

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ
HASTALARINDA İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB
TEDAVİSİNİN SANTRAL KOROİD KALINLIĞINA
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İHSAN ONUR ARMAY

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İHSAN GÖKHAN GÜRELİK

ANKARA
ŞUBAT 2015

KISALTMALAR :

EDI : Enhanced Depth Imaging

EİDGK : En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

FDT : Fotodinamik Tedavi

FFA : Fundus Floresein Anjiografisi

ICGA : İndosiyanin Yeşili Anjiografisi

IS/OS : iç segment / dış segment hattı

KNV : Koroidal Neovaskülarizasyon

logMAR : logarithm of minimum angle of resolution

OKT : Optik Koherens Tomografi

PED : Pigment Epitel Dekolmanı

RPE : Retina Pigment Epiteli

SSKR : Santral Seröz Koryoretinopati

VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör

İÇİNDEKİLER :

Kabul ve Onay

Kısaltmalar

İçindekiler

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Klinik.....	13
2.3. Ayırıcı Tanı.....	15
2.4. Tedavi	23
3. GEREÇ YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40
8. ÖZET.....	46
9. SUMMARY.....	48
10. EKLER.....	49
10.1. Etik Kurul Onayı.....	50
11. ÖZGEÇMİŞ.....	52

1. GİRİŞ :

Santral Seröz Koryoretinopati (SSKR) genellikle maküler bölgeyi tutan seröz nörosensoryal retinanın dekolmanıdır. Yıllık insidansı erkek popülasyonunda 10/100000 dir. Yaygın olarak 30 ila 50 yaşlar arasında ortaya çıkar, erkeklerde kadınlara göre altı kat daha sık görülür. Cerrahi olmayan retinal hastalıklar içerisinde, diyabetik makulopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal ven dal tıkanıklığından sonra, dördüncü sıklıkta görülür. Tanımlanmış risk faktörleri; psikolojik stres, A tipi kişilik, Membranoproliferatif Glomerülonefrit Tip 2 , eksojen kortikosteroid kullanımı, hiperkortizolizm, tütün ve alkol kullanımı, gastroözofageal reflü ve sağaltımında kullanılan ilaçlar, antibiyotik ve antihistaminik kullanımı, Sildenafil kullanımı, kemik iliği ve organ transplantasyonu, Sistemik Lupus Eritematozus, kontrolsüz hipertansiyon, solunum yolu enfeksiyonları, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve gebeliktir. (1)

Santral Seröz Koryoretinopati patogenezi günümüzde hala tam olarak anlaşılamamakla birlikte, hastalıkta kortikosteroidlerin etkisi tartışmalıdır. Ancak kortikosteroidlerin patogeneizde tam olarak oynadığı rol bilinmemektedir. Altta yatan mekanizmanın koroidal venöz konjesyon, koroidal vasküler hiperpermeabilite gibi birçok parçası, Floresein ve İndosiyanin Yeşili Anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri sayesinde aydınlatılmıştır. Bu çalışmalarda koroidin iç tabakalarındaki iskemi ve inflamasyonun vasküler geçirgenliği artırdığı varsayımı ileri sürülmüştür. (2)

SSKR`nin klasik semptomu unilateral metamorfopsi olmakla birlikte, hastalar bulanık görme, mikropsi, bozulmuş karanlık uyumu ve renk desaturasyonu, parlak ışık sonrası retinal toparlanma süresinin uzaması ve relatif skotom gibi şikayetlerle prezente olabilmektedir. Görme keskinliği çoğunlukla 20/15 ila 20/30 arasında değişmektedir, ve hiperopik tashihle artmaktadır.

Çoğu SSKR vakası kendini sınırlayıcı karakterde olsa da (3), ciddi ve rekürren vakalar mevcuttur. Vakaların yaklaşık 1/3`ünde ortalama 1,3 yıl içinde rekürrens gelişir. Bu hastalar için tedavi seçenekleri sınırlıdır : laser fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavi (FDT) . Laser fotokoagülasyonun kullanılma amacı, sızıntı alanını kapatmak ve subretinal sıvının absorpsiyonunu indüklemektir; ancak skotom ve koroidal neovaskülarizasyon oluşturma riski mevcuttur. Lazer fotokoagülasyon spontan rezolüsyon sürecini hızlandırmakta; ancak son görme keskinliği üzerine olumlu etkisi olmamaktadır. (4) Birçok çalışmada FDT`nin katılımcıların çoğunluğunda faydalı olduğu gösterilmiştir. (5) Ancak FDT`nin de retinal pigment epitel (RPE) atrofisi, sekonder koroidal neovaskülarizasyon ve koroidal iskemi gibi potansiyel komplikasyonları bildirilmiştir. (6)

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) anormal vasküler perfüzyon nedeniyle iskemik kalan retinal ve koroidal hücreler tarafından üretilen bir büyüme faktörüdür. VEGF vasküler permeabiliteyi ve ödemi artırmaktadır. Bevacizumab ve Ranibizumab gibi anti-VEGF ajanlar akut SSKR`deki koroidal sızıntıyı azaltmak için kullanılmıştır. Santral Seröz Korioretinopati hastalarında

Bevacizumab`ın intravitreal enjeksiyonu, görme keskinliğinde iyileşme ve nörosensoryel retina dekolmanının azalması ile ilişkili bulunmuştur. (7-8)

Bu tez çalışmasının amacı intravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun akut ve kronik SSKR`lı hastalarda görme keskinliği, subretinal sıvı kalınlığı ve santral koroid kalınlığı üzerine etkisinin gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER :

2.1.Tarihçe ve Patogenez :

SSKR`yi tarihte ilk tanımlayan kişi 1866 yılında Albrecht von Graefe olmuştur. Bu hastalığa ‘Uber centrale recidivirende retinitis’(rekürren santral retinit) ismini vermiştir. (9) Yıllarca takip ettiği vakadaki gözlemlerini yayınlamıştır. Hastalığı, tekrarlayan geçiçi santral skotomlarla giden maküler sufüzyonlar ile karakterize olarak tanımlamıştır. Fundusta maküladaki bulanıklığın ince beyaz punktat lezyonlarla birlikte olduğunu gözlemlemiştir. Tüm hastalar skotom ve mikropsiden yakınmış ve sonuçta hepsinde irregüler maküler pigmentasyon gelişmiştir. Rekürrens insidansı 10 ile 80 epizod arasında belirtilmiştir. Bu hastalığın sifilitik infeksiyona bağlı olduğunu düşünmüştür.

1892’de Asayama Japonya’dan bu hastalığı tanımlamıştır. Eski dönemdeki bu yayınların tamamındaki ortak nokta hastalığın rekürren gidişidir. 1916’da Fuchs bu hastalığı ‘Santral Rekürren Retinit’ olarak tanımlamıştır ve o da bunun sifilize bağlı olduğuna inanmıştır. 1919’da Oguchi, bu hastalığın görünür dalga boyundaki ışık ışınlarının vücuttaki fotodinamik materyallerle sensitize retina elemanlarına etkisiyle oluştuğuna dair görüş bildirmiş ve bu duruma ‘Retinitis

Centralis Photodynamica' ismini vermiştir. 1920'de Masuda bu lezyonların subretinal eksudalara bağlı olduğunu düşünmüş ve 1922'de Oguchi bu eksudaların koriokapillariste oluştuğunu ve sadece retinayı öne doğru itirmekle kalmayıp, onun içerisine penetre olduklarını da ileri sürmüştür. İnfektif etiyojiden şüphelenmiş ve kaynağın da paranazal sinüsler olabileceğini ileri sürmüştür. 1937'de Verhoeff ve Grossman seröz retinit durumunda, koroidde lokalize vasküler bir lezyondan seröz eksudasyonun olduğundan şüphelenmişlerdir.

Japonya'da Kitahara 1936'da vakaların çoğunda tüberkülin testinin pozitifliği nedeniyle , bu durumun epitelooid dev hücreler olmaksızın gelişen nonspesifik bir tüberküloz reaksiyonu olduğunu öne sürmüştür.

Verhoeff ve Grossman 1937'de bu durumun retinal damarlardan değil, koroidal damarlardan olan seröz eksudasyon sonucunda geliştiğini savunmuşlardır. Bu araştırmacılar aynı zamanda PED oluşumuna da dikkati çekmişlerdir.

Gifford ve Marquardt 1937'de tüm vakaları incelemişler ve hastalığın inflamatuvar olmayan yönüne dikkati çekmişlerdir, çoğu vakadaki dolaşım instabilitesini etiyojolojik faktör olarak ortaya koymuşlardır. 'Santral Anjiospastik Retinopati' terimini kullanmışlardır. Ancak aynı dönemdeki diğer araştırmacılar toksik etiyojiden şüphelenmişlerdir. Walsh ve Sloan bu durumu 'İdiopatik Makülanın Flat Dekolmanı' olarak tanımlamışlardır, çünkü inceledikler 2 vakada Friedenwald oftalmoskopu ile, arada optik olarak saydam bir boşluğun bulunduğunu

duplike bir ışın demeti gözlemlemişlerdir. Muhtemelen bu ikili, dekolmanı fark eden ilk gruptur, çünkü öncekiler hep sinir tabakasındaki bir ödemden bahsetmişlerdir. Bu ikilinin gözlemleri SSKR sırasında oluşan geçici hipermetropiyi de açıklamaktadır. Masuda 1916'da retinayı ittiren eksudaların hipermetropiye neden olduğunu söylemiş, Oguchi bunu desteklemekle birlikte silier kasların tutulumundan da şüphelenmiştir ancak, 1929'da Abe hasta ve sağlam kişilerde akomodasyonun benzer olduğunu ortaya koyarak bu şüpheyi ortadan kaldırmıştır. Bu dönemde hastalık Japonya'da Masuda hastalığı ya da Kitahara hastalığı olarak bilinmekteydi. Sonrasında Kitahara bu hastalığı 'Chorioretinitis Centralis Serosa' olarak tanımlamıştır.

Sonraları SSKR'da psikojenik hipotezler ön plana çıkmaya başlamıştır. Aslında bu hipotezi ilk olarak 1927'de Hornikar ortaya atmıştır. Psikiyatrik bozuklukların retinal anjiospazmı presipite ettiği ve makulada sekonder eksudatif belirtilerin ortaya çıktığı görüşündedir. Çok sayıda araştırmacı da bu fikri desteklemiştir.

1944'te Cordes, Hawai adalarında ya da ikinci dünya savaşı zamanında Pasifik Savaş alanında olan Amerikan ordu personeline SSKR'nin olağandan fazla görüldüğüne dair vaka serisini yayınlamıştır. O, bu durumu 'Foveo-maküler Retinit' olarak isimlendirmiştir. Stres, aşırı sigara tüketimi, inokulasyon, yüksek yoğunlukta güneşe maruziyet gibi çok sayıda presipite edici faktörü ortaya koymuştur. Ancak, bu durumun bir çeşit anjiospastik retinopati olduğuna inanmıştır. Emosyonel durumların sigara kullanımı ile birleştiğinde anjiospazma yol açabileceğini ileri sürmüştür.

Harrington 1948’de 100 SSKR vakasında otonom vazomotor instabiliteye dikkati çekmiştir. Hartman 1952’de SSKR’lı hastaların psikiyatrik değerlendirmesi sonrası bu hastalıkla emosyonel şok arasındaki yakın ilişkiyi göstermiştir. 1971’e kadar psikojenik hipotez rafa kaldırılmıştır. Yannuzzi 1986’da yayınladığı geniş seride, psikojenik hipotezi tekrar gündeme getirmiş ve tip A kişilik ile SSKR arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. (10) 1987’de Gelbar ve Schatz vakaların %91’inde semptomlar başlamadan önce rahatsız edici psikolojik bir olayın yaşandığını göstermişlerdir. (11) 1949-1964 arası, psikojenik teori ile birlikte simultane olarak infektif ve noninfektif etiyolojiler ortaya konmuştur. Rosen 1949’da çiçek aşısı sonrası SSKR tanımlamıştır. Bu dönemde toksik faktörler de suçlanmıştır.

Klein 1953’te hastaları 3 grupta toplamıştır : Santral anjiospastik retinopati, Santral anjiospastik koryoretinopati, Santral anjionörotik koroidopati. İkincide, sensöriyel retina dekolmanı öncesinde retina pigment epitel dekolmanının gelişebileceğini gözlemlemiştir.

Maumenee, inflamatuvar olmayan etiyolojinin önderi olarak bilinir, FFA (Fundus Floresein Anjiografi) geliştirilmeden önce seröz sıvının kaynağının koryokapillaris olduğunu öne sürmüştür.

Klein 1961’de histopatolojik kanıtlara dayanarak venöz basınçtaki artışın ve vorteks venlerdeki stazın eosinofili ile assosiye olarak bir neden olabileceğini öne sürmüştür.

Çoğu araştırmacı infeksiyöz etiolojiden bahsetse de özel bir ajan hastalarda izole edilememiştir. Ancak 1964'te Sie-Boen-Lian, Masuda-Kitahara hastalığı olan 12 vakada bir çeşit virüs üretmiş ve bunları tavşanlara inoküle ettiğinde onlarda da benzer hastalığı oluşturmuştur.

1960'lı yıllarda FFA'nın geliştirilmesinden sonra hastalık daha anlaşılır hale gelmiştir. 1965'te Maumenee FFA'da RPE düzeyindeki sızıntıyı ilk gösteren kişi olmuştur. Bu durum SSKR'nin etiopatogenezinde bir dönüm noktası olmuştur.

1967'de Gass bu duruma 'İdiyopatik santral seröz koryoretinopati' ismini vermiştir. (12) Koryokapillariste, etiolojisi bilinmeyen kapiller permeabilite artışının olduğu bir ya da daha fazla alanın varlığının, RPE'nin veya retinanın altında seröz eksudasyonun muhtemel nedeni olabileceğini gözlemlemiştir. Stres dönemlerinde hastalığın sağlıklı genç erişkinlerdeki göreceli benign gidişi, geçici nöroepitelyal dekolmanın, koryokapillariste ve Bruch membranında vazomotor stres sırasında minor konjenital yapısal defektlerin bir ya da daha fazla fokal yerinde az ya da çok fizyolojik dekompanzasyondan kaynaklanma olasılığını ortaya koyar. Gass SSKR'da PED'lerin varlığına dikkati çekmiştir. Aynı zamanda SSKR ve Juvenil diskiform dejenerasyonun ayrı antiteler olduklarını göstermiştir.

Gass'ın gözlemlerine karşı olarak Wessing sızıntı öncesinde daima PED görülmeyebileceğini öne sürmüştür. Ona göre RPE'den direkt penetrasyon kuraldır.

Piccolino'nun SSKR hipotezi, 1981'de SSKR'nın gelişimiyle ilgili öne sürülmüştür. Normalde retina Bruch membranına apoze pozisyonundadır. Bunu sağlayan faktörler; retinadaki hidrostatik basınç (intraoküler basınç bunun bir parçasıdır), koroidde retinaya göre yüksek olan osmotik basınç (sıvıyı subretinal aralıktan çeker), RPE'nin metabolik pompa görevi (subretinal aralıktan koroide aktif sıvı transportunu sağlar) olarak tanımlanmıştır. (13)

Piccolino hipotezini şöyle özetler: Pigment epitelindeki hücreler arası bağlantıyı içeren bir lezyon, idiyopatik olabilir; ancak genellikle pigment epiteline veya koroidal perfüzyon defektine bağlıdır. Eğer retinal adezyon kuvvetleri (yeterli yükseklikte intraoküler basınç, lezyon civarında RPE'nin normal metabolik aktivitesi) koryokapillariadaki hidrostatik basınca karşı dayanabilirlerse dekolman gelişmez. Retinal adezyon kuvveti koryokapillariadaki hidrostatik basıncı dengeleyemezse (düşük intraoküler basınç, RPE'nin azalmış metabolik aktivitesi) hızlı nöroepitelyal seröz dekolman gelişir.

Spitzna'nın SSKR hipotezine göre henüz belirlenememiş hasar verici bir süreç ile (immünolojik, enfeksiyöz, dolaşımsal, nöronal, vb.) küçük bir grup ya da tek bir pigment epitelium hücresi koryoretinal yönde yani fotoreseptörleri çevreleyen aralığa büyük miktarda iyon sekresyonunu başlatmaktadır. Bununla beraber koroidal sıvıda aynı aralığa çekilir. Başlangıçta sıvı hareketi transsellüler olmaktadır. Ancak akım çok kuvvetli olduğu için bu bölgede difüzyon bariyerini hasarlar. RPE'deki hasar bölgesi başlangıçta çok küçük olduğu için FFA'da erken dönemde çok ufak bir sızıntı noktası tespit edilebilir. FFA'nın ilerleyen fazlarında, subretinal aralıkta floresein ile boyalı sıvının hızlı artışı hasarlı RPE'den hızlı ve

yüksek miktarda sıvı geçişini kanıtlar. Floresein ile boyalı sıvı sadece dekolman alanına sınırlı kalır ve zamanla komşu retinada hiç boyaya rastlanmaksızın subretinal sıvının boyanması azalır, sıvı muhtemelen çevredeki sağlıklı RPE tarafından koroide geri taşınmaktadır. Sıvı transportunun transellüler mi yoksa sıkı bağlantıların açılması ile mi gerçekleştiğini anlamak zordur. Her iki durumda da, kompanse eden RPE hücrelerinde artmış aktivite nedeniyle kalıcı hasar gerçekleşmektedir. Muhtemelen bu nedenle, spontan rezolüsyon sonrasında kalan skar, orijinal sızıntı noktasından daha büyük olmaktadır.

Yannuzzi' nin SSKR hipotezine göre (14), subretinal alandaki anormal sıvı transferinin açıklaması, biyokimyasal (adrenerjik) olarak makuladaki değişiklikler; koroidal kapillerlerde hasar ve hiperpermeabiliteye, bir grup RPE'de dejenerasyona, arka kan retina bariyerinde yıkıma neden olmaktadır. SSKR'nin patogenezi kişinin genetik alt yapısını, çevresel faktörleri, davranış paternini içeren kompleks biyopsikolojik bir sistemin iyi dengelenmiş komponentleri arasındaki ilişki ile bağlantılıdır. Yaş, ırk, cinsiyet, refraktif durum, bilinmeyen doku yatkınlıkları gibi birtakım risk faktörleri ile de birleşince SSKR gelişmektedir. Yannuzzi' nin multifaktoriyel hipotezi, her tip A kişiliğe sahip insanda SSKR görülmemesini de açıklamaktadır.

Marmor'un 1998 yılında ileri sürdüğü SSKR hipotezinde, (15) Marmor kendisinden önce araştırmacıların öne sürdüğü tüm SSKR gelişim mekanizmalarını gözden geçirmiştir. Gass'ın sensoriyel retinanın seröz dekolmanından önce koroidal eksudasyonun pigment epitel dekolmanı oluşturduğu fikrine katılmış, ancak öncesinde var olan diffüz bir RPE transport hasarının da var olması

gerektiğini aksi takdirde dekolmanın RPE safhasında ya da minimal retinal ayrılma ile sonlanacağını savunmuştur. Piccolino'nun hipotezini değerlendirmiş ve intraoküler basıncın subretinal sıvının absorpsiyonunda çok minimal rol oynadığını ve koroidal basıncın yükselmesinin rutin olarak dekolmana yol açmayacağını vurgulamıştır. Spitzna'nın hipotezini ilgi çekici bulmakla birlikte sadece birkaç izole hücrenin transport aktivitesinin tersine dönmesi fikrine katılmamıştır. Ayrıca bu teori, protein ve floresein sızıntılarını ve beraberinde sıklıkla PED'lerin görülmesini açıklayamamaktadır.

Marmor 1998`de RPE transportundaki metabolik bozukluğun, bazı seröz dekolman tiplerin gelişmesi ve sürmesi için ön koşul olduğunu ve dekolman olmadığı zamanlarda bile bunun hastalığın patogenezindeki primer patoloji olduğunu öne sürmüştür. Hayvan deneyleri göstermiştir ki subretinal aralıkta normalde sıvı kalmaz, çünkü RPE hücreleri tarafından aktif ya da kolaylaştırılmış iyonik transport ile hızlıca taşınır. Hidrostatik ve osmotik basınçlar da koroide sıvı taşınmasında rol oynarlar ancak bu normal gözlerde daha önemsizdir, çünkü RPE hücreleri arasında sıkı bağlantılar mevcuttur. Eğer RPE bariyeri lazerle ya da sodyum iyodat gibi bir toksinle hasarlanırsa, subretinal sıvı daha hızlı uzaklaşır. Seröz dekolmanlardaki sıvının yüksek protein konsantrasyonu SSKR'nin persistansından önceleri de sorumlu tutulmuştur. Ancak, deneysel olarak subretinal aralığa serum albumini ya da daha büyük moleküller konduğunda; bütün sıvının, protein moleküllerinin subretinal aralıkta kalmasına rağmen saatler içerisinde tamamen absorbe olduğu gözlenmiştir. Ayrıca albuminin retinayı ortalama bir hızda geçebildiği ve subretinal aralıktaki proteinöz sıvının saatte %5

oranında protein konsantrasyonunu vitreusa geçişle kaybettiği gözlenmiştir. SSKR’de sürekli bir içe akım ve subretinal sıvı absorpsiyon kapasitesinde azalma olduğu, büyük bir dekolman alanında bile silikon bant sörklaj yerleştirilmesi sonrasında 24 saat içinde bütün sıvı absorbe olurken, SSKR’de seröz dekolman sızıntı sahası fotokoagulasyonla ortadan kaldırılrsa bile sıvı absorpsiyonu için haftalar gerekmesinden anlaşılabılır. Tüm bu gözlemler, akut SSKR’de primer bozukluğun sadece sıvı sızıntısı için basınç ve RPE bariyerinde çatlaklar için fırsat sağlamakla kalmayıp, retinal adeziviteyi de zayıflatan koroid ve RPE’nin diffüz disfonksiyonu olduğunu göstermektedir. Bu durum RPE metabolizmasına dayanmakta ve sıvını dışa akışını bozmaktadır. Önemli noktalardan birisi de SSKR gelişiminde ufak bir RPE bariyer defektinden başka daha geniş bir fundus alanının olaya dahil olmasıdır. Marmor, ufak fokal floresein sızıntısının sadece bir epifenomen olduğunu düşünmektedir. ICGA çalışmaları da, kapiller ve venöz konjesyon ve hiperpermeabilite gibi koroidal vasküler anormalliklerin fokal sızıntı sahasından daha geniş bir alanda olduğunu göstermektedir. Koryokapillarisin hiperperfüzyonu ve hiperpermeabilitesi koroiddeki sıvı basıncını arttırır ve bu da pasif olarak subretinal aralıktan sıvı çıkışını zorlaştırır. (15)

Guyer indosiyanin yeşili anjiyografi (ICGA) bulgularına dayanarak SSKR gelişim modeli oluşturmuştur: Koroidal hiperpermeabilite→seröz RPE dekolmanı →RPE’de basınç artışı→mekanik olarak indüklenen sızıntı ya da RPE dekompanzasyonu→RPE sızıntısı→nörosensoriyel retina dekolmanı.

Guyer 1997’de ICGA’da etkilenen alanlarda FFA ya da klinik inceleme ile fark edilmeyen çok sayıda küçük gizli PED’ler gözlemlemiştir. Günümüzde diffüz

koroidal hiperfloresans ve sızıntı SSKR’da başlangıç patoloji olarak düşünülmektedir ancak, bu anormalliğin neden ya da nasıl gerçekleştiğini açıklamak zordur. Bazı klinik ve deneysel çalışmalarda bunun koroidal kan akımının otoregülasyonundaki bir sorundan kaynaklandığı öne sürülmektedir.

ICGA, SSKR’lı hastalarda koroidal lobüler iskemiye ve koroidal venöz konjesyonu göstermiştir. Geç koroidal yüksek geçirgenlik gösteren segmentler aynı zamanda dolumda da gecikme gösterirler. Klinik olarak etkilenmeyen diğer gözde de ICGA’da fokal hiperfloresan alanlar gözlenebilir. Venöz dilatasyonun sebebi hala belirlenememiştir. Teorik olarak, iskemiye ve geç arteriyel doluma cevap olarak ya da dışa akım obstrüksiyonunun sonucunda gelişebilir. ICGA’da dekole retinanın veya subretinal depozitlerin gölgeleyici etkisi nedeniyle oluşan hipofloresansı lobular dolumdaki gecikme ile karıştırmamak gerekir. Lazer interferometri, SSKR’da artmış koroidal pulsasyonu gösterir, bu da perfüzyon anomalisinin varlığını desteklemektedir.

Ciardella SSKR gelişimine dair hipotezinde koriokapillarisin mikrodolaşımındaki uzamış dolaşımsal bozukluğun RPE altında sıvı sızıntısına neden olduğu hipotezini öne sürmüştür. Başlangıçta RPE bütünlüğünü ve fonksiyonu korunmakta ve subretinal aralık kuru kalmaktadır. Ancak uzamış stres sonuçta hücrelerde jeneralize hasara neden olmakta ve hücreler normal fonksiyonlarını kaybetmektedirler, bu da önce sub-RPE alanda sıvı göllenmesine, RPE bütünlüğünün bozulmasına ve sıvının subretinal alana sızmasına neden olmaktadır. Yeni RPE hücreleri eskilerinin yerini aldığı anda, spontan iyileşme gerçekleşmekte ve sıvı reabsorbe olmaktadır. Ancak devam eden dolaşımsal

anormallik devam ettiği için yeni hasar gerçekleşmekte ve olay tekrarlamaktadır. Ayrıca bozulmuş uvea-skleral taşınma formunda eř zamanlı bir risk faktöründe bazı SSKR'lı vakalarda özellikle de büllöz dekolman olanlarda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. (17)

SSKR'nin patogenezi ile ilgili öne sürülen hipotezlerin sonu yok gibi görünmektedir. Bu durum, hem hastalığın etiyolojisinin anlaşılmasındaki zorluğun hem de araştırmacıların bu konudaki süregelen derin düşüncelerinin bir göstergesidir.

2.2.Klinik

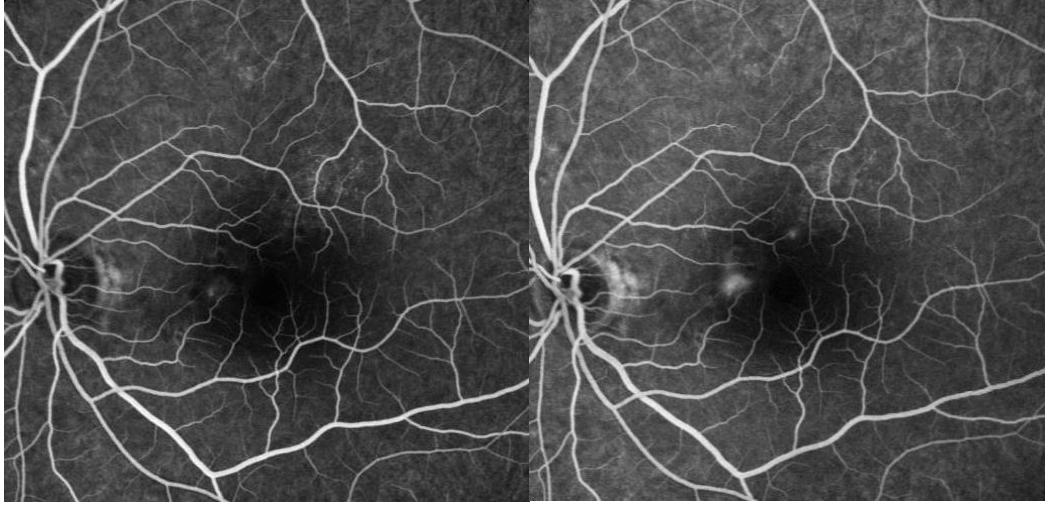
Santral Seröz Koryoretinopati, arka kutupta idyopatik seröz retina dekolmanı ile seyreden, RPE düzeyinde bir veya daha fazla sızıntı bölgesi ile karakterizedir. Önceleri altta yatan patolojinin koryokapillaris hiperpermeabilitesi olduğu ileri sürülse de (12) sonraları indosiyanin yeşili anjiografisi ile yapılan çalışmalarda multifokal koroidal vasküler hiperpermeabilite olduğu gösterilmiştir. (18) Birçok hastada RPE'de bir veya oldukça az sayıda sızıntı odağı olan yeni başlangıçlı hastalık klasik SSKR veya akut SSKR olarak adlandırılmaktadır. Geriye kalan hastalarda ise ayırt edilemeyen çok sayıda sızıntı alanı olan, fundus floresein anjiografisinde görülen diffüz retinal pigment epitelyopati de denilen granüler hiperfloresans gösteren geniş alanlar ile karakterize kronik SSKR mevcuttur.

Klinikte SSKR atağı ile başvuran bir hastanın fundus floresein anjiografisinde genişleyen nokta deseni, sigara dumanı deseni veya diffüz pigment

epitelyopati izlenebilir. Bu desenler aynı hastada fundus floresein anjiografisinin farklı aşamalarında izlenebileceği gibi tek bir desen de gözlenebilir. En sık görülen genişleyen nokta desendir. (Şekil 1) Nokta anjiografinin erken fazlarında koroidden başlayan, RPE`yi geçen küçük fokal hiperfloresan sızıntı olarak başlar. İleriki fazlarda boya yavaş yavaş subretinal sıvı alanında göllenmeye başlar. Bazen sızdıran ve genişleyen birçok nokta izlenebilir. (Şekil 2) Makulada genişleyen nokta izlenmiyorsa, superior ekstramakuler bölge değerlendirilmelidir. Bazen subretinal bölgeye floresein sızıntısı sigara dumanı denilen deseni oluşturabilir. Floresans öncelikle santral hiperfloresan nokta olarak başlar ve dikey olarak yükselir, son olarak duman bulutuna benzer yanlara doğru genişleme gösterir. Özgün olmasına karşın bu anjiografik desen hastaların yalnızca %10`unda gözlenmektedir. Rekürren veya kronik hastalığın bir göstergesi olan üçüncü anjiografi paterni ise diffüz pigment epitelyopati desendir. Bu pigment epitelyopati fundus otofloresansında hipootofloresan alanlar olarak izlenmektedir. Bunun yanı sıra santral makuladaki hipootofloresans düşük görme keskinliği düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 1 : Erken ve geç dönem fundus floresein anjiografide genişleyen nokta deseni



Şekil 2: Sızdıran ve genişleyen birçok noktaya ek olarak superior makulada pigment epitelopati alanları

2.3.Ayırıcı Tanı :

SSKR'nın ayırıcı tanısı retina ya da RPE dekolmanının diğer nedenlerinin ekarte edilmesiyle olur: Regmatojen retina dekolmanı (nadiren makulaya sınırlıdır), seröz retina dekolmanının diğer nedenleri (koroidal tümör, koroidit, hipertansif koroidopati, diabetik maküler ödem, retinal ven oklüzyonu, optik pit ve diğer malformasyonlar, spesifik retina dejenerasyonları ve distrofileri). Ayrıca koroidal neovasküler membran varlığından, SSKR'dan bağımsız ya da kronik SSKR'nin bir komplikasyonu olarak her zaman şüphelenilmelidir. (1)

Koroidal neovaskülarizasyon (KNV) varlığı, biomikroskopide veya FFA'da subretinal hemoraji, sert eksuda, görülebilir yeni damarların varlığı ile anlaşılır. Bazı KNV vakaları, özellikle gizli KNV, bu aktiflik işaretlerinden yoksun olabilir. FFA'da okült KNV için kriter, geç fazda optik diskten daha belirgin çevrelenmiş hiperfloresanstır. RPE hipopigmentasyonu ve muhtemelen koroidal vasküler konjesyonla birlikte olan kronik SSKR vakaları da aynı kritere

yaklaşır ve bu ikisini ayırmak güç hatta imkansız olabilir. ICGA’da bu konuda bir miktar yardımcı olabilir. (9)

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu tanısı, drusenlerin varlığı ya da KNV ya da coğrafik atrofi gelişimi ile daha önceden var olduklarının düşünülmesine ihtiyaç duyar. Unilateral KNV ve drusen olmayan sağlıklı diğer göz yaşa bağlı makula dejenerasyonunu ekarte ettirir. RPE dekolmanı ile birlikte konfluen drusenler, psödovitelliform dejenerasyon ve patern distrofi, nörosensoriyel retinanın dekolmanı ile nadiren birlikte gözlenirler.

Hipertansif koroidopatide, arteriyel hipertansiyon sadece intraretinal damarsal değişikliklerle ve optik disk ödemiyle değil seröz retina dekolmanı ve Elsching spotları olarak bilinen RPE lezyonları ile de ilişkilidir. Bu lezyonlar hipopigmente bir halo ile çevrili 50-200 mikron çapta fokal RPE hiperpigmentasyon alanıdır. Lezyonların arteriyel hipertansiyon sırasında aşırı vazokonstriksiyona bağlı koroidal iskemiye bağlı olduğuna inanılmaktadır. Öne sürülen mekanizma SSKR için öne sürülenle çok benzerdir. Bu bağlamda, SSKR’nın arteriyel hipertansiyon ile ilişkisi zayıftır ve sistemik glukokortikoid kullanımına sekonder gelişen SSKR’da arteriyel hipertansiyon bariz olarak yoktur. Elsching spotları arteriyel hipertansiyonu olan hastaların yalnızca bir kısmında ve farklı paternlerde gelişir ama çoğunlukla majör koroidal damarların üzerine yerleşme eğilimindedir. Bu gözlemler yatkın kişilerde idyosenkratik bir reaksiyonun fokal koroidal iskemi yaratmada rol oynadığını öne sürmektedir.

Akut retinal pigment epitelitis, sağlıklı genç erişkinlerde görülen azalmış görme keskinliği ve santral skotomla presente olan bir antitedir. Karakteristik maküler lezyonları, hipopigmente halolarla çevrelenen FFA’da sızıntı olmadan hiperfloresans gösteren ayrık pigment kümeleri, Elsching spotlarından ayırt edilemez. Akut retinal pigment epitelitis OKT ‘den önce tanımlanmıştır.

Polipoidal Koroidal Vaskulopati, koroidal damarların, özellikle peripapiller bölgede, RPE’de ve nörosensoriyel retinada seröanginoz dekolmanı ile birlikte olan polipoidal dilatasyonu ile karakterizedir. FFA tanı koydurucu olmadığına, ICGA koroidal vasküler polipleri gösterir.

İzole RPE dekolmanı, oftalmoskopik olarak SSKR’ da sık görülen bir komponent olmamasına rağmen, RPE dekolmanı SSKR’ da KNV olmadan da görülebilir. Bu durum, seröz nörosensoriyel retina dekolmanı veya diğer SSKR’ ya özgü RPE lezyonları olmadan da, izole RPE dekolmanı SSKR’nın belirtisi olabilir. Aslında, bu tip RPE dekolmanlarının spontan olarak monofokal SSKR’ya dönüştüğü vakalar da bildirilmiştir. Ek olarak, hem SSKR’da hem de idiopatik RPE dekolmanın altında, ICGA’da benzer koroidal venöz dilatasyon ve sızıntı paterni bulgularının varlığı saptanmıştır. Bir klinikopatolojik çalışmada da idiopatik multipl seröz RPE dekolmanları bir kısım hastada saptanmıştır. Fotokoagulasyon tedavisi sonrası RPE dekolmanlarının ortadan kalkması da SSKR’ye benzerdir.

Vasküler Bozukluklardan, Sistemik lupus eritematosus, poliarteritis nodoza, skleroderma, tekrarlayıcı polikondritli hastalarda sistemik inflamatuvar

hastalıkların SSKR ile assosiasyonu tanımlanmıştır. Çoğu zaman seröz dekolmanın koroidal damarlardaki inflamasyona mı yoksa sistemik glukokortikoid tedavisine mi bağlı olduğuna karar vermek mümkün olmamaktadır. Ciddi arteriyel hipertansiyon, gebelik toksemisi, dissemine intravasküler koagülasyon da nörosensoriyel retina dekolmanı ile presente olabilir. Bu durumlardaki vazokonstriksiyonun aday mediatörü endotelin-1'dir. Bu bulgular, idiyopatik SSKR'nın koroidal vazokonstriksiyon nedeniyle oluştuğu fikrine uymaktadır. Ayrıca önceden de tanımlandığı gibi, arteriyel hipertansiyon, toksemideki seröz retina dekolmanı, idiyopatik ya da primer SSKR'dakine ters olarak, bir çeşit sekonder SSKR olabilir.

Vogt-Koyanagi-Harada Hastalığı, eksudatif retina dekolmanı ve disk hiperemisi ile giden bu posterior üveit yada panüveit başlangıçta sadece arka kutup bulguları ile gelebilir ve hastalar prodromal merkezi sinir sistemi semptomlarını anlatamayabilirler. Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı nörosensoriyel retinanın seröz dekolmanı ile giden ve çoğu zaman SSKR'dan daha yaygın seyreden akut multifokal eksudatif arka kutup pigment epitelyopatisidir. Multifokal RPE lezyonları tipik olarak SSKR'dan sayıca fazladır ve daha çok sızdırırlar, sızıntı zamanla subretinal aralığı dolduracak şekilde birleşir. Erken, agresif, sistemik glukokortikoid tedavisinin komplikasyon ve görme kaybı riskini azaltığına inanıldığından erken tanı çok önemlidir. Tanı, oküler bulgular, etnik bağlantı, konkomitan ya da yakın bağlantılı aseptik menenjit, iç kulak semptomları, ön üveit, alopesi, poliozis, vitiligoya dayandırılarak konur. Sistemik glukokortikoid tedavisine iyi yanıt, olayın SSKR olmadığını destekler, ancak

cevabın olmaması tanı için farklı diagnostik yöntemler gerektirir. Eğer seröz dekolman Vogt-Koyanagi-Harada hastasında glukokortikoid tedavisi sırasında oluşursa, glukokortikide bağlı gelişen SSKR düşünülmelidir.

Seröz maküler dekolmanla giden Optik Pit, makülanın seröz dekolmanı veya maküloskizis ile prezente olan tüm hastalar optik pit varlığı açısından incelenmelidir. Bu anomali FFA'da floresein sızıntısı ile ilişkili değildir ve subretinal sıvı ile pit arasında görülebilir bir bağlantıyla az ya da çok aşıkardır.

Optik nöritte SSKR'dakilere benzer şikayetlere neden olur, ancak optik nöritte renk saturasyonu ve kontrast duyarlılığı kaybı, SSKR'daki Troksler etkisi olmadan grilik hissi daha belirgindir. Metamorfopsi optik nöritte görülmez. Afferent pupil defekti optik nöritte belirgindir ancak SSKR'da minimaldir ya da yoktur. Akut fazda optik nörit ağrı ve gerginlikle ilişkilidir ancak SSKR'da bunlar asla görülmez. Optik nöritin rezolüsyonundan sonra, vizüel disfonksiyon SSKR ile karşılaştırılabilecek ölçüde karakteristik olmayan diskromatopsi ve keskinlik ve kontrastta azalma ile mevcut olabilir. SSKR'nın aksine rezidüel relatif afferent pupil defekti, vizüel uyarılmış potansiyelde gecikme, kritik flicker frekansında azalma çoğu zaman vardır.

Posterior Sklerit, ağırlı bir durumdur ve seröz retina dekolmanı ile ilişkili olabilir. Ultrasonografi posterior skleral kalınlaşmayı ve subtenon aralığındaki sıvıyı gösterir.

Multifokal koroidit, uveal efüzyon sendromu, sempatik oftalmi ve diğer arka kutup enfeksiyöz ve inflamatuvar durumları seröz retina dekolmanı ile ilişkili

olabilir. Bu durum, böyle hastalıkların aktif inflamatuvar evrelerinin karakteristiğidir. KNV olmaksızın, seröz dekolmanın postinflamatuvar skar üzerinde gelişmesi pek olağan değildir. Kronik SSKR'nın genişlemeyen hiperfloresan, PED yoksa düz olan lezyonlarını, yumuşak kabarık lezyonlardan ve floresein sızdıran granulatöz koroidal lezyonlardan ayırt etmek önemlidir. Koroidit ile ilişkili olan sistemik hastalıklar sistemik lupus eritematozus ve sarkoidozu da içerir. Koroidit tanısını düşündüğümüzde, tekrarlayan kronik SSKR'nın de çoğu zaman inflamatuvar koroidopatinin sekeline benzer şekilde fundus pigmentasyonunda multifokal irregüler değişiklikler bıraktığını hatırlamak gerekir. Sistemik inflamatuvar hastalık tedavisinde kullanılan sistemik glukokortikoidlerin, retinopatide hastalığın kendisinden daha fazla sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Sistemik glukokortikoid tedavisinin kesilmesi, SSKR'daki seröz dekolmanın rezolüsyonunu sağlayabilir ancak kronik SSKR'da bu cevap görülmeyebilir. Hiperkortizolizm ve SSKR arasındaki ilişki açıkça kabul edilmesine rağmen, Cushing sendromlu hastalarda daha önce geçirilmiş ya da geçirilmekte olan SSKR vakaların sadece %5'inde saptanmıştır. Ekzojen steroid kullanımı ile ilişkili olduğunda SSKR, daha az oranda erkeklerde görülmekte, sıklıkla daha kronik, atipik formda karşımıza çıkmakta ve sıklıkla bilateral olmaktadır. SSKR tedavisinde enfeksiyöz koroiditler ile karıştırılabileceği için de glukokortikoidler kullanılmamalıdır. (9)

Koroidal tümörlerde görülen, nörosensoriyel retinanın inferior dekolmanı, koroidal hemanjiomların, melanomların ve metastatik tümörlerin ortak özelliğidir.

Makulanın seröz dekolmanı, ayrıca koroidal osteoma da ve lösemik koroidal infiltrasyonda da görülebilir.

İndosiyanin yeşili anjiyografi, koryokapiller ve koroid arterlerdeki dolum gecikmesini, venöz dilatasyonu, koroid damarlardaki geçirgenlik artışını, koroiddeki yamalı hiperfloresans alanları gösterebilir. Klinik olarak inaktif hastalarda tipik “washout deseni” izlenebilir. Ayrıca İndosiyanin yeşili anjiyografisi yaşlı hastalardaki SSKR`nın okkült koroidal neovasküler membran ve polipoid koroidal vaskülopatiden ayrımında kullanılır.

Optik koherens tomografi (OKT) kısa koherens uzunluklu interferometri kullanarak, özellikle gözün arka kutbunu in vivo görüntülemeye yarayan bir cihazdır. Konvansiyonel OKT, RPE`deki ve koroiddeki pigmentler ve koroiddeki kanın oluşturduğu saçılma nedeniyle, koroid görüntülemesinde önemli sınırlılıklara sahiptir. (19) Koroidin görüntülenmesini iyileştirecek bir metod olan EDI (Enhanced Depth Imaging) geliştirilmiş ve bu teknikle ölçülen koroid normale göre daha kalın bulunmuştur. (20)

EDI-OKT ilk kez 2008 yılında koroid değerlendirmesi için Spaide ve ark. tarafından geliştirilmiştir. (19) Aynı çalışma grubu, normal gözlerde ve yüksek miyopi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, yaşa bağlı koroidal atrofi, santral seröz koryoretinopati ve glokom gibi oküler bozukluklarda koroid kalınlığını değerlendirmişlerdir. EDI-OKT koroidi görüntüleyerek çeşitli hastalıkların tanısını kolaylaştıran, değerli ve non-invaziv bir yöntemdir. Ancak yine de kullanılan laser demetinde, RPE, koroid ve subretinal sıvıdan kaynaklanan,

dalgaboyu bağımlı bir saçılma izlenmektedir. Özellikle SSKR hastalarındaki kalınlaşmış koroid durumunda, sklero-koroidal bileşkenin görüntülenmesinde problemler oluşmakta ve ölçülen koroid kalınlığında gözlemciler arası fark oluşabilmektedir. Günümüzde halen koroid kalınlığını yüksek tekrarlanabilirlik oranları ile ölçen bir otomatize yazılım bulunmamaktadır ve ölçümler manuel olarak yapılmaktadır.

Koroid kalınlığı ölçüldüğü noktaya göre değişim göstermektedir. Koroid foveal merkezde maksimum kalınlıktadır. Santral seröz koryoretinopatili hastalar takip edildiklerinde tüm lokasyonlardan ölçülen koroid zamanla incelmektedir. İlginç olarak takip süresince diğer gözdeki koroid kalınlıkları da, istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmasa da, azalma eğilimi göstermektedir. Ancak akut SSKR hastalarında 3 ay sonunda subretinal sıvı çoğu hastada kaybolursa da koroid kalınlığının daha uzun süreler normal değerlerine düşmediği gösterilmiştir. (21)

Birçok risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte yalnızca yüksek serum glukokortikosteroid seviyeleri şüphesiz SSKR gelişimi ile ilişkilidir. (22) Hastalarda artmış serum katekolamin ve glukokortikosteroid seviyeleri gösterilmiştir. (23) Ancak sistemik beta bloker kullanımının hastalığın seyrinde iyileşme sağlamadığı da ispatlanmıştır. (24) Yüksek serum kortikosteroid seviyelerinin SSKR gelişimini indükleyebildiği halde, Triamcinolon gibi steroidlerin intravitreal enjeksiyonunun daha yüksek ilaç konsantrasyonu oluşturmaya rağmen, çok nadiren SSKR gelişimi ile ilişkili olmasının sebebi halen anlaşılamamıştır. (25)

2.4.Tedavi :

Çoğunlukla SSKR vakaları spontan olarak düzelse de persistan sızıntı olan hastalar için çeşitli tedaviler denenmiştir. Sızıntı odağının lazer fotokoagülasyonu akut SSKR`da kullanımda olmakla birlikte, kronik SSKR`da etkisizdir. (26) Annesley fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış SSKR`lı hastaların 10 yıllık izlemde vizüel prognozlarının oldukça iyi olduğunu gözlemlemiştir. Lazerle tedavi edilen gözlerde %85 görme keskinliğinde artış izlenirken; %12'sinde ciddi görme kaybı olmuştur. Bu kötü gidiş maküler RPE'deki değişikliklerle koreledir. Khosla yaptığı çalışmada fotokoagülasyon tedavisinin görme keskinliğini arttırdığını ancak kontrast sensitivitesinde belirgin kayıp ve yavaş düzelme ile bağlantılı olduğunu vurgulamıştır. (27-28) Piccolino, 145 SSKR hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %98.6'sında ICGA'da koryokapiller hiperpermeabiliteyi göstermiştir. Koroidal seviyedeki bu değişiklikler floresan madde sızıntısının lazer fotokoagülasyon tedavisi ile düzelmesi sonrası ortadan kalkmamakta ve rekürrense neden olmaktadır. (29) Günümüzde mikropulse laser ve selektif retinal laser gibi koryoretinal skar oluşturmaksızın RPE fonksiyonunu uyaran laser tedavileri kullanıma girmektedir.

Verteporfin ile FDT akut ve kronik SSKR`da sızıntının ve subretinal sıvının azalmasını sağlamaktadır. (30-31) Fotodinamik tedavinin SSKR`daki olası etki mekanizmasının koryokapillaris vasküler endotelinin hasarlanmasıyla koroidal vasküler permeabilitenin azaltılması olduğu düşünülmektedir. FDT`nin indosiyanin yeşili anjiografisinde vasküler geçirgenliği azalttığı ve koroid

kalınlığında erken dönemde (2. gün) akut bir artış olmasına rağmen, 1 haftalık dönemden sonra anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. (32)

Akut ve kronik SSKR`da bazı sistemik tedaviler de denenmiştir : Oral Asetazolamid, Nadolol, Spironolakton, Eplerenon. Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan Asetazolamid ile ilgili olarak, prospektif, non-randomize, 35 hastanın katıldığı bir klinik çalışmada asetazolamid`in SSKR`da kullanımının son görme keskinliği ve nüks oranı üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak iyileşme periyodunu kısalttığı, subjektif iyileşme sağladığı bildirilmiştir. (33) Birçok oküler patoloji ve cerrahi ile ilişkili maküler ödemde sistemik Asetazolamid`in etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, Asetazolamid`in potansiyel yan etkileri hasta uyumunu düşürmektedir.

Topikal non-steroid antienflamatuar ilaçlar (örn Nepafenak), topikal brimonidin, bu endikasyonda denenmiştir; ancak sonuçlar çelişkilidir.

Patogeneze yola çıkılarak, kortikosteroid antagonistlerinin akut SSKR`da etkili olabileceği ileri sürülerek, Mifepriston ve Ketokonazol`ün bu endikasyondaki etkinliği çalışılmış, ancak söz konusu ilaçlar bu endikasyonda başarısız olmuştur. (34-35)

Nispeten yeni bir tedavi modalitesi olan anti-VEGF antikorlardan Bevacizumab`ın intravitreal enjeksiyonunun akut SSKR`da koroidal sızıntıyı ve subretinal sıvıyı azalttığı, artmış EİDGK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(7)

Bu tez çalışmasının birincil amacı SSKR`da Bevacizumab tedavisi öncesi ve sonrasındaki koroid kalınlıklarının karşılaştırılmasıdır. Bulgular anti-VEGF

ajanların SSKR hastalığındaki etki mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

3. GEREÇ YÖNTEM :

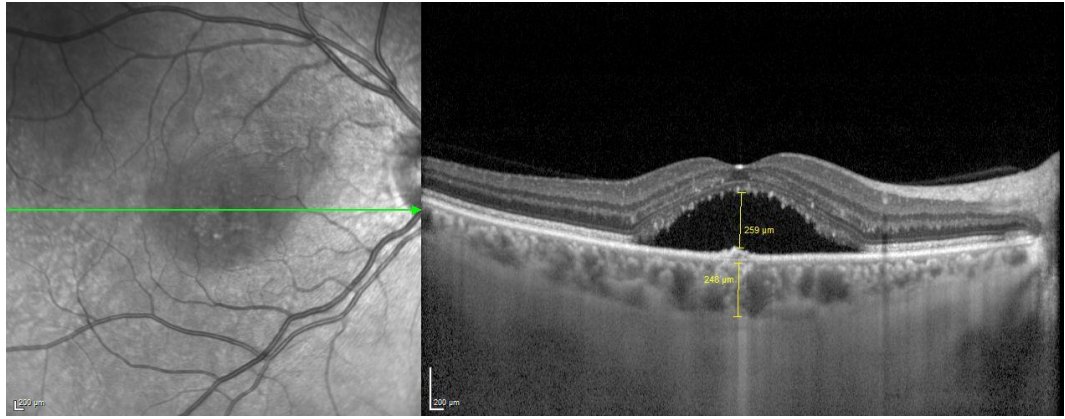
Bu retrospektif çalışmaya, Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Temmuz 2012 – Ekim 2014 tarihleri arasında başvuran 50 hastanın SSKR tanısı almış 55 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna, patolojik miyopiye, Anjioid Streaks'e bağlı koroidal neovaskülarizasyon veya polipoid koroidal vaskülopati gibi makuler eksudasyona yol açabilecek diğer oküler hastalık kanıtı bulunan hastalar ve herhangi bir zamanda FDT tedavisi almış gözler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 34 tanesi akut SSKR'lı, 16 tanesi kronik SSKR'lı idi. Çalışmaya alınan gözler, akut (n=35) ve kronik (n=20) SSKR grubu olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bu iki grup da uygulanan tedaviye göre intravitreal Bevacizumab uygulanan (akut SSKR grubunda 4 göz, kronik SSKR grubunda 7 göz) ve gözlenen grup (akut SSKR grubunda 31 göz, kronik SSKR grubunda 13 göz) olarak ikiye ayrılmıştır.

Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene yapılmış, Spectralis OKT (Optik Koherens Tomografi) ile makuler bölgenin EDI (Enhanced Depth Imaging) modunda görüntüleri alınmıştır. (Şekil 3) Tüm gözler için alınmış olan kayıtlardan görme keskinliği, subretinal sıvı kalınlığı, santral koroidal kalınlık, fundus floresein anjiografisi ve yapılan tedavi bilgileri kaydedilmiştir. İntravitreal

Bevacizumab uygulanmış hastalara, tedavinin atak başlangıcından itibaren kaçınıcı ayda yapıldığı, ardarda yapılan enjeksiyon sayısı, enjeksiyon sonrası 1. 3. 6. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), OCT de subretinal sıvı kalınlığı, santral koroid kalınlığı verileri kaydedilmiştir.



Şekil 3 EDI mod OKT görüntüsünde subretinal sıvı kalınlığının ve santral koroid kalınlığının ölçümü

Akut ve kronik SSKR grubundaki hastalardan, takiplerdeki EİDGK `daki yükselme, subretinal sıvıdaki çekilme eğiliminin devam etmediği hastalara öncelikle tek doz intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu planlandı. Tüm intravitreal enjeksiyonlar, steril şartlar altında, okuler enjeksiyonlar için ayrılmış, cerrahi şartlar sağlanmış odalarda yapıldı. Topikal anestetik damla (Proparakain HCl %0,5) enjeksiyon yapılacak göze 5 dakikada bir 3 kez damlatıldı. Konjonktival kese %5 Povidon İyodin ile yıkandıktan 1 dakika sonra kapak spekulumu takılarak 30 gauge iğne yerleştirilmiş 1 cc`lik enjektör ile pars planadan 1,25 mg / 0,05 ml intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Hastalara bir hafta boyunca enjeksiyon yapılan göze günde 5 defa damlatılmak üzere %0,5 Moksifloksasin içeren göz damlası reçete edildi.

Tüm veriler Excel 2007 çalışma kitabında (Microsoft, Redmond, WA, ABD) toplandı ve SPSS versiyon 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile istatistiksel analizi yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği verileri Snellen`den logMAR (logarithm of minimum angle of resolution) değerlerine dönüştürüldü. Wilcoxon`ın Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı.

4. BULGULAR :

Çalışma hastalarının ortalama yaşı $40,56 \pm 10,03$ idi. Hastaların 41 tanesi erkek, 9 tanesi kadın idi. Kronik SSKR`lı hastaların (n=16) K/E oranı 3/13 iken, akut SSKR`lı hastaların (n=34) K/E oranı 3/14 idi. 4 hastada bilateral kronik SSKR mevcutken, bir hastada bilateral akut SSKR mevcuttu.

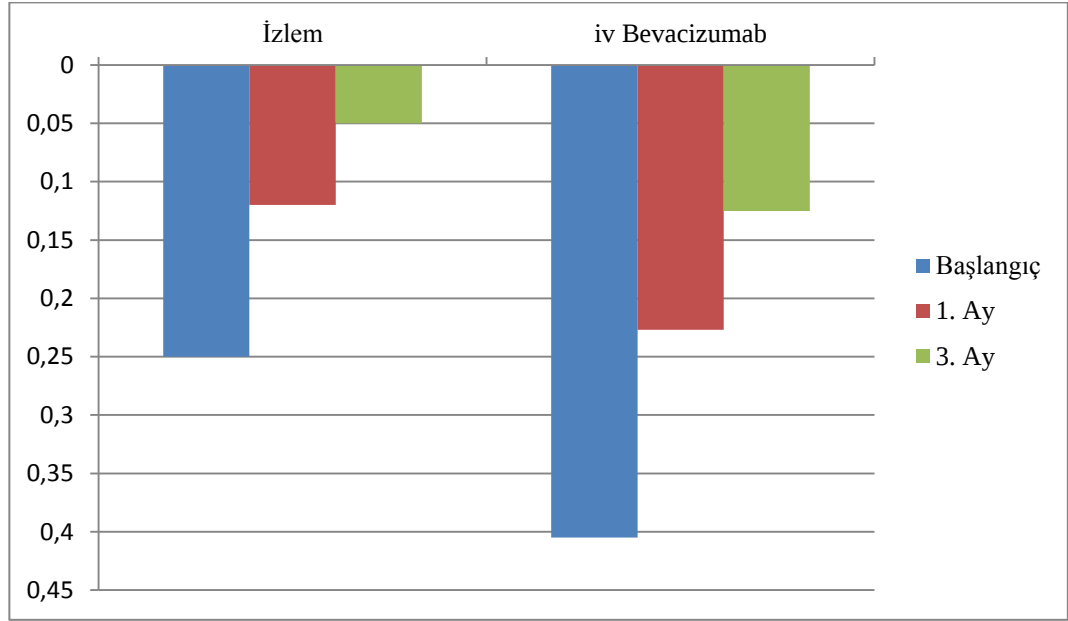
Çalışmaya dahil edilen gözlerin ilk başvuruındaki EİDGK ortalaması $0,278 \pm 0,171$ logMAR olarak hesaplandı. Kronik SSKR grubunda yer alan 21 gözün EİDGK ortalaması $0,304 \pm 0,192$ logMAR idi. Akut ve kronik SSKR gruplarındaki gözlerin EİDGK değerleri Kolmogorov-Smirnov testinde normal dağılıma uymamaktaydı . (D = 0,0693)

Tüm gözlerde ilk başvuruda OKT ile ölçülen ortalama subretinal sıvı kalınlığı $79,22 \pm 58,57$ mikrondur. Kronik SSKR grubunda, Bevacizumab tedavisi alan hastalarda bu ortalama $80,43 \pm 26,09$ mikron düzeyinde, izlem altgrubunda bu ortalama $64,68 \pm 38,0$ mikron idi. Akut SSKR grubunda Bevacizumab altgrubunda ilk başvuruındaki subretinal sıvı kalınlığı ortalaması $105,5 \pm 36,34$ mikron, izlem altgrubunda ilk başvuruındaki subretinal sıvı kalınlığı ortalaması

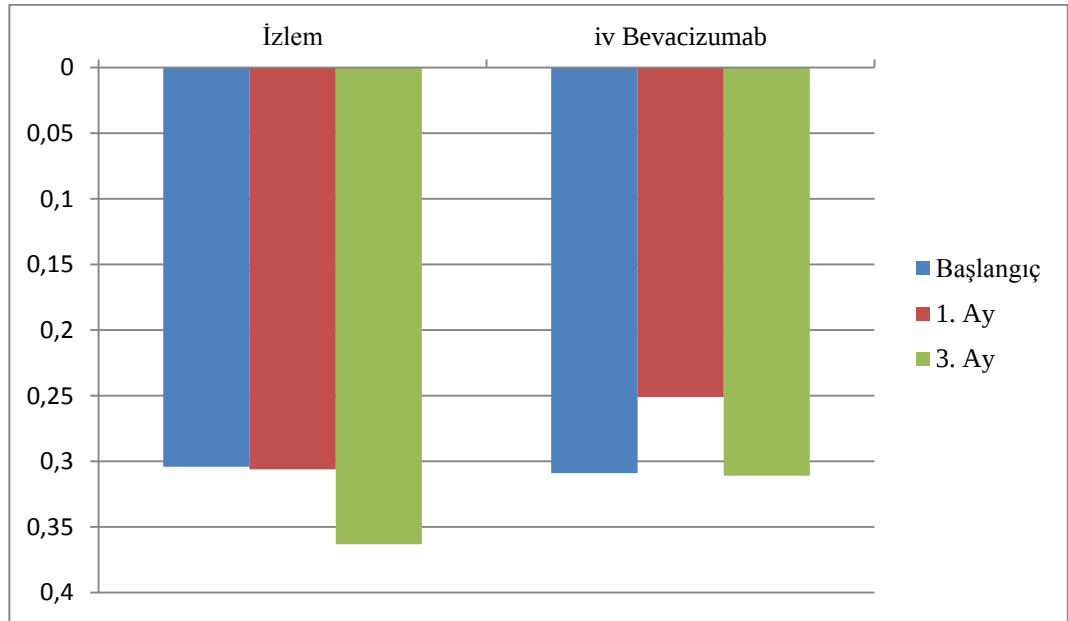
81,65 $\pm$ 70,51 mikron idi. Akut SSKR'lı hastalarda Bevacizumab tedavisi öncesi spontan rezolüsyon için bekleme süresi 2,5 $\pm$ 0,41 ay olarak hesaplandı. İzlem grubunda 3. aydaki subretinal sıvı kalınlıkları ortalama 59,79 $\pm$ 76,42 mikron idi.

İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış akut SSKR'lı gözlerde enjeksiyon öncesi EİDGK ortalaması 0,405 $\pm$ 0,106 logMAR iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda EİDGK ortalaması 0,227 $\pm$ 0,073 logMAR idi. (Şekil 4) Bevacizumab enjeksiyonunun EİDGK üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p = 0,798)

Kronik SSKR'lı gözlerden intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış olanlarda enjeksiyon öncesi EİDGK ortalaması 0,311 $\pm$ 0,110 logMAR iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda EİDGK ortalaması 0,251 $\pm$ 0,069 logMAR idi. (Şekil 5) Bevacizumab enjeksiyonunun EİDGK üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p = 0,452)



Şekil 4 Akut SSKR hastalarında izlem ve tedavi gruplarında EİDGK değerleri (logMAR)



Şekil 5 Kronik SSKR hastalarında izlem ve tedavi gruplarında EİDGK değerleri (logMAR)

Akut SSKR'lı gözlerden Bevacizumab uygulananlarda, tedavi öncesi subretinal sıvı kalınlığı ortalaması $135,5 \pm 37,96$ mikron iken tedavi sonrası 1.

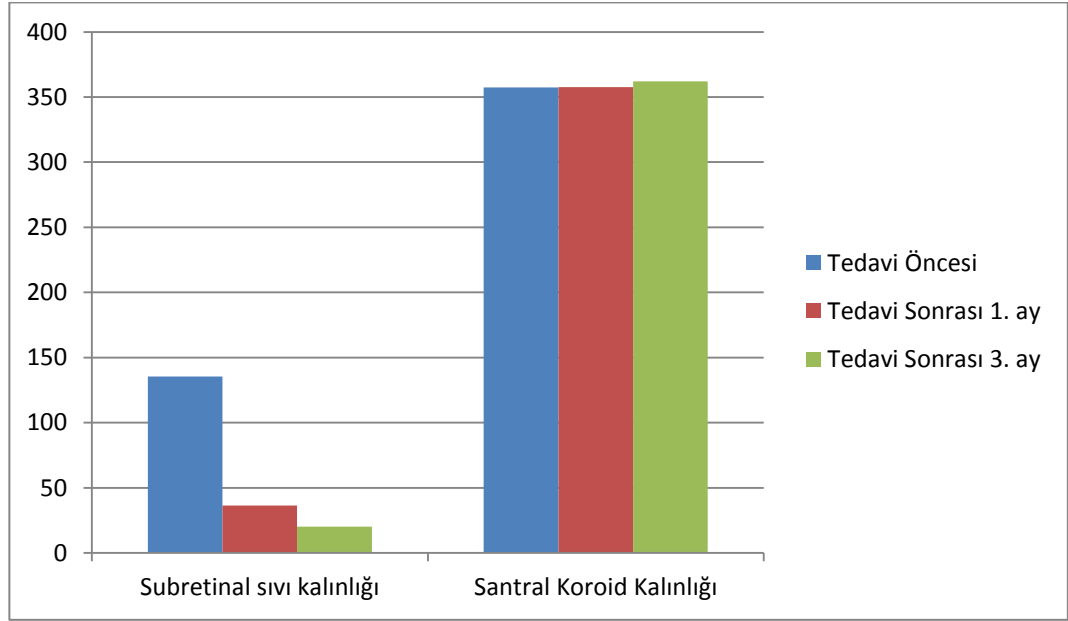
ayda subretinal sıvı kalınlığı ortalaması $36,25 \pm 29,02$ mikron idi. (Şekil 6) Bu grupta Bevacizumab enjeksiyonunun subretinal sıvı kalınlığı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,102$)

Bevacizumab uygulanan kronik SSKR'lı gözlerde tedavi öncesi subretinal sıvı kalınlığı ortalaması $143,14 \pm 76,42$ mikron iken, tedavi sonrası subretinal sıvı kalınlığı ortalaması $66,67 \pm 55,80$ mikron olarak hesaplandı. (Şekil 7) Bu grupta tedavi öncesi ve sonrası arasındaki subretinal sıvı kalınlığı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,03$)

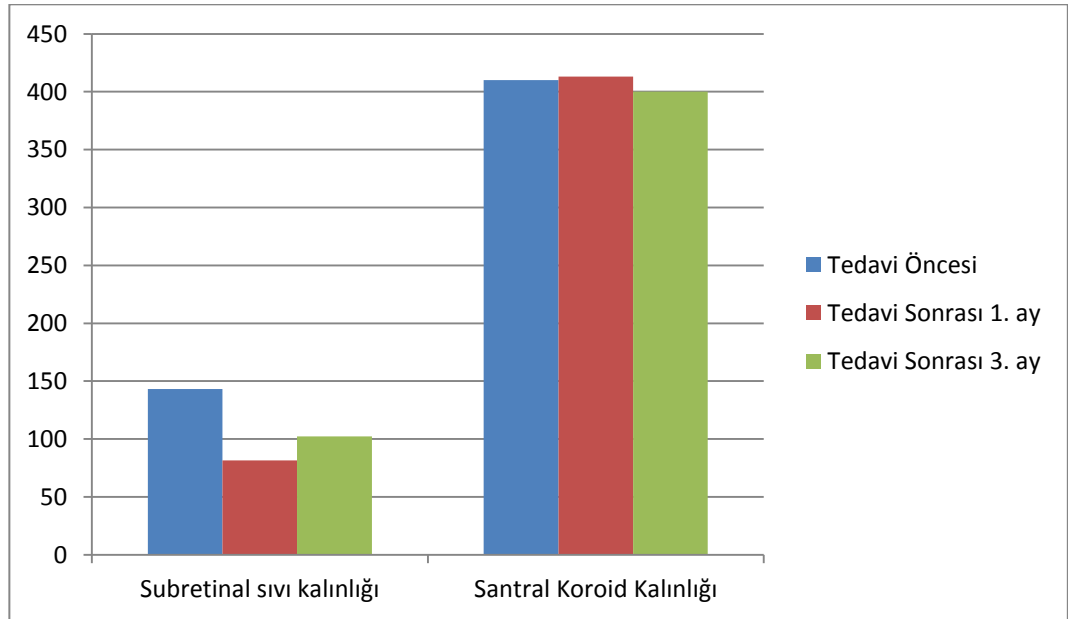
Tüm gözlerin ilk başvuruda EDI mod OKT ile ölçülen santral koroid kalınlığı ortalaması $383,51 \pm 93,50$ mikron idi. Kronik SSKR grubunda bu ortalama $425,21 \pm 102,76$ mikron iken, akut SSKR grubunda bu değer $322,21 \pm 120,32$ mikron idi.

İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış akut SSKR'lı gözlerde enjeksiyon öncesi santral koroid kalınlığı ortalaması 357 ± 171 mikron iken, enjeksiyon sonrası 1. ayda santral koroid kalınlığı ortalaması 358 ± 144 mikron idi. (Şekil 6) Bevacizumab enjeksiyonunun koroid kalınlığı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p = 0,841$)

Kronik SSKR'lı gözlerden Bevacizumab tedavisi uygulanmış olanlarda, tedavi öncesi santral koroid kalınlığı ortalaması 410 ± 95 mikron iken, tedavi sonrası santral koroid kalınlığı ortalaması 413 ± 103 mikron idi. (Şekil 7) Kronik SSKR'lı gözlerde Bevacizumab tedavisinin koroid kalınlığına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,754$)



Şekil 6 Akut SSKR Tedavi öncesi ve sonrası subretinal sıvı kalınlığı ve santral koroid kalınlığı



Şekil 7 Kronik SSKR Tedavi öncesi ve sonrası subretinal sıvı kalınlığı ve santral koroid kalınlığı

Bevacizumab enjeksiyonu sonrası ilk ay subretinal sıvı kalınlığında azalma olan hastaların altgrup analizi yapıldığında akut SSKR grubunda enjeksiyon yapılan 4 hastanın hepsinde birinci ayda subretinal sıvı kalınlığı azalmıştı (birinde

tam rezolüsyon). Bu hastaların yalnızca ikisinde santral koroid kalınlığında azalma tespit edilmişti. (Tablo 1) Hesaplanan Fisher Exact Test istatistik değeri 1; $p > 0,1$ idi. Kronik SSKR grubunda enjeksiyon yapılan 7 hastanın 6'sında subretinal sıvı kalınlığında azalma görülmüştür. Bu 6 hastanın koroid kalınlıklarına bakıldığında 3'ünde koroid kalınlığında azalma olduğu, diğer 3'ünde koroid kalınlığında 1. ayda azalma olmadığı görülmüştür. (Tablo 2) Hesaplanan Fisher Exact Test istatistik değeri 1; $p > 0,1$ idi.

Akut SSKR Bevacizumab (n=4)	Koroid kalınlığında azalma olmayan (n=2)	Koroid Kalınlığında azalma olan (n=2)
Subretinal sıvıda azalma olmayan (n=0)	0	0
Subretinal sıvıda azalma olan (n=4)	2	2

Tablo 1 Enjeksiyon yapılan Akut SSKR hastalarında 1. ayda subretinal sıvıda azalma ve santral koroid kalınlığında azalma oranları

Kronik SSKR Bevacizumab (n=7)	Koroid kalınlığında azalma olmayan (n=4)	Koroid kalınlığında azalma olan (n=3)
Subretinal sıvıda azalma olmayan (n=1)	1	0
Subretinal sıvıda azalma olan (n=6)	3	3

Tablo 2 Enjeksiyon yapılan Kronik SSKR hastalarında 1. ayda subretinal sıvıda azalma ve santral koroid kalınlığında azalma oranları

5. TARTIŞMA :

Çalışma sonuçlarında akut SSKR`da Bevacizumab öncesi ve sonrası EİDGK, subretinal sıvı kalınlığı ve santral koroid kalınlığı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da; bu durumun akut SSKR grubunda Bevacizumab tedavisi uygulanan hasta sayısındaki kısıtlılıktan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Kronik SSKR grubunda tedavi öncesi ve sonrası subretinal sıvı kalınlıkları arasındaki farkın anlamlı bulunması da bu görüşü desteklemektedir. Daha önce bu endikasyonda Bevacizumab`ın kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda (7-8) subretinal sıvıdaki azalma gösterilmiştir. Ancak kronik SSKR`da anti-VEGF enjeksiyonlarının etkisinin 1. aydan sonra azalması ve ek enjeksiyonlara rağmen subretinal sıvının 2. aydan sonra azalma cevabı vermemesi tipiktir ve bu tez çalışmasında da bu durum görülmüştür. (Şekil 7) Her ne kadar akut SSKR`de enjeksiyon sonrası subretinal sıvının azalmasında anlamlı fark saptanamamış olsa da, hem akut hem de kronik SSKR`de Bevacizumab enjeksiyonu sonrası birinci ayda subretinal sıvıda belirgin azalma meydana gelmiştir. Ancak koroid kalınlığına olan etkisi daha kısıtlı ve değişken olarak izlenmiştir. Bunun sebeplerinden birisi olarak da Bevacizumab`ın büyük molekül ağırlığına ikincil düşük doku penetrasyonunun, koroidal vasküler endotel hücrelerinde etkin konsantrasyonun altında kalmasına sebep olduğu düşünülebilir.

Sang-Uk Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada akut SSKR`lı 36 gözün 21`ine Bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve

enjeksiyon sonrası 1. ayda enjeksiyon yapılan grupta, gözlenen gruba göre anlamlı oranda EİDGK'de artış olmuş; ancak bu fark 3. aydan 12. aya kadar ortadan kalkmış, iki grup benzer EİDGK düzeylerine ulaşmıştır. Bu çalışmada enjeksiyon grubu ile gözlem grubu arasında santral foveal kalınlık bakımından da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Seçilmiş hastalarda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonunun subretinal sıvının çekilmesini hızlandırarak IS/OS hattının korunması ve son görme keskinliğinde artış ile sonuçlanabileceği sonucuna varılmıştır. (36)

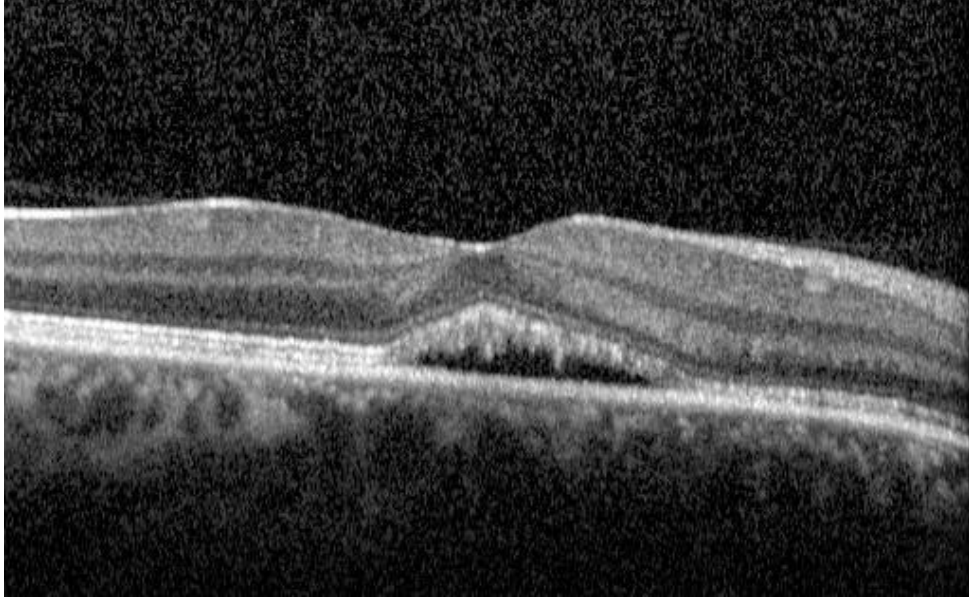
Geçirgenliği artmış koroidal damarlardan sızan sıvının koroidal doku hidrostatik basıncını artırdığı ve RPE hasarına sebep olduğu yönündeki mekanik hipotez mantıklı görünmekle birlikte; koroidal vasküler sistemin artmış geçirgenliğinin sebebini açıklayamamaktadır. (1) Koroidal damarlardaki artmış geçirgenliğin sebebinin koroidal kapiller dolaşımın otoregülasyonunun bozulmasıyla arterioller dilatasyon sonucu olabileceği düşünülse de bu yönde kanıtlar elde edilememiştir. Artmış vasküler geçirgenliğin sebebi olabilecek bir başka neden de inflamasyondur. Sistemik steroid kullanımı ile tetiklenebilen bir durumun, patogenezinde inflamasyonun bulunması mantıkla çelişse de; steroidlerin SSKR atağını mineralokortikoid reseptörler üzerinden tetiklediği, patogenezinde anti-inflamatuar etkisinin minimum olduğu düşünülmektedir (37).

Çeşitli hayvan çalışmalarında koroid dokusunda artmış enflamatuar mediyatörlerin bulunması (VEGF dahil) enflamatuar hipotezi desteklemekle birlikte; bu artışın koroidal vasküler hiperpermeabilitenin nedeni değil, sonuçlarından biri olabileceği de düşünülebilir. Tüm bu varsayımlara rağmen anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonunun, muhtemelen subretinal ve intraretinal

sızıntıya yol açan birçok hastalıkta (Diabetik Makula Ödemi, Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, diğer koroidal neovasküler membran sebepleri, Prematüre Retinopatisi vb.) kullanılmakta olduğundan, SSKR hastalığında da kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Ancak İndosiyanin Yeşili Anjiografisinin gelişmesiyle, SSKR`da diğer koroidal vasküler sızıntı gösteren retinal hastalıklardan farklı olarak koroidal neovaskülarizasyon veya damarsal anomalilerin olmadığı (kronik SSKR nadiren koroidal neovasküler membran ile komplike olabilir) görülmüştür (2). Buna rağmen, koroidal dokuda artmış VEGF`in koroidal vasküler permeabiliteyi artırarak, bir kısır döngüye yol açabilmesi de mümkündür. Tüm bu bahsedilen sebeplerden ötürü, anti-VEGF ajanların SSKR tedavisinde kullanılması haklı gösterilebilmektedir.

Akut SSKR`nın göz hastalıkları hekimi tarafından manipüle edilmesi sırasında anti-VEGF enjeksiyona karar verilmesi için belirli kriterler mevcut değildir. Ancak, seçilmiş hastalarda, subretinal sıvının 2-3 aydan fazla süredir devam etmesi, hastanın metamorfopsiden şikayetçi olması, OKT görüntüsünde 100 mikrondan fazla subretinal sıvı kalınlığı, subretinal sıvı hiperreflektivitesinin yüksek olması, durumlarında anti-VEGF enjeksiyonu, tedavi tercihleri spektrumunda bulunmalıdır. Çünkü bu hastalarda diffüz pigment epitelyopati olmamasına rağmen, subretinal sıvının uzun süre çekilmemesi, subretinal sıvının içeriğinden kaynaklanabilmektedir. Subretinal sıvının yüksek protein içeriğinden kaynaklanan (OKT görüntüsünde subretinal sıvıdaki artmış hiperreflektivitenin sebebi olarak görülmektedir) yüksek onkotik basınç, uzun rezolüsyon süresine ve uzamış klinik belirtilere neden olabilmektedir. (Şekil 8) Aynı zamanda SSKR`da

subretinal sıvının kimyasal özelliklerindeki bilinmeyen bir özelliğin de uzun süreli nörosensoryel retina dekolmanına rağmen görme keskinliklerinin uzun süre tama yakın korunabilmesinin sebebi olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 8 Uzun süreli nörosensoryel retina dekolmanı gelişen SSKR hastalarında subretinal alanda görülen hiperreflektif değişiklikler

Santral Seröz Koryoretinopatili hastalarda hüümör aközde çeşitli sitokinlerin seviyesini kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışmada (38) platelet derive büyüme faktörünün SSKR patogeneğinde etkili olabileceği; buna karşın VEGF'in buradaki rolünün belirsiz olduğu vurgulanmıştır. Yakın gelecekte klinik kullanıma girecek olan anti-platelet derive büyüme faktörü ajanlar bu endikasyonda da mevcut tedavi yöntemlerine bir alternatif oluşturabilecek gibi görünmektedir.

Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) görüntüleri Spectralis (Heidelberg Engineering) cihazı ile maküler bölgenin EDI (Enhanced Depth Imaging) modunda alınmıştır. (Şekil 3) Bu görüntülerde sklero-koroidal bileşkenin net görüntülenmesi, koroid kalınlığının doğru ölçülebilemesi için hayati öneme sahiptir. Bu nedenle alınan görüntü büyütülerek subfoveal alanda sklero-koroidal bileşke olabilecek nokta aranmalıdır. Bu bağlamda Spektral domain OKT cihazlarıyla, koroidi kalın olan gözlerde koroidin olduğundan daha ince ölçülebildiği gösterilmiştir. Koroid kalınlığı ölçümünde yapılan hata miktarı koroid kalınlığı arttıkça artmaktadır. Subfoveal koroidin de koroidin en kalın bölgesi olduğu düşünülürse, subfoveal (santral) koroid kalınlığı ölçümünde yapılan hata nispeten büyük olacaktır. (39) Son yıllarda geliştirilen Swept Source OKT cihazı ile sklero-koroidal bileşkenin görüntüsü daha net bir şekilde ortaya konabilmektedir. Swept Source OKT cihazı kullanılarak yapılacak çalışmalar ile tedavi modalitelerinin koroid kalınlığı ve dolayısıyla koroidal vasküler permeabilite üzerine etkileri daha büyük bir kesinlikle ortaya konabilecektir. (40)

Koroidal vaskülatürde ortaya konan uygunsuz mineralokortikoid reseptör aktivasyonu (endotel ve düz kas hücrelerinde) SSKR patogenezinin aydınlatılmasında büyük ilerleme sağlamıştır. (37) Sistemik kullanılan selektif mineralokortikoid reseptör antagonisti olan Eplerenon'un gelecekte bu endikasyonda tedavi spektrumunda bulunabileceği bu çalışmalar ile ortaya konmuştur. Ancak yapılan klinik çalışmaların sonuçlarında sistemik Eplerenon, kronik tedavi yanıtı SSKR hastalarının ancak küçük bir azınlığında klinik iyileşme sağlayabilmiştir. (41-42)

Ocak 2015'te Okamoto M ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olan, intravitreal Bevacizumab'ın kronik SSKR'da koroid kalınlığı ve koroidal kan akımı üzerine etkisini araştıran prospektif, kontrollü bir çalışmada, (43) Bevacizumab enjeksiyonunun subfoveal koroid kalınlığını ve koroidal kan akımını belirgin şekilde azalttığı, üstelik intravitreal Bevacizumab enjeksiyonundan sonraki 1. ve 3. aylarda hiçbir hastada subretinal sıvı tespit edilmediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın subretinal sıvıda enjeksiyon sonrası azalma olduğu şeklindeki sonucunun bu tez çalışması ile örtüştüğü; ancak Bevacizumab'ın kronik SSKR'da subfoveal koroid kalınlığı üzerine azaltıcı etkisi bu tez çalışmasında gösterilememiştir. Söz konusu çalışmada 20 adet kronik SSKR'lı göz ve kontrol grubu olarak da bu hastaların diğer gözleri alınmış ve hastaların her iki gözüne 1,25 mg /0,05 ml Bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Enjekte edilen Bevacizumab dozu aynı olmakla birlikte, enjeksiyon yapılan kronik SSKR'lı hasta sayısının söz konusu çalışmada daha fazla olması (7'ye karşılık 20) istatistiksel olarak hipotezin kanıtlanmasını mümkün kılmış olabilir. Çalışmamızda bu söz konusu çalışmadan farklı olarak akut SSKR hastalarının da dahil edilmiş olması, RPE'nin bu hastalarda daha az hasarlı olması nedeniyle, intravitreal Bevacizumab'ın etkinliğinin bu grupta daha belirgin olabileceğini düşündürmüştü ancak hem EİDGK hem de subretinal sıvı kalınlığı açısından, tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Intravitreal Bevacizumab'ın SSKR'deki etkinliğini konu alan kontrollü klinik çalışmaların toplandığı bir metaanalizde (44) Bevacizumab'ın EİDGK ve santral foveal kalınlık üzerine faydalı etkisi gösterilememiştir. Kronik SSKR'de

Ranibizumab kullanılarak yapılmış randomize bir klinik çalışmada, Ranibizumab`ın suboptimal bir yanıt gösterdiği, PDT`ye göre anatomi ve görme keskinliği üzerine faydalı etkisi daha az bulunmuştur. (45) Başka bir anti-VEGF ajan olan Aflibercept ile yapılan bir prospektif pilot çalışmada (46) görme keskinliği ve anatomi üzerine belirgin etki saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR :

İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun SSKR patogeneğinde gösterilmiş olan koroidal vasküler hiperpermeabilite üzerine etkisinin indirekt olarak koroid kalınlığı üzerinden değerlendiren bu çalışmada, Bevacizumab`ın santral koroid kalınlığı üzerine etkisi bulunmadı.

Sonuç olarak, metastatik kolon kanseri için geliştirilmiş olan bir VEGF monoklonal antikoru olan Bevacizumab, intravitreal olarak uygulandığında, SSKR`da subretinal sıvının çekilme süresini kısaltabilmekte; ancak son görme keskinliği üzerine anlamlı etkisi olmamaktadır. Bevacizumab`ın koroid kalınlığı üzerinde azaltıcı etkisinin belirlenebilmesi için, kalın koroidlerde daha isabetli koroid kalınlığı ölçümü yapılabilen Swept Source OKT cihazlarıyla yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR :

1. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M: Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 126–145.
2. Prunte C. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* 1995; 19:77–82
3. Levine R, Brucker AJ, Robinson F. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 1989;96:854-9.
4. Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1983;95:457-66.
5. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:752-63.
6. Colucciello M. Choroidal neovascularization complicating photodynamic therapy for central serous retinopathy. *Retina* 2006;26:239-42.
7. Torres-Soriano ME, Garcia-Aguirre G, Kon-Jara V, et al. A pilot study of intravitreal bevacizumab for the treatment of central serous chorioretinopathy (case reports). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1235-9.
8. Lim JW, Kim MU. The efficacy of intravitreal bevacizumab for idiopathic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:969-74.

9. *Tuncay FY, Gürelik G. Santral Seröz Koryoretinopati. Ret-Vit 2010;18:85-111*
10. *Yannuzzi LA. Type A behaviour and central serous chorioretinopathy. Retina. 1987 Summer;7(2):111-31*
11. *Gelber GS, Schatz H. Loss of vision due to central serous chorioretinopathy following psychological stress. Am J Psychiatry. 1987;144:46-50.*
12. *Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. II. Idiopathic central serous choroidopathy. Am J Ophthalmol 1967;63:587–615.*
13. *Piccolino FC. Central serous chorioretinopathy: Some considerations on the pathogenesis. Ophthalmologica. 1981;182:204-210.*
14. *Yannuzzi LA, Hope-Ross M. Analysis of the vascularized pigment epithelial detachments using ICG videoangiography. Retina. 1994;14:99-113.*
15. *Marmor MP.: New hypothesis on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998;226:548-552.*
16. *Gómez-Ulla F, Vázquez JM, Rodríguez-Cid MJ et al. Central serous chorioretinopathy following pigment epithelium detachment: fluorescein and indocyanine green angiography follow-up. Acta Ophthalmol Scand. 2000 Apr;78(2):232-4.*
17. *Carrai P, Pichi F, Bonsignore F, Ciardella AP, Nucci P Wide-field spectral domain-optical coherence tomography in central serous*

chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 2015 Jan *Int Ophthalmol*. [Epub ahead of print]

18. Scheider A, Nasemann JE, Lund OE. Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1993; 115:50–6.
19. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496 – 500.
20. Imamura Y, Fujiwara F, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009;29:1469 –73.
21. Brandl C, Helbig H, Gamulescu MA Choroidal thickness measurements during central serous chorioretinopathy treatment. *Int Ophthalmol* 2014; 34:7–13
22. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ: Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 431–448.
23. 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.
24. Browning DJ: Nadolol in the treatment of central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 770–771.

25. 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
26. 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 –34.
27. Piccolino FC, dela Longrais RR. *The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol.* 2005;139;87-89.
28. Koshela P, Laatikainen L. *Contrast sensitivity after resolution of central serous retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;232:473-476.
29. Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E, Zingirian M. *Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. Eye* 1995;9(Pt 3):324-32
30. Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. *Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one year results of a randomized controlled trial. Ophthalmology* 2008;115:1756–65.
31. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. *Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Retina* 2003;23:752– 63.
32. Ichiro Maruko, MD et al. *Subfoveal Choroidal Thickness after Treatment of Central Serous Chorioretinopathy Ophthalmology* 2010;117:1792–1799
33. Pikkil J, Beiran I, Ophir A, Miller B *Acetazolamide for central serous retinopathy. Ophthalmology* 2002; 109:1723–1725

34. Nielsen JS, Jampol LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011 Oct;31(9):1928-36.
35. Meyerle CB, Freund KB, Bhatnagar P et al. Ketoconazole in the treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2007 Sep;27(7):943-6
36. Sang-Uk Park, Seung-Jun Lee, Moosang Kim Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor versus Observation in Acute Central Serous Chorioretinopathy: One-year Results *Korean J Ophthalmol* 2014;28(4):306-313
37. Zhao M, Celerier I, Bousquet E et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012; 122: 2672–2679.
38. Shin MC, Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011; Oct;31(9):1937-43.
39. JH Kim, SW Kang, JR Kim et al. Variability of subfoveal choroidal thickness measurements in patients with age related macular degeneration and central serous chorioretinopathy. *Eye* 2013; 27, 809–815
40. Hamzah F, Shinojima A, Mori R, Yuzawa M. Choroidal thickness measurement by enhanced depth imaging and swept-source optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2014 Nov 25;14:145

41. Breukink MB, den Hollander AI, Keunen JE et al. *The use of eplerenone in therapy-resistant chronic central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol.* 2014 Sep;92(6):e488-90
42. Gruszka A. *Potential involvement of mineralocorticoid receptor activation in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: case report. Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 May;17(10):1369-73
43. Okamoto M, Matsuura T, Ogata N. *Choroidal thickness and choroidal blood flow after intravitreal bevacizumab injection in eyes with central serous chorioretinopathy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015 Jan 1;46(1):25-32
44. Chung Y-R, Seo EJ, Lew HM, et al. *Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. Eye* 2013;27:1339–46.
45. Bae SH, Heo JW, Kim C, et al. *A randomized pilot study of low-fluence photodynamic therapy versus intravitreal ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol* 2011;152:784–92.
46. Pitcher JD 3rd, Witkin AJ, DeCroos FC, Ho AC. *A prospective pilot study of intravitreal aflibercept for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: the CONTAIN study. Br J Ophthalmol.* 2015 Jan 16. pii: bjophthalmol-2014-306018. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306018. [Epub ahead of print]

8. ÖZET :

Santral Seröz Koryoretinopati Hastalarında İntravitreal Bevacizumab Tedavisinin
Santral Koroid Kalınlığına Etkisi

Santral Seröz Koryoretinopati (SSKR) hastalığında, vasküler endotelial büyüme faktörü monoklonal antikor Bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyonunun, koroid kalınlığı üzerine etkisinin gösterilmesi amacıyla retrospektif kontrollü non-randomize bir klinik çalışma tasarlandı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Temmuz 2012 – Ekim 2014 tarihleri arasında başvuran SSKR tanısı almış 50 hastanın 55 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kayıtlarından alınan bilgilerle, hastalar akut (n=35) ve kronik (n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı; her iki grup da gözlenen altgrup ve Bevacizumab alt grubu olarak ayrıldı. Bevacizumab uygulanan alt gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci ve üçüncü aylarda EDI mod Spektral Domain OKT cihazı ile alınan görüntülerde, santral koroid kalınlıkları ve subretinal sıvı kalınlıkları ölçüldü. Hastaların ortalama yaşı $40,56 \pm 10,03$ olarak hesaplandı. Hastaların 41 tanesi erkek, 9 hasta kadındı. Kronik SSKR grubunda başlangıç santral koroidal kalınlık ortalaması $425,21 \pm 102,76$ mikron iken, akut SSKR grubunda bu ortalama $322,21 \pm 120,32$ mikron idi. Bevacizumab uygulanan kronik SSKR'lı gözlerde (n=7) tedavi öncesi subretinal sıvı kalınlığı ortalaması $143,14 \pm 76,42$ mikron iken, tedavi sonrası subretinal sıvı kalınlığı ortalaması $66,67 \pm 55,80$ mikron olarak hesaplandı, fark Wilcoxon'ın Eşleştirilmiş İki Örnek Testi'ne göre anlamlı bulundu. (p=0,03) Bevacizumab uygulanan akut ve kronik SSKR'lı gözlerde tedavi öncesi ve sonrası santral koroid kalınlıkları

arasında anlamlı fark saptanmadı. Bevacizumab enjeksiyonunun SSKR patogenezinde gösterilmiş olan koroidal vasküler hiperpermeabilite üzerine etkisinin indirekt olarak koroid kalınlığı üzerinden değerlendiren bu çalışmada, Bevacizumab`ın santral koroid kalınlığı üzerine etkisi bulunmadı.

9. SUMMARY :

Effect of Intravitreal Bevacizumab Treatment on Central Choroidal Thickness in Central Serous Chorioretinopathy Patients

A retrospective, controlled, non-randomized clinical study is designed to show the effect of intravitreal injection of Bevacizumab, monoclonal antibody for vascular endothelial growth factor, on central choroidal thickness in Central Serous Chorioretinopathy (CSC). Fifty five eyes of fifty patient, seen at Gazi University Medicine School Ophthalmology Department between July 2012 – October 2014, are included in the study. According to patients` data, these patients are divided into two groups, acute (n=35) and chronic (n=20). These two groups are divided in themselves into observation and Bevacizumab subgroups. Patients in Bevacizumab subgroups were analyzed via EDI mode Spectral domain OCT device, subretinal fluid and central choroidal thicknesses are measured on these images. Average age of patients was $40,56 \pm 10,03$ years. 41 of patients were male, 9 of them were female. Baseline average central choroidal thickness was $425,21 \pm 102,76$ microns in chronic group and $322,21 \pm 120,32$ microns in acute group. In chronic Bevacizumab Subgroup (n=7) average subretinal fluid thickness was $143,14 \pm 76,42$ microns before treatment and $66,67 \pm 55,80$ microns after treatment; difference was statistically significant according to Wilcoxon`s Signed Rank Test. (p=0,03) Among eyes with acute and chronic CSC recieved Bevacizumab treatment, there were not statistically significant difference in central choroidal thicknesses before and after treatment. Effect of Bevacizumab injection on

choroidal vascular hiperpermeability was tested indirectly in this study and no significant effect was observed .

10. EKLER :

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Girişimsel Olmayan
Araştırmalar Karar Formu

11. ÖZGEÇMİŞ :

Adı : İhsan Onur

Soyadı : ARMAY

Doğum Yeri ve Tarihi : Altındağ/ANKARA 06.10.1987

Eğitimi :

- 2010 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 2004 Ankara Fen Lisesi
- 2001 Namık Kemal İlköğretim Okulu

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Türk Oftalmoloji Derneği