun aksine aktif mMNV'nin teşhisinde düşük özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.³³ Miyopik gözlerde derin stafilom varlığı ve ileri aksiyel uzama, OKT'de olduğu gibi OKTA'nın kullanımını kısıtlamaktadır. Eşlik eden miyopik makülopati ve geniş koryoretinal atrofi zayıf fiksasyona neden olmaktadır. Hareket ve projeksiyon artefaktları, segmentasyon hataları görüntülerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenlerle MNV'nin tespiti ve aktivitesinin belirlenmesinde daha yüksek doğruluk sağlamak için OKTA'nın, OKT, en face görüntü ve FFA ile birlikte kullanılması önerilmektedir. OKTA, FFA veya İSYA'nın yerini tam olarak alamasa da, bu tekniklerin rutin kullanımını azaltmıştır.

Miyopik MNV'nin aktivite işaretleri şunlardır:

- Yeni veya Persistan Görme Azalması
- FFA' da sızıntı görülmesi
- OKT'de RPE üzerinde kubbe şeklinde, hiperreflektif yükselme, minimal subretinal hiperreflektif eksüdasyon ve lezyonun sınırında bulanıklık olması
- OKTA'da kan akımı olan yeni damar görülmesi³⁴

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken temel hastalıklar şunlardır:

- Lake çatlağına sekonder maküler hemoraji
- Punktat iç koroidopati
- Multifokal koroidit panüveit
- İdiyopatik MNV
- Neovasküler YBMD
- Patolojik miyopi ie ilişkili diğer durumlar (kubbe şekilli maküla ile ilişkili seröz retina dekolmanı, stafilom sınırında kronik santral seröz koryoretinopati, miyopik traksiyonel makülopati).

Lake çatlağına sekonder basit maküler hemorajiler, ayırıcı tanıda ilk aklımıza gelmesi gereken antitedir. Çoğu hastada bu hemorajiler spontan abzorbe olur ve görme artar, prognoz iyidir. Ancak kalın hemorajilerde görme düşük kalabilir. Hemoraji ile beraber lake çatlağının görülmesi tek başına ayırıcı tanıda yeterli değildir. Çünkü lake çatlağı olan gözlerin %13'ünde MNV geliştiği hatta mMNV'nin gelişimi için lake çatlaklarının gerekli olduğu bildirilmiştir.³⁵ Lake çatlakları ile ilişkili basit hemoraji ve MNV'nin klinik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada basit hemorajilerin daha gençlerde görüldüğü ve doğrusal şekilli lake çatlakları ile ilişkili olduğu; MNV'nin ise şiddetli koryoretinal atrofisi olan yaşlı kişilerde yaygın olduğu gösterilmiştir.³⁶ Basit maküler hemorajileri mMNV'den ayırmada FFA değerlidir. Basit hemorajilerde yalnızca hemorajiye bağlı floresans blokajı izlenirken MNV'de bloke edilmiş floresans içerisinde hiperfloresans izlenir (Şekil 2). Ancak çok düşük aktiviteli mMNV'lerde hiperfloresans görülemeyebileceğinden OKT ile de değerlendirilmelidir. Ayrıca basit kanamada OKTA'da vasküler akımı olan herhangi bir damar ağı izlenmez.



Şekil 2. Lake çatlakları ve subretinal hemorajisi olan 14 yaşında patolojik miyop hastanın görüntülemesi. Fundus fotoğrafında, makula bölgesinde subretinal kanama ile birlikte lake çatlakları (A) Floresein anjiyografide lake çatlaklarına bağlı pencere defekti, subretinal hemorajiye bağlı blokaj ve sızıntının olmadığı izlenmekte (B,C). OCT taramasında subretinal hiperreflektivite izlenmekte (D).

Multifokal koroidit panüveit ve punktat iç koroidopati, sekonder MNV oluşumun neden olduğundan mMNV ayırıcı tanısında yer alır. İdiyopatik MNV genellikle genç hastalarda görülür ve PM'nin karakteristik fundus bulguları izlenmez, tanısı diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulur. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu MNV'nin en sık nedenidir. Neovasküler YBMD'de membran daha sık olarak RPE altındadır (Tip 1 MNV) ve pigment epitel dekolmanı (PED) sıktır. Bunun aksine, miyopideki lezyonlar hemen hemen her zaman tip 2 membrandır ve PED genellikle görülmez.

Tedavi

Miyopik MNV'de skar gelişimi ve membran etrafında gelişen progresif koryoretinal atrofi nedeniyle görme prognozu sınırlıdır. Miyopik MNV'de anti-VEGF tedavinin gündeme gelmesinden önce termal lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi (FDT), kortikosteroid tedavisi ve cerrahi yaklaşımlar (MNV'nin çıkarılması, sınırlı maküler translokasyon, 360 derece periferik retinektomi ile birlikte maküler translokasyon) başta olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri önerilmiştir. Bu tedavi yöntemlerinin başarı oranları değişkendir. Geçmişte RPE'ye zarar vermeden neovasküler kompleksin çıkarılmasının, görmeyi koruyacağı düşünüldükten mMNV rezeke edilmekteydi. Bir diğer cerrahi prosedür olan maküler translokasyonda ise fovea daha sağlıklı bir RPE-BM-koryokapillaris kompleksi olan başka bir alana kaydırılmaktaydı. Ancak skar gelişimi, santral skotom, membranın rekürrensi, cerrahi öğrenme eğrisinin yüksek olması ve cerrahi prosedürün invaziv olması gibi birçok nedenden bu cerrahi prosedürler günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

Lazer Fotokoagülasyon

Geçmişte ektrafoveal mMNV tedavisinde başlangıçta faydalı olarak görülse de 5 yıla yakın takiplerde özellikle lazer alanları kenarlarında belirgin olmak üzere artmış mMNV rekürrensi ile karşılaşmıştır. Lazer sonrası RPE ve BM'de oluşan parçalanmanın mMNV gelişimini uyurabileceği düşünülmektedir. Hatta lazer fotokoagülasyon sonrası yeni lake çatlakları olduğu bildirilmiştir. Ayrıca lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası gelişen skar, hızlı şekilde foveayı kapsayacak kadar büyük boyutlara ulaşarak önemli derecede görme kaybına yol açabilir. Ektrafoveal lezyonlar gibi iyi tanımlanmış bazı durumlar dışında, lazer fotokoagülasyon büyük ölçüde terk edilmiştir.^{3,37}

Fotodinamik Tedavi (FDT)

Verteporfin Fotodinamik Tedavi (VIP) Çalışma Grubu sonuçlarına dayanarak FDT, mMNV tedavisi için onaylanan ilk tedavi olmuştur. FDT, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) 12. ayda FDT grubunda %72 plasebo grubunda %44'ünde stabil olduğu görüldü ancak 24. ayda EİDGK stabilizasyonunda gruplar arasında fark yoktu.³⁸ FDT sonrası görsel prognoz genç yaşlarda ve jukstafoveal yerleşimli lezyonlarda daha iyidir. FDT mMNV tedavisinde ilk kullanılmaya başlandığında, o dönemde mevcut olan diğer tedavilerden çok daha etkili olması nedeniyle önemli bir ilerleme olarak kabul edildi. Ancak YBMD'ye sekonder MNV tedavisinde kullanılan ve FDT'den daha iyi görsel sonuçlar elde eden anti-VEGF tedavisinin ortaya çıkışı, FDT'yi mMNV için ikinci basamak tedavi olarak kullanmaya yöneltmiştir. FDT anti-VEGF tedavisi mevcut olmadığında ya da kontrendike olduğunda uygulanabilir.

Anti-VEGF Tedavi

Bir anjiyogenik faktör olan VEGF'nin, MNV'nin patogenezinde rol oynadığı ve mMNV lezyonları ile artan VEGF seviyesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda, çeşitli çalışmalar PM'ye sekonder MNV'nin tedavisinde anti-VEGF tedavisinin ümit verici etkinliğini ortaya koymuş ve bu ajanların subfoveal ve jukstafoveal mMNV'de birinci basamak tedavi olarak kullanımını desteklemiştir. Literatürde Anti-VEGF moleküllerin 1+PRN ve 3+PRN rejimlerini kıyaslayan pek çok çalışma mevcut olup EİDGK artışı, yeniden tedavi ihtiyacı ve hastalık aktivitesinin her iki rejimde de benzer olduğu bildirilmiştir.

Ranibizumab

Ranibizumab, tüm VEGF-A izoformlarına spesifik olarak bağlanan hümanize monoklonal anti-VEGF antikorunun bir Fab fragmanıdır. Miyopik MNV tedavisinde şu anda onaylı anti-VEGF ajanlarından biridir. Pek çok çalışma ile 0,5 mg ranibizumabın tek bir enjeksiyon ve ardından gerektiğinde yeniden enjeksiyon şeklinde tedavi rejimi belirlendi (1+PRN). 0,5 mg ranibizumabın 3 yükleme enjeksiyonundan (3+PRN) oluşan alternatif bir protokolün sonuçlarının 1+PRN rejimiyle benzer olduğu bulundu.^{39,40}

Miyopik MNV'de kullanımı, faz II (REPAIR) ve faz III (RADIANCE) çalışmalarından elde edilen verilerle desteklenmektedir. Tedavi naif 65 mMNV hastasının dahil edildiği prospektif çok merkezli bir çalışma olan REPAIR

çalışmasında, EİDGK'nin olguların %86'sında iyileşme gösterdiği ve gözlerin %36,9'unda ortalama ≥ 15 harflik artış olduğu görüldü. 12 aylık takip süresince ortalama 3 enjeksiyon uygulandı ve tekrar tedavi süresi ortalama 2 aydı.⁴¹ Ancak REPAIR çalışması tedavi görmemiş mMNV'de birincil ranibizumab tedavisinin kullanımını destekleyen büyük prospektif çalışma olsa da kontrol grubu yoktu. RADIANCE çalışması, ranibizumabın mMNV'deki etkinliğini, mMNV için 2 farklı ranibizumab doz rejiminin etkinliğini ve güvenliğini FDT ile karşılaştıran Faz III, randomize, çift maskeli, çok merkezli bir araştırmadır. 12 aylık takip süresince ranibizumab tedavisi uygulanan her iki grupta da ilk 3 ayda FDT'ye kıyasla daha fazla EİDGK artışı sağlandı. Çalışma süresi boyunca bireyselleştirilmiş ranibizumab tedavi rejiminin EİDGK'ni sürdürmede ve artırmada etkili olduğu gösterildi. 12 aylık takip süresince ortalama enjeksiyon sayısı 2 idi. Tedavi hastalar tarafından iyi tolere edildi.¹⁰ Giorno ve ark.⁴² ranibizumabın 6 aylık takiplerde mMNV'de vasküler yapılar üzerine etkisini değerlendirdiği bir çalışmada vasküler anastomozları, loopları, küçük kapiller dallanmaları ve besleyici damarları azaltarak mMNV alanında önemli bir azalma ve görme keskinliğinde önemli bir iyileşme olduğunu gösterdi. Özellikle besleyici damarın kapanmasının iyi prognoz ile ilişkisini vurguladı.⁴² Çeşitli çalışmalarda EİDGK'de artış sağlaması ve mMNV alanı üzerinde etkisi gösterilmiş bir intravitreal ajan olarak kullanımı sürmektedir.

Aflibersept

Aflibersept, tüm VEGF-A ve VEGF-B izoformlarına bağlanabilen bunun yanı sıra PlGF-1 ve PlGF-2'yi de bağlayabilen monoklonal Anti-VEGF moleküldür. Moleküler olarak IgG1 Fc fragmanı yapısında füzyon proteindir. Aflibersept'in mMNV'de etkinliği Faz III (MYRROR) çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışma, 122 hastanın mMNV'li gözünde (1+PRN rejiminde) intravitreal Aflibersept (2 mg) ve kontrol grubu olarak çok merkezli, randomize, çift kör çalışma olarak sürdürüldü. Başlangıçtan 24. Haftaya kadar EİDGK' de ortalama değişim takip edildi. 24. haftada intravitreal aflibersept grubu ortalama 12,1 harf kazanırken ve kontrol grubundaki hastalar ortalama 2 harf kaybetmişti. Aflibersept grubuna ilk 8 haftada 2 enjeksiyon uygulandı. Sonrasında kontrol grubundaki hastalara zorunlu olarak intravitreal aflibersept (PRN) başlandı. 48. haftaya gelindiğinde intravitreal aflibersept ve kontrol/intravitreal aflibersept gruplarındaki hastaların sırasıyla 13,5 ve 3,9 harf kazandığı gösterilerek Aflibersept'in mMNV tedavisindeki etkinliği gösterildi.¹¹ Daha sonra mMNV'deki etkinliği gösterilmiş olan Aflibersept ve Ranibizumab'ın

karşılaştırmalı çalışmaları yapılmıştır. Her iki monoklonal antikorun PRN rejim ile 97 mMNV'li gözde uygulandığı bir başka çalışmada 24 ay sonunda EİDGK 'deki artış ve santral retinal kalınlıkta azalma yönünden iki ilaç arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı gösterilmiştir. Her iki grupta ortalama enjeksiyon sayılarında da anlamlı fark saptanmamıştır.⁴³

Bevasizumab

Bevasizumab, VEGF-A'yı inhibe eden rekombinant hümanize IgG1 antikorudur. Bevasizumabın mMNV'de kullanımının plaseboya ve FDT'ye göre üstün olduğunun bildirilmesinin ardından pek çok çalışma ile intravitreal 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonunun herhangi bir sistemik veya oküler yan etki olmaksızın EİDGK'yi artırdığı rapor edilmiştir.^{44,45} Ranibizumab (0,5 mg) ile bevasizumabın (1.25 mg) karşılaştırıldığı 203 mMNV'li gözde yapılan retrospektif bir çalışmada 24 ay sonundaki EİDGK'de her iki grupta ortalama 9 harflik artış sağlandığı, her iki grupta da mMNV aktivitesi, yeniden tedavi ihtiyacının benzer olduğu raporlanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada bevasizumab'ın ranibizumab kadar etkinlik ve güvenilirlik profiline sahip olduğu da belirtilmiştir.⁴⁶

Kombinasyon Tedavileri

Miyopik MNV'li 142 gözde tek başına FDT veya anti-VEGF tedavisi (intravitreal ranibizumab 0,5 mg veya intravitreal bevacizumab 1,25 mg) ve kombinasyon tedavisi şeklinde 3 grubun karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada anti-VEGF monoterapisinin, hem FDT monoterapisinden hem de kombinasyondan tedavisinden daha üstün olduğu gösterildi. Anti-VEGF monoterapi grubunda hastaların %39,7'si başlangıca göre 15 harf iyileşme gösterirken, FDT grubunda bu oran %17,7 ve kombinasyon grubunda %21,4 idi.⁴⁷ Benzer şekilde, retrospektif bir vaka serisinde, FDT ile kombine intravitreal bevacizumab 1,25 mg tedavisinin, fonksiyonel sonuç veya enjeksiyon sıklığı açısından intravitreal bevacizumab 1,25 mg monoterapisine göre belirgin bir faydası olmadığı görüldü.⁴⁸

İzlem ve Prognoz

PM'ye sekonder gelişen atrofik miyopik makulopati ve mMNV'nin tanı ve takibi, görme kaybının engellenmesi ve erken dönemde planlanacak klinik tedavi yaklaşımlarıyla görme keskinliğinin artırılabilmesi nedeniyle önemlidir. Hastalar PM nedeniyle ilk başvuru anında da düşük

görme düzeylerine sahip olabilmekte, bu durum takiplerde mMNV aktivitesine bağlı görme kaybının hasta tarafından fark edilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle klinikte fundus muayenesi ve OKT başta olmak üzere multimodal görüntüleme yöntemlerinin hasta takibindeki önemi artmaktadır. Özellikle MNV aktivitesinin gösterilmesinde, sistemik faktörler (gebelik, renal fonksiyonlarda bozukluk, ilaç allerjisi vb.) nedeniyle intravenöz floresein verilemeyecek hastalarda OKTA alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır.

Yapılmış birçok klinik çalışmada aktif mMNV'li gözlerde görme keskinliği henüz düşmeden erken dönemde başlayan intravitreal anti-VEGF'in prognoz üzerinde önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir. Yakın dönemde yapılmış bir klinik çalışmada immatür membran yapısının ve MNV'nin daha küçük alanda lokalize olması daha iyi nihai görme keskinliği ve daha az intravitreal enjeksiyon gereksinimi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada subretinal fibrozis gelişimi için; subfoveal mMNV paterni, tedaviye rağmen devam eden subretinal sıvı varlığı, neovasküler membran alanı ve genç yaş hasta grubu risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Subretinal fibrozisin nihai görme keskinliği ve tedaviye verilen yanıt üzerinde kötü prognostik etkisi olduğu raporlanmıştır. 12 aylık takipte subretinal hiperreflektif eksudasyon, subretinal sıvı ve intraretinal kistler üzerinde Anti-VEGF tedavi oldukça etkili olmuştur.⁴⁹ Ancak anti-VEGF tedavi alan hastaların yaklaşık %40'ında subretinal fibrozis ortaya çıktığı da bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda VEGF genindeki rs2010963'teki tek nükleotid polimorfizminin ve Ranibizumab ile tedavi edilen olgularda otofloresan görüntülemeye yama paterninden ziyade korunmuş hiperotofloresan patern, görsel fonksiyonlardaki düzelmenin önemli bir belirteci olarak kabul edilmektedir.^{29,50}

Ayrıca 68 gözün incelendiği retrospektif, ortalama 28 aylık takip süreli ve ortalama 5 intravitreal anti-VEGF enjeksiyonun (1+PRN) yapıldığı bir çalışmada başlangıçta %27,9 oranında görülen BM defekti prevalansının çalışma sonunda %36,8'e yükseldiği gözlenmiştir. BM defektinin varlığı anti-VEGF tedaviye düşük yanıt ve daha kötü nihai görme düzeyi ile ilişkilendirilmiştir.⁵¹ Birçok klinik çalışmada perforan skleral damarlar ile neovasküler membran yapılarının prognoz açısından yakın ilişkide olduğu bildirilmiştir. Yao ve ark.⁵² en az 12 aylık takip süresine sahip, anti-VEGF tedavisi alan (1+PRN rejiminde) 272 hasta grubunda yaptığı çalışmada mMNV komşuluğunda perforan skleral ven bulunan olguların anti-VEGF tedavisine daha az yanıt verdiğini bildirmiştir. 103 göz üzerinde yapılan bir başka çalışmada, nüks oranının; başlangıçta daha geniş mMNV alanı varlığında daha yüksek olduğu

ortaya konuldu.⁵³ Bahsedilen prognostik faktörler ve mMNV tedavisine yönelik birçok çalışma göz önüne alındığında ilk enjeksiyon sonrası ilk 3 ay aylık takip ve gerektiğinde tedavi (intravitreal anti-VEGF enjeksiyon) uygun yaklaşım olacaktır.

İlk klinik başvuruda akut veya ilerleyici görme azalması, metamorfopsi, fundus muayenesinde mMNV odağı veya çevresinde hemoraji varlığı neovasküler membranın aktivitesine yönelik güçlü işaretlerdir. OKT'de intraretinal veya subretinal sıvı varlığı, subretinal hiperreflektif eksudasyon görülmesi; FFA'da floresein sızıntısı; OKTA da yeni damar oluşumları mMNV'nin aktif olduğunu ve tedavi verilmesi gerektiğini gösteren bulgulardır. Her kontrolde hastanın EİDGK, fundus muayenesi yapılmalı, metamorfopsi varlığı ve düzeyi değerlendirilmelidir. Sonrasında noninvaziv görüntüleme yöntemleri (OKT, OKTA, FOF) ile mMNV aktivitesinden şüphelenilmesi halinde ise FFA istenilmelidir.

Tedavisiz hastalarda, aktif neovasküler membran yapısı makulada subretinal fibrozis, koryoretinal atrofi oluşturarak progresif ve geri dönüşsüz görme kaybına yol açabilir. Bu nedenle tedavilerle inaktifleşen mMNV'li hastaların ilk yıl 3 aydan daha kısa süreli periyodlarla takip edilmesi fayda sağlayacaktır. Takiplerde hastalar normal popülasyona göre daha yüksek risk altında oldukları için miyopik traksiyon makülopatisi, maküler hole, retinal yırtık açısından da dikkatli muayene edilmelidir. İlk yıldan sonra hasta bilgilendirilerek hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilmiş takip aralıkları oluşturulabilir.

Takiplerde görme keskinliğinde Snellen eşeline göre en az 1 sıra azalma, metamorfopsiye artış, fundus muayenesinde mMNV odağında hemoraji izlenmesi, OKT'de intraretinal ve/veya subretinal sıvı varlığı, FFA'da neovasküler membrandan sızıntı görülmesi reaktivasyon yönünden anlamlıdır. Nüksüz geçen 1 yılın ardından hasta makula atrofisi riski altındadır; FOF görüntülemeyi rutin takiplerde değerlendirmek faydalı olacaktır.³⁴

Sonuç

PM, koryoretinal atrofi, lake çatlağı oluşumu, miyopik makülopati, posterior stafilom, maküler neovaskülarizasyon (MNV) gibi görmeyi tehdit eden çeşitli patolojik yapısal değişiklikler için önemli bir risk faktörüdür. Elli yaş ve altındaki bireylerde MNV'nin en yaygın nedenidir.

Miyopik MNV merkezi görmeye ani başlangıçlı ilerleyici azalmaya neden olan PM'nin ciddi bir komplikasyonudur. mMNV gelişimi için lake çatlağı ve yama koryoretinal atrofi varlığı risk faktörüdür. Tipik olarak foveal yerleşimli ve Tip 2

MNV yapısındadır. Rutinde kullanılan görüntüleme yöntemi OKT iken tanıda altın standart FFA'dır. Yeni veya persistan görme azalması, FFA' da sızıntı görülmesi, OKT'de RPE üzerinde kubbe şeklinde hiperreflektif yükselme, minimal subretinal hiperreflektif eksüdasyon ve lezyonun sınırında bulanıklık olması, OKTA'da kan akımı olan yeni damar görülmesi neovasküler membranın aktivasyonunu gösterir. İlk kullanılan tedavi yöntemi FDT olsa da günümüzde anti-VEGF tedavilerin üstünlüğü ispatlanmıştır ve ilk tercih tedavilerdir. Şuan dünyada Aflibersept ve Ranibizumab onaylı olarak kullanılmaktadır.

Anti-VEGF tedaviler her ne kadar etkinliği gösterilse de tedavi alan hastalarda dahi subretinal fibrozis yüksek oranda görülmektedir. Bu durum PM hastalarında mMNV gelişmeden önce progresyonu ve komplikasyonunu engelleyecek primer koruma yaklaşımlarının önemini ortaya koymaktadır. Yine yapılan çalışmalarda mMNV gelişimi riskini artırdığı gösterilen BM defektlerinin gelişmesini engelleyecek tedavi yaklaşımları, hastayı mMNV geliştikten sonra yıllar süren takipler ve çok sayıda intravitreal enjeksiyondan koruyacaktır. Bu nedenle PM progresyonunu durdurmaya yönelik çalışmalar ve tedavi yöntemleri oldukça kıymetlidir.

Açıklama

Bu makale ile bağlantılı olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-1042.
- Wang XQ, Zeng LZ, Chen M, Liu LQ. A meta-analysis of alterations in the retina and choroid in high myopia assessed by optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Res*. 2021;64(6):928-937.
- Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, García-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res*. 2019;69:80-115.
- Zaben A, Zapata MA, Garcia-Arumi J. Retinal sensitivity and choroidal thickness in high myopia. *Retina*. 2015;35(3): 398-406.
- Pang CE, Sarraf D, Freund KB. Extreme choroidal thinning in high myopia. *Retina*. 2015;35(3):407-415.
- Wang Y, Chen S, Lin J, et al. Vascular changes of the choroid and their correlations with visual acuity in pathological myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(12):20.
- Arrigo A, Aragona E, Bianco L, et al. The clinical role of the choroidal assessment in high myopia: characteristics and association with neovascular and atrophic complications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(12):16.
- Amoroso F, Miere A, Matri KE, et al. Focal choroidal thickness hemodynamics as a sign of macular neovascularization activity in pathologic myopia. *Retina*. 2022;42(12):2321-2325.
- Sayanagi K, Ikuno Y, Uematsu S, Nishida K. Features of the choriocapillaris in myopic maculopathy identified by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(11):1524-1529.
- Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-692.
- Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: the MYRROR study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1220-1227.
- Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):9-25.e12.
- Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(5): 570-573.
- Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(3):289-296.
- Zhang XJ, Chen XN, Tang FY, et al. Pathogenesis of myopic choroidal neovascularization: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(6):1011-1026.
- Wakabayashi T, Ikuno Y. Choroidal filling delay in choroidal neovascularisation due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):611-615.
- Xie S, Fang Y, Du R, et al. Role of dilated subfoveal choroidal veins in eyes with myopic macular neovascularization. *Retina*. 2021;41(5):1063-1070.
- Crincoli E, Ferrara S, Miere A, et al. Correlation between AI-measured lacquer cracks extension and development of myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. 2023; 37(14):2963-2968.
- Jonas SB, Panda-Jonas S, Jonas JB, Jonas RA. Histology of neovascular myopic macular degeneration. *Sci Rep*. 2021; 11(1):21908.
- Du R, Xie S, Lu H, et al. Hospital-based study of risk factors associated with development of myopic macular neovascularization in highly myopic eyes. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):293-300.
- Long Q, Ye J, Li Y, Wang S, Jiang Y. C-reactive protein and complement components in patients with pathological myopia. *Optom Vis Sci*. 2013;90(5):501-506.
- Yamamoto Y, Miyazaki D, Sasaki S, et al. Associations of inflammatory cytokines with choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Retina*. 2015;35(2):344-350.
- Yu H, Zhong Z, Zhao Y, et al. Insights into myopic choroidal neovascularization based on quantitative proteomics analysis of the aqueous humor. *BMC Genomics*. 2023;24(1):767.
- Tokoro T. Atlas of Posterior Fundus Changes in Pathologic Myopia. Tokyo, Japan: Springer; 1998.
- Garcia-Layana A, Salinas-Alaman A, Maldonado MJ, Sainz-Gomez C, Fernandez- Hortelano A. Optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(5):555-558.
- Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1297-1305.
- Leveziel N, Caillaux V, Bastuji-Garin S, Zmuda M, Souied EH. Angiographic and optical coherence tomography characteristics of recent myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(5):913-919.

28. Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, et al. Abnormal fundus autofluorescence patterns in myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(9):1236-1240.
29. Parodi MB, Iacono P, Sacconi R, Iuliano L, Bandello F. Fundus autofluorescence changes after ranibizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(2):322-327.
30. Milani P, Pece A, Pierro L, Bergamini F. Imaging of naive myopic choroidal neovascularization by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2014; 232(1):28-36.
31. Bruyere E, Miere A, Cohen SY, et al. Neovascularization secondary to high myopia imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2017;37(11):2095-2101.
32. Iacono P, Giorno P, Varano M, Parravano M. Structural and optical coherence tomography angiography in myopic choroidal neovascularization: Agreement with conventional fluorescein angiography. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(1):149-157.
33. Li S, Sun L, Zhao X, et al. Assessing the activity of myopic choroidal neovascularization: comparison between optical coherence tomography angiography and dye angiography. *Retina.* 2020;40(9):1757-1764.
34. Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Cheung CMG. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2018;63:92-106.
35. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology.* 2010;117(8):1595-1611.
36. Ren P, Lu L, Tang X, et al. Clinical features of simple hemorrhage and myopic choroidal neovascularization associated with lacquer cracks in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(12):2661-2669.
37. Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol.* 1997;7:307-316.
38. Verteporfin in PhotodynamicTherapy (VIP) Group Study. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology.* 2001;108(5):841-852.
39. Wu TT, Kung YH. The 12-month outcome of three consecutive monthly intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28:129-133.
40. Kung YH, Wu TT, Huang YH. One-year outcome of two different initial dosing regimens of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:e615-e620.
41. Tufail A, Narendran N, Patel PJ, et al. Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the Repair study. *Ophthalmology.* 2013;120(9):1944-1945.
42. Giorno P, Iacono P, Scarinci F, Di Renzo A, Varano M, Parravano M. Microvasculature changes of myopic choroidal neovascularization and the predictive value of feeder vessel disappearance after ranibizumab treatment revealed using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmologica.* 2020;243(4):263-270.
43. Korol A, Kustryn T, Zadorozhnyy O, Pasyechnikova N, Kozak I. Comparison of efficacy of intravitreal ranibizumab and aflibercept in eyes with myopic choroidal neovascularization: 24-month follow-up. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2020;36(2):122-125.
44. Chan WM, Lai TYY, Liu DTL, Lam DSC. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(2):150-154.
45. Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, Gabrieli CB. Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(1):84-93.e1.
46. Gabrielle PH, Nguyen V, Creuzot-Garcher C, et al. Vascular endothelial growth factor inhibitors for predominantly Caucasian myopic choroidal neovascularization: 2-year treatment outcomes in clinical practice: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(1): e288-e296.
47. Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina.* 2010;30(3):418-424.
48. Voykov B, Gelissen F, Inhoffen W, Voelker M, Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Is there a decline of the treatment efficacy after 2 years?. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(4):543-550.
49. Castellino N, Battaglia Parodi M, Russo A, et al. Morphological parameters of myopic choroidal neovascularization as predictive factors of anti-VEGF treatment response. *Sci Rep.* 2022;12(1):10435.
50. Miyake M, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, et al. Vascular endothelial growth factor gene and the response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for choroidal neovascularization in high myopia. *Ophthalmology.* 2014;121(1):225-233.
51. Coelho J, Ferreira A, Abreu AC, et al. Choroidal neovascularization secondary to pathological myopia-macular Bruch membrane defects as prognostic factor to anti-VEGF treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(9):2679-2686.
52. Yao W, Xu J, She X, et al. Perforating scleral vessels adjacent to myopic choroidal neovascularization achieved a poor outcome after intravitreal anti-VEGF therapy. *Front Med.* 2022;9:1065397.
53. Yang HS, Kim JG, Kim JT, Joe SG. Prognostic factors of eyes with naive subfoveal myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1201-1210.



Doç. Dr. Semra Koca

2009 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Göz Hastalıkları ihtisasını 2009-2015 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladı. 2015-2020 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Denizli Devlet Hastanesi'nde çalıştı. 2020-2021 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde doktor öğretim üyesi olarak çalıştı. 2023 yılında doçent oldu. 2021 yılından itibaren Kayseri Şehir Hastanesi'nde başasistan olarak görev yapmaktadır.