



Kronik Santral Seröz Koryoretinopatide Güncel Tedavi Yaklaşımları

Current Therapeutic Approaches to Chronic Central Serous Chorioretinopathy

Samet Gülkaş*, Özlem Şahin**

*Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Santral seröz koryoretinopati (SSKR) 3. ve 5. dekatlar arasında diyabetik makülopatiden sonra ikinci en sık karşılaşılan makülopatidir. SSKR, nörosensöryal tabakanın seröz dekolmanı ile karakterize olup, bazı olgularda retinal pigment epitel dekolmanı (RPE) da eşlik edebilir. Klinik seyri açısından genellikle iyi bir prognozu olan SSKR'de iyileşme sıklıkla ilk üç ayda kendiliğinden gerçekleşmektedir. Bununla birlikte bazı olgularda tekrarlayan ataklar ve kronikleşme görülebilir. Hastalık, özellikle kronik olgularda, dirençli nörosensöryal dekolmana bağlı olarak RPE atrofi gelişmesi sonucu kalıcı görme kayıplarına sebep olabilir. Hastalığın tedavisinde son yıllarda değişik parametrelerde verteporfin-fotodinamik tedavi (standart protokol-fotodinamik tedavi, yarı doz-fotodinamik tedavi ve yarı fluens-fotodinamik tedavi), anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ajanları, glukokortikoid antagonistleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve eşik altı mikroatım lazer gibi tedavi seçenekleri denenmektedir. Bu derlemede, 2000 yılı sonrasında, kronik SSKR'nin güncel tedavi yaklaşımları ile ilgili yapılmış, en az 3 ay süre semptomları olan olguların kronik olarak kabul edildiği randomize olan veya olmayan ve en az olgu serisi (3 olgudan fazla) şeklindeki çalışmaların değerlendirilmesi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Santral seröz koryoretinopati, eşikaltı mikroatım lazer, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ajanları, verteporfin fotodinamik tedavi

Abstract

Central serous chorioretinopathy (CSCR) is the second most common maculopathy after diabetic maculopathy between the third and fifth decades of life. CSCR is characterized by serous neurosensory retinal detachment occasionally coexisting with retinal pigment epithelium (RPE) detachment. CSCR usually has good clinical prognosis, often resolving spontaneously within the first three months. However, some patients may have recurrent episodes and chronic disease. CSCR can cause permanent visual loss due to persistent neurosensory retinal detachment and RPE atrophy, especially in chronic cases. In recent years, verteporfin-photodynamic therapy applied with standard and low-dose/low-fluence protocols, anti-vascular endothelial growth factors, glucocorticoid antagonists, mineralocorticoid receptor antagonists, and subthreshold micropulse laser with varying parameters have been investigated as treatment options. In this review, we evaluated randomized and non-randomized case series conducted after 2000 that included at least 3 patients with chronic CSCR over 3 months in duration who were treated with current treatment options for chronic CSCR.

Keywords: Central serous chorioretinopathy, subthreshold micropulse laser, anti-vascular endothelial growth factor, verteporfin photodynamic therapy

Giriş

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), nörosensöryel tabakanın seröz dekolmanı (NSD) ile karakterize, bazı olgularda retina pigment epiteli (RPE) dekolmanının da eşlik edebildiği,

3. ve 5. dekatlar arasında diyabetik makülopatiden sonra ikinci en sık karşılaşılan makülopatidir.^{1,2,3} SSKR klinik olarak iyi prognoza sahiptir ve genellikle ilk 3 ay içerisinde kendiliğinden iyileşmektedir.^{2,3} Bununla birlikte, olguların yaklaşık %5'i kronikleşebilir.^{1,2,3,4} Hastalığın kronik formunda görülebilen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Samet Gülkaş, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Tel.: +90 531 943 89 31 E-posta: drsametgulkas@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-1698-7060

Geliş Tarihi/Received: 28.03.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.09.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

dirençli NSD, fotoreseptör hasarı, yaygın RPE anormallikleri, RPE atrofisi, ve sonuç olarak kalıcı görme kaybına yol açabilir.^{1,2,3}

SSKR'nin patogenezinde rol alan en önemli iki faktörden birincisinin koroidal kan akımının otoregüasyon mekanizmasındaki değişiklikler ve buna ikincil gelişen koroidal iskemi, ikincisinin ise RPE pompalama fonksiyonundaki düzensizlikler olduğu yapılan çalışmalarla birlikte daha da netlik kazanmaktadır.^{5,6,7} Koroid dolaşımındaki düzenleyici moleküllerin (glukokortikoidler, mineralokortikoidler, epinefrin, norepinefrin) düzensizliğine bağlı koroid dolaşımında staz, enflamasyon ve iskemi gelişmesi sonucu koroidin geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir.^{7,8,9,10} Hastalığın tanısında önemli rolü olan fundus flöresein anjiyografi (FFA) ve indosiyenin yeşili anjiyografide (İSYA) görülen lokal ve/veya yaygın sızıntıların varlığı bu hipotezi desteklemektedir.^{5,10,11,12,13} SSKR patofizyolojisinin çok faktörlü ve kompleks mekanizması nedeniyle, özellikle kronik tipin tedavisinde konvansiyonel lazer (KL), verteporfin fotodinamik tedavi (FDT) yöntemleri denenmiş, KL'nin sonuç görme keskinliğinde ve tekrarlama oranında anlamlı bir etkisinin olmadığı, RPE ve fotoreseptörler üzerinde toksik hasar oluşturduğu da bildirilmiştir.^{14,15} Standart protokol (tam-doz, tam-fluens) FDT (SP-FDT) ile başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen bu tedavinin de KL uygulamasında olduğu gibi RPE ve fotoreseptörler üzerinde toksik hasar oluşturma etkisinin olabileceği gözlemlenmiştir.^{16,17,18} KL ve SP-FDT ile görülen bu yan etkilerden dolayı son yıllarda eşik altı mikroatım lazer, değişik parametrelerde verteporfin FDT (yarı-doz veya yarı-fluens-YD veya YF), glukokortikoid antagonistleri, mineralokortikoid reseptör (MR) antagonistleri ve anti-VEGF'lerin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmaya başlanmıştır (Şekil 1).^{19,20,21,22}

Bu derlemede kronik SSKR'nin güncel tedavi yaklaşımları ile ilgili yapılmış, en az üç ay süre semptomları olan olguların kronik olarak kabul edildiği randomize olan veya olmayan ve en az olgu serisi (3 olgudan fazla) şeklindeki çalışmaların değerlendirilmesi yapılmıştır.

Tedavi Seçenekleri

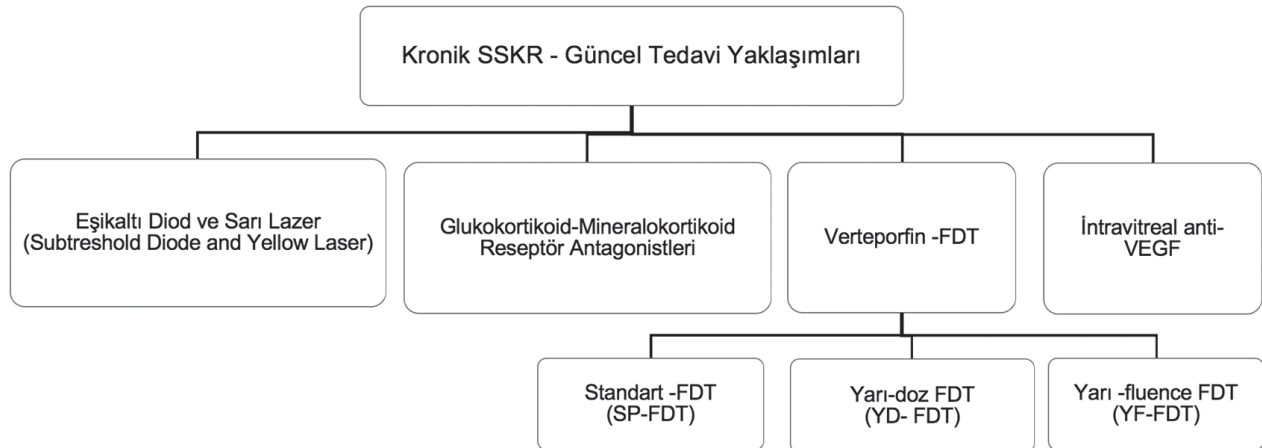
Eşikaltı Mikroatım Diod ve Sarı Dalgaboyu Lazer

Konvansiyonel lazer, önceki yıllarda SSKR tedavisinde kullanılmasına rağmen RPE'de kalıcı hasara ve skar oluşumuna yol açtığı için toplamda daha düşük enerji kullanımı sağlayan tekrarlayan daha kısa süreli atımlarla (0.1-0.2 ms) RPE hasarını minimize eden eşik altı mikroatım lazerin (EML) kullanımı gündeme gelmiştir. EML'nin bu özelliği sayesinde fovea bölgesine daha yakın alanlarda da lazer uygulanabilmektedir.

Eşik altı mikroatım lazerin tekrarlayan daha kısa süreli atımlarla (0.1-0.2 ms) uygulanması, lazer yanıklarının gözle görülemeyecek derecede silik olması sorununu ortaya çıkarmıştır. Ricci ve ark.²³ İSYA rehberliğinde, direkt olarak etkilenen alanın görülerek mikroatım diod lazer uygulanmasının bu sorunu ortadan kaldıracabileceğini savunmuşlardır.

Chen ve ark.²⁴ müdahaleli prospektif çalışmalarında jukstafoveal alanda sızıntısı olan ve EML (diod lazer, 810 nm) uyguladıkları 26 kronik SSKR tanılı gözün 15'inde (iğne deliği tarzda RPE sızıntısı olanlar) görme keskinliğinde üç veya daha fazla harf artışı gözlemlenmiş, yaygın jukstafoveal RPE sızıntısı olan 11 gözün 5'inde ise retina altı sıvının geri çekilmesi için kurtarıcı FDT'ye ihtiyaç duymuşlardır. Benzer olarak, Lanzetta ve ark.²⁵ EML (diod lazer, 810 nm) uyguladıkları ve ortalama 14 ay takip ettikleri 24 gözün %65'inde 1. ayda, %75'inde ise takip sonunda retina altı sıvının geri çekildiğini gözlemlenmişlerdir. Abd Elhamid²⁶ ise EML (sarı lazer, 577 nm) uyguladıkları 15 SSKR tanılı gözün %73'ünde tedavi sonrası retina altı sıvının geri çekilmesini sağlamışlardır. Bu sonuca ek olarak, 9 olguda sızıntının foveal avasküler zonda (FAZ) olduğu özellikle belirtilmiştir.

Karşılaştırmalı çalışmalara bakıldığında, Scholz ve ark.²⁷ kronik SSKR tanısı olan 42 göze EML (sarı lazer, 577 nm), 58 göze ise yarı-doz verteporfin FDT (YD-FDT) uygulamışlar ve 6 hafta sonunda EML uygulanan gözlerin %36'sında, FDT uygulanan gözlerin %21'inde retina altı sıvının geri çekildiğini ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.



Şekil 1. Kronik santral seröz koryoretinopatide güncel tedavi seçenekleri

Farklı olarak, Maruko ve ark.²⁸ üç aydan daha uzun süreli tipik fokal sızıntısı olan 29 SSKR tanılı gözün 15'ine KL, 14'üne ise EML (sarı lazer, 577 nm) uygulamışlar, her iki tedavi seçeneğinin etkinliğini retina altı sıvının tam olarak çekilmesi, güvenilirliğini ise fundus otoflöresans görüntülemesini kullanarak RPE hasarı açısından karşılaştırmışlardır. Sonuçlara bakıldığında, KL'ye göre EML etkinliğinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (KL vs. EML: %66,7 vs. %64,3). RPE hasarı açısından karşılaştırıldığında, KL grubunun başarı sağlanan tüm gözlerinde RPE hasarı görülürken, EML grubunda başarı sağlanan yalnızca bir gözde RPE hasarı tespit edilmiştir. Bu çalışmada EML'nin en az KL kadar etkin bir tedavi yöntemi ve RPE hasarı açısından KL'ye kıyasla çok daha güvenli olduğu vurgulanmıştır. Yazar, Scholz ve ark.²⁷ çalışmasına göre başarı oranının daha yüksek bulunmasının, yaygın sızıntısı olan olguların çalışmaya dahil edilmemeleri ile ilgili olabileceğini de ayrıca belirtmiştir. Özmert ve ark.'nın²⁹ karşılaştırmalı çalışmasında kronik SSKR tanısı olan 18 göze yarı-fluens FDT (YF-FDT), 15 göze ise EML (sarı lazer, 577 nm) uygulaması sonucu retina altı sıvının tam olarak çekilmesi oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (FDT vs. EML; %72,2 vs. %80). Koss ve ark.'nın²⁰, karşılaştırmalı, kontrollü ve prospektif çalışmasında, kronik SSKR tanısı olan 16 göze EML (diod lazer, 810 nm), 10 göze intravitreal bevacizumab uygulamış ve 26 göz kontrol grubu olarak takip edilmiştir. Tedavi sonrası 10. ayda en yüksek oranda retina altı sıvının tam olarak çekilmesi EML grubunda, sonra bevacizumab grubunda görülmüş ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (EML vs. Bevacizumab vs. Kontrol; %87,5 vs. %40 vs. %8). Kronik SSKR'de EML ile ilgili çalışmaların özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

İntravitreal Anti-VEGF Tedavisi

SSKR'nin patofizyolojisinde koroid neovaskülerizasyonunun (KNV) ana etken olmadığına bilinmesine rağmen^{30,31}, bazı yazarlar KNV tedavisinde popüler ve etkili bir yöntem olan anti-VEGF'lerin SSKR'de koroid damarlarında göllenme ve aşırı geçirgenliği azaltarak, hastalığın rezolüsyonunda etkili olabileceğini savunmaktadırlar.^{21,32,33} Literatüre bakıldığında kronik SSKR'de anti-VEGF etkinliği ile ilgili randomize kontrollü olarak sadece bir çalışma bulunmaktadır. Artunay ve ark.²² tarafından Türkiye'de uygulanan bu randomize kontrollü çalışmada üç aydan uzun süreli SSKR öyküsü olan 15 göze anti-VEGF (bevacizumab) uygulanmış ve 15 göz müdahalesiz altı ay takip edilmiştir. Sonuç olarak, tedavi uygulanan grupta %80 (12 göz), gözlem grubunda ise %53,3 (8 göz) retina altı sıvının tam olarak çekildiğini bildirmişlerdir ($p<0,01$). Aynı çalışmada tedavi alan grubun tümünde, gözlem grubunda ise 10 gözde görme keskinliği aynı kalmış ya da artmıştır ($p<0,01$).

Randomize olmayan, prospektif karşılaştırmalı çalışmalar incelendiğinde, Kim ve ark.'nın³⁴, kronik SSKR tanısı olan 30 göz ile yaptıkları çalışmada, tüm gözlerle anti-VEGF (bevacizumab) tedavisi uygulamışlardır. İlk 3 enjeksiyona rağmen yanıt alınamayan gözleri anti-VEGF dirençli, yanıt alınan olguları anti-VEGF duyarlı olarak gruplandırmışlardır. Sonuç olarak tedaviye duyarlı grupta dirençli gruba göre, tedavi öncesinde subfoveal koroidin daha kalın olduğu, İSYA'da daha fazla genişlemiş koroid damarların görüldüğü ve yine bu grupta tedavi sonrası koroid kalınlığında azalmanın daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak tedavi öncesi subfoveal koroid kalınlığının ve aşırı geçirgenliğin durumuna göre anti-VEGF yanıtının tahmin edilebileceğinin önemini belirtmişlerdir. Bu bilgilere ek olarak, Yannuzzi'nin³⁵ özellikle fundus muayenesi sırasında foveada görülebilen fibrin varlığının anormal bir koroid vasküler yapıdan sızıntı sonucu oluştuğunun

Tablo 1. Santral seröz koryoretinopatide eşik altı mikroattım lazer tedavi ile ilgili başlıca çalışmalar

Yazarlar	Çalışma dizaynı	Ortalama semptom süresi	Göz sayısı	Takip süresi	Sonuç
Abd Elhamid ²⁶	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi	4,6 ay	15	6 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %27 Anatomik başarı: Tam yanıt - %86,6 Rekürrens oranı - NA
Lanzetta ve ark. ²⁵	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi	≥6 ay	24	14 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %30 Anatomik başarı: Tam veya parsiyel yanıt - %75 Rekürrens oranı - NA
Chen ve ark. ²⁴	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi	>4 ay	26	9,5 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %66 Anatomik başarı: Tam yanıt - %73 Rekürrens oranı - %31
Özmert ve ark. ²⁹	Retrospektif, karşılaştırmalı olgu serisi	13 ay	15	12 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %5 Anatomik başarı: Tam yanıt - %80 Rekürrens oranı - %13,3

göstergesi olduğunu ve bu nedenle bu tür olgularda FDT'nin fibrin yapısı üzerinde aşırı enerji birikimine sebep olarak RPE üzerinde ciddi hasara sebep olabileceğini vurgulamıştır. Bu bilgilerin ışığında, anti-VEGF ajanlar retina altı fibrin birikimi olan olgularda olası komplikasyonların önlenmesi bakımından daha elverişli bir tedavi seçeneği olabilir. Yakın dönemde yayınlanan SSKR olgularında anti-VEGF tedavisi ile ilgili çalışmaların meta-analizi yapılmış ve bu meta-analiz sonucunda bazı tavsiyelerde bulunulmuştur.

Kronik SSKR'de anti-VEGF için önerilen endikasyonlar^{2,36,37}

1. Fokal lazer veya FDT'nin riskli olduğu ve dikkatli uygulanmasını gerektiren subfoveal fibrin birikimi olan olgular,
2. SSKR zemininde gelişen KNV varlığında,

Kortikosteroid Antagonistleri

1. Glukokortikoid Antagonistleri

SSKR olgularında serum kortizol seviyelerinin yüksek olduğu daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir.^{9,38} Bu sebeple, ketakonazol, mifepriston ve finasterid gibi anti-glukokortikoidlerin etkinliği, yalnızca olgu serileri şeklinde olmasıyla birlikte, değerlendirilmeye başlamıştır.^{39,40}

Yapılan bazı çalışmalarla SSKR olgularında serum testosteron düzeyinin de yükseldiği gösterilmiştir.^{41,42} Bu bilgiler ışığında, testosterondan daha potent olan dihidrotestosteron hormonu

sentezlenmesinde etkili olan 5 α -redüktaz enziminin inhibitörü finasteridin SSKR tedavisinde etkinliği araştırılmıştır. Finasteridin etkinliği ile ilgili en kapsamlı çalışmada Moisseiev ve ark.'nın⁴³ kronik SSKR tanısı olan (>3 ay süre) 23 hastaya 5 mg/gün oral finasterid tedavisi uygulamışlar ve ortalama 14,7 ay takip sonucunda olguların %75,9'unda tam rezolüsyon gözlemişler, tedavinin kesilmesini takiben olguların %37,5'inde rekürrens görmüşlerdir. Glukokortikoid antagonistlerle yapılan çalışmalar randomize ve kontrollü olmaması nedeniyle, bu sınıf ilaçların etkinliği hakkında henüz güvenilir bir bilgi bulunmamaktadır.

2. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin retinal Müller hücrelerde ve koroidal damarlarda birlikte ekspresyon oldukları ve bu hormonların, dolaşımda olan düzeylerinin artması ile glukokortikoid reseptörler (GR) ve MR bağlanarak SSKR patofizyolojisinde en olası etken olarak görülen retinal ve koroidal homeostazın değişmesine neden oldukları bazı çalışmalarla gösterilmiştir.^{44,45} MR antagonistleri ilgili yapılan randomize kontrollü karşılaştırmalı bir çalışmada Pichi ve ark.⁴⁶ 20'şer kronik SSKR hastasından oluşan (ortalama 8 ay süre) 3 grup oluşturmuşlar ve ilk gruba 1 ay süre ile oral spironolakton, 2. gruba oral epleronon ve son gruba placebo tedavi vermişler, 2. ayda ilk gruba epleronon, 2. ve 3. gruba ise spironolakton verilerek 1 ay daha takip ettikten sonra tedaviyi kesip 2 ay daha 3 grubu

Tablo 2. Santral seröz koryoretinopatide mineralokortikoid antagonist tedavisi (epleronon) ile ilgili başlıca çalışmalar

Yazarlar	Çalışma dizaynı	Epleronon dozu	Göz sayısı	Tedavi süresi	Sonuç
Bousquet ve ark. ⁶¹	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi	25 mg/g (1 hafta), sonra 50 mg/g (1-3 ay)	13	4-12 hafta	Fonksiyonel başarı: %94 (EIDGK'de anlamlı artış oranı) Anatomik başarı: Tam yanıt - %64 Parsiyel yanıt - %18 Yanıt yok - %18
Chin ve ark. ⁶²	Retrospektif olgu serisi	50 -100 mg/g	23	4 ay	Fonksiyonel başarı: Belirtilmemiş Anatomik başarı: Tam/parsiyel yanıt - %52,2 Yanıt yok - %47,8
Leisser ve ark. ⁶³	Retrospektif olgu serisi	25 mg/g	11	10 hafta	Fonksiyonel başarı: %73 (EIDGK'de anlamlı artış oranı) Anatomik başarı: Tam yanıt - %36,4 Parsiyel yanıt - %27,2 Yanıt yok - %36,4
Cakir ve ark. ⁶⁴	Retrospektif olgu serisi	25 mg/g (1 hafta), sonra 50 mg/g (5 hafta)	24	15 hafta	Fonksiyonel başarı: %66 (EIDGK'de anlamlı artış oranı) Anatomik başarı: Tam yanıt - %29 Parsiyel yanıt - %33 Yanıt yok - %25
Singh ve ark. ⁶⁵	Retrospektif olgu serisi	25-50 mg/g	17	Belirtilmemiş	Fonksiyonel başarı: Belirtilmemiş Anatomik başarı: Tam yanıt - %35,3 Parsiyel yanıt - %11,8 Yanıt yok - %47,1

EIDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

da takip etmişlerdir. Sonuç olarak görsel kazanımda ve subretinal sıvı rezolüsyonunda istatistiksel olarak spironolaktonun daha üstün olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar, bu farkı eplerononun MR için 20 kat daha düşük affinitesi olmasına bağlamışlar, öte yandan yan etki profili incelendiğinde ise eplerononun MR için selektif olmasından dolayı progesteron benzeri etkileri daha az gösterdiğini belirtmişlerdir. MR antagonistleri ile yapılan diğer çalışmaların sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. Özetle, MR antagonistlerinden spironolakton ve epleronon SSKR'nin tedavisinde etkili bir seçenek olabilir. Öte yandan bu ilaçlarla daha fazla randomize kontrollü çalışmalar yapılması hem tedavi etkinliği hem de yan etki profili açısından daha güvenilir bilgiler sunacaktır.

Verteporfin - Fotodinamik Tedavi

1. SP - FDT

Argon lazer tedavisinin SSKR tedavisindeki kısıtlamalarının, SSKR patofizyolojisinde, koroid damarlarda dilatasyon ve aşırı geçirgenliğin de önemli bir katkısı olduğunun bilinmesi üzerine, daha öncesinde yaş tip YBMD hastalarında etkinliği gösterilen (TAP protokol)⁴⁷ verteporfin FDT'nin SSKR tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği incelenmeye başlamıştır. İlk olarak Yannuzzi ve ark.⁴⁸ tarafından etkinliği ve güvenilirliği denenilen SP-FDT tedavisi sonrası ortalama 6 ay sonunda 20 kronik SSKR olgusunun %60'ında retina altı sıvı tamamen gerilemiştir.

Cardillo ve ark.'nın⁴⁹ yaptıkları çalışmada kronik SSKR tanılı 16 gözde SP-FDT tedavisi sonrası ortalama 12 aylık takip sonucunda 6 gözde vizyon artmış, 14 gözde stabil kalmış ve buna ek olarak gözlerin %81'inde retina altı sıvı tamamen gerilemiştir.

Ruiz-Moreno ve ark.'nın¹⁸ 82 kronik SSKR tanılı göze SP-FDT uygulamış ve ortalama 12 aylık takip sonunda tüm gözlerde retina altı sıvının tamamen gerilediğini ve ortalama görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu gözlemlemişler (1,9±2,4 Snellen eşeli sırası). Aynı çalışmada 2 gözde yeniden aktivasyon (tekrarlanmış NSD), 2 gözde (%2) tedaviye ikincil KNV ve 9 gözde (%10) reaktif RPE hiperplazisi gerçekleşmiştir. Reibaldi ve ark.¹⁶ kronik SSKR tanılı 42 gözün 19'una SP-FDT, 23'üne YF-FDT uygulamış ve SP-FDT uygulanan sadece 1 gözde (%2) 3. ayda jukstafoveal KNV bildirmişlerdir. Kronik SSKR' de SP-FDT ile ilgili çalışmaların özeti Tablo 3'te sunulmuştur.

2. YD-FDT ve YF-FDT

Standart protokol verteporfin FDT tedavisi sonrası fokal RPE kayıpları, tedaviye ikincil KNV, kronik koroid hipoperfüzyonu ve pigmenter değişiklikler gibi yan etkilerin görülmesi klinisyenleri bu tedavinin standart protokolü üzerinde değişiklikler yapma fikrine yönlendirmiştir.

Literatürde verteporfin FDT'nin SSKR'de etkinliğini araştıran randomize klinik çalışmalardan sadece ikisi kronik olgular için uygulanmıştır. Bae ve ark.⁵⁰ kronik SSKR tanılı 16 gözü yarı yarıya randomize olarak iki gruba ayırmışlar ve

Tablo 3. Santral seröz koryoretinopatide standart protokol verteporfin - fotodinamik tedavi ile ilgili başlıca çalışmalar

Yazarlar	Çalışma dizaynı	Ortalama semptom süresi	Göz sayısı	Takip süresi	Sonuç
Yannuzzi ³⁵	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi	111 ay	20	6,8 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %53 Anatomik başarı: Tam yanıt - %60 Rekürrens oranı - %10
Cardillo ve ark. ⁴⁹	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi	≥6 ay	16	6-12 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %35 Anatomik başarı: Tam yanıt - %76 Rekürrens oranı - %15
Ruiz-Moreno ve ark. ¹⁸	Retrospektif olgu serisi	28 ay	82	12 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %30 Anatomik başarı: Tam yanıt - %100 Rekürrens oranı - %2,4
Silva ve ark. ⁶⁶	Retrospektif olgu serisi	8,5 ay	46	56,8 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %33 Anatomik başarı: Tam yanıt - %100 Rekürrens oranı - %8,6
Sakalar ve ark. ⁶⁷	Retrospektif olgu serisi	≥6 ay	17	13 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %84 Anatomik başarı: Tam yanıt - %100 Rekürrens oranı - %0
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği					

bir gruba YF-FDT diğer gruba ise intravitreal ranibizumab enjeksiyonu (art arda aylık enjeksiyonlar) uygulamışlar, 3 aylık takip sonunda FDT uygulanan gözlerin 6'sında (%75), enjeksiyon grubunda ise sadece 2 gözde (%25) retina altı sıvının tamamen gerilediğini gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada retina altı sıvı tamamen gerilemeyen 4 göze (enjeksiyon grubundan) kurtama YF-FDT uygulanmış ve 2 gözde retina altı sıvının tamamen gerilediği görülmüştür. Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde iki grupta da herhangi bir komplikasyon gerçekleşmediği bildirilmiştir. Yapılan diğer randomize kontrollü çalışmada Semeraro ve ark.⁵¹ ortalama 3 aydan uzun süre SSKR tanısı olan 12 göze intravitreal bevacizumab (1,25 mg) enjeksiyonu, 10 göze ise YF-FDT uygulamış ve tüm gözleri 9 ay boyunca takip etmişlerdir. Takip sonucu iki grup arasında ortalama hem görme keskinliği değişimi hem de ortalama

santral makiüla kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmada retina altı sıvının tamamen çekildiği gözler rakamsal olarak raporlanmadığı için mevcut çalışmanın sonuçları ile diğer çalışma sonuçları arasında detaylı bir karşılaştırma yapılamamıştır. Bu bilgilere ek olarak, mevcut çalışma sonunda iki grupta da tedaviye ikincil herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir.

YD-FDT ve YF-FDT'de yapılan çalışmalar incelendiğinde, Chan ve ark.¹⁹ 48 kronik SSKR tanılı göze YD-FDT (3 mg/m² verteporfin) uygulamışlar ve 12 aylık takibin sonunda tüm gözlerde retina altı sıvı tamamen gerilediğini, 4 gözde (%8,3) rekürrens, ortalama 2 sıra vizyon artışı bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hiçbir gözde komplikasyon gerçekleşmemiştir. Başka bir çalışmada Nicolo ve ark.⁵² kronik SSKR tanılı 38 göze YD-FDT uygulamışlar ve ortalama 14,2 ay takip sonucunda

Tablo 4. Santral seröz koryoretinopatide yarı-doş ve yarı-fluens verteporfin - fotodinamik tedavi ile ilgili başlıca çalışmalar

Yazarlar	Çalışma dizaynı	Ortalama semptom süresi	Göz sayısı	Takip süresi	Sonuç
Chan ve ark. ¹⁹	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi (YD-FDT)	8,2 ay	48	12 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %51 Anatomik başarı: Tam yanıt - %89,6 Rekürrens oranı - %8,3
Nicolo ve ark. ⁵²	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi (YD-FDT)	≥6 ay	38	14,2 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %38 Anatomik başarı: Tam yanıt - %92,1 Rekürrens oranı - %13,2
Senturk ve ark. ⁵³	Prospektif, kontrolsüz olgu serisi (YD-FDT)	4-6 ay	24	6 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) - %40 Anatomik başarı: Tam yanıt - %100 Rekürrens oranı - %0
Lim ve ark. ⁶⁸	Prospektif, karşılaştırmalı olgu serisi (YF-FDT)	Yoğun hiperflöresans grup 13,2 ay Zayıf hiperflöresans grup 11,9 ay	30	6 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) Yoğun Hf grup - %53 Zayıf Hf grup - %41 Anatomik başarı: Tam yanıt Yoğun hiperflöresans grup - %100 Zayıf hiperflöresans grup - %100 Rekürrens oranı: Yoğun hiperflöresans grup - %0 Zayıf hiperflöresans grup - %7,1
Reibaldi ve ark. ¹⁶	Prospektif, karşılaştırmalı olgu serisi (SP-FDT vs. YF-FDT)	8,5-9 ay	42	SP grup 8,5 ay YF grup 8,9 ay	Fonksiyonel başarı: (EİDGK ortalama artışı) SP grup - %37 YF grup - %65 Anatomik başarı: Tam yanıt SP grup - %79 YF grup - %91 Rekürrens oranı: SP grup - %11 YF grup - %5

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Hf: Hiperflöresans, SP: Standart protokol, YD: Yarı-Doz, YF: Yarı-Fluence

Tablo 5. STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kriterleri ^{47,54,55,60}		
	Madde no	Öneriler
Başlık ve özet	1	(a) Araştırmanın tasarımı/tipi, yaygın olarak kullanılan bir terim ile başlıkta ya da özette gösterilir (b) Özetle, araştırmada ne yapıldığı ve ne bulunduğu hakkında yeterli ve açıklayıcı bilgi sunulur
İçerici		
Teorik çerçeve/gerekçe	2	Sunulan araştırma ile ilgili mevcut bilimsel durum ve araştırmanın gerekçesi açıklanır
Amaçlar	3	Araştırmanın daha önce belirlenen hipotezleri ya da araştırma sorularını içeren özgün amaçları belirtilir
Yöntem		
Araştırmanın tasarımı	4	Makalede, araştırma tasarımının anahtar bölümleri sunulur
Araştırmanın yapıldığı yer	5	Araştırmanın yapıldığı yer, birim, örnekleme alınma, maruz kalma, izleme ve veri toplama dönemlerini gösteren tarihler belirtilir
Katılımcılar	6	(a) Kohort çalışma - araştırmaya uygunluk/dahil edilme kriterleri, kaynakları (örneklemin alındığı yer) ve katılımcıların seçim metodu verilir. İzlem metotları tanımlanır (b) Olgu-kontrol çalışması - araştırmaya uygunluk/dahil edilme kriterleri, kaynakları (örneklemin alındığı yer), olguları saptama ve kontrolleri seçme metotları verilir. Olgu ve kontrol gruplarına seçim (ayırma) için gerekçeler açıklanır (c) Kesitsel araştırma - araştırmaya uygunluk/dahil edilme kriterleri, kaynakları (örneklemin alındığı yer) ve katılımcıların seçim metodu verilir (d) Kohort çalışma – eşleştirilmiş çalışmalarda, maruz kalan ve kalmayanların sayısı ve eşleştirme ölçütleri verilir (e) Olgu- kontrol çalışması - eşleştirilmiş çalışmalarda, her olgu için belirlenen kontrol sayısı ve eşleştirme ölçütleri verilir
Değişkenler	7	Bütün sonuçlar (değişkenler), maruziyet durumları, belirleyiciler (prediktörler), olası karıştırıcı değişkenler (faktörler), etki değiştiriciler açıkça tanımlanır Eğer uygunsa, tanı kriterleri verilir.
Veri kaynakları/ ölçümler	8	İlgili her değişken için, verilerin elde edildiği kaynaklar ve veri toplama (ölçüm) yöntemlerinin ayrıntıları verilir. Eğer birden fazla grup varsa, veri toplama yöntemlerinin karşılaştırılabilirliği tanımlanır (ölçüm metodunun grupları ayırt etmede geçerli ve güvenilir olma durumu belirtilir)
Yan tutma	9	Olası yan tutma (bias) kaynaklarını göstermek için yapılan çabalar tanımlanır
Örneklem büyüklüğü	10	Örneklem büyüklüğüne nasıl ulaşıldığı (örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde kullanılan istatistiksel metot) açıklanır
Sayısal değişkenler	11	Sayısal değişkenlerin nasıl analiz edildiği açıklanır. Eğer uygunsa, hangi grupta yapıldığı ve nedenleri belirtilir
İstatistiksel yöntemler	12	(a) Karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için kullanılanlar da dahil, tüm istatistiksel yöntemler tanımlanır
Bulgular		
Katılımcılar	13	(a) Çalışmanın her aşamasında katılan bireylerin sayısı bildirilir – örneğin; olası ulaşılabilir örneklem hacmi, örneklem için uygun bulunanlar (dahil edilme kriterleri), örnekleme uygun bulunup seçimi onaylananlar, çalışmaya dâhil edilenler, izlem sürecini tamamlayanlar ve analize alınanlar (b) Çalışmanın her aşamasında katılmayanların katılmama nedenleri açıklanır (c) Bir akış şemasının kullanımı önerilir
Tanımlayıcı veriler	14	(a) Katılımcıların özellikleri (örneğin; demografik, klinik ve sosyal), maruziyetler ve olası karıştırıcı faktörler hakkında bilgi verilir (b) Her bir değişken için katılımcı sayısı, kayıp (eksik) veriler ile birlikte gösterilir (c) Kohort çalışma - izlem süresi hakkında bilgi verilir (örneğin; ortalama/ortanca ve toplam süre)
Sonuç veriler	15	Kohort çalışma – ortaya çıkan sonuçların sayısı bildirilir ya da zaman içindeki ölçümler (örneğin; ortalama ve standart sapma) özetlenir Olgu – kontrol çalışması – her bir maruziyet kategorisindeki sayılar bildirilir ya da maruziyet ile ilgili ölçümler özetlenir Kesitsel araştırma – ortaya çıkan sonuçların sayısı bildirilir ya da istatistiksel ölçümler özetlenir (örneğin; ortalama ve standart sapma)

Tablo 5. Devam		
Başlıca bulgular	16	(a) Düzeltilmemiş tahminler (hesaplar) verilir, eğer uygunsa, karıştırıcı faktörlerin düzeltilmiş hesapları ve hassasiyetleri (örneğin; %95 güven aralığı) verilir. Hangi karıştırıcı faktörlere düzeltme uygulandığı ve onların niçin dahil edildikleri belirgin olarak açıklanır (b) Sürekli değişkenler gruplandırıldığında, kullanılan grup sınırları (grupların üst ve alt sınırları) bildirilir (c) Eğer uygunsa, anlamlı bir zaman periyodu için relative risk (nisbi riskin) tahminlerinin kesin (absolute) riske dönüştürülmesi göz önünde bulundurulur
Diğer analizler	17	Yapılan diğer analizler (değerlendirmeler), örneğin, alt grup analizleri, etkileşimler ve duyarlık analizleri bildirilir
Tartışma		
Anahtar bulgular	18	Araştırmanın amaçlarına gönderme yapılarak anahtar bulgular özetlenir
Sınırlılıklar	19	Çalışmanın sınırlılıkları, olası yan tutma (bias) ya da belirsizlik kaynakları dikkate alınarak tartışılır. Olası her bir yan tutmanın hem büyüklüğü hem de yönü tartışılır
Yorum	20	Araştırma bulgularının genel yorumu, araştırmanın amaçları, sınırlılıkları, analizlerin çeşitliliği, benzer çalışmalardan elde edilen bulgular ve diğer ilgili kanıtlar dikkate alınarak verilir
Genellenebilirlik	21	Araştırma bulgularının genellenebilirliği (dış geçerlik) tartışılır
Diğer bölgeler		
Araştırmanın Fonu	22	Araştırmanın parasal kaynağı ve destek verenlerin araştırmadaki rolleri açıklanır, eğer uygunsa, bu makalenin dayanak aldığı orijinal araştırma için parasal kaynak ve destek verenlerin rolleri belirtilir.

tüm gözlerde retina altı sıvının tamamen gerilediğini, 5 gözde ise rekürrens (%13,2) gözlemişler, ayrıca hiçbir gözde komplikasyon bildirmemişlerdir. Sentürk ve ark.⁵³ 24 kronik SSKR tanılı göze YD-FDT uygulamış ve 6 ay sonunda tüm gözlerde retina altı sıvının tamamen gerilediğini bildirmişler, bununla birlikte hiçbir olguda komplikasyon gerçekleşmediğini vurgulamışlardır.

SP-FDT ve değişik parametrelerde FDT'yi karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde, Reibaldi ve ark.¹⁶ kronik SSKR tanısı olan 42 gözü YF-FDT ve SP-FDT uyguladıkları iki gruba ayırmışlar ve ortalama 12 ay takip sonucunda SP-FDT uygulanan gözlerin %79'unda, diğer grupta ise gözlerin %91'inde retina altı sıvının tamamen gerilediğini bildirmişler, bununla birlikte SP-FDT uygulanan grupta 1 gözde (%5) 12. ayda FFA'da tedavi uygulanan alanda yeni bir atrofi alanı, 1 gözde (%5) ise jukstafoveal KNV geliştiğini raporlamışlardır. Kronik SSKR'de YD-FDT ve YF-FDT ile ilgili çalışmaların özeti Tablo 4'te verilmiştir.

Özetle, SSKR'de FDT ile yapılan çalışmalar henüz olgu serileri ve randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalar seviyesindedir. Bu tedavinin etkinliği ve güvenilirliği açısından çok daha geniş örneklemle randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. 2014 yılında Eriktila ve ark.⁵⁴ tarafından yapılan sistematik bir derlemede SSKR'de SP-FDT, YD-FDT ve YF-FDT ile ilgili randomize kontrollü ve STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kriterlerine (Tablo 5)⁵⁵ en az %70 oranında uygun nitelikli gözlemsel çalışmaların sonuçları değerlendirilmiş, sonuç olarak çeşitli parametreler arasından en düşük yan etki ve rekürrens oranına sahip tedavi seçeneğinin YD-FDT olduğu sonucuna varılmıştır. YD-FDT ile yapılan 7 çalışmanın 4'ünde (%42,9) retina altı sıvı tamamen gerilemiş ve hiçbir gözde rekürrens görülmemiştir.^{56,57,58,59} Bu derlemede genel olarak SSKR rekürrens oranının %3-24 arasında değişiklik gösterdiği

vurgulanmakla birlikte bu sonuçların az sayıda örneklemle yapılan çalışmalar sonucu olduğu da özellikle belirtilmiştir.

Sonuç

Kronik SSKR'nin güncel tedavi seçenekleri arasında olan EML, anti-VEGF, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve FDT ile ilgili literatürdeki çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, EML'nin KL'ye göre yan etki açısından üstün olduğu, aynı zamanda etkinlik açısından FDT ile kıyaslanabilir olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, EML etkinliğinin daha uzun takip süreli olgular ile değerlendirilmesi, FDT etkinliği ile karşılaştırılması anlamında daha güvenilir bilgiler sunacaktır. Buna ek olarak, EML'nin, konvansiyonel lazerde olduğu gibi, diffüz RPE sızıntılarında etkinliğinin yeterli olmaması da ayrı bir dezavantaj olarak görülmektedir. Tedavi seçenekleri arasında bulunan anti-VEGF ile ilgili çalışmaların, her ne kadar Artunay ve ark.'nın²² değerli prospektif ve randomize çalışmasındaki sonuçlar umut vaat etse de, genellikle az sayıda olgu sunumları şeklinde olması, bu çalışmaların gücünü kısıtladığından çok daha fazla örneklemli randomize çalışmaların yapılması daha güvenilir sonuçlar verecektir. Ayrıca hastalığın yüksek olası patogenezi ile anti-VEGF etki mekanizmasının birbiriyle çok ilişkili olmaması anti-VEGF etkinliğinin zayıf olabileceğini düşündürmektedir. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmaların sonuçları, bu tedavinin etkin bir seçenek olduğunu göstermekle birlikte, etkisinin kısa süreli olmasına bağlı olarak, hem hasta uyumu açısından hem de FDT ve EML gibi daha kalıcı etkileri olan tedavi seçeneklerine göre daha dezavantajlı olduğunu işaret etmektedir. Öte yandan, uzun süreli takiplerle yapılacak çalışmalar bu seçeneğin etkinliği anlamında daha net bilgiler verecektir. Son olarak FDT ile ilgili çalışmalar, her ne kadar KL'ye göre daha maliyetli olsa da yan etki ve etkinlik profillerine bakıldığında özellikle kronik, subfoveal ve jukstafoveal alana

yakın olan tutulumlarda verteporfin FDT'nin KL tedavisine göre daha üstün ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Özellikle, değişken parametrelerde (YD-FDT, YF-FDT) FDT ile koroid iskemisi, KNV gibi yan etkilerin en aza indirgenmiş olması, bu tedavinin kronik SSKR olgularında etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Samet Gülkaş, Özlem Şahin, **Konsept:** Samet Gülkaş, Özlem Şahin, **Dizayn:** Özlem Şahin, **Veri Toplama veya İşleme:** Samet Gülkaş, **Analiz veya Yorumlama:** Samet Gülkaş, Özlem Şahin, **Literatür Arama:** Samet Gülkaş, **Yazan:** Samet Gülkaş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:126-145.
- Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2013;58:103-126.
- Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, Gass JD, Murray TG, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Smiddy WE. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2002;22:19-24.
- Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2014;232:65-76.
- 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.
- Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, Trempe CL, Schepens CL. Retinal pigment epithelium decompensation. I. Clinical features and natural course. *Ophthalmology.* 1984;91:1544-1548.
- Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41:201-214.
- Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S; Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study G. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology.* 2004;111:244-249.
- Haimovici R, Rumelt S, Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2003;110:698-703.
- 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.
- Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1996;16:203-213.
- Yoshioka H, Katsume Y. [Studies on experimental central serous chorioretinopathy. A light and electron microscopy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1982;86:738-749.
- Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1986;24:321-324.
- Annesley WH Jr, Augsburger JJ, Shakin JL. Ten year follow-up of photocoagulated central serous choroidopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:335-346.
- Gass JD. Photocoagulation treatment of idiopathic central serous choroidopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1977;83:456-467.
- Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, Sanfilippo M, Russo A, Uva MG, Munno F, Cannemi V, Zagari M, Boscia E. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:307-315.
- Arevalo JF, Espinoza JV. Single-session combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(8):1159-1166.
- Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armada F, Silva R, Montero JA, Arevalo JF, Arias L, Gomez-Ulla F. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:371-376.
- 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.
- Koss MJ, Beger I, Koch FH. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond).* 2012;26:307-314.
- Lim JW, Kim MU. The efficacy of intravitreal bevacizumab for idiopathic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:969-974.
- Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. *Curr Eye Res.* 2010;35:91-98.
- Ricci F, Missiroli F, Regine F, Grossi M, Dorin G. Indocyanine green enhanced subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:597-607.
- 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;115:2229-2234.
- Lanzetta P, Furlan F, Morgante L, Veritti D, Bandello F. Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy. A pilot study. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18:934-940.
- Abd Elhamid AH. Subthreshold micropulse yellow laser treatment for nonresolving central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:2277-2283.
- 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;30:1371-1377.
- Maruko I, Koizumi H, Hasegawa T, Arakawa H, Iida T. Subthreshold 577 nm micropulse laser treatment for central serous chorioretinopathy. *PLoS One.* 2017;12:e0184112.
- Özmer E, Demirel S, Yanık O, Batioğlu F. Low-Fluence Photodynamic Therapy versus Subthreshold Micropulse Yellow Wavelength Laser in the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol.* 2016;2016:3513794.
- Hata M, Yamashiro K, Ooto S, Oishi A, Tamura H, Miyata M, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Tsujikawa A, Yoshimura N. Intracocular Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Pachychoroid Neovascularopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:292-298.
- 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;30:1465-1471.
- Aydin E. The efficacy of intravitreal bevacizumab for acute central serous chorioretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29:10-13.
- Inoue M, Kadonosono K, Watanabe Y, Kobayashi S, Yamane S, Arakawa A. Results of one-year follow-up examinations after intravitreal bevacizumab administration for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2011;225:37-40.

34. Kim DY, Joe SG, Yang SJ, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. The association between choroidal thickness variations and response to intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol.* 2015;29:160-167.
35. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:361-363.
36. Ji S, Wei Y, Chen J, Tang S. Clinical efficacy of anti-VEGF medications for central serous chorioretinopathy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2017;39:514-521.
37. Quin G, Liew G, Ho IV, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41:187-200.
38. Zakir SM, Shukla M, Simi ZU, Ahmad J, Sajid M. Serum cortisol and testosterone levels in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57:419-422.
39. Nielsen JS, Jampol LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2011;31:1928-1936.
40. Shulman S, Goldenberg D, Schwartz R, Hahot-Wilner Z, Barak A, Ehrlich N, Loewenstein A, Goldstein M. Oral Rifampin treatment for longstanding chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:15-22.
41. Grieshaber MC, Staub JJ, Flammer J. The potential role of testosterone in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:118-119.
42. Nudleman E, Witmer MT, Kiss S, Williams GA, Wolfe JD. Central serous chorioretinopathy in patients receiving exogenous testosterone therapy. *Retina.* 2014;34:2128-2132.
43. Moisseiev E, Holmes AJ, Moshiri A, Morse LS. Finasteride is effective for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond).* 2016;30:850-856.
44. Farman N, Rafestin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280:181-192.
45. Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, Savoldelli M, Jonet L, Jeanny JC, Jaisser F, Farman N, Behar-Cohen F. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *FASEB J.* 2010;24:3405-3415.
46. Pichi E, Carrai P, Ciardella A, Behar-Cohen F, Nucci P. Central Serous Chorioretinopathy Study G. Comparison of two mineralocorticosteroids receptor antagonists for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol.* 2016.
47. No authors listed. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329-1345.
48. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa D, Huang SJ, Klancnik JM Jr, Aizman A. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina.* 2003;23:288-298.
49. 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.
50. Bae SH, Heo JW, Kim C, Kim TW, Lee JY, Song SJ, Park TK, Moon SW, Chung H. A randomized pilot study of low-fluence photodynamic therapy versus intravitreal ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:784-792.
51. Semeraro F, Romano MR, Danzi P, Morescalchi F, Costagliola C. Intravitreal bevacizumab versus low-fluence photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:608-612.
52. Nicolo M, Zoli D, Musolino M, Traverso CE. Association between the efficacy of half-dose photodynamic therapy with indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:474-480.
53. Senturk F, Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA, Uysal O. Microperimetric changes after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:303-309.
54. Erikitola OC, Crosby-Nwaobi R, Lotery AJ, Sivaprasad S. Photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond).* 2014;28:944-957.
55. Fung AE, Palanki R, Bakri SJ, Depperschmidt E, Gibson A. Applying the CONSORT and STROBE statements to evaluate the reporting quality of neovascular age-related macular degeneration studies. *Ophthalmology.* 2009;116:286-296.
56. Koytak A, Erol K, Coskun E, Asik N, Öztürk H, Öztürk Y. Fluorescein angiography-guided photodynamic therapy with half-dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2010;30:1698-1703.
57. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2011;31:1603-1608.
58. Uetani R, Ito Y, Oiwa K, Ishikawa K, Terasaki H. Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond).* 2012;26:640-649.
59. 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.
60. Karaçam Z. Epidemiyolojide gözlemsel araştırma raporu yazımının güçlendirilmesi için bir rehber. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2014;17:64-72.
61. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Offret O, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina.* 2013;33:2096-2102.
62. Chin EK, Almeida DR, Roybal CN, Niles PI, Gehrs KM, Sohn EH, Boldt HC, Russell SR, Folk JC. Oral mineralocorticoid antagonists for recalcitrant central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1449-1456.
63. Leisser C, Hirnschall N, Hackl C, Plasenzotti P, Findl O. Eplerenone in patients with chronic recurring central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26:479-484.
64. Cakir B, Fischer F, Ehlken C, Bühler A, Stahl A, Schlunck G, Böhlinger D, Agostini H, Lange C. Clinical experience with eplerenone to treat chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:2151-2157.
65. Singh RP, Sears JE, Bedi R, Schachat AP, Ehlers JP, Kaiser PK. Oral eplerenone for the management of chronic central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2015;8:310-314.
66. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, Montero JA, Gregorio T, Cachulo ML, Pires IA, Cunha-Vaz JG, Murta JN. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a 4-year follow-up study. *Retina.* 2013;33:309-315.
67. Sakalar YB, Keklikci U, Unlu K, Alakus ME, Kara IH. Effects of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: An uncontrolled, open-label, observational study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2010;71:173-185.
68. Lim SH, Chang W, Sagong M. Efficacy of half-fluence photodynamic therapy depending on the degree of choroidal hyperpermeability in chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond).* 2013;27:353-362.