

Santral Seröz Korioretinopati

Central Serous Chorioretinopathy

Günhal ŞATIRTAV¹, Hürkan KERİMOĞLU², Refik OLTULU¹

ÖZ

Retina kaynaklı görme kaybının sık görülen nedenlerinden biri kabul edilen santral seröz korioretinopati (SSKR), retina pigment epitelinde bir veya daha fazla fokal sızıntının olması sonucunda nörosensöriyel retinanın dekolmanı ile karakterizedir. Daha çok genç erkeklerde görüldüğü ve yıllık insidansının 10.000'de 10 olduğu bildirilmiştir. Risk faktörleri arasında hiperkortisolizm, A-tipi kişilik ve gebelik başta olmak üzere farklı nedenler gösterilmiştir. Akut, rekürren ve kronik olarak sınıflandırılan SSKR'nin akut formu çoğunlukla 2-3 ay içerisinde düzelmektedir. Optik koherens tomografi fundus muayenesinde görülemeyen bulguların izlenebilmesi ve hastalık progresyonu takibinin yapılabilmesi için değerlidir. Fundus florescein anjiyografi, retina pigment epitelindeki sızıntıları gösterme ve bu noktaların fovea dışında olduğu durumlarda argon laser fotokoagülasyon tedavisinin yönlendirilmesi aşamasında yardımcıdır. Kesin tanının konulamadığı durumlarda, orta faz hiperfloresansın gösterilebilmesi için indosiyanın yeşili anjiyografiden yararlanılmaktadır. Üç aydan daha uzun süren akut formlarında ve kronik SSKR'de tedavi planlanmalıdır. Tedavinin uzun dönem etkileri halen tam olarak bilinmemektedir. Tedavi seçenekleri arasında argon laser fotokoagülasyon, yarım-doza fotodinamik tedavi, mikropuls diod laser, transpupiller termoterapi, intravitreal vasküler endotelial büyüme faktörü enjeksiyonu ve farklı farmakolojik ajanlar sayılabilir. Prognoz başlangıç görme keskinliğine bağlıdır ve kronik ve bullöz SSKR olguları dışında çoğunlukla iyidir. Bu yazıda SSKR'nin epidemiyolojisi, risk faktörleri, patofizyolojisi, sınıflandırması, tanı ve tedavi seçenekleri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Makülopati, santral seröz korioretinopati, santral seröz retinopati, fotodinamik tedavi.

ABSTRACT

Considered as one of the main reasons of visual loss of retinal origin, central serous chorioretinopathy (CSCR) is characterised neurosensorial reinal detachment caused by one or more focal leakage points on retinal pigment epithelium. It has been reported to be seen mostly in young male adults with an annual incidence rate of 10 per 10.000. Many risk factors have been identified including hypercortisolism, type-A personality and pregnancy. CSCR has been classified as acute, recurrent and chronic, in which acute form usually resolves in 2-3 months. Optical coherence tomography is valuable for both imaging subtle fundoscopic findings and monitoring disease progression. Fluorescein angiography aids identification of pigment epithelial leaks and guides argon laser treatment if outside the fovea. Where the diagnosis is uncertain, indocyanine green angiography can demonstrate classic midphase hyperpermeability. Treatment should be considered in chronic forms and acute forms lasting beyond 3 months. Long term results of therapy is not yet well established. Treatment options are argon laser photocoagulation, half-fluence photodynamic therapy, micropulse diod laser, transpupillary thermotherapy, intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection and various pharmacologic agents. Prognosis mostly depends on presenting visual acuity, and is usually good excluding chronic and bullous forms. This paper reviews epidemiology, risk factors, classification, diagnosis and treatment modalities of CSCR.

Key Words: Maculopathy, central serous chorioretinopathy, central serous retinopathy, photodynamic therapy.

1- M.D. Asistant Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY
SATIRTAV G., gunhal@gmail.com
OLTULU R.,

2- M.D. Associate Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY
KERIMOGLU H., hurkanka@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 18.03.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 14.05.2014
Ret-Vit 2014;22:169-178

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant Professor,
Gunhal SATIRTAV
Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, Konya/TURKEY

Phone: +90 332 223 62 10
E-Mail: gunhal@gmail.com

GİRİŞ

Santral seröz koriyoretinopati (SSKR), çoğunlukla maküla bölgesini tutan seröz retina dekolmanı ve/veya seröz retina pigment epiteli (RPE) dekolmanı ile karakterize RPE'den subretinal alana sıvı sızıntısının olduğu idiyopatik bir hastalıktır. İlk kez 1866'da von Graefe tarafından "tekrarlayan santral retinit" olarak tanımlanmış ve daha sonra "vazospastik santral retinit", "anjiospastik retinopati" ve "santral seröz retinopati" gibi farklı terminoloji ile isimlendirilmiştir.¹⁻³ Son olarak Gass tarafından 1967'de Santral Seröz Koriyoretinopati olarak önerilen isim günümüzde de tercih edilmektedir.⁴

EPİDEMİYOLOJİ

SSKR'nin insidans ve prevalansı ile ilgili yapılmış en kapsamlı çalışma, ABD'nin Minnesota eyaletinin Olmsted bölgesinde 1980 ile 2002 yılları arasında yeni tanı konulmuş tüm SSKR hastalarının dahil edildiği epidemiyolojik çalışmadır.⁵ Bu çalışmanın verilerine göre, ortalama insidans, erkeklerde 9.9/100.000, kadınlarda 1.7/100.000 olarak rapor edilmiştir. Hastaların %31'inde, ortalama 1.3 yıl (aralık; 0.4-18.2 yıl) içinde nüks izlendiği belirtilmiştir. Diğer çalışmalarda görülme yaşı 45 ile 51 arasında değişmektedir.^{6,7} SSKR'nin farklı etnik gruplarda farklı insidanslarının olduğu yönünde bildirilmiş çalışmalar vardır.⁸⁻¹⁰ Hastaların %40'ında bilateral tutulum görülmüştür.¹¹ Ülkemizde yapılan bir çalışmada bilateralite oranının akut ve nüks eden olgularda sırasıyla %3.2 ve %5.5, kronik olgularda %53 olduğu bildirilmiştir.¹²

RİSK FAKTÖRLERİ

SSKR için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. A tipi kişilik, SSKR gelişiminde en erken tanımlanmış risk faktörlerinden biri olarak literatüre geçmiştir.¹³ Bunun için öne sürülen mekanizma, B tipi kişiliğe sahip olanlara göre bu hastalarda artmış serum kortisol ve epinefrin düzeylerinin olması ile açıklanmıştır. SSKR ile steroidlerin ilişkisi ilk kez 1980'lerde Wakakura ve ark.,¹⁴ ve Harada ve ark.,¹⁵ tarafından bildirilmiştir. Haimovici ve ark.,¹⁶ 312 hastanın dahil edildiği vaka kontrollü çalışmalarında kortikosteroid kullanımına bağlı SSKR'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranda görüldüğünü saptamışlardır (odds oranı: 10.3). SSKR'nin Cushing sendromunda artmış serum kortikosteroid oranı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.¹⁷ Gebelik, SSKR'nin risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Gebelikte ortaya çıkan SSKR'nin doğumdan sonra düzeldiğini gösteren çalışmalar vardır.^{18,19} Plazma kortisol seviyesi üçüncü trimesterde artış gösterir. Gebelikte SSKR'nin ortaya çıkışı bu artmış kortisol seviyesi ve hemodinamik değişikliklere bağlanmıştır.²⁰

Helikobakter pilori ile SSKR arasında ilişki olduğunu öne süren bazı çalışmalarda, gastrik H. Pilonin, konakçı endotel proteinleri ve patojenik antijenlerin moleküler benzerliği nedeniyle koroidal mikrodolaşımı etkilediği öne sürülmektedir.^{21,22} H. Pilonin eradikasyonunun SSKR'nin düzelmesine neden olduğu, bir çalışmada rapor edilmiştir.²³ Fakat, batı dünyasında H. Piloni taşıyıcısı oranının %50 olduğu düşünülürse bu ilişkinin gerçekliği şüphelidir.²⁴ Sistemik hipertansiyon, gastroözofajiyal reflü, alkol kullanımı ve semptomimetik ajan kullanımının SSKR ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{16,25-27} Fakat bunların risk faktörleri arasında sayılabilmesi için daha kapsamlı vaka kontrollü serilere ihtiyaç vardır.

SINIFLANDIRMA

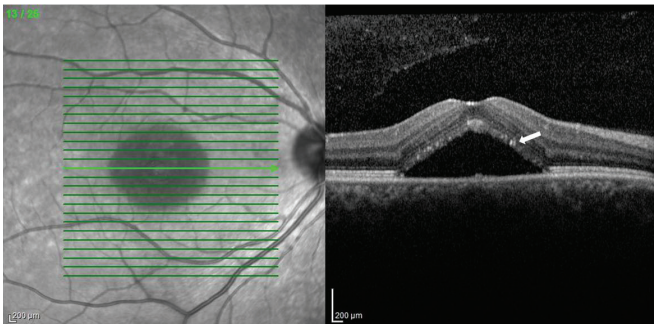
SSKR'nin farklı yayınlarda farklı sınıflandırmaları mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanları hastalığın süresine ve seyrine göre yapılan ve seröz sıvının lokalizasyonuna göre yapılan sınıflandırmalardır. Hastalığın süresi ve seyrine göre yapılan sınıflandırmada SSKR, akut, reküren ve kronik olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Tipik olarak SSKR, kendini sınırlayan akut bir seyirle üç-altı ay içinde düzelir. Daha uzun süren vakalar, reküren düzelen SSKR, reküren kronik SSKR ve tek atak sonrası gelişen kronik SSKR olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.²⁸

Kronik SSKR, diffüz retinal pigment epitelyopati olarak da bilinir. Semptom ve bulguların 6 aydan uzun sürdüğü hastalar bu grupta toplanır. Genellikle multifokal, düzensiz dağılmış ve değişken derecelerde düşük seviyede sızıntının görüldüğü, sıklıkla yaygın RPE değişiklikleri ile karakterizedir. Gilbert ve ark. hastaların %51'inin tek atak sonrası düzeldiğini ve %49'unun daha komplike seyir izlediğini rapor etmişlerdir.²⁹ Seröz sıvının lokalizasyonuna göre yapılan sınıflandırmada, seröz sıvının fotoreseptör dış segmentleri ve RPE arasında toplandığı Tip I, sadece RPE altında seröz sıvı birikiminin olduğu Tip II, nörosensöriyel dekolman ve Pigmet epitel dekolmanının (PED) birlikte görüldüğü Tip III olmak üzere üç grup tanımlanmıştır.^{30,31}

SEMPTOM, BULGU VE KLİNİK SEYİR

Yeni başlangıç SSKR'de bulanık görme, rölatif santral skotom, metamorfopsi, diskromatopsi, mikropsi, hipermetropizasyon ve kontrast duyarlılıkta azalma görülür. Semptomlar genelde görme alanı merkezindedir ve primer şikayet genelde tek gözde görme alanı merkezinde koyu bir nokta bulunmasıdır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği snellen eşeliyle 1.0 ile 0.1 arasında değişkenlik gösterir. Nörosensöriyel foveanın öne yer değiştirmesi nedeniyle hiperopik sift görülebilir.

SSKR'nin sekeli bulunan hastalar ve kronik SSKR'li hastaların da bulanık görme şikayeti vardır, fakat akut SSKR'nin aksine nadiren koyu renkli nokta görmekten şikayet ederler.³² SSKR'nin birkaç klinik şekli bulunmaktadır ve altta yatan patofizyoloji, farklı formlarda farklı olabilir. Akut SSKR, en sık görülen formudur ve RPE ve fotoreseptör dış segmentleri arasında sıvı birikimine bağlı nörosensöriyel retinanın dekolmanı ile karakterizedir. Fundus muayenesinde seröz nörosensöriyel dekolmana uyan bölgede klasik olarak oval veya yuvarlak, hafif koyu bir elevasyon görülür. Foveal refle kaybolmuş veya bozulmuş olabilir ve ksantofil pigmentinin görülebilir hale gelmesi nedeniyle fovea sarı nokta görünümündedir.³³ Seröz sıvı genelde saydamdır ama %10 hastada fibrinöz gri-beyaz eksuda bulunabilir. PED, %5 ile %63 oranında eşlik edebilir.^{34,35} PED üzerinde beneklenme ve pigment birikimi bulunabilir. Akut SSKR'li hastaların büyük çoğunluğunda 2-3 ay içinde semptom ve bulgularda düzelme görülür. Sonuç görme keskinliği (GK) büyük oranda başlangıç GK'ne bağlıdır. Başlangıç GK 1.0 olan hastalar, bu düzeye geri dönerken, 0.7'nin altında olan hastalar Snellen eşelinde 2-3 sıra kayıpla iyileşirler. SSKR'nin düzelmesinden sonra RPE'nde atrofi ve pigment değişiklikleri izlenebilir. Hastaların %90'ından fazlasında bulunan bu lezyonların boyutları genelde zaman içinde değişiklik göstermezler. Foveal çukurluk atak sonrasında eski anatomik yapısına geri döner fakat kon dansitesinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.³⁶ Bu da atak sonrası görme keskinliğindeki hafif düşüşü açıklamaktadır. Akut atak sonrası farklı çalışmalarda %15-50 oranında rekürens olduğu bildirilmiştir. Genel olarak hastaların 1/3-1/2'sinde ilk atak sonrası bir yıl içinde bir rekürens, %10'unda da 3 veya daha fazla rekürens olduğu görülmüştür. Ülkemizden bildirilmiş bir vaka serisinde 41 hastanın 15 ay takibinde %7.1 oranında nüks olduğu rapor edilmiştir.³⁷ Tekrarlayan SSKR'de seröz retina dekolmanı ilk atakla kıyaslandığında daha az büllöz yapıdadır, fakat prognozu daha kötüdür.³⁶⁻⁴⁰ Kronik SSKR, vakaların yaklaşık %5'ini oluşturur. Geniş RPE pigmenter anomaliler ve kronik sığ seröz retina dekolmanı ile karakterizedir. Tam konulduğu sırada GK genelde düşüktür.



Resim 1: OKT görüntüsünde foveadan geçen kesitte nörosensöriyel retinada ayrılma izleniyor. Ok, intraretinal yerleşimli yüksek yansıtıcılığı olan noktayı göstermekte.

Akut SSKR'nin aksine, görme kaybı kalıcıdır.⁴² Kronik SSKR sonrası RPE depigmentasyonu, coğrafik atrofi, subretinal fibrinöz birikimler ve koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişebilir.^{43,44} KNV gelişme riski hasta başına yılda %0.3-2 olarak bildirilmiştir.⁴⁴

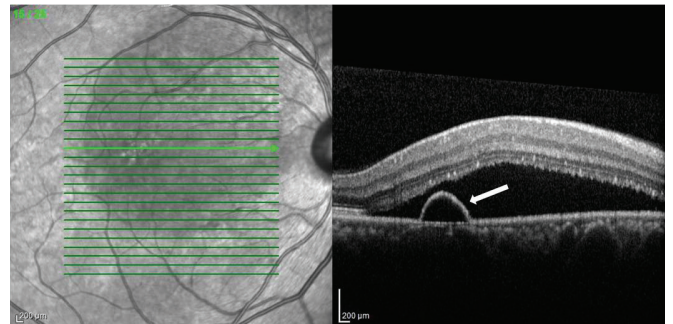
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Optik Koherens Tomografi

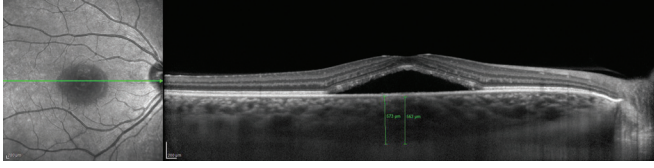
SSKR'nin tanısının konmasında ve progresyon takibinde Optik Koherans Tomografi (OKT) önemli bir yere sahiptir. SSKR ile ilgili 2 ayırıcı OKT paterni tanımlanmıştır. Bunlardan ilki nörosensöriyel retina altında optik olarak boş olan kubbe görünümüdür (Resim 1). İkincisi ise RPE'nin çıkıntıları olarak izlenen küçük tümseklerdir (Resim 2, ok). Bu tümseklerin anjiyografik olarak sızıntı alanları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁵

OKT, klinik olarak saptanamayan subretinal sıvı, sığ PED ve kronik hastalıkta retina atrofisi gibi erken patolojik değişiklikleri gösterebilmektedir. Anjiyografi çalışmalarında %6-20 arasında olduğu gösterilmiş PED sıklığının üç boyutlu OKT'nin kullanılmaya başlanmasıyla %63'e kadar çıktığı bildirilmiştir.^{43,44} PED ve RPE anomalileri çoğunlukla FFA'da noktasal sızıntının olduğu bölgelere denk gelmektedir.⁴⁷⁻⁴⁹

Koroidin görüntülenmesini sağlayan spektral domain OKT'de enhanced depth imaging (EDI-OCT) ile yapılan çalışmalarda SSKR'de etkilenen gözde ve etkilenmeyen kontralateral gözde koroidin anlamlı olarak kalın olduğu bildirilmiştir.^{50,51} Bu kalınlaşmaya koroidal vasküler hastalığın ve ICG'de görülen koroidal geçirgenlik artışının neden olduğu düşünülmektedir (Resim 3). SSKR'de fotodinamik tedavi sonrasında koroidal kalınlıkta %20'lik bir azalma olduğu gösterilmiş ve SSKR'nin tedaviye yanıtının EDI-OCT ile yapılan koroid kalınlık ölçümleri ile takip edilebileceği belirtilmiştir.^{52,53} SSKR'li hastaların %65'inde seröz retina dekolmanı alanında varlığı gösterilmiş olan punktat presipitatlar ve beyaz materyal OKT'de yüksek yansıtıcılık özelliğine sahiptir.^{54,55}



Resim 2: SSKR'nin OKT görüntüsü. Okla gösterilen bölgede retina pigment epitelinin dekolmanı izleniyor.

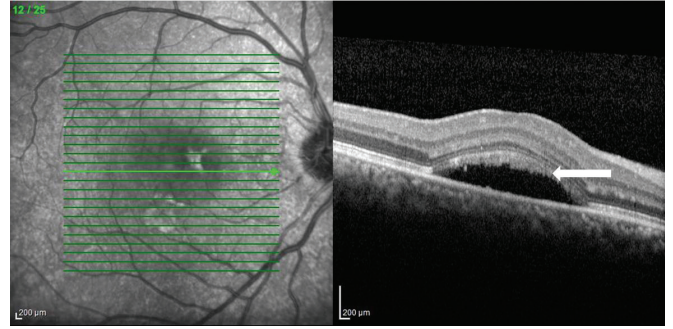


Resim 3: OKT görüntüsünde foveadan geçen kesitte koroid kalınlığının artmış olduğu izleniyor.

Bunlar retina dokusunun içinde veya subretinal alanda fırçamsı kenar şeklinde izlenirler (Resim 1, 4 oklar). Bu maddelerin oluşum mekanizması için, bunların subretinal alana dökülmüş olan fotoreseptör dış segmentleri veya bunları fagosite eden makrofaj ve fibrin birikimi oldukları yönünde farklı hipotezler öne sürülmüştür.⁵⁴

Fundus Floresein Anjiyografi

Çoğu hastada tanı koymada rutin olarak kullanılsa da, kronik ve atipik presentasyonlarda ayırıcı tanıda yardımcı olması için kullanılır. Ayrıca fokal laser tedavisi yapılması planlanan hastalarda tedavinin lokalizasyonunu belirlemede yardımcıdır. Fundus Floresein Anjiyografi'de (FFA) erken fazda karakteristik bulgu, koroidden sızarak RPE'den geçen sıvının bulunduğu tek noktada hiperfloresans görülmesidir. Hastaların %29'unda birden fazla hiperfloresans nokta bulunabilir (Resim 5).⁴³ Subretinal sıvı, yerçekiminin etkisiyle aşağı kayan hastalarda sızdıran nokta genelde foveanın 1500 mikron yakınında ve nörosensöriyel dekolmanın üst nazalinde yer alır.⁵⁶ Tipik olarak FFA'nin orta fazlarında boya difüz olarak tüm yönlere doğru yayılır ve dekolmanın sınırlarını belirgin hale getirir. Klasik 'sigara dumanı' yayılımı hastaların %7-20'sinde izlenebilir.⁵⁷ Bu paternde boya, sızdıran noktadan lateral olarak yayılarak nörosensöriyel dekolmanın üst sınırı altında genişler. Bu paternin, dekolle retinanın altında dehidrate olmuş eski sıvı ile RPE'nden sızan yeni sıvı arasındaki ozmotik basınç farkından kaynaklandığı düşünülmüştür.⁵⁸ Multifokal SSKR'de birkaç bölgede hiperfloresans nokta ve etrafında nörosensöriyel göllenme izlenebilir.

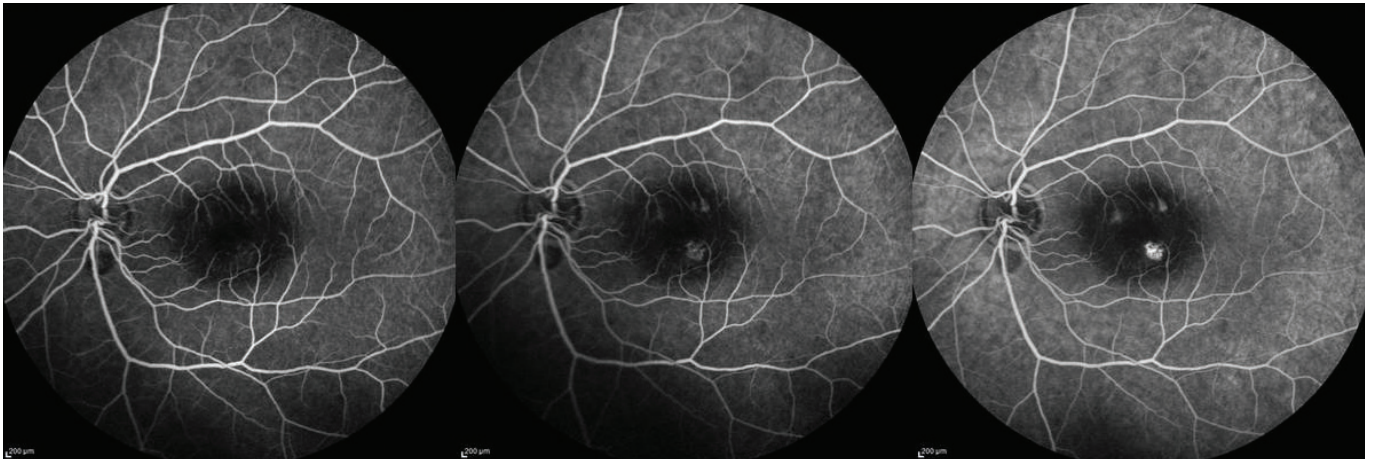


Resim 4: OKT görüntüsünde okla gösterilen subretinal bölgede fotoreseptör dış segmentlerine ait olduğu düşünülen fırçamsı kenar görünümü izleniyor.

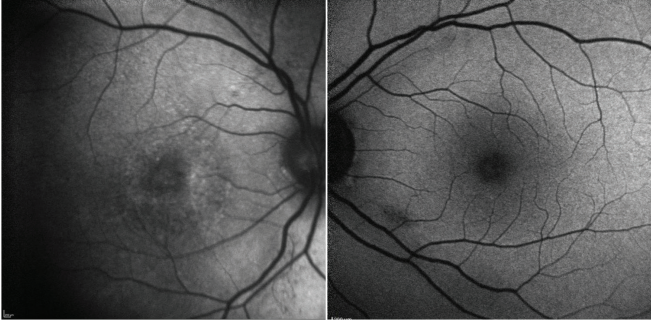
Önceki ataklar ve kronik nörosensöriyel dekolmanlar multifokal ve yerçekimine bağlı RPE atrofisine ait hiperfloresans pencere defektlerine neden olur.

Fundus Otofloresansı

Akut ve kronik SSKR'de fundus otofloresans (FOF) bulguları farklılık göstermektedir. Akut SSKR'de başlangıçta otofloresans bulgusu izlenmeyebilir.⁵⁵ Subretinal sıvının bulunduğu alanda aylar içinde hiperotofloresans gelişir. Spaide ve ark.,⁵⁹ bu bulgunun dekolle olmuş retinanın dış yüzeyinde fotoreseptörlerin dış segmentlerinin birikimi olduğunu savunmuşlardır. Maküla bölgesindeki pigment varlığı hiperfloresansın görülmesini engelleyebilir.⁶⁰ Hiperotofloresans özellikle altta olmak üzere dekolman sahasının sınırlarında daha belirgindir. Fotoreseptörlerin kopmuş dış segmentlerinin yerçekimi etkisiyle altta birikimi, alt sınırda görülen hiperotofloresansı açıklamaktadır. Sıvının emilmesi ile bu bulgu kaybolur. Kronik SSKR'de otofloresans değişiklikleri RPE hasarının olduğu veya subretinal sıvının bulunduğu yerleri işaret eder. Kronik SSKR'de granüler veya konfluen tarzda değişken hipo veya hiperotofloresans bölgelerin bulunması karakteristiktir.⁶¹ FOF'nda küçük granüler-punktat hiperfloresans görülen noktalar, klinik olarak izlenen subretinal punktat presipitatları işaret etmektedir (Resim 6).



Resim 5: FFA görüntüsünde fovea çevresinde 3 odakta erken dönemde başlayan geç döneme doğru artış gösteren hiperfloresans olduğu izleniyor.



Resim 6: Kronik santral seröz koriyoretinopatide aynı hastanın sağ ve sol gözünden alınan fundus otofloresans görüntülerinde, sağ gözde fovea çevresinde hiper ve hipo-otofloresans noktaların olduğu dikkati çekiyor.

Bunların fotoreseptör dış segmentlerini fagosite etmiş makrofajların olduğu düşünülmektedir.⁶² Erol ve ark.,⁶³ 36 hastanın FOF bulgularını bildirdikleri çalışmalarında subretinal depozitlerin daha çok kronik SSKR'si olan olgularda olduğu ve bunların FOF'de hiperfloresan görüldüğü rapor edilmiştir.

İndosiyanın Yeşili Anjiyografi

Bu görüntüleme yöntemi SSKR'yi okült koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ve polipoidal koroidal vaskülopatiden (PKV) ayırtmada önemli ipuçları vermektedir. SSKR'de tipik olarak başlangıçta koroidal damarların lokalize olarak geç dolun gösterdiği (hipofloresans), sonrasında koroidal damarların erken dilatasyonuyla birlikte midfazda koroidal geçirgenlik artışı nedeniyle hiperfloresans gösterdiği belirtilmiştir.⁶⁴ İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İYA), fundus muayenesinde veya FFA'de izlenmeyen koroidal geçirgenlik artışını gösterebilir. Bu da SSKR'nin fotodinamik tedavisinde yol gösterici olarak kullanılabilir.⁶⁵

Bu bulguların aksine, KNV'da koroidal vasküler membranı ortaya çıkaran erken hiperfloresans ve sonrasında geç döneme doğru sızdırma izlenir. PKV'de ise koroidde klasik vasküler dilatasyonlar görülür.

PATOGENEZ

SSKR'nin oluşum mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir ve primer kaynağının koroidal veya RPE epitelindeki patoloji olup olmadığı netlik kazanmış değildir. Farklı görüntüleme yöntemleri ile yapılmış çalışmalar SSKR patogenezi hakkında farklı ipuçları vermektedir. İndosiyanın yeşili anjiyografide iç koroid katmanının orta evrelerde boyandığını ve enhanced depth imaging OKT ile yapılan ölçümlerde SSKR'li hastaların her iki gözünde koroid kalınlığının kontrollere göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar SSKR'de koroidin geçirgenliğinin arttığını düşündürmektedir.⁶⁶⁻⁶⁸

Bu kalınlaşmanın altında yatan patofizyolojik mekaniizma halen bilinmemektedir. Bu bulgu ile kortikosteroid ve sempatomimetik ajan kullanımı arasındaki olası ilişkinin gösterilmesi için yapılan çalışmalar vardır. Kortikosteroidlerin, adrenerejik reseptörler de dahil olmak üzere bazı genlerin transkripsiyonunu artırdığı bilinmektedir.^{69,70} Ayrıca steroidlerin vasküler cevabı artırdıkları gösterilmiştir.⁷¹ Koroidal kalınlaşma, steroidlerin, katekolaminler ve/veya sempatomimetik ajanların neden olduğu otoregülasyonda bozulmaya sekonder gelişiyor olabilir.⁷² Koroidal vaskülopatiyi destekleyen farklı bir yaklaşım da, SSKR'de orta faz koroidal boyanmanın olduğu bölgelerde koroidal dolunun da geciktiğinin gösterilmesi üzerine koroidde lobuler iskemi ile beraber venöz dilatasyonun olabileceği yönündedir.^{66,67,73} Artmış serum plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesinin bulunması da bu vasküler patolojinin altında trombotik bir mekanizma olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak SSKR'de koroidin geçirgenliğinin staz, iskemi ve/veya inflamasyon sonucunda arttığı düşünülmektedir. Artmış geçirgenlik, doku hidrostatik basıncında artışa neden olmakta ve retina pigment epitelinde dekolmana yol açmaktadır. Bu da RPE' de kompensasyonu bozmakta ve retina ve RPE arasında sıvı birikimine neden olmaktadır.⁷⁴ İYA ile gösterilmiş olan koroidal boyanma ve FFA ile gösterilmiş RPE'deki defektler aynı bölgelere denk geldiği için bu iki bulgu arasında mekanik ilişki bulunması olası görünmektedir.^{66,75} Koroidal etiolojinin geniş kabul görmesinden önce RPE patolojisi kaynaklı teoriler benimsenmekteydi. Klasik SSKR'nin anjiyografik bulgusu olan RPE üzerindeki fokal sızıntılar bu teorileri desteklemekteydi. SSKR patogenezinde RPE'nin rolü halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. En kapsamlı teori, yukarıda da bahsedildiği gibi koroidin artmış geçirgenliğine bağlı doku hidrostatik basıncının RPE'nin bariyer fonksiyonunu bozacak kadar arttığı ve bunun sonucunda retina ve RPE arasında sıvı birikimine neden olduğu yönündedir.⁷² RPE üzerindeki fokal sızıntı yerlerinin de RPE'de oluşan mikroyırtıklar olduğu savunulmuştur. Olası lokal koroidal iskemi de RPE'de olan hasara katkıda bulunuyor olabilir. Ayrıca epinefrinin in vitro olarak RPE apoptozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁶ Fokal RPE yetersizliğine neden olan inflamatuvar ve hormonal nedenlerin olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{77,78} RPE anomalileri spektral domain OKT cihazlarında gösterilebilmektedir. FFA'de sızıntı görülen yerlerde OKT'de genellikle PED ve eşlik eden RPE defektleri saptanmaktadır.⁵⁵ Bunun yanında asemptomatik kontralateral gözlerde de en-face olarak ve c-scan ile bakıldığında RPE'de fark edilebilen anomalilerin olduğu bildirilmiştir.⁷⁹ Bu RPE değişiklikleri erken RPE dekompensasyonunu temsil ediyor olabilir.

TEDAVİ

Akut SSKR'li hastaların çoğunluğu herhangi bir müdahale olmadan düzelirler. SSKR'nin tedavisi için yapılmış fazla sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. SSKR ile ilişkili olduğu kanıtlanmış çok sayıda risk faktörü olmasına rağmen, bu risk faktörlerinin kontrolünün SSKR'nin doğal seyrini nasıl etkilediğine dair yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kortikosteroidlerin bırakılması ile SSKR'nin %88 hastada düzeldiğini gösteren 17 hastayı içeren bir çalışmanın yanısıra kullanılan kortikosteroid dozunun %50 azaltılmasıyla SSKR'nin düzelme zamanının kısaltıldığını bildiren 28 hastayı içeren bir çalışma bulunmaktadır.^{80,81} Sonuçta, genel kanı SSKR'nin tedavisindeki ilk basamağın, varsa kullanılmakta olan kortikosteroidlerin azaltılması ve stresin azaltılmasına yönelik hayat tarzı değişiklikleri ve psikososyal terapilerin uygulanması olduğu yönündedir. İleri tedavi, rekürren kronik SSKR veya semptomlar ve persistan seröz retina dekolmanının 3-4 aydan uzun sürdüğü ilk atakta, geri dönüşü olmayan fotoreseptör hasarını engellemek için düşünülmelidir. Bunlara ilaveten, eğer diğer gözde SSKR'ye bağlı kalıcı görme kaybı geliştirse, bu kriterler aranmaksızın tedavi önerilmektedir.

Fokal Argon Lazer Fotokoagülasyon (FK)

FFA'da saptanan ekstrafoveal sızıntılar FK ile tedavi edilebilirler. FK'un etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Lazerin sızıntı bölgesindeki RPE'de yanıklar oluşturup fibrozis ile skar dokusu oluşumuna neden olduğu ve kalan RPE hücrelerinin de subretinal sıvıyı koriokapillerise pompaladığına inanılmaktadır.⁸²

Robertson ve ark.,⁸³ yaptığı prospektif randomize çalışmada, 42 hastada sızdıran alan üzerine yapılan argon FK sonrası 18 aylık takipte tedavi edilen grupta rekürrens olmadığı, edilmeyen grupta ise %34 oranında rekürrens görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca dekolman süresi 2 ay kadar kısaltılmıştır. Ficker ve ark.,⁸⁴ yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada da, görme düzeyi 0.63 ve daha iyi olan 62 hastada argon lazerin hastalığın seyrini 10 hafta kadar kısalttığı gösterilmiştir. Fakat aynı hastaların uzun dönem takiplerinde tedavi edilen ve edilmeyen grupta sonuç görme keskinliği, renk görme düzeyi ve nüks oranı açısından fark olmadığı bildirilmiştir.

Yazarlar, görme düzeyi iyi olan SSKR hastalarında argon lazerin semptomların süresini kısaltmak için düşünülmesi gerektiğini ve uzun dönemde hastalığın doğal seyrine göre üstünlük göstermediğini savunmuşlardır.⁸⁴ Lazer FK'nın kollateral hasara neden olabileceği, semptomatik skotom oluşturabileceği ve KNV oluşumunu tetiklediği de akılda tutulmalıdır.⁸⁵

Fotodinamik Tedavi

Verteporfin Fotodinamik tedavinin (FDT) akut SSKR'de subretinal sıvının iyileşmesini sağladığı, rekürrensi azalttığı ve kronik SSKR'de de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. FDT'nin koroidal geçirgenliği azaltarak ve RPE seviyesinde kan-retina bariyerini güçlendirerek etki ettiği düşünülmektedir.⁸⁶ Yanuzzi ve ark.,⁸⁷ yaptığı çalışmada standart FDT uygulanmış 20 kronik SSKR'li gözün %60'ında maküler dekolmanın kaybolduğu gösterilmiştir. Konvansiyonel FDT ile alınan sonuçlar yüz güldürücü olsa da FDT'nin neden olduğu koroidal hipoperfüzyon ile komplikasyonlara yol açtığı görülmüştür. Lee ve ark.,⁸⁸ standart FDT uygulanmış 3 hastada koroidal iskemi nedeniyle görme kaybı geliştiğini rapor etmişlerdir. Jukstafoveal KNV, RPE atrofisi, maküler fonksiyonda geçici bozulma gibi komplikasyonların bildirilmesi FDT uygulanmasında dozun ve süresinin tekrar gözden geçirilmesine neden olmuştur.^{86,89} Lai ve ark.,⁹⁰ verteporfin dozunun azaltarak ve ilaç infüzyonu ve laser arasındaki süreyi uzatarak uyguladıkları çalışmada FDT'nin etkili ve güvenli olduğunu savunmuşlardır. Chan ve ark.,⁸⁶ yaptığı randomize çift-kör kontrollü çalışmada 63 SSKR'li hastada yarım-doza FDT ve plasebonun etkileri karşılaştırılmıştır. Bir yıllık takipte, FDT uygulanmış 39 hastanın 37'sinde, plasebo grubunda olan 21 hastanın 11'inde subretinal sıvının çekildiği gösterilmiştir. Reibaldi ve ark., yaptığı standart FDT ile yarım-doza FDT'nin etkilerini araştıran prospektif nonrandomize klinik çalışmada iki tedavi yönteminin benzer sonuçları olduğu gösterilmiş ve yarım-doza FDT uygulamasının koroidal hipoperfüzyona bağlı komplikasyonları azaltabileceği savunulmuştur.⁹¹ Zhao ve ark.,⁹² SSKR'de farklı dozda verteporfin uygulamasını karşılaştırmışlar ve en güvenli ve etkin minimal dozun standart FDT'de önerilen verteporfinin %30'u kadar olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında kronik SSKR'li olgularda FDT'nin klinik olarak ve OKT ve FOF bulguları açısından olumlu sonuçlarının olduğu bildirilen farklı çalışmalar bulunmaktadır.⁹³⁻⁹⁶ Ayrıca, kronik SSKR ve SSKR sonrası koroid neovaskülarizasyon gelişimi olan 9 hastada yapılan bir çalışmada FDT'nin etkin ve güvenilir olduğu savunulmuştur.⁹⁷

SSKR'li hastalarda FDT uygulaması İYA rehberliğinde yapılmaktadır. İYA'da koroidal geçirgenlik artışının bulunduğu alanlar orta fazda oluşan hiperfloresans ile belirlenmekte ve bu alanı kaplayacak spot büyüklüğü ayarlanmaktadır. RPE'da atrofiye neden olabileceği için mümkün olduğunca RPE atrofisinin bulunduğu alanlara tedavi uygulanmamalıdır. İYA'da karakteristik hiperfloresan plakların görülebilmesi, kötü prognoza işaret eder.⁹⁸ Bunun yanısıra FFA'de RPE dekompanseasyonunun görüldüğü bölgeye FDT uygulanmasının yeterli subretinal sıvının azalmasına neden olduğunu savunan yazarlar da bulunmaktadır.⁷³

Sonuç olarak FDT'nin, uygulama parametreleri değiştirildiğinde akut ve kronik SSKR'de etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Argon lazer FK'ye olan üstünlüğü de, subfoveal lezyonların tedavisinin de FDT ile yapılabilmesidir.

İntravitreal Anti-VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) Tedavisi

SSKR'de, aköz hüümörde VEGF düzeylerinde artış olmamasına rağmen koroid ve RPE'de oluşan hipoksinin lokal VEGF düzeyini artırdığı düşünülmektedir.^{99,100} Kronik SSKR'nin tedavisinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir ancak çalışmaların çoğu kontrolsüz vaka serileridir. Bunlardan ilki, Lim ve ark.,¹⁰¹ tek doz intravitreal bevasizumab enjeksiyonu yapılmış 12 SSKR'li hasta ve 12 kontrol vakasının rapor edildiği çalışmadır. Tedavi ve kontrol grubunun klinik seyri arasında fark görülmemiştir. Bae ve ark.,¹⁰² kronik SSKR'li 16 gözde yarım-doz FDT ve intravitreal ranibizumab uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmada, subretinal sıvının, ranibizumab yapılmış 8 gözün ikisinde kaybolurken, FDT yapılmış 8 gözün 6'sında kaybolduğu izlenmiştir. Artunay ve ark.,¹⁰³ 30 kronik SSKR'li gözün dahil edildiği bir çalışmada, tek doz bevasizumab uygulamasının kontrol grubuna göre tedavi grubunda daha iyi görme artışı ve stabilite sağladığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, Teke ve ark.,¹⁰⁴ 30 akut SSKR'li gözde tek doz bevasizumab uygulaması sonrası 6 aylık takiplerde görme keskinliğinde anlamlı artış ve merkezi maküla kalınlık değerlerinde anlamlı derecede düşme olduğu rapor edilmiştir. Yine ülkemizden yayınlanmış bir vaka serisinde farklı tedavi yöntemleri uygulanmış hasta grubunda izleme alınan ve enjeksiyon uygulanan hastalarda maküla kalınlığındaki azalmanın diğer tedaviler ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu rapor edilmiştir.¹⁰⁵ Anti-VEGF tedavisinin SSKR'de olumlu sonuçlar verdiğini gösteren daha birçok çalışma bulunmasına rağmen etki mekanizmasının anlaşılabilmesi ve SSKR'nin rutin tedavi seçenekleri arasında yerini alabilmesi için daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mikropals Diod Laser Tedavisi

Mikropals lazer, argon lazer ile kıyaslandığında daha derin penetrasyonu ve kollateral hasarın az olması nedeniyle özellikle parafoveal lezyonlarda SSKR için iyi bir seçenek olarak düşünülebilir.

Ancak SSKR'de bu tedavi ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. SSKR için ilk yapılmış olan çalışmada Bandello ve ark.,¹⁰⁶ tarafından diod lazer ile tedavi uygulanmış 5 hastada bir ayın sonunda tüm subretinal sıvının kaybolduğu bildirilmiştir. Daha sonra Chen ve ark.,¹⁰⁷ fokal sızıntısı bulunan 15 hastadan 14'ünde ve difüz sızıntısı bulunan 11 hastadan 5'inde MDL sonrası subretinal sıvının kaybolduğunu rapor etmişlerdir.

Bu alanda yapılmış tek randomize kontrollü çalışma Verma ve ark., MDL ile standart fokal argon lazerin etkilerinin karşılaştırıldığı 30 akut SSKR hastasının dahil edildiği çalışmadır. Bu çalışmanın sonucunda 4. hastada diod lazer grubunda görme keskinliğinde daha iyi düzelme gözlemlendiği fakat 8. haftada iki grup arasında fark izlenmediği belirtilmiştir. Fakat diod lazer grubunda kontrast duyarlılığın argon lazer grubuna göre anlamlı derecede daha iyi olduğu rapor edilmiştir.

MDL'nin her merkezde olmaması, bu konuda yapılmış fazla sayıda çalışma bulunmaması, ektrafoveal lezyonlarda fokal lasere ve jukstafoveal lezyonlarda FDT'ye üstünlüğü hakkında yeterince kanıt olmaması nedeniyle SSKR'de MDL'nin rolü henüz sınırlıdır.

Transpupiller Termoterapi

SSKR'nin tedavisinde araştırılmış olan termal kaynaklardan bir diğeri 810 nm dalga boyuna sahip, koroidde ısıyı artırarak koroidal tromboza neden olabileceği düşünülen Transpupiller Termoterapidir (TTT). Primer olarak koroidal tümörlerde tedavi amaçlı kullanılan TTT'nin SSKR tedavisindeki yeri birkaç çalışma ile araştırılmıştır. Bunlardan en kapsamlısı, Shukla ve ark., kronik SSKR'si bulunan TTT ile tedavi edilmiş 25 hastanın, 15 kontrol ile kıyaslandığı non-randomize, prospektif kohort çalışmasıdır.¹⁰⁸ Tedavi grubunun %84'ünde 3 aylık takipte subretinal sıvıda rezolasyon izlenmiş, hastaların %92'sinde bir sıradan fazla görme artışı rapor edilmiştir. Kontrol grubunda %33 hastada görme artışı izlenmiştir. TTT'nin etkinliği ve güvenilirliğini göstermeye yönelik yeterli sayıda ve sürede çalışmanın bulunmaması nedeniyle SSKR tedavisindeki yeri netlik kazanmış değildir.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Akut SSKR'de iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla asetazolamid kullanımı önerilmiştir. Pikkell ve ark., yaptığı karşılaştırmalı, nonrandomize, kohort çalışmada asetazolamid ile tedavi edilen 15 akut SSKR hastasında, 7 kontrol hastasına göre sıvı emiliminin daha hızlı olduğu fakat final görme keskinliği ve nüks oranlarında iki grup arasında fark bulunmadığı rapor edilmiştir.¹⁰⁹ Bu nedenle akut SSKR'li hastalarda hızlı iyileşmenin amaçlandığı durumlarda kullanımının düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir.

Antiglukokortikoid Tedavi

Endojen kortisol seviyelerinin düşürülmesi, SSKR'nin risk faktörleri düşünüldüğünde tedavi için umut verese de, günümüze kadar yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmış değildir. Meyerle ve ark.,¹¹⁰ SSKR'li hastalarda yaptığı çalışmada adrenokortikoid inhibitörü olan ketakonazol tedavisi sonrasında 4 haftalık tedavide görme keskinliği ve lezyon yüksekliğinde değişiklik izlenmemiştir.

Nielsen ve ark.,¹¹¹ oral glukokortikoid reseptör blokörü olan mifepristonu argon laser tedavisinden yanıt almamış bir hastada kullanmış ve 12 haftalık takipte görme keskinliğinde artış ve retina kalınlığında azalma bildirmişlerdir. Daha sonra aynı yazarların 16 hastada yaptığı bir çalışmada mifepriston kullanımı sonrası 7 hastada görme keskinliğinde 12 haftada 5 sıralık artış izlenmiştir.¹¹²

Adrenerjik Reseptör İnhibitörleri

Stres ve yüksek adrenerjik aktivitenin SSKR ile ilişkisi düşünüldüğünde SSKR'nin tedavisinde adrenerjik reseptör inhibisyonunun olumlu sonuçlar vermesi beklenebilir. Tatham ve ark.,¹¹³ iki SSKR hastasında propranolol tedavisi ile OKT bulgularını takip etmişler ve iki hastada da OKT'deki remisyon ve rekürrenslerin propranolol tedavisinin başlangıç ve kesilme dönemleriyle uyumlu olduğunu görmüşlerdir.

SONUÇ

SSKR özellikle orta yaş erkek hastaları etkileyen, görme azlığının sık görülen bir nedenidir. İlk atak olan hastaların yarısında nüks görülürken, bir kısmında da hastalık kronikleşebilir. SSKR için risk faktörlerinin başında kortikosteroid kullanımı, stres, A-tipi kişilik ve gebelik gelmektedir. SSKR farklı klinik tablolar halinde ortaya çıkabilmektedir. Altı ay içinde kendiliğinden düzelme gösteren akut formu, rekürren ataklar veya RPE değişiklikleri ve kalıcı görme kaybı gelişimine neden olan kronik formu bulunmaktadır.

Patofizyolojisi henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir fakat koroidal ve RPE kaynaklı olabileceğine işaret eden ipuçları bulunmaktadır. Tedavisinde kesin algoritmalar bulunmasa da akut formlarının çoğunluğu kendi kendini sınırladığından, risk faktörlerin kontrolü ve izlem önerilmektedir. Rekürren ve kronik formlarında veya hızlı iyileşmenin arzu edildiği akut formlarda ileri tedavi düşünülmelidir. Ekstrafoveal sızıntının görüldüğü hastalarda argon laser fotokoagülasyon bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, özellikle jukstafoveal lezyonlarda İYA rehberli FDT tedavisi düşünülebilir. İntravitreal Anti-VEGF tedavisi ve karbonik anhidraz inhibitörleri, glukokortikoid antagonistleri ve adrenokortikoid reseptör inhibitörlerinin SSKR'nin tedavisindeki yerinin netlik kazanması için daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. von Graefe A. Ueber centrale recidivierende retinitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1866;12:211-5.
2. Horniker E. Su di una forma retinite centrale di origine vasoneurotica (retinite central capillaro spastica). Ann Otol 1927;55:578-600.
3. Meyerle CB, Spaide RF. Central serous chorioretinopathy, in Albert DMJ, Azar D, Blodi B (eds) Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology. Philadelphia, PA, Saunders; 2008. ed 3. pp:1871-80.
4. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol 1967;63:1-139.
5. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, et al. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. Ophthalmology. 2008;115:169-73.
6. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, et al. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. Ophthalmology 2004;111:244-9.
7. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. Ophthalmology 1996;103:2070-9, discussion 9-80.
8. Spaide RF, Campeas L, Haas A et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. Ophthalmology 1996;103:2070-9.
9. How AC, Koh AH. Angiographic characteristics of acute central serous chorioretinopathy in an Asian population. Ann Acad Med Singapore 2006;35:77-9.
10. Desai UR, Alhalel AA, Campen TJJ, et al. Central serous chorioretinopathy in African Americans. J Natl Med Assoc 2003;95:553-9.
11. Gackle HC, Lang GE, Freissler KA. Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. Ophthalmol 1998;95:529-33.
12. Gelişken Ö, Yılmaz S, Kaderli B. Kronik santral seröz koriyoretinopati. Ret-Vit 2007;15:1-6.
13. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. Trans Am Ophthalmol Soc 1986;84:799-845.
14. Harada T, Harada K. Six cases of central serous choroidopathy induced by systemic corticosteroid therapy. Doc Ophthalmol 1985;60:37-44.
15. Wakakura M, Ishikawa S. Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid treatment. Br J Ophthalmol 1984;68:329-31.
16. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, et al. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. Ophthalmology 2004;111:244-9.
17. Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, et al. Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. Arch Ophthalmol 1993;111:1229-33.
18. Chumbley LC, Frank RN. Central serous retinopathy and pregnancy. Am J Ophthalmol 1974;77:158-60.
19. Mayo GL, Tolentino MJ. Central serous chorioretinopathy in pregnancy. N Engl J Med 2005;353:e6.
20. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. Surv Ophthalmol 2002;47:431-48.
21. Asensio-Sánchez V, Rodríguez-Delgado B, García-Herrero E, et al. Central serous chorioretinopathy as an extradiagnostic manifestation of Helicobacter pylori gastric infection. Arch Soc Esp Ophthalmol 2008; 83:177-182.
22. Giusti C. Association of Helicobacter pylori with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. Med Hypotheses 2004;63:524-7.
23. Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojzadeh L, Rafeey M, et al. The effect of Helicobacter pylori treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. Mol Vis 2011;17:99-103.
24. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev 2000;22:283-97.
25. Tittl MK, Spaide RF, Wong D, et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 1999;128:63-8.
26. Mansuetta CC, Mason JO 3rd, Swanner J, et al. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. Am J Ophthalmol 2004;137:1096-100.

27. Michael JC, Pak J, Pulido J, et al. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. *Am J Ophthalmol* 2003;136:182-5.
28. Castro-Correia J, Coutinho MF, Rosas V, Maia J. Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Documenta Ophthalmologica* 1992;81:379-86.
29. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, et al. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984;68:815-20.
30. Wessing A. Long-term follow-up of central serous retinopathy. *Ber Disch Ophthalmol Ges* 1967;68:429-31.
31. Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E. Experience with non-treatment of central serous choroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1974;91:247-50.
32. Wang M, Munch IC, Hasler PW, et al. Central Serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86:126-45.
33. Liew GL, Franzco GQ, Franzco MG, et al. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Exper Ophthalmol* 2013;41:201-14.
34. van Velthoven ME, Verbraak FD, Garcia PM, Schlingemann RO, Rosen RB, de Smet MD. Evaluation of central serous retinopathy with en face optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1483-8.
35. Mitarai K, Gomi F, Tano Y. Three-dimensional optical coherence tomographic findings in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1415-20.
36. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A et al. High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2010;117:1800-9.
37. Demircan N, Anlı A, Soylu M, ve ark. Santral seröz koryoretinopati klinik bulgular ve prognoz. *Ret-Vit* 1996;1:453-6.
38. Loo RH, Scott IU, Flynn HW, Jr et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22:19-24.
39. Yap EY, Robertson DM. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:689-92.
40. Spaide RF, Campeas L, Haas A et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103:2070-9.
41. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, et al. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1554-6.
42. Gomolin JE. Choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol* 1989;24:20-23.
43. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Optical coherence tomography characterisation of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:562-4.
44. Spitznas M. Central serous chorioretinopathy. In: Ryan SJ, ed. *Retina*. St Louis, MO: Mosby, 1989;217-27.
45. Gelişken Ö, Yalçınbayır Ö. Santral seröz koryoretinopati optik koherens tomografi bulguları. *T Klin Oftalmol Özel Sayısı* 2010;3:45-51.
46. Mitarai K, Gomi F, Tano Y. Three-dimensional optical coherence tomographic findings in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1415-20.
47. Wang G-H, Zhang J, Zhang D, et al. Value of three-dimensional optical coherence tomography and fundus photochromy in correlating the fluorescein leaking sites of acute central serous chorioretinopathy. *Med Princ Pract* 2011;20:283-6.
48. Fujimoto H, Gomi F, Wakabayashi T, et al. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy evaluated by fourier domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008;115:1494-500.
49. Hussain N, Baskar A, Ram LM, et al. Optical coherence tomographic pattern of fluorescein angiographic leakage site in acute central serous chorioretinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:137-40.
50. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009;29:1469-73.
51. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:1603-8.
52. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2010;117:1792-9.
53. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. One-year choroidal thickness results after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:1921-7.
54. Kon Y, Iida T, Maruko I, et al. The optical coherence tomography-ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates. *Retina* 2008;28:864-9.
55. Maruko I, Iida T, Ojima A, et al. Subretinal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:759-65.
56. Spitznas M, Huke J. Number, shape, and topography of leakage points in acute type I central serous retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:437-40.
57. Yamada K, Hayasaka S, Setogawa T. Fluorescein angiographic patterns in patients with central serous chorioretinopathy at the initial visit. *Ophthalmologica* 1992;205:69-76.
58. Tobari I, Shimizu K. Fluorography and photocoagulation of central serous retinopathy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1971;75:596-602.
59. Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina* 2008;28:5-35.
60. Spaide RF, Klancnik JM Jr. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2005;112:825-33.
61. Imamura Y, Fujiwara T, Spaide RF. Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:700-5.
62. Matsumoto H, Kishi S, Sato T, et al. Fundus autofluorescence of elongated photoreceptor outer segments in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151:617-23.
63. Erol KM, Özdemir Ö, Turgut Çoban D, ve ark. Akut ve kronik santral seröz koryoretinopati fundus otofloresansı. *T Oft Derg* 2013;43:94-8.
64. Menchini U, Virgili G, Lanzetta P, et al. Indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. ICG angiography in CSC. *Int Ophthalmol* 1997;21:57-69.
65. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1057-62.
66. Okushiba U, Takeda M. Study of choroidal vascular lesions in central serous chorioretinopathy using indocyanine green angiography. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*.1997;101:74-82.
67. Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:26-34.
68. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009;29:1469-73.
69. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J* 2006;27:413-26.
70. 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;88:385-9.
71. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol* 2004;2:1-12.
72. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, et al. Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment *Surv Ophthalmol* 2013;58:103-26.
73. Spaide RF, Hall L, Haas A, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203-13.

74. Yaylacioğlu Tuncay F, Gürelik G. Santral seröz korioretinopati. *Ret-Vit* 2010;18:85-111.
75. Uyama M, Matsunaga H, Matsubara T, et al. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy. *Retina* 1999;19:12-21
76. Sibayan SA, Kobuch K, Spiegel D, et al. Epinephrine, but not dexamethasone, induces apoptosis in retinal pigment epithelium cells in vitro: possible implications on the pathogenesis of central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:515-9.
77. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye (Lond)* 2010;24:1743-56.
78. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:166-73.
79. Gupta P, Gupta V, Dogra MR, et al. Morphological changes in the retinal pigment epithelium on spectral-domain OCT in the unaffected eyes with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* 2010;30:175-81.
80. Sharma T, Shah N, Rao M et al. Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2004;111:1708-14.
81. Lee CS, Kang EC, Lee KS, et al. Central serous chorioretinopathy after renal transplantation. *Retina* 2011;31:1896-903.
82. Ficker L, Vafidis G, While A, et al. 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.
83. Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1983;95:457-66.
84. 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.
85. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:166-73.
86. Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodeling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green angiography guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1453-8.
87. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003;23:288-98.
88. Lee PY, Kim KS, Lee WK. Severe choroidal ischaemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:52-6.
89. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003; 23:752-63.
90. Lai TYY, Chan W-M, Li H, et al. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short-term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:869-74.
91. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149:307-15.
92. Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina* 2009;29:1155-61.
93. Batoğlu F, Özmert E, Demirel S, ve ark. Kronik santral seröz korioretinopatide fotodinamik tedavi sonrası OCT ve fundus otoflöresans bulguları *Ret-Vit* 2007;15:99-102.
94. Alkın Z, Kapran Z, Altan T, ve ark. Kronik santral seröz korioretinopati tedavisinde fotodinamik tedavi sonuçları *Ret-Vit* 2010;18:23-8.
95. Türkcü FM, Yüksel H, Şahin A, ve ark. Kronik santral seröz korioretinopatili olgularda yarım doz verteporfin ile uygulanan fotodinamik tedavi sonuçları *Ret-Vit* 2013;21:274-8.
96. Arf Karaçorlu S , Şentürk F, Özdemir H, ve ark. Santral seröz korioretinopatiye bağlı koroid neovaskülarizasyonunda fotodinamik tedavi *Ret-Vit* 2008;16:149-52.
97. Bürümcek E, Öz B, Mudun Ave ark. Kronik santral seröz korioretinopati (SSKR) ve SSKR'ye bağlı koroid neovaskülarizasyonunda fotodinamik tedavi. *Ret-Vit* 2008;16:9-14.
98. Tarantola RM, Law JC, Recchia FM, et al. Photodynamic therapy as treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Lasers Surg Med* 2008;40:671-5.
99. 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;30:1465-71.
100. Shin MC, Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:1937-43.
101. Lim JW, Ryu SJ, Shin MC. The effect of intravitreal bevacizumab in patients with acute central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:155-8.
102. 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.
103. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. *Curr Eye Res* 2010;35:91-8.
104. Teke MY, Şen E, Elgin U. Akut santral seröz korioretinopati olgularında, vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitör tedavisinin etkinliği *Ret Vit* 2012;20:111-6.
105. Karşoğlu MZ, Özmert E, Batoğlu F. Santral seröz korioretinopatide tedavi yaklaşımlarımız *Ret-Vit* 2011;19:90-6.
106. Bandello F, Lanzeto P, Furlan F, et al. Non-visible subthreshold micropulse diode laser treatment of idiopathic central serous chorioretinopathy. A pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4858.
107. Chen SN, Hwang JF, Tseng LF, et al. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology* 2008;115:2229-34.
108. Shukla D, Kolluru C, Vignesh TP, et al. Transpupillary thermotherapy for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2008;22:100-6.
109. Pikkil J, Beiran I, Ophir A, et al. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1723-5.
110. Meyerle CB, Freund KB, Bhatnagar P, et al. Ketoconazole in the treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2007;27:943-6.
111. Nielsen JS, Weinreb RN, Yannuzzi L, et al. Mifepristone treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2007;27:119-22.
112. Nielsen JS, Jampol LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:1928-36.
113. Tatham A, Macfarlane A. The use of propranolol to treat central serous chorioretinopathy: an evaluation by serial OCT. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:145-9.