



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY: DIAGNOSIS TERKINI DI ERA PENCITRAAN MULTIMODALITAS

Fredy Ciputra^{1*}

¹ Bagian Ilmu Kesehatan Mata
RSUD Wangaya

*Korespondensi:
fredyciputra@gmail.com

Abstrak

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) adalah penyebab disabilitas visual yang besar pada sebagian besar populasi Asia yang diakibatkan oleh makulopati eksudatif. PCV merupakan penyakit yang kurang terdiagnosis ataupun sering salah terdiagnosis mengingat penegakkan diagnosisnya sangat bergantung pada pencitraan. Modalitas yang dapat digunakan untuk PCV adalah foto fundus, fluorescein angiography (FA), indocyanine green angiography (ICGA), ocular coherence tomography (OCT), en face OCT, ocular coherence tomography angiography (OCTA), dan bahkan kecerdasan buatan. ICGA yang invasif, ketersediaannya yang terbatas, dan relatif mahal belum bisa digantikan sebagai metode diagnostik baku emas bagi PCV. Klinisi dapat menggunakan berbagai modalitas pemeriksaan penunjang yang lain untuk membantu dalam diagnosis PCV mengingat keterbatasan dari ICGA dengan berdasarkan pada beragam penelitian yang telah dilakukan. Berbagai modalitas diagnostik baik yang telah tersedia maupun yang baru dapat dipertimbangkan untuk digunakan dan dikombinasikan agar semakin meningkatkan akurasi diagnostik yang non invasif. Klinisi juga harus terus meningkatkan keahlian dan pengetahuannya ditengah perkembangan teknologi diagnostik di era pencitraan multi modalitas.

Kata Kunci: diagnosis, polypoidal choroidal vasculopathy, pencitraan, fluorescein angiography, indocyanine green angiography, ocular coherence tomography, ocular coherence tomography angiography

PENDAHULUAN

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) adalah vaskulopati koroid yang abnormal dengan karakteristik adanya terminal jingga kemerahan, aneurisma bulat dengan struktur seperti polip, dan dilatasi pembuluh darah koroid dalam yang bercabang yang sering dikaitkan dengan pelepasan epitel berpigmen (pigmented epithelial detachment atau PED) yang serosanguinus.¹ Awalnya PCV diduga sebagai kondisi langka yang terutama ditemukan pada perempuan negro usia pertengahan. Namun, saat ini, PCV ditemukan pada segala etnis.² PCV adalah penyebab disabilitas visual yang besar pada sebagian besar populasi Asia yang diakibatkan oleh makulopati eksudatif.¹

PCV nampaknya lebih umum pada etnis

berpigmen, yaitu etnis Asia dan Afrika-Amerika dibandingkan dengan Kaukasia.^{1,2} Minim penelitian yang menunjukkan prevalensi PCV pada tingkat populasi umum. Beijing Eye Study yang melakukan penelitian pada 3468 orang melaporkan bahwa prevalensi PCV pada populasi umum adalah 0,5%.³ Studi Hisayama yang dilakukan oleh Fujiwara dkk yang melibatkan 2663 orang jepang menunjukkan bahwa prevalensi PCV adalah 0,4%.⁴ Prevalensi PCV diantara pasien yang terdiagnosa dengan nAMD (neovascular age related macular degeneration) setinggi 54,7% pada populasi Jepang⁵, 49,7% pada populasi India⁶, 49% pada populasi Taiwan⁷, 24,6% pada populasi Korea⁸, 24,5% pada populasi Tiongkok⁹, 9,1% pada populasi Kaukasia¹⁰, dan 8,2% pada orang Yunani¹¹.

Rendahnya prevalensi PCV pada populasi



barat diakibatkan oleh kurangnya penggunaan ICGA sebagai modalitas investigasi rutin pada berbagai tempat menyebabkan PCV awalnya terdiagnosis sebagai nAMD.¹² Misdiagnosis PCV sebagai AMD berisiko untuk terjadinya penganan yang tidak adekuat dan hasil klinis yang tidak memuaskan. Di Kanada kurang terdiagnosis nya PCV diperkirakan akibat kurangnya penggunaan ICGA yang bisa diakibatkan oleh ketersediaannya yang terbatas.¹³ PCV merupakan penyakit yang kurang terdiagnosis ataupun sering salah terdiagnosis.

Lesi PCV makula sering salah terdiagnosis sebagai AMD ketika hanya digunakan fluorescein angiography sebagai modalitas diagnostik penunjang.¹⁴ Pengamatan yang dilakukan oleh Maruko dkk menunjukkan bahwa pada mata dengan PCV tanpa ditemukannya lesi polipoidal pada ICGA dapat salah terdiagnosis sebagai occult choroidal neovascularization (CNV) yang berhubungan dengan nAMD.¹⁵ Maruko dkk melaporkan prevalensi PCV sebesar 54% pada mata yang sebelumnya salah terdiagnosis sebagai AMD.¹⁶

Bidang oftalmologi mengalami kemajuan dalam modalitas pencitraan yang semakin unik dan beragam. Klinis tidak lagi harus bergantung pada satu modalitas pencitraan saja untuk menegakkan diagnosis. Klinisi dapat memaksimalkan berbagai modalitas diagnostik secara individu maupun bersamaan untuk semakin meningkatkan ketajaman diagnosis ataupun untuk menyediakan pilihan modalitas yang non-invasif kepada pasien.

DIAGNOSIS

Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang menyeluruh diperlukan untuk menegakkan diagnosis PCV. Pemeriksaan penunjang yang berperan penting dalam adalah indocyanine green angiography (ICGA) yang merupakan baku emas untuk deteksi dan evaluasi PCV.^{1,2,17–19} Pasien dengan PCV umumnya mengalami penurunan kemampuan penglihatan. Gejala lainnya meliputi metamorfopsia, floater, dan skotoma sentral. Umumnya pasien dengan gejala kurang dari 3 bulan bisa mengalami eksudasi dan perdarahan retina yang luas, namun dengan perubahan kistik

intraretina yang minimal dan tajam penglihatan yang baik. Pada kasus yang lama, dapat ditemukan tanda dari fibrosis subretina, hiperplasia epitel pigmen, ataupun degenerasi retina atrofi.²

Temuan klinis klasik dari PCV adalah adanya nodul subretina warna merah jingga. Nodul ini bisa berukuran kecil, sedang, ataupun besar. Nodul besar dapat dilihat dengan jelas secara klinis, terutama ketika retinal pigment epithelium (RPE) diatasnya tipis. Selain polip, gambaran klinis lain yang umum ditemukan meliputi berbagai derajat pigment epithelial detachment (PED) serosa atau serosanguinus, perdarahan subretina, deposisi lipid, serta lepasnya retina pada retina peripapiler atau macula.² Polip pada PCV merupakan gambaran khas yang paling dikenali, meskipun terdapat beragam ambiguitas dalam definisi maupun deskripsinya pada literatur. Polip pada PCV juga disebut sebagai “dilatasi fokal vaskular”, “lesi polipoidal”, ataupun “dilatasi vaskular polipoidal koroid”.² Studi EVEREST menggunakan 3 kriteria spesifik untuk mendefinisikan polip pada PCV, yaitu hiperfluoresensi nodular pada ICGA stereoskopik, halo hiperfluoresensi disekitar nodul, dan pulsasi selama ICGA dinamis.²⁰

Kwok dkk pada penelitiannya menemukan bahwa gambaran klinis yang umum ditemukan adalah perdarahan subretina (63,6%) diikuti oleh eksudat pada retina (59,1%) dan PED hemoragik (59,1%).²¹ Penelitian pada populasi India yang dilakukan oleh Anantharaman dkk pada tahun 2005 melaporkan pola eksudatif pada 34 dari 47 mata (72%) dan 13 lainnya didominasi oleh pola hemoragik.²² Anantharaman dkk menyatakan bahwa PCV dapat diduga ketika ditemukan salah satu dari gambaran klinis klasik berikut 2:

1. Nodul subretina berwarna jingga kemerahan
2. Makulopati serosanguinus
3. Jumlah eksudat yang tidak sebanding dengan ukuran lesi
4. PED hemoragik/perdarahan submakula spontan
5. Tidak responsif terhadap terapi anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Sejauh ini ada 2 kriteria diagnostik yang mapan digunakan untuk PCV, yaitu kriteria yang diajukan oleh Kelompok Studi PCV Jepang dan kriteria dari Studi EVEREST.¹⁷ Kelompok Studi PCV Jepang membagi PCV menjadi kasus definitif dan probabel. Kasus PCV definitif terdiagnosa



ketika 1 atau lebih dari kriteria berikut: lesi merah jingga yang tampak menonjol pada pemeriksaan fundus dan karakteristik lesi polipoidal pada ICGA. Kasus PCV disebut probabel bila hanya tampak abnormal vascular network (AVN) pada ICGA atau adanya perdarahan berulang dan atau PED serosa.²³ Studi EVEREST mendiagnosis PCV berdasarkan adanya hiperfluoresensi fokal subretina pada konfokal ICGA dalam 6 menit pertama yang disertai dengan beberapa kriteria tambahan.²⁰ Kriteria diagnosis PCV dari Kelompok Studi PCV Jepang dan Studi EVEREST membutuhkan ICGA sebagai dasar diagnosis PCV.^{20,23}

Mengingat bahwa ICGA yang tidak selalu tersedia, invasif, dan cukup mahal, Chaikitmongkol dkk melakukan penelitian di Thailand mengenai potensi diagnostik foto fundus, fluorescein angiography (FA), dan ocular coherence tomography (OCT) untuk menegakkan diagnosis PCV.²⁴ Dari ketiga pemeriksaan penunjang yang dipelajari, disimpulkan 4 karakteristik sebagai kriteria mayor. Ketika 2 dari 4 kriteria mayor yang diajukan oleh Chaikitmongkol dkk terpenuhi, diperoleh nilai diagnostik berupa spesifisitas 95%, sensitivitas 95%, nilai prediksi positif (92%), dan nilai prediksi negatif 95%. Empat kriteria mayor yang disimpulkan oleh Chaikitmongkol dkk adalah 24:

1. PED perdarahan atau berlekuk pada foto fundus
 2. PED berpuncak tajam pada sudut 70°-90° pada OCT
 3. PED berlekuk atau multilobular pada OCT
 4. Cincin hiperreflektif dibawah PED pada OCT
- Cheung dkk meneliti 9 karakteristik dari pencitraan dan memperoleh 3 kriteria mayor dan 4 kriteria minor dari hasil penelitian tersebut (Tabel 1).¹⁸ Cheung dkk menyatakan bahwa dengan 3 kriteria mayor mampu mencapai akurasi diagnostik (area under the receiver operating characteristic curve atau AUC) sebesar 0,90. Panel menyatakan bahwa tidak adanya ketiga kriteria ini tidak dapat mengeksklusi diagnosis PCV karena nilai prediksi negatifnya adalah 0,68.¹⁸

Tabel 1. AUC, Sensitivitas, Spesifisitas, Positive Predictive Value (PPV), dan Negative Predictive Value (NPV) dari karakteristik modalitas diagnostik.¹⁸

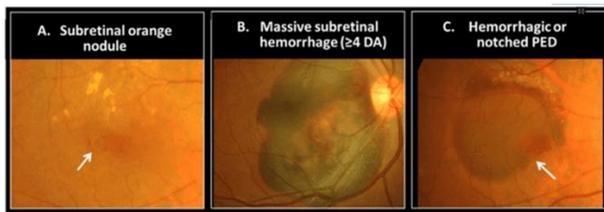
Karakteristik	AUC (95% CI)	Sensitivitas	Spesifisitas	PPV	NPV
Lesi seperti cincin pada sub-RPE *	0,83 (0,76-0,89)	0,81	0,87	0,88	0,79
Elevasi kompleks RPE pada <i>en face</i> OCT *	0,82 (0,75-0,88)	0,80	0,84	0,85	0,79
PED berpuncak tajam *	0,79 (0,71-0,85)	0,79	0,79	0,79	0,79
PED kompleks atau multilobular #	0,67 (0,59-0,75)	0,76	0,68	0,61	0,81
Koroid tebal dengan lapisan Haller yang melebar #	0,71 (0,63-0,78)	0,63	0,74	0,81	0,54
DLS #	0,65 (0,57-0,73)	0,78	0,60	0,42	0,88
Kompartemen cairan	0,56 (0,48-0,64)	0,57	0,52	0,41	0,65
Nodul jingga #	0,74 (0,67-0,81)	0,69	0,84	0,88	0,61
Perdarahan subretina massif	0,60 (0,52-0,72)	0,62	0,58	0,64	0,72

*: kriteria mayor, #: kriteria minor

Foto Fundus

Beberapa karakteristik foto fundus yang ditinjau oleh Chaikitmongkol dkk adalah nodul jingga subretina, perdarahan subretina yang luas, PED perdarahan atau berlekuk, lokasi peripapiler, lesi multifokal, dan tidak adanya drusen yang besar pada mata sebelahnya (Gambar 1). Dari keenam gambaran foto fundus ini, PED perdarahan atau berlekuk (sensitivitas 82%, spesifisitas 73%, AUC 0,77) disimpulkan sebagai salah satu dari 4 kriteria mayor yang dapat membantu mendiagnosis PCV.24

Penelitian serupa yang dilakukan oleh Cheung dkk menilai 2 karakteristik yang dapat ditemukan dalam pemeriksaan foto fundus (nodul jingga dan perdarahan subretina masif). Berbeda dengan Chaikitmongkol dkk, tidak ada karakteristik foto fundus yang disimpulkan sebagai kriteria mayor. Panel menetapkan nilai AUC lebih dari 0,75 sebagai dasar penetapan kriteria mayor. Cheung dkk menemukan bahwa nodul jingga memiliki nilai AUC sebesar 0,74 dan perdarahan subretina masif memiliki nilai AUC sebesar 0,60 (Tabel 1).18



Gambar 1. Karakteristik gambaran fundus yang dapat ditemukan pada pasien dengan PCV. (A) nodul jingga subretina, (B) perdarahan subretina masif (4 area cakram atau lebih), (C) PED perdarahan atau berlekuk.24

Fundus Fluorescein Angiography (FFA)

FFA membantu dalam memperkirakan prognosis dengan menentukan kebocoran dari AVN yang merupakan tanda dari aktivitas lesi. FFA harus dilakukan sebagai evaluasi dasar pada semua pasien dengan PCV untuk menentukan prognosis dari penyakit.1 Tan dkk melakukan ICGA dan digital fluorescein angiography (DFA) pada 107 pasien dengan PCV dan melakukan tindak lanjut

selama 5 tahun. Kombinasi ICGA dan DFA pada pemeriksaan awal membantu untuk menentukan prognosis keluaran visual pada PCV. ICGA menggambarkan luasnya lesi dan FFA mengidentifikasi kebocoran branching vascular network (BVN) yang menandakan aktivitas. Tan dkk mengklasifikasikan prognosis dari PCV berdasarkan hasil ICGA dan DFA25:

1. Tipe A: Polip dengan saluran yang berhubungan (interconnecting channels atau IC) – prognosis terbaik

2. Tipe B: Polip dengan BVN tanpa kebocoran pada DFA – prognosis sedang

3. Tipe C: Polip dengan BVN dengan kebocoran pada DFA – prognosis terburuk.

FFA juga bermanfaat untuk melihat batas penyebaran lesi PCV, terutama yang memiliki PED yang multipel dan neurosensory retinal detachment (NSD) yang besar pada tepi lesi, dimana ICGA gagal untuk menggambarkan batas yang jelas akibat penetrasi yang buruk.1 Gomi dkk melakukan pemeriksaan pada 37 mata dengan PCV dan membandingkan FFA, ICGA berbasis confocal scanning laser ophthalmoscopy (CSLO), dan fundus camera-based ICG. PED yang terdapat pada tepi lesi tampak hiperfluoresen pada FFA dan hipofluoresen pada ICGA. Angiogram akan meliputi seluruh area hiperfluoresen sehingga FFA menunjukkan lesi yang lebih besar. Pada CNV, ukuran titik laser pada photodynamic therapy (PDT) biasanya ditentukan greatest linear dimension (GLD) yang diukur dengan FFA. Namun pada PCV, sebagian klinisi menggunakan FFA dan sebagian lagi menggunakan ICGA. GLD dinilai terbaik dengan kombinasi CSLO-ICGA dan FFA.26

Chaikitmongkol dkk meneliti 124 mata untuk menentukan nilai diagnostik dari FFA untuk mendiagnosis PCV. Chaikitmongkol memilih karakteristik yang memiliki nilai AUC diatas 0,8 atau lebih. Pada penelitian ini tidak ditemukan karakteristik dari pemeriksaan FFA (CNV klasik, occult CNV, lokasi peripapiler, lesi multifokal, kebocoran tipikal CSC) yang memiliki nilai AUC sebesar 0,8 atau lebih sehingga tidak ada karakteristik dari gambaran FFA yang masuk diantara 4 kriteria mayor. Hasil penelitian ini mendukung bahwa FFA tidak diperlukan dalam diagnosis PCV ketika foto fundus dan OCT

tersedia, mengingat nilai AUC untuk diagnosis PCV yang relatif rendah (<0,7).²⁴

FFA tidak begitu membantu dalam menunjukkan perubahan neovaskularisasi pada PCV karena panjang gelombang cahaya yang lebih pendek pada FFA terhalang oleh RPE. Hal ini menyebabkan gambaran koroid dalam pada PCV menjadi tersamarkan. Komplikasi serosanguinus yang terjadi pada pasien juga semakin menghambat penggunaan FFA. Kebocoran fluoresen dari kapiler koroid akibat afinitas yang rendah terhadap protein plasma menyebabkan polip dan percabangan pembuluh darah tidak bisa tergambar secara akurat. Lesi PCV menunjukkan gambaran hiperfluoresensi yang berbintik seperti neovaskularisasi koroid (choroidal neovascularization atau CNV) tersamar pada FFA.¹

Indocyanine green angiography (ICGA)

PCV adalah penyakit dengan abnormalitas sirkulasi koroid. PCV dapat digambarkan dengan baik oleh ICGA dan FFA. ICGA merupakan baku emas untuk deteksi dan evaluasi PCV.^{1,2,17-19} Meskipun ICGA memainkan peranan penting dalam diagnosis PCV, ICGA bersifat invasif, memakan waktu, dan membutuhkan alat yang spesifik, yang mungkin tidak ada di setiap fasilitas kesehatan.^{2,17,24}

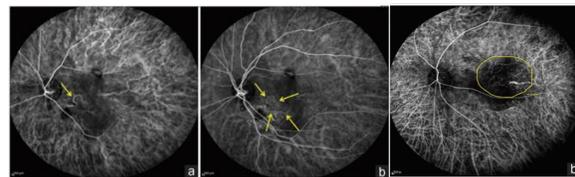
RPE dan koroid menyerap 59% hingga 75% sinar biru-hijau pada FFA, hanya 21%-38% yang terserap dari sinar infra merah dekat yang digunakan pada ICGA.²⁷ Pewarna ICG memiliki afinitas protein yang tinggi (98%) dan permeabilitas yang rendah, sehingga akan bertahan pada pembuluh darah koroid yang terfenestrasi tanpa kebocoran yang luas. Hal ini semakin memperjelas anatomi koroid, tidak seperti fluoresen yang keluar ke interstitium dan mengaburkan detail koroid. Pewarna ICG berfluoresensi pada panjang gelombang yang lebih panjang (mendekati rentang inframerah 790-805 nm) sehingga dapat dengan mudah menembus epitel berpigmen, darah, lemak, dan membantu pencitraan pada PED yang serosanguinus.^{1,2} Berbagai hal ini memungkinkan ICGA sebagai modalitas pencitraan yang ideal pada PCV.¹⁷

Ketika ada nodul jingga pada subretina pada gambaran fundus yang berhubungan dengan

makulopati serosanguinus, kita harus menduga PCV dan melakukan ICGA. Gambaran PCV lainnya yang mendorong untuk dilakukannya ICGA adalah lekukan PED pada OCT, perdarahan spontan yang berulang, serta kurangnya respon terhadap terapi anti-VEGF. Gambaran klinis klasik PCV dengan ataupun tanpa gambaran PED berlekuk atau berpuncak pada OCT merupakan indikasi untuk melakukan ICGA.^{1,19}

Pada fase awal ICGA (dalam 1 menit pertama) AVN tampak sebagai jaringan pembuluh darah yang khas dalam koroid. Polip hiperfluoresen yang sangat kecil dengan halo hipofluoresen disekitarnya, terisolasi maupun berkelompok, nampak segera setelah AVN terlihat. Polip ini adalah gambaran angiografik yang sesuai dengan nodul jingga kemerahan subretina yang ditemukan saat pemeriksaan fundus. Kebocoran polip nampak secara perlahan dengan gambaran halo disekitarnya yang awalnya hipofluoresen menjadi semakin hiperfluoresen.^{1,2} Feeder vessel pada BVN tampak sangat awal (dalam 30 detik pertama). ICGA dinamis harus dilakukan sebisa mungkin dalam 1 menit pertama untuk mengidentifikasi polip pulsatil dan luasnya AVN. 2 AVN memiliki ciri sebagai berikut (Gambar 2) ^{1,2}:

1. Saluran yang berhubungan (interconnecting channels atau IC). AVN tampak dalam fase awal (1 menit pertama) dengan tidak adanya feeder vessel.
2. Jaringan vaskular bercabang (branch vascular network atau BVN). AVN tampak pada fase awal (1 menit pertama) dengan adanya feeder vessel.

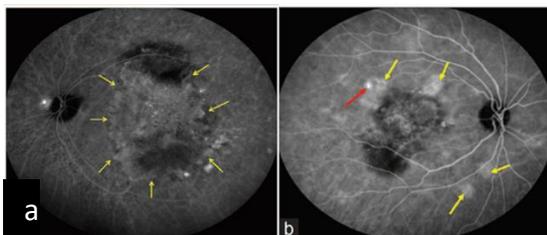


Gambar 2. Fase awal ICGA: (a) Menunjukkan adanya feeder vessel (panah kuning) yang (b) mengisi seluruh jaringan pembuluh darah abnormal yang menggambarkan BVN, (c) Menunjukkan adanya AVN (lingkaran kuning) dengan tidak adanya feeder vessel yang menunjukkan saluran yang berhubungan.²

Fase tengah (6 menit pertama) bermanfaat dalam menggambarkan polip yang tampak sebagai

area hiperfluoresen yang sesuai dengan nodul subretina.^{1,20} Hiperfluoresensi pada fase tengah koroid yang muncul dari sirkulasi koroid biasanya nampak sebagai bercak multifokal dapat menunjukkan adanya hiperpermeabilitas koroid (Gambar 3). Nodul ini dapat tersusun secara soliter, berbentuk barisan, ataupun bergerombol. Gambaran lainnya pada ICGA meliputi 2,20:

- 1.Halo hipofluoresen disekitar nodul hiperfluoresen
- 2.Jalur pembuluh darah abnormal yang berakhir di polip
- 3.Pengisian pulsatil polip (Video ICGA)



Gambar 3. (a) Fase tengah ICGA yang menunjukkan adanya polip (panah merah) dan area hiperfluoresensi multifokal (panah kuning), (b) Lesi hiperfluoresensi dengan batas yang jelas (panah kuning) yang menunjukkan LGH.²

Polip bisa memiliki berbagai macam bentuk seperti cincin (pola melingkar) dan kelompok (seperti anggur). Berdasarkan ICGA, polip pada PCV dapat ditemukan di berbagai lokasi dan diklasifikasikan sebagai berikut 1,2:

- 1.Makula: terdiri dari subfovea, juxtafovea (dalam 1–199 μm dari pusat fovea) dan ekstrafoveal (200 μm atau lebih dari pusat fovea).
- 2.Peripapiler: dalam satu diameter cakram dari tepi cakram optik.
- 3.Periferal: diluar arkade.

Hiperfluoresensi fokal setelah menit ke 6 lebih memungkinkan untuk menggambarkan RPE yang tidak sehat atau window defects. Beberapa penelitian menyatakan bahwa late geographic hyperfluorescence (LGH) adalah lesi hiperfluoresensi dengan tepi geografis yang jelas, yang semakin jelas setelah 10 menit dengan pola mawar dan sangat menyokong diagnosis PCV (Gambar 3).^{2,28} Ketika lesi polipoidal tidak dapat ditemukan karena adanya sumbatan akibat perdarahan ataupun karena kualitas gambar yang

buruk, kasus ini dapat disebut sebagai suspek PCV.²

Pada studi EVEREST, alat menggambar pada piranti lunak “Eye Explorer” dari Heidelberg Engineering digunakan untuk memperoleh luas lesi PCV. Disekitar masing-masing polip dapat diplot lingkaran yang paling sesuai. Luas dari setiap polip dapat diukur berdasarkan diameter setiap lingkaran. Alat menggambar freehand pada piranti lunak tersebut dapat digunakan untuk memberi gambaran total lesi, meliputi polip dan AVN, yang kemudian secara otomatis akan diperoleh luasnya. Dapat digambarkan sebuah lingkaran disekitar luas lesi total dan diameternya dianggap sebagai GLD. Perubahan dari ukuran lesi dianggap terjadi ketika terdapat perubahan ukuran lesi $>10\%$ pada setiap angiogram pada pertemuan yang berturut-turut. Ukuran maksimal lesi terbaik diperkirakan saat fase awal ICGA pada 90% kasus. Total luas lesi PCV adalah total luas yang meliputi seluruh polip dan AVN pada ICGA.^{2,20}

Kriteria EVEREST untuk PCV didasarkan pada CSLO. Studi EVEREST telah menjelaskan kriteria penilaian untuk PCV bersama dengan standar modalitas pencitraan. Studi EVEREST menggunakan 3 kriteria spesifik untuk mendefinisikan polip pada PCV, yaitu hiperfluoresensi nodular pada ICGA stereoskopis, halo hipofluoresen disekitar nodul, dan pulsasi selama ICGA dinamis. Oleh karena itu berdasarkan kriteria EVEREST, PCV didiagnosis berdasarkan adanya polip yang tampak sebagai lesi hiperfluoresen subretina fokal dalam waktu 6 menit dari injeksi ICG disertai dengan salah satu dari kriteria berikut ini 20:

- 1.Adanya BVN
- 2.Adanya polip pulsatil pada ICGA dinamis
- 3.Gambaran nodular ketika ICGA dilihat secara stereoskopis
- 4.Halo hipofluoresen pada ICGA (dalam 6 menit pertama)
- 5.Nodul jingga subretina pada fundus (polip sesuai dengan lesi pada ICGA)
- 6.Perdarahan submakular masif (lebih dari 4 area cakram)

Studi EVEREST menggarisbawahi manfaat gambar stereo-paired ICGA yang membantu memperjelas nodul dan kedalaman lesi, kedua hal ini vital untuk membedakan polip pada PCV dengan lesi vaskular yang tampak serupa seperti yang terlihat pada

makroaneurisma retina. Kriteria EVEREST diuji menggunakan kamera fundus berbasis ICGA pada 241 mata dengan kasus makulopati eksudatif, 131 diantaranya merupakan kasus PCV dan 110 sisanya adalah kasus age-related macular degeneration (AMD) basah. Cheung dkk menguji nilai diagnostik tunggal dari hiperfluoresensi subretina fokal dan menemukan sensitivitas 85,3% dan spesifisitas 80,9% sedangkan ketika dilakukan kombinasi dengan kriteria tambahan, sensitivitas berkurang menjadi 78,4% namun spesifisitas naik menjadi 87,1%. Gambaran stereo polip nodular adalah kriteria tambahan yang sangat penting.^{20,29}

Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT menunjukkan gambaran khas yang dapat membantu klinisi untuk menduga adanya PCV. OCT bermanfaat pada fasilitas kesehatan yang tidak memiliki ICGA. Walaupun jika digunakan secara tunggal tidak dapat menegakkan diagnosis PCV, OCT bermanfaat sebagai modalitas pelengkap. OCT merupakan alat yang sangat diperlukan untuk memonitor aktivitas penyakit dan respon terhadap terapi dengan mengidentifikasi gambaran cairan subretina dan atau intraretina.²

OCT merupakan teknik non-invasif untuk memperoleh gambar penampang retina dan koroid untuk menemukan perubahan morfologis. Pada PCV, OCT membantu dalam diagnosis dengan memberikan berbagai fitur karakteristik yang sesuai dengan perubahan histopatologis. Berikut adalah temuan khas untuk PCV pada OCT (Gambar 4) 1,30–33:

1. Polip yang seperti jempol (thumb-like polyp atau TLP) atau PED yang berpuncak tajam. Hal ini adalah elevasi RPE yang berbentuk kubah yang menunjukkan polip dan reflektifitas internal sedang dalam PED yang berhubungan aktivitas.

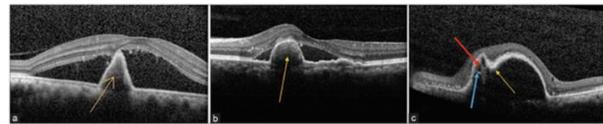
2. PED yang berlekuk menunjukkan adanya lesi polipoidal pada tepi PED.

3. Peaked PEDs: Ini menandakan bahwa lesi berada di bawah membran Bruch. PED serosa berisi cairan menunjukkan elevasi berbentuk kubah, sementara keberadaan polip di bawahnya pada PED mengangkat membran Bruch yang keras sehingga menghasilkan gambaran memuncak.

4. Tanda lapisan ganda (double layer sign atau DLS): Adanya dua lapisan hiperreflektif. Lapisan

dalam adalah elevasi RPE, dan lapisan hiperreflektif luar adalah kompleks membran Bruch/koriokapiler. Hal ini menunjukkan BVN dan jika dikaitkan dengan pelepasan neurosensori menunjukkan adanya aktivitas.

5. Ketebalan koroid subfoveal yang normal hingga meningkat (seringkali >300 μm) dengan pembuluh darah koroid yang melebar dapat dilihat pada Enhanced Depth Imaging (EDI) OCT. Adanya ketebalan koroid yang normal atau meningkat pada EDI OCT merupakan bukti pendukung adanya PCV dan dapat digunakan untuk membedakan dengan AMD, dimana biasanya ditemukan koroid yang tipis.



Gambar 4. Foto SDOCT menunjukkan karakteristik PCV: (a) PED yang berpuncak tajam (panah kuning); (b) PED seperti jempol, disebut juga sebagai polip seperti jempol (panah kuning); (c) lekukan pada bagian nasal PED (PED berlekuk, panah kuning) disertai dengan lumen hiporeflektif (panah merah) dikelilingi dengan cincin hiperreflektif (panah biru) yang menempel pada permukaan bawah pigmen epitel retina.²

Cukup memungkinkan untuk menduga adanya PCV dan membedakannya dari AMD basah dengan mengidentifikasi gambaran klasik PCT pada OCT seperti PED dengan puncak yang tinggi, PED yang berlekuk, DLS, dan TLP.^{2,32} Liu dkk membandingkan penggunaan SD-OCT untuk membedakan antara PCV dan AMD pada 188 mata berdasarkan 2 dari 3 gambaran (PED, DLS, TLP). Liu dkk menemukan sensitivitas sebesar 89,4% dan spesifisitas 85,3% dalam mendeteksi PCV.³²

De Salvo dkk menggunakan SD-OCT untuk membedakan antara PCV dan occult CNVM (choroidal neovascular membrane) pada 51 mata. De Salvo dkk memperoleh nilai diagnostik untuk PCV dengan sensitivitas sebesar 94,6%, spesifisitas sebesar 92,9%, nilai prediksi positif 97,2%, dan nilai prediksi negatif 86,7%. Penelitian yang dilakukan De Salvo dkk menggunakan 3 dari 4 kriteria (PED berpuncak tajam, PED yang berlekuk, PED multipel, dan DLS) pada SD-OCT.³¹

Chaikitmongkol dkk menemukan bahwa banyak karakteristik dari temuan OCT yang memiliki nilai AUC 0,8 atau lebih, dan 3 diantaranya (PED berpuncak tajam, PED berlekuk atau multilobulated, cincin hiperreflektif dibawah PED) masuk sebagai kriteria mayor berdasarkan hasil regresi logistik. Temuan pada OCT memiliki nilai sensitivitas yang lebih tinggi namun spesifisitas yang lebih rendah dibandingkan foto fundus.²⁴ Kelompok kerja PCV dari APOIS mempelajari 9 kriteria diagnostik dari berbagai modalitas untuk diagnosis PCV, 7 diantaranya diperoleh dari temuan OCT dimana 3 diantaranya merupakan kriteria mayor dan 3 lainnya menjadi kriteria minor (Tabel 1). Jika ketiga kriteria mayor ditemukan, diperoleh nilai AUC 0,90, sensitivitas 0,75, spesifisitas 0,91, PPV 0,93, dan NPV 0,68. Tiga spesialis retina dan tiga residen mampu memperoleh akurasi diagnostik sebesar 82% berdasarkan kombinasi 3 kriteria mayor ini.¹⁸

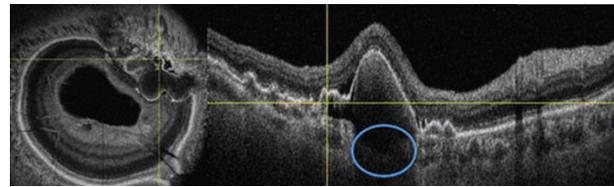
En Face OCT

En face OCT menghasilkan gambar longitudinal (B-scan) dan transversal (C-scan) secara simultan baik pada retina maupun koroid.^{34,35} En face OCT merupakan modalitas yang cepat, noninvasif, dan relatif murah karena sebagian besar klinisi telah memiliki alat OCT standar.^{35,36} En Face OCT dilaporkan bermanfaat dalam visualisasi BVN dan PED dimana didalamnya dapat ditemukan lesi polipoidal.^{18,35-37}

En face OCT memiliki beberapa keunggulan dibandingkan gambaran OCT potong lintang konvensional seperti kemampuannya melihat perubahan dari sisi koronal, pengukuran yang tepat, tampilan seluruh lesi dalam satu gambar, serta gambaran yang familiar dengan foto fundus dan direk oftalmoskopi.³⁵

Polip dapat dengan mudah ditemukan pada en face OCT dan nampak sebagai struktur bulat atau seperti kubah yang lebih dalam dibandingkan lapisan pigmen epitel. Ketika dicocokkan dengan gambaran FA dan ICGA, struktur bulat ini sesuai dengan lokasi polip yang ditemukan. Pada en face OCT PEDs tampak sebagai area hiporeflektif dengan tepi hiperreflektif yang jelas.³⁴ Penelitian yang dilakukan oleh De Carlo dkk menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas dari en face OCT masing-masing sebesar 30% dan 85,7%.³⁶

Kekurangan dari en face OCT adalah diperlukannya segmentasi yang akurat karena metode ini sangat bergantung pada penempatan garis segmentasi. Segmentasi menjadi buruk ketika anatomi normal retina mengalami perubahan akibat abnormalitas. Alasannya perlu menggeser garis segmentasi secara manual yang cukup memakan waktu untuk memperoleh segmentasi dibawah RPE.³⁶ Interpretasi en face OCT cukup mungkin saja cukup menyulitkan karena hal ini bukanlah gambaran standar yang biasa dievaluasi oleh klinisi. Piranti lunak yang rumit perlu digunakan untuk mengkoreksi gerakan serta meratakan gambaran B-scan. Bayangan akibat PED yang besar atau eksudat dapat menghalangi detail koroid sehingga menyulitkan interpretasi (Gambar 5).³⁸ En face OCT dapat mengidentifikasi beberapa kasus PCV namun tidak mampu untuk menjadi modalitas diagnostik tunggal.³⁶



Gambar 5. (a) Gambaran en face swept-source optical coherence tomography (SS OCT) yang menunjukkan PED dengan penonjolan dimana polip berada (persilangan garis kuning). (b) Gambaran B-scan yang sesuai, tampak artefak bayangan dari PED besar yang menghalangi detail koroid dibawahnya (lingkaran biru).³⁸

Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA)

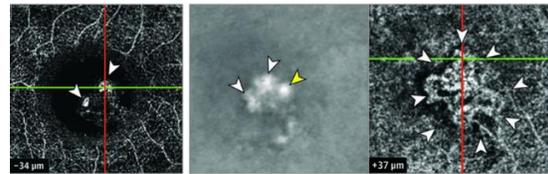
OCT-A merupakan modalitas pencitraan baru yang cepat dan non-invasif yang memungkinkan visualisasi berbagai struktur pembuluh darah mikro dengan mendeteksi aliran darah intravascular dan morfologi pembuluh darah pada retina lapisan dalam dan luar serta pada koroid tanpa injeksi pewarna apapun, sehingga memungkinkan untuk mendeteksi sinyal aliran pada lesi PCV.^{36,39,40}

BVN dapat terdeteksi dengan jelas melalui OCT-A. Srour dkk menunjukkan bahwa OCT-A mampu menggambarkan berbagai struktur PCV. OCT-A menggambarkan BVN sebagai lesi

hyperflow dan lesi polipoidal nampak sebagai struktur bulat hyperflow yang dikelilingi halo hipointens atau struktur bulat hypoflow. Meski lesi PCV terlihat sebagai gambaran hypoflow, hal ini tidak berarti tidak ada aliran darah didalamnya, melainkan aliran darah didalamnya diluar kemampuan deteksi mesin OCT-A. Hal ini juga dapat diakibatkan karena aliran darah yang turbulen didalam lesi polipoidal menghambat representasi yang tepat. Kemungkinan terakhir adalah bisa dimungkinkan karena darah hanya bersirkulasi pada tepi dari dilatasi aneurismal. Perbandingan antara gambar OCT-A dan ICGA menunjukkan bahwa karakteristik PCV pada OCTA berhubungan secara topografik dengan BVN dan lesi polipoidal yang nampak pada ICGA. OCTA tidak dapat menunjukkan kerusakan sawar darah retina, yang merupakan tanda penting dari aktivitas PCV.³⁹

Huang dkk meneliti fungsi OCTA dalam mendiagnosis PCV. Sebelum dilakukan OCTA, diperoleh sensitivitas diagnosis sebesar 69,5% dan spesifisitas 76%. Setelah dilakukan OCTA, sensitivitas meningkat secara signifikan sebesar 20% menjadi 90% dan spesifisitas meningkat namun tidak signifikan menjadi 79%. Peningkatan sensitivitas ini terutama karena ditemukannya gambaran BVN pada OCTA.⁴¹ De Carlo dkk memperoleh nilai sensitivitas dan spesifisitas OCTA sebesar 26,8% dan 96,8% dan ketika ditambah dengan hasil OCT B-Scan diperoleh nilai sensitivitas dan spesifisitas sebesar 43,9% dan 87,1%. Setelah de Carlo dkk melakukan analisis subgroup yang dilakukan pemeriksaan 1 bulan sejak diagnosis, OCTA secara tunggal memiliki sensitivitas dan spesifisitas sebesar 62% dan 100%.³⁶

OCTA dapat menunjukkan BVN lebih baik dibandingkan ICGA karena kemampuan kontras yang tinggi, namun ICGA dapat menunjukkan lesi polipoidal yang lebih baik karena lambatnya pengisian PL yang tidak dapat dilihat jelas dengan OCTA.⁴²⁻⁴⁴ Inoue dkk mengemukakan bahwa kombinasi antara en face OCT dan OCTA akan memberikan informasi anatomis struktur lesi polipoidal yang sebanding dengan ICGA, namun berbagai keterbatasan OCTA membuat hal ini belum bisa menggantikan ICGA. OCTA juga belum tersedia secara luas dan banyak klinisi yang belum mahir dalam menilai gambaran OCTA.³⁶



Gambar 6. (A) Gambaran OCTA menunjukkan struktur polipoidal (panah putih), (B) Ditemukan hal yang sesuai pada ICGA yang juga menunjukkan struktur polipoidal (panah putih), namun ada 1 struktur polipoidal yang nampak pada ICGA namun tidak nampak pada OCTA (panah kuning), (C) OCTA menunjukkan BVN (panah putih).⁴³

Artefak dan segmentasi otomatis yang kurang akurat merupakan kekurangan dari OCTA saat ini. Segmentasi secara manual cukup sulit dan memakan waktu. Artefak gerakan atau sinyal yang lemah akan mengurangi kemampuan mendeteksi BVN dan atau lesi polip. Artefak gerakan dan segmentasi yang tidak akurat dapat salah diartikan sebagai BVN. Area dengan penetrasi sinyal yang rendah dapat tampak menyerupai kompleks PCV. Diperlukan waktu pembelajaran yang memadai untuk melakukan interpretasi OCTA, dan bahkan untuk klinisi yang berpengalaman, interpretasi OCTA akan memakan waktu jika segmentasi tidak akurat dan disertai dengan artefak yang signifikan. Peningkatan kualitas gambaran dari OCTA seiring dengan perkembangan teknologi akan membuat OCTA sebagai alat diagnostik yang lebih baik.^{36,42}

Kecerdasan Buatan (Artificial Intelligence atau AI)

Meskipun jumlah penelitian yang mengevaluasi penerapan kecerdasan buatan (AI) dalam oftalmologi meningkat pesat, penelitian yang menggunakan AI dalam mengevaluasi PCV masih terbatas. Sebuah studi oleh Yang dkk mengevaluasi kelayakan pelatihan AI pada platform AI yang tersedia untuk umum untuk mendiagnosis PCV menggunakan ICGA. Dua metode dalam menggunakan model AI dilatih dengan kumpulan data yang mencakup 430 gambar ICGA dari AMD normal, AMD neovaskular, dan PCV pada platform AI yang tersedia untuk umum. Hasil



penelitian tersebut menunjukkan bahwa metode 2 langkah (identifikasi gambar ICGA normal dan abnormal sebagai langkah pertama, dan mendiagnosis PCV dari gambar ICGA abnormal sebagai langkah kedua) mampu membedakan gambar normal dan abnormal dengan akurasi 100%, dan mendiagnosis PCV dengan akurasi 83%, yang sebanding dengan seorang spesialis retina dan lebih baik dari residen oftalmologi.⁴⁵

Xu dkk mempelajari efektivitas deep convolutional neural network (DCNN) bimodalitas untuk mengategorikan AMD dan PCV dari gambaran fundus dan OCT. Xu dkk menggunakan 1099 gambaran fundus (195 sehat, 107 AMD kering, 301 PCV, 496 AMD basah) dan 821 gambar OCT (195 sehat, 62 AMD kering, 197 PCV, 367 wet AMD). DCNN memiliki spesifisitas sebesar 94,8% dan sensitivitas 89,4% dalam mendeteksi gambaran PCV. Angka ini menunjukkan bahwa DCNN mampu mengenali gambaran PCV lebih baik dibandingkan seorang spesialis retina.⁴⁶

Tsai dkk menggunakan attention-based deep learning networks untuk membedakan PCV dari CNV dan menentukan luas PCV berdasarkan FA. Program yang digunakan oleh Tsai dkk mampu mencapai sensitivitas sebesar 86,21% dengan spesifisitas sebesar 78,57%, yang jauh melebihi performa seorang spesialis, karena klinisi dapat mendiagnosa PCV sebagai occult CNV hampir 90% kasus.⁴⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Chou dkk menggunakan model AI baru dengan menggunakan teknik susun ansambel untuk membedakan PCV dari nAMD. Model AI yang digunakan Chou dkk menggunakan hampir 700 kasus dalam penelitiannya hingga mampu mencapai sensitivitas sebesar 80,76% dan spesifisitas sebesar 84,72%.⁴⁸

KESIMPULAN

Kemajuan teknologi pencitraan dalam bidang oftalmologi semakin mendorong klinisi untuk memberikan diagnosis terbaik bagi pasiennya. Berbagai modalitas diagnostik terbaru seperti en face OCT, OCTA, dan AI dapat

dipertimbangkan untuk semakin meningkatkan akurasi diagnostik non invasif. ICGA yang invasif, ketersediaannya yang terbatas dan relatif mahal belum bisa digantikan sebagai metode diagnostik baku emas bagi PCV. Klinisi dapat menggunakan berbagai modalitas pemeriksaan penunjang yang lain untuk membantu dalam diagnosis PCV mengingat keterbatasan dari ICGA. Klinisi juga harus terus meningkatkan keahlian dan pengetahuannya ditengah perkembangan teknologi diagnostik di era pencitraan multi modalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sahu Y, Chaudhary N, Joshi M, Gandhi A. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy: a review of literature with clinical update on current management practices. Vol. 41, *International Ophthalmology*. Springer Science and Business Media B.V.; 2021. p. 753–65.
2. Anantharaman G, Sheth J, Bhende M, Narayanan R, Natarajan S, Rajendran A, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Pearls in diagnosis and management. Vol. 66, *Indian Journal of Ophthalmology*. Medknow Publications; 2018. p. 896–908.
3. Li Y, You QS, Wei W bin, Xu J, Chen CX, Wang YX, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2290–1.
4. Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, Oshima Y, Hashimoto S, Yoshitomi T, et al. Prevalence and Risk Factors for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Seminars in Ophthalmology*. 2018 Aug 18;33(6):813–9.
5. Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol*. 2003 Oct;121(10):1392–6.
6. Kumar M, Moptom SE, Sen P, Khetan V, Bhende M, Sivaprasad S, et al. Prevalence of polypoidal choroidal vasculopathy in Indian population: Risk factors, clinical and imaging characteristics. *PLOS ONE*. 2020 Apr 28;15(4):e0231901.
7. Chang YC, Wu WC. Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Taiwanese Patients. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2009 Jan;40(6):576–81.
8. Byeon SH, Lee SC, Oh HS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW. Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2008 Feb 28;52(1):57–62.



9. Liu Y, Wen F, Huang S, Luo G, Yan H, Sun Z, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007 Sep 10;245(10):1441–5.
10. Yadav S, Parry DG, Beare NA v, Pearce IA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a common type of neovascular age-related macular degeneration in Caucasians. *British Journal of Ophthalmology*. 2017 Oct;101(10):1377–80.
11. Ladas ID, Rouvas AA, Moschos MM, Synodinos EE, Karagiannis DA, Koutsandrea CN. Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye*. 2004 May 7;18(5):455–9.
12. Sun X, Yang S, Zhao J. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016 Jun;1857.
13. Lam WC, Choudhry N, Wong D. Polypoidal choroidal vasculopathy in Canada. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2020 Jun;55(3):199–211.
14. Gomi F, Tano Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2008 May;19(3):208–12.
15. Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D. Combined cases of polypoidal choroidal vasculopathy and typical age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010 Mar 14;248(3):361–8.
16. Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical Characteristics of Exudative Age-related Macular Degeneration in Japanese Patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Jul;144(1):15-22.e2.
17. Chaikitmongkol V, Cheung CMG, Koizumi H, Govindahar V, Chhablani J, Lai TYY. Latest developments in polypoidal choroidal vasculopathy: Epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. Vol. 9, *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 260–8.
18. Cheung CMG, Lai TYY, Teo K, Ruamviboonsuk P, Chen SJ, Kim JE, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology*. 2021 Mar;128(3):443–52.
19. Koh AHC, 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 Apr;33(4):686–716.
20. 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 Sep;32(8):1453–64.
21. Kwok AKH, Lai TYY, Chan CWN, Neoh EL, Lam DSC. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *British Journal of Ophthalmology*. 2002 Aug 1;86(8):892–7.
22. Anantharaman G, Ramkumar G, Gopalakrishnan M, Rajput A. Clinical features, management and visual outcome of polypoidal choroidal vasculopathy in Indian patients. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2010;58(5):399.
23. Japanese Study Group of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. [Criteria for diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2005 Jul;109(7):417–27.
24. Chaikitmongkol V, Kong J, Khunsongkiet P, Patikulsila D, Sachdeva M, Chavengsaksongkram P, et al. Sensitivity and Specificity of Potential Diagnostic Features Detected Using Fundus Photography, Optical Coherence Tomography, and Fluorescein Angiography for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2019 Jun 1;137(6):661.
25. Tan CSH, Ngo WK, Lim LW, Lim TH. A novel classification of the vascular patterns of polypoidal choroidal vasculopathy and its relation to clinical outcomes. In: *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group; 2014. p. 1528–33.
26. Gomi F, Sawa M, Mitarai K, Tsujikawa M, Tano Y. Angiographic lesion of polypoidal choroidal vasculopathy on indocyanine green and fluorescein angiography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007 Oct;245(10):1421–7.
27. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence Properties and Metabolic Features of Indocyanine Green (ICG) as Related to Angiography. *Survey of Ophthalmology*. 2000 Jul;45(1):15–27.
28. Kang SW, Chung SE, Shin WJ, Lee JH. Polypoidal choroidal vasculopathy and late geographic hyperfluorescence on indocyanine green angiography. *British Journal of Ophthalmology*. 2009 Jun 1;93(6):759–64.
29. Gemmy Cheung CM, Laude A, Wong W, Mathur R, Chan CM, Wong E, et al. Improved Specificity Of Polypoidal Choroidal Vasculopathy Diagnosis Using A Modified Everest Criteria. *Retina*. 2015 Jul;35(7):1375–80.
30. Alshahrani S, al Shamsi H, al Kahtani E, Ghazi N. Spectral-domain optical coherence tomography findings in polypoidal choroidal vasculopathy suggest a type I neovascular growth pattern. *Clinical Ophthalmology*. 2014 Sep;1689.
31. de Salvo G, Vaz-Pereira S, Keane PA, Tufail A, Liew G. Sensitivity and specificity of spectral-domain optical coherence tomography in detecting idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2014 Dec 1;158(6):1228-1238.e1.



32. Liu R, Li J, Li Z, Yu S, Yang Y, Yan H, et al. Distinguishing Polypoidal Choroidal Vasculopathy From Typical Neovascular Age-Related Macular Degeneration Based On Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Retina*. 2016 Apr;36(4):778–86.
33. Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, Chen SJ, Chen Y, Freund KB, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):708–24.
34. Semoun O, Coscas F, Coscas G, Lalloum F, Srour M, Souied EH. En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of polypoidal choroidal vasculopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2016 Aug;100(8):1028–34.
35. Lau T, Wong I, Lu L, Chhablani J, Yong T, Hideki K, et al. En-face optical coherence tomography in the diagnosis and management of age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015;63(5):378.
36. de Carlo TE, Kokame GT, Kaneko KN, Lian R, Lai JC, Wee R. Sensitivity And Specificity Of Detecting Polypoidal Choroidal Vasculopathy With En Face Optical Coherence Tomography And Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2019 Jul;39(7):1343–52.
37. Saito M, Iida T, Nagayama D. Cross-Sectional And En Face Optical Coherence Tomographic Features Of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*. 2008 Mar;28(3):459–64.
38. Alasil T, Ferrara D, Adhi M, Brewer E, Kraus MF, Baumal CR, et al. En Face Imaging of the Choroid in Polypoidal Choroidal Vasculopathy Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2015 Apr;159(4):634–643.e2.
39. Srour M, Querques G, Semoun O, el Ameen A, Miere A, Sikorav A, et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2016 Nov;100(11):1489–93.
40. Cheung CMG, Yanagi Y, Mohla A, Lee SY, Mathur R, Chan CM, et al. Characterization And Differentiation Of Polypoidal Choroidal Vasculopathy Using Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2017 Aug;37(8):1464–74.
41. Huang YM, Hsieh MH, Li AF, Chen SJ. Sensitivity, Specificity, and Limitations of Optical Coherence Tomography Angiography in Diagnosis of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Journal of Ophthalmology*. 2017;2017:1–7.
42. Palkar A, Khetan V. Polypoidal choroidal vasculopathy: An update on current management and review of literature. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2019;9(2):72.
43. Chi YT, Yang CH, Cheng CK. Optical Coherence Tomography Angiography for Assessment of the 3-Dimensional Structures of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2017 Dec 1;135(12):1310.
44. Bo Q, Yan Q, Shen M, Song M, Sun M, Yu Y, et al. Appearance of Polypoidal Lesions in Patients With Polypoidal Choroidal Vasculopathy Using Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography. *JAMA Ophthalmology*. 2019 Jun 1;137(6):642.
45. Yang J, Zhang C, Wang E, Chen Y, Yu W. Utility of a public-available artificial intelligence in diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020 Jan 1;258(1):17–21.
46. Xu Z, Wang W, Yang J, Zhao J, Ding D, He F, et al. Automated diagnoses of age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy using bi-modal deep convolutional neural networks. *British Journal of Ophthalmology*. 2021 Apr;105(4):561–6.
47. Tsai YY, Lin WY, Chen SJ, Ruamviboonsuk P, King CH, Tsai CL. Diagnosis of Polypoidal Choroidal Vasculopathy From Fluorescein Angiography Using Deep Learning. *Translational Vision Science & Technology*. 2022 Feb 3;11(2):6.
48. Chou YB, Hsu CH, Chen WS, Chen SJ, Hwang DK, Huang YM, et al. Deep learning and ensemble stacking technique for differentiating polypoidal choroidal vasculopathy from neovascular age-related macular degeneration. *Scientific Reports*. 2021 Dec 30;11(1):7130.