

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Hande GÜÇLÜ

**AKUT SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ  
TEDAVİSİNDE TOPIKAL % 0.1'LİK NEPAFENAK  
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Nurullah ANŞİN**

EDİRNE – 2019



## **TEŞEKKÜR**

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Hande Güçlü başta olmak üzere; eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Vuslat Gürlü, Doç. Dr. Sadık Altan Özal ve Dr. Öğretim Üyesi Ruvéyde Garip'e tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>RETİNAL EMBRİYOGENEZ</b> .....	3
<b>RETİNA ANATOMİSİ</b> .....	4
<b>SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ</b> .....	7
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	21
<b>BULGULAR</b> .....	24
<b>TARTIŞMA</b> .....	32
<b>SONUÇLAR</b> .....	38
<b>ÖZET</b> .....	40
<b>SUMMARY</b> .....	41
<b>KAYNAKLAR</b> .....	43
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>EİDGK</b>	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
<b>FFA</b>	: Fundus Floresein Anjiyografi
<b>İSYA</b>	: Indosiyanın Yeşil Anjiyografi
<b>KNV</b>	: Koroidal Neovaskularizasyon
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>OKTA</b>	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
<b>PED</b>	: Pigment Epitel Dekolmanı
<b>PKV</b>	: Polipoidal Koroidal Vaskulopati
<b>RPE</b>	: Retina Pigment Epiteli
<b>SMD</b>	: Senil Maküla Dejenerasyonu
<b>SMK</b>	: Santral Maküla Kalınlığı
<b>SSKR</b>	: Santral Seröz Koryoretinopati

## GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde ciddi görme kayıplarına yol açan retinopatiler arasında ilk sırada senil maküla dejenerasyonu, ikinci sırada diyabetik retinopati, üçüncü sırada retinal ven dal tıkanıklığı, dördüncü sırada da santral seröz koryoretinopati (SSKR) bulunmaktadır (1). Yıllık insidansı 1/22000 şeklindedir (2). Genellikle 20-50 yaş arasında görülmekte olup erkeklerde daha sık izlenmektedir (3).

Hastalığın semptomları görme keskinliğinde azalma, görme alanını etkileyen skotomlar, metamorfopsi, mikropsi, renk algısında değişim şeklindedir (4,5). Bu semptomlar genellikle hastalığın aktif olduğu seröz dekolman mevcudiyetinde ortaya çıkabileceği gibi seröz dekolmanın olmadığı gözlerde geçirilmiş hastalığa ait bulgular saptanabilir (6). Bir yıl içindeki nüks oranı %30-50 oranında bildirilmektedir (7).

Santral seröz koryoretinopati hastalarının yaklaşık %90'ında tedavi verilmeden sadece hayat tarzı değişikliğiyle ortalama 90 günde seröz dekolmanın gerilediği bildirilmiştir (8). Ancak hastaların % 5'inde ciddi görme kaybı görülebilmektedir (9). SSKR epizodu sonrasında depigmente alanlar, coğrafik atrofi, subretinal fibrinöz birikimler, koroidal neovaskülarizasyon (KNV), özellikle fotoreseptör tabakasını etkileyen nörosensöryel tabakada incelme gelişebilir ve bu değişimler görme keskinliğini azaltabilir (1,10).

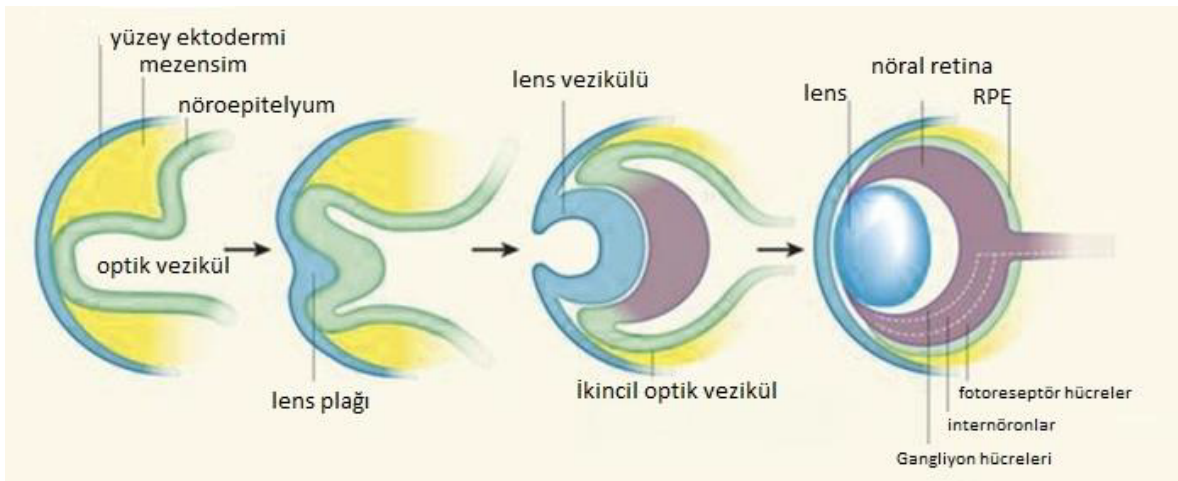
Santral seröz koryoretinopati patogenezi günümüzde hala tam olarak anlaşılammakla birlikte, hastalıkta kortikosteroidlerin etkisi tartışmalıdır. Ancak kortikosteroidlerin patogeneizde aldığı rol bilinmemektedir. Altta yatan mekanizmanın koroidal venöz konjesyon, koroidal vasküler hiperpermeabilite gibi birçok parçası, floresein ve indosiyanın yeşili anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri sayesinde

aydınlatılmıştır. Bu çalışmalarda koroidin iç tabakalarındaki iskemi ve inflamasyonun vasküler geçirgenliği artırdığı teoremi ileri sürülmüştür (11). Nepafenak, korneaya hızlı bir şekilde nüfuz eden ve silier cisim epiteli, retina ve koroid de dahil olmak üzere oküler dokularda intraoküler hidrolazlar tarafından aktif metabolit amfenak oluşturmak üzere deamine edilmiş topikal bir non steroidal anti inflamatuvar bir ön ilaçtır. Amfenak prostaglandin üretimi için gerekli olan siklooksijenaz enzimini inhibe eder. Böylelikle inflamatuvar kaskadı baskılayarak maküla ödeminin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olmaktadır. Biyoaktivasyonu hedef bölgelerdeki göz içi penetrasyonunu artırır ve kornea, iris, siliyer cisim, retina ve koroidde optimal dağılım ve daha uzun süre etki eder. Nepafenak'ın etkinliği, üveitik ve psödo fakik kronik kistoid maküler ödem gibi gözün arka segmentini etkileyen inflamatuvar hastalıklarda ortaya çıkmıştır (12-14). Bu araştırmanın amacı % 0.1'lik nepafenak'ın akut santral seröz koryoretinopati hastalarında etkisinin değerlendirilmesidir.

## GENEL BİLGİLER

### RETİNAL EMBRİYOGENEZ

Retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden gelişir. İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü belirir. Aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül meydana gelir. İkincil optik vezikülün dış katmanı retina pigment epitelini (RPE), iç katmanı da retinanın diğer katlarını oluşturur. İç ve dış katmanlar arası boşluk ise subretinal alanı meydana getirecektir. Retinal differensiasyon genelde optik diskten periferde olmakla beraber maküla istisnai olarak postnatal dördüncü aya kadar farklılaşmaya devam eder. Gelişimin dördüncü ayında retinal damarlar belirginleşmeye başlar. Retinal hücreler prenatal sekizinci aya kadar periferdeki farklılaşmamış multipotent hücreler aracılığıyla çoğalmaya ve retinal yüzeyi artırmaya devam eder (15) (Şekil 1).



Şekil 1. Retinal embriyogenez ana yapılar (16)

## RETİNA ANATOMİSİ

Retina, gözün iç yüzeyini örten saydam bir dokudur. Ora serratadan optik sinire kadar uzanır. Dışta retina pigment epiteline içte vitreye yapışıklık gösterir. Retina kalınlığında bölgesel farklılıklar izlenir. Paramaküler bölgede 230µm iken diğer retinal alanlarda ortalama 100 µm kalınlığındadır. Damar arkalarının arasında kalan bölge arka kutup ya da *area centralis* olarak isimlendirilmektedir.

Retina gözün en iç tabakası olup; arkaya doğru optik sinir, öne doğru korpus siliare ve irisin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. Retina dışta koroid; *bruch membranı* ile, içte ise vitreusla komşudur. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık bulunmamaktadır.

### Maküla

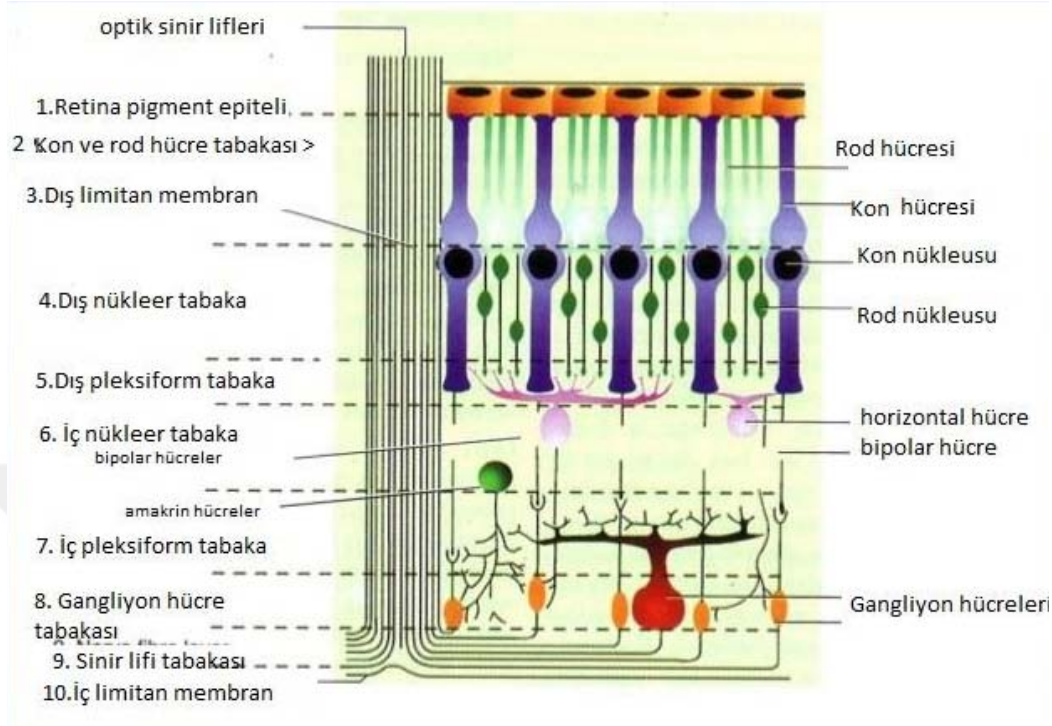
Optik diskin 0.8 mm temporalinden başlayıp arkuatlar arasında kalan yaklaşık 5.5 mm çapındaki alandır. Maküla sinir lifi tabakası bulunmaması ve üzerinde 2-3 sıra ganglion hücre tabakası bulunması ile retinanın diğer bölgelerinden farklıdır. Fovea, santralde yaklaşık 1,5 mm, bir optik disk çapındadır, optik diskin 3-4 mm temporaline ve 0,8 mm aşağısına konumlanmıştır. Foveanın merkezine foveola adı verilir. Foveola 350 µm çapındadır. Retinanın en ince kısmı olup ganglion hücresi bulundurmaz. Buranın kalınlığını fotoreseptör hücrelerin (Genellikle kon hücreleri) nükleusları ve müller hücrelerinin uzantıları meydana getirir. Makülanın merkezinde bulunan 150-200 µm çapındaki alana *umbo* olarak isimlendirir. En yüksek görme keskinliği bu alandadır. Fundus muayenesi sırasında refle oluşumunu sağlayan çukurluktur. Foveada kon ve müller hücreleri yoğun bir şekilde bulunurken rod hücreleri yer almaz.

Retina histolojik olarak 10 katmandan oluşur (9) (Şekil 2).

Dıştan içeri doğru aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

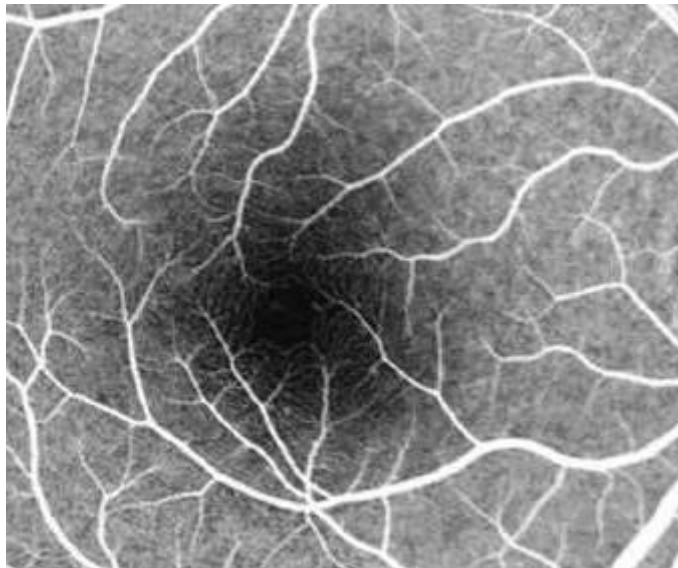
1. Retina pigment epiteli tabakası
2. Fotoreseptör tabaka
3. Dış limitan membran
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Ganglion hücre tabakası
9. Sinir lifi tabakası

## 10. İç limitan membran



**Şekil 2. Retina kesitinin şematik görünümü (9)**

Makülanın 0,25-0,60 mmre çaplı merkezi foveal avasküler zon olarak adlandırılır. Foveal avasküler zonun retinal kapillerlerden yoksun olması bu bölgeye adını veren özelliğidir. Bu bölgenin net sınırları özellikle fundus floresein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile saptanabilir (Şekil 3).



**Şekil 3. Foveal avasküler zon FFA görüntüsü (9)**

**Parafovea:** Foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm çapındaki dairesel bölgedir. Bu bölgede 4-6 sıra ganglion hücresi ve 7-9 sıra bipolar hücre bulunmaktadır (9).

**Perifovea:** Parafoveal alanı çevreleyen 1.5 mm çapındaki dairesel bölgedir. Perifoveal bölge gangliyon hücre tabakasının tek sıra halinde bulunduğu bölgede sonlanır.

### **Retina Pigment Epiteli**

Fonksiyonel retinanın altında tek katlı hegzagonal hücrelerden oluşan tabakadır. Fonksiyonel retina ile koryokapillaris arasındaki bağlantıyı sağlar. RPE hücreleri en yoğun foveaya karşılık gelen bölgede bulunur ve bu bölgede morfolojik olarak daha uzun ve ince dizilmişlerdir. Retina pigment epiteli hücrelerinin bazal yüzü katlantılıdır ve *bruch membranının* içteki yüzeyinde bulunan bazal laminaya tutunmak için geniş bir yüzey sağlar (9). Komşu RPE hücreleri birbiriyle sıkı bağlantı halindedir. Zonula okludens ve zonula adherensler yapısal stabilite sağlamalarının yanı sıra dış kan-retina bariyerinin devamını sağlamada önemli rol oynar (9).

Retina pigment epiteli hücreleri basit yapıda olmalarına rağmen önemli fonksiyonlara sahiptir. Bu fonksiyonların başlıcaları aşağıdaki gibi sıralanabilir (9):

- 1- Vitamin A metabolizması
- 2- Dış kan-retina bariyerinin devamı
- 3- Isı regülasyonu
- 4- Fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu
- 5- Işığın absorpsiyonu
- 6- Bazal membran oluşumu
- 7- Dış segmentleri saran mukopolisakkarid matriks oluşumu
- 8- RPE' nin içine ve dışına maddelerin aktif transportu

### **Bruch Membranı**

Retina pigment epiteli ile koryokapillarisin bazal membranlarının birleşmesinden oluşan bir laminadır. Yapısal olarak 5 kısımdan oluşur. Bunlar (9):

- 1- RPE'nin bazal laminası
- 2- İç kollajenöz bölge
- 3- Elastik liflerin oluşturduğu kalın gözenekli bant
- 4- Dış kollajenöz bölge
- 5- Koryokapillarisin bazal laminası

*Bruch membranı* floresein gibi küçük moleküllere oldukça geçirgendir. *Bruch membranında* defektler yüksek miyopi ve pseudoksantoma elastikumda spontan

gelişebileceği gibi koroidal neovaskülarizasyon sonucu da oluşabilir. Yine travma ve inflamasyona sekonder gelişebilir (9).

### **Koryokapillaris**

Retina pigment epiteli altında tek düzlemde uzanan ortalama 40-60 µm çapında kapillerlerin devamlılık oluşturduğu kendi içinde arteriol-venül sisteminin olduğu bir lobüler komplekstir (9).

### **Koroid**

Retinanın dış kısmını ve RPE'yi besler. Maküler bölgede ortalama 0.25 mm kalınlığında olup 3 damar tabakasından oluşur. İçten dışa bu tabakalar, koryokapillaris, orta damar tabakası ve en dışta geniş damar tabakası şeklinde sıralanır. Koroidin perfüzyonu uzun ve kısa posterior silier arterlerden ve ön silier arterlerden sağlanır. Koroidin drenajı vorteks sistemine olur (9).

Koroidin en dıştaki büyük damarlardan oluşan tabakası *Haller tabakası* da denir. İçte bulunan ve orta ve damarlardan oluşan kısma ise *Sattler tabakası* denir. En içte ise koryokapillaris yer alır (9).

## **SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ**

Santral seröz koryoretinopati sıklıkla 25-55 yaş arası genç erişkinleri etkileyen duysal retinanın seröz dekolmanı ile karakterize ciddi görme kayıplarına neden olabilen bir hastalıktır. Erkeklerde kadınlardan daha sık izlenmektedir (%85) (3).

### **Patogenez**

Hastalık ilk olarak 1866 yılında "Albrecht von Graefe" tarafından tanımlanmış ve "Relapsing Santral Luetik Retinit" olarak isimlendirilmiştir (17). 1965 yılında SSKR'de fundus floresein anjiografide RPE seviyesinde sızıntı odağını ilk gösteren "Maumenee" bu hastalığın anlaşılmasında önemli katkıda bulunmuştur (18). 1967'de Gass hastalarında duysal retinanın dekolmanının varlığını göstermiştir. Yine idiopatik santral seröz koryoretinopati/retinopati adlandırılması ilk kez Gass tarafından tanımlanmıştır. Gass, pigment epitel dekolmanı (PED) varlığına dikkat çekmiş ve bu hastalarda seröz dekolmanın nedeninin koryokapillaris kapiller permeabilite artışı olduğunu düşünmüştür (5,19-21). Hastalığın patofizyolojisi halen tam olarak aydınlanmamıştır. Ancak şu önerilen teorileri şu başlıklar altında toplayabiliriz:

**Koroidal vasküler hiperpermeabilite artışı:** Bu görüşün öncüsü Gass olmuştur. Koryokapillaris düzeyindeki bir ya da daha fazla alandaki kapiller permeabilite artışının

seröz dekolmana neden olabileceğini savunmuştur (5,19-21). Yine indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA)'de bazı hastalarda koroidal vasküler hiperpermeabilite alanları gösterilmiştir (22,23). Koroidteki bu geçirgenlik artışı sonucu artan hidrostatik basıncın RPE'ye hasar verdiği ve seröz dekolmanın bu yüzden oluştuğu ileri sürülmektedir. Toslak ve ark. (24) tarafından yapılan bir çalışmada SSKR hastalarında koroidi besleyen oftalmik arterle ilgili hemodinamik farklılıkların koroidal hiperpermeabilite artışı teorisini destekler niteliktedir.

**Retina pigment epitelinin disfonksiyonu:** Spitzna'nın (25,26) hipotezine göre hasarlanmış bir ya da bir grup RPE hücresi aşırı fonksiyonel olarak çalışmaya başlamaktadır. Bunun sonucu olarak koroidden retinaya aşırı bir iyon ve sıvı sekresyonu meydana gelmektedir. Lezyon alanının etrafındaki sağlıklı RPE hücreleride bu biriken sıvıyı retinadan koroide doğru pompalamak için aşırı aktivite göstermektedir. Bu biriken aşırı subretinal sıvıyı kompanse etmeye çalışan sağlıklı RPE hücrelerinde de zamanla hasar gelişmektedir. Yine başka bir görüşe göre RPE'de aktif transport mekanizmasındaki metabolik bir bozukluk hastalığa neden olabilir (27).

**Kombine koroid ve retina pigment epitel disfonksiyon teorisi:** Koryokapillaristen artmış sıvı akımı ve RPE disfonksiyonu birlikteliği görülebilir (28). Persistan bir koryokapiller disfonksiyon RPE hücrelerinde uzamış bir strese yol açarak retinokoroidal yöndeki pompalamanın bozulmasına, sonuçta sıvının birikimine ve nörosensöryel dekolmana neden olabilir (28,29).

### **Etyoloji**

Hastalık genellikle genç yaş grubunu (25-55 yaş) etkilemesine rağmen hastaların bir kısmında tanı 50 yaşından sonra konulabilmektedir. Spaide ve ark. (30) 130 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların yaklaşık yarısının 50 yaş üzerinde olduğunu ve hastalardan 57'sinin 50 yaşından sonra SSKR tanısı aldığını belirtmiştir. Bu da hastalığın bazı klinik formlarının ileri yaşlarda daha sık görülebildiğini göstermektedir.

SSKR hastalığı genellikle idiopatik olup birçok risk faktörü belirlenmiştir.

**Risk faktörleri:** A tipi kişilik, steroid kullanımı, hipokondiaklar, cushing sendromu, hamilelik, hipertansiyon, migren, sigara ve alkol kullanımı, ırk (Kafkas ırkında, Hispaniklerde ve Asyalılarda) sildenafil kullanımı, semptomimetik ajan kullanımı belli başlı risk faktörleridir.

Stres ve tip A kişilik yapısı: Santral seröz koryoretinopati hastaları genelde semptomlar ortaya çıkmadan önce stresli bir dönem geçirdiklerini belirtirler (31,32).

Yanuzzi'nin (33) çalışmasında A tipi kişilik yapısı SSKR hastalarında yüksek oranda izlenmektedir. Tip A kişilik yapısının özellikleri stresle genelde başa çıkamayan, kolayca öfkelenen, kin besleyen, aceleci bir yapıda olmak gibi özelliklerdir. Bu kişilerde diğerlerinden daha fazla kan katekolamin ve kortizol seviyeleri tespit edilmiştir.

Santral seröz koryoretinopatili hastaların idrar ve plazmada endojen kortizol seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (34). SSKR hastalarında endojen katekolamin seviyeleri artmıştır ve plazma adrenalin konsantrasyonu ile santral maküla kalınlığı (SMK) arasında yüksek bir korelasyon saptanmıştır (35).

Steroid kullanımı ve kortizol seviyesi yüksekliği: SSKR hastalarında kan ve idrar kortizol seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (36). Yine steroidlerin farklı yollarla (İntravenöz, oral, nazal, vb.) vücuda alımı ve endojen yüksek kortizol düzeyleri ile seyreden cushing sendromu ve hamilelik gibi durumlar da SSKR ile ilişkili bulunmuştur (37-41).

Organ transplantasyonu sonrası uzun dönem steroid kullanımına bağlı SSKR hastalığı şiddetli seyretmektedir ve bu hastalarda SSKR'nin bütün formları (Akut, kronik, inferior büllöz dekolman) izlenmekte ve bu hastalarda bilateralite oranı yüksek saptanmıştır (42,43).

Yine bazı genetik faktörlerin plazma kortizol düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Mineralokortikoid reseptör gen polimorfizmi olan bireylerde plazma kortizol seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (44). Yine SSKR hastalarında mineralokortikoid reseptör gen polimorfizminin incelendiği bir çalışmada, SSKR hastalarının mineralokortikoid reseptör gen genotiplerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak SSKR hastalarındaki plazma kortizol seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (45). Yine bazı çalışmalarda SSKR'nin familial olabileceği, genetik yatkınlıkla ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (46-48). Serum glukokortikoid kinaz gen-1 (SGK-1) ekspresyonunun stres durumunda kan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (49). Otuz iki SSKR hastasının bulunduğu bir çalışmada iki hastada SGK-1 gen mutasyonu izlenmiştir (50).

**İrk:** Kafkas ırkında, hispaniklerde ve Asyalılarda, Afrikan Amerikalılara oranla SSKR insidansı daha yüksektir (51).

**Sistemik hastalıklar:** Sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, wegener granülomatozu, hipertansiyon, gebelik toksemisi, dissemine intravasküler koagülasyon, antifosfolipid antikor sendromu gibi vasküler yapıyı ilgilendiren hastalıklarda seröz dekolman meydana gelmesinde ortak sebebin koryokapiller iskemi olduğu

düşünülmektedir (52-54). Malign hipertansiyon, gebelik toksemisi ve dissemine intravasküler koagülasyonun ortak özelliği olan vazokonstriksiyondan sorumlu maddenin endotelin-1 olduğu düşünülmektedir (55). Bazı çalışmalarda kan nötrofil/lenfosit oranının kardiyovasküler, maligniteler, diyabetes mellitus gibi bazı sistemik hastalıklarla ilişkili olabileceği saptanmıştır (56,57). Nötrofil/lenfosit oranının sistemik inflamasyona marker olarak kullanabileceği ileri sürülmüştür (58).

Endotelin vasküler değişikliklerde dolaşımında seviyesi artan bir mediatördür. Bir çalışmada, SSKR'de endotelin-1 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir (59). SSKR'nin etyolojisi henüz net anlaşılammış olsa da genel kabul gören teori kapiller hiperpermeabilite artışıdır (60). Bazı çalışmalar, nötrofil/lenfosit oranının, inflamasyon sonucu gelişen endotelyal disfonksiyonun ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada, SSKR hastalarına tırnak yatağına videokapilleroskopi yapılmış ve mikroanjiopati ve patolojik paternler görülmüştür (61). Bu çalışmalar, SSKR'nin inflamasyona sekonder gelişen kapiller yapı değişikliği ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bir çalışmada akut SSKR grubunda nötrofil/lenfosit oranı kronik SSKR ve kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (62). Yapılan çalışmalarda, ortalama trombosit hacmi, inflamatuvar hastalıklarda yüksek izlenmiştir (63-67). Ortalama trombosit hacmi SSKR'li hastalarda yüksek saptanmıştır. Başka bir çalışmada, ortalama trombosit hacmi kronik SSKR'li hastalarda yüksek bulunmuştur (62,68).

SSKR hastalarında erektil disfonksiyon sıklığı %60.3 bulunmuştur (69). Başka bir çalışmada SSKR hastalarında fibromiyalji sendromu sıklığı %42.2 oranında tespit edilmiştir (70).

Yüksek plazminojen aktivatör inhibitör-1 etkisiyle artan koroid damarlarında trombotik oklüzyonun koroid hiperpermeabilitesini artırarak SSKR ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (71). Bir çalışmada SSKR hastalarında yüksek plazminojen aktivatör inhibitör düzeyleri tespit edilmiş, hastalar incelendiğinde plazminojen aktivatör inhibitör gen polimorfizmi olduğu ortaya konmuştur (72). Son zamanlardaki çalışmalar SSKR'nin sadece göze lokalize bir hastalık olmayıp, sistemik komponentlerinin olabileceğini göstermektedir.

### **Tanı, Semptom ve Bulgular**

Santral seröz koryoretinopatide hastalar kliniğe farklı semptomlarla başvurabilirler. Maküla dışı tutulumda semptomlar genellikle asemptomatik olabilir. Maküla tutulumunda hastalar kliniğe görme bulanıklığı, görme keskinliğinde azalma, kontrast kaybı,

metamorfopsi, diskromatopsi, mikropsi, hipermetropizasyon, santral skotom ile başvurulabilirler. Genelde hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 0.1 ve üzeridir. SSKR hastalarının fundus muayenelerinde genellikle maküler bölgede duysal retinanın altında sıvı birikimine bağlı iyi sınırlı oval bir kabarıklık izlenir. Fovea ışık refleksi kaybolmuştur (4,5).

### **Prognoz**

Akut SSKR'de 3-4 ay içerisinde genelde kendiliğinden iyileşir ve görme keskinliği hastalık öncesi seviyeye geri döner. Yapılan bir çalışmada, etkilenen gözlerin yüzde 58'inde tıbbi müdahale olmadan kendiliğinden iyileştiği ve görme keskinliklerinin tama yakın olduğu saptanmıştır (73). Akut SSKR'de görme keskinliği tama çıksa bile kontrast duyarlılık azalabilir ya da görme alanında defektler görülebilir (74-76). SSKR'de subretinal sıvı rezolusyonu olsa bile hastaların %90'ında rezolusyon sonrası RPE değişiklikleri (Atrofi, pigmenter değişiklikler) görülür (77,78). Hastaların yarısında ilk ataktan sonra bir yıl içinde tekrar atak görülür (79). Tekrarlayan vakalarda azalmış görme keskinliği olabilir. Kronik tekrarlayan vakalarda kalıcı görme keskinliği kaybı tespit edilmiştir (80).

Tedavi edilmeyen vakalarda rekürrens oranları %15-50 arasında bildirilmiştir (78,81,82). Kronik SSKR olguları tüm SSKR olgularının %5 ini meydana getirir ve bu olgular tanı anında daha ileri yaşlı olgular olup görme keskinlikleri daha düşüktür (83). Arka kutupta yaygın RPE atrofisi ve pigment kümelenmeleri yaygın bir şekilde görülebilir. FFA'da bu alanlar yaygın granüler hiperfloresans alanlar olarak görülürler. İSYA'da ise geniş koroidal vasküler hiperpermeabilite alanları olarak görülmektedir (84).

Hastaların %16'sının akutтан kronik forma ilerlediği bildirilmektedir, fakat hastalığın ne kadar süre sonra kronikleştiği ile ilgili kesin bir birliktelik yoktur (85). Klinik pratikte bu süre sıklıkla 6 ay olarak belirtilmektedir (1,86).

### **Görüntüleme Teknikleri**

**Fundus floresein anjiografi:** Retina pigment epiteli seviyesindeki herhangi bir odaktan sızıntıyı varsa KNV'yi ya da PED'i, RPE değişikliklerini, subretinal kalıntıları görüntüleyebilir. Floresein, seröz dekolmanın olduğu alanı yavaşça ve şiddeti artarak boyar. Sınırları düzenlidir. FFA da sızıntı paternleri; tüten baca, mürekkep lekesi, sigara dumanı, noktasal genişleyen sızıntı paterni şeklinde olabilir (87). Tek odaktan sızıntı

olabildiği gibi birden fazla odaktan sızıntı olabilir. FFA'da sızıntı SSKR hastalarının %95'inde izlenir (88).

Kronik vakalarda sızıntı genelde çok odaktan olma eğilimindedir. Ataklardan sonra subretinal sıvı çok azalsa da RPE disfonksiyonundan dolayı FFA çekimi sırasında minimal koryokapilaristen sızıntı olur ve bu sızıntı çok yavaş gerçekleşir. Bu boyanma 5. dakikada genişlemez yoğunluğu artar. Bu bulguya "ooze" bulgusu denir (89).

**İndosiyanin yeşili anjiografi:** İndosiyaninin, floreseinden farkı plazma proteinlerine bağlanır ve koryokapiller damarların fenestralarından geçemez. Koroidal ve koryokapillaris yapıların görüntülenmesinde FFA'ya göre daha üstündür. Koroidal hiperpermeabiliteyi gösterir. Polipoidal koroidal vaskülopati ve KNV'lerin ayırıcı tanısında önemli rol oynar (84).

**Optik koherens tomografi:** Santral seröz koryoretinopati'de seröz dekolmanın takibinde ve PED'lerin görüntülenmesinde oldukça fayda sağlayan non-invaziv güvenilir bir görüntüleme aracıdır. Floroforların görüntülenmesini sağlar. FFA'da pencere defekti gibi RPE atrofi alanlarının olduğu alanların yapısı hakkında daha detaylı görüntüleme yapılmasına olanak sağlar. Kronik ve rekürren SSKR olgularında elipsoid zonun düzensizliği, RPE düzensizlikleri ve depozitler izlenebilir. SSKR'de 6. haftadan sonra oluşan fırçamsı kenar oluşumu (Fotoreseptör dış segment) görüntülenebilir. Seröz dekolmanın uzun süre sebat ettiği olgularda uzayan fotoreseptör dış segmentlerinin zamanla subretinal boşluğa ve RPE üzerinde görüldüğü ve OKT'de subretinal boşlukta hiperreflektif granüler birikimler olarak görülebilir (90,91).

**Fundus otofloresans:** Santral seröz koryoretinopati tanı ve takibinde kullanılan non-invaziv görüntüleme aracıdır. Mavi ve kıvılcımsı otofloresans olmak üzere iki tipi mevcuttur. Maküler alan mavi ışık otofloresans görüntülemesinde en belirgin olarak foveada hipootofloresans izlenir, çünkü maküler pigmentler mavi ışığı absorbe ederler. Kıvılcımsı otofloresans görüntülemesinde ise maküladaki RPE hücrelerinin yüksek melanin içeriği nedeniyle maküla hiperotofloresans görülür. Otofloresans görüntüleme akut ve kronik SSKR'de, kalıtsal retina hastalıklarında, klorokin retinopatisinde görüntülemesinde kullanılmaktadır. SSKR'de RPE'deki bir kırılma da hipootofloresansla sonuçlanabilir (6). Von Rückmann ve ark. (92) SSKR'de sızıntı noktalarını hiperotofloresans olarak açıklamışlar ve sızıntı noktalarının hiperotofloresans olmasını RPE yakınındaki yükselmiş metabolik aktiviteye bağlı lipofusin birikimine bağlamışlardır. Seröz retina dekolmanı alanında saptanan subretinal depozitler daha çok kronik SSKR'li gözlerde saptanmakta ve fundus otofloresans görüntülemesinde hiperotofloresans izlenmektedir. Fundus otofloresans

görüntüleme subretinal depozitlerin bulunması SSKR hastalarının tedavi seçiminde ve hastalığın süresini belirlemede yardımcı olabilir. FFA'da tespit edilen sızıntı noktaları fundus otofloresans görüntüleme çoğunlukla hipootofloresans izlenmektedir. Yeni oluşan dekolmanların erken döneminde yer çekimi etkisiyle floroforların çökmesi sonucu dekolman alanının altında hiperfloresans izlenir. Fundus otofloresans görüntüleme yararlı bilgiler verebilir (6).

**Optik koherens tomografi anjiografi:** Vasküler yapılar içindeki kan akımındaki hareket kontrastını saptayarak retina ve koroidin kapiller ağlarını ve dış retinayı floresan madde kullanmadan görüntüleyen yeni non-invaziv görüntüleme yöntemidir. OKTA'da geleneksel yöntemlerde saptanabilen sızıntı saptanamaz. Bu bir dezavantaj olsa da hiperfloresans ile görüntü maskelenmediği için mikrovasküler yapılar yüksek kalitede ayrıntılı görüntülenebilir. OKTA; mikrovasküler yapıları kolayca görüntüleyebildiğinden hastalıkların gelişimi ve tedavinin etkinliğinin izlenmesi açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir (93). Bu yöntemde hızlı bir spektral domain optik koherens tomografi taraması ile retinadaki aynı lokalizasyondan elde edilen tekrarlayan ölçümler yazılım destekli görüntüleme yapıp karşılaştırılarak görüntülerdeki değişiklikler saptanır.

Retinadaki yapılar statik olduğu için tekrarlayan OKT taramaları arasındaki değişiklikler sadece göz hareketleri ve damarlardaki kan akımı nedeniyle meydana gelebilir. Göz hareketlerinden kaynaklanan değişiklikler cihazda bulunan hareket artefaktını düzelter yazılımlar sayesinde düzeltilebilmektedir (94). OKTA'nın geleneksel yöntemlere göre üstünlükleri; non-invaziv olması, boyar madde kullanılmaması, çekimin kısa olmasıdır (Yaklaşık 4-5 saniye). Ayrıca; OKTA ile yüzeysel ve derin retinal kapillerin değerlendirilebilmesi FFA'da sağlanamamaktadır. En sık kullanılan OKTA kesit büyüklüğü 3x3mm ve 6x6mm olup bu, yüksek çözünürlüklü FFA'dan daha çok detay gösterir. İncelenen alan büyüdükçe detay azalmaktadır (95).

Optik koherens tomografi anjiografi, çekilen yapısal B scan görüntüleri kullanarak mikrovasküler ağ hakkında üç boyutlu verileri meydana getirir, böylece retina ve koroidin mikrovasküler yapısının en-face görüntülenmesine olanak sağlar. Kan damarlarından geçen eritrositlerin hareket kontrastını saptayarak, statik ve nonstatik dokular arasındaki sinyal farkı hesaplanır; yazılımlar sayesinde resimlerle üç boyutlu OKTA volümü (küp) oluşturulur. OKTA ile; KNV ve retina neovaskülarizasyonu gibi akım alanları, kapiller tıkanma gibi akım olmayan alanlar ölçülebilir ve vasküler dansite haritaları oluşturulabilir (96). OKTA, SSKR'de her ne kadar sızıntıyı göstermese de OKT görüntüleri ile kombine

edildiğinde seröz dekolmanı göstermektedir. PED'in yapısı, KNV'nin varlığı ve yapısı hakkında detaylı bilgi vermektedir (97-99).

Düz ve düzensiz PED bulgusunun ortak olduğu pakikorooid neovaskülopati grubu hastalıklarının detaylı incelenmesi ve uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi KNV tedavisi için uygulanan anti-vasküler endotelyal growth faktör (anti-VEGF) tedavi cevabının takibi, neovasküler ağın büyüklük ve morfolojisinde olan değişikliklerin incelenmesi gibi konularda, OKTA kullanımı gittikçe artmaktadır (95).

### **Ayırıcı Tanı**

Senil maküla dejenerasyonu, regmatojen retina dekolmanı, optik pit makülopati, koroidal tümör, inflamatuvar hastalıklar, hipertansif koroidopati, diyabetik maküler ödem ya da retinal ven oklüzyonuna sekonder gelişen maküler ödem, idiyopatik koroidal neovaskülarizasyonu ekarte etmek gerekir.

**Optik pit makülopatisi:** Tıpkı SSKR'deki gibi makülada seröz dekolman mevcuttur. FFA'da sızıntı olmaması ve OKT'de şizis benzeri retinal tabakaların birbirinden ayrılması ve optik diskin yanında pitin görülmesi ile SSKR'den ayrılır.

**Koroidal neovaskülarizasyon:** Özellikle sağlıklı genç grupta görülen idiyopatik koroidal neovaskülarizasyon ayırıcı tanıda akla gelmelidir. İdiyopatik KNV ekartasyon tanısıdır. Dejeneratif miyopi anjioid streaks gibi durumlar ekarte edilmelidir. İdiyopatik KNV, SSKR'den lezyon bölgesinde subretinal hemoraji, makülopatinin spontan rezorbe olmayışı, yeni damar oluşumu ile ayrılır. KNV ayırıcı tanısında İSYA kullanılabilir.

**İnflamatuvar hastalıklar:** Harada hastalığında yaygın seröz maküler dekolman olabilir. Vitrit, optik disk hiperemisi, ilişkili sistemik bulgular, internal limitan membranda kesintiler, OKT'de septal ayrışmalar, steroid tedavisine dramatik yanıt alınması hastalığı SSKR'den ayırt etmede yardımcı bulgulardır (1). Posterior sklerit; göz hareketlerinde ağrı, vitritis, ultrasonda skleral kalınlaşma ve subtenon sıvı birikimi görülmesi ile SSKR'den ayrılır (1). Sempatik oftalmi, yine seröz dekolmana yol açabilir; diğer göze travma hikayesi, okuler inflamasyon, dalen-fuchs nodüllerinin görülmesi ile SSKR'den ayırt edilir (100).

**Senil maküla dejenerasyonu (SMD):** 50 yaşın üzerindeki hastalarda SMD ve SSKR ayırımını yapmak önemlidir. SMD'de drusen, coğrafik atrofi, KNV izlenir. SSKR'de daha yaygın RPE hasarı ve multifokal sızıntı alanları görülür. SMD'de klasik KNV gelişimi FFA ile tespit edilebilir. SSKR'ye sekonder gelişen gizli KNV'de ise geç fazda sınırlı, optik diskten daha fazla olan hiperotofloresans görülür. Kesin ayırım İSYA ile

konabilir. İSYA'da SSKR'de tipik olarak geç fazda solan multifokal, erken hiperfloresans gözlenirken, SMD'ye bağlı gizli KNV'de geç hiperfloresans gözlenir (101).

**Hipertansif retinopati:** Sistemik hipertansiyonda vasküler değişiklikler, optik disk ödemi ve seröz dekolman ve elsching spotları görülebilir. Elsching spotları hipopigmente bir halo ile çevrili 50-150 µm çapında, RPE hiperpigmentasyon alanıdır (102).

**Polipoidal koroidal vaskulopati:** Santral seröz koryoretinopati ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) her ikisi de pakikoroidal spektrumda olan hastalıklardır. Kronik SSKR'de FFA da görülen su izleri PKV'de görülmez. Ayrıca OKT'de PKV'deki PED'lerin içinde damar ve lümeni görülebilir. PKV'deki PED'ler sivri bir pik yapar ve martı belirtisi şeklinde multiple PED'ler izlenebilir. Ayrıca FFA ve İSYA da PKV' de üzüm salkımı şeklinde polipoidal anevrizmal yapı görülebilir (103).

**Koroidal tümörler:** Koroid melanomu, koroid hemanjiomu, metastaz, koroid osteomu ve koroidin lösemik infiltrasyonu, multipl myelom, seröz dekolmana neden olabilir (104). Oftalmoskopi çoğu zaman ayırt etmede yeterlidir. Litaratürde bir hastada koroid osteomu ve SSKR birlikteliği bildirilmiştir (105).

## **Tedavi**

**Gözlem:** Özellikle akut SSKR olgularında hastalık çoğunlukla spontan iyileşebilmektedir. Ancak SSKR tedavisinde amaçlanan, bu iyileşme sürecini kısaltmak, nüks ve komplikasyonları engellemek ve sonuç görme keskinliğini arttırmaktır. Hastalara çoğunlukla yaşam tarzı değişikliği önerilir. Sigara, bitki çayı kullanımının kısıtlanması önerilir, glukokortikoid kullanımı varsa tedavinin kesilmesi önerilir. Olguların yaklaşık %90'ında bu tarz değişikliklerle ortalama 90 günde seröz dekolmanın gerilediği gösterilmiştir (8). Gözlem ile takip edilen hastaların çoğunda görme keskinliği 20/25 veya daha iyi olmaktadır (7). Hastaların %5'inde ciddi görme kaybı gelişmektedir (9).

**İlaç tedavileri:** Santral seröz koryoretinopati'de çeşitli ilaç tedavileri denenmiştir. Bunlar içinde sifiliz ve tüberküloz ilaçları, vazodilatörler (Nikotinik asit ve papaverin), topikal non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, diüretikler, sedatifler (benzodiazepinler), anti-histaminikler, barbitüratlar, glukokortikoid antagonistleri (ketakonazol), sistemik asetazolamid tedavisi, adrenerjik reseptör antagonistleri (propranol, metiprolol), *H.pylori* eradikasyonu, antibiyotikler (Amoksisilin, metronidazol, klaritromisin), proton pompa inhibitörleri (omeprazol), antimetabolit (metotreksat), 5 alfa redüktaz inhibitörleri (finasterid), antidepresan ilaçlar (kan kortizol seviyesini azalttığı için), mineralokortikoid reseptör blokerleri (spironolakton, eplerenon) bulunmaktadır (1).

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar: Nitrik oksit, prostaglandinler ve serbest radikallerin neden olduğu koroid iskemisi ve / veya inflamasyonunun SSKR patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar prostaglandin üretimini baskılayarak inflamasyonu azaltmakta ve SSKR’de inflamasyonun kontrolünde etkili olmaktadır. Anti inflamatuvar ilaçlar, özellikle SSKR'nin erken evrelerinde koroid sızıntısını azaltmada etkili olabilir (14).

Sistemik asetazolamid tedavisi: Subretinal sıvının resorpsiyonunu sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu tedavinin, RPE fonksiyonunu iyileştirdiğine, uzun dönemde etkili olduğuna ve rekürrens hızını azalttığına dair çalışma mevcut değildir. Ayrıca sistemik yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (1).

Adrenerjik reseptör antagonistleri: Santral seröz koryoretinopati'nin etyopatogenezinde kan kortizol ve katekolamin düzeylerinin artığının tespit edilmesi tedavide adrenerjik reseptör antagonistlerinin kullanımını düşündürmüştür. Bir çalışmada vaka serisinde beta-adrenerjik blokör metoprolol ile tedavi edilen hastaların bazılarında semptomların düzeldiği gözlenmiştir, ancak tedavi yaygın kabul görmemiştir (1).

*Helicobakter pylori* eradikasyonu: *Helicobakter pylori*, gram negatif patojen olarak sindirim sisteminde bulunan bir bakteridir. Son zamanlarda *H.pylori* ile SSKR arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. SSKR’li hastalarda (%68,75), kontrol grubuna göre (%30) yüksek oranda *H.pylori* olduğunu tespit etmişlerdir (106). Başka bir çalışmada toplam 53 gözün 27’sine 14 gün boyunca günde iki kez *H.pylori* eradikasyonu tedavisi; omeprazol (20 mg), klaritromisin (500 mg), ve amoksisilin (1.000 mg) uygulamışlar, diğer 26 gözü kontrol grubu olarak seçmişler, tedavi sonrasında *H.pylori* grubunda EİDGK’de daha fazla artış olduğu ve SMK’da azalmanın daha fazla olduğu tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (107). Bir diğer çalışmada ise, *H.pylori* eradikasyon grubunda kontrol grubuna göre, subretinal sıvının tamamen rezolüsyonunun ortaya çıkmasının süre olarak istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha kısa olduğunu belirtmişlerdir (108).

Mineralokortikoid reseptör blokerleri (Eplerenon, spironolakton): Genel kullanım alanı primer aldosteronizm ve hipertansiyon tedavisidir. Bu ilaçlardan spironolakton, mineralokortikoid reseptörüne daha fazla bağlanma eğilimi göstermektedir. Diğer yandan eplerenonun ise sekonder progesteron reseptör aktivasyonuna bağlı jinekomasti, erektil disfonksiyon ve menstrüel bozukluklar gibi yan etkileri daha fazla görülmektedir (109).

Stres durumunda kanda SGK-1 gen ekspresyonu artmaktadır (49). Bir çalışmada 32 SSKR hastasının 2'sinde SGK-1 gen mutasyonu tespit edilmiştir (50). Kan aldosteron düzeyinin artması SGK-1 gen ekspresyonunu artırmakta, bu da fibrozis ve inflamasyona yol açmaktadır (110). Bu çalışmalar göstermektedir ki SSKR'de mineralokortikoid antagonisti kullanımı SSKR'de inflamasyonu ve fibrozis sürecini baskılayabilir. Bunları destekleyen başka bir çalışmada, SSKR tanısı konan 18 hastaya 3 ay boyunca 2x25 mg/gün spironolakton tedavisi uygulanmış, subretinal sıvı ortalama 219 µm'den 100 µm'ye gerilemiş, SMK ise ortalama 405 µm'den 287 µm'ye gerilemiştir. EİDGK ise ortalama "Logarithm of Minimum Angle of Resolution" (LogMAR)'a göre 0,32'den 0,20'ye yükselmiştir (111). Başka bir çalışmada ise, 16 SSKR hastasına 3 ay veya daha fazla tedavi uygulamışlardır. Hastalara ilk ay 50 mg spironolakton/gün veya plasebo tedavi uygulanmış, 1 hafta tedaviye ara verilmiş, sonrasında ise 2 grup arasında tedavi değiştirilmiş, her iki grup arasında spironolakton grubunda nörosensoryel dekolmanın gerilemesi plaseboya göre daha anlamlı bulunmuş, spironolakton grubunda subfoveal koroidal kalınlık azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen iki grup arasında EİDGK'de anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (112). Oral eplerenon tedavisinin çalışmalarda nörosensoryel dekolmanı yüksek oranda azalttığı ve EİDGK'de artış sağlayarak SSKR tedavisinde yararlı etkileri olduğu saptanmıştır. Eplerenon ile yapılan bir çalışmada ilk 1 hafta 25 mg/gün, sonrasında 3 aya kadar günde 50 mg/gün oral eplerenon tedavisi ile 14 hastada 3 ay sonunda subretinal sıvının ortalama 100 µm azaldığını, EİDGK'nin 0,40 logMAR'dan 0,27 logMAR'a yükseldiğini ve sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (113).

Fokal argon lazer fotokoagülasyon: Fokal lazerin sızıntı bölgesindeki RPE dokusunda skar oluşumuna yol açarak bu bölgeden sızıntı oluşumunu önlediği ve diğer RPE hücrelerinde sıvının koryokapillaris pompalanmasını indüklediği düşünülmektedir (79). Ancak bu tedavi termal hasar yaratma potansiyeli yüksek olduğu için foveadan uzak bölgedeki sızıntı alanlarına uygulanmalıdır. SSKR'de irreversible değişiklikler 3-4 aydan sonra oluşmaktadır. Lazer tedavisinde seçilecek olgular; genelde 3 aydan uzun süredir seröz dekolmanın düzelmediği olgularda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Lazer fotokoagülasyonun SSKR iyileşme süresini 2 ay kısalttığı gösterilmiştir (114). Başka bir çalışmada argon lazer tedavisinin hastalara final görme keskinliği, rekürrens ve kronikleşme yönünden bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir (115).

Çalışmalardan çıkan ortak sonuç lazer fotokoagülasyonun hastalığın süresini kısaltmasıdır. Lazer tedavisinin en sık komplikasyonu, fotokoagülasyon sahasında koroidal

neovaskularizasyon gelişmesidir. Fotokoagülasyon şiddeti arttıkça KNV oluşma riski artmaktadır. Lazerle tedavi edilen hastaların %10'undan daha azında lazer yapılan alanda KNV oluştuğu fakat KNV'nin ekstrafoveal yerleşimli ve asemptomatik olduğu için sadece FFA'da fark edildiği bildirilmiştir (116).

Mikropulse diod lazer: Kısa süreli ve düşük güçte lazer atımlarının uygulandığı bu yöntemde, görülebilir bir yanık noktası oluşturulmaması gerektiğinden uygulanması zordur. Ancak bildirilmiş komplikasyon bulunmamaktadır. Bu yöntem İSYA eşliğinde uygulandığında; indosiyanin yeşili molekülünün absorpsiyon pik noktası ile diod lazerde kullanılan 810 nm'lik ışının oluşturduğu selektivite, indosiyanin molekülünün sızıntı bölgesinde yüksek oranda bulunması, 810 nm'lik lazer ışınının RPE'deki melanin ve indosiyanin tarafından çok, hemoglobinin tarafından çok az absorbe edilmesiyle nörosensoryel retina ve damarlarda çok az termal etki oluşturması ile diğer fotokoagülasyon tekniklerine üstünlük sağlamaktadır. Ayrıca uygulama sonrası yeni indosiyanin enjeksiyonu olmaksızın yapılan görüntüleme ile lazer spotlarının oluşturduğu hipofloresansın sızıntı sahasındaki varlığı teyit edilerek tek başına uygulanan mikropulse diod lazerin uygulayıcı açısından olan dezavantajı da ortadan kaldırılmış olmaktadır. Bu yöntemin uygulandığı bir çalışmada hastaların bir yıllık izlemlerinde rekürrensın olmadığı, nörosensoryel dekolmanın yatıştığı, görme keskinliğinde azalma olmadığı gözlenmiştir (116).

Fotodinamik tedavi: Fotodinamik tedavinin (FDT) karmaşık yollardan hücresel, damarsal ve immünolojik mekanizmalarla doku tahribatına yol açtığı bildirilmiştir. Koroidal yeni damarların tedavisinde FDT, normal dokuya zarar vermeden neovaskularizasyon ile oluşan vasküler yapıları geçici olarak tıkayan bir tedavi seçeneğidir. FDT'nin çeşitli nedenlerle oluşan (SMD ve yüksek miyopiye bağlı KNV gibi) KNV'li hastalarda görme kaybını azalttığı gösterilmiştir. Bundan hareketle, SSKR'ye ikincil KNV'nin tedavisinde de kullanılmasıyla FDT ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir (117). Fotodinamik tedavinin kısa ve uzun dönem etkileri bulunmaktadır. FDT; kısa dönemde koryokapiller hipoperfüzyona neden olmakta, uzun dönemde ise koroidal damarlarda yeniden yapılanma, vasküler hiperpermeabilitede ve sızıntıda azalmayı sağlamaktadır. Fotodinamik tedavinin etkisi, kronik SSKR'de ışığa duyarlı verteporfin maddesinin koryokapillaris endoteline direkt etkisiyle kan akımını ve damar geçirgenliğini azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Verteporfin ayrıca yüksek lipid içerikleri ve düşük dansiteli lipoprotein reseptör ekspresyonları nedeniyle RPE hücrelerinde birikir. RPE hücreleri de ışıkla aktive olan verteporfin nedeniyle etkilenir, fonksiyonel RPE

hücreleri bunların yerini alır ve RPE düzeyinde fonksiyonel düzelmeyi sağlar. FDT sonrası intraretinal ve subretinal sıvının rezolüsyonu için farklı teoriler ileri sürülmüştür. Bunlar; koryokapillarisin fototrombozu, RPE'nin fonksiyonel düzelmesi ve KNV'nin regrese olmasıdır.

Fotodinamik tedavide verteporfin fotosensitif ajan olarak kullanılır. Verteporfirin vasküler endotel hücrelerdeki hücre membranlarının lipoprotein reseptörlerine bağlanır. Aktive verteporfirin foto-oksidatif hasara neden olacak reaktif oksijen radikallerini açığa çıkaran fotokimyasal reaksiyonu başlatır. Vasküler endotelial hasar, prokoagülan faktörlerin salınımı, platelet agregasyonu, vazokonstrüksiyona ve vasküler sızıntıya neden olan lezyonlarda küçülmeye neden olur. İSYA ve FFA klavuzluğunda FDT yapılabilir (117).

Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü: Son zamanlarda anti-vasküler endotelial growth faktör (VEGF) tedavisi SSKR hastalarında kullanılmaya başlanmıştır, ancak koroidal vasküler permeabiliteyi azalttıklarına dair bir kanıt henüz yoktur. Buna karşılık bazı çalışmalarda anti-VEGF ilaçlar ile tedavi edilen akut ve kronik SSKR'li hastalarda koroidal vasküler geçirgenlikte azalma gözlenmiş, anti-VEGF'lerin intraoküler konsantrasyonu artırılınca subretinal sıvının gerilediği izlenmiştir (118-120). Anti-VEGF'lerin SSKR'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, ilacın koryokapiller ağ üzerindeki etkileriyle damar geçirgenliğini azalttığı ve RPE üzerindeki muhtemel etkisi ile sıkı bağlantıları yeniden oluşturduğu düşünülmektedir. SSKR'de, vitreusta VEGF düzeylerinde artış olmamasına rağmen koroid ve RPE'de oluşan hipoksinin lokal VEGF düzeyini artırdığı düşünülmektedir.

Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü moleküller ranibizumab (0.5 mg/0.05 mL), bevasizumab (1,25 mg/0.05 ml) ve afliberseptir (2 mg/0,05 mL). Hayvan çalışmalarında intravitreal bevasizumab uygulamasının koryokapillaris endotel hücre fenestrasyonlarını azalttığı ve VEGF kaynaklı koryokapillaris permeabilite artışını ve proliferasyonunu önlediği bildirilmektedir (121,122). Dirençli SSKR vakalarında anti-VEGF ajanlardan ranibizumabın subretinal sıvı gelişimini hızlı bir şekilde azalttığı ve RPE fonksiyonunu olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Bir çalışmada intravitreal ranibizumab enjeksiyon grubu ve medikal tedavi grubunun her ikisinde subretinal sıvıda azalma görülmüş ve görme keskinliğinde artış görülmüştür. Bu sonuçlarla intravitreal ranibizumabın SSKR tedavisinde etkili olduğu izlenmiş, fakat dış nükleer ve dış tabakalarda kalınlık azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca eksternal limitan membran ve "Inner segment/Outer segment" IS/OS bandında bozulmaya neden olduğu

izlenmiştir (123). Başka bir çalışmada, fotoreseptör hücrelerin sağlıklı olabilmesi için VEGF'ye ihtiyaç olduğu gösterilmiş. Ayrıca VEGF'nin fotoreseptör hücelere ve dış nükleer tabaka üzerine nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir (124). Avcı ve ark. (125) ise intravitreal bevasizumab ve pegaptanib sodyumun tavşan fotoreseptör hücelerinde apoptotik aktiviteyi anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir.

Rekürrens ve buna bağlı birden fazla enjeksiyon, SSKR tedavisinde anti-VEGF'lerin önemli yetersizlikleri olarak görülmektedir. Ayrıca anti-VEGF'lere bağlı komplikasyonlara da rastlanabilmektedir. Anti-VEGF'lerin oküler komplikasyonları arasında katarakt, intravitreal hemoraji, retina dekolmanı ve endoftalmi bulunmaktadır. Sistemik komplikasyonları ise serebrovasküler olay ve hipertansiyon sayılabilir (126-129).



## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLEN HASTALAR**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2015- Ocak 2019 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen SSKR tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalara SSKR tanısı fundus muayenesi, OKT ve FFA ile konuldu. SSKR tanısı alan 60 olgunun 60 gözüne ait kayıtlar incelendi. Ocak 2015 ve Ocak 2019 tarihleri arasında kliniğimizin retina biriminde SSKR tanısıyla 3 ay süre ile günde 3 defa 1 damla topikal % 0.1'lik nepafenak (Nevanac, Alcon, A.B.D) ile 250 mg/gün oral asetazolamid (Diazomid, Sanofi Sağlık Ürünleri, Türkiye) tedavisi ve sadece 250 mg/gün oral asetazolamid (Diazomid, Sanofi Sağlık Ürünleri, Türkiye) tedavisi başlanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük hastalar
- Görsel semptom  $\leq 3$  ay süren hastalar
- İlk santral seröz koryoretinopati atağının olması
- Santral seröz koryoretinopatiye bağlı maküla ödemi olması
- Optik koherens tomografide intraretinal ve/veya subretinal sıvı bulunması
- Santral maküla kalınlığının 250 mikrometrenin üzerinde olması
- Göz içi basıncının 21 mmHg altında olması.

Gözlerin çalışmaya alınmama kriterleri;

- Optik koherens tomografi ölçümü yapılamayacak düzeyde katarakt mevcudiyeti, kornea kesifliğinin olması
- Kronik SSKR (süre > 3 ay) veya tekrarlayan kronik SSKR'li gözlerin olması

- Polipoidal koroidal vaskülopati ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon gibi maküler hastalıkların olması
- Lazer fotokoagülasyon dahil olmak üzere önceki tedavi öyküsü olan gözler
- Fotodinamik tedavi veya intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü enjeksiyonu tedavisi alan gözler
- Gebelik
- Göze ait herhangi bir enfeksiyonu olan hastalar
- Görme azlığı yapabilecek başka göz hastalığının mevcudiyeti
- Hastanın glokomu olması

Çalışma, Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.08.2019 tarihinde TÜTF-BAEK 2019/300 protokol kodu ile onaylandı (Ek 1). Çalışmamız Helsinki Bildirgesi İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu'na uygun olarak yapıldı. Hastalara SSKR seyri ile ilgili bilgi verildi. Hastalar tedavilerinin uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için aydınlatılmış onamları alındı.

## YÖNTEM

Hastaların medikal tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyleri standart olarak 5 metre mesafeden Snellen eşeli ile ölçüldü. Ön segmentin biyomikroskopik muayenesi (Topcon Slit Lamp Biomicroscopy, Topcon Corporation, Japonya) yapıldı ve göziçi basıncı Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Pupillalar %1'lik tropicamid damla (Tropamid, Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Türkiye) ile dilate edildikten sonra 78 diyoptri nonkontakt lens (Super Field NC, Volk, A.B.D) ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. %10'luk sodyum floresein (Fluorescite %10, Alcon, A.B.D) ile FFA (CX-1 digital retinal camera, Canon, Japonya) çekildi. OKT (Cirrus HD-OCT, Zeiss, Almanya) ile santral maküla kalınlığı belirlendi. Santral seröz koryoretinopati tanısı 78 diyoptri nonkontakt lens ile ayrıntılı fundus muayenesi (Super Field NC, Volk, A.B.D), OKT (Cirrus HD-OCT, Zeiss, Almanya) ve FFA (CX-1 digital retinal camera, Canon, Japonya) ile desteklenerek konuldu. Topikal % 0.1'lik nepafenak (Nevanac, Alcon, A.B.D) ile 250 mg/gün oral asetazolamid (Diazomid, Sanofi Sağlık Ürünleri, Türkiye) tedavisi ve sadece 250 mg/gün oral asetazolamid (Diazomid, Sanofi Sağlık Ürünleri, Türkiye) tedavisi başlanmış olan hastaların ilk muayenesi, 1.ay ve 3.ay tedavi takiplerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası süreçte EİDGK ve SMK değişimleri ve tedavi öncesine göre farkları incelenmiştir.

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmadan elde edilen verileri SPSS 21.0 programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzdelik dağılımlar verilmiştir. Tedaviye göre EİDGK ve SMK karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Her bir tedavi grubu için EİDGK ve SMK değerlerindeki değişimin anlamlı olup olmadığını tespit etmek için Friedman analizi kullanılmış olup anlamlı farklılığın saptandığı durumda Wilcoxon analizi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar %95 ( $p < 0.05$ ) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



## BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda tablolar halinde sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 31-65 arasında olup ortalama yaş  $47.02 \pm 7.98$  olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların yaş ortalaması**

	n	Min.	Maks.	Ortalama	Ss ( $\pm$ )
Yaş	60	31	65	47.02	7.98

Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edilmiş olup bunlardan 48'i (%80) erkek, 12'si ise (%20) kadındı (Tablo 2) (Şekil 4).

**Tablo 2. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı**

Cinsiyet	n	%
Kadın	12	20.0
Erkek	48	80.0
Toplam	60	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların 31'inde (%51.7) sol, 29'unda (%48.3) ise sağ göz tutulumu tespit edilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3. Tutulum tarafına göre hastaların dağılımı**

Tutulum Tarafı	n	%
Sağ	29	48.3
Sol	31	51.7
Toplam	60	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların 31'ine (%51.7) nepafenak+asetazolamid tedavisi uygulanmış iken 29'una (%48.3) ise asetazolamid tedavisi uygulanmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4. Uygulanan tedaviye göre hastaların dağılımı**

Tedavi	n	%
Nepafenak ve Asetazolamid	31	51.7
Asetazolamid	29	48.3
Toplam	60	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların 48'inde (%80) sistemik hastalık yok iken 4'ünde (%6.7) alerjik hastalık, 3'ünde (%5) hipertansiyon (HT), 3'ünde (%5) Diabetes Mellitus (DM), 1'inde (%1.7) depresyon ve anksiyete bozukluğu, 1'inde de (%1.7) akciğer kanseri vardı (Tablo 5).

**Tablo 5. Sistemik hastalık durumuna göre hastaların dağılımı**

Sistemik Hastalık	n	%
Yok	48	80.0
Alerjik Hastalık	4	6.7
Hipertansiyon (HT)	3	5.0
Diabetes Mellitus (DM)	3	5.0
Depresyon ve Anksiyete Bozukluğu	1	1.7
Akciğer Kanseri	1	1.7
Toplam	60	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 54'ü (%90) herhangi bir sistemik ilaç kullanmadığını, 5'i (%8.3) sistemik steroid, 1'i de (%1.7) antidepresan kullandığını ifade etmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6. Sistemik ilaç kullanma durumuna göre hastaların dağılımı**

Sistemik İlaç Kullanımı	n	%
Yok	54	90.0
Sistemik Steroid Kullanımı	5	8.3
Antidepresan Kullanımı	1	1.7
Toplam	60	100.0

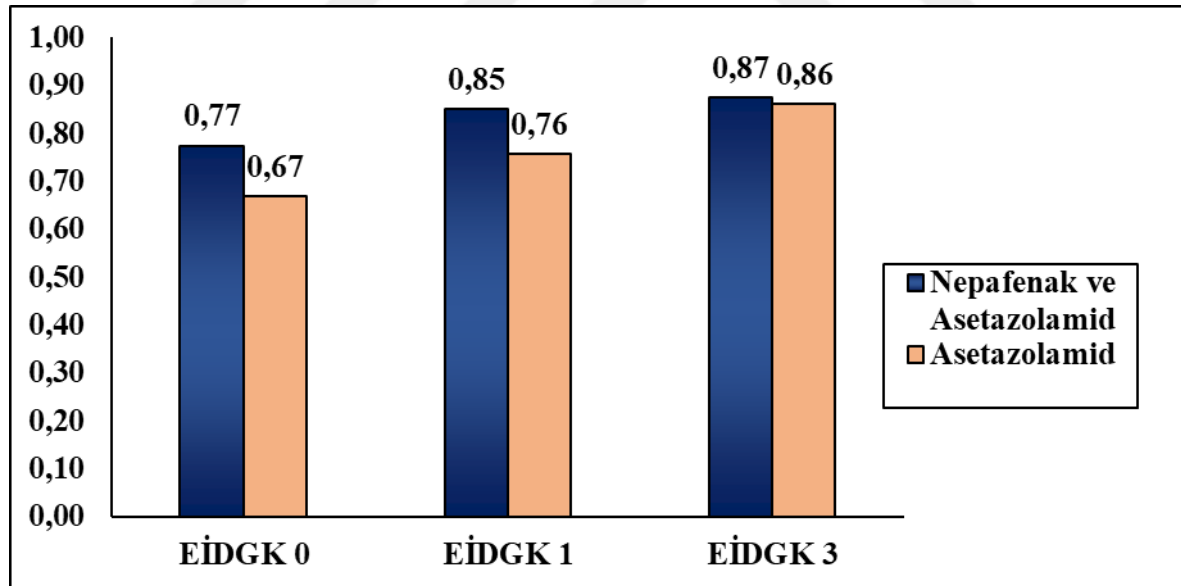
Uygulanan tedaviye göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan Mann Whitney U test neticesinde nepafenak ve oral asetazolamid tedavisi uygulanan grupta yer alan hastaların ilk SSKR tanısının konulduğu ay (EİDGK 0), tedavinin 1. ayı (EİDGK 1) ve tedavinin 3. ayı (EİDGK 3) görme keskinliğinin daha yüksek olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ( $p>0.05$ ) görülmüştür (Tablo 7; Şekil 4).

**Tablo 7. Uygulanan tedavi ile aylara göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) karşılaştırılması**

	Tedavi	n	X	Ss (±)	U	p
<b>EİDGK 0</b>	Nepafenak ve Asetazolamid	31	0,77	0,25	345,5	0,12
	Asetazolamid	29	0,67	0,27		
<b>EİDGK 1</b>	Nepafenak ve Asetazolamid	31	0,85	0,23	358,0	0,15
	Asetazolamid	29	0,76	0,27		
<b>EİDGK 3</b>	Nepafenak ve Asetazolamid	31	0,87	0,23	449,0	0,99
	Asetazolamid	29	0,86	0,25		

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

Mann Whitney U testi.



EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

**Şekil 4. Uygulanan tedavi ile aylara göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerleri**

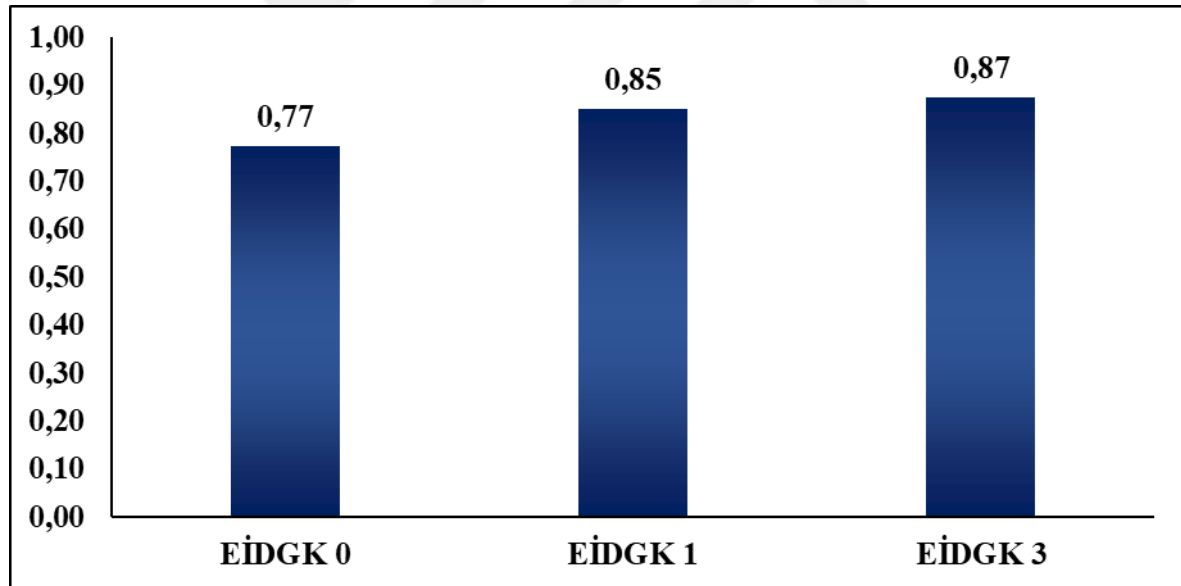
Nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda EİDGK değerlerindeki değişimin anlamlı düzeyde olup olmadığını belirlemek için yapılan Friedman testi

neticesinde değişimin anlamlı olduğu ( $p<0.001$ ) görülmüştür (Tablo 8; Şekil 5). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Wilcoxon analizi neticesinde farklılığın EİDGK 0- EİDGK 1 ve EİDGK 0- EİDGK 3 ölçümleri arasında olduğu, EİDGK 1- EİDGK 3 arasındaki değişimin anlamlı olmadığı görülmüştür.

**Tablo 8. Nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda aylara göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlerindeki değişim**

	n	X	Ss (±)	Min.	Maks.	Medyan	Sıralamalar Ortalaması	$\chi^2$	p
EİDGK 0	31	0,77	0,25	0,01	1,00	0,90	1,52	23.033	<0.001*
EİDGK 1	31	0,85	0,23	0,01	1,00	1,00	2,18		
EİDGK 3	31	0,87	0,23	0,01	1,00	1,00	2,71		

EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.  
Friedman testi; \*: istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.005$ ).



EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

**Şekil 5. Nepafenak ve Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda aylara göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlerindeki değişim**

Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlerindeki değişimin anlamlı düzeyde olup olmadığını belirlemek için yapılan Friedman testi neticesinde değişimin anlamlı olduğu ( $p<0.001$ ) görülmüştür (Tablo 9; Şekil 6). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Wilcoxon analizi

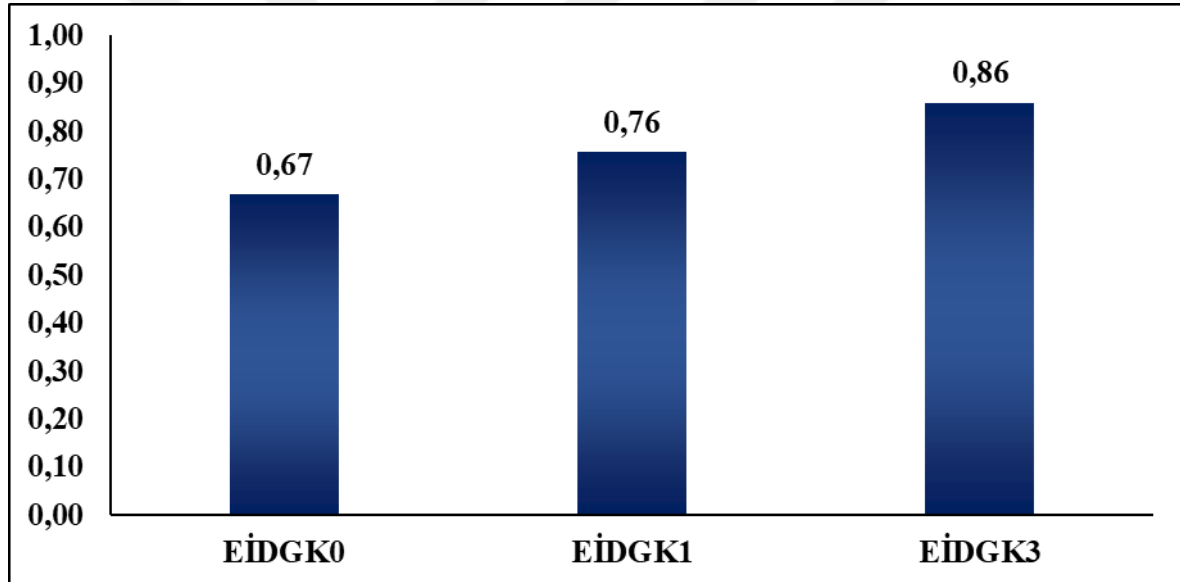
neticesinde farklılığın EİDGK0-EİDGK1, EİDGK0-EİDGK3 ve EİDGK1-EİDGK3 ölçümleri arasında olduğu görülmüştür.

**Tablo 9. Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda aylara göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlerindeki değişim**

	n	X	Ss (±)	Min.	Maks.	Medyan	Sıralamalar Ortalamsı	$\chi^2$	p
EİDGK0	29	0,67	0,27	0,10	1,00	0,70	1,45	27.972	<0.001
EİDGK1	29	0,76	0,27	0,05	1,00	0,80	2,02		
EİDGK3	29	0,86	0,25	0,05	1,00	1,00	2,53		

**EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

Friedman testi; \*: istatistiksel olarak anlamlı (p<0.005).



**EİDGK:**En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

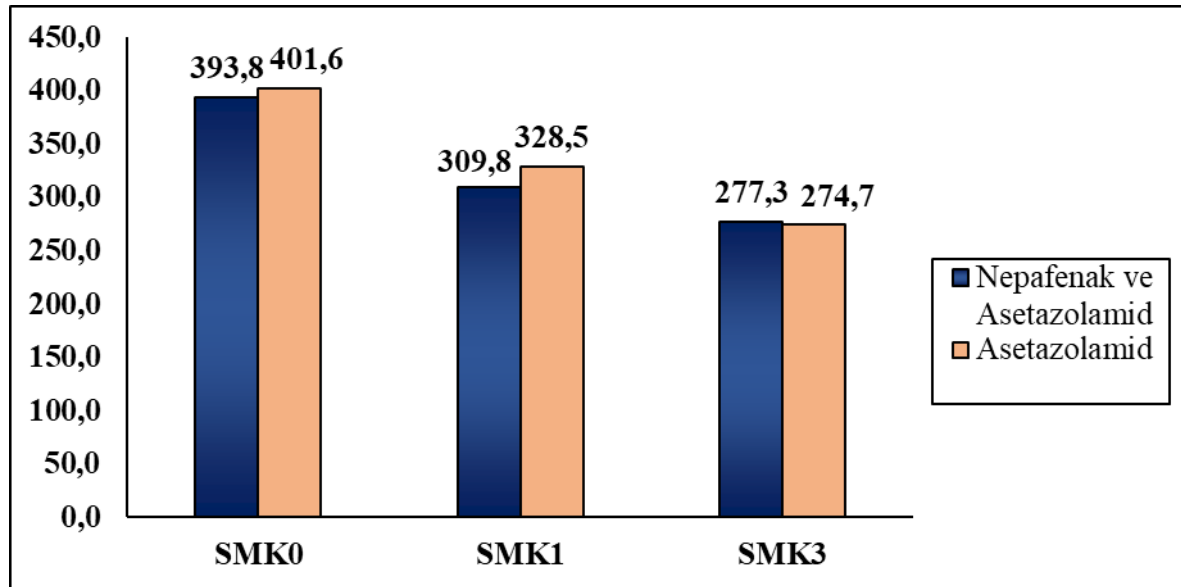
**Şekil 6. Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda aylara göre en iyi düzeltilmiş (EİDGK) değerlerindeki değişim**

Uygulanan tedaviye göre santral maküla kalınlığı (SMK) açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan Mann Whitney U test neticesinde nepafenak ve oral asetazolamid tedavisi uygulanan grupta yer alan hastaların ilk SSKR tanısının konulduğu ay (SMK0), tedavinin 1. ayı (SMK1) ve tedavinin 3. ayı (SMK3) santral maküla kalınlığının daha düşük olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı (p>0.05) görülmüştür (Tablo 10; Şekil 7).

**Tablo 10. Uygulanan tedavi ile aylara göre santral maküla kalınlığının (SMK) karşılaştırılması**

	Tedavi	n	X	Ss (±)	U	p
SMK0	Nepafenak ve Asetazolamid	31,0	393,8	11,1	419,5	0,66
	Asetazolamid	29,0	401,6	98,9		
SMK1	Nepafenak ve Asetazolamid	31,0	309,8	66,5	389,9	0,37
	Asetazolamid	29,0	328,5	79,1		
SMK3	Nepafenak ve Asetazolamid	31,0	277,3	56,5	417,5	0,64
	Asetazolamid	29,0	274,7	58,2		

SMK: Santral maküla kalınlığı (mikrometre).  
Mann Whitney U testi.



SMK: Santral maküla kalınlığı (mikrometre).

**Şekil 7. Uygulanan tedavi ile aylara göre santral maküla kalınlığı (SMK) değerleri**

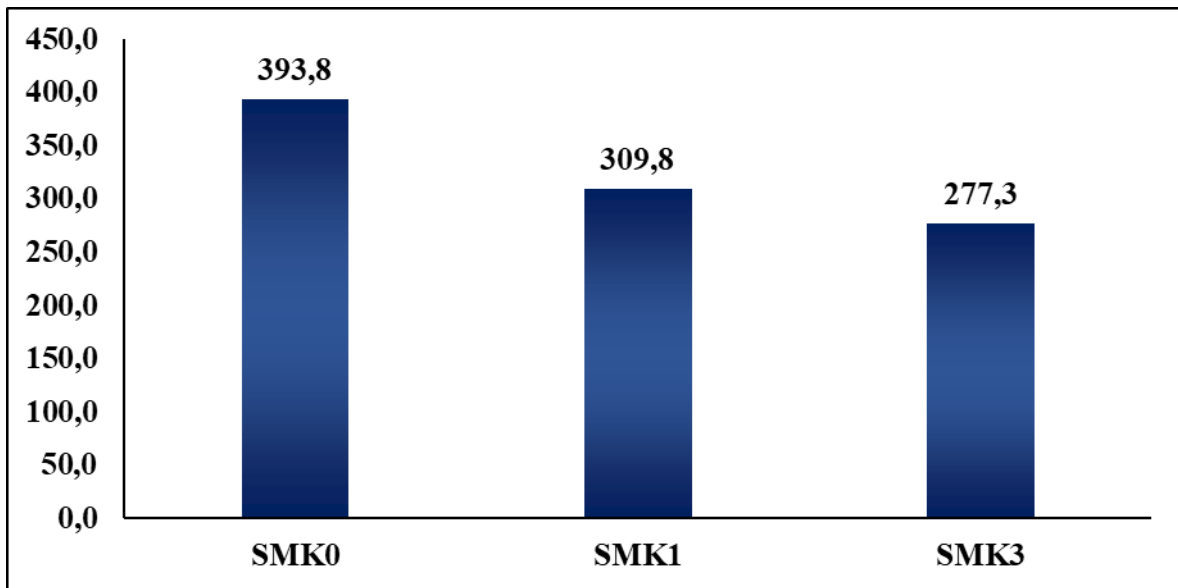
Nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda santral maküla kalınlığı (SMK) değerlerindeki değişimin anlamlı düzeyde olup olmadığını belirlemek için yapılan Friedman testi neticesinde değişimin anlamlı olduğu ( $p < 0.001$ ) görülmüştür (Tablo 11; Şekil 8). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Wilcoxon analizi neticesinde farklılığın SMK0-SMK1, SMK0-SMK3 ve SMK1-SMK3 değerleri arasında olduğu görülmüştür.

**Tablo 11. Nepafenak ve Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda santral maküla kalınlığı (SMK) değerlerindeki değişim**

	n	X	Ss (±)	Min.	Maks.	Medyan	Sıralamalar Ortalaması	$\chi^2$	p
SMK0	31	393,8	111,1	251,0	742,0	388,0	2,8	32,8	<0.001*
SMK1	31	309,8	66,5	222,0	475,0	297,0	1,9		
SMK3	31	277,3	56,5	159,0	461,0	268,0	1,3		

SMK: Santral maküla kalınlığı (mikrometre).

Friedman testi; \*: istatistiksel olarak anlamlı (p<0.005).



SMK: Santral maküla kalınlığı (mikrometre).

**Şekil 8. Nepafenak ve Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda aylara göre santral maküla kalınlığı (SMK) değerlerindeki değişimi**

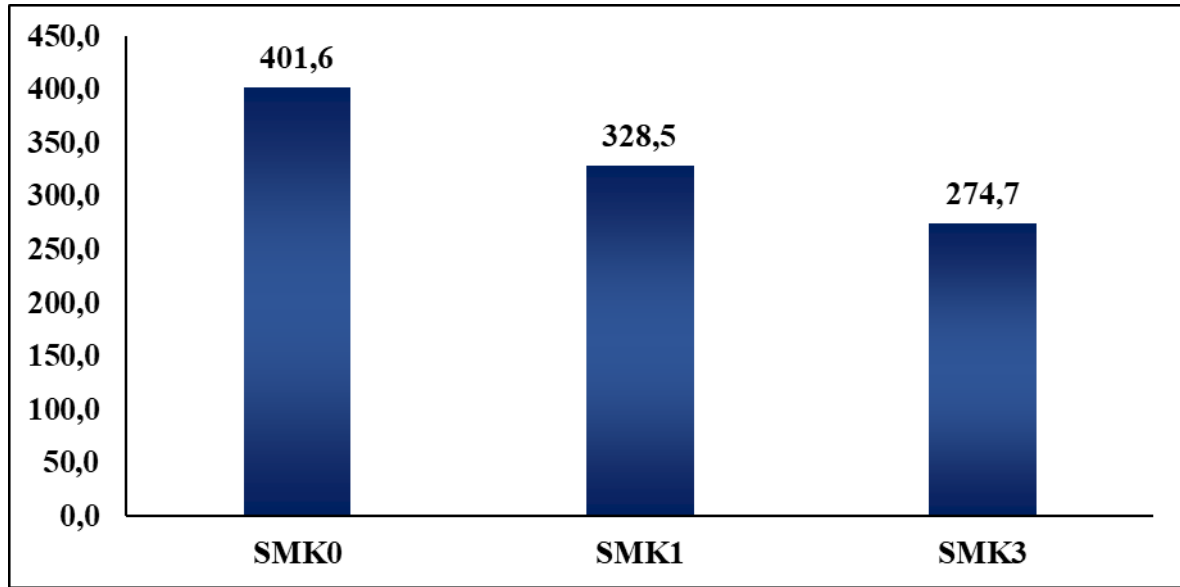
Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda santral maküla kalınlığı (SMK) değerlerindeki değişimin anlamlı düzeyde olup olmadığını belirlemek için yapılan Friedman testi neticesinde değişimin anlamlı olduğu (p<0.001) görülmüştür (Tablo 12; Şekil 9). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Wilcoxon analizi neticesinde farklılığın SMK0-SMK1, SMK0-SMK3 ve SMK1-SMK3 değerleri arasında olduğu görülmüştür.

**Tablo 12. Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda aylara göre santral maküla kalınlığı (SMK) değerlerindeki değişim**

	n	X	Ss (±)	Min.	Maks.	Medyan	Sıralamalar Ortalaması	$\chi^2$	p
SMK0	29	401,6	98,9	259,0	620,0	385,0	2,76	37,93	<0.001*
SMK1	29	328,5	79,1	210,0	467,0	296,0	2,09		
SMK3	29	274,7	58,3	189,0	431,0	256,0	1,16		

SMK: Santral maküla kalınlığı (mikrometre).

Friedman testi; \*: istatistiksel olarak anlamlı (p<0.005).



SMK: Santral maküla kalınlığı (mikrometre).

**Şekil 9. Asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda aylara göre santral maküla kalınlığı (SMK) değerlerindeki değişim**

Çalışmamızda yer alan hastaların tüm demografik bilgileri ve başlangıç, 1 ve 3.ay bulguları CD halinde eklenmiştir (Ek 2).

## TARTIŞMA

Santral seröz korioretinopati, arka kutuptaki nöro-duyusal retinanın, aktif retina pigment epiteli (RPE) sızıntısından kaynaklanan seröz dekolmanı ile karakterizedir (1,11).

Dünya genelinde ciddi görme kayıplarına yol açan retinopatiler arasında ilk sırada senil maküla dejenerasyonu, ikinci sırada diyabetik retinopati, üçüncü sırada retinal ven dal tıkanıklığı, dördüncü sırada da SSKR yer almaktadır (1). Yıllık insidansı 1/22000'dir (2). Genellikle 20-50 yaş arasında görülmekte olup erkeklerde daha sıktır (3).

Hastalığın semptomları görme keskinliğinde azalma, görme alanını etkileyen skotomlar, metamorfopsi, mikropsi, renk algısında değişim şeklindedir (4,5). Bu semptomlar genellikle hastalığın aktif olduğu seröz dekolman mevcudiyetinde ortaya çıkabileceği gibi seröz dekolmanın olmadığı gözlerde geçirilmiş hastalığa ait bulgular saptanabilir (6). Bir yıl içindeki nüks oranı %30-50 oranında bildirilmektedir (7).

Santral seröz korioretinopati hastalarının yaklaşık %90'ında tedavi verilmeden sadece hayat tarzı değişikliğiyle ortalama 90 günde seröz dekolmanın gerilediği bildirilmiştir (8). Ancak hastaların %5'inde ciddi görme kaybı görülebilmektedir (9). SSKR epizodu sonrasında depigmente alanlar, coğrafik atrofi, subretinal fibrinöz birikimler, koroidal neovaskülarizasyon, özellikle fotoreseptör tabakasını etkileyen nörosensöryel tabakada incelme gelişebilir ve bu değişimler görme keskinliğini azaltabilir (1,10).

Hastalık, görsel fonksiyonun iyileşmesiyle bağlantılı olarak nöro-duyusal dekolmanın kendiliğinden düzelmesi ile olumlu doğal bir seyre sahiptir. Bununla birlikte, SSKR'nin prognozunu tahmin etmek çok zordur ve bazı durumlarda progresif görme kaybı görülebilir (78,130). Bu nedenle, SSKR hastalarında retina katmanlarının bozulmasından

önce bir müdahale düşünölmelidir. Gilbert ve ark (73) tedavi edilmeyen hastaların %51'inin tek bir atak geçirdiğini ve %49'unun tekrarlayan veya kronik bir klinik seyri olduğunu göstermiştir.

Santral seröz koryoretinopati patofizyolojisi günümüzde hala tam olarak anlaşılammakla birlikte, RPE'nin bozulmasına ve sızıntısına yol açan primer anormalliğin koroid geçirgenliğinin artışı olduğu düşünölmektedir (131).

Santral seröz koryoretinopati hastalarında subfoveal koroid kalınlıklarında artış göröldüğü için patogeneizde daha çok koroidal geçirgenlik artışı üzerinde durulmaktadır. Yüksek rezölüsyonlu ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalar ise koroid içerisinde hiperdinamik dolaşım varlığını göstermiştir (32,131,132).

Nitrik oksit, prostaglandinler ve serbest radikallerin neden olduğu koroid iskemisi ve / veya inflamasyonunun SSKR patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar prostaglandin üretimini baskılayarak inflamasyonu azaltmakta ve SSKR'de inflamasyonun kontrolünde etkili olmaktadır. Anti inflamatuvar ilaçlar, özellikle SSKR'nin erken evrelerinde koroid sızıntısını azaltmada etkili olabilir (14).

Santral seröz korioretinopati, yüksek oranda erkeklerde, özellikle de genç erkeklerde görölen bir hastalıktır. Kadınlarda daha az sıklıkta görölmesine karşın, yaş ilerledikçe kadınlar bu hastalıktan daha fazla etkilenmektedir. SSKR hastalığının akut formu genç hastalarda daha fazla görölürken, kronik formu yaşlılarda daha fazla görölür ve kronik olgularda kadınların oranı artış göstermektedir. SSKR hastalığı genelde 20-55 yaş arasında görölmektedir. SSKR'nin erkek hastalarda görölme yüzdesi %72-88 arasındadır (32). Bizim çalışmamızda erkek hastaların oranı benzer olarak %80 (n=48) olarak bulunmuştur. Lee ve ark. (133) yaptıkları çalışmada ortalama yaşı  $47,5 \pm 10,4$  olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş ortalaması  $47,02 \pm 7,98$  (31-65) olarak tespit edilmiştir.

Santral seröz koryoretinopati hastalığının bilateral görölme sıklığı literatürde %40 olarak belirtilmiştir. Kitzman ve ark. (134) 74 SSKR'li hasta grubu üzerinde yaptığı çalışmada ilk başlangıç muayenesinde %4 oranında bilateralite göröldüğünü, yapılan FFA tetkiki sonrası %8 unilateral vakanın diğer gözlerinde SSKR bulgularına rastanıldığını, hastaların takip süresince başlangıçta unilateral olan %9 vakanın diğer gözlerinde SSKR geliştiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bilateral tutulum izlenmemiş olup %48,3 (n=29) sağ göz, %51,7 (n=31) sol gözde SSKR tespit edilmiştir.

Santral seröz koryoretinopati hastalığında A tipi kişilik, steroid kullanımı, hipokondiaklar, cushing sendromu, hamilelik, alerjik solunum sistemi hastalıkları, hipertansiyon, migren, sigara ve alkol kullanımı, ırk (Kafkas ırkında, Hispaniklerde ve Asyalılarda) sildenafil kullanımı, sempotomimetik ajan kullanımı belli başlı risk faktörleridir (31,32,36,51). SSKR'nin diğer yandan sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, wegener granülomatozu, hipertansiyon, gebelik toksemisi, akut lösemi, dissemine intravasküler koagülasyon, antifosfolipid antikor sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, *H. Pyloriye* bağlı dispeptik yakınmalar gibi rahatsızlıklarla sistemik ilişkisi olduğu öngörülmüştür (32,52-54,106). Çalışmamızdaki hastaların 48'inde (%80) sistemik hastalık yok iken 4'ünde (%6.7) alerjik hastalık, 3'ünde (%5) hipertansiyon , 3'ünde (%5) diabetes mellitus (DM), 1'inde (%1.7) depresyon ve anksiyete bozukluğu, 1'inde de (%1.7) akciğer kanseri olduğu saptanmıştır. Anamnez alınırken hastaların kullandıkları sistemik ilaçlarla ilgili detaylı bilgi almak gerekmektedir. Steroid tedavisi verilip verilmediği mutlaka sorgulanmalıdır. Steroidlerin nadir olmayarak tedavi amaçlı olarak kullanıldığı olgularda iyileşme gecikmekte veya klinik tablo daha şiddetli bir seyir göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların 54'ü (%90) herhangi bir sistemik ilaç kullanmazken, 5'inin (%8.3) sistemik steroid, 1'inin de (%1.7) antidepresan kullandığı tespit edilmiştir.

SSKR'nin patogenezi henüz tam anlamıyla anlaşılamadığından hastalığın tedavisi için bir fikir birliğine varılamamıştır. SSKR kendi kendini sınırlayabilen bir hastalık olduğu için, genelde 3 aylık bir gözlem süresi önerilmektedir. Ancak mesleki yönden binoküler görmeye ve hızlı görme artışına ihtiyaç duyan hastalarda, erken tedavi yapılabileceği de belirtilmektedir. Ayrıca SSKR'de semptom başlangıcı ve dekolman başlangıcı arasındaki ilişki bilinmediğinden, muhtemel uzun dönem nörosensoryel dekolman, fotoreseptör atrofisi ve retina pigment epitel dejenerasyonu ile sonuçlanabilmektedir. Başlangıçtan itibaren en fazla 4 ay içinde makülanın yatıştırılması istenen terapötik hedeftir. Böylelikle uzamış dekolmanlarda görülen fotoreseptör harabiyetinin ve beraberinde gelen geri dönüşümsüz görme keskinliğindeki azalmanın önüne geçilebilir (78). Bu nedenlerden, seçilmiş hastalarda erken tedavi düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda ilk başvuru anından itibaren 3 ay boyunca 60 hastanın 31'ine asetazolamid 250 mg tablet 2x1/2 ve nepafenak oftalmik damla 3x1; 29 hastaya ise sadece asetazolamid 250 mg tablet 2x1/2 tedavisi verildi. Hastalarımıza polikliniğimize geldikleri anda tedavi başlamamızın nedeni hastaların mesleki açıdan binoküler görme ihtiyacı olduğunu düşünmemiz ve günümüzde 3. basamak tedavi merkezine gelen hastaların

tümünün semptomlarının oluşması ile hastanın müracaatı arasındaki sürenin bir miktar uzamış olduğunu düşünmemiz olmuştur.

Nepafenak, korneaya hızlı bir şekilde nüfuz eden ve silier vücut epiteli, retina ve koroid de dahil olmak üzere oküler dokularda intraoküler hidrolazlar tarafından aktif metabolit amfenak oluşturmak üzere deamine edilmiş topikal, nonsteroidal bir anti-inflamatuar ön ilaçtır. Amfenak prostaglandin üretimi için gerekli olan siklooksijenaz enzimini inhibe eder. Böylelikle inflamatuvar kaskadı baskılayarak maküla ödeminin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olmaktadır (12). Biyoaktivasyonu hedef bölgelerdeki göz içi penetrasyonunu artırır ve kornea, iris, siliyer cisim, retina ve koroidde optimal dağılım ve daha uzun süre etki sağlar (135). Nepafenak'ın etkinliği, üveitik ve psö dofakik kronik kistoid maküler ödem gibi gözün arka segmentini etkileyen inflamatuvar hastalıklarda ortaya çıkmıştır (13).

Çalışmamızdan elde edilen verilerin analizi neticesinde nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan gruptaki hastaların EİDGK'lerinin yalnızca asetazolamid tedavisi uygulanan hastalara göre daha yüksek, SMK'nin ise daha düşük olduğu, ancak gruplar arasındaki farklılığın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür.

Nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda görme keskinliğindeki değişimin anlamlı düzeyde olduğu, farklılığın başlangıca göre 1 ve 3.aydaki ölçümleri arasında olduğu, 3.ayda 1.aya göre anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda da görme keskinliğindeki iyileşmenin anlamlı düzeyde olduğu; başlangıca göre 1 ve 3.aydaki ölçümlerde ve 1.aya göre 3.aydaki ölçümlerde arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda SMK'deki azalmanın anlamlı düzeyde olduğu; başlangıca göre 1 ve 3.ayda ve 1.aya göre 3.ayda incelendiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda da SMK'deki azalmanın anlamlı düzeyde olduğu; başlangıca göre 1 ve 3.ayda ve 1.aya göre 3.ayda incelendiği görülmüştür.

Yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen sonuçlar topikal %0.1'lik nepafenak tedavisinin SSKR tedavisi için ümit verici sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir. Alkin ve ark. (14) akut santral seröz koryoretinopatili 30 hastada %0.1'lik nepafenak tedavisinin anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmiştir. 16 hastanın 17 gözüne 4 hafta boyunca günde 3 kez topikal nepafenak tedavisi başlanmış ve kontrol grubundaki 14 hastanın 14 gözüne tedavisiz takip yapılmıştır. Ortalama yaş tedavi grubunda 42.6±8.2, kontrol grubunda 41.1±7.1 olarak tespit edilmiş (p=0.85); 6.ayda tedavi grubunda 14

(%82.3), kontrol grubunda 6 (%42.8) gözde subretinal sıvıda tam bir gerileme olduğu gösterilmiş (p=0.02); tedavi grubunda ortalama EİDGK'nin (LogMAR) başlangıçta 0.19±0.17'den 6.ayda 0.09±0.12'ye yükseldiği saptanmış (p=0.01); kontrol grubunda ortalama EİDGK'nin (LogMAR) başlangıçta 0.13±0.14'den 6. ayda 0.1±0.11'e yükseldiği (p=0.28) gösterilmiş; tedavi grubunda ortalama SMK'nin başlangıçta 349±115 µm'den 6.ayda 221±95 µm'ye düştüğü tespit edilmiş (p<0.01); kontrol grubunda ortalama SMK'nin başlangıçta 391±138 µm'den 6.ayda 301±125 µm'ye düştüğü izlenmiş (p=0.06); tedavi grubunda ilk ay ve 6.ay arasında EİDGK'leri arasında anlamlı fark olduğu, kontrol grubunda EİDGK'leri arasında anlamlı fark olmadığı fakat iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiş; iki grup arasında SMK'lerde anlamlı fark izlenmediği belirtilmiştir.

Karbonik anhidraz inhibitörü Asetazolamid'in RPE'deki normal polarizasyonun tekrar oluşmasını sağladığı düşünülerek akut SSKR'nin daha hızlı çözülmesine aracılık ettiği öne sürülmüştür. Bu konuyla ilgili tek karşılaştırmalı, non-randomize kohort çalışması Pikkell ve ark. (136) tarafından yapılmıştır. Akut SSKR'li 15 hasta, 7 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda subjektif iyileşmenin ve subretinal sıvıdaki düzelmenin tedavi grubunda ortalama 3.3±1.1 haftada, kontrol grubunda ise 7.7±1.5 haftada gerçekleştiğini ancak son görme keskinliği ve rekürrens hızı ile ilgili iki grup arasında herhangi bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir.

Asetazolamidin oral kullanımı kronik SSKR tedavisinde denenmiş bir yöntemdir. Ancak asetazolamid tedavisinin de semptomların süresini kısaltmakla birlikte sonuç görme keskinliğine ve nüks oranlarına etki etmediği bildirilmiştir (137). Ayrıca, potansiyel yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bizim çalışmamızda asetazolamide ait herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Santral seröz koryoretinopati'de mineralokortikoid antagonisti kullanımı SSKR'de inflamasyonu ve fibrozis sürecini baskılayabileceği öne düşürülmüştür. SSKR tanısı konan 18 hastaya 3 ay boyunca 2x25 mg/gün spironolakton tedavisi uygulanmış, subretinal sıvı ortalama 219 µm'den 100 µm'ye gerilemiş, SMK ise ortalama 405 µm'den 287 µm'ye gerilemiştir. EİDGK ise ortalama LogMAR ile 0.32'den 0.20'ye yükselmiştir (111). Başka bir çalışmada ise 16 SSKR hastasına 3 ay veya daha fazla süre tedavi uygulanmış; ilk ay 50 mg/gün spironolakton veya plasebo tedavisi verilmiş; 1 hafta tedaviye ara sonrasında iki grup arasında tedavi değiştirilmiş ve sonuç olarak iki grup arasında spironolakton tedavisi verilen hastalarda nörosensoryel dekolmanın gerilemesi plaseboya göre daha anlamlı bulunmuştur. Spironolakton grubunda subfoveal koroidal kalınlık azalması istatistiksel olarak

anlamli bulunmasına ragmen iki grup arasında EİDGK'de anlamli farklılık tespit edilmemiştir (112).

Oral eplerenon tedavisinin çalışmalarda nörosensoriyel dekolmanı yüksek oranda azalttığı ve EİDGK'de artış sağlayarak SSKR tedavisinde yararlı etkileri olduğu saptanmıştır (113). Eplerenon ile yapılan bir çalışmada ilk 1 hafta 25 mg/gün, sonrasında 3 aya kadar günde 50 mg/gün oral eplerenon tedavisi uygulanmış; 14 hastada 3 ay sonunda subretinal sıvının ortalama 100 µm azaldığını, EİDGK'nin 0.40 LogMAR'dan 0.27 LogMAR'a yükseldiği ve sonucun istatistiksel olarak anlamli olduğu bildirilmiştir (113).

Mifepriston ve ketokonazol gibi kortikosteroid antagonistlerinin akut SSKR tedavisinde kullanılabileceği öne sürölmüştür. Ancak, bu ilaçlarla yapılan denemelerin başarısız olduğu gösterilmiştir (138,139).

Chan ve ark. (140) akut SSKR'li gözlerde 6 aylık bir çalışma ile kontrol grubunda subretinal sıvının tamamen rezorbe olduğunu göstermiştir. Tedavinin, hastalığın doğal seyrinden daha üstün olduğu bildirilmiştir. Güvenlik profili açısından %0.1'lik nepafenak kullanımının oküler toksisite ve sistemik yan etkilerin gözlenmemiş olması nedeniyle umut verici olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta sayımızın ve takip süremizin kısmen az olmasıydı. Nepafenakın akut SSKR'yi tedavi etmedeki asıl rolü ve ilacın etkinliğini belirlemek için daha uzun takip süresi ve yeterli sayıda hasta ile randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Biriminde Ocak 2015 ile Ocak 2019 tarihleri arasında SSKR tanısı ile takip ve tedavi edilen toplam 60 hastanın (60 göz) nepafenak ile oral asetazolamid tedavisi uygulanan 31 gözü ile sadece oral asetazolamid tedavisi uygulanan 29 gözü retrospektif incelenmesiyle elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur

Nepafenak ve oral asetazolamid tedavisi uygulanan grupta yer alan hastaların sadece oral asetazolamid tedavisi uygulanan hastalara göre ilk SSKR tanısının konulduğu ay, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 3. ayı görme keskinliğinin daha yüksek olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.

Nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan grupta yer alan hastalarda ortalama EİDGK'nin SSKR tanısı konulduğu aya göre 1. ve 3.ayda anlamlı olarak artmıştır. 3.ayda 1.aya göre anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür

Sadece oral asetazolamid tedavisi uygulanan grupta yer alan hastalarda ortalama EİDGK'nin SSKR tanısı konulduğu aya göre 1. ve 3.ayda anlamlı olarak artmıştır. 1.aya göre 3.aydaki ölçümlerin de anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Nepafenak ve oral asetazolamid tedavisi uygulanan grupta yer alan hastaların sadece oral asetazolamid tedavisi uygulanan hastalara göre ilk SSKR tanısının konulduğu ay, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 3. ayı ortalama SMK'nin daha düşük olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür

Nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan grupta yer alan hastalarda ortalama SMK'nin SSKR tanısı konulduğu aya göre 1. ve 3.ayda anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. 1.aya göre 3.ayda'da anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Sadece oral asetazolamid tedavisi uygulanan grupta yer alan hastalarda ortalama SMK'nin SSKR tanısı konulduğu aya göre 1. ve 3.ayda anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. 1.aya göre 3.ayda'da anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.



## ÖZET

Akut santral seröz koryoretinopati hastalarında %0.1 nepafenak'ın etkinliğinin araştırılması amacıyla yapmış olduğumuz çalışmaya 48'i (%80) erkek, 12'si ise (%20) kadın toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 31'ine (%51.7) nepafenak+asetazolamid tedavisi uygulanmış iken 29'una (%48.3) ise asetazolamid tedavisi uygulanmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen verilerin analizi neticesinde nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan gruptaki hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin yalnızca asetazolamid tedavisi uygulanan hastalara göre daha yüksek, santral maküla kalınlığının ise daha düşük olduğu, ancak gruplar arasındaki farklılığın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür. Nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki değişimin anlamlı düzeyde olduğu, farklılığın başlangıca göre 1 ve 3.aydaki ölçümleri arasında olduğu, 3.ayda 1.aya göre anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda da en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki iyileşmenin anlamlı düzeyde olduğu; başlangıca göre 1 ve 3.aydaki ölçümlerde ve 1.aya göre 3.aydaki ölçümlerde arttığı saptanmıştır. Yine yapmış olduğumuz çalışmamızda nepafenak ve asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda santral maküla kalınlığındaki azalmanın anlamlı düzeyde olduğu; başlangıca göre 1 ve 3.ayda ve 1.aya göre 3.ayda incelendiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde asetazolamid tedavisi uygulanan hastalarda da santral maküla kalınlığındaki azalmanın anlamlı düzeyde olduğu; başlangıca göre 1 ve 3.ayda ve 1.aya göre 3.ayda incelendiği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Santral Seröz Koryoretinopati, Nepafenak, Görme Keskinliği, Asetazolamid.

# **EFFECTIVENESS OF TOPICAL NEPAFENAC IN THE TREATMENT OF ACUTE CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY**

## **SUMMARY**

The aim of this study was to investigate the efficacy of 0.1% nepafenac in patients with acute central serous chorioretinopathy. A total of 60 patients, 48 (80%) male and 12 (20%) female, were included in the study. While 31 (51.7%) of the patients included in the study received nepafenac + acetazolamide treatment, 29 (48.3%) received acetazolamide treatment. As a result of the analysis of the data obtained from our study, the best corrected visual acuity of the patients in the nepafenac and acetazolamide treatment group was higher than the patients treated with acetazolamide treatment alone, the central macular thickness of the patients in the nepafenac and acetazolamide treatment group was lower than in patients receiving acetazolamide treatment alone, however no significant difference was detected between the groups. It was found that the change in best corrected visual acuity was significant in patients receiving nepafenac and acetazolamide treatment, the difference was between measurements at the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> month compared to the baseline however, there was no difference between the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> month's measurements. Similarly, the best corrected visual acuity improvement was significant in patients receiving acetazolamide treatment; it was found that the measurements at the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months increased according to the beginning and in the 3<sup>rd</sup> month compared to the 1<sup>st</sup> month. As a result of our study, it was found that the change in central macular thickness

was significant in patients receiving nepafenac and acetazolamide treatment, and the difference was between measurements at the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> month compared to the baseline and the difference between measurements at the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> month values. Similarly, the change in central macular thickness was significant in patients receiving acetazolamide treatment and the difference was found that the measurements at the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months decreased according to the beginning and in the 3<sup>rd</sup> month compared to the 1<sup>st</sup> month values.

**Keywords:** Central Serous Chorioretinopathy, Nepafenac, Visual Acuity, Acetazolamide.



## KAYNAKLAR

1. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C and Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86(2):126–45.
2. Kolin J and Oosterhuis JA. Retina pigment epithelial dystrophy in central serous detachment of sensory epithelium. *Doc Ophthalmol* 1975;39:1-12.
3. Guyer DR, Gragoudas ES. Central serous chorioretinopathy. In: Albert DM, Jakobiec FA (Eds). *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994:2:818-825.
4. Bennett G. Central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1955;39(10):605-18.
5. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: II. Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J ophthalmol* 1967;63(3):587-615.
6. Erol MK, Ozdemir O, Çoban DT, Karaçor A, Bulut M and Sarı ES. Fundus Autofluorescence in Acute and Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Turk J Ophthalmol* 2013;43(2):94–98.
7. Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E. Experience with nontreatment of central serous choroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1974;91(4):247-50.
8. Sharma T, Shah N, Rao M, Gopal L, Shanmugam MP, Gopalakrishnan M et al. Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2004;111(9):1708-14.
9. Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and physiology of the retina 2. In: Reynolds J and Olitsky S (Eds.). *Pediatric Retina*. Springer-Verlag Berlin: Heidelberg; 2011:39-60.

10. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL and Altomonte MA. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology* 1984;91(12):1554–72.
11. Piccolino FC and Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14(3):231-42.
12. Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM and Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation* 2000;24(4):357-70.
13. Hariprasad SM, Akduman L, Clever JA, Ober M, Recchia FM and Mieler WF. Treatment of cystoid macular edema with the new generation NSAID nepafenac 0.1%. *ClinOphthalmol* 2009;3:147-54.
14. Alkin Z, Osmanbasoglu OA, Ozkaya A, Karatas G and Yazici AT. Topical nepafenac in treatment of acute central serous chorioretinopathy. *Med Hypothesis Discov and Innov Ophthalmol* 2013;2(4):96-101.
15. Sigelman J. Surgical anatomy of the retina. In: *Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery*. Boston, Toronto: Little Brown and Company; 1984:3- 65.
16. Dunn DG, Baker JFM, Sorden SD. Eye and Associated Glands. In: Suttie AW (Ed.). *Boorman's Pathology of the Rat*. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2018:251-278.
17. Gemenetzi M, De Salvo G, and Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye* 2010;24(12): 1743-56.
18. Maumenee AE. Macular diseases: pathogenesis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965;69:691-9.
19. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: I. General concepts and classifications. *Am J Ophthalmol* 1967;63(3):573-585.
20. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: II. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63:617-644.
21. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: IV. Fluorescein angiographic study of senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63:645-659.
22. Spaide RF, Goldbaum M, Wong DW, Tang KC and Iida T. Serous detachment of the retina. *Retina* 2003;23(6):820-46.

23. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Ret Eye Res* 2015;48:82-118.
24. Erdem Toslak I, Erol MK, Toslak D, Cekic B, Barc Ergun M and Lim-Dunham JE. Is the unaffected eye really unaffected? Color Doppler ultrasound findings in unilaterally active central serous chorioretinopathy. *J Med Ultrason* 2017;44(2):173-181.
25. Carr RE and Noble KG. Central serous chorioretinopathy (Central serous retinopathy). *Ophthalmology* 1980;87(8):841-6.
26. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224(4):321-24.
27. Marmor MF. New hypotheses on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(6):548-52.
28. Yannuzzi LA. Type A behaviour and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol* 1986;84:799-845.
29. Ryan SJ. Central serous chorioretinopathy. In: Ryan SJ (Ed.). *Retina*. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2001;2:1153-1181.
30. Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16(3):203-13.
31. Gelber GS, Schatz H. Loss of vision due to central serous chorioretinopathy following psychological stress. *Am J Psychiatry* 1987;144(1):46-50.
32. Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;128(1):63-8.
33. Yannuzzi LA. Type A behaviour and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012;32 Suppl 1:709.
34. Garg SP, Dada T, Talwar D, Biswas NR. Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:962-4.
35. Sun J, Tan J, Wang Z, Yang H, Zhu X, Li L. Effect of catecholamine on central serous chorioretinopathy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003;23(3):313-6.

36. Haimovici R, Rumelt S, Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2003;110(4):698–703.
37. Harada T, Harada K. Six cases of central serous choroidopathy induced by systemic corticosteroid therapy. *Doc Ophthalmol* 1985;60(1):37–44.
38. Gass JD. Central serous chorioretinopathy and white subretinal exudation during pregnancy. *Arch Ophthalmol* 1991;109(5):677-81.
39. Gass JD, Little HL. Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 1995;102(5):737-47.
40. Thoelen AM, Bernasconi PP, Schmid C, Messmer EP. Central serous chorioretinopathy associated with a carcinoma of the adrenal cortex. *Retina* 2000;20(1):98–9.
41. Iannetti L, Spinucci G, Pesci FR, Vicinanza R, Stigliano A, Pivetti-Pezzi P. Central serous chorioretinopathy as a presenting symptom of endogenous Cushing syndrome: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(5):661–4.
42. Friberg TR, Eller AW. Serous retinal detachment resembling central serous chorioretinopathy following organ transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:305-9.
43. Lee CS, Kang EC, Lee KS, Byeon SH, Koh HJ, Lee SC. Central serous chorioretinopathy after renal transplantation. *Retina* 2011;31(9):1896–903.
44. Muhtz C, Zyriax BC, Bondy B, Windler E, Otte C. Association of a common mineralocorticoid receptor gene polymorphism with salivary cortisol in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(2):298-301.
45. Yazici A, Sari ES, Eser B, Sahin G, Alpdemir M, Kilic A et al. Mineralocorticoid receptor gene-2G/C polymorphism in central serous chorioretinopathy and relation of polymorphism with plasma cortisol levels. *Int Eye Sci* 2016;16(7):1203-1206.
46. Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat* 2014;35(7):859-67.
47. Sogutlu Sari E, Yazici A, Eser B, Erol MK, Kilic A, Ermis SS et al. The prevalence of 4G/ 5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in central serous chorioretinopathy and its association with plasma PAI-1 levels. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33(4):270-4.

48. Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, Bessho H, Honda S, Negi A. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121(5):1067-72.
49. Anacker C, Cattaneo A, Musaelyan K, Zunszain PA, Horowitz M, Molteni R et al. Role for the kinase SGK1 in stress, depression and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(21):8708-13.
50. Akyol M, Erol MK, Ozdemir O, Coban DT, Bilgin AB, Sari ES et al. A novel mutation of sgk-1 gene in central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol* 2015;8(1):23-8.
51. Desai UR, Alhalel AA, Campen TJ, Schiffman RM, Edwards PA, Jacobsen GR. Central serous chorioretinopathy in African Americans. *J Natl Med Assoc* 2003;95(7):553-9.
52. Cunningham ET Jr, Alfred PR, Irvine AR. Central serous chorioretinopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Ophthalmology* 1996;103(12):2081-90.
53. Costen MT, Parkin BT, Davison CR, Crick MP. Central serous chorioretinopathy and antiphospholipid antibodies – results of a pilot study. *Eye(Lond)* 2004;18(9):938.
54. Dinc UA, Tatlipinar S, Yenerel M, Görgün E, Ciftci F. Fundus autofluorescence in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Optom* 2011;94(5):452-7.
55. Asakura, H, Jokaji, H, Saito M, Uotani M, Kumabashiri I, Morishita E et al. Role of endothelin in disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1992;41(2):71-5.
56. Balta S, Demirkol S, Celik T, Kucuk U, Unlu M, Arslan Z et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiology* 2013;64(8):627-32.
57. Fici F, Celik T, Balta S, Iyisoy A, Unlu M, Demitkol S et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62(4):388-93.
58. Balta S, Demirkol S, Unlu M, Arslan Z, Celik T. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions. *Br J Cancer* 2013;109(12):3125–6.
59. Prunte C, Haufschild T, Schroeder B and Flammer J. Microvascular dysregulation in central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4308.

60. Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2014;232(2):65–76.
61. Erol MK, Balkarli A, Toslak D, Dogan B, Durmaz D, Süren E et al. Evaluation of nailfold videocapillaroscopy in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(10):1889-96.
62. Erol MK, Balkarli A, Yucel O, Akar Y, Dogan B and Suren E. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in central serous chorioretinopathy. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:945-50.
63. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117(2):399-404.
64. Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004;4(1):22-7.
65. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(2):284-90.
66. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):291-4.
67. Tuncel T, Uysal P, Hocaoglu AB, Erge DO, Karaman O, Uzuner N. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(2):104–7.
68. Dursun A, Toker MI, Ozec AV, Bozali E, Kirboga K, Dursun FG et al. Relationship between mean platelet volume and central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* 2017;37(1):119-124.
69. Balkarli A, Erol MK, Yalcinkaya S, Erol RS. Frequency of Erectile Dysfunction in Males with Central Serous Chorioretinopathy. *Semin Ophthalmol* 2018;33(4):482-487.
70. Balkarli A, Erol MK, Yucel O, Akar Y. Frequency of fibromyalgia syndrome in patients with central serous chorioretinopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2017;80(1):4-8.
71. Iijima H, Iida T, Murayama K, Imai M and Gohdo T. Plasminogen activator inhibitor 1 in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;127(4):477-8.

72. Caccavale A, Romanazzi F, Imparato M, Negri A, Morano A and Ferentini F. Central serous chorioretinopathy: a pathogenetic model. *Clin Ophthalmol* 2011;5:239-43.
73. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984;68(1):815–20.
74. Mutlak JA, Dutton GN, Zeini M, Allan D, Wail A. Central visual function in patients with resolved central serous retinopathy. A long term follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67(5):532–6.
75. Jalali S, Gupta A, Jain IS, Ram J. Visual prognosis in central serous choroidopathy: residual Amsler grid changes. *Can J Ophthalmol* 1991; 26: 270–2.
76. Maaranen T, Mantyjarvi M. Contrast sensitivity in patients recovered from central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* 1999;23(1):31–5.
77. Bujarborua D. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(4):417–21.
78. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, Gass JD, Murray TG, Lewis ML et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22(1):19-24.
79. Ficker L, Vafidis G, While A and Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988;72(11):829-34.
80. Newmann DG. Central serous retinopathy with permanent visual deficit in a commercial air transport pilot: a case report. *Aviat Space Environ Med* 2002;73(11):1122-6.
81. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ojima Y et al. High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2010;117(9):1800-9.
82. Yap EY, Robertson DM. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114(6):689–92.
83. Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103(12):2070-80.
84. Hu J, Qu J, Piao Z, Yao Y, Sum G, Li M et al. Optical Coherence Tomography Angiography Compared with Indocyanine Green Angiography in Central Serous Chorioretinopathy. *Sci Rep* 2019;9:6149.

85. Castro-Correia J, Coutinho MF, Rosas V, Maia J. Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc Ophthalmol* 1992;81:379–86.
86. Eandi CM, Ober M, Iranmanesh R, Peiretti E, Yannuzzi LA. Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence. *Retina* 2005;25(8):989–93.
87. Shimuzi K, Tobarı I. Central serous retinopathy. Dynamics of subretinal fluid. *Mod Probl Ophthalmol.* 1971;9:152-157.
88. Spitznas M. Central serous retinopathy. In *Retina*, Ryan SJ. St Louis: Mosby. 1989:217- 227.
89. Türkçüoğlu P, Yılmaz T, Turgut B, Güler M ve Çeliker Ü. Santral Seröz Koryoretinopati'de Atipik Fundus Floresein Anjiografi Bulguları. *Ret-Vit* 2007;15:223-225.
90. Kon Y, Iida T, Maruko I and Saito M. The optical coherence tomography–ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates. *Retina* 2008;28(6):864-9.
91. Gupta P, Gupta V, Dogra MR, Singh R and Gupta A. Morphological changes in the retinal pigment epithelium on spectral-domain OCT in the unaffected eyes with idiopathic central serous chorio retinopathy. *Int Ophthalmol* 2010;30(2):175-81.
92. Von Rückmann A, Fitzke FW, Fan J, Halfyard A and Bird AC. Abnormalities of fundus autofluorescence in central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002;133(6):780-6.
93. Waheed NK, de Carlo TE, Chin AT and Duker JS. OCT Angiography in Retinal Diagnosis and Treatment. *Retinal Physician* 2015;12:42-46.
94. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PLoS One* 2013;8(12):e81499.
95. Özmert E, Şermet F ve Demirel S. OCT Anjiografi ve Multimodal Görüntüleme Platformu. *Ret-Vit* 2017;26:1-5.
96. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Baomal CR et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2015;122(6):1228-38.
97. Weng S, Mao L, Yu S, Gong Y, Cheng L, Chen X. Detection of Choroidal Neovascularization in Central Serous Chorioretinopathy Using Optical Coherence Tomographic Angiography. *Ophthalmologica* 2016;236(2):114-21.

98. Feucht N, Maier M, Lohmann CP, Reznicek L. OCT Angiography Findings in Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(4):322-7.
99. Demirel S, Yanık Ö, Nalcı H, Batioğlu F and Özmert E. The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(12):2317-2324.
100. Ünal M, Ayata A, Yıldırım Y ve Gülecek, O. Sempatik Oftalmi Tedavisinde İntravitreal Triamsinolon Asetonit Uygulaması. *Ret-Vit* 2005;13(4):311-314.
101. Rasier R, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Şengül A ve Bahçecioğlu H. Senil Maküla Dejenerasyonunun Edinsel ve Kişisel Risk Faktörleri ile İlişkisi. *Ret-Vit* 2007;15(4):273-275.
102. Menteş, J. Hipertansif Retinopati. *Turk J Ophthalmol* 1993;2(1):66-70.
103. Sayman Muslubaş I, Hocaoğlu M, Arf S, Özdemir H and Karaçorlu M. Treatment Outcomes in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Turk J Ophthalmol* 2016;46(1):16-20.
104. Dogan B, Erol MK, Toslak D, Coban DT, Bulut M, Cengiz A et al. Serous macular detachment, yellow macular deposits, and prominent middle limiting membrane in multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:683–9.
105. Erol MK, Çoban DT, Söğütlü Sarı E, Balcı U and Cengiz A. Choroidal Osteoma Associated with Central Serous Chorioretinopathy. *Ret-Vit* 2015;(23):158-161.
106. Asensio-Sanchez VM, Rodriguez-Delgado B, Garcia-Herrero E, Cabo-Vaquera V and García-Loygorri C. Central serous chorioretinopathy as an extradiigestive manifestation of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83(3):177-82.
107. Dang Y, Mu Y, Zhao M, Li L, Guo Y and Zhu Y. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on idiopathic central serous chorioretinopathy patients. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:355–60.
108. Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojazadeh L, Rafeey M and Ghorbanihaghjo A. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis* 2011;17:99–103.
109. Chrousos GP. Adrenocorticosteroids&adrenocortical antagonists. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (Eds). *Basic and Clinical Pharmacology*. 12<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2012:697–713.

110. Terada Y, Ueda S, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K et al. Aldosterone stimulates nuclear factor-kappa B activity and transcription of intercellular adhesion molecule-1 and connective tissue growth factor in rat mesangial cells via serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase-1. *Clin Exp Nephrol* 2012;16(1):81-8.
111. Herold TR, Prause K, Wolf A, Mayer WJ and Ulbig MW. Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy—a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(12):1985–1991.
112. Bousquet E, Beydoun T, Rothschild PR, Bergin C, Zhao M, Batista R et al. Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study. *Retina* 2015;35(12):2505-15.
113. Salz DA, Pitcher JD 3<sup>rd</sup>, Hsu J, Regillo CD, Fineman MS, Elliott KS et al. Oral eplerenone for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a case series. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(4):439-44.
114. Robertson DM and Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1983;95(4):457-66.
115. Leaver P and Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1979;63(10):674–7.
116. Ricci F, Missiroli F, Regine F, Grossi M and Dorin G. Indocyanine green enhanced subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(5):597-607.
117. Stewart JM. Half dose verteporfin PDT for central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7):805-806.
118. Shin MC and Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31(9):1937–43.
119. Aydin E. The efficacy of intravitreal bevacizumab for acute central serous chorioretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(1):10-3.
120. Chung YR, Kim JW, Song JH, Park A and Kim MH. Twelve-month efficacy of intravitreal bevacizumab injection for chronic, atypical, or recurrent central serous chorioretinopathy. *Retina* 2019;39(1):134-142.
121. Peters S, Heiduschka P, Julien S, Ziemssen F, Fietz H, Bartz-Schmidt KU et al. Ultrastructural findings in primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2007;143(6):995-1002.

122. Peters S, Julien S, Heiduschka P, Grisanti S, Ziemssen F, Adler M et al. Antipermeability and antiproliferative effects of standard and frozen bevacizumab on choroidal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2007;91(6):827-31.
123. Ozdemir O and Erol MK. Morphologic changes and visual outcomes in resolved central serous chorioretinopathy treated with ranibizumab. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(2): 122–126.
124. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T et al. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors. *PloS One* 2008;3(11):e3554.
125. Avci B, Avci R, Inan UU, Kaderli B. Comparative evaluation of apoptotic activity in photoreceptor cells after intravitreal injection of bevacizumab and pegaptanip sodium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3438–46.
126. Gordon MS and Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69 Suppl 3:25–33.
127. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(16):1232–9.
128. Csaky K and Do DV. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 2009;148(5):647–56.
129. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME et al. Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(1):81–7.
130. Levine R, Brucker AJ and Robinson F. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 1989;96(6):854-9.
131. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112(8):1057-62.
132. Prünke C and Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121(1):26-34.
133. Lee H, Bae K, Kang SW, Woo SJ, Ryoo NK, Kim SJ et al. Morphologic Characteristics of Choroid in the Major Choroidal Thickening Diseases. *PloS One* 2016;11(1):e0147139.

- 134.Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO and Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology* 2008;115(1):169-73.
- 135.Ke TL, Graff G, Spellman JM and Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation* 2000;24(4):371-84.
- 136.Pikkel J, Beiran I, Ophir A and Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109(9):1723-5.
- 137.Cox SN, Hay E and Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;106(9):1190-5.
- 138.Nielsen JS and Jampol LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31(9):1928-36.
- 139.Meyerle CB, Freund KB, Bhatnagar P, Shah V and Yannuzzi LA. Ketoconazole in the treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2007;27(7):943-6.
- 140.Chan WM, Lai TY, Lai RY, Liu DT and Lam DS. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2008;115(10):1756-65.

## **EKLER**



## Ek-1

### TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

<b>ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ</b>	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2019/300	
	PROTOKOL ADI	Akut Santral Seröz Koryoretinopati Tedavisinde Topikal %0.1 Nepafenak Etkinliğinin Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Doç. Dr. Hande GÜÇLÜ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No:13/22		Tarih:19.08.2019
	Fakültemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hande GÜÇLÜ'nün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Nurullah ANŞIN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>			
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

#### ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KOSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr.Üyesi Ruhani Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gulsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL  
Dekan a.  
Dekan Yrd.

**Ek-2**

