



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BEYOĞLU GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**TÜRKİYE’DE BİR TERSİYER REFERANS MERKEZİNE BAŞVURAN KRONİK
SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ (SSKR) HASTALARINA EŞİK ALTI
MİKROPULSE LAZER, EPM PROTOKOLÜNÜN UZUN DÖNEM ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa YÜCEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ-2023



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BEYOĞLU GZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TÜRKİYE’DE BİR TERSİYER REFERANS MERKEZİNE BAŞVURAN KRONİK
SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ (SSKR) HASTALARINA EŞİK ALTI
MİKROPULSE LAZER, EPM PROTOKOLÜNÜN UZUN DÖNEM ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa YÜCEL

Tez Danıőmanı: Doç. Dr. Rukiye Aydın Arslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ-2023

TEŞEKKÜR

En uygun şartlarda tüm asistanların uzmanlık eğitimini tamamlamamız, yetkin bir göz hekimi olmamız için destekleyen ve Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin tam donanımlı bir merkez olmasını sağlayan değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Muhittin Taşkapılı'ya;

Tıbbi retina konusunda aklımızda oluşan her türlü soru işaretini kendisine danıştığımızda engin bilgi birikimiyle bizleri aydınlatan, tezimi hazırlamamda çok büyük yardımları olan, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Rukiye Aydın Arslan'a;

Her konuda tecrübesi ve klinik yaklaşımlarıyla her zaman bizlere örnek olan, mesleki açıdan edindiği bütün deneyimleri bizlere sunan, insan ve hekim olarak en iyi olmamız için özveri ve sabırla çalışan, bizlere her anlamda yanımızda olacağını hissettiren değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Tekin Yaşar'a;

Cerrahi teknik ve klinik oftalmoloji konularında derin bilgi ve deneyimini her durumda her platformda bizlere aktaran, eğitimimize büyük desteği olan, kendisinden birçok konuda eğitim sürecimizin her aşamasında değerli bilgiler edindiğimiz değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Halil Özgür Artunay'a;

Birçok göz hekiminin eğitiminde büyük katkıları olan, eğitimimiz sürecinin her aşamasında daha yüksek verim almamız için hassasiyetle çalışan, ilk cerrahi deneyimlerimizde yanımızda bulunup özveri ve sabırla yaptıran, engin bilgi birikimi ve deneyimleri hepimiz için örnek olan, değerli eğitim sorumlumuz ve hocamız Sayın Prof. Dr. Ayşe Çiğdem Altan'a;

Oftalmolojinin her alanı gibi özellikle retinayı bana sevdiren, sabırla sorularımı cevaplayan ve tezimin hazırlanması aşamasında katkıları olan hastanemizin retina ekibinin değerli üyeleri Doç. Dr. Cengiz Alagöz, Doç. Dr. Şehnaz Özçalışkan, Doç. Dr. Sadık Görkem Çevik, Doç. Dr. Funda Ebru Aksoy, Doç. Dr. Işıl Kutlutürk, Op. Dr. Merve Özbek, Op. Dr. Murat Arıcı, Op. Dr. Seren Pehlivanoglu, Op. Dr. Anıl Korkmaz'a

Cerrahi teknik bilgi ve deneyimini özen ve sabırla bizlere aktaran, zorlu cerrahi vakalarımızda hemen yanımda hissettiğimiz desteğiyle vakalarımızı kolaylıkla başarıyla sonlandırmamızı sağlayan, kendisinden öğrendiklerimi meslek hayatım boyunca hatırlayacağım ablam, hocam başka bir deyişle ustam Sayın Doç. Dr. Nilay Kandemir Beşek'e;

Asistanlık süremiz boyunca cerrahi ve klinik anlamda kendimizi geliştirmemiz için büyük çaba gösteren, desteğini her zaman hissettiren; klinik yaklaşımıyla birlikte çalışmaktan mutluluk ve güven duyduğum Sayın Doç. Dr. Ahmet Kırgız'a;

Asistanlık eğitim sürecinde ilgilerini eksik etmeyen, engin bilgi birikimi ve tecrübesini özveriyle aktaran değerli Doç. Dr. Neşe Alagöz, Doç. Dr. Aslı İnal, Doç. Dr. Mehmet Özgür Çubuk, Doç. Dr. Işıl Paşaoğlu'na;

Her alanda beni yalnız bırakmayarak deneyim, bilgi ve birikimlerini aktaran ve cerrahi teknik tecrübelerini her zaman aktarabilen birlikte çalışmaktan mutluluk ve güven duyduğum değerli Sayın Op. Dr. Fevziye Öndeş, Op. Dr. İhsan Çakır, Op. Dr. Sibel Ahmet, Op. Dr. Burcu Kemer Atık, Op. Dr. Ceren Gürez, Op. Dr. Mehmet Göksel Ulaş'a;

Uzmanlık eğitimi sürecinde birlikte çalıştığım, bana bu süreçte yardımcı olan ve büyük özveri ile çalışan, özellikle ameliyathane ve servis hemşirelerimiz başta olmak üzere tüm hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personelimize;

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tüm asistanlık eğitimi sürecimi birlikte geçirdiğimiz arkadaşlarım olmalarından çok mutlu olduğum, eşkıdemlerim Dr. Yavuz Selim Doğan ve Dr. Özüm Yücel Öztütüncü'ye,

Her daim yanımda olan, hayatımı anlamlandıran, hayat arkadaşım, eşim Dr. Serra İpek Yücel'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Yücel
İSTANBUL 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAC	1
2.GENEL BİLGİLER	2
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
4.BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇLAR	50
7.KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

- SSKR:** Santral seröz koryoretinopati
- RPE:** Retina pigment epiteli
- EpM:** Endpoint Management
- FFA:** Fundus floresein anjiyografi
- ARMS2:** Age related maculopathy susceptibility 2 (yaşa bağı makülopati duyarlılık 2)
- CFH:** Kompleman faktör H
- PED:** Pigment epitel dekolmanı
- EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
- KNVM:** Koroidal neovasküler membran
- OKT:** Optik koherens tomografi
- EDI:** Enhanced Depth Imaging
- SS-OKT:** Swept source OKT
- FOF:** Fundus otofloresans
- FDT:** Fotodinamik tedavi
- FIPED:** Flat irregular pigment epitel dekolmanı
- Anti-VEGF:** Anti vasküler endotelyal growth faktör
- PPE:** Pakikoroid pigment epitelyopati
- PNV:** Pakikoroid neovaskülopati
- PKV:** Polipoidal koroidal vaskülopati
- PPS:** Peripapiller pakikoroid sendrom
- FKE:** Fokal koroidal ekskavasyon
- HbO:** Oksihemoglobin
- HbR:** Deoksihemoglobin
- SFKK:** Subfoveal koroid kalınlığı
- HSP:** Isı şok proteini (Heat shock protein)
- PEDF:** Pigment epitel kaynaklı faktör
- MMP:** Matriks metalloproteinaz
- ETDRS:** Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması
- NRT:** Retinada hasar yapmayan lazer (Non-Damaging Retinal Laser)
- SML:** Subthreshold mikropulse lazer
- SRS:** Subretinal sıvı

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Retinanın tabakaları

Şekil 2: Koroidin Histolojik Yapısı

Şekil 3: Koroid tabakaları

Şekil 4: Dalga boylarına göre lazerler ve doku absorpsiyon oranları

Şekil 5: RPE hücrelerinde HSP-70 ekspresyonu (246)

Şekil 6: SML uygulamasının şematik görüntüsü

Şekil 7: EpM lazer uygulamasının şematik görüntüsü

Şekil 8: %30, %40-50 ve %100 enerjili lazerde RPE’de oluşan değişimin histolojik ve elektron mikroskop görüntüleri (246)

Şekil 9: EpM algoritması (246)

Şekil 10: Pascal cihazında EpM uygulamasının ekran görüntüsü ve başlangıç parametreleri

Resim 1: Koroid OKT görüntüsü

Resim 2: SSRP fundus foto görüntüsü

Resim 3: Subretinal sıvı yer çekimi etkisiyle inferiora ilerleyebilir

Resim 4: Subretinal sıvı, nörosensöryel retina dekolmanı

Resim 5: RPE dekolmanları

Resim 6: Fotoreseptör dış segmentlerinde kalınlaşma ve fırçamsı kenar görüntüsü

Resim 7: EDI OKT görüntüsü. Artmış koroidal kalınlık, dilate koroidal damarlar

Resim 8: Akut SSKR; subretinal sıvı nedeniyle hipofloresan

Resim 9: Subretinal sıvı rezolüsyonundan sonra fovea çevresinde hiperfloresan noktalar

Resim 10: Kronik SSKR’de FOF görüntüsü

Resim 11: SSKR’de FFA bulgularından noktasal kaçak

Resim 12: SSKR’de FFA diğer bulgusu sigara dumanı (tüten baca)

Resim 13: Kronik SSKR FFA görüntüsü; multifokal yama kaçak

Resim 14: SSKR’de FFA ve İSYA görüntüsü-1

Resim 15: SSKR’de FFA ve İSYA görüntüsü-2

Resim 16: Akut SSKR’de subretinal sıvıya bağlı dış retina seviyesinde göllenme artefaktı

Resim 17: OKT görüntüsü ve OKTA’da dış retina ve koryopakillarisde neovasküler ağ

Resim 18: Sklera iç sınırı (1), koroid stroması dış sınırı (2) ve vasküler lümen dış sınırı (3)

Resim 19. PPE (A) ve SSKR (B) pakidamar üzerinde RPE lezyonları izleniyor. Kronik SSKR (C) pakidamar üzerinde koroid atrofisi izleniyor.

Resim 20. İSYA'da pakidamarlar foveayı çaprazlıyor, incelmeden sonlanıyor.

Resim 21. İSYA'da koroid hiperpermeabilite alanları

Resim 22: OKT, FOF, İSYA görüntülemelerde PPE olguları

Resim 23: OKTA ve OKT'de PNV

Resim 24: OKT'de ve İSYA'da PNV

Resim 25: Peripapiller pakikoroid sendrom

Resim 26: Uyan (A) ve uymayan (B) tip FKE

Resim 27: EpM uygulamasının FOF'da landmark noktaları (246)

Resim 28: A; EpM öncesi SRS, B; EpM sonrası 1. ay, C; EpM sonrası 3. ay D; EpM sonrası 6. ay E; EpM sonrası 12. ay

Resim 29: A; EpM öncesi, B; EpM sonrası SRS rezolüsyonu 3. ay, C; 5.ay SRS nüksü, D; İkinci EpM sonrası 7.ay E; İki EpM sonrası 12.ay SRS tam rezolüsyonu

Resim 30: A; FIPED olan olguda EpM öncesi, B; EpM sonrası 3 ay, C; İkinci EpM uygulaması sonrası, 3.ay, D; İkinci EpM uygulaması sonrası, 9.ay, E; İki EpM yanıtsız 12. ay OKT görüntüsü

Resim 31: A; Kronik epitelyopati olan olguda EpM öncesi, B; EpM sonrası 3 ay, C; İkinci EpM uygulaması sonrası, 6. ay, D; İkinci EpM uygulaması sonrası SRS rezolüsyon yanıtı görülmeyen 12.ay OKT görüntüsü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Başlangıç bulguların 1, 3, 6 ve 12 aylık sonuçlar ile karşılaştırılması

Tablo 2: Uzun dönem 12 aylık sonuçların kısa dönem ile kıyaslaması

ÖZET

Amaç: Kronik santral seröz koryoretinopatide (SSKR) eşik altı lazer tedavisinin uzun dönem etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya kronik SSKR'li en az 4 ay semptom süresi olan 44 hastanın 45 gözü dahil edildi. Lazer tedavisi, 577 nm dalga boyuna sahip PASCAL® Synthesis™ (Topcon Healthcare Inc., Tokyo, Japonya) ile Endpoint Management™ (EpM) alt modülü kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların 1, 3, 6 ve 12 aylık muayenelerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK-snellen), santral makula kalınlığı (SMK) ve subfoveal koroidal kalınlık (SFKK) değişiklikleri değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama EİDGK başlangıçta 0.30 ± 0.19 , 1 ayda 0.46 ± 0.21 ($p=0.000$), 3 ayda 0.47 ± 0.24 ($p=0.000$), 6 ayda 0.51 ± 0.23 ($p=0.000$) ve 12 ayda 0.57 ± 0.22 ($p=0.000$) olarak belirlendi. Santral makula kalınlığı başlangıçta $388,77 \pm 89,56$ μm olup, 1 aylık takipte $316,06 \pm 90,29$ μm ($p=0.000$), 3 aylık takipte $322,77 \pm 93,88$ μm ($p=0.000$), 6 aylık takipte $316,53 \pm 87,81$ ($p=0.000$) ve 12 aylık takipte $270,35 \pm 71,22$ ($p=0.000$) olarak ölçülmüştür. Başlangıçta subfoveal koroidal kalınlık $386,88 \pm 81,61$ μm olup, 1 aylık takipte $361,60 \pm 64,27$ μm ($p=0.018$), 3 aylık takipte $336,66 \pm 58,12$ μm ($p=0.000$), 6 aylık takipte $321,48 \pm 67,37$ μm ($p=0.000$) ve 12 aylık takipte $298,35 \pm 43,75$ μm ($p=0.000$) olarak değişmiştir.

Subretinal sıvı (SRS) değerlendirildiğinde, tam rezolüsyonu hastaların %82,2'sinde ($n=37$) sağlandı. Tam rezolüsyon süresi ise hastaların %17,7'sinde ($n=8$) 1.ayda, %6,7'sinde ($n=3$) 3.ayda, %17,7'sinde ($n=8$) 6.ayda ve %40'ında ($n=18$) 12.ayda gerçekleşti. Takipler sırasında 12 (%26,6) gözde tam veya kısmi rezolüsyon sonrasında SRS nüksü görüldü ve aynı gözler tekrarlanan lazer tedavisine tam rezolüsyonla yanıt verdi. SRS tam rezolüsyon yanıtı tüm olguların %17,7'sinde ($n=8$) görülemedi ayrıca bu olgular tekrarlanan lazer tedavisine de yanıtızsızdı. Bu hastaların yedisinde koroidal neovaskülerizasyon olmaksızın düz düzensiz pigment epitel dekolmanı (FIPED), birinde ise kronik epitel yopati mevcuttu.

Lazer tedavisi ile ilişkili olarak herhangi bir komplikasyon (koroidal neovaskülerizasyon, skar veya RPE hasarı) gözlenmedi.

Sonuç: Sonuçlar, eik altı mikropulse lazer tedavisinin SRS azaltılmasında etkili olduğunu ve kronik SSKR'nin uzun süreli tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. FIPED ve kronik epitelyopati varlığı lazer tedavisinin başarısı için olumsuz faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik santral seröz koryoretinopati, Hasar oluşturmayan lazer, Eik altı lazer



ABSTRACT

Objective: To evaluate the long term effectiveness of subthreshold laser treatment in chronic central serous chorioretinopathy (cCSC).

Material and Method: A total of 45 eyes from 44 patients with cCSC and patients with a symptom duration of at least 4 months were included in this study. Laser treatment was performed using the Endpoint Management™ (EpM) with the PASCAL® Synthesis™ (Topcon Healthcare Inc., Tokyo, Japan) with a wavelength of 577 nm. Main outcomes were changes in best corrected visual acuity (BCVA), central macular and subfoveal choroidal thickness at the 1, 3, 6 and 12 month examinations.

Results: The mean decimal snellen BCVA baseline was 0.30 ± 0.19 , which was changed to 0.46 ± 0.21 ($p = 0.000$) at 1-month follow-up, 0.47 ± 0.24 ($p = 0.000$) at 3-month follow-up, 0.51 ± 0.23 ($p = 0.000$) at 6-month follow-up and 0.57 ± 0.22 ($p = 0.000$) at 12-month follow-up. The central macular thickness baseline was $388,77 \pm 89,56 \mu\text{m}$, which was changed to $316,06 \pm 90,29 \mu\text{m}$ ($p = 0.000$) at 1-month follow-up, $322,77 \pm 93,88 \mu\text{m}$ ($p = 0.000$) at 3-month follow-up, $316,53 \pm 87,81 \mu\text{m}$ ($p = 0.000$) at 6-month follow-up and $270,35 \pm 71,22 \mu\text{m}$ ($p = 0.000$) at 12-month follow-up. The subfoveal choroidal thickness baseline was $386,88 \pm 81,61 \mu\text{m}$, which was changed to $361,60 \pm 64,27 \mu\text{m}$ ($p = 0.018$) at 1-month follow-up, $336,66 \pm 58,12 \mu\text{m}$ ($p = 0.000$) at 3-month follow-up, $321,48 \pm 67,37 \mu\text{m}$ ($p = 0.000$) at 6-month follow-up and $298,35 \pm 43,75 \mu\text{m}$ ($p = 0.000$) at 12-month follow-up. e

Complete resolution of the subretinal fluid was detected in 82.2% ($n = 37$) of the patients. Complete resolution of the subretinal fluid was observed in 13.3% ($n = 6$) at 1 months, 6.6% ($n = 3$), at 3 months 17.7% ($n = 8$) at 6 months and 44.4% ($n = 20$) at 12 months of the patients. During follow-up, recurrence of subretinal fluid after evidence of complete or partial resolution in 12 (26.6%) eyes and all 12 eyes responded with complete resolution to repeated laser therapy. There was no change in subretinal fluid complete resolution in 17.7% ($n = 8$) of all patients, also these patients were unresponsive to repeated laser therapy. Of these eight unresponsive patients; seven patients had flat irregular pigment epithelial detachment (FIPED) without choroidal neovascularization, and one patient had chronic epitheliopathy.

No complications (such as choroidal neovascularization, scarring or RPE injury) were observed in association with laser therapy.

Conclusion: The results show that the subthreshold micropulse laser treatment is effective in reducing subretinal fluid and can be used in the long-term treatment of chronic CSC. The presence of FIPED and chronic epitheliopathy may be a negative predictor for the success of laser treatment.

Key Words: Chronic central serous chorioretinopathy, Endpoint Management (EpM), Nondamaging laser, Subthreshold laser



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Santral seröz koryoretinopati (SSKR); koroid ve retina pigment epiteli (RPE) değişikliklerinin de eşlik ettiği özellikle makulada nörosensöryel retinanın seröz dekolmanı ile karakterize idiyopatik bozukluktur. Çoğunlukla sporadiktir ve etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Uzun süreli strese maruz kalan A tipi kişilik özelliklerine sahip orta yaşlı beyaz erkeklerde daha sık görölmektedir. Çoğu vaka spontan, iyi prognozlu bir seyirle ve tedavi gerektirmeden, genellikle semptomların başlamasından sonraki 3-6 ay içinde geriler, ancak vakaların %5-15'i kronik bir seyir izler ve dirençli nörosensöriyal dekolmanı, fotoreseptör hasarı, diffüz RPE dejenerasyonu ve RPE atrofisi ile ilişkili ciddi görme kaybına neden olabilir. [1-2]

Hastalığın prognozunun iyi seyretmesi ve spontan iyileşmenin sık görölmesi sebebiyle birçok akut SSKR olgusunda izlem yeterlidir. Kronik SSKR ise fotoreseptör bozukluklarına, dış retina katlarının progresif hasarına, retina pigment epitelinin dejenerasyonuna ve koroidal neovaskülarizasyona bağlı kalıcı görme bozukluğuna yol açabileceğinden tedavi gerektirir. Hastalık kendiliğinden 3-6 ay içinde düzelse de hastalığın tekrarlayan veya kronik formu özellikle çalışma çağındaki aktif bireylerde önemli görme kaybı ve iş gücü kaybına neden olabilir. Bu durum aktif ve genç nüfusta yaşam kalitesini önemli derecede düşürmektedir. [3-4]

Kronik ve tekrarlayan SSKR vakalarında tıbbi tedavi seçenekleri arasında konvansiyonel lazer, eşik altı lazer, fotodinamik tedavi ve anti-VEGF tedavileri mevcuttur. 4 ay ve daha uzun süren semptomlar kronik SSKR olarak değerlendirilir. Aktif genç bireylerde, mesleki ihtiyaç veya diğer nedenlerden dolayı daha hızlı iyileşme süreci beklentisi durumunda erken tedavi seçenekleri gündeme gelebilir. [5]

Bu çalışmanın amacı, kronik SSKR'li hastalarda endpoint management (EpM) protokolü ile eşik altı lazer tedavisi uygulamasının uzun dönem sonuçlarını klinik olarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

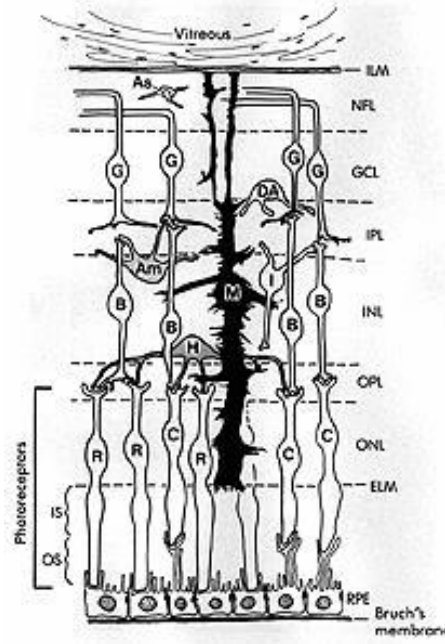
2.1.1. Retinanın Anatomik Yapısı ve Histolojisi

Retina; içte koroid ve dışta vitreus arasında, optik sinir başından periferde ora serrataya kadar uzanan ince saydam dokudur. Işık enerjisindeki optik uyarınları gelişmiş fotoreseptörleri ile algılayan ve nöral sinyalleri optik sinir yoluyla beyne ileten özellikli yapıdır. Birçok özel gelişmiş hücreler ve birbirleriyle olan bağlantıların oluşturduğu farklı tabakalardan meydana gelir. [6-8]

2.1.2. Retina Tabakaları [9-13]

Retina farklı histolojik özelliklere sahip 10 tabakadan oluşur. (Şekil 1)

1. Retina pigment epiteli
2. Fotoreseptörler (rodlar ve konlar)
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 1: Retinanın tabakaları

Retina Pigment Epiteli: Bruch membranı ve fotoreseptörler arasında bulunan tek katlı özellikli hücrelerdir ve retina metabolizmasında kritik öneme sahiptir. Hücreleri arasında yer alan sıkı bağlantılar olan zonula adherens ve zonula okludens sayesinde dış kan-retina bariyerini oluşturur ve özel kanal yapılarındaki pompa fonksiyonuyla da subretinal aralıktan sıvı ve iyon transportunu sağlar. Koryokapillaristen retinaya oksijen difüzyonu ve aktif transport yoluyla metabolik maddelerin seçici olarak iletilmesini ayrıca metabolik artıkların taşınmasını sağlar. Apikal yüzeyindeki mikrovilluslar sayesinde fotoreseptör dış segmentlerini sararlar ve dökülen dış segment parçalarını fagositoz ve lizozom yardımıyla temizlerler. Yine apikal yüzeyindeki melanin granülleri sayesinde ışık yansıma ve saçılmaları absorbe eder. Fotoreseptör fizyolojisi için kritik öneme sahip vitamin A depolar ve metabolizmasına yardım eder. [6, 7]

Fotoreseptör Tabakası: Fotoreseptör hücreleri görünür dalga boylarını nörosensöriyel sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Basil ve koni olmak üzere iki farklı fotoreseptör hücresi bulunur. Basiller başlıca alaca karanlıkta, siyah beyaz görmeyi ve periferik görme alanından sorumlu iken koniler başlıca aydınlıkta, renkli görmeyi ve keskinlikten sorumludur. Foveada basiller yer almazlar iken koniler ise en yoğun bulunduğu bölgedir. Basiller en yoğun foveoladan 5 mm uzaklıkta yer alır.

Dış Limitan Membran: Müller uzantıları ile Fotoreseptör iç segmentleri arasındaki sinapslardan meydana gelir.

Dış Nükleer Tabaka: Fotoresptör nükleusları bulunur.

Dış Pleksiform Tabaka: Fotoresptörler ve bipolar hücreler ayrıca horizontal hücrelerin birbirleriyle oluşturduğu bağlantıların bulunduğu tabakadır.

İç Nükleer Tabaka: Esas olarak bipolar hücreleri ayrıca amakrin, Müller hücrelerinin çekirdekleri bulunur.

İç Pleksiform Tabaka: Bipolar hücreler ile gangliyonlar ayrıca amakrinlerin birbirleriyle oluşturduğu sinapslar bulunur. İç pleksiform tabaka foveolada izlenmez.

Gangliyon Hücre Tabakası: Gangliyon hücre merkezleri bulunur.

Sinir Lifi Tabakası: Korpus genikulatum lateralede sonlanan gangliyon hücresi aksonları bulunur. Retinal arter ve venler, astrositler, oligodendrositler ve mikroglialar da bulunur.

İç Limitan Zarı: Vitreus ile temas halindeki retina en iç tabakasıdır. Müller hücrelerinin uçları ile oluşan gerçek membran yapısıdır.

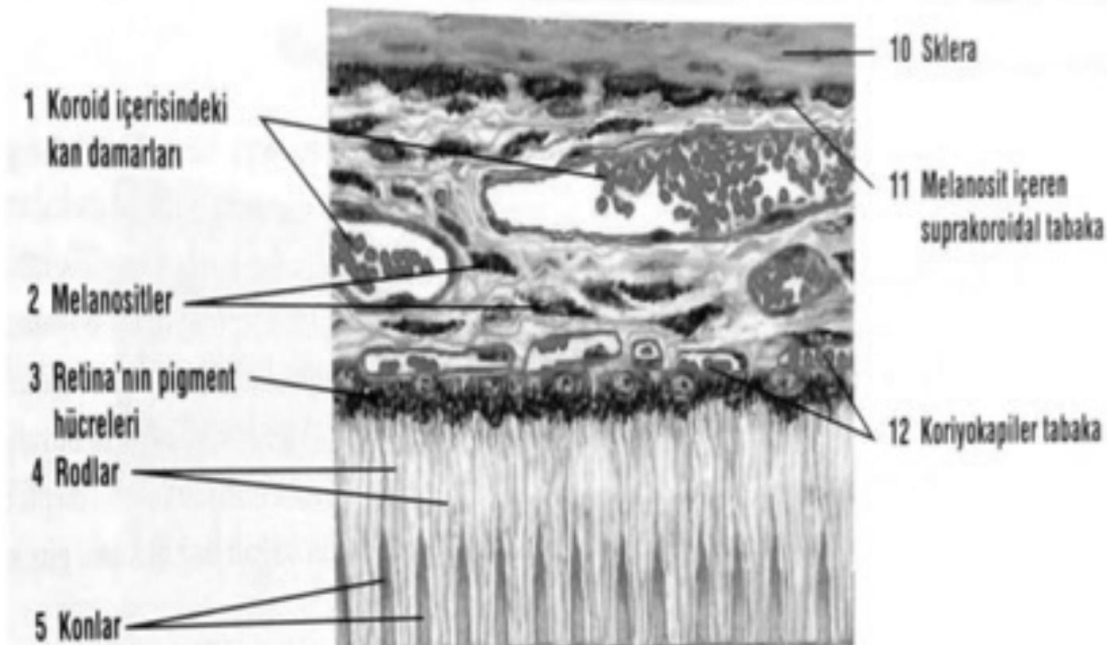
2.1.3. Retinanın Kan Dolaşımı

İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arterden dallanan santral retinal arter, retinanın 2/3 iç kısmını besler. Retinanın 1/3 dış kısmı ise (RPE, fotoresptör) koroidden difüzyonla beslenir. Kısa ve uzun arka siliyer arterler oftalmik arterin dallarıdır ve optik sinir çevresinden glob içerisine girerek koryokapillarisini beslerler. Gözlerin ancak yaklaşık %10-15'inde varyasyon olarak bulunan posterior siliyer arterin dalı siliyoretinal arter; koroidde yol aldıktan sonra, papilla temporalinden çıkarak yüzeyelleşir ve makulaya kadar olan retina bölgesinin beslenmesinde rol oynar. Retinanın venöz drenajı santral retina veni ile olur. Optik sinir yakınından yol alan venöz drenaj kavernoöz sinüse ulaşır. Koryokapillerlerde geniş pencereler bulunur ve geçirgendirler, retinal kapillerler ise sızdırmazlar. Retina kapiller endoteli iç kan retina bariyerini ve RPE sıkı bağlantıları da dış kan retina bariyerini oluştururlar.

Retinal yüzeyel kapillerler retina sinir lifleri katında, derin kapillerler ise iç nükleer ve dış pleksiform bileşkesinde yer alır. [8-13]

2.1.4. Koroid Anatomisi ve Fizyolojisi

İris, siliyer cisim ve koroid; üveayı oluşturur. Koroid; retina ve sklera arasındadır. Optik diskten pars planaya kadar uzanır ve üveanın posterior kısmı oluşturur. İnsanlarda koroid yaklaşık 200 mikron kalınlığındadır. Vasküler yapılar, melanositler, fibroblastlar, sinir hücreleri, çeşitli immünokompetan hücreler, destekleyici bağ doku ve müsinöz ekstraselüler sıvı gibi farklı bileşenler içerir. Vücutta en fazla kan dolaşımına sahiptir. Koroid dolaşımı koroid beslenmesinin yanısıra RPE, retina iç nükleer tabaka dış yüzüne kadar olan dış retina tabakalarını ve avasküler foveal zonunu da besler. Koroid ayrıca ışık absorpsiyonu, termoregülasyon ve üveoskleral yol aracılığıyla göz içi basıncı regülasyonunda rol oynar.[14-21]

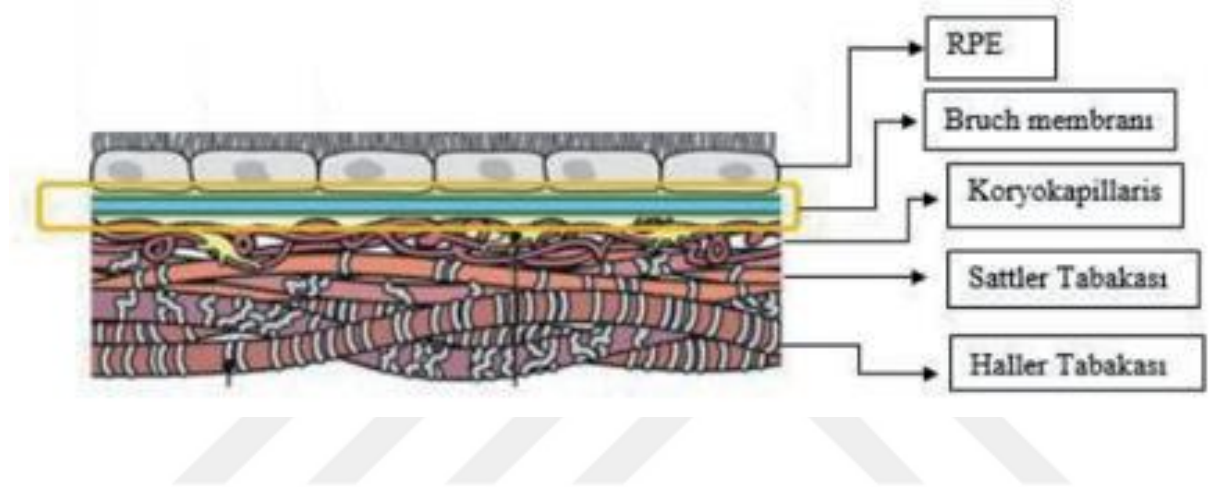


Şekil 2: Koroidin Histolojik Yapısı

2.1.5. Koroid Katmanları

Retinadan skleraya doğru beş ayrı katmandan meydana gelir. (Şekil 3) [14-21]

1. Bruch membranı
2. Koryokapillaris
3. Sattler tabakası
4. Haller tabakası
5. Suprakoroidal boşluk



Şekil 3: Koroid tabakaları

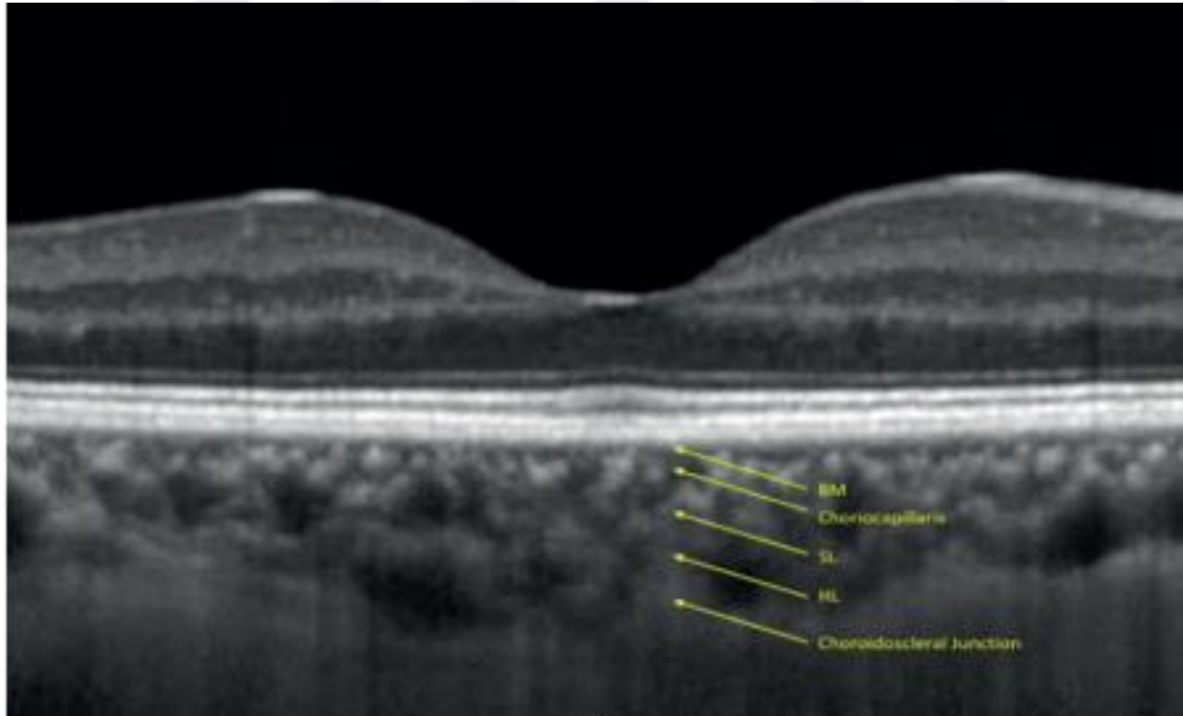
Bruch membranı: RPE ile koryokapillarisini birbirinden ayırmaktadır. Koroidin en iç tabakasıdır. Kollajen ve elastin lifler açısından yoğun ince avasküler bağ dokusudur. 3-5 μm kalınlığındadır. Optik disk yakınında periferik yöre daha kalındır. RPE bazal membranı, iç kollajen, elastik, dış kollajen, koryokapillaris bazal membranı olarak beş katmandan oluşur. RPE metabolizmasını ve farklılaşmasını düzenler. Ayrıca koryokapillaris ve RPE arasındaki moleküller transportu sağlar. Bruch membran patolojileri önemli fizyolojik dengelerin bozulmasına sebep olabilir. [14-21]

Koryokapillaris: Yoğun kapiller ağı yapısındadır. Vasküler ağı yapısı merkezde Sattler arteriyollerinden kaynaklanan besleyici arteriyol ve çevresinde toplayıcı venüllerin oluşturulduğu altıgen lobüler yapıdadır. Koryokapillaris kalınlığı yoğun metabolik aktivite gösteren fovea altında 10 μm kalınlığında, periferik retinada ise daha ince olup 7 μm kalınlığındadır. Kapillerleri pencereli olup büyük makromoleküllere karşı oldukça geçirgendir.

RPE ve fotoreseptörlere besin, oksijen sağlanması ile ayrıca RPE ve fotoreseptör artıklarının uzaklaştırılması gibi fonksiyonları vardır [14-21]

Stroma (Sattler ve Haller tabakaları): Çoğunlukla vasküler yapıların bulunduğu gevşek yapılı dokudur. Koryokapillaris ve suprakoroidal boşluk arasında siliyer arterlerin devamı geniş vasküler yapılar yer alır. Bu vasküler yapılar iki tabakadan oluşur: büyük damarlar dış **Haller tabakasını** ve orta, küçük damarlar iç **Sattler tabakasını** oluşturur. Stroma damarlarının endoteli koryokapillarisin aksine penceresizdir. (Resim 1) [22-24]

Suprakoroidal boşluk: Koroidin en dış tabakasıdır. Koroid ve sklera arasında potansiyel boşluk ve geçiş bölgesi olarak bilinir. İçerisinden kısa ve uzun posterior siliyer arterler ile sinirler geçer. Suprakoroid boşluğunda vorteks venleri ve sklera arasında zayıf bağlantılar yer aldığı için lameller yapıları kolaylıkla birbirinden ayrılabilir. Ancak makula yakınında ise sık siliyer vasküler ve sinir yapıları sayesinde ayrılma makula altında olağan değildir. Suprakoroidal boşluk en dış kısmını lamina fusca bulunur ve melanosit içeriği nedeniyle pigmente sklera olarak skleranın en iç tabakası olarak da bilinir. [25-29]



Resim 1: Koroid OKT görüntüsü

2.1.6. Koroidal Dolaşım

Posterior siliyer arterler koroid dolaşımını sağlar. Uzun posterior siliyer arterler ön üveal yapıları, kısa posterior siliyer arterler ise makula ve etrafını besler. Küçük arterioller koryokapillarisle doğru ilerler ve koryokapillaris de vorteks venlerine drene olur. [30]

2.1.7. Koroid Kan Akımının Regölasyonu

Koroid vasküler düz kaslar, vücudun diğer damarlarına yapısal olarak benzerlik gösterir. Otonom sinir sistemi ile innerve edilmektedir. Otonom nöronlar koroid arter duvarında sonlanarak güçlü vazodilatör nitrik oksit salınımı aracılığıyla vasküler perfüzyon regölasyonu sonucu koroidal kalınlığın değişmesinde önemli rol aldığı düşünölmektedir. Koroid yüksek kan akımına sahiptir ve aynı zamanda akımın azalmasına karşı da yüksek toleransa sahiptir. Koroid vasküler perfüzyonunun otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi otheregölasyon mekanizmaları ile sistemik kan basıncı dalgalanmalarında dengeleyici etki oluşturur. Sistemik kan basıncını artıran epinefrin ve anjiotensin gibi damar kasıcı ajanlar periferik vasküler direncini de arttırmasına rağmen koroidde nihai etki vasküler akımının artmasıdır. Otonom sempatik uyarı koroiddeki kan akımı artırır ve fizyolojik kanlanma için gerekli vasküler tonusun oluşumunu sağlar. Bu hassas dengenin bozulması; koroid vasküler hasarı, hiperpermeabilite, koroid kalınlaşması veya incilmesi gibi birçok patolojiye neden olur. [31-33]

2.1.8. Koroid Kalınlığının Modölasyonu

Sağlıklı gözlerde subfoveal koroid kalınlığı yaklaşık 111 µm olarak ölçölmüştür. Subfoveal koroid kalınlığı nazalde en ince, süperiorda kalın olarak tespit edilmiştir. Yaş, cinsiyet, boy, diurnal döngü, kırma kusuru ve oküler hastalıklardan etkilenmektedir. Aksiyel uzunluk ile ters orantı göstermektedir. [34-41]

2.2. Santral seröz koryoretinopati (SSKR)

2.2.1. Tanımı ve Genel Bilgiler

Santral seröz koryoretinopati (SSKR); idiyopatik, genellikle maköla bölgesinde, retina pigment epitelinin ve sekonder nörosensöriyel retinanın iyi sınırlı bir veya daha fazla fokal

odaklı seröz dekolmanı ile karakterize retina hastalığıdır. Diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve retina ven tıkanmaları gibi önemli retina hastalıklarından sonra dördüncü sıklıkta görülen hastalıktır. [42-44]

Albrecht von Graefe 1866 yılında tipik olarak arka kutbu etkileyen sınırlı bir seröz retina dekolmanı ile karakterize olan olguları 'tekrarlayan santral retinit' olarak tanımlamıştır. Bu hastalığın inflamatuvar yapıya sahip olduğunu iddia etmiştir. Bu iddianın dayanağını ise aynı dönemde hastaların eş zamanlı sifiliz ile enfekte olması gözlemine dayandırmıştır. [45, 46] Horniker, sifiliz öyküsü olmayan hastalarda da bu durumu gözlemlemiş ve hastalığın sebebinin bir inflamasyon olduğu fikrini değiştirmiştir. [47] Daha sonraları bu hastalar, vazospazm ve eksüdasyona neden olan anormal damar kas tonusu yapısında 'anjyospastik retinopati' şeklinde tanımlandı. Vazospastik hastalık kavramı, floresein anjiyografi (FFA) kullanıma girince değişti. [6, 48]. 1965'te Maumenee FFA'da RPE ve koroid tutulumunu düşündüren sızıntı olduğunu gösterdi. [49] 1960'ta Donald Gass olguları 'idiyopatik santral seröz koroidopati' olarak tanımladı ve 'santral seröz koryoretinopati' veya 'santral seröz retinopati' günümüzde halen kullanılır. Yanuzzi tarafından 1992'de Kronik SSKR; diffüz retinal epitelyopati şeklinde tanımlanmıştır. [50, 53]

Klinik sınıflandırma aşağıdaki gibi tanımlanmıştır;

- Akut SSKR: Semptom başlangıcından sonra 4 ay içinde subretinal sıvının rezolüsyonu ve semptomları iyileşen hastalık.
- Rekürren SSKR: Akut hastalığın rezolüsyonu sonrası yeniden subretinal sıvının ortaya çıkması.
- Kronik SSKR: Subretinal sıvı rezolüsyonun 4-6 ay içerisinde gerilemediği ve yaygın RPE dekompanzasyonu olan form.
- İnaktif SSKR: Seröz dekolman ve semptomların gerilediği geçirilmiş hastalık.

2.2.2. Epidemiyoloji

Sıklıkla 25-50 yaş erkeklerle ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık rastlanır. 40-45 yaşlarında pik yapar. Genellikle %90 olguda tek taraflı seyir izler. Bilateralite daha çok ileri yaşta, kadınlarda ve atipik kronik formlarda daha sık görülür. Hastaların yaklaşık yarısında ilk yıl içerisinde nüks görüldüğü bilinir. Nadirde olsa çocuklarda da olgular

bildirilmiştir. SSKR sıklığı farklı etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği raporlanmıştır. Asya toplumunda, Afrika kökenli Amerikalılarda ve siyah insanlarda hastalığın daha sık olduğu bildiren farklı tespitler bulunur. [54-70]

2.2.3.Genetik Faktörler

Genetik aktarım mekanizması tam olarak gösterilememiştir. SSKR hastalarının aile üyelerinin yaklaşık yarısında koroid kalınlığında artış olduğu görülmüştür. Pakikoroid özelliklerin olası dominant kalıtsal aktarım ile olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kompleman faktör H (CFH), kompleman komponent 4, mineralokortikoid reseptörü (NR3C2), ARMS2 (age related maculopathy susceptibility 2) ve cadherin 5 genetik değişimleri kronik SSKR arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. CFH; kalsitonin peptid adrenomodülü ile etkileşerek vazodilatasyon oluşturur ve CFH genindeki değişim kronik SSKR ile ilişkilidir. Vasküler endotelde adhezyon molekülü olan cadherin 5 polimorfizmi erkeklerde daha sıktır, bu yüzden daha çok erkeklerde SSKR gelişebileceği bildirilmiştir. Ayrıca cadherin 5 kortikosteroidler tarafından regülasyonu değiştiğinden dolayı kortikosteroid tedavisine benzer koroidal hiperpermeabiliteye neden olabileceği düşünülmüştür. [44, 58, 71-74]

2.2.4. Risk faktörleri

Hastalığa neden olabilecek risk faktörleri arasında A tipi kişilik, fiziksel ve psikososyal stres, ekzojen steroid kullanımı, gebelik, sistemik hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, Helicobacter pylori enfeksiyonu, uyku apne sendromu, otoimmün hastalıklar sayılabilir. SSKR'li hastalarda serum artmış glukokortikosteroid ve katekolamin seviyeleri bulunmuştur. Endojen (gebelik, tip A kişilik ve Cushing sendromu) ve ekzojen (oral, intravenöz, intranazal, intraartiküler, epidural ve intravitreal kortizon uygulamaları) kortikosteroidler için artmış seviyeleri SSKR ile ilişkisi görüldü. Kortikosteroidlerin, vasküler otoregülasyona bağlı geçirgenliği değiştirerek, RPE, Bruch membranı ve koryokapillaris üzerinde etkiye neden olduğu iyi bilinmektedir. Steroide bağlı olarak gelişen SSKR, idiyosenkratik doza bağlı olmadan gelişebilmektedir. Triamsinolon ve benzer steroidli intraoküler enjeksiyonlarının nadiren ilişkili olduğu belirsizliğini koruyor. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile de birlikteliği bildirilmiştir. [44, 59, 75-95]

2.2.5. Etiyoloji ve patogenezi:

Tam etiyojisi bilinmemektedir. Çalışmalarda gösterilen koroidal dolaşımdaki değişikliklerin esas patolojiyi oluşturan mekanizma olduğu düşünülmektedir. Koroidal vasküler geçirgenliğin, sempatik aktivite veya steroidle artan epinefrin aracılı vazospazm sonucunda koroidal vasküler hemostaz ve otheregölasyonun bozulduğu bildirilmektedir. Bu değişiklikler koroidal vasküler hiperpermeabiliteye ve iskemiye yol açar. Fizyolojik koşullarda, onkotik ve hidrostatik basınç arasında denge sıvının retinadan koroide doğru sızıntısına neden olur. SSKR’de ise koroidde hidrostatik basınç, koroid boşlukta da onkotik basınç artışı sıvının koroidal vasküler yapılardan sızmasına ve RPE altında göllenmesine neden olur. Subretinal sıvı birikmesi fotoreseptör, RPE disfonksiyonuna neden olmaktadır. RPE disfonksiyonu birlikteliğinde su ve iyon transfer dengesi bozukluğunu şiddetlendirir. RPE'nin altındaki doku hidrostatik basıncı yeterince yüksek olduğunda, RPE'yi ileri doğru iter ve pigment epitel dekolmanına (PED) yol açar. [3, 62, 96-111]

2.2.6. Prognoz

Santral seröz koryoretinopati, genellikle spontan iyileşme olasılığı yüksek iyi prognoza sahip retinal bozukluktur. Vakaların sadece yaklaşık %15’inde 6 aydan uzun süren kronik form izlenir. Kronik ve tekrarlayan olgularda uzamış seröz dekolmanı, RPE’de diffüz değişiklikler, atrofi ve fotoreseptör dejenerasyonu görülebilmektedir. Bu hasarlar nedeniyle ilerleyici kalıcı görme kaybı ile ilişkilidir. Yaşam kalitesinde azalmaya sebep olur. [42,75,112]

2.2.7. Klinik görünüm, semptomlar ve bulgular

Hastalık tipik olarak genelde genç erkeklerde tek taraflı olarak ortaya çıkar. Sıklıkla görme alanının merkezinde metamorfopsi, mikropsi, hafif diskromatopsi, skotom, kontrast duyarlılığında ve karanlık adaptasyonda azalma ile karakterizedir. Görme keskinliği 20/20 ile 20/200 arasındadır. Olguların çoğunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 20/30 ve daha iyidir. Retinal elevasyondan dolayı refraktif hipermetropi görülür ve düşük dereceli konveks mercek ile düzeltilir. Akut SSRP genellikle birkaç ay içerisinde normale yakın görme keskinliğine dönerek kendiliğinden düzelirken, tekrarlayan veya kronik SSKR olgularında görme keskinliğinde azalma yarısından fazlasında görülebilir. [42, 60, 113-117] Bulguların ve semptomların ciddiyeti fotoreseptör dış segment hasarı ile ilişkilidir. Subretinal materyal

birikimi hastalık süresi uzadıkça artar. Biriken depozitler, seröz retina dekolmanı nedeniyle bozuk fotoreseptör dış segmentlerinin fagosite olmuş materyallerden ve/veya koryopakillardan sızan plazma ve inflamasyon materyallerinden oluşabilir. Kronik SSKR’de PED, RPE düzensizlikleri ve atrofileri görülebilmektedir. Sekonder koroidal neovasküler membran (KNVM), RPE yırtıkları ve kistik maküler ödem olguların çok az bir kısmında görülebilir ve ardından ciddi görme bozukluğu oluşturabilir. [118-124]

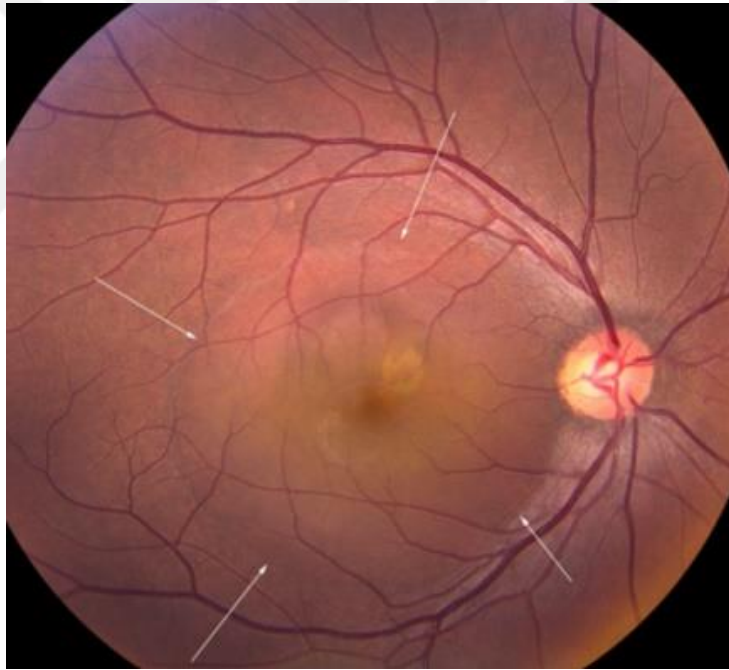
2.2.8. Tanısal yöntemler

SSKR tanı ve takibi birçok görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. İnvazif olmayan teşhis cihazı olduğu için ve retinayı, koroidi hızlı ve yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri ile yakalamaya olanak tanıdığı için teşhis ve takipte optik kohorens tomografi (OKT) öncelikli yöntem olarak kullanılır. İnvazif olmayan fundus otofloresans (FOF) RPE değişikliklerini, invaziv yöntem olan FFA ise RPE sızıntı ve subretinal sıvı birikimini gösterir. Kronik ve tekrarlayan olgularda görülen neovaskülarizasyon ve polipoidal yapı gelişimin göstermek için OKT, FOF, FFA, indosiyenin yeşili anjiyografisi (İSYA) ve optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) eş zamanlı kullanılabilir.

Fundus muayenesi: Hikâye ve semptomları ile şüphelenilen SSKR olgularının fundus muayenesi dikkatli şekilde yapıldığında deneyimli göz hekimlerince tanısı genellikle rahatlıkla konulabilen tanıdır. Fundus muayenesinde santralde kabarık oval keskin sınırlı makula seröz dekolmanı görülür. (Resim 2) Pigment epitel dekolmanı (PED) da eşlik ediyorsa görülebilir. Nörosensöryel dekolle retina özellikle kronikleşen olgularda subretinal sıvının yer çekimi etkisiyle aşağıya doğru ilerler ve RPE değişiklikleri, makula atrofileri inferiora uzandığı görülebilir. (Resim 3)



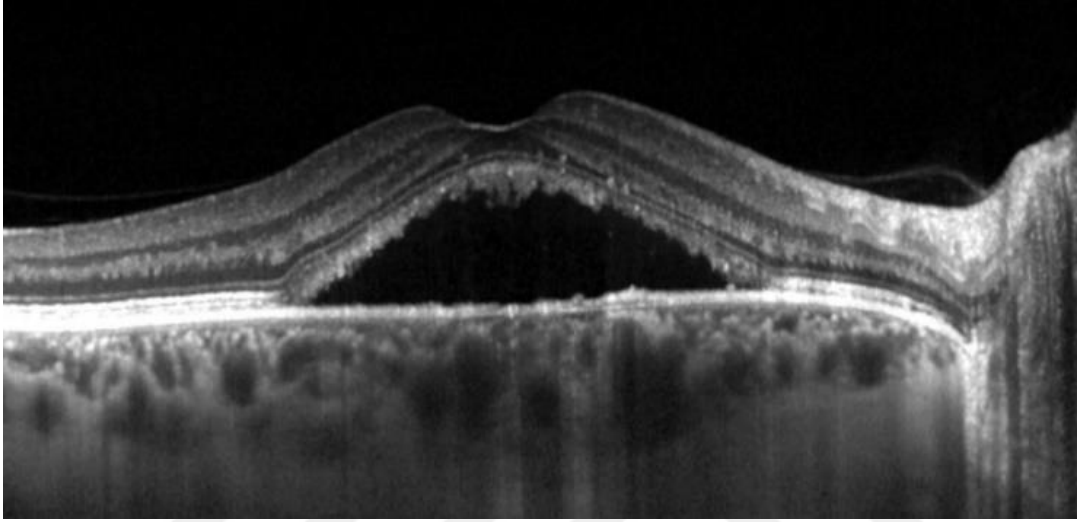
Resim 2: SSRP fundus foto görüntüsü



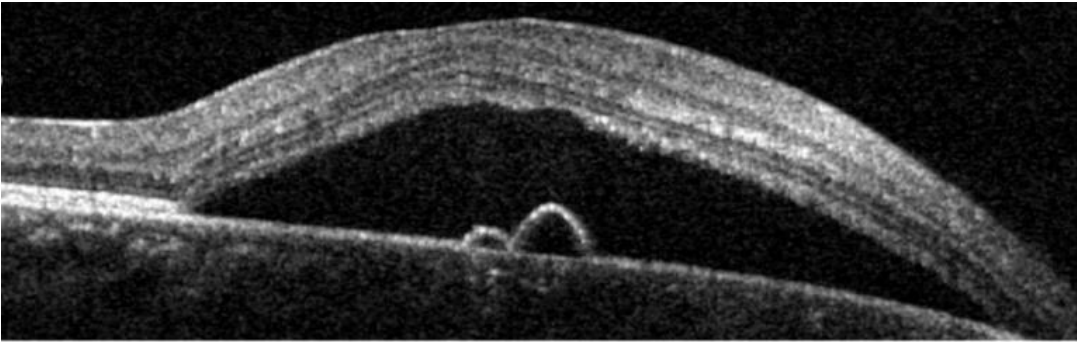
Resim 3: Subretinal sıvı yer çekimi etkisiyle inferiora ilerleyebilir

Optik koherans tomografi (OKT): Noninvaziv olması ve bulguları oldukça detaylı, destekleyici olarak göstermesi nedeniyle altın standart görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. OKT’de subretinal sıvı, nörosensöryal retina dekolmanı, PED, fotoreseptör dış segmentlerinde hasar, dekole sensöryel retina ile RPE arasında köprülenme görülür. (Resim 4, 5) Seröz dekolmanı süresi uzadıkça retina alt yüzeyinde artmış ve düzensiz hiperreflektivite “fırçamsı

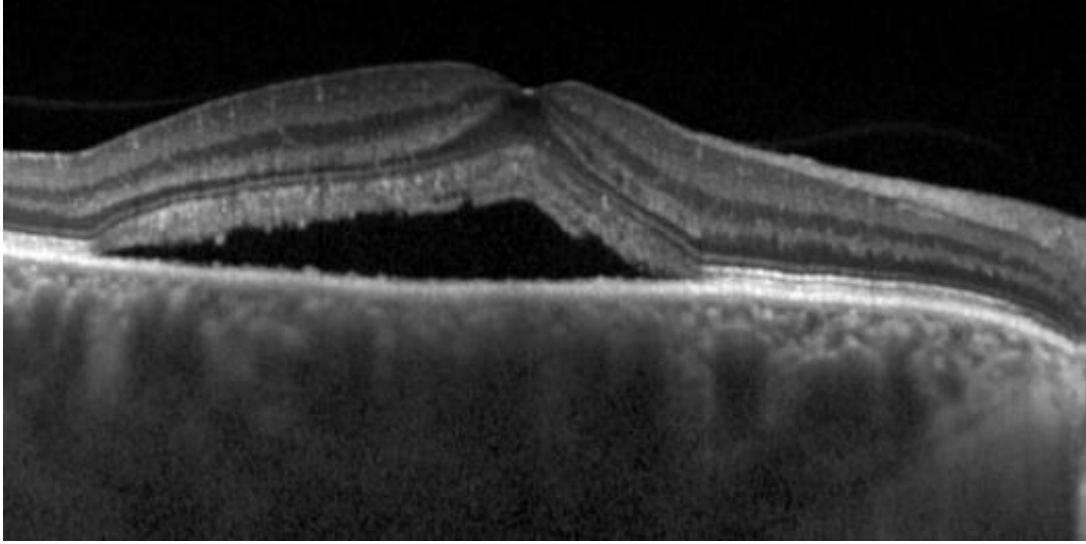
kenar görünümü” şeklinde metabolizması bozulmuş ve subretinal sıvı içine uzayan, dökülen fotoreseptörlerin dış segmentleri görülür. (Resim 6) Koroidin derinlemesine görüntülenmesi enhanced depth imaging (EDI OKT) ve swept source (SS OKT) teknolojileri ile sağlanır. Koroid vasküler yapıların morfolojik analizi ve koroid kalınlık ölçümleri gibi verilere ulaşılmasına imkan oluşturur. (Resim 7) SSKR olgularının asemptomatik gözlerinde de koroid kalınlık artışı görülür. [125-138]



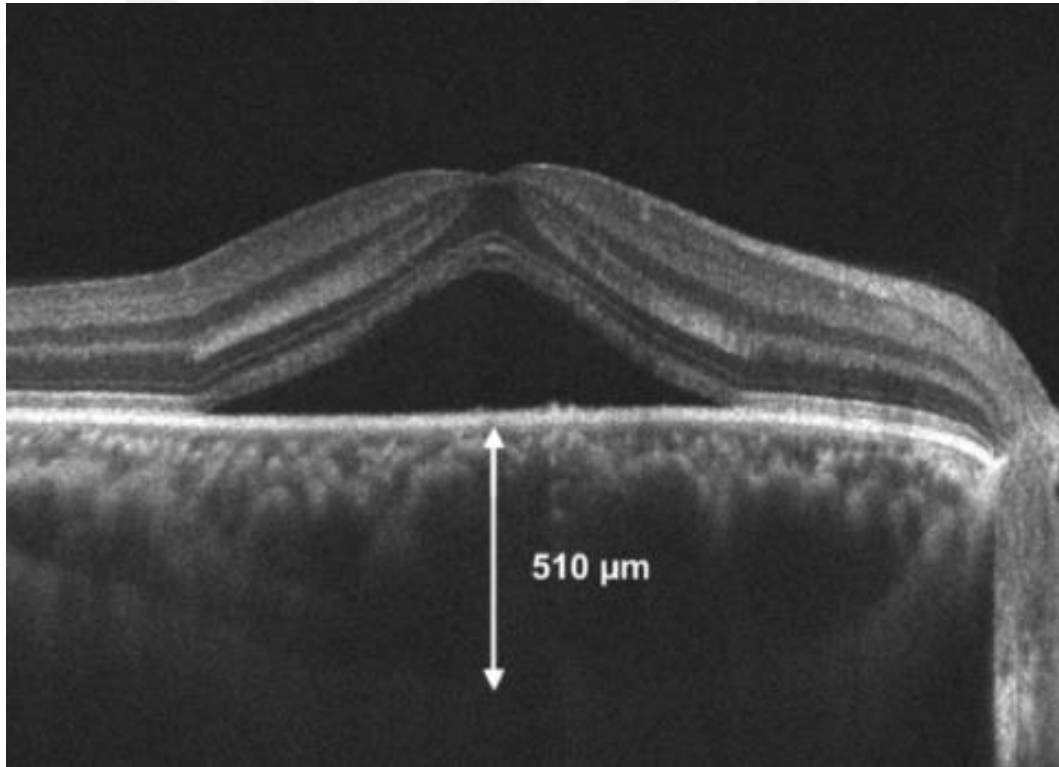
Resim 4: Subretinal sıvı, nörosensöryel retina dekolmanı



Resim 5: RPE dekolmanları



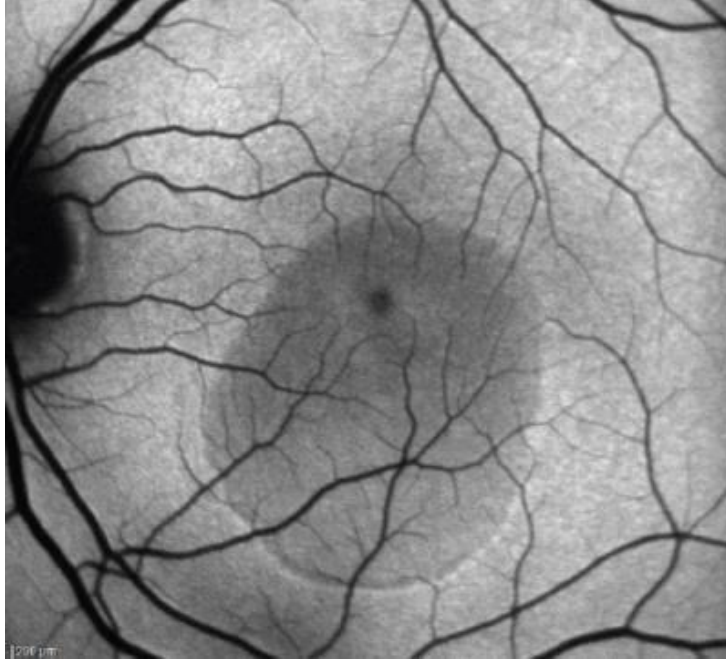
Resim 6: Fotreseptör dış segmentlerinde kalınlaşma ve fırçamsı kenar görüntüsü



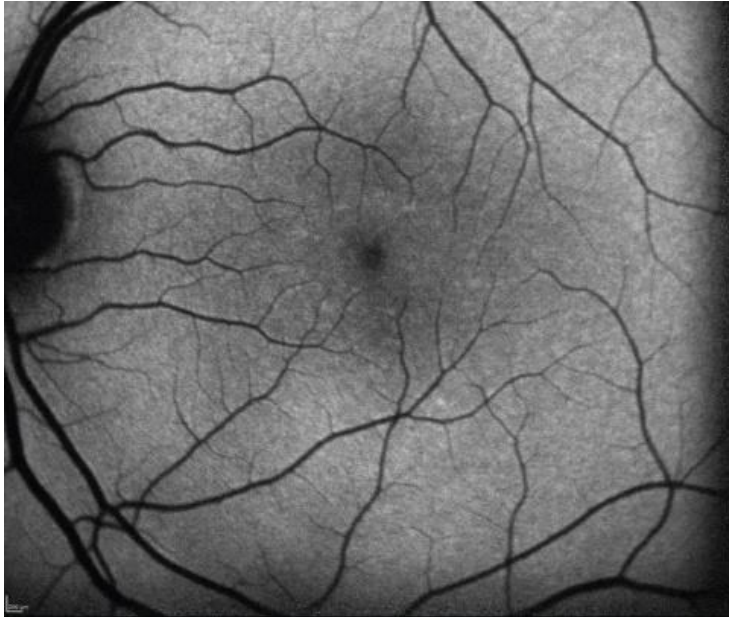
Resim 7: EDI OKT görüntüsü. Artmış koroidal kalınlık, dilate koroidal damarlar

Fundus otofloresans (FOF): FOF incelemesinde, FFA’da izlenen sızıntı noktasına ve OKT’de subretinal sıvıya uyan bölgelerde blokaj nedeniyle hipootofloresan izlenir. (Resim 8) Subretinal sıvı rezolüsyonunda olası artmış RPE aktivitesine sekonder hiperotofloresan nokta

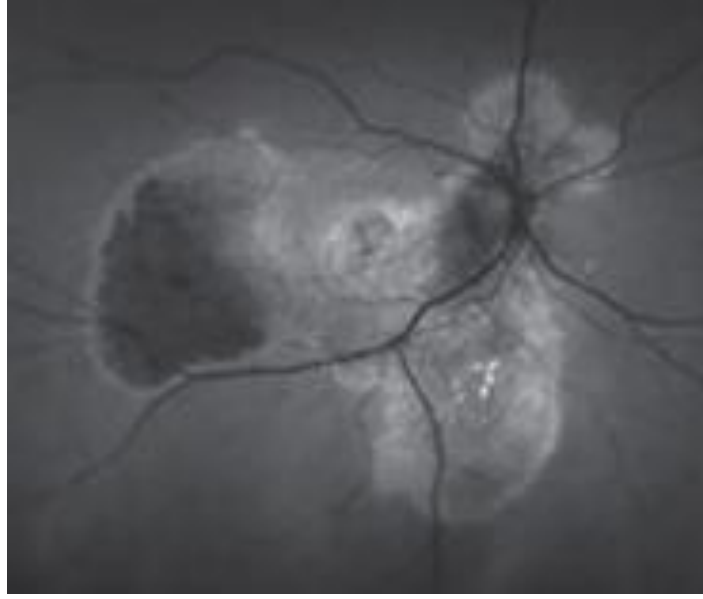
odaklar görülebilmektedir. (Resim 9) Kronik SSKR’de RPE atrofisi hipootofloresans alan ve hafif hiperfloresans çerçeve olarak görülür. Kronik SSKR olgularında subretinal sıvı hasarının yer çekimi etkisiyle oluşan RPE atrofisine ve fotoreseptör hasarına bağlı olarak aşağı inen hipofloresan ve çevresinde ince hiperotofloresan görülür. (Resim 10) [139-150]



Resim 8: Akut SSKR; subretinal sıvı nedeniyle hipofloresan



Resim 9: Subretinal sıvı rezolüsyonundan sonra fovea çevresinde hiperfloresan noktalar

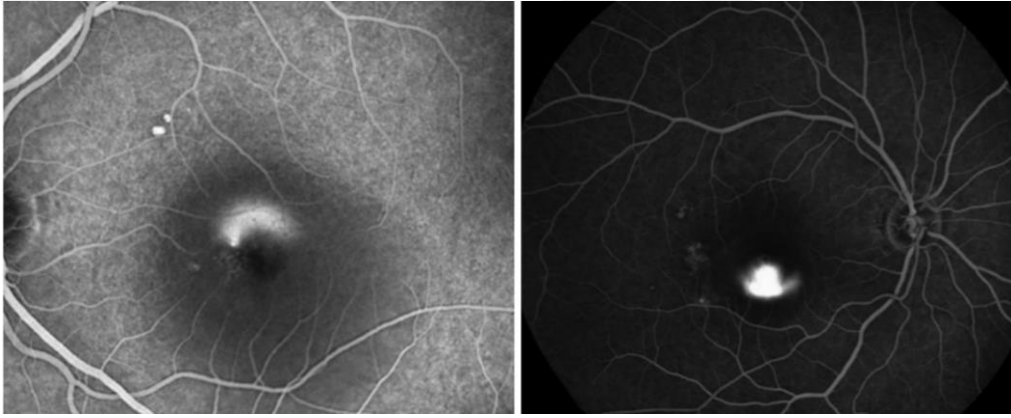


Resim 10: Kronik SSKR’de FOF görüntüsü

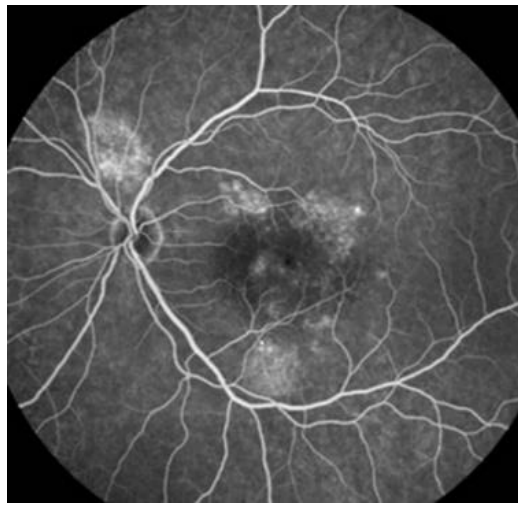
Fundus floresein anjiyografi (FFA): Akut SSKR’de subretinal floresein birikimine yol açan RPE düzeyinde fokal floresein sızıntıları şeklinde anjiyografide görülür. Sızıntı noktaları birkaç adet olabilmekle beraber birçok vakada tek odaktan sızıntı mevcuttur. Floresein sızıntılar farklı şekillerde tanımlanmıştır; sigara dumanı (tüten baca) (yaklaşık %7) veya mürekkep lekesi (yaklaşık %90). En sık sızıntı görünümü olan mürekkep lekesi sızıntı paterni, her yöne daha düzgün ve geniş bir boya yayılımına sahiptir. Genellikle foveanın merkezinden yaklaşık 0,7 mm genişliğinde halka şeklinde bir bölgede yavaş yavaş kademeli olarak her yöne dağılır. (Resim 11) Sigara dumanı veya tüten baca olarak bilinen diğer tipik kaçak ise daha az bildirilmiştir. Erken orta dönemde nokta sızıntı baca şeklinde yükselerek en tepe noktadan daha sonra nazal ve temporale doğru yayılarak mantar görüntüsü oluşturur. Tüten baca görünümü daha çok subretinal sıvının yüksek seviyede olan olgularda izlenir. (Resim 12) Kronik SSKR’de ise çok yaygın kaçak noktaları ile geniş RPE atrofi ve dejenerasyonları granüler tarzda hiperfloresan yamalar ve pencere defektleri görülür. Ayrıca orta geç fazlarda multifokal sızıntı şeklinde izlenebilir. (Resim 13) [151-154]



Resim 11: SSKR’de FFA bulgularından noktasal kaçak

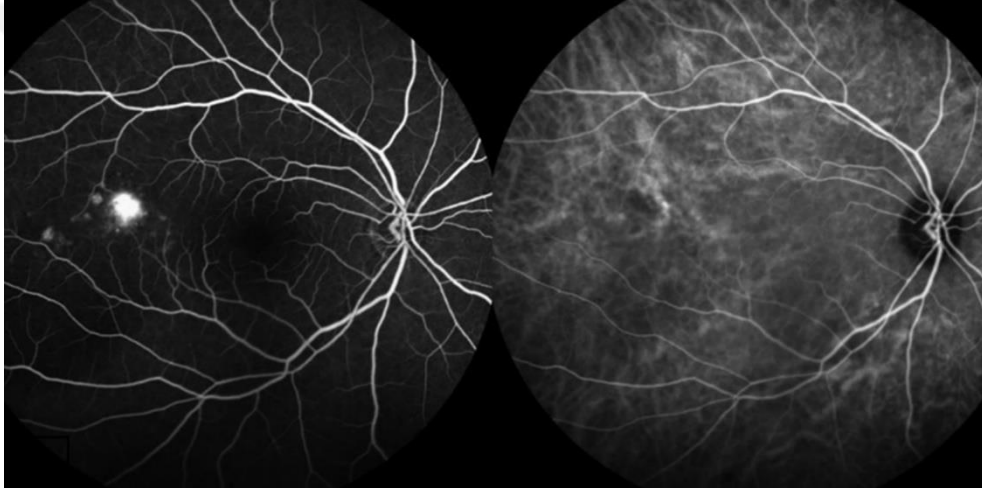


Resim 12: SSKR’de FFA diğer bulgusu sigara dumanı (tüten baca)

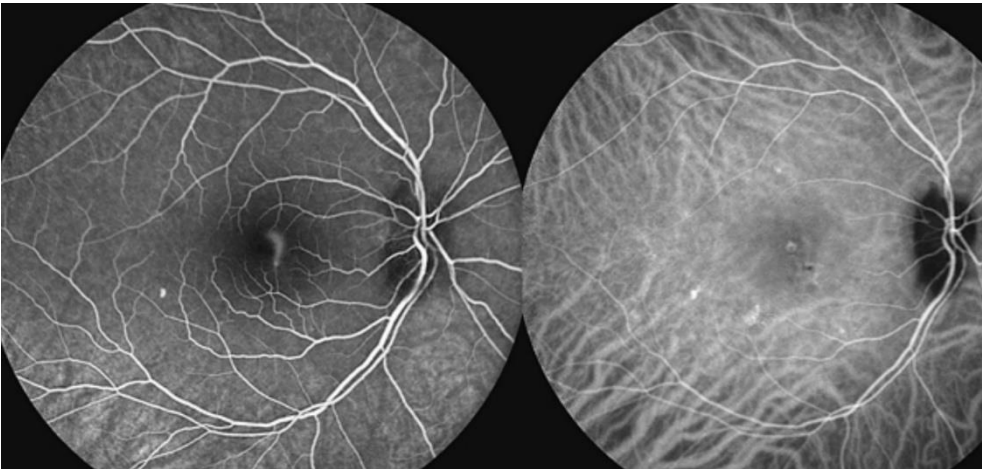


Resim 13: Kronik SSKR FFA görüntüsü; multifokal yama kaçak

İndosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA): Koroid hiperpermeabilitesi, İSYA orta fazda koroid dolma defekti, koroidal vasküler yapılarda genişleme multifokal hipersiyanisan alanlar şeklinde görülür. (Resim 14, 15) Akut SSKR tanısı için gerekli değildir. Kronik SSKR olgularının ayırıcı tanısında ve KNVM saptamada faydası bulunur. FFA kaçak alanlarını yorumlamak genellikle çok zordur ve FFA’da sızıntı bittikten sonra ve bazen floresein sızıntısı belirtisi olmayan olgularda dahi orta fazda süren koroidal vasküler hiperpermeabilite hiperfloresans yeni sızıntı odaklar olarak izlenebilir. İSYA’da hastaların semptomsuz diğer gözlerinin çoğunda semptomatik gözlerde görülen koroid değişikliklerden benzer bulgular izlenmiştir. [44, 105, 124, 155-158]

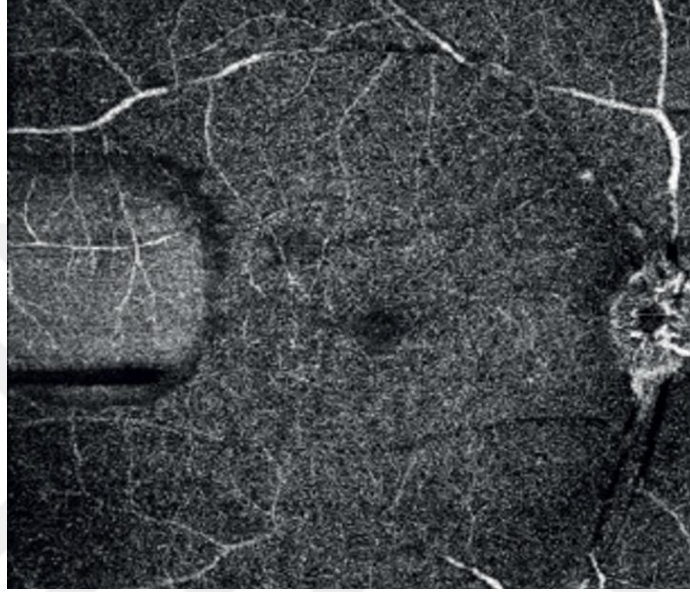


Resim 14: SSKR’de FFA ve İSYA görüntüsü-1

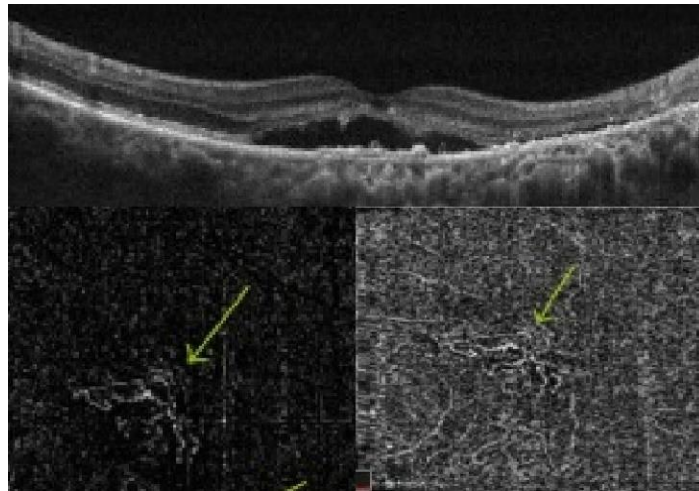


Resim 15: SSKR’de FFA ve İSYA görüntüsü-2

Optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA): Kronik SSKR’de KNVM’nin saptanmasında OKTA’nın FFA’ya göre daha üstün olduğu belirtilmiştir. Kronik SSKR’de gelişen KNVM OKTA’da koryokapillariste neovasküler dallanma olarak izlenir. Akut SSKR tanısı için kullanılmaz. Akut SSKR’de eğer kullanılırsa subretinal sıvı nedeniyle gölge artefaktı olarak görülür. Kronik SSKR’de görülebilen PED’e ve subretinal sıvıya bağlı artefaktlar OKTA’da hiporeflektif alanlar olarak görülür. (Resim 16, 17) [159, 160]



Resim 16: Akut SSKR’de subretinal sıvıya bağlı dış retina seviyesinde göllenme artefaktı



Resim 17: OKT görüntüsü ve OKTA’da dış retina ve koryokapillariste neovasküler ağ

2.3. Pakikoroid Spektrum Hastalıklar

Pakikoroid terimi (paki: kalın) kalın koroidin yanında bazı benzer koroid özelliklere sahip pakikoroid spektrum hastalıkları tanımlamak için kullanılır. Pakikoroid fenotipinin özellikleri; genişlemiş Haller vasküler yapıları (pakidamarlar), Sattler ve koryokapillaris atrofisi, koroid hiperpermeabilitesi, koroidal kalınlık artışı ve progresif RPE disfonksiyonudur. Pakikoroid spektrum hastalıklar ortak patolojik mekanizmalara ve benzer özellikleri bulunan farklı hastalıklar olduğu düşünülmektedir. Bu klinik antiteler birbirleri arasında geçiş gösterebilir. SSKR bu grubun karakteristik hastalığıdır. [161-174, 107, 130, 131]

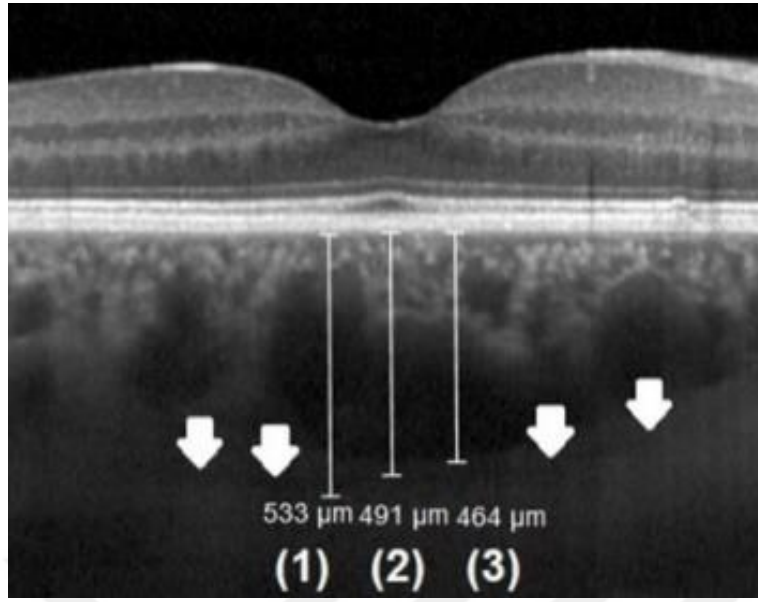
- Pakikoroid pigment epitelyopati (PPE),
- Santral seröz koryoretinopati (SSKR),
- Pakikoroid neovaskülopati (PNV),
- Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV),
- Peripapiller pakikoroid sendrom (PPS),
- Fokal koroidal ekskavasyon (FKE)

2.3.1 Genetik

Pakikoroid fenotipinin kalıtsal olabileceği bildirilmiş. Çalışmalarda CFH ve HTRA1 mutasyonları, SERPINF1 ve ARMS2 polimorfizmleri pakikoroid spektrum hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [58]

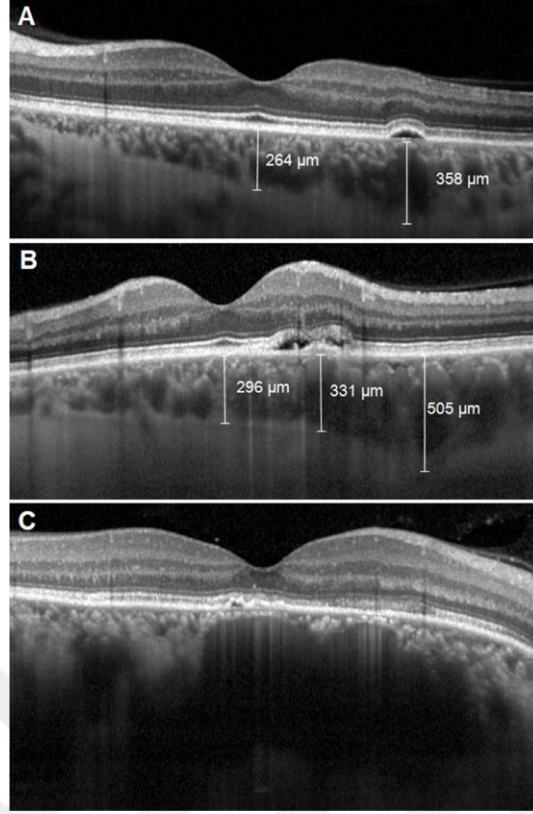
2.3.2. Pakikoroid özellikler

Koroid Kalınlaşması: Koroid subfoveal bölgede en kalındır. Sağlıklı gözlerde subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) 190-350 µm aralığında değişmektedir. Fakat koroid kalınlığı yaş, cinsiyet, boy, aksiyel uzunluk, sistemik hipertansiyon ve ayrıca diurnal ritimden de etkilenmektedir. Değişken nedenlerden dolayı standart kabul edilmiş bir koroid kalınlık değeri belirlenememiştir. Koroid tabakasının arka sınırını farklı değerlendirilmesi de koroid kalınlık için kabul görmüş belli bir değer olmamasında önemli diğer faktördür. Kalınlığın 300, 350 ve 395 µm'den fazla olmasını koroid kalınlaşması olarak değerlendiren farklı görüşler bulunur. Koroid arka sınırını 3 değişik şekilde değerlendiren çalışmalarda; koroid vasküler lümen dış sınırı, koroid stroma dış sınırı ve sklera iç sınırı alınmıştır. (Resim 18) [169-183]

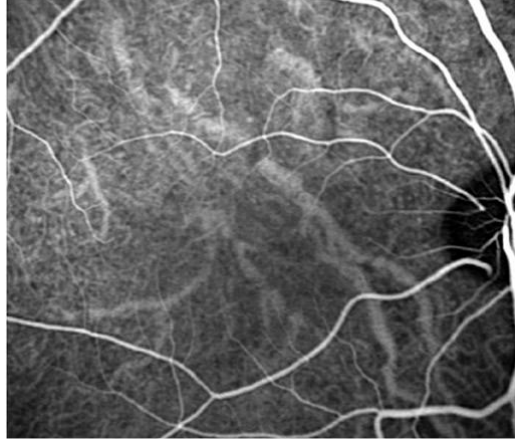


Resim 18: Sklera iç sınırı (1), koroid stroması dış sınırı (2) ve vasküler lümen dış sınırı (3)

Pakidamarlar: Koroid kalınlaşmasında esas sorumlu olan Haller tabakasındaki büyük vasküler yapıların genişlemesidir. Bu genişlemiş vasküler yapılara pakidamarlar olarak ifade edilir. Pakidamarlara komşu koroid iç katmanları olan daha küçük vasküler yapılara sahip Sattler ve koryokapillaris katmanları ise incelmıştır. (Resim 19) Kronikleşen olgularda bu iç koroid katmanlarındaki incelme artar ve hatta pakidamarlar Bruch membranına kadar direkt temas eder hale gelebilir. Koroid stroma/vasküler lümen oranı koroid stroma atrofisi ile vasküler lümen lehine artar. Pakidamarları İSYA görüntülemelerde normal vasküler yapılardan farklı özellikleri bulunur. Bu farklılar makula ve çevresinde incelerek sonlanmamaları ve fovea seviyesinde ilerledikten sonra birden sonlanmalarıdır. (Resim 20) Pakikoroid spektrum hastalıklarda izlenen subretinal sıvı, RPE atrofileri, fotoreseptör hasarı, PED, KNVM ve polipler genellikle pakidamarlar ile uyumlu bölgelerde izlenir. [169-183]



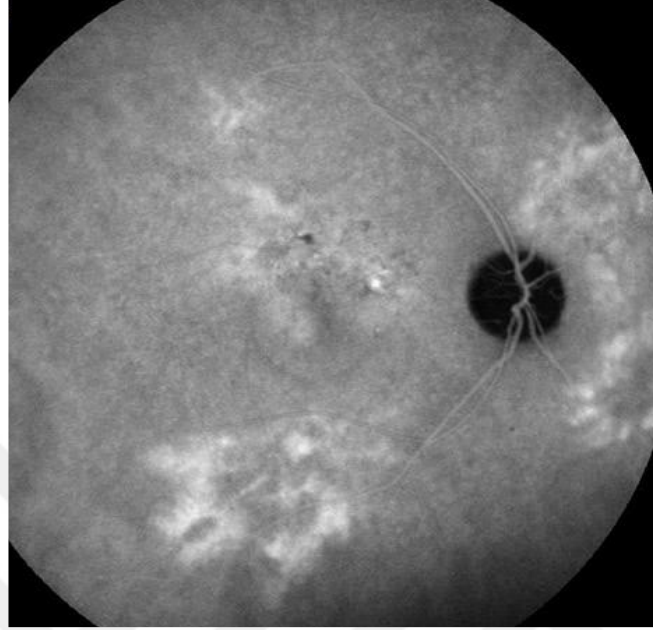
Resim 19. PPE (A) ve SSKR (B) pakidamar üzerinde RPE lezyonları izleniyor. Kronik SSKR (C) pakidamar üzerinde koroid atrofisi izleniyor.



Resim 20. İSYA'da pakidamarlar foveayı çaprazlıyor, incelmeden sonlanıyor.

Koroid Hiperpermeabilitesi: Pakikoroid hastalıklarda koryokapillaris seviyesinde görülen kaçak İSYA orta ve geç fazında yama şeklinde hiperfloresan alanlar olarak görülür.

(Resim 21) Pakidamarlarda olduğu gibi subretinal sıvı, RPE atrofileri, fotoreseptör hasarı, PED, KNVM ve polipler koroid hiperpermeabilitesi olan alanlarda daha sık izlenir. [169-183]



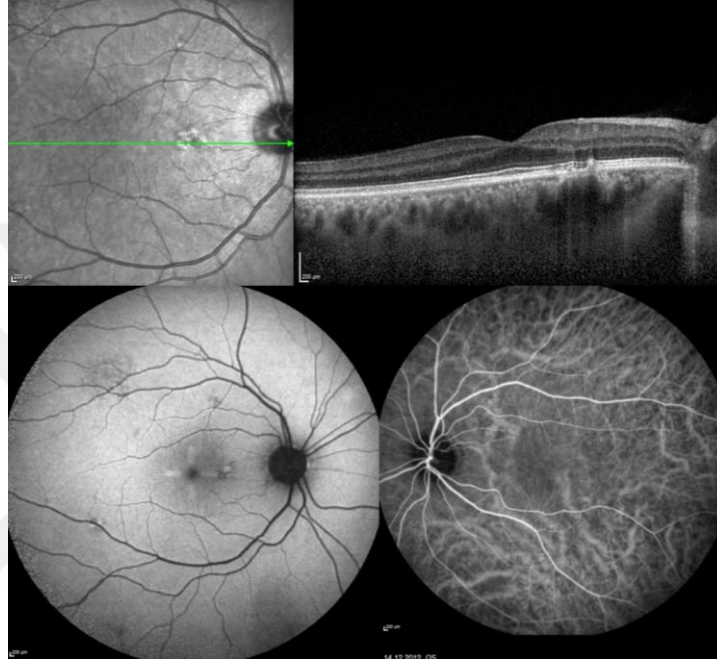
Resim 21. İSYA’da koroid hiperpermeabilite alanları

2.3.3. Patogenez

Pakikoroid hastalık spektrumu; pakikoroid özellikleri olan koroid kalınlaşması, pakidamarlar ve koroidal hiperpermeabilite ile komplikasyonlar olan RPE atrofileri, fotoreseptör hasarı, PED, KNVM ve polipler ile aynı bölgelerde görülüyor olması patogeneizde pakikoroid özelliklerinin rol aldığı düşünülmektedir. Koryokapillaris obliterasyonu ve iskemisinin nedeninin sempatik aktivasyonu ve ayrıca Haller dilate pakidamarların mekanik olarak etkisi olduğu tespit edilmiştir. Sattler, koryokapillaris ve RPE-Bruch kompleksinde atrofi sonucu iskemik bir ortam oluşur ve progresif RPE disfonksiyonu olduğu bildirilmektedir. Sonuçta ilerleyici RPE hasarının PPE’ye neden olduğu düşünülmektedir. Koroidal hiperpermeabilite, dilate büyük koroidal damarlar, kronik düşük dereceli inflamasyon ve subretinal sıvı sonucu SSKR ile sonuçlanır. Ayrıca koryokapillaris kronik iskemi sonucu VEGF salınımı ile tip 1 koroid neovaskülarizasyonu (KNV), yani PNV’ye neden olduğu düşünülmektedir. PNV’nin fokal koroidal kalınlaşma ile progresyonu sonucu PKV geliştiği düşünülmektedir. [107,108, 167-187]

2.3.4. Pakikoroid sınıflama

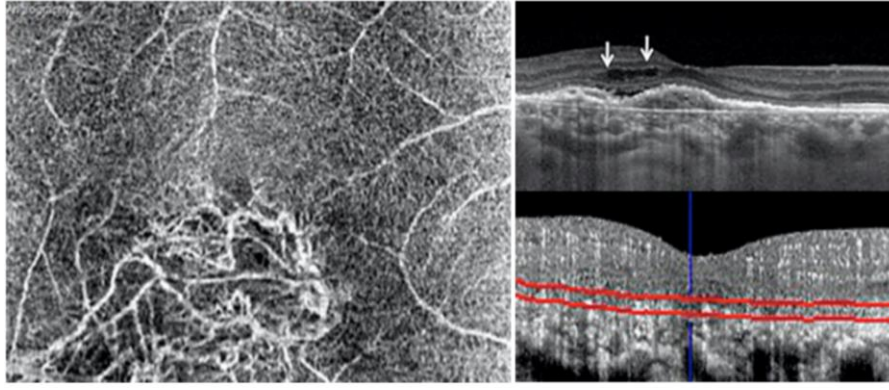
Pakikoroid Pigment Epitelyopati (PPE): Sadece RPE değişiklikleri bulunan fakat subretinal sıvı, KNV, polip veya ekskavasyon bulunmayan pakikoroid bu duruma PPE denilmektedir. RPE atrofisi, hiperreflektif sıvri RPE sütünü, PED ve pakidruzen görülebilir. (Resim 22) [167-187]



Resim 22: OKT, FOF, İSYA görüntülemelerde PPE olguları

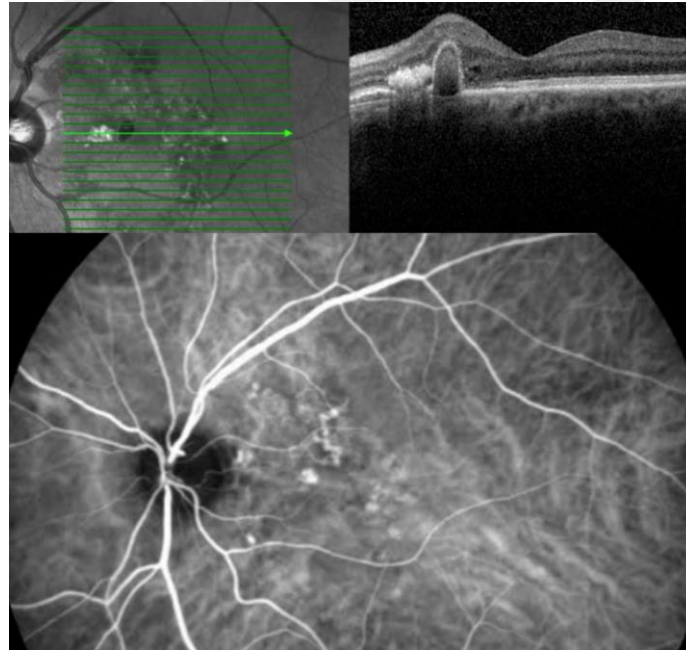
Santral Seröz Koryoretinopati: Subretinal sıvı bulunan fakat tip 1 KNV ve polip olmayan pakikoroid olgular SSKR olarak isimlendirilir. [167-187]

Pakikoroid Neovaskülopati (PNV): Tip1 KNV bulunan ancak polip pakikoroid olgular PNV olarak tanımlanır. OKTA neovaskülarizasyonu göstermede FFA ve İSYA'dan daha üstündür. (Resim 23) OKTA ile sığ düzensiz PED'lerin sıklıkla tip 1 KNV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [188-201]



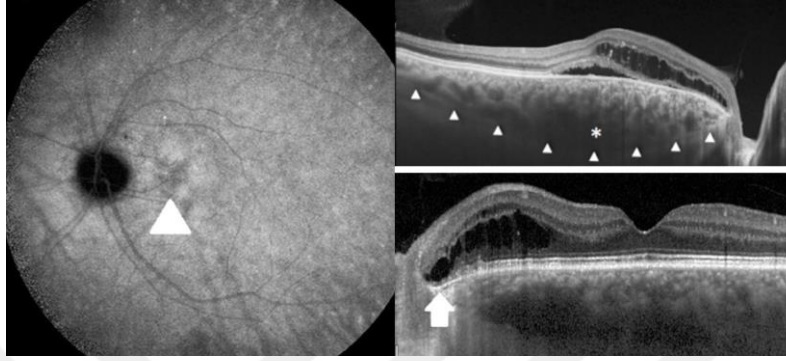
Resim 23: OKTA ve OKT'de PNV

Polipoidal Koroidal Vaskülopati (PKV): Tip 1 KNV'ye anevrizmal vasküler polip de eşlik eden pakikoroid olgular PKV olarak tanımlanır. Neovasküler yapıları; dallanan anormal damarsal ağ ve koryokapillaris dışı terminal polipoidal anevrizmal çıkıntıdan meydana geldiği bilinir. PKV ve PNV; tip 1 neovaskülarizasyon nedenlerinden biridir. (Resim 24) PKV ve PNV olgularında YBMD'den farklı olarak drusen ve coğrafi atrofi gibi bulgular bulunmaz. [188-201]



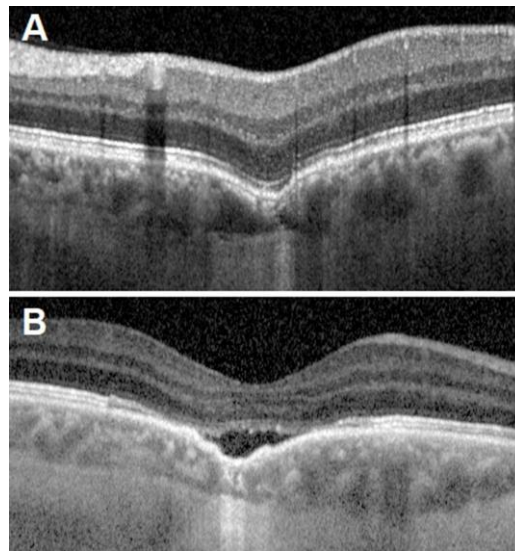
Resim 24: OKT'de ve İSYA'da PNV

Peripapiller Pakikoroid Sendrom (PPS): Optik disk yakınında gelişen pakikoroid hastalığıdır. Koroid kalınlığı en kalın optik disk komşuluğundadır ve optik yakınında belirgin Haller tabakası bulunur. Peripapiller atrofi, optik diske yakın alanda subretinal sıvı, optik disk sızıntısı veya retinada intraretinal kistler bulunur. (Resim 25) Kısa aksiyel uzunluk ve koroidal fold eşlik edebilen durumlardır. [202]



Resim 25: Peripapiller pakikoroid sendrom

Fokal Koroidal Ekskavasyon (FKE): Skleral ektazi ve posterior stafilom bulunmayan pakikoroid olgularda görülen koroidal konkavite FKE olarak isimlendirilmişlerdir. Uyan (confirming) ve uymayan (non- confirming) tipleri bulunur. Uyan tipte koroidal konkaviteye fotoreseptör ve RPE birlikte seyir izlerken, uymayan tipte ise fotoreseptör ve RPE beraber seyir izlemez, OKT’de konkavite boşluk olarak görülür. (Resim 26) [203-205]



Resim 26: Uyan (A) ve uymayan (B) tip FKE

2.4. Tedavi

Akut SSKR olgularında semptomlar ve subretinal sıvı spontan rezolüsyonu ile kendi kendini sınırladığından ilk 3 ay boyunca gözlem dışında özel durumlar harici tedavi önerilmez. Tedaviye başlama süresi 4-6 ay arasında kliniğe göre değişebilmektedir. Hastalarda ekzojen kortikosteroid kullanımı bulunuyor ise mümkünse steroidler kesilmelidir. Özellikle tip A kişiliğindeki olgularda yaşam tarzı modifikasyonu ve psikososyal stres tedavisi önerilmelidir. Görmede ciddi kalıcı azalmalara neden olabilen kronik, tekrarlayan veya tek gözlü akut SSKR hastalarına ileri tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Bazı tedaviler diğerlerinden daha etkili görülse de hiçbir SSKR tedavisi altın standart olarak görülmez; bu nedenle, tedavilerden birkaçı hastalara önerilebilir. Tedavi seçenekleri karbonik anhidraz inhibitörleri, antikortikosteroid tedavileri ve intravitreal vasküler endotelial büyüme faktör antagonistleri (Anti-VEGF) gibi tıbbi medikal tedavileri yanı sıra termal lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi (FDT) ve eşikaltı lazer tedavileridir

2.4.1. Karbonik anhidraz inhibitörleri

Vücut boşluklarındaki sıvıları azalttığı için subretinal sıvının absorpsiyonuna yardımcı olduğu düşünülür. Zayıf kanıtlara rağmen, SSKR'de yaygın bir tedavi seçeneğidir. Metamorfopside azalma ve görme keskinliğinde stabilizasyon görülürken subjektif ve objektif klinik düzelme süresinin kısalabileceği görülmüştür. Ancak nihai görme keskinliği, prognoz veya nüks oranları üzerinde etkisinin olmadığı da tespit edilmiştir. [206-208]

2.4.2. Antikortikosteroid tedavi

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler koroid iyon ve su kanallarını etkileyerek koroidal hiperpermeabilite patogenezinde rol alır. Bundan yola çıkarak mineralokortikoid reseptör ve glukokortikoid antagonistleri eplerenon ve spironolakton kronik SSKR vakalarında faydalı olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda kronik SSRP hastalarında eplerenon kullanımı ile santral makula kalınlığında azalma, subretinal sıvı rezolüsyonu ve görme keskinliğinde iyileşme tespit edilmiştir. [209-211] Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ise kronik SSKR'li hastalarda görme keskinliğini iyileştirme açısından 12 aylık eplerenon tedavisinin plaseboya göre üstün olmadığı gösterilmiştir. [212]

2.4.3. İntravitreal anti-VEGF tedavisi

Çalışmalarda VEGF düzeyleri SSKR olgularında kontrol grubuna göre yüksek olmadığı tespit edilmesine rağmen özellikle kronik SSKR vakalarında gelişebilen KNVM olgularında ve subretinal fibrin birikimi olan FDT'nin uygun görülmediği olgularda etkinliği bulunur. Çalışmalarda anti-VEGF tedavilerinin anatomik ve fonksiyonel düzelmeye neden olmadığı gösterilmiştir. [213-217]

2.4.4. Termal lazer fotokoagülasyon

Diyabetik hastalarda olduğu gibi klinik olarak belirgin makula ödemi gibi diğer retinal hastalıklarda, FFA ile tanımlanan fokal sızıntılara termal lazer spotları uygulanır. Lazer fotokoagülasyonun tam mekanizması bilinmemekle birlikte, kaçak bulunan damarların kapatılması ve RPE'nin pompalama fonksiyonunun aktivasyonu düşüncesine dayanmaktadır. SSKR'de lazer fotokoagülasyonun rolünü değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve fotokoagülasyonun subretinal sıvının daha hızlı rezolüsyonunu sağladığına dair kanıtlar vardır. Ancak nihai görme keskinliğini, santral makula kalınlığını, seröz dekolman yüksekliğini ve nüks gelişimini etkilemediğini göstermiştir. İyatrojenik KNV ve parasantral skotom gelişimi riski mevcuttur. [240-245]

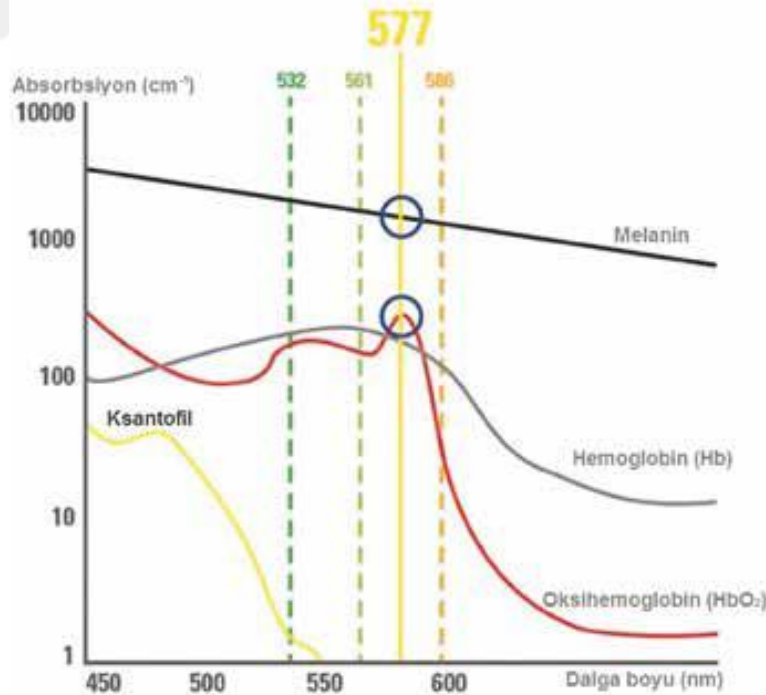
2.4.5. Fotodinamik tedavi (FDT)

Verteporfin 6mg/m² (Visudyne; Novartis Pharma) intravenöz uygulanması ve ardından bu maddenin 50 J/cm²'lik 689 nm dalga boyu lazerle etkinleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Etki mekanizmasının, kısa süreli direkt koroid endoteline etki ederek koryokapillaris oklüzyonu sonucu koroidal hiperpermeabiliteyi azalttığı düşünülmektedir. Genellikle kronik SSKR olgularda tercih edilmesine rağmen akut olgularda da kullanılmıştır. FFA veya İSYA kılavuzluğunda standart veya yarım doz FDT protokolü uygulanır. Standart doz FDT yan etkileri RPE atrofisi, sekonder KNVM gelişimi ve kronik koroidal iskemi sonucu ani görme kaybıdır. Bu yan etkileri azaltmak için, geleneksel tam doz/akıcı FDT'ye yönelik iki değişiklik önerilmiştir: Verteporfin yarım-doz (3 mg/m²), lazer yarım-fluence (akış) 25 J/ cm² ve yarı-zamanlı (42 sn) FDT de tercih edilmiştir. Standart FDT'ye kıyasla daha az yan etki ile görme

keskinliği geri kazanımı, subretinal sıvı rezolüsyonu ve santral makula kalınlığında azalma yönünde benzer olumlu etki görüldüğü bildirilmiştir. [218-239]

2.4.6. Dalga Boylarına Göre Lazerler

Zamanımızda oftalmolojide farklı dalga boylarında lazerler kullanılabilmektedir. Gözde bulunan kromoforlar lazer dalga boyları ile farklı oranlarda etkileşebilmektedir. Emilim miktarı lazer dalga boyuna ve doku özelliklerine bağlıdır. (Şekil 4) Melanin, hemoglobin ve ksantofil gözde bulunan başlıca kromoforlardır. Melanin RPE ve koroidde yoğunlukla bulunur ve ışık absorpsiyonu lazer dalga boyu azaldıkça artar. Vasküler yapılarda ve kanda bulunan hemoglobinler HbO (Oksihemoglobin) ve HbR (Deoksihemoglobin) en önemli ışık emen pigmentlerdir. Absorpsiyon dalga boyları HbO'de 542 nm yeşil ve 577 nm sarı iken HbR'de 555 nm yeşildir. Lazer etkinliği melanin içeriği daha az olan gözlerde bile koryokapillarisin yüksek hemoglobin içeriği sayesinde sağlanır. Ksantofil lazerin termal hasarının istenmediği makulada bulunur. Bu yüzden ksantofil ile etkileştiği için mavi lazer (488 nm) makula tedavilerinde uygun değildir.



Şekil 4: Dalga boylarına göre lazerler ve doku absorpsiyon oranları

Oftalmolojide tercih edilen dalga boyları; mavi (488 nm), yeşil (532 nm), sarı (577 nm), kırmızı (670 nm), ve kızılötesidir (810 nm).

Mavi lazer (488 nm): Makulada bulunan ksantofil ile etkileştiği için makula hastalık tedavilerinde uygulanması önerilmez.

Yeşil lazer (532 nm): Melanin ve hemoglobin (HbO ve HbR) tarafından iyi absorbe için iç retina tabakalarında ve retinal damarlarda hasar oluşturabilir. Kanamalı gözlerde ışık saçılımı fazla olduğu için önerilmez. Ksantofil tarafından çok az emildiği için makula tedavilerinde tercih edilebilmektedir.

Sarı lazer (577 nm): Ksantofil tarafından emilmedikleri için makula bölgesine daha emniyetli uygulanabilmektedir. Bunun dışında yeşil lazere göre diğer avantajları daha uzun dalga boyu sayesinde daha derin doku penetrasyonu, az ışık saçılımı, az enerji kullanımına sahiptir ve ayrıca koryokapillaris ve hemoglobin tarafından daha eşit emilmektedir.

Kırmızı lazer (670 nm): Hemoglobin tarafından en az emilir ve kanı en iyi geçer. Bu sayede subretinal kanama bulunan olgularda da kullanılabilir.

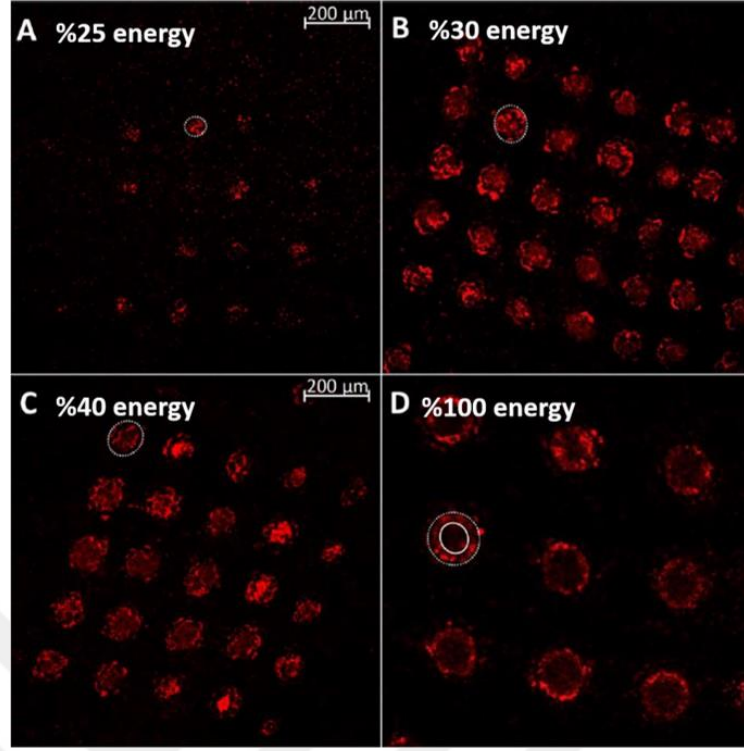
Kızılötesi diyot lazerler (780-980 nm, en sık 810 nm): Doku penetrasyonu yüksek olduğu için transskleral kullanılabilir. Ancak kızılötesi lazerde enerji gücü daha düşük olduğu için argon lazer benzeri lezyon oluşturabilmek için daha uzun süre lazer maruziyeti gerekmektedir. [240-245]

2.4.7. Eşik Altı Lazer Uygulamaları

Eşik altı lazer uygulamaları sadece RPE'ne hasar oluşturmadan etki ettiği için makula ve fovea bölgesine uygulanabilir. Konvansiyonel lazerden avantajları ise makula tedavilerinde defalarca uygulanabilir olması ve daha az yan etki ile daha iyi görme keskinliği sağlamasıdır. Eşik üstü lazer; tam kat retinal hasar ve atrofiyi gösteren beyaz renkte lezyon oluşturur. Eşik lazer; hafif gri lezyon oluşumu ve dış retinal hasar kastedilir. Eşik altı lazer de ise anatomik ve fonksiyonel hasarın olmadığı, renk değişikliği yapacak lezyonun görülmediği lazer uygulamalarına denir. Eşik altı lazer tedavisi fotokoagülasyon oluşturmadan fototermal stres ile sitokin ekspresyonunun arttığı, seçici olarak uygulama alanındaki RPE'nin uyarıldığı, pompa

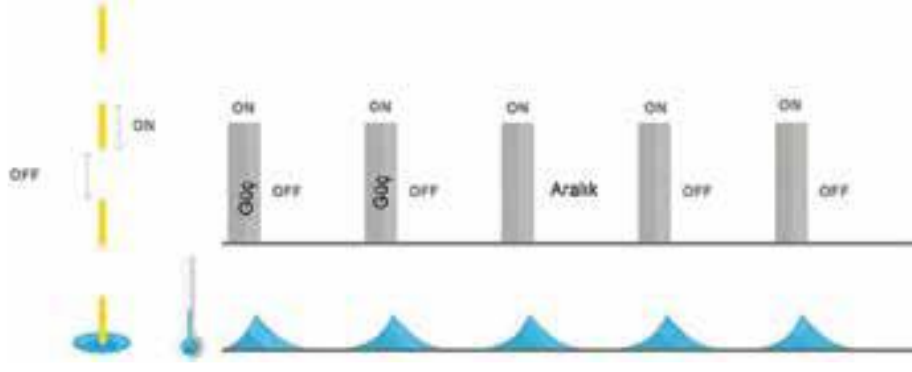
fonksiyonunun aktifleştigi ve kan retina bariyerinin yeniden düzenlenmesini içerir. Ekspresyonu artanlar ısı şok proteini (Heat shock protein-HSP), matriks metalloproteinaz (MMP), glial fibriler asidik protein (GFAP), VEGF ve pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) olduğu varsayılmaktadır. Eşik altı lazerler sonrası RPE stresi, HSP ekspresyonu ile yanıt oluşturur ve bu sayede proteinlerin yeniden katlanması, apoptozun inhibisyonu ve inflamasyonun azaltılması gibi koruyucu mekanizmalar oluşmaktadır. Sonuçta RPE hücrelerinin yenilendiği ve fizyolojik işlevselliğinin arttığı düşünülmektedir. Ayrıca lazer maruziyeti bölgesinde ve çevresinde GFAP ekspresyonu ile müller hücre aktive olur ve bunun sonucunda yara yeri kontraksiyonu ve fotoreseptör restorasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. [246-259]

Lazer parametrelerini hasar eşiğinin altında en uygun dozda titre etmek önemli konulardandır. Deney hayvanlarında EpM lazerin etkinliğinin en doğru titrasyonunu ile ısı şok proteini (HSP-70) ekspresyonunu ölçerek tespit etmişlerdir. Konfokal mikroskopide RPE ve koryopakillere HSP'yi eksprese ettiği belirlenmiştir. EpM ile lazerin güç ve süre kontrol altına alınarak tedavi edici etkisi optimize edilir. EpM lazer uygulamasında enerji düzeyi %30 olarak ayarlanınca lazer hasarı sınırlı ve lokalize kalmakta ve ayrıca HSP-70 ekspresyonunu yeterince sağlamaktadır. (Şekil 5) EpM lazer uygulaması sonrası ışık mikroskopunda hasar görülmez iken elektron mikroskopide ise RPE'de minimal hasara rastlandığı ancak minimal hasarın daha sonra iyileştiği tespit edilmiştir. Sonuçta hedef RPE en uygun şekilde uyarılmaktadır. EpM lazer fotokoagülasyon olarak değil, RPE fotostimülasyonu olarak bilinir. [246-259]



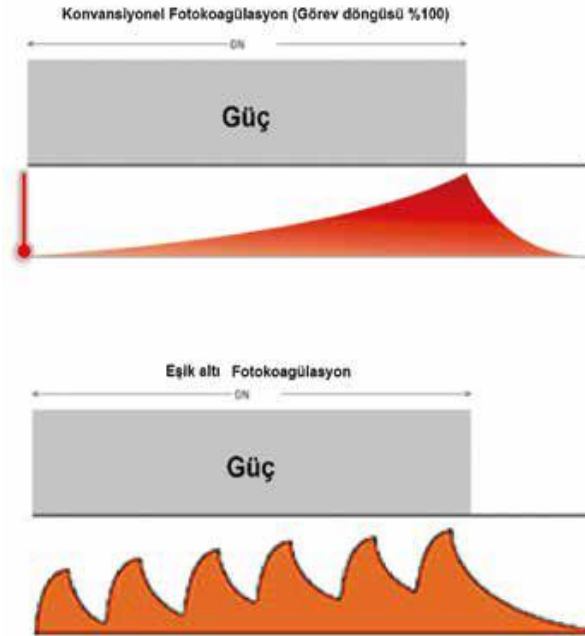
Şekil 5: RPE hücrelerinde HSP-70 ekspresyonu (246)

Subthreshold mikropulse lazer (SML): Tek bir lazer atışında defalarca tekrarlayan ve dizi şeklinde çok kısa atışlar (micropulse) yapan ve arada enerjinin daha uzun süre kapalı olduğu(on-off) eşik altı lazer uygulamasıdır. Kapalı zaman diliminin daha uzun süre olması sayesinde RPE ve retina iç tabakalarında oluşacak termal hasarın engellemesi sağlamaktır. Termal etki RPE melanozomlarında sınırlanmaz, RPE hücreleri üzerinde tamamen dağınık ve kümülatif ısınma sağlanır. Sonuçta fotokoagülasyon etkinin oluşumuna engel olunur. Lazer “on” zamanı atım süresine, “off” zamanı ise her atımın termal etkinin azaltılmasını sağlayan atımlar arası bekleme süresine denir. “On” ve “off” zamanı arasındaki olan çalışma döngüsüne sahiptir. (Şekil 5) SML makula hastalıklarında defalarca tekrarlanabilmektedir. İridex cihazı (IQ 577; IRIDEX, Mountain View, CA) ve Quantel cihazı (577 nm Quantel Medical, Clermont-Ferrand, France) SML uygulamaları yapan cihazlardandır. [246-259]

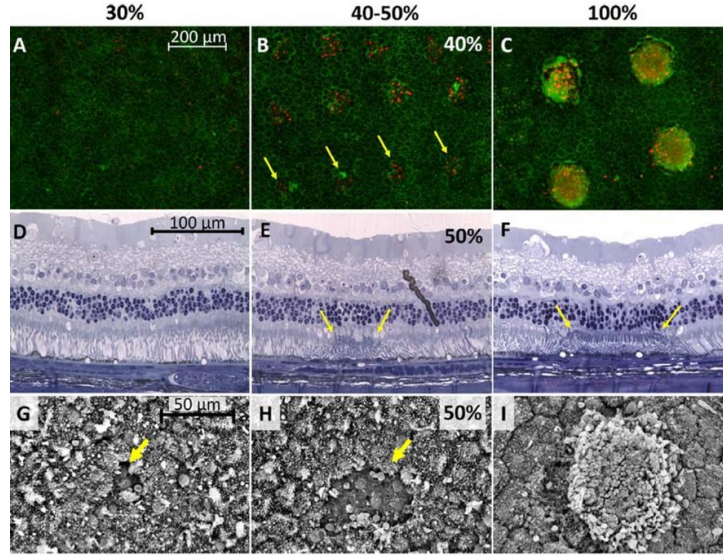


Şekil 6: SML uygulamasının şematik görüntüsü

EndPoint Management (EpM): Hasar oluşturmamayan termal enerji etkisi ve etkin lazer gücü hayvansal deneylerde HSP ekspresyonu ve RPE elektron ve histolojik incelemelerle açıklanmıştır. (Şekil 7, 8) EpM lazer uygulamasında titre edilen lazer gücünün %30 olması belirlenmiştir çünkü lazer uygulaması sonrası oluşan ısı artışına karşı güvenli terapötik aralık ve doku yanıtını belirlemek için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmada %30 enerjide EpM uygulanan hiçbir denekte hasar tespit edilmemiştir. Bu ayarın normal RPE hasarı için eşik altında olduğu vurgulanmıştır.

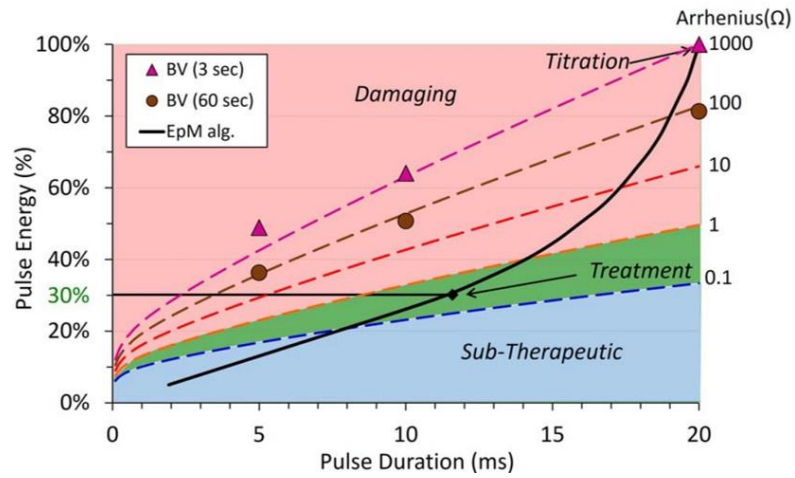


Şekil 7: EpM lazer uygulamasının şematik görüntüsü



Şekil 8: %30, %40-50 ve %100 enerjili lazerde RPE’de oluşan değişimin histolojik ve elektron mikroskop görüntüleri (246)

EpM algoritması ile titrasyon protokolü geliştirilmiş ve sonuçta lazer gücü %30 ve süresi 10-20 ms olarak tanımlanmış ve endpoint management (EpM) şeklinde isimlendirilmiştir. (Şekil 8) EpM lazer tedavisinde lazer gücünü belirlemek önemlidir. Bunun için öncelikle makula dışı tedavi uygulanmayacak bir bölgeye 15 ms atım süresinde lazer atışı ve sonrasında 3sn içerisinde olması hedeflenen zor seçilen (barely visible-BV) lezyonu oluşturan lazer gücü titre edilir. Bu lazer gücünün %30’u uygulanacak EpM lazerin gücü olarak belirlenir. (Şekil 9) [246-259]



Şekil 9: EpM algoritması (246)



Şekil 10: Pascal cihazında EpM uygulamasının ekran görüntüsü ve başlangıç parametreleri

EpM'nin en önemli avantajı diğer lazer teknolojilerine kıyasla hızlı uygulanmasıdır. Her spot için oldukça kısa olan 10-20 ms süre ile 20-30 kat daha hızlı lazer uygulama süresine sahiptir. Bu sayede hekim ve hasta konforunu artırır. Ayrıca patern EpM yazılımı ile de geniş tedavi alanlarına çok kısa sürede rahatlıkla uygulanır ve tedavi bölgesi (sarı noktalar) görünür işaretler (landmark-kırmızı noktalar) ile izlenebilir. (Şekil 9,10) Diğer görünür olmayan lazer teknolojilerine kıyasla landmark ile işaretleme sayesinde hekimler tarafından önceden tedavi uygulanan bölgeyi görebilme ve değişimleri takip edebilmelerine yardımcı olan referans noktaları bulunur. Teknoloji landmark işaretlemenin uygulayıcının isteğine bağlı olmasına olanak tanır.



Resim 27: EpM uygulamasının FOF’da landmark noktaları (246)

EpM lazer uygulaması için öncelikle olgunun termal etki sınırını tespit etmek için, makula ve tedavi alanı dışında sağlıklı bir retina yüzeyine odaklanarak en düşük güçte başlanarak tek bir atış yapılır. Zar zor görünür retinal bir lezyon oluşturana kadar kademeli şekilde lazer gücü arttırılır. İstenilen lezyonu oluşturan enerji gücü termal eşik gücü olup bu değerin %30 oranında azaltılmalıdır. Sonra tedavi alanına diğer uygun parametreler ile birlikte EpM uygulanmaya hazır hale getirilir. (Şekil 10) [246-259]

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma, kronik SSKR'li hastalarda eşik altı lazer tedavisinin (Topcon Endpoint Management™, Topcon Healthcare Inc., Tokyo, Japonya) uzun dönem etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Tüm yazarlar Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine bağlı kaldılar. Çalışmaya kayıtlı tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Kronik SSKR'li hastaların dahil edilme kriterleri;

- (1) 18 yaş ve üzeri hastalar,
- (2) Semptom süresi en az 4 ay veya daha uzun olan hastalar,
- (3) Lazer tedavisinde itibaren altı aydan fazla takip süresi ve
- (4) Optik koherens tomografide (OKT) foveayı tutan foveal subretinal sıvı varlığı.

Dışlanma kriterleri;

- (1) Subretinal sıvıya (SRS) neden olabilecek başka bir makula hastalığı öyküsü olan hastalar (yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal vasküler oklüzyon, diyabetik retinopati, epiretinal membranlar, koroidal neovaskülarizasyon (KNV), göz içi inflamasyonu gibi) ve
- (2) Sistemik hastalık veya gebelik varlığı.

Tüm hastalara biyomikroskopik ve dilate fundus muayenesi dahil olmak üzere kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı. Snellen eşeline göre ondalık olarak 6 metre mesafeden en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçüldü. Optik koherens tomografi (SD-OKT) (Spectralis HRA OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), swept source optik koherens tomografi anjiyografi (SS-OKTA) (DRI OCT Triton; Topcon, Tokyo, Japonya), floresein anjiyografi (FFA) ve indosyanin yeşil anjiyografi (İSYA) (Spectralis HRA; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) çekildi. Takiplerde OKT ve OKTA her kontrolde, FFA ve İSYA ise gerektiğinde çekildi.

Pupilla dilatasyonu %0.5 tropikamidli göz damlası uygulanması ile sağlandı (Tropamid; Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye). %0.5 proparakain hidroklorür göz damlası (Alkain; Alcon, Fort Worth, Teksas, ABD) ile topikal kornea anesteziinden sonra %1'lik metilselüloz içeren temas jeli uygulanan bir kontakt lens (Volk Area Centralis®, Volk Optical Inc., Mentor, Ohio, ABD) göze yerleştirildi. Tedaviye vasküler arkadların dışına uygulanan lazer spotu sayesinde titrasyon gücünün belirlenmesi işlemi ile başlandı. Titrasyon gücü belirlemede retinal yüzeye

uygulanan lazerin retina yüzeyinde zar zor görülebilen gri bir lezyon oluşturmaları hedeflendi ve retinal grileşme sağlanana kadar bu lazer gücü 10 mW'lık artışlarla yükseltildi. Zar zor görünen bir lezyon, uygulamadan 3 saniye sonra retinanın hafif grileşmesi olarak tanımlandı. Bu enerji %100 (eşik değeri) olarak kabul edildi. Ardından, gerçek tedavi için enerji EpM ölçeğinde bu lazer gücü %30'a düşürüldü. Tedavi için kullanılan lazer paterni, 200 µm spot boyutu, $0.25 \times$ spot aralığı ve toplamda 400 spot ile "maküler grid paterni" şeklinde uygulandı. Bu model dairesel olup ve maküla alanını 3000 µm dış yarıçap ve 500 µm iç yarıçap ile kaplar, bu da foveanın korunmasına olanak tanır. Uygulama sırasında, lazer deseni 50 noktadan oluşan sekiz "oktant" a bölünür. Her oktant, ayak pedalının tek bir aktivasyonu ile uygulanır. İlk tedavide, her oktanın dış kenarındaki bir lazer noktası, bir işaretleme noktası oluşturmak için tam titrasyon enerjisiyle uygulandı. İşaretleme noktaları-yer işaretleri, 1. ayda FOF görüntülemeye hiperotofloresan noktalar olarak görüldü ve ardından sonraki aylarda RPE'nin iyileşme süreçleriyle kademeli olarak kayboldu. Kontrol ziyaretlerinde işaretleme noktalarının görünmediği durumlarda, yetersiz tedaviyi önlemek için titrasyon işlemi bir sonraki tedavide tekrarlandı. Uygulanan tüm lazer noktalarının sayısı, titrasyon noktalarının sayısına bağlı olarak 400 ila 420 nokta arasında değişmekteydi. Maküler bölgede (fovea merkezli 3000 µm yarıçap içinde) kalıcı subretinal sıvı olması durumunda her 3 ayda bir yeniden tedavi uygulandı. 1. ayda Near Infrared (NIR) görüntüsünde hiçbir yer işaretinin görünmediği durumlarda, yetersiz tedaviyi önlemek için titrasyon modundaki lazer enerjisi 10 mW artırıldı. Subretinal sıvının çözülmesi durumunda tekrar tedavi uygulanmadı.

Santral makula kalınlığı (SMK), subfoveal koroidal kalınlık (SFKK) ve EİDGK 1, 3, 6 ve 12 aylık ziyaretlerde değerlendirildi. SMK, Spectralis Software (Heidelberg Eye Explorer 1.9.11.0, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) tarafından üretilen kalınlık haritası yardımıyla ölçülmüştür. SFKK, Bruch zarının hiperreflektif çizgisi ile foveanın merkezi altındaki skleranın iç yüzeyinin hiperreflektif çizgisi arasındaki mesafe olarak tanımlandı. SFKK, içerdiği Heidelberg yazılımı (sürüm 1.5.12.0, Heidelberg Engineering Inc.) kullanılarak manuel olarak ölçülmüştür.

İstatistiksel analiz için SPSS yazılım sürümü 20.0 (SPSS Inc.) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığı tanımlayacak düzey $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. EİDGK, Snellen eşeli kullanılarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak gösterilmiştir. Tedavi sonrası ve başlangıç değerleri tekrarlanan ölçümler ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya kronik SSKR'li 44 hastanın 45 gözü dahil edildi. On sekiz hasta (%24.1) kadın, 36 hasta (%75.9) erkekti. Bir erkek hastanın her iki gözü dahil edildi. Ortalama hasta yaşı 42 ± 9.6 yıl (23-55) idi ve minimum 4 aylık semptom süresi olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeden önce hastaların %13.6'ünde ($n = 6$) yarı doz fotodinamik tedavi sonrası subretinal sıvı nüksetmesi vardı. Hastaların hiçbirinde oral eplerenon tedavisi öyküsü yoktu. Foveal subretinal sıvı ilk tedaviden sonraki 3. ayda devam ederse yeniden tedavi uygulandı. Çalışma süresince gözlerin %55,5'i ($n=25$) sadece bir kez, %44.4'ü ($n=20$) iki kez tedavi edildi.

Ortalama	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12.ay
EİDGK (snellen)	0.30 ± 0.19	0.46 ± 0.21 ($p=0,000$)	0.47 ± 0.24 ($p=0,000$)	0.51 ± 0.23 ($p=0,000$)	0.57 ± 0.22 ($p=0,000$)
SMK (μm)	$388,77 \pm 89,56$	$316,06 \pm 90,29$ ($p=0,000$)	$322,77 \pm 93,88$ ($p=0,000$)	$316,53 \pm 87,81$ ($p=0,000$)	$270,35 \pm 71,22$ ($p=0,000$)
SFKK (μm)	$386,88 \pm 81,61$	$361,60 \pm 64,27$ ($p=0,018$)	$336,66 \pm 58,12$ ($p=0,000$)	$321,48 \pm 67,37$ ($p=0,000$)	$298,35 \pm 43,75$ ($p=0,000$)

Tablo 1: Başlangıç bulguların 1, 3, 6 ve 12 aylık sonuçlar ile karşılaştırılması

Ortalama ondalık snellen EİDGK başlangıçta 0.30 ± 0.19 , 1 ayda 0.46 ± 0.21 ($p=0,000$), 3 ayda 0.47 ± 0.24 ($p=0,000$), 6 ayda 0.51 ± 0.23 ($p=0,000$) ve 12 ayda 0.57 ± 0.22 ($p=0,000$) idi.

Santral maküler kalınlık başlangıçta $388,77 \pm 89,56 \mu m$ olup, 1 aylık takipte $316,06 \pm 90,29 \mu m$ ($p=0,000$), 3 aylık takipte $322,77 \pm 93,88 \mu m$ ($p=0,000$), 6 aylık takipte $316,53 \pm 87,81 \mu m$ ($p=0,000$) ve 12 aylık takipte $270,35 \pm 71,22 \mu m$ ($p=0,000$) olarak saptandı.

Başlangıçta SMK $386,88 \pm 81,61 \mu m$ olup, 1 aylık takipte $361,60 \pm 64,27 \mu m$ ($p=0,018$), 3 aylık takipte $336,66 \pm 58,12 \mu m$ ($p=0,000$), 6 aylık takipte $321,48 \pm 67,37 \mu m$ ($p=0,000$) ve 12 aylık takipte $298,35 \pm 43,75 \mu m$ ($p=0,000$) olarak saptandı.

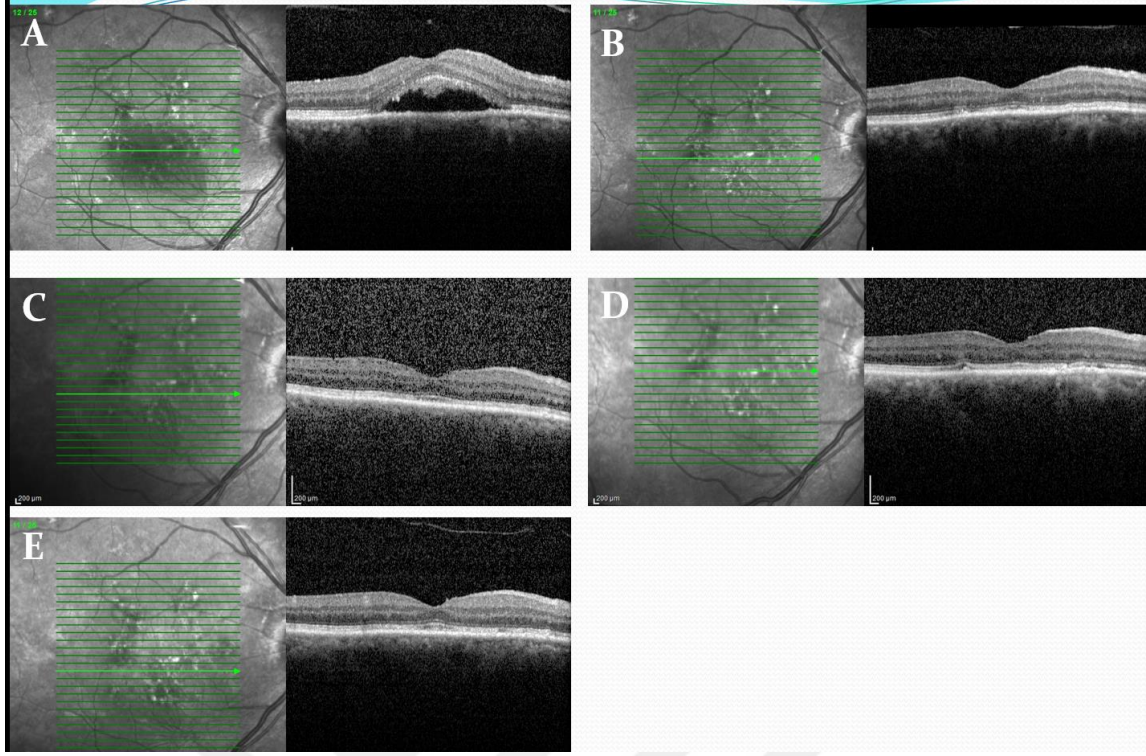
	1.ay - 12ay	3.ay - 12ay	6.ay - 12.ay
EİDGK (snellen)	0.46±0.21 - 0.57±0.22 (p=0,000)	0.47±0.24 - 0.57±0.22 (p=0,000)	0.51±0.23 - 0.57±0.22 (p=0,000)
SMK (µm)	316,06±90,29 - 270,35±71,22 (p=0,002)	322,77 ±93,88 - 270,35±71,22 (p=0,001)	316,53 ±87,81 - 270,35±71,22 (p=0,001)
SFKK (µm)	361,60 ± 64,27 - 298,35±43,75 (p=0,000)	336,66 ± 58,12 - 298,35±43,75 (p=0,000)	321,48 ± 67,37 - 298,35±43,75 (p=0,000)

Tablo 2: 12 aylık sonuçların kısa dönem ile kıyaslaması

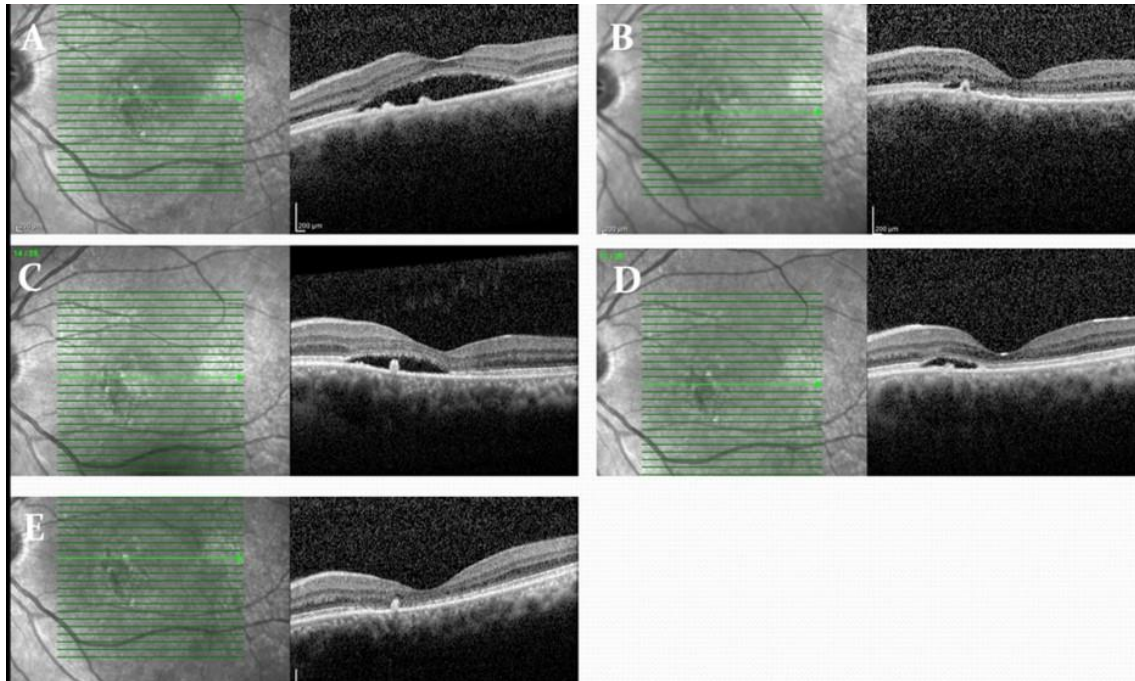
Uzun dönem 12.ay sonuçları ile 6.ay sonuçları ile kıyaslandığında anlamlı farklar tespit edilmiştir. Altıncı ayda EİDGK 0.51±0.23 iken 12. ayda 0.57±0.22 olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Altıncı ayda 316,53 ±87,81 µm olarak saptanan SMK, 12.ayda 270,35±71,22 µm olarak saptandı ve uzun dönemde santral makular kalınlığının 6. aya oranla anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p=0,001). Yine 6.ayda 321,48 ± 67,37 µm olan SFKK, 12.ayda 298,35±43,75 µm olup anlamlı derecede azaldığı görüldü (p=0,000).

Subretinal sıvının tam rezolüsyonu hastaların %82,2'sinde (n=37) sağlandı. Subretinal sıvının tam rezolüsyonu 1, 3, 6 ve 12 ay kontrollerinde hastaların %17,7'sinde (n=8), %6,7'sinde (n=3), %17,7'sinde (n=8) ve %40'ında (n=18) olarak saptandı. Hastaların %55,5'inde (n=25) bir kez EpM uygulanarak tam rezolüsyon sağlandı (Görüntü 1).

Takipler sırasında 12 (%26,6) gözde tam veya kısmi rezolüsyon yanıtı sonrasında subretinal sıvının nüksü görüldü ve tekrarlanan lazer tedavisine tam rezolüsyonla yanıt verdi (Görüntü 2).

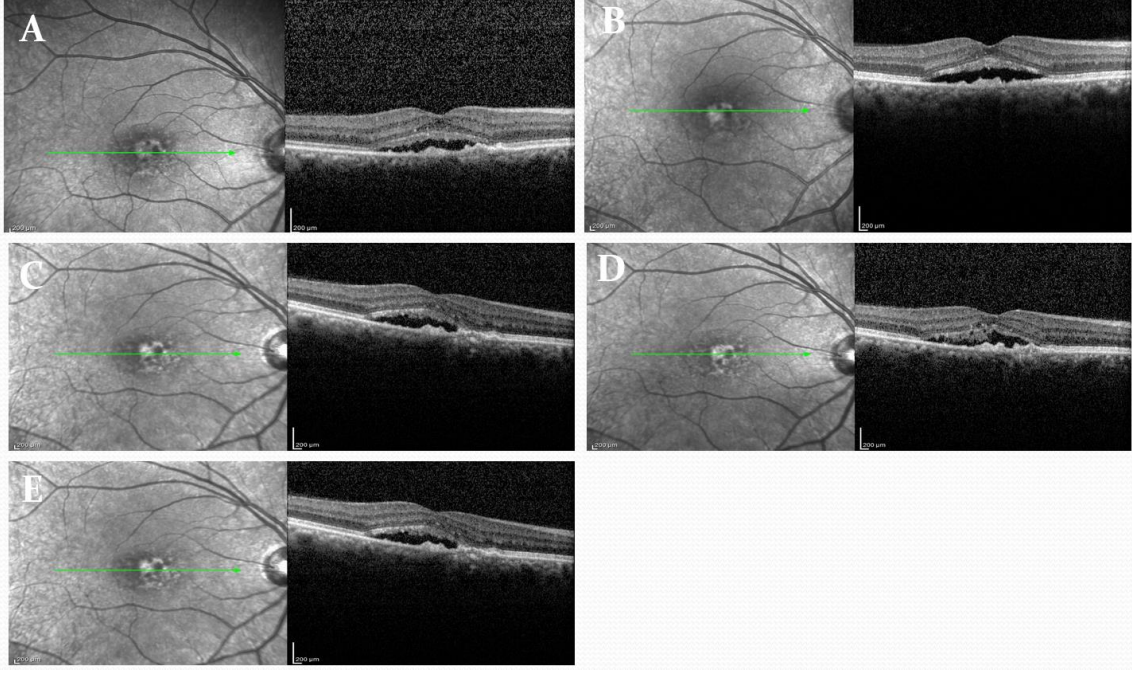


Resim 28: A; EpM öncesi SRS, B; EpM sonrası 1. ay, C; EpM sonrası 3. ay D; EpM sonrası 6. ay E; EpM sonrası 12. ay

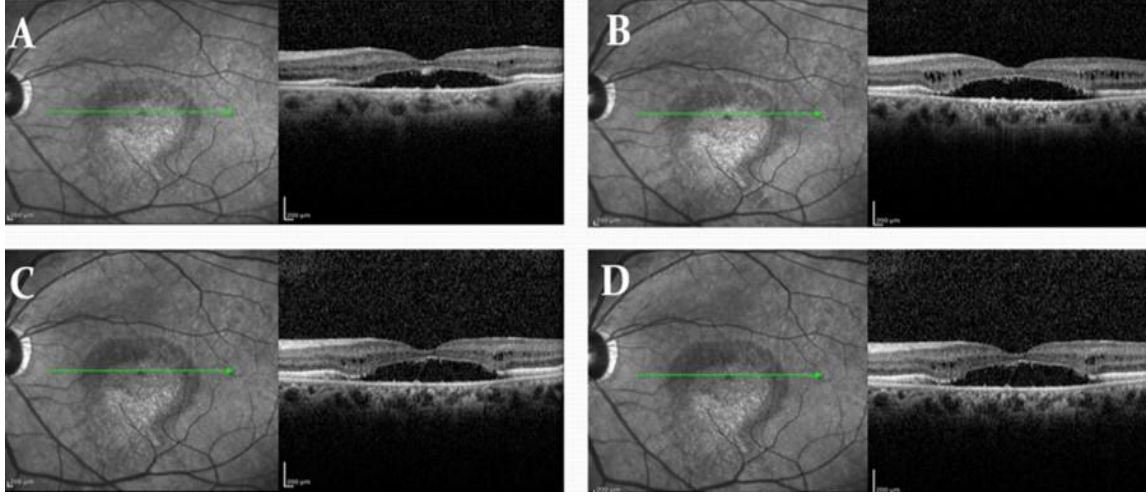


Resim 29: A; EpM öncesi, B; EpM sonrası SRS rezolüsyonu 3. ay, C; 5.ay SRS nüksü, D; İkinci EpM sonrası, 7.ay E; İki EpM sonrası 12.ay SRS tam rezolüsyonu

Olguların %17,7'sinde (n=8) subretinal sıvının kısmi veya tam rezolüsyonu izlenmedi. Bu olgulara ilk EpM tedavisinden en erken 3 ay sonra ikinci kez EpM uygulandı. İkinci kez EpM uygulanan ve yanıtızsız bu sekiz hastanın yedisinde koroidal neovaskülarizasyon olmaksızın (OKTA ve FFA ile doğrulanmış) düz düzensiz pigment epitel dekolmanı (FIPED), birinde kronik epitel yopati mevcuttu. (Görüntü 3, 4).



Resim 30: A; FIPED olan olguda EpM öncesi, B; EpM sonrası 3 ay, C; İkinci EpM uygulaması sonrası, 3.ay, D; İkinci EpM uygulaması sonrası, 9.ay, E; İki EpM yanıtızsız 12. ay OKT görüntüsü



Resim 31: A; Kronik epitelyopati olan olguda EpM öncesi, B; EpM sonrası 3 ay, C; İkinci EpM uygulaması sonrası, 6. ay, D; İkinci EpM uygulaması sonrası SRS rezolüsyon yanıtı görülmeyen 12.ay OKT görüntüsü

Lazer tedavisi ile ilişkili olarak herhangi bir komplikasyon (koroidal neovaskülarizasyon, skar veya RPE hasarı) gözlenmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kronik SSKR'li hastalarda EpM ile eşik altı lazeri uygulanmasının uzun dönem klinik sonuçları değerlendirildi. Bu çalışmada kronik SSKR hastaların %82,2'sinde EpM sonrası 12.ayda tam rezolüsyon saptandı, FIPED ve kronik epitelyopati kronik SSKR'de EpM'nin başarı oranını azaltan önemli faktörler olduğu değerlendirildi.

Kronik SSKR tedavisinde birçok başarılı tedavi yöntemi önerilmesine karşın altın standart bir tedavisi yoktur. Tedavide medikal tedavinin yanısıra fokal lazer fotokoagülasyon, FDT ve eşikaltı lazer tedavileri kullanılabilir.

SSKR tedavisinde değişik lazer uygulamaları denenmiş olup fokal argon lazer fotokoagülasyonu bunlardan biridir. Fokal lazer fotokoagülasyonu, FFA görüntülerinde tespit edilen sızıntı alanlarını hedef alır. Fokal lazer, kontrast duyarlılığının azalmasına, kalıcı skotoma ve KNV'a neden olan doku hasarına yol açabilir. [221-223]

Fotodinamik tedavi kronik SSKR hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat FDT'nin KNV, koryokapillaris iskemisi ve RPE atrofisi gibi birçok potansiyel yan etkisi vardır. [224-239] Ayrıca FDT yüksek maliyetli bir tedavidir. Ülkemizde ve dünyada verteporfin temin edilmesindeki zorluklar daha yaygın kullanımını sınırlar.

Eşik altı lazer tedavisi fotodestruksiyon veya fotokoagülasyon yerine RPE fotostimülasyonu veya retinada hasar yapmayan lazer (non-damaging retinal laser) olarak tanımlanmıştır. Kronik SSKR için etkili ve uygulanabilir bir tedavi yaklaşımı olarak bildirilmiştir. Amacı, retinada gözle görülür değişikliklere ve hasara neden olmadan terapötik etkinlik elde etmektir. RPE'ne zarar vermeyen bir enerji seviyesi ile terapötik bir etki yaratmak için, RPE hücreleri eşik altı bir lazer ışını ile uyarılır. Bu uyarıya RPE hücreleri HSP-70 ekspresyonu ile yanıt verir. HSP'nin artı (up) regülasyonu, hasarlı proteinlerin yeniden katlanmasına yardımcı olur ve hücreleri protein agregasyonundan korur. HSP'lerinin ayrıca antiapoptotik ve inflamasyonu azaltıcı etkileri vardır. Işı şok proteinlerinin aktive olması ile bağlantılı yollar sayesinde RPE'nin yenilenmesini, fonksiyonunun artışı ve sıvı pompalama kapasitesini artışı sağladığı ve ayrıca koroidal geçirgenliği kontrolü, glial fibriller asidik

protein (GFAP) ekspresyonuyla müller hücre aktivasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. [246,251, 260-264]

Farklı eşikaltı lazer uygulamaları SSKR tedavisinde uygulanmıştır. Eşikaltı mikropulse lazerlerde sürekli dalga boyu yerine kısa süreli atımlar kullanılır. Burada amaç oluşan ısı etkisinin dokudaki yayılımı ve yan etkilerinin azaltılmasıdır. Mikropulse lazer sistemi atım süresinin %5-15'i kadar zamanda aktif lazer fotokoagülasyon uygular. Kalan zaman aralığında da dokudaki sıcaklığının normale dönmesi için zaman tanır. Wang ve arkadaşları ısı şok proteini (HSP) ekspresyonu ve olası doku hasarını araştırmak amacıyla sürekli dalga boyu ile yapılan lazer ile mikropulse lazeri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre mikropulse lazerler ile lazerin uygulandığı hedef RPE alanı dışındaki sağlıklı RPE'ne ve koroide ısı yayılımının sınırlanabileceğini öne sürmüşlerdir. [251]

Ülkemizde yapılan bir çalışmada kronik SSKR tedavisinde 577nm subthreshold mikropulse lazer tedavisi ile 12 hastada 3 aylık erken dönemde olguların büyük kısmında anatomik düzelme elde edildiği belirtilmiştir. [272] Yine ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada kronik SSKR olgularının bir kısmına FDT, diğer kısmına SML uygulanmıştır. EİDGK ve SMK açısından iki grup arasında fark olmadığı, SML'nin herhangi bir yan etki olmaksızın kronik SSKR tedavisinde kullanılabileceği ve retinal hasara neden olmaksızın SRS rezolüsyonu sağladığı belirtilmiştir. On beş kronik SSKR'li hastaya 577 nm sarı lazer uygulanmış ve %80 olguda subretinal sıvının 12 aylık takip süresi içinde tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. [271]

Scholz ve arkadaşlarının çalışmasında kronik SSKR'si olan 42'i göze 577nm sarı eşikaltı mikropulse lazer uygulanmış ve hastaların %36'sında düzelme izlenmiştir. Aynı çalışmada 58 göze ise yarım doz FDT uygulanmış ve olguların %21'inde etkin olduğu saptanmıştır. [270]

Başka bir çalışmada, eşikaltı mikropulse diod (810nm) lazer uygulanmış 16 kronik SSKR'li gözde subretinal sıvının, tedavi sonrası ortalama 10 ayda %87,5 oranında tamamen absorbe olduğu rapor edilmiştir. [65]

Lavinsky ve arkadaşları, Endpoint Management (EpM) algoritması, her hasta için terapötik pencere içinde standartlaştırılmış bir titrasyon protokolü sağlamak üzere tasarlanmıştır. [264, 246] Hayvan çalışmalarında, RPE'nde görünür spot oluşumuna neden olan

enerji düzeyinin %25'i uygulandığında RPE hücrelerinin %57'sinde HSP70 ekspresyonu olduğu görülmüştür. %30 enerji ve %40 enerji uygulamalarında sırasıyla %98 ve %99 HSP ekspresyonu oluşmuştur. Ancak %40 enerji uygulanan gözlerde RPE'de hasar olduğu da patolojik kesitlerde gözlenmiştir. Bu nedenle başlıca klinik tedaviler RPE'yi uyarıp HSP70 oluşumunun sağlanarak RPE pompa fonksiyonlarında artış oluşturan ama hasar oluşturmeyen %30 enerji düzeyinde uygulanmaktadır. [246]

Lavinsky ve ark. EpM ile tedavi edilen kronik SSKR'li hastaların % 81'inde SRS'nin tam rezolüsyonunu göstermiştir. Schworm ve ark. benzer bir çalışmayı 39 hastanın 42 gözünde gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalarına göre SRS'nin tam rezolüsyonu 6 ayda hastaların %42.9'unda ve 12 ayda hastaların %53.8'inde gözlenmiştir. Çalışmamızda ise 6. ayda hastaların %42,2'sinde ve 12 ayda hastaların %82,2'sinde SRS'nin tam rezolüsyonu gözlendi. Schworm ve ark.'nın çalışmalarında SMK başlangıçta $398 \pm 135 \mu\text{m}$ iken 6.ayda $291 \pm 68 \mu\text{m}$ 'e, 12.ayda $297 \pm 79 \mu\text{m}$ 'e, Lavinsky ve ark. çalışmalarında SMK başlangıçta $362 \pm 11 \mu\text{m}$ iken 12.ayda $283 \pm 9 \mu\text{m}$ 'e azalmıştır. Bizim çalışmamızda ise SMK değişikliklerinde elde ettiğimiz sonuçlar Lavinsky ve ark. ile Schworm ve ark.'nın elde ettiği sonuçlar ile paralel olup SMK başlangıçta $388.77 \pm 89.56 \mu\text{m}$, 6 ayda $316.53 \pm 87.81 \mu\text{m}$, 12ayda $270.35 \pm 71.22 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Schworm ve ark. çalışmasında SFKK anlamlı bir değişiklik göstermemiştir; Başlangıç SFKK $430 \pm 116 \mu\text{m}$ olup 6.ayda $429 \pm 117 \mu\text{m}$, 12.ayda $411 \pm 121 \mu\text{m}$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise Lavinsky ve ark. ile uyumlu olarak SFKK'ta anlamlı bir değişiklik saptadık. Lavinsky ve ark. subfoveal koroidal kalınlıkta anlamlı bir azalma göstermiştir; ortalama başlangıç SFKK $349 \pm 20 \mu\text{m}$ iken 3.ayda $290 \pm 15 \mu\text{m}$, 12.ayda $293 \pm 17 \mu\text{m}$ olarak SFKK değişikliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde SSFK başlangıçta $386.88 \pm 81.61 \mu\text{m}$ idi. 6 ay sonra $321.48 \pm 67.37 \mu\text{m}$ 'ye, 12 ay sonra $298.35 \pm 43.75 \mu\text{m}$ 'ye düşmüştür. Lavinsky ve ark. çalışmasında EİDGK'nde ETDRS eşeline göre 2. ayda ortalama 12.2 ± 3.0 harf kazanımı tespit etmişler ve bu kazanımın 12. aya kadar sürdüğünü bildirmişlerdir. Schworm ve ark. çalışmasında 6.ayda EİDGK'nde 4.9 ± 8.6 ETDRS harfi kazanımı tespit etmişler ve ayrıca 12.ay EİDGK'inde 6.aya göre 0.82 ± 5.49 ETDRS harfi kazanım tespit edilmesine rağmen anlamlı fark saptamamışlardır. [246, 264] Bizim çalışmamızda başlangıç ortalama EİDGK 0.30 ± 0.19 iken 1.ayda 0.46 ± 0.21 ($p=0,000$), 3.ayda 0.47 ± 0.24 ($p=0,000$), 6.ayda 0.51 ± 0.23 ($p=0,000$) ve 12.ayda 0.57 ± 0.22 ($p=0.000$) idi. On ikinci ay EİDGK sonuçları ile 3.ay ($p=0,000$) ve 6.ay ($p=0,000$) sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Takip süresi boyunca EİDGK düzeyi artış göstermiştir.

Literatürde EpM ile yapılan lazer tedavisinin başarısını FDT ve diğer eşikaltı lazerlerle karşılaştıran geniş çaplı bir araştırma yoktur. Kronik SSKR tedavisinde yarım doz FDT ile yüksek yoğunluklu eşik altı mikropulse lazer (HSML) tedavisinin sonuçlarını karşılaştıran çok merkezli randomize kontrollü “PLACE” çalışmasında yarım doz FDT’nin HSML’ye göre subretinal sıvının rezolüsyonu (%67.2-%28.8) ve mikroperimetrik incelemede retina hassasiyetinde artış açısından daha etkin olduğunu bildirilmiştir. EpM ile tedavinin başarısı HSML ile yarım doz FDT arasında düşünülebilir. [265]

Bulgularımız ayrıca, EpM’nin koroidal kalınlığı azaltabileceğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada akut ataktan sonraki bir yıllık takipte akut SSKR’li 38 gözde SRS rezolüsyonu %67 hastada görülmüş ve ortalama koroid kalınlığı başlangıçta 465 µm iken 12 ayda 58 µm azalma ile 407 µm olarak tespit edilmiş. [266] Çalışmamızda ise EpM tedavisinin kronik SSKR olguları olmasına rağmen SRS rezolüsyonu %82 olguda izlenmiş ve başlangıçta ortalama 386,8 µm olan SFKK 12 ayda ortalama 88,5 µm azalma ile 298,3 µm’ye düşmüştür. Buradan yola çıkarak EpM’nin koroidal kalınlığı ve geçirgenliği azaltarak da subretinal sıvı rezolüsyonunda görev almış olabileceğini bize düşündürmüştür.

Anti-VEGF ajanların, koroidal damar endotelinde anti-proliferatif ve anti hiperpermeabilite, koroidal kan akımında azalma ve santral koroid kalınlığında azalma gibi etkileri olduğu bilinmektedir. Lim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, persistan SSKR’li hastaların aköz humörlerindeki VEGF düzeylerinin normal gözlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. [274] Persistan veya kronik SSKR’li hastalarda intravitreal anti-VEGF ajanların etkinliğini araştıran küçük vaka serili çalışmalar, bu ajanlarla görme keskinliğinde artış, subretinal sıvı rezolüsyonu ve FFA’da sızıntı alanlarında azalma sağlanabileceğini göstermişlerdir. [275, 276] Ancak büyük prospektif çalışmaların olmaması ve SSKR’deki etkinliğine ilişkin net olmayan sonuçlar göz önüne alındığında, anti-VEGF ajanlarının intravitreal enjeksiyonları muhtemelen KNV ve/veya PKV ile birlikte SSKR’li hastalarla sınırlandırılmalıdır. Kronik SSKR hastalarının OKTA bulgularını tanımlayan çalışmalarda bu hastalarda %34.5 oranında KNVM saptandığı belirtilmiştir. KNVM riskini arttıran belirteçler ise FIPED varlığı, hastalık süresinin uzun olması, kadın cinsiyet, başlangıç görme keskinliğinin düşük olması, koroidal kalınlıkta artma/azalma ve foveal incelme olarak belirlenmiştir. [277]

Çalışmamızda ise FIPED varlığı EpM için önemli bir negatif belirteç olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ikinci kez EpM uygulanan ve yanıtız bu sekiz hastanın yedisinde

OKTA ve FFA ile kanıtlanmış KNV olmaksızın FIPED varlığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda KNVM saptanan tüm hastalarda FIPED izlendiği ancak FIPED olan olguların 1/3'ünde KNVM tespit edildiği gösterilmiştir. Hastalık süresinin uzamasının FIPED gelişme riskini arttırdığı ayrıca FIPED mevcudiyetinin prognozu kötüleştirdiği sonuç görme keskinliğini etkilediği bildirilmiştir. [278,279] Mao ve ark. FIPED saptanan kronik SSKR'li hastalarda aköz hümor VEGF seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. FIPED ile birlikte KNV saptanan ve saptanmayan gruplar karşılaştırıldığında anti-VEGF etkinliğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgulara dayanarak Anti-VEGF'lerin, KNV saptanmayan FIPED'li kronik SSKR hastalarında da alternatif bir tedavi olabileceği söylenebilir. [267]

Çalışmada gördüğümüz diğer negatif belirteç de kronik epitelyopati, RPE atrofisi varlığıdır. Lazer enerjisi çoğunlukla RPE tarafından emildiğinden, eşikaltı lazer tedavilerinde en yüksek terapötik yanıt, RPE hücreleri hala sağlıklı olduğunda elde edilebilir. Hastalığın kronikliği ve uzun süresi RPE atrofisi ve dekompanseasyonu ile ilişkilidir. Chen ve ark., RPE atrofisinin rezorpsiyon oranını azaltabileceğini ve subretinal sıvının nüks olasılığını artırabileceğini iddia etmişlerdir. Ayrıca Malik ve ark. RPE atrofisi olan hastalarda anatomik ve fonksiyonel sonuçların eşikaltı lazer tedavisine daha az olumlu yanıt oluşturduğunu göstermiştir. Çalışmamızda da kronik epitelyopati varlığının sıvı rezolüsyonu ve tedaviye yanıtta negatif bir belirleyici olduğunu göstermektedir. [248, 268, 269]

Çalışmamızın sınırlamaları ise tek bir OKT görüntüsü kullanılması ve kontrol grubu eksikliğidir. Sonuçlar incelenirken bu sınırlamalar göz önünde bulundurulmalıdır.

SONUÇLAR

Sonuçlar, EpM ile eşik altı lazer tedavisinin subretinal sıvının azaltılmasında etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu ve kronik SSKR'nin uzun süreli tedavisi için kullanılabileceğini göstermektedir. Uzun dönem 12 aylık sonuçlarının 3 aylık ve 6 aylık kısa dönem sonuçlarına göre EİDGK artışı, SMK ve SFKK incelmesi ve SRS rezolüsyonu açısından başarılı olduğu görülmüştür. FIPED ve kronik epitelıyopatı varlığı lazer tedavisinin başarısı için negatif bir belirteç olabilir. Kanıtlanmış bir yan etkisi olmadığı göz önüne alındığında, EpM'nin kronik epitelıyopatısı veya FIPED'i olmayan kronik SSKR'li hastaların tedavisinde kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

EpM ile yapılan lazer tedavisi; foveal alanların da tedavi edilebilmesi, tedavinin kısa süre içinde tekrarlanabilmesi gibi faydalar sağlamakla birlikte kontrast sensitivite ve renkli görmede kayıp oluşturmaz. Tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve tekrar yapılabilmesi için tam bir süre belirlenememiştir ancak cevapsız olgularda 3 ayda bir tekrarlanabilir. Tedavi etkinliği yaygın RPE dekompanasyonu, kronik epitelıyopatı ve FIPED olan olgularda sınırlıdır.

Sonuç olarak EpM ile yapılan lazer tedavisi uygun şekilde uygulandığında kronik SSKR tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilir.

KAYNAKÇA

1. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JEE, Schlingemann RO at al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res.* 2019 Nov;73:100770.
2. Kaye R, Chandra S, Sheth J, Boon CJF, Sivaprasad S, Lotery A. Central serous chorioretinopathy: An update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities. *Prog Retin Eye Res.* 2020 Nov;79:100865.
3. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2013 Mar-Apr;58(2):103-26.
4. Genovese G, Meduri A, Muscatello MRA, Gangemi S, Cedro C, Bruno A at al. G. Central Serous Chorioretinopathy and Personality Characteristics: A Systematic Review of Scientific Evidence over the Last 10 Years (2010 to 2020). *Medicina (Kaunas).* 2021 Jun 16;57(6):628.
5. Iacono P, Battaglia Parodi M, Falcomatà B, Bandello F. Central Serous Chorioretinopathy Treatments: A Mini Review. *Ophthalmic Res.* 2015;55(2):76-83.
6. Marmor MF. Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium. In Marmor MF, Wolfensberger TJ (eds). *The Retinal Pigment Epithelium*. New York, Oxford University Press. 1998, 3–97.
7. Eldred GE. Lipofuscin and other lysosomal storage deposits in the retinal pigment epithelium. In Marmor MR, Wolfensberger TJ (eds). *The Retinal Pigment Epithelium*. New York, Oxford University Press, 1998, 651–668.
8. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001: 15-35.
9. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara, 1989: 161-166.
10. Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. *Duane's Clinical Ophthalmology*. JB Lippincott Company, 1994: 85-110
11. Albert DM, Jakobiec FA. *Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology*. W.B. Saunders Company, 1994 :835-945
12. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA, 2004: 245-565
13. Flynn HW. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004: 35-67

14. Invernizzi A, Pellegrini M, Cornish E, Yi Chong Teo K, Cereda M, Chabblani J. Imaging the Choroid: From Indocyanine Green Angiography to Optical Coherence Tomography Angiography. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(4):335-348.
15. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:30-55.
16. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/ Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):295-317.
17. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:67-81.
18. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog. Retin. Eye Res*. 2010;29(2):144–168
19. Hogan M. Ultrastructure of the choroid. Its role in the pathogenesis of chorioretinal disease *Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annu Meet*. 1961;42:61-87.
20. Hollenberg MJ, Burt WL . The fine structure of Bruch's membrane in the human eye *Can J Ophthalmol* .1969 ;4(3):296-306.
21. Wolter JR. Histologic character of connection between bruch's membrane and choriocapillaris of human eye: A Study with Silver Carbonate Technique. *AMA Arch Ophthalmol* .1955; 53(2):208–210.
22. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L et al. Moving the retina: Choroidal modulation of refractive state. *Vision Res*.1995; 35(1):37–50.
23. Krebs W, Krebs IP. Ultrastructural Evidence for Lymphatic Capillaries in the Primate Choroid. *Arch Ophthalmol*.1988; 106(11):1615–1616.
24. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, Markowitz JA, Braine H, Burke PJ ,et al . Leukemic Retinopathy: Relationship Between Fundus Lesions and Hematologic Parameters at Diagnosis. *Ophthalmology*.1989; 96(6):860–864.
25. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, Burke PJ, Karp JE, Graham ML. Ophthalmic Manifestations of Leukemia. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(5):697–700.
26. De Stefano ME, Mugnaini E. Fine structure of the choroidal coat of the avian eye. Vascularization, supporting tissue and innervation. *Anat Embryol (Berl)*.1997; 195(5):393–418.
27. De Stefano ME, Mugnaini E. Fine structure of the choroidal coat of the avian eye: Lymphatic vessels. *Investig Ophthalmol Vis Sci*.1997;38(6):1241–1260

28. Eagle RC, Font RL, Yanoff M, Fine BS. Proliferative Endotheliopathy With Iris Abnormalities: The Iridocorneal Endothelial Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97(11):2104–2111.
29. Oner V, Bulut A, Buyuktarakcı Ş, Kaim M. Response to Re: Associations between choroidal thickness, axial length and spherical equivalent in a paediatric population. *Clin. Exp. Optom.* 2017; 100(1):101–102
30. Reiner A, Fitzgerald MEC, Del Mar N, Li C . Neural control of choroidal blood flow. *Prog. Retin. Eye Res.* 2018; 64:96–130
31. Schrodل F, Tines R, Brehmer A, Neuhuber WL . Intrinsic choroidal neurons in the duck eye receive sympathetic input: Anatomical evidence for adrenergic modulation of nitrergic functions in the choroid. *Cell Tissue Res.* 2001; 304(2):175–184.
32. Riva CE, Titze P, Hero M, Movaffaghy A, Petrig BL. Choroidal blood flow during isometric exercises. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38(11):2338– 2343
33. Yang SS, Fu AD, McDonald HR, Johnson RN, Ai E, Jumper M. Massive spontaneous choroidal hemorrhage. *Retina.* 2003; 23(2):139–144.
34. Karahan E, Zengin MO, Aydin R, Ozturk T, Kaya M, Kocak N, Kaynak S. Correlation of choroidal thickness with serum cortisol level. *Clin Exp Optom.* 2015; 98(4):362–365.
35. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150(3):325-329.
36. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, Walsh AC, Durbin MK, Keane PA, - Sanchez PJ, et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(9):7019–7026.
37. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: A three-dimensional analysis. *Ophthalmology.* 2012; 119(12):2572–2578.
38. Park SY, Kim SM, Song YM, Sung J, Ham . Retinal thickness and volume measured with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156(3):557-566.
39. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal thickness in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54:3586–3593.
40. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(13):9555–9560.

41. Wei W Bin, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal choroidal thickness: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):175–180.
42. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008 Mar;86(2):126-45.
43. Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2014;232(2):65-76.
44. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman, N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 48:82-118.
45. von Graefe A: Über zentrale rezidivierende Retinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1866;12:211-215.
46. Horniker E: Über eine Form von zentraler Retinitis auf angioneurotischer Grundlage (Retinitis centralis angioneurotica). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1929;123:286-360.
47. Horniker E: Su di una forma retinite centrale di origine vasoneurotica (retinite central capillaro spastica). *Ann Ottol* 1927;55:578-600.
48. Gifford SR, Marquardt G: Central angiospastic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1939;21:211-228.
49. Maumenee AE: Macular diseases: clinical manifestations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965;69:605-613.
50. Gass JD: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967;63(suppl):1-139.
51. Meyerle CB, Spaide RF: Central serous chorioretinopathy; in Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA (eds): *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia, Saunders, 2008, vol 3, pp 1871-1880.
52. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1992 Jul-Sep;2(3):103-14.
53. Wang MS, Sander B, Larsen M. Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002;133(6):787–793.
54. 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;128:63-68.
55. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL: Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984;68:815-820.

56. Jamil AZ, Mirza KA, Qazi ZU, Iqbal W, Khaliq J, Fawad-ur R, Ahmed A: Features of central serous chorioretinopathy presenting at a tertiary care hospital in Lahore. *J Pak Med Assoc* 2013;63:478-482.
57. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The Incidence of Central Serous Chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980- 2002. *Ophthalmology*. 2008;115(1), 169–173.
58. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. Pachychoroid: an inherited condition? *Retina*. 2015;35(1):10-16.
59. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. 2004;111(2):244-249.
60. Spaide RF: Central serous chorioretinopathy; in Krieglstein GK, Weinreb RN (eds): *Medical Retina*. Heidelberg, Springer, 2005, pp 77-95.
61. Gackle HC, Lang GE, Freissler KA, Lang GK. Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. *Ophthalmology*. 1998;95(8):529-533.
62. Hussain D, Gass JD. Idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 1998; 46(3): 131-7.
63. Perkins SL, Ekim JE, Pollack S, Merrill PT. Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology* 2002;109(2):262-266.
64. Kim YC, Kim SD, Kim KS: A case of idiopathic central serous chorioretinopathy in a 12-year-old male treated with bevacizumab. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:391-393.
65. Alwassia AA, Adhi M, Duker JS: Bilateral simultaneous central serous chorioretinopathy in a teenage girl with systemic arterial hypertension. *Int Ophthalmol* 2013;33:79-82.
66. How AC, Koh AHC. Angiographic characteristics of acute central serous chorioretinopathy in an Asian population. *Ann Acad Med Singap* 2006;35(2):77-79.
67. Chan WM, Lai TY, Tano Y, Liu DT, Li KK, Lam DS: Photodynamic therapy in macular diseases of Asian populations: when East meets West. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:161-169.
68. Yannuzzi LA: Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987;7:111-131.
69. Katsimpris JM, Pournaras CJ, Sehgelmeble CW, Petropoulos IK: Severe bilateral central serous chorioretinopathy in a black patient: 16 years follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:460-463.
70. Desai UR, Alhalel AA, Campen TJ, Schiffman RM, Edwards PA, Jacobsen GR: Central serous chorioretinopathy in African Americans. *J Natl Med Assoc* 2003;95:553-559.

71. de Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, Bakker B, Mohr K, Fauser S, et al. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122(3):562-572.
72. Mohabati D, Schellevis RL, van Dijk EHC, Altay L, Fauser S, Hoyng CB, et al. Genetic Risk Factors in Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2018 Oct 8.
73. van Dijk EHC, Schellevis RL, van Bergen M, Breukink MB, Altay L, Scholz P, et al. Association of a Haplotype in the NR3C2 Gene, Encoding the Mineralocorticoid Receptor, With Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(5):446-451.
74. 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):859-867.
75. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012;32 (Suppl 1): 709.
76. Friedman M, Thoresen CE, Gill JJ, Ulmer D, Powell LH, Price VA, Brown B, Thompson L, Rabin DD, Breall WS, et al: Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: summary results of the recurrent coronary prevention project. *Am Heart J* 1986;112:653-665.
77. Eom Y, Oh J, Kim SW, Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(4):260- 264.
78. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrao S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002;109(10):1834-837.
79. Sunness JS, Haller JA, Fine SL. Central serous chorioretinopathy and pregnancy. *Arch Ophthalmol* 1993;111(3):360-364.
80. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2016;36(1):9-19.
81. Tsai DC, Huang CC, Chen SJ, Chou P, Chung CM, Chan WL, et al. Central serous chorioretinopathy and risk of ischaemic stroke: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol* 2012;96(12):1484-1488.
82. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ: Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002;47:431-448.
83. 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;23:313-316.

84. Thoelen AM, Bernasconi PP, Schmid C, Messmer EP: Central serous chorioretinopathy associated with a carcinoma of the adrenal cortex. *Retina* 2000;20:98-99.
85. Loo JL, Lee SY, Ang CL: Can long-term corticosteroids lead to blindness? A case series of central serous chorioretinopathy induced by corticosteroids. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:496-499.
86. Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, Chrousos GP, Kaiser-Kupfer MI: Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1229-1233.
87. Garg SP, Dada T, Talwar D, Biswas NR: Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:962-964.
88. Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(2):201-214.
89. Barnes PJ: Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J* 2006;27:413-426.
90. Sakaue M, Hoffman BB: Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991;88:385-389.
91. Oikarinen AI, Uitto J, Oikarinen J: Glucocorticoid action on connective tissue: from molecular mechanisms to clinical practice. *Med Biol* 1986;64:221-230.
92. Han JM, Hwang J-M, Kim JS, Park KH, Woo SJ. Changes in choroidal thickness after systemic administration of high-dose corticosteroids: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):440-445.
93. Imasawa M, Ohshiro T, Gotoh T, Imai M, Iijima H: Central serous chorioretinopathy following vitrectomy with intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:132-133.
94. Bauman CR, Martidis A, Truong SN: Central serous chorioretinopathy associated with periocular corticosteroid injection treatment for HLA-B27-associated iritis. *Arch Ophthalmol* 2004;122:926-928.
95. Aliferis K, Petropoulos IK, Farpour B, Matter MA, Safran AB. Should central serous chorioretinopathy be added to the list of ocular side effects of phosphodiesterase 5 inhibitors? *Ophthalmologica*. 2012;227(2):85-89.
96. Manayath GJ, Ranjan R, Shah VS, Karandikar SS, Saravanan VR, Narendran V. Central serous chorioretinopathy: Current update on pathophysiology and multimodal imaging. *Oman J Ophthalmol*. 2018;11(2).
97. Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121(1):26-34.

98. Giovanni A, Scassellati-Sforzolini B, D'altobrando E, Mariotti C, Rutili C, Titarelli R. Choroidal findings in the course of idiopathic serous pigment epithelium detachment detected by indocyanine green video angiography. *Retina* 1997;17(4):286-296.
99. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy. A new working hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224(4):321-324.
100. Okushiba U, Takeda M: Study of choroidal vascular lesions in central serous chorioretinopathy using indocyanine green angiography (in Japanese). *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101:74-82.
101. Prunte C, Flammer J: Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:26-34.
102. Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL at all: Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203-213.
103. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D: Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1057-1062.
104. Hayashi K, Hasegawa Y, Tokoro T: Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* 1986;9:37-41.
105. Scheider A, Nasemann JE, Lund OE: Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1993;115:50-56.
106. Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR, Sorenson JA, Orlock DA: Indocyanine-green angiography. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:25-32.
107. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)* 2019; 33(1):18-33.
108. Gupta V, Gupta P, Dogra MR, Gupta A: Spontaneous closure of retinal pigment epithelium microrip in the natural course of central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2010;24:595-599.
109. Goldstein BG, Pavan PR: 'Blow-outs' in the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1987;71:676-681.
110. Piccolino FC, Borgia L: Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14:231-242.

111. Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E, Zingirian M: Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 1995;9:324-332.
112. Ersoz MG, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Karacorlu M. Patient characteristics and risk factors for central serous chorioretinopathy: an analysis of 811 patients. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(6):725-729.
113. Liu DT, Fok AT, Lam DSC. An Update on the Diagnosis and Management of Central Serous Chorioretinopathy. *Asia-Pacific J Ophthalmol*.2012;1(5):296-302.
114. Prakash G, Chauhan N, Jain S, Satsangi SK. Central Serous Chorioretinopathy: A Review of the Literature. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2013;2(2):104-110.
115. Fok AC, Chan PP, Lam DS, Lai TY: Risk factors for recurrence of serous macular detachment in untreated patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Res* 2011;46:160-163.
116. Kanski J, Bowling B: *Clinical Ophthalmology: A Systemic Approach*. London, Elsevier, 2011.
117. Ficker L, Vafidis G, While A, Leaver P: Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988;72:829-834.
118. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):87-99.
119. Baran NV, Gurlu, VP, Esgin H. Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol* 2005;33(4):369-372.
120. Gueudry J, Genevois O, Adam PA, Muraine M, Brasseur G: Retinal pigment epithelium tear following central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2009;87:691-693.
121. Ishida Y, Kato T, Minamoto A, Yokoyama T, Jian K, Mishima HK: Retinal pigment epithelial tear in a patient with central serous chorioretinopathy treated with corticosteroids. *Retina* 2004;24:633-636.
122. Loo H, Scott IU, Flynn HW, Gass JDM, 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.
123. Wang M, Sander B, la Cour M, Larsen M. Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(6):691-696.

124. 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):2070-2079.
125. Quin G, Liew G, Ho I-V, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41(2):187-200.
126. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, Swanson EA, et al: Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;120:65-74.
127. Lee CS, Woo SJ, Kim Y-K, et al. Clinical and spectral-domain optical coherence tomography findings in patients with focal choroidal excavation. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1029-1035.
128. Ellabban AA, Tsujikawa A, Ooto S, et al. Focal choroidal excavation in eyes with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):673-683.
129. Chung H, Byeon SH, Freund KB. Focal choroidal excavation and its association with pachychoroid spectrum disorders: A Review of the Literature and Multimodal Imaging Findings. *Retina*. 2017;37(2):199-221.
130. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009;29(10):1469-1473.
131. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(8):1603-1608.
132. Goktas A. Correlation of subretinal fluid volume with choroidal thickness and macular volume in acute central serous chorioretinopathy. *Eye*. 2014;28(12):1431-1436.
133. Ojima Y, Hangai M, Sasahara M, Gotoh N, Inoue R, Yasuno Y et al: Three-dimensional imaging of the foveal photoreceptor layer in central serous chorioretinopathy using high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:2197-2207.
134. Kim YT, Kang SW, Bai KH. Choroidal thickness in both eyes of patients with unilaterally active central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond.)* 2011;25(12):1635-1640.
135. Ojima Y, Hangai M, Sasahara M, Gotoh N, Inoue R, Yasuno Y, et al. Three-dimensional imaging of the foveal photoreceptor layer in central serous chorioretinopathy using high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(12):2197-2207.

136. Piccolino FC, delaLongrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol* 2005;139(1):87-99.
137. Matsumoto H, Kishi S, Otani T, Sato T: Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008;145:162-168.
138. Kim SW, Oh J, Huh K: Correlations among various functional and morphological tests in resolved central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:350-355.
139. Framme C, Walter A, Gabler B, Roeder J, Sachs HG, Gabel VP. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(2):161-167.
140. Teke M.Y, Elgin U, Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Şen E, Ozdal P, F.Ozturk. Comparison of autofluorescence and optical coherence tomography findings in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Int. J. Ophthalmol* 2014;7(2):350-354.
141. Ayata A, Tatlipinar S, Kar T, Unal M, Ersanli D, Bilge AH. Near-infrared and short-wavelength autofluorescence imaging in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):79-82.
142. Maruko I, Iida T, Ojima A, Sekiryu T. Subretinal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(4):759-765.
143. Almeida A, Kaliki S, Shields CL: Autofluorescence of intraocular tumours. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:222-232.
144. Hopkins J, Walsh A, Chakravarthy U: Fundus autofluorescence in age-related macular degeneration: an epiphenomenon? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2269-2271.
145. Göbel AP, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Holz FG: Imaging geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011;226:182-190.
146. Feeney L: Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium: fluorescence, enzyme cytochemical, and ultrastructural studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:583-600.
147. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ: In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:718-729.
148. Eandi CM, Ober M, Iranmanesh R, Peiretti E, Yannuzzi LA: Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence. *Retina* 2005;25:989-993.
149. Spaide RF, Klancnik JM Jr: Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2005;112:825-833.

150. von Ruckmann A, Fitzke FW, Fan J, Halfyard A, Bird AC: Abnormalities of fundus autofluorescence in central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002;133:780-786.
151. Spitznas M, Huke J. Number, shape, and topography of leakage points in acute type I central serous retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987; 225(6), 437–440.
152. Turchetti R, de Moraes HVJ, Maia HS. [Number, shape, and topography of leakage points in patients with central serous chorioretinopathy]. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(3):317-320.
153. Bujarborua D, Nagpal PN, Deka M. Smokestack leak in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(3):339-351.
154. Shahin MM: Angiographic characteristics of central serous chorioretinopathy in an Egyptian population. *Int J Ophthalmol* 2013;6:342-345.
155. Yannuzzi L.A. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2011;151(5):745-751.
156. Iida T, Kishi S, Hagimura N, Shimizu K. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina* 1999;19(6):508-512.
157. Stanga PE, Lim JJ, Hamilton P: Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation - an evidence-based update. *Ophthalmology* 2003;110:15-21, quiz 22-23.
158. Shiraki K, Moriwaki M, Matsumoto M, Yanagihara N, Yasunari T, Miki T: Long-term follow-up of severe central serous chorioretinopathy using indocyanine green angiography. *Int Ophthalmol* 1997;21:245-253.
159. Golebiewska J, Godowska JB, Wielgos JM, Turczynska M, Kecik D, Hautz W. Correlation between choroidal neovascularization shown by OCT Angiography and choroidal thickness in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 2017; 2017:3048013.
160. Cakir B, Reich M, Lang S, et al. OCT Angiography of the Choriocapillaris in Central Serous Chorioretinopathy: A Quantitative Subgroup Analysis. *Ophthalmol Ther*. January 2019.
161. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.
162. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010;18(19):20029-20048
163. Sahoo NK, Singh SR, Rajendran A, Shukla D, Chhablani J. Masqueraders

- of central serous chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(1):30-44
164. Sasahara M, Tsujikawa A, Musashi K, Gotoh N, Otani A, Mandai M, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(4):601-607.
165. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011;118(5):840-845.
166. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):387-429.
167. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2013;33(8):1659-72.
168. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gomez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid diseases of the macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014;3(4):111-115.
169. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina* 2016;36(3):499-516.
170. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. Pachychoroid pigment epitheliopathy in fellow eyes of patients with unilateral central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(4):473-478.
171. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. Outer nuclear layer thinning in pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2018;38(5):957-961.
172. Ersoz MG, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Karacorlu M. Indocyanine green angiography of pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2018;38(9):1668-1674.
173. Karacorlu M, Ersoz MG, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. Longterm follow-up of pachychoroid pigment epitheliopathy and lesion characteristics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(12):2319-2326.
174. Pang C, Freund K. Pachychoroid Neovascularopathy. *Retina* 2015;35(1):1-9.
175. Vuong VS, Moisseiev E, Cunefare D, Farsiu S, Moshiri A, Yiu G. Repeatability of choroidal thickness measurements on Enhanced depth imaging optical coherence tomography using different posterior boundaries. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:104-112.
176. Chung YR, Kim JW, Kim SW, Lee K. Choroidal thickness in patients with central serous chorioretinopathy: assessment of haller and sattler layers. *Retina*. 2016;36(9):1652-1657.

177. Balaratnasingam C, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Inoue M, Freund KB. Polypoidal choroidal vasculopathy: a distinct disease or manifestation of many? *Retina*. 2016;36(1):1-8.
178. Lee WK, Baek J, Dansingani KK, Lee JH, Freund KB. Choroidal morphology in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy and normal or subnormal subfoveal choroidal thickness. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2016;36:S73-S82.
179. Lee H, Bae K, Kang SW, Woo SJ, Ryoo NK, Kim SJ, ve ark. Morphologic Characteristics of Choroid in the Major Choroidal Thickening Diseases, Studied by Optical Coherence Tomography. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147139.
180. Agrawal R, Chhablani J, Tan KA, Shah S, Sarvaiya C, Banker A. Choroidal vascularity index in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2016;36(9):1646-1651.
181. Hirahara S, Yasukawa T, Kominami A, Nozaki M, Ogura Y. Densitometry of Choroidal Vessels in Eyes With and Without Central Serous Chorioretinopathy by Wide-Field Indocyanine Green Angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:103-111.
182. Yang L, Jonas JB, Wei W. Choroidal vessel diameter in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):e358-362.
183. Kuroda Y, Ooto S, Yamashiro K, Oishi A, Nakanishi H, Tamura H, ve ark. Increased Choroidal Vascularity in Central Serous Chorioretinopathy Quantified Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:199-207.
184. Sakurada Y, Leong BCS, Parikh R, Fragiotta S, Freund KB. Association between choroidal caverns and choroidal vascular hyperpermeability in eyes with pachychoroid diseases. *Retina*. 2018;38(10):1977-1983.
185. Ober MD, Eandi CM, Jampol LM, Fine HF, Yannuzzi LA. Focal retinal pigment epithelium breaks in central serous chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep*. 2007;1(4):271-3.
186. Roberts P, Baumann B, Lammer J, Gerendas B, Kroisamer J, Buhl W, ve ark. Retinal pigment epithelial features in central serous chorioretinopathy identified by polarization-sensitive optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):1595-1603.
187. Gal-Or O, Dansingani KK, Sebrow D, Dolz-Marco R, Freund KB. Inner choroidal flow signal attenuation in pachychoroid disease: optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018;38(10):1984-1992.
188. Rochepeau C, Kodjikian L, Garcia MA, Coulon C, Burillon C, Denis P, ve ark. Optical coherence tomography angiography quantitative assessment of choriocapillaris blood flow in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2018;194:26-34.

189. Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, Yannuzzi LA, Freund KB. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(2):189-200.
189. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(6):501-515.
183. Goldhardt R, Rosen BS. Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Curr Ophthalmol Rep*. 2019;7(1):66-72.
184. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Klufas MA, Sarraf D, Freund KB. Optical coherence tomography angiography of shallow irregular pigment epithelial detachments in pachychoroid spectrum disease. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1243-1254.
185. Baek J, Lee JH, Chung BJ, Lee K, Lee WK. Choroidal morphology under pachydrusen. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(4):498-504.
186. Spaide RF. Disease expression in nonexudative age-related macular degeneration varies with choroidal thickness. *Retina*. 2018;38(4):708-716
187. Matsumoto H, Mukai R, Morimoto M, Tokui S, Kishi S, Akiyama H. Clinical characteristics of pachydrusen in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(6):1127-1132.
188. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1829-1837.
189. Peiretti E, Ferrara DC, Caminiti G, Mura M, Hughes J. Choroidal neovascularization in caucasian patients with longstanding central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2015;35(7):1360-1367.
190. Toyama T, Ohtomo K, Noda Y, Ueta T. Polypoidal choroidal vasculopathy and history of central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2014;28(8):992-997
191. Bicer O, Batıoğlu F, Demirel S, Ozmert E. Multimodal Imaging in Pachychoroid Neovascularopathy: A Case Report. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(5):262-266.
192. Demirel S, Yanık O, Nalcı H, Batıoğlu F, Ozmert 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.
193. Carnevali A, Capuano V, Sacconi R, Querques L, Marchese A, Rabiola A, et al. OCT angiography of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization in pachychoroid neovascularopathy. *Ophthalmol Retina* 2017;1:328–332.

194. Chhablani J, Kozak I, Pichi F, Chenworth M, Berrocal MH, Bedi R, Singh RP, ve ark. Outcomes of treatment of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy with intravitreal antiangiogenic agents. *Retina*. 2015;35(12):2489-2497.
195. Hage R, Mrejen S, Krivosic V, Quentel G, Tadayoni R, Gaudric A. Flat irregular retinal pigment epithelium detachments in chronic central serous chorioretinopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):890-903
196. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35(1):1-9.
197. Inoue M, Balaratnasingam C, Freund KB. Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. *Retina*. 2015;35(11):2265-2274.
198. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*. 1990;10(1):1-8.
199. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 1995;15(2):100-110.
200. Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, Haruyama M, Tanaka K. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(6):e474-481.
201. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Benjelloun F, Zerbib J, Dirani A, ve ark. Toward a specific classification of polypoidal choroidal vasculopathy: idiopathic disease or subtype of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5):3187-3195.
202. Phasukkijwatana N, Freund KB, Dolz-Marco R, Al-Sheikh M, Keane PA, Egan CA, ve ark. Peripapillary pachychoroid syndrome. *Retina*. 2018;38(9):1652-1667.
203. Cebeci Z, Bayraktar Ş, Oray M, Kır N. Focal choroidal excavation. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46(6):296-298.
204. Wakabayashi Y, Nishimura A, Higashide T, Ijiri S, Sugiyama K. Unilateral choroidal excavation in the macula detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(3):e87-91.
204. Margolis R, Mukkamala SK, Jampol LM, Spaide RF, Ober MD, Sorenson JA, ve ark. The expanded spectrum of focal choroidal excavation. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(10):1320-1325.
205. Shinojima A, Kawamura A, Mori R, Yuzawa M. Morphologic features of focal choroidal excavation on spectral domain optical coherence tomography with simultaneous angiography. *Retina*. 2014;34(7):1407- 1414.

206. Salehi M, Wenick AS, Law HA, Evans JR, Gehlbach P. Interventions for central serous chorioretinopathy: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 22; (12):CD011841.
207. Gonzalez C: Serous retinal detachment: value of acetazolamide (in French). *J Fr Ophtalmol* 1992;15:529-536.
208. Pikkell J, Beiran I, Ophir A, Miller B: Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1723-1725.
209. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Offret O, Berhan. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study Spironolactone For Nonresolving Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* 2013; 33(10): 2096-102.
210. Herold TR, Prause K, Wolf A, Mayer W.J, Ulbig M.W. Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy a case series. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2014;252(12):1985-1991.
211. Lee JH, Lee SC, Kim H, Lee CS. Comparison of short-term efficacy between oral spironolactone treatment and photodynamic therapy for the treatment of nonresolving central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2019; 39(1): 127-133.
212. Lotery A, Sivaprasad S, O'Connell A, Harris RA, Culliford L, Ellis L at al; VICI trial investigators. Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):294-303. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32981-2. PMID: 31982075.
213. Saatci A. Santral Seroz Koryoretinopatide Anti-VEGF'lerin Kullanımı. *Türkiye Klin J Ophtalmol*. 2013; 6:67-70.
214. Lim JW, Kim MU, Shin MC. Aqueous Humor and Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 in Patients with Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* 2010;30(9):1465-1471.
215. Shin MC, Lim JW. Concentration of Cytokines in the Aqueous Humor of Patients with Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* 2011;31(9):1937-1943.
216. Ji S, Wei Y, Tang S. Clinical efficacy of anti-VEGF medications for central serous chorioretinopathy: meta analysis. *Int J Clin Pharm* 2017;39(3):514-521.
217. Chung YR, Seo EJ, Lew HM, Lee KH. Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta analysis and review. *Eye* 2013;27(12):1339-1346.

218. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM: Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:752-763.
219. Leaver P, Williams C: Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1979;63:674-677.
220. Robertson DM, Ilstrup D: Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1983;95:457-466.
221. Yap EY, Robertson DM: The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:689-692.
222. Peter L, Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1979; 63(10), 674–677
223. Burumcek E, Mudun A, Karacorlu S, Arslan MO. Laser photocoagulation for persistent central serous retinopathy: results of long-term follow-up. *Ophthalmology.* 1997;104(4):616-622.
224. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2003;23(2):235-237.
225. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK: Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1453-1458.
226. Karakus SH, Basarir B, Pinarci EY, Kirandi EU, Demirok A: Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes. *Eye (Lond)* 2013;27:612-620.
227. Ober MD, Yannuzzi LA, Do DV, Spaide RF, Bressler NM, Jampol LM, et al. Photodynamic therapy for focal retinal pigment epithelial leaks secondary to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2005;112(12):2088- 2094.
228. Chan W-M, Lai TYY, Lai RYK, Liu DTL, Lam DSC. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology.* 2008;115(10):1756-1765.
229. Zhao M, Zhang F, Chen Y, Dai H, Qu J, Dong C, et al. A 50% vs 30% dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(3):333-340.
230. Koytak A, Erol K, Coskun E, Asik N, Öztürk H, Özertürk Y: Fluorescein angiography-guided photodynamic therapy with half-dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010;30:1698-1703.

231. Senturk F, Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA, Uysal O. Microperimetric changes after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2): 303-309.
232. Shin JY, Woo SJ, Yu HG, Park KH: Comparison of efficacy and safety between half-fluence and full-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:119-126.
233. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149(2):307-315.
234. Nicolo M, Eandi CM, Alovise C, Grignolo FM, Traverso CE, Musetti D, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;157(5):1033-7.
235. Peng SY, Lai CC, Wang NK, Wu WC, Hwang YS, Chen KJ, et al. Real-World Experience with Half-time Versus Half-dose Photodynamic Therapy in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(6):466-472.
236. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Liu DT, Lam DS: Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:869-874.
237. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS: Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina* 2008;28:85-93.
238. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Furuta M, Sekiryu T: One-year choroidal thickness results after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:1921-1927.
239. Chung CY, Chan YY, Li KKW. Angiographic and Tomographic Prognostic Factors of Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated with Half-Dose Photodynamic Therapy. *Ophthalmologica.* 2018;240(1):37-44.
- 240- Ober MD, Hariprasad SM. Retinal lasers: past, present, and future. *Retina Physician.* 2009;6(1):36-39
- 241- Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach* (6th ed.), Butterworth-Heinemann, Oxford, United Kingdom (2007), pp. 566–584.
- 242- Balles MW, Puliafito CA, D’Amico DJ, Jacobson JJ, Birngruber R. Semiconductor diode laser photocoagulation in retinal vascular disease. *Ophthalmology.* 1990; 97(11): 1553-61.

- 243- Sramek CK, Leung LS, Paulus YM, Palanker DV. Therapeutic window of retinal photocoagulation with green (532-nm) and yellow (577-nm) lasers. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012; 43(4): 341-7.
- 244- Kerimoğlu H. Diyabetik Retinopatide Tedavi; Lazer Tedavisi. *Ret-Vit Özel Sayı* 2014; 22: 69-73.
- 245- Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103(2):1796–1806.
- 246- Lavinsky D, Wang J, Huie P, Dalal R, Lee SJ, Lee DY, Palanker D. Nondamaging Retinal Laser Therapy: Rationale and Applications to the Macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(6): 2488-500.
- 247- Fauser S, Chong W. Basic Principles of MicroPulse Lasers. *Retina Today*. 2015; 10 (8): 1-2.
- 248- Wood EH, Karth PA, Sanislo SR, Moshfeghi DM, Palanker DV. Nondamaging Retinal Laser Therapy for Treatment of Central Serous Chorioretinopathy: What is the Evidence? *Retina*. 2017; 37(6): 1021-1033.
- 249- Agrawal KK, Gentile RC. Evolution of Retinal Laser Photocoagulation: Pattern, Navigated, and Micropulse. *Retinal Physician*. 2015; 12 (3): 22-27.
- 250- Stanga P. Subthreshold Retinal Treatment with Yellow 577-nm PASCAL Laser. *Retina Today*. 2013; 2013 January/February: 77-80.
- 251- Wang J, Quan Y, Dalal R, Palanker D. Comparison of Continuous-Wave and Micropulse Modulation in Retinal Laser Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(11): 4722-4732.
- 252- Luo CK. Micropulse Laser Therapy: Not The Emperor's New Clothes. *Retina Today*. 2015; 10(7): 85-87
253. Lanzetta P, Dorin G, Piracchio A, et al. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(1):8-11.
254. Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(1):133-139.
255. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(10):1341-1344.
256. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol*. 2003;18(3):147-153.
257. Moorman CM, Hamilton AM. Clinical applications of the micropulse diode laser. *Eye*. 1999;13(2):145-150.

258. Bandello F, Lanzetta P, Furlan F, et al. Non visible subthreshold micropulse diode laser treatment of idiopathic central serous chorioretinopathy. A pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(5):E-abstract 4858
259. Ricci F, Missiroli F, Cerulli L. Indocyanine green dye-enhanced micropulsed diode laser: a novel approach to subthreshold RPE treatment in a case of central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14(1):74-82.
260. Scholz P, Altay L, Fauser S. Comparison of subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment and half-dose photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond).* 2016 Oct;30(10):1371-1377
261. Chhablani J, Kalra G, Alkwatli L, Fassbender B, Amoroso F, Chandra K at al. Safety of various parameter sets with navigated microsecond pulsing laser in central serous chorioretinopathy. *Int J Retina Vitreous.* 2021 Oct 16;7(1):62.
262. Schworm B, Siedlecki J, Keidel LF, Herold TR, Luft N, Priglinger SG. Subthreshold laser therapy with a standardized macular treatment pattern in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Nov;259(11):3271-3281.
263. Zheng F, He J, Su Z, Liu Y, Xu Y, Liu L at al. OCT biomarkers related to subthreshold micropulse laser treatment effect in central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2022 Jun 7;22(1):252.
264. Lavinsky D, Sramek C, Wang J, Huie P, Dalal R, Mandel Y, Palanker D. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina.* 2014 Jan;34(1):87-97.
265. van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JMM, Keunen JEE at al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology.* 2018 Oct;125(10):1547-1555.
266. Orduña-Azcona J, Pérez-Fernández E, Modamio L, De Manuel-Triantafilo S, Rodríguez-Hernández CF, Gili P. One-year follow-up of choroidal and macular thickness in acute non-treated central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Optom.* 2022 Feb 14:1-9. doi: 10.1080/08164622.2021.2016022.
267. Mao J, Zhang C, Zhang S, Liu C, Chen N, Tao J at al. Predictors of anti-VEGF efficacy in chronic central serous chorioretinopathy based on intraocular cytokine levels and pigment epithelium detachment subtypes. *Acta Ophthalmol.* 2022 Feb 4.
268. Chen SN, Hwang JF, Tseng LF, Lin CJ. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology.* 2008 Dec;115(12):2229-34.

269. Malik KJ, Sampat KM, Mansouri A, Steiner JN, Glaser BM. Low-intensity/high-density subthreshold microPulse diode laser for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2015 Mar;35(3):532-6.
270. Scholz P, Altay L, Fauser S. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv Ther* 2017;34(7):1528-1555.
271. Ozmert E, Demirel S, Batioğlu F. Low-Fluence Photodynamic Therapy versus Subthreshold Micropulse Yellow Wavelength Laser in the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmology* 2016; 2016:3513794.
272. Baz O, Yılmaz İ, Alagoz C, Yazıcı AT, Ozkaya A, Taşkapılı M. Kronik Santral Seroz Koryoretinopati Tedavisinde Eşik Altı Micropulse Sarı Lazerin (577 nm) Kısa Donem Etkinliği. *Ret Vit* 2017; 26(2): 133-137.
273. Koss MJ, Beger I, Koch FH. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye (London)* 2012;26(2):307-14.
274. Lim JW, Kim MU, Shin M-C. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010;30:1465–71.
275. Kim H-S, Lee JH. The short-term effect of intravitreal bevacizumab for treatment of central serous chorioretinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:860–4.
276. Lim JW, Ryu SJ, Shin M-C. The effect of intravitreal bevacizumab in patients with acute central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:155–8.
277. Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelial detachments in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2021 Feb; 105(2): 233–238.
278. Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelial detachments in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2021 Feb;105(2):233-238. Epub 2020 Apr 7
279. Choroidal features in flat irregular pigment epithelial detachment associated with Chronic central serous chorioretinopathy: Avascular versus vascularized. *Plosone* 2021