



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ

ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL BEYOĞLU

GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ YÖNETİMİNDE VERTEPORFİNSİZ FOTODİNAMİK TEDAVİNİN FONKSİYONEL VE ANATOMİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülce Kayıkcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ

ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL BEYOĞLU

GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ YÖNETİMİNDE VERTEPORFİNSİZ FOTODİNAMİK TEDAVİNİN FONKSİYONEL VE ANATOMİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülce Kayıkcı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Funda Ebru Aksoy

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca en iyi koşullarda çalışabilmemiz ve nitelikli birer göz hekimi olarak yetişmemiz ve için tüm imkânları sağlayan; hastanemizin tam donanımlı olarak faaliyet göstermesine öncülük eden ve sorunlarımızı dinleyerek bizden desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Muhittin Taşkapılı'ya;

Hekimliğe etik yaklaşımı, cerrahi bakış açısı ve mesleki duruşuyla hepimize örnek olan hem mesleki hem hayat tecrübelerini bizlerle sabırla paylaşarak donanımlı yetişmemiz için gayret gösteren değerli hocam Prof. Dr. Tekin Yaşar'a;

Asistanlığım boyunca desteğini hep hissettiğim; bizler için büyük bir özveriyle çabalayan, ilk cerrahilerimizi yaparken elimizden tutan ve eğitimime katkıları sayılamayacak kadar çok olan, tüm asistan arkadaşlarım için büyük bir şans olan eğitim sorumlumuz değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Çiğdem Altan'a;

Eğitimci kişiliği, akademik disiplini ve derin bilgi birikimi ile bizlere her daim katkı sağlayan, ufkumuzu açan; asistanlık sürecimin her aşamasında desteğini her zaman arkamızda hissettiğimiz ve retina alanına ilgimin artmasında büyük payı olan değerli hocam Prof. Dr. Halil Özgür Artunay'a;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum; tezimin yanı sıra ilk sözlü sunumumda da bana yol gösteren, tez sürecimin planlanması ve yürütülmesinde desteği, vakit ayırma konusundaki özverisi ve verdiği fikirlerle ufkumu açan, yollarımızın hiç ayrılmamasını dilediğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Funda Ebru Aksoy'a;

Bilimsel birikimi, cerrahi deneyimi ve klinik yaklaşımıyla eğitimimize anlamlı katkılar sunan; klinik ve akademik süreçlerimizde desteğini hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Cengiz Alagöz'e;

Asistanlık sürecim boyunca yetişmemde çok büyük emeği bulunan; bilgi birikimi, cerrahi pratiği ve her durumda koruduğu sakinliğiyle örnek aldığım, her sorumuzda kritik noktaları göstererek bizi aydınlatan değerli Doç. Dr. Ahmet Kırgız'a;

Katarakt cerrahisinin tüm inceliklerini büyük bir sabırla göstererek gelişimime çok büyük katkılar sunan; hasta yönetimindeki özeniyle örnek aldığım, zorlu anlarda

varlığıyla güven veren ve rehberliğiyle daima yakınlığını hissettiğim değerli Doç. Dr. Nilay Kandemir Beşek'e;

Birçok makale ve sözel bildirimde büyük katkıları olan ve desteklerini esirgemeyen; retina kliniğinde tüm yoğunluğa rağmen bıkmadan her sorumuzu yanıtlayan Doç. Dr. Şehnaz Özçalışkan, Doç. Dr. Sadık Görkem Çevik ve Doç. Dr. Seren Pehlivanoğlu'na;

Hiçbir konuda beni geri çevirmeyen; akademik ve cerrahi yönlerini ve özenli çalışmalarını her zaman rol model aldığım Doç. Dr. Neşe Alagöz, Doç. Dr. İhsan Çakır, Doç. Dr. Burcu Kemer Atik ve Doç. Dr. Sibel Ahmet'e;

Şaşılık cerrahisi ve pediatrik hastaların değerlendirilmesindeki hassas noktaları bizlere kazandıran Doç. Dr. Aslı İnal, Op. Dr. Tolga Yılmaz, Op. Dr. Ceren Gürez ve Op. Dr. Gizem Kutlutürk'e; kontakt lens uygulamalarının önemli ayrıntılarına dair kıymetli katkıları için Doç. Dr. Ferah Özçelik'e; göz kapağı ve lakrimal sistem cerrahisi ile hasta muayenesinde asistan eğitimini nitelikçe ileriye taşıyan Op. Dr. Mehmet Göksel Ulaş, Op. Dr. Ayşe Çetin Efe, Op. Dr. Fatma Poslu Karademir ve Op. Dr. Selvihan Sağdıç Özçelik'e;

Tüm yoğunluğa ve hasta yüküne rağmen tıbbi retina alanında ve vitreoretinal cerrahide tecrübe kazanmama katkı sağlayan Op. Dr. Merve Özbek, Op. Dr. Murat Arıcı, Op. Dr. Anıl Korkmaz, Op. Dr. Mehmet Onur Er ve Op. Dr. Orçun Sönmez'e;

İlk uluslararası yayınımda büyük emekleri olan Op. Dr. Hüsna Topçu'ya; güç anlarda varlığıyla güven veren ve yönlendirmeleriyle daima yakınlığını hissettiren Op. Dr. Sevgi Tongal, Op. Dr. Seda Liman Uzun, Op. Dr. Berru Yargı Özkoçak, Op. Dr. Gülşah Gümüş Akgün, Op. Dr. Başak Saraçoğlu Yılmaz, Op. Dr. Gülay Yalçınkaya Çakır ve Op. Dr. Dilan Çolak'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca poliklinik ve ameliyathanede ekip olarak uyum içinde çalıştığımız ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum; adını tek tek sayamadığım hastanemizin tüm hemşireleri, tıbbi sekreterleri ve personeline;

Asistanlık yolculuğumun en başından itibaren güzel günlerin heyecanını birlikte yaşadığımız ve birçok zorluğa göğüs gerdiğimiz; iyi ki yanımdaydınız dediğim eşkıdemlerim Dr. Cahit İkbal Umar ve Dr. Rumeysa Koçak'a;

Beyoğlu Göz'ü benim için yuva yapan; birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bir parçası olmaktan gurur duyduğum ve her biriyle yollarımızın yeniden kesişmesini umduğum tüm asistan ve uzmanlığını almış hekim arkadaşlarıma;

Her başarımın arkasında sonsuz emeği bulunan; yetişmemde hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve hakkını asla ödeyemeyeceğim annem Rezzan Kayıkcı, çok özlediğim babam Dr. Vedat Kayıkcı ve biricik kardeşim Dr. Kuntay Kayıkcı'ya;

Son olarak, sevgisini ve güvenini her daim hissettiğim, iyi ki var dediğim çok sevgili yol arkadaşım Dr. Saruhan Mahmutoğlu'na;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülce Kayıkcı

İSTANBUL 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR… ..... **i**

İÇİNDEKİLER… ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLOLAR DİZİNİ… ..... **ix**

ŞEKİLLER DİZİNİ… ..... **xi**

ÖZET ..... **xiii**

ABSTRACT… ..... **xv**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. RETİNA 3

2.1.1. Retina Embriyolojisi 3

2.1.2. Retina Anatomisi 6

2.1.3. Retina Histolojisi ve Fizyolojisi 8

2.1.4. Retinanın Vasküler Yapısı ve Kanlanması 12

2.2. KOROİD 14

2.2.1. Bruch Membranı 15

2.2.2. Koroidin Vasküler Yapısı ve Kanlanması… 15

2.3. SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ 16

2.3.1. Tanım ve Genel Bilgiler 16

2.3.2. Epidemiyoloji 17

2.3.3. Risk Faktörleri 17

2.3.4. Genetik Faktörler....18

2.3.5. SSKR Patogenezi....19

2.3.6. Klinik Bulgular....20

2.3.7. SSKR'nin Sınıflandırılması....21

2.3.8. SSKR'de Multimodal Görüntüleme Yöntemleri....22

2.3.9. SSKR'de Tedavi Yöntemleri....26

3. GEREÇ VE YÖNTEM....**34**

3.1. Çalışma Dizaynı ve Katılımcılar....33

3.2. Etik Kurul Kararı….....35

3.3. Verteporfinsiz FDT Prosedürü....35

3.4. Parametreler, Hasta Takibi ve Başarı Ölçütü....36

3.5. İstatistiksel Analiz....41

4. BULGULAR....**42**

5. TARTIŞMA…....**70**

6. SONUÇLAR....**84**

7. KAYNAKLAR....**86**

KISALTMALAR

Anti-VEGF: Anti Vascular Endothelial Growth Factor (Anti Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

CFH: Kompleman Faktörü H

C4B: Kompleman Faktörü 4B

ARMS2: Age Related Maculopathy Susceptibility 2 (Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Duyarlılığı 2)

DHT: Dihidrotestosteron

DKP: Derin Kapiller Pleksus

DRP: Diyabetik Retinopati

EDI: Enhanced Depth Imaging (Geliştirilmiş Derinlik Görüntüleme)

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ELM: Eksternal Limitan Membran

EMPL: Eşik Altı Mikropulse Lazer

ERG: Elektroretinogram

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması)

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FDT: Fotodinamik Tedavi

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

FOF: Fundus Otofloresansı

FST: Fotostatik terapi

GK: Görme Keskinliği

HSP: Heat Shock Protein (Isı Şok Proteini)

ILM: İnternal Limitan Membran

İSYA: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

KK: Koroid Kalınlığı

KKP: Koryokapiller Pleksus

KNV: Koroidal Neovaskülarizasyon

KSSKR: Kronik Santral Seröz Koryoretinopati

LogMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

mERG: Multifokal Elektroretinografi

NSAİİ: Non Steroidal Anti-inflamatuar İlaç

NSR: Nörosensöryel Retina

OKP: Dış Kapiller Pleksus

OKT: Optik Koherans Tomografi

OKTA: Optik Koherans Tomografi Anjiyografi

PAEM: FDT-Induced Acute Exudative Maculopathy (FDT'ye Bağlı Akut Eksüdatif Makülopati)

PED: Pigment Epitel Dekolmanı

PKV: Polipoidal Koroidal Vaskülopati

PPE: Pakikoroid Pigment Epitelyopati

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

RPE: Retina Pigment Epiteli

RVT: Retinal Ven Tıkanıklığı

SD-OKT: Spektral Domain Optik Koherans Tomografi

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SMK: Santral Makula Kalınlığı

SNP: Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)

SRS: Subretinal Sıvı

SSKR: Santral Seröz Koryoretinopati

SS-OKT: Swept Source Optik Koherans Tomografi

TTT: Transpupiller Termoterapi

YBMD: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Santral seröz koryoretinopatiyle ilişkili durumlar ve bildirilen risk faktörleri
Tablo 2: SSKR tedavisinde denenmiş sistemik ajanlar
Tablo 3: Demografik özelliklerin gruplar arasındaki karşılaştırılması
Tablo 4: Makula, koroid ve retinanın vasküler yapısına ait parametrelerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması
Tablo 5: Görme alanı test sonuçlarının gruplar arasındaki karşılaştırılması
Tablo 6: EİDGK (logMAR) zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 7: Maksimum SRS yüksekliğinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 8: Foveal SRS yüksekliğinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 9: SRS alan ölçümlerinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 10: Santral makula kalınlığının zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 11: Koroid kalınlığının zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 12: Yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansitelerinin zamanla değişimi
Tablo 13: Derin kapiller pleksus vasküler dansitelerinin zamanla değişimi
Tablo 14: Dış kapiller pleksus vasküler dansitelerinin zamanla değişimi
Tablo 15: Koryokapillaris vasküler dansitelerinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 16: Koroidal alan ölçümlerinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 17: Koroid vasküler indeksin zamanla değişimi
Tablo 18: Görme alanı test sonuçlarının başlangıç ve 6. aydaki karşılaştırılması
Tablo 19: Pigment epitel dekolmanı dağılımının zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 20: Pigment epitel dekolmanı yüksekliğinin zamanla değişimi
Tablo 21: Tam rezolüsyon prevalansının zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları
Tablo 22: Nüks prevalansının zamanla değişimi

Tablo 23: EİDGK değişimi ile bazal veriler ve ölçümlerin korelasyonu
Tablo 24: EİDGK değişimi ile cinsiyet, sigara kullanımı ve PED varlığının korelasyonu
Tablo 25: 1. ayda tam rezolüsyon durumuna göre demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırması
Tablo 26: 3. ayda tam rezolüsyon durumuna göre demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırması
Tablo 27: 6. ayda tam rezolüsyon durumuna göre demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Koroid fissür ve hiyaloid arterin oluşumu
Şekil 2: Retinanın embriyolojik dönemde segmentasyonu
Şekil 3: Topografik makula anatomisi
Şekil 4: Retina tabakalarının histolojik organizasyonu
Şekil 5: Retina koroid ve ön segmenti besleyen ana kan damarları
Şekil 6: Retinal ve koroidal vaskülatürün ayrıntıları
Şekil 7: Koroidin çeşitli katmanlarının sınırları
Şekil 8: SSKR'de subretinal sıvıyı gösteren renkli fundus fotoğrafı
Şekil 9: OKT'de fotoreseptör dış segment hattında kalınlaşma ve fırçamsı kenar görünüm
Şekil 10: FFA'da mürekkep lekesi ve duman yığını sızıntı paternlerinin görünümü
Şekil 11: Kronik olguda inferiora uzanan yerçekimi izini gösteren FOF görüntüsü
Şekil 12: FFA'da sızıntı noktaları ve PED'i içine alan tek spot çapında lazer uygulama alanı
Şekil 13: Merkezi fovea olmak üzere toplam 9 bölgeye ayrılmış ETDRS makula çemberi
Şekil 14: Fovea merkezli 6×6 mm OKTA taraması: YKP, DKP, OKP ve KKP'nin otomatik segmentasyonu
Şekil 15: EDI OKT görüntüleri üzerinde ImageJ programı ile koroidin koyu pikselli (lüminal alan) ve açık pikselli alanlara (stromal alan) binarizasyonu
Şekil 16: Zamanla EİDGK (logMAR) değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi
Şekil 17: Zamanla maksimum SRS yüksekliği değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi
Şekil 18: Zamanla foveal SRS yüksekliği değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi
Şekil 19: Zamanla SRS alan ölçümleri değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi
Şekil 20: Zamanla santral makula kalınlığı değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi
Şekil 21: Zamanla koroid kalınlığı değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi
Şekil 22: Zamanla koroidal alan ölçümleri değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi
Şekil 23: Zamanla koroidal vasküler indeks değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

Şekil 24: Zamanla görme alanı test sonuçları değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi
Şekil 25: Zamanla tam rezolüsyon olan ve olmayan grupların yığılmış sütun grafiğinde gösterimi

ÖZET

Kronik Santral Seröz Koryoretinopati Yönetiminde Verteporfinsiz Fotodinamik Tedavinin Fonksiyonel ve Anatomik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmanın amacı, kronik santral seröz koryoretinopati (KSSKR) tedavisinde, verteporfinsiz fotodinamik tedavinin (FDT) anatomik ve fonksiyonel etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, KSSKR tanısı ile verteporfinsiz FDT uygulanan 47 hasta (47 göz) dahil edildi. Kroniklik oral ve topikal tedavilere en az 4 ay yanıt alınmaması olarak tanımlandı. Standart FDT protokolünde kullanılan 689 nm diyot lazer fotosensitizan ajan kullanılmadan tek seans uygulandı (50 J/cm² akı, 600 mW/cm² güç yoğunluğu, 83 saniye). Tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), spektral domain optik koherens tomografi (SD OKT), OKT anjiyografi (OKTA), geliştirilmiş derinlik görüntüleme OKT (EDI OKT) ve ona entegre edilmiş Image J yazılımı ile multimodal değerlendirme yapıldı; işlevsellik için 10-2 görme alanı (GA) testi uygulandı.

Bulgular: Yaş ortalaması 48,38±8,19 olan çalışma grubunun %82,98'i (39) erkekti. Ortalama EİDGK (logMAR) değeri 0,61 ± 0,28 iken, 6. ay sonunda 0,38 ± 0,29 değerine ilerledi ($p<0,001$). Fonksiyonel iyileşme takip süresi boyunca kademeli olarak devam ederken anatomik parametrelerdeki iyileşme ilk 3 ay içinde tamamlandı, ardından plato etkisi saptandı. Ortalama 351,51 ± 97,24 µm olan santral makula kalınlığı, 6. ayda 268,20 ± 66,81 µm'ye inceldi ($p<0,001$). Foveal subretinal sıvı (SRS) yüksekliği 171,28 µm'den 63,84 µm'ye geriledi (tümü için $p<0,001$). Koroid kalınlığı (KK) 392,28 ± 81,36 µm'den 353,49 ± 77,01 µm'ye azaldı. Subfoveal toplam koroidal alan, lüminal ve stromal alanlarda azalma (tümü için $p<0,001$), koroidal vaskülarite indeksinde stabilite izlendi ($p=0,07$). OKTA incelemesinde, koryokapillaris damar yoğunluğunda artış saptanırken ($p=0,01$); yüzeyel, derin ve dış retinal kapiller pleksuslarda ise anlamlı değişiklik gözlenmedi (sırası ile $p=0,055$; $p=0,19$; $p=0,06$). GA testinde ortalama sapma ve patern standart sapma değerleri iyileşme gösterdi.

Takip süresi sonunda hastaların %44,68'inde (n=21) SRS'de tamamen çekilme, %8,51'inde (n=4) ise nüks görüldü.

Sonuç: KSSKR tedavisinde 689 nm lazer; EİDGK'yi arttıran, SRS ve ve KK'yi azaltan, güvenli ve yenilikçi bir yöntemdir. Bu yöntem, verteporfine bağlı potansiyel yan etkileri ve maliyeti ortadan kaldırıp, temininde zorluk yaşanan durumlarda KSSKR hastaları için alternatif potansiyeli taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Fotobiyomodülasyon, Fotodinamik tedavi, Koryokapillaris, Santral seröz koryoretinopati, Verteporfin.

ABSTRACT

Evaluation Of Functional And Anatomical Outcomes Of Photodynamic Therapy Without Verteporfin In The Management Of Chronic Central Serous Chorioretinopathy

Objective: The aim of this study is to evaluate the anatomical and functional efficacy and safety of verteporfin-free photodynamic therapy (PDT) in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy (cCSC).

Materials and Methods: This retrospective study included 47 patients (47 eyes) who underwent verteporfin-free PDT with a diagnosis of chronic CSC (cCSC). Chronicity was defined as the absence of response to oral and topical therapies for at least 4 months. The 689-nm diode laser used in the standard PDT protocol was applied in a single session without a photosensitizing agent (fluence 50 J/cm², power density 600 mW/cm², 83 s). At 1, 3, and 6 months after treatment, multimodal evaluation was performed with best-corrected visual acuity (BCVA), spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), OCT angiography (OCTA), enhanced depth imaging OCT (EDI-OCT) with integrated ImageJ software; to assess functionality, the 10-2 visual field (VF) test was performed.

Results: The mean age was 48.38±8.19 years, and 82.98% (n=39) were male. The mean BCVA (logMAR) improved from 0.61±0.28 to 0.38±0.29 at month 6 ($p<0.001$). While functional improvement continued gradually throughout follow-up, improvement in anatomical parameters was completed within the first 3 months, after which a plateau effect was observed. The mean central macular thickness decreased from 351.51±97.24 μm to 268.20±66.81 μm at month 6 ($p<0.001$). The height of foveal subretinal fluid (SRF) decreased from 171.28 μm to 63.84 μm (all $p<0.001$). Choroidal thickness (CT) decreased from 392.28±81.36 μm to 353.49±77.01 μm, with reductions in total choroidal, luminal, and stromal areas (all $p<0.001$), while the choroidal vascularity index remained stable ($p=0.07$). On OCTA, an increase in choriocapillaris vessel density was detected ($p=0.01$), whereas no significant changes were observed in the superficial, deep, and outer retinal capillary plexuses ($p=0.055$,

p=0.19, and p=0.06, respectively). On VF testing, mean deviation and pattern standard deviation values improved. By the end of follow-up, complete resolution of SRF was observed in 44.68% (n=21) of patients, and recurrence occurred in 8.51% (n=4).

Conclusion: In the treatment of cCSC, the 689-nm laser is a safe and innovative method that increases BCVA and reduces SRF and CT. This method eliminates the potential adverse effects and cost associated with verteporfin and has the potential to serve as an alternative for cCSC patients when availability is limited.

Keywords: Central serous chorioretinopathy, Choriocapillaris, Photobiomodulation, Photodynamic therapy, Verteporfin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik santral seröz koryoretinopati (KSSKR), dış kan retina bariyerindeki işlev bozukluğuna ikincil, nörosensoriyel retina (NSR) altında subretinal sıvı (SRS) birikimi ve seröz makula dekolmanı ile karakterize idiyopatik koryoretinal hastalıktır. Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), diyabetik makula ödemi ve retinal ven tıkanıklığından sonra eksüdasyon ile seyreden en yaygın dördüncü retinopatidir (1). Çoğunlukla stresli A tipi kişilik özelliklerine sahip orta yaşlı erkekleri etkiler, ana risk faktörü kortikosteroid alımıdır (2,3). Tutulum arka kutupta olduğundan semptomlar merkezi görmede bozulma ve değişmiş renk algısını içerir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte; koryokapillaris aşırı geçirgenliği ve retina pigment epiteli (RPE) pompalama disfonksiyonu iki ana teoridir (4–8). Kalın koroid, dilate koroidal venler ve artmış vasküler geçirgenlik hastalığın pakikoroid hastalık spektrumunda olduğunu destekler. Vakaların çoğu 3 ay içinde NSR dekolmanının çözülmesine bağlı görme keskinliği (GK) iyileşmesi ile kendini sınırlar. Fakat hastaların %5-15'inde SRS 6 aydan sonra da devam eder (9,10). Bu vakalarda; RPE değişiklikleri, maküler dejenerasyon ve foveal atrofiye bağlı kalıcı görme kaybını önlemek için koroid hiperpermeabilitesi tedavi edilmelidir. Mevcut tedavi seçenekleri fotodinamik tedavi (FDT), eşik altı mikropulse lazer (EMPL), transpupiller termoterapi (TTT), intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörleri (Anti-VEGF) ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerini içerir.

FDT'nin sıvı rezorpsiyonunu hızlandırmada ve görsel fonksiyonları iyileştirmede sağladığı sonuçlar, çok sayıda çalışma ile desteklenmiştir (10–18). Standart prosedür, intravenöz olarak uygulanan ve ışığa duyarlı bir ajan olan verteporfinin, belirli bir dalga boyundaki lazer ışığı ile aktive edilmesine dayanır. Bu aktivasyon, hedeflenen koroidal damarlarda tromboz ve oklüzyona yol açarak vasküler sızıntıyı azaltır ve SRS'nin rezorpsiyonunu sağlar. Ancak verteporfin ile yapılan standart FDT; sistemik yan etkilere, fototoksisite, koroid iskemisi, RPE atrofisi ve sekonder koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gibi komplikasyonlara yol açma potansiyeline sahiptir (19–25). Bu riskleri azaltmak amacıyla FDT parametreleri yarı

doz veya yarı akıcılık olarak modifiye edilse de fotosensitizer ajana bağlı riskler tam olarak ortadan kalkmamaktadır.

Literatürde, düşük enerjili lazer ışığının hücresel metabolizmayı uyarıp sitokin salınımını ile doku onarım süreçlerini tetikleme süreci fotobiyomodülasyon (FBM) olarak bilinmektedir (26,27). Yakın zamanda, KSSKR hastalarında sadece 689 nm lazerin etkisi ile umut vaat edici sonuçlar elde edilmiştir (28–30). Bu hipoteze dayanarak, KSSKR hastalarında 689 nm lazerin verteporfin gibi bir fotosensitizer kullanılmadan koroid vasküler yapısını ve RPE fonksiyonlarını olumlu yönde etkileyebileceğini öngördük. Ayrıca, verteporfinin potansiyel yan etkileri, yüksek maliyeti ve bazı ülkelerde teminindeki zorluklar, bunun tersine lazer sistemlerinin yaygın kullanılabilir olması, bizi KSSKR yönetiminde 689 nm lazer ışığının verteporfin olmadan yararlı olup olmadığını belirlemeye sevk etti.

Bu tez çalışmasının temel amacı, standart FDT protokolünde kullanılan lazer ışığının, fotosensitize edici ajan uygulanmaksızın, KSSKR hastalarında anatomik ve fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktır. Bu araştırmanın sonuçları, daha düşük maliyetli ve daha erişilebilir yeni bir tedavi modalitesinin kapılarını aralama potansiyeli taşımaktadır. Eğer 689 nm lazerin verteporfin olmadan terapötik bir etki gösterdiği kanıtlanırsa, bu bulgular KSSKR hastalarına önemli bir alternatif sunabilecektir.

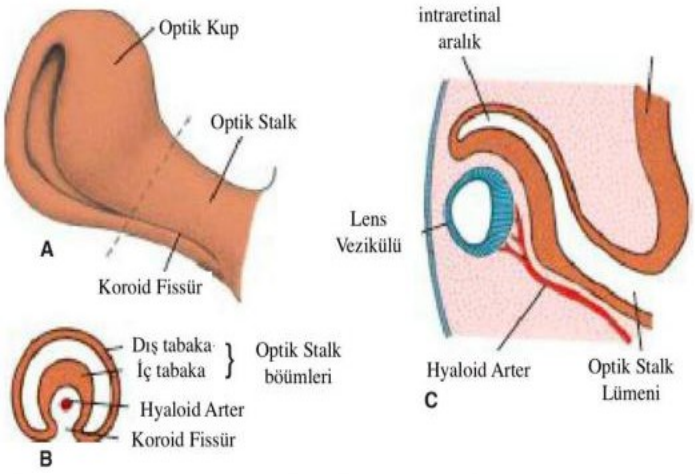
2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA

2.1.1. Retina Embriyolojisi

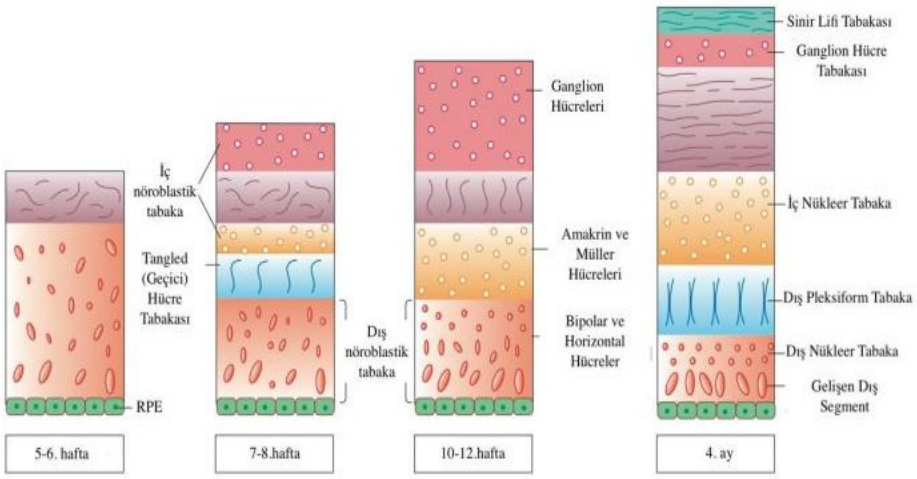
Gözün embriyolojik gelişimi dokular arasında koordinasyon gerektiren karmaşık bir süreçtir. Gebeliğin 22. gününde, ön nöroektodermdeki nöral katlantılar üzerinde optik primordiumun oluşması gözün ilk gelişimsel işaretidir (31). Nöral katlantıların belirginleşip nöral tüpü oluşturmak için katlanması ile optik çukur (sulkus) belirir. 25. gün optik sulkus gelişerek nöral tüpün ön beyin kaynaklı diensefalonunda evaginasyon olarak görülür, optik vezikül olarak adlandırılır (32). Nöral krest ve mezodermal hücrelerden köken alan ektomezenşim; ektoderm ile optik veziküller arasına yerleşir. Optik veziküller yüzey ektoderminin hemen bitişiğine kadar gelişim gösterir, yüzey ektoderminde lens plağını oluşturur. 27. gün optik vezikül, lens plağını indükleyerek lens oluşum sürecini başlatır. Lens plağı, lens çukurunu oluşturarak optik veziküle doğru büyüme gösterirken optik vezikül kendi üzerine katlanarak optik kadeh halini alır (33). Lens çukuru, lens vezikülü olarak yüzey ektoderminden ayrılır optik kadehin içine yerleşir. Gelişmekte olan optik kadeh, diensefalona optik sinirin aksonları için iskele oluşturacak olan optik sap ile bağlıdır.

Kadehin ventralinde optik fissür (koroid fissür, embriyonik fissür) olarak adlandırılan yarık oluşur. Optik fissür, hiyaloid arterin yerleşimine olanak sağlar. 33. günde hiyaloid arteri içine alacak şekilde kapanır. Hiyaloid arter, lens vezikülünün arka ve yan yüzeyini saran geçici tunica vasculosa lentis kapiller ağını oluşturur. Gelişimin 7. haftasında bu damar ağı santral retinal artere dönüşecek proksimal segmenti geride bırakarak gerileyemeye başlar. Retinal arter dalları gebeliğin 4. ayında gelişir (34).



Şekil 1: Koroid fissür ve hiyaloid arterin oluşumu (32).

Optik kadehin dış tabakası, tek katmanlı küboidal hücrelerden oluşan RPE'yi; iç tabakası çok katmanlı nöral retinayı oluşturur. Bu iki tabaka arasında başlangıçta bulunan boşluk zamanla kapanır. Retinal progenitör hücre havuzunun prolifere olarak nöron ve glial hücreler oluşturması ile nöral retina şekillenir. Retinanın laminer yapısı farklı hücreler arasında seçici göç ve spesifik adezyonlar ile oluşur. Retinal farklılaşma gebeliğin 47. günü optik sinire bitişik olarak başlar ve çevresel yayılır (35). Gelişmekte olan retinada çekirdekler retinanın dış 2/3'ünde toplanmıştır, dış kısımda sinir lifi tabakasını oluşturacak olan bölümde çekirdek bulunmaz. İlkel bölge dış nöroblastik tabaka olarak isimlendirilir. Olgunlaşmamış ganglion, amakrin ve bipolar hücre çekirdekleri ilkel bölgeden retina yüzeyine göç eder. 6. haftada ganglion hücre sinir lifleri optik kabı terk eder ve optik sapa yönlenir. 7-8. haftalarda iç ve dış nöroblastik tabakalar belirginleşir ve bu tabakaları ayıran geçici Chievitz tabakası bulunur. 10. haftada Chievitz tabakası incelerek iç pleksiform tabakayı oluşturur. 4.5 ay içinde retinanın katmanları büyük ölçüde oluşmuştur (33). İç nöroblastik tabaka; gangliyon hücreleri, Müller hücreleri ve amakrin hücrelerine farklılaşır. Dış nöroblastik tabaka; bipolar hücreler, horizontal hücreler ve fotoreseptör hücrelerinin nükleuslarını oluşturur. İç retinanın gelişimi, nöral retinada ilk farklılaşan hücre popülasyonu olan ganglion hücrelerinin farklılaşması ile yönlendirilir (36).



Şekil 2: Retinanın embriyolojik dönemde segmentasyonu (32).

Fotoreseptörler nöroblastik tabakanın en dış bölgelerinden farklılaşır. Koni ve çubuk fotoreseptörleri ilk olarak gebeliğin 15. haftasında ayırt edilebilir. Koni fotoreseptörleri çubuk fotoreseptörlerinden önce oluşur. Fotoreseptörlerin iç segmentleri gebeliğin 5. ayında, dış segmentleri ise 7. ayında farklılaşır (37).

RPE, optik kabın dışındaki nöroektoderm kaynaklı tek katlı kolumnar epitel hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşur. RPE, vücutta pigmentasyon gösteren ilk hücredir ve pigment granülleri gebeliğin 2. ayında posterior kutupta görülmeye başlar. 8. haftada RPE, tek katmanlı hekzagonal hücreler şeklinde organize olur, gebeliğin 4. ayında tam işlevselliğe ulaşır (36). RPE; sklera, koroid ve retinanın gelişiminde rol oynar, optik kabın ön kısmında, siliyer cisim ve iris epiteli ile devamlılık gösterir.

Arka kutup, gelişimine retina periferinden daha erken başlasa da makula en son gelişen bölgedir. Makulanın gelişimi 5. ayda başlar, doğum sonrası 4 yıla kadar devam eder. 8. aya kadar retinanın diğer bölümlerinden kalındır. 6. ayda, Chievitz tabakasının üzerindeki ganglion hücreleri kalınlaşır. Gangliyon hücrelerinin foveanın merkezinden çekilmesi ve iç nükleer tabakanın incelmesi ile 7. ayda foveal depresyon oluşur. Foveal depresyon ve iç retinanın vasküler sisteminin oluşması retinanın matürasyonunun tamamlandığını gösterir. Makulanın tamamen işlevselliğe ulaşması ise 4-6 yaşlarında gerçekleşir (38).

2.1.2. Retina Anatomisi

Retina, göz küresinin arka 2/3'ünün iç yüzeyini kaplayan nöral doku tabakasıdır. Kalınlığı ora serratada 0,1 mm, ekvatorda 0,2 mm ve optik sinir yakınında 0,56 mm'dir. İç yüzeyi vitreus ile temas halindeyken, dış yüzeyi RPE'den potansiyel bir boşluk ile ayrılır. Retina, RPE'ye optik disk ve ora serratada sıkı, diğer yerlerde daha zayıf tutunur.

2.1.2.1. Santral Retina (Makula, Area santralis, Arka kutup): Makula, üst ve alt temporal vasküler arkadlar arasında, çapı 5,5 mm olan retina alanıdır. Optik diskten iki disk çapı temporal yönde konumlanır. Periferik retinadan farklı olarak, ganglion hücre tabakası çok katmanlıdır. Sağladığı 15 derecelik görme alanında keskin görme ve renk algısından sorumludur. Makula topografik olarak foveola, fovea, perifovea, parafovea ve foveolar avasküler zon (FAZ) olarak incelenir (39).

2.1.2.1.a. Fovea: Optik disk merkezinden 4 mm temporal, 0,8 mm inferiordaki 1,5 mm çaplı retina alandır. 5 derecelik görme alanı sağlar. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka bulunmaz. Kalınlığı komşu retina alanlarının yarısı kadar olup ortalama 0,25 mm'dir. 2. ve 3. görme nöronlarının yana itilmesi dış katmanlarda konkavite oluşturur. Santral 0,57 mm çaplı bölgesi yalnızca koni hücrelerinin yer aldığı retina fonksiyonlarının en hassas bölgesidir. Fovea kenarı, oftalmoskop ile iç limitan membranın oluşturduğu halkasal refle şeklinde görülür.

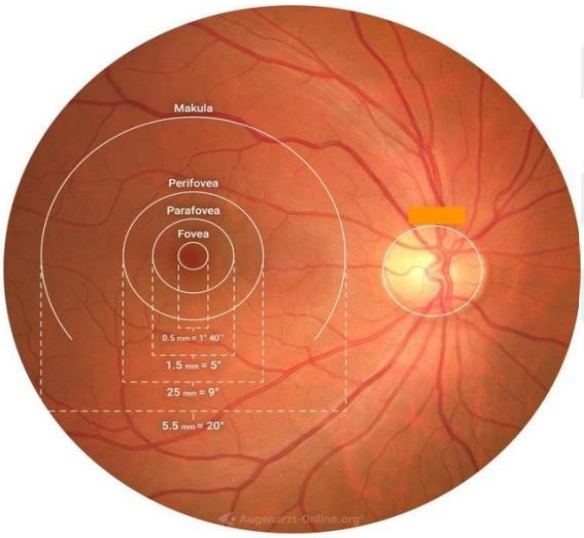
2.1.2.1.b. Foveola: Foveal çukurluğun 0,35 mm çapındaki merkezidir. 150 µm kalınlığında olup yalnızca koni ve Müller hücrelerini içerir.

2.1.2.1.c. Umbo: Foveola merkezinde 0,15-0,2 mm çaplı depresyondur. En keskin görme bu bölgede sağlanır. Oftalmoskop ile foveal refle olarak görülür.

2.1.2.1.d. Foveal Avasküler Zon: Fovea içinde, foveolar alan dışında yer alan iç nükleer tabaka düzeyindeki foveal kapillerlerin çevrelediği 400-600 µm genişliğinde damarsız alandır. Kan damarlarının bulunmaması ışığın doğrudan fotoreseptörlere ulaşmasını sağlar. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve detay algısı için önemlidir. Kesin sınırları fundus floresein anjiyografi (FFA) ile belirlenebilir.

2.1.2.1.e. Parafovea: Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. Bu alanda iç nükleer tabaka, ganglion hücre tabakası, dış pleksiform tabaka ve toplam retina kalınlığı en fazladır. Nazal bölgede sinir lifi tabakası, papillomaküler demeti oluşturacak şekilde daha kalındır. Koni ve rod hücreleri parafoveada 1:1 oranında dağılır.

2.1.2.1.f. Perifovea: Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğindeki bölgedir. Koni ve rod hücreleri perifoveada 1:2 oranında dağılır.



Şekil 3: Topografik makula anatomisi (40).

2.1.2.2. Periferik Retina: Yakın perifer, orta perifer, uzak perifer ve ora serrata olarak sınıflandırılır. Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça incelerek sonlanır ve pars plananın pigmentsiz epiteli olarak devam eder.

Yakın perifer makula çevresindeki 1,5 mm, orta perifer yakın periferin çevresindeki 3 mm genişliğindeki alandır. Uzak perifer, horizontal meridyende optik diskten temporalde 9-10 mm, nazalde 16 mm uzaklıktaki alandır.

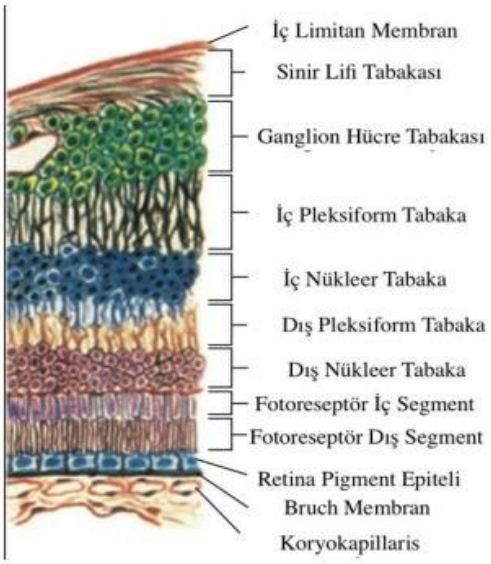
Ora serrata, ekvatorun 5 mm önünde yer alan 2 mm genişliğindeki geçiş bölgesidir. NSR'nin sonlanıp tek katlı pigmentsiz siliyer epitel tabakası ile devam ettiği testere dişi benzeri çıkıntıların olduğu bölgedir. Optik diskten temporalde 32,5 mm, nazalde 27 mm uzaklıktadır. Nazal ve temporal kısımları arasında asimetri bulunur, nazal ora limbusa 1 mm daha yakındır, daha geniş bölmelere ve daha dar bir pigment bandına sahiptir.

2.1.3. Retina Histolojisi ve Fizyolojisi

Retina, histolojik olarak dokuz katlı NSR tabakası ve tek katlı RPE olmak üzere 10 tabakadan oluşur. Sensöryel retina, ışığın fototransdüksiyonunu gerçekleştiren rod ve kon hücrelerini barındırır. Nöral retina ise ara nöronlar (Müller, bipolar, horizontal, amakrin hücreler) ve projeksiyon nöronlarını (ganglion hücreleri) içerir.

Işık, ganglion ve bipolar hücre tabakasını geçip koni ve basillere ulaşır. Koroidin koyu pigmentli yapısı ışınları absorbe ederek ışınların yansımasını önler. Fotoreseptörler bipolar hücreler ile, bipolar hücreler ganglion hücreleri ile sinaps yapar. Ganglion hücrelerinin sinapsları bir araya gelerek optik siniri oluşturur. Optik sinir göz küresinin 3 mm arkasından gözü terk eder, optik traktusla talamusun korpus geniculatum laterale bölgesinde sonlanır. Dıştan içe retinanın histolojik yapısı:

1. Retina pigment epiteli tabakası
2. Fotoreseptör tabaka
3. Dış sınırlayıcı zar (Eksternal limitan membran, ELM)
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Ganglion hücre tabakası
9. Sinir lifi tabakası
10. İç sınırlayıcı zar (İnternal limitan membran, ILM) olarak sıralanır (40).



Şekil 4: Retina tabakalarının histolojik organizasyonu (40).

2.1.3.1. Nöral Retina Katmanları: Müller hücreleri, tüm retina boyunca ILM'den ELM'ye radyal olarak uzanan temel nöroglial hücrelerdir (41). Destekleyici, besleyici ve koruyucudur. Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarından oluşan bazal lamina ILM'yi oluşturur. Bu hücrelerin apikal bölgeleri ile fotoreseptörlerin iç segmentleri arasındaki sıkı bağlantıların kesişme noktası ELM'yi temsil eder. ELM, ora serratada RPE tabakası ile birleşir. 3. kan retina bariyeri olarak tanımlanmasına rağmen, gerçek bir bazal membran değildir.

Ganglion hücre tabakası, hücre gövdelerinden oluşur, retina periferinden makulaya doğru kalınlığı artar, foveolada bulunmaz. Çapları 30 µm'ye varan büyük multipolar hücrelerdir, dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerin aksonlarıyla temas halindedir; aksonları ise optik siniri meydana getirir. Bu miyelinsiz aksonlar sinir lifi tabakasını oluşturur. Parasol (M hücreleri), midget (P hücreleri) ve konioselüler hücreler (K hücreleri) en yaygın ganglion hücre tipleridir. Parasol ganglion hücreleri, ganglion hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur; lateral genikulat cisimde magnoselüler tabakada sinaps yaparak, hızlı hareket ve ışık şiddeti değişikliklerine yanıt veren sinyallerin iletimini üstlenir. Midget ganglion hücreleri ganglion hücrelerinin %55'idir, parvoselüler tabakada sinaps yaparak orta hızda sinyal iletimini

sağlar ve renkli görme ile ilgili mesajları taşır. Konioselüler hücrelerin ise renkli görmede rol oynadıkları düşünülür (42).

İç ve dış pleksiform tabakalar, sinir aksonları veya hücre uzantılarından oluşur, hücre gövdeleri içermez. İç pleksiform tabakada, bipolar hücreler ganglion ve amakrin hücreleri ile; dış pleksiform tabakada, bipolar ve horizontal hücreler fotoreseptörlerle sinaps yapar. Bu düzen, fotoreseptörlerden alınan sinyallerin bipolar hücreler ile iç pleksiform tabakaya aktarılmasını sağlayarak bilginin dikey iletimine katkıda bulunur.

İç nükleer tabaka; bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücrelerinin hücre gövdelerini barındırır. Bipolar hücreler, fotoreseptörlerden aldıkları bilgiyi radyal olarak ganglion hücrelere iletirken, amakrin hücreler retinadan gelen sinir uyarısı oluşturulmasında ve lateral inhibisyonda rol oynar. Horizontal hücreler ise, fotoreseptör ile bipolar hücre arasındaki sinaptik bilgiyi entegre ederek kontrastın ve uzamsal çözünürlüğün artmasına katkıda bulunur (43). Dış nükleer tabaka ise fotoreseptörlerin çekirdeklerini içerir.

2.1.3.2. Fotoreseptörler: Retinada yaklaşık 125 milyon rod hücresi bulunur ve bunlar tüm fotoreseptörlerin %95'ini oluşturur. Fovea çevresinde 160.000 hücre/mm² seviyesi ile en yüksek yoğunluktayken periferik retinaya doğru 30.000 hücre/mm² seviyesine düşer. Fovea merkezinde ise rod hücreleri bulunmaz. Yaklaşık 100-120 µm uzunluğunda olan bu hücreler yüksek ışık hassasiyetine sahiptir. Fakat renk algılamaz, yalnızca siyah beyaz görüntü oluşturur.

Koni hücreleri retinada yaklaşık 6-7 milyon adet bulunur. Foveadaki yoğunlukları periferik retinaya göre 100 kat daha fazladır (44). Koniler ortalama 60-70 µm uzunluğundadır. Parlak ışık koşullarına uyum sağlayarak fotopik görme ve renk algısı sağlar.

Rodopsin, fotoreseptörlerin ışığı algılayan dış segmentinde bozuk para şeklinde üst üste dizilmiş 600-1000 adet diskler içerisinde düzenlenmiştir. A vitamininden türetilir. Dış segment, hücre gövdesine silyum içeren bir bağlantı sapı ile bağlanır. İç segment, elipsoid kısım ve vitröz tarafa doğru uzanan miyoid kısımdan meydana gelir. Elipsoid kısımda yoğun mitokondri; miyoid kısmında endoplazmik

retikulum, serbest ribozomlar ve golgi aygıtı bulunur. Konilerin dış segmenti daha geniş tabanlıdır ve disk membranları, rod hücrelerindekinden farklı olarak hücre zarına bağlıdır, hücre dışı ortamla devamlılık göstermez (45). Ayrıca, rod hücrelerinde olduğu gibi koni hücrelerinin uç kısımları RPE tarafından fagosite edilmez.

2.1.3.3. Retina Pigment Epiteli: RPE, optik sinirden ora serrata'ya uzanan tek sıralı altıgen hücre tabakasını oluşturur. Erişkin retinada yaklaşık 3,5 milyon RPE hücresi bulunmaktadır. Hücre yoğunluğu, merkezi retinada 5000 hücre/mm² iken periferde 2000 hücre/mm²'ye düşer. Her bir RPE hücresi, yaklaşık 45 adet fotoreseptörü destekler (46).

RPE hücreleri polarite gösterir. Hücrelerin bazal tarafı Bruch membranına bağlanır. RPE'ler arasındaki zonüla adherensler dış kan retina bariyerini oluşturur. Apikal yüzey, fotoreseptörlerle temas halinde olan uzunluğu 3-19 µm arasında değişen mikrovilluslar içerir. Mikrovilluslar, fotoreseptörlerin dış segmentlerini sarar, aşındırır ve dış segment kalıntılarını lizozomlarıyla birleştirerek fagosite eder. Bu işlem, 24 saatlik döngüler halinde gerçekleşir ve sürecin sonunda lipofuskin granülleri üretilir. Lipofuskin, normal ve patolojik yaşlanmanın sonucu olarak biriken bir pigmenttir. Fotoreseptörler, yüksek enerjili reaktif oksijen radikallerine ve ışık radyasyonuna maruz kaldığı için hücresel yenilenmeleri önem taşır. RPE apikal uçlarındaki melanozomlarda bulunan melanin pigmenti, ışığın retina içinde saçılmasını önler. Yaşlanma ile melanozomlar lizozomlarla birleşir, melaninin parçalanması fundusun daha az pigmentli görünmesine neden olur. RPE, görme döngüsünde fototransdüksiyonu tetikleyen aktif form olan all-trans retinali, yeniden ışığa duyarlı inaktif öncül form olan 11-cis retinale dönüştürür. Koryokapillaristen glikoz, retinol ve yağ asidi gibi besinleri fotoreseptör hücrelere taşırken; iyon, su ve metabolik atıkları koryokapillarise iletir. Retina içindeki sıvı transferini Müller hücreleri sağlarken, RPE hücreleri, subretinal alandaki sıvıyı koryokapillarise pompalar. RPE'nin su taşıma kapasitesi yüksektir, sağladığı dehidratasyon, NSR ile RPE arasında tutunmayı güçlendirir ve subretinal boşlukta sıvı birikimini önler. RPE hücreleri normalde bölünmez; ancak patolojik durumlarda hipertrofi, hiperplazi, migrasyon ve metaplazi gösterebilir. RPE kaybı fotoreseptörlerde ve koryokapillariste atrofiye yol açabilir. RPE tarafından üretilen metabolik faktörler ve büyüme faktörleri, anti-inflamatuar,

nörotrofik, nöroprotektiftir ve anjiyogenezi inhibe eder. Ayrıca, koroidal vasküler endotelyal hücrelerin sağkalımını artırır ve koryokapillaristeki fenestrasyonu sürdürür. Başlıca RPE görevleri:

1. Saçılan ışığın absorpsiyonu

2. Kan retina bariyeri görevi ile subretinal alanda sıvı ve besinlerin taşınmasının kontrolü

3. Rodopsin rejenerasyonu ve sentezi

4. Komşu yapıların modülasyonu için büyüme faktörü sentezi

5. Retinal adhezyonun sürdürülmesi

6. Fotoreseptör artıklarının fagositozu

7. Elektriksel homeostaz

8. Dejeneratif hastalıklarda rejenerasyon ve onarım olarak özetlenebilir (46).

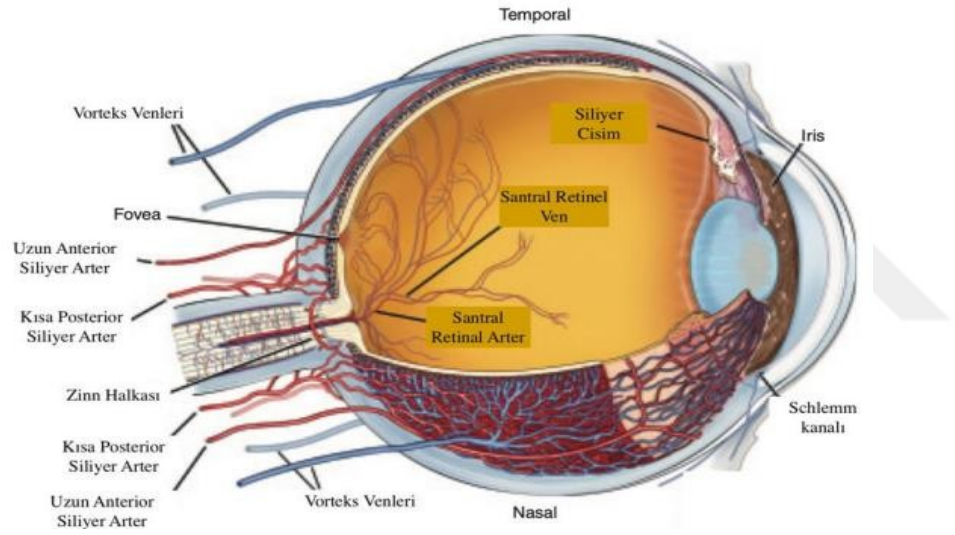
2.1.4. Retinanın Vasküler Yapısı ve Kanlanması

Retina, birim ağırlık başına en yüksek oksijen tüketimine sahip dokudur. İç 2/3 kısmı santral retinal arter kaynaklı retinal kapillerler ile beslenir. Dış pleksiform, dış nükleer, fotoreseptör tabaka ve RPE'den oluşan retinanın 1/3 dış kısmı ise kısa posterior siliyer arter kaynaklı koryokapillarisler tarafından beslenir. Silioretinal arter %18-32 oranında görülür, posterior siliyer arterden kaynaklanır, makula ve optik disk arasını besler (47).

Santral retinal arter ve posterior siliyer arter, internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arterin ana dallarıdır. Santral retinal arter, göz küresinin 12 mm gerisinden optik sinirin inferomedialinden globa girer. Optik diski geçtikten sonra internal elastik lamina ve kas tabakalarını kaybeder, üst ve alt dallara ayrılır. Üst ve alt dallar kendi temporal ve nazal dallarına ayrılır. Her bir dal bir retina kadranını besleyen uç arterler olarak işlev görür, horizontal hattı geçmez arteriyol olarak sonlanır. Her terminal arteriyol 10-20 kadar kapiller pleksusa dökülür. Kapiller ağ retinanın topografik alanlarına göre farklılık gösterir. Makulada yüzeyel kapiller pleksus (ganglion hücre

tabakasında yer alır), orta kapiller pleksus (iç nükleer tabakanın üstü yer alır) ve derin kapiller pleksus (iç nükleer tabakanın altında yer alır) olmak üzere 3 retinal kapiller damar ağı bulunur (48). Kapiller duvar; fenestrasyonsuz tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal membrandan oluşur. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar iç kan retina bariyerini oluşturur.

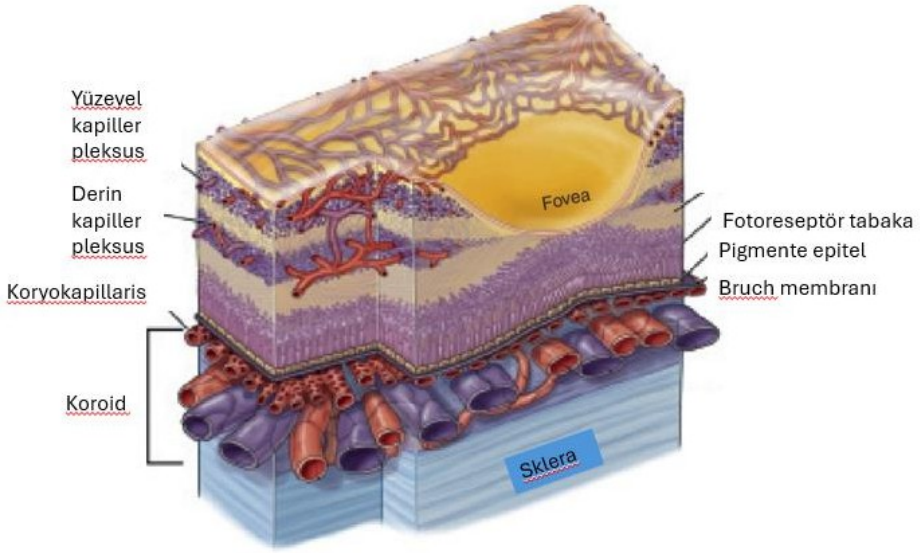
Kapillerlerden toplanan kan, venüller ve retina ven dalları ile santral retinal vene yönlendirilir. Santral retinal ven, arterlere eşlik eden ve çapı arterlerden daha geniş olan dallardan oluşur ve lamina kribroza yoluyla gözü terk eder. Kavernöz sinüse veya superior oftalmik vene drene olur. Arterler venlere göre daha yüzeyel seyreder ve ortak adventisya kılıf içinde venleri üstten çaprazlama eğilimindedir.



Şekil 5: Retina koroid ve ön segmenti besleyen ana kan damarları (49).

Retinada kapillerlerin olmadığı alanlar ora serratanın 1,5 mm posterioru, FAZ ve arteriyollerin çevresindeki retina alanlarıdır. Ora serrata ve FAZ koroidden difüzyonla beslenirken retinal damarların çevresindeki avasküler alan arteriyollerden difüzyon ile beslenir.

Retinal damarlar, iç elastik lamina ve düz kas hücreleri tabakasına sahip olmadığı için otonom düzenleme altında değildir, iç retinada oksijenasyon otoregülasyon ile sabit düzeyde tutulur. Retinada lenfatik drenaj bulunmaz.



Şekil 6: Retinal ve koroidal vaskülatürün ayrıntıları (49).

2.2. KOROİD

Koroid, RPE ile sklera arasında yer alır. Skleraya vorteks damarlarının çıkış yeri ve optik sinir başında bağlıdır. Kalınlığı posteriorda 0,22 mm ile en kalın iken, anteriorda azalarak ora serratada 0,1 mm'ye düşer. Normal bireylerde subfoveal koroid kalınlığının (KK) 191 µm ile 350 µm arasında olduğu bilinmektedir (50). KK; yaş, aksiyel uzunluk, kırma kusuru ve ölçüm saati gibi faktörlere bağlı değişebilir. Başlıca koroidin görevleri:

1. Retinanın dış 1/3'ünün beslenmesi

2. Işınların yüksek melanin içeriği tarafından soğurularak retinaya yansımasının önlenmesi

3. Isı dağıtımı yoluyla termoregülasyonu sağlaması

4. Kan akışının vazomotor kontrolü ile göziçi basınç modülasyonu

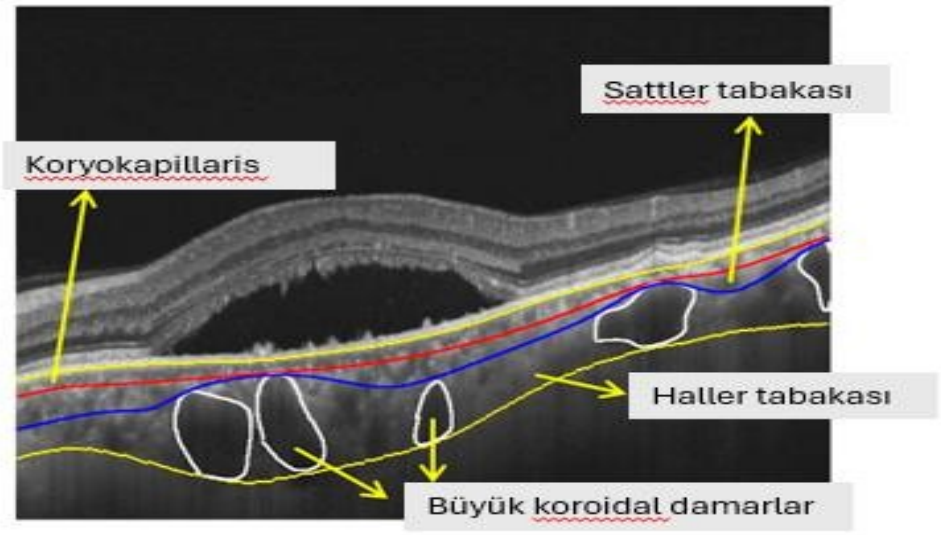
5. Aköz hümörün ön kamaradan üveoskleral yol ile drenajı olarak sıralanabilir (51).

2.2.1. Bruch Membranı

2-4 µm kalınlığındadır (52). İçten dışa; RPE'nin bazal membranı, iç kollajenöz tabaka, elastik liflerin orta tabakası, dış kollajenöz tabaka ve koryokapillaris endotelinin bazal membranı olarak sıralanır.

2.2.2. Koroidin Vasküler Yapısı ve Kanlanması

Koroid vücutta en yüksek kan akımına sahip dokudur. Vasküler yapısı dıştan içe büyük çaplı kan damar tabakası Haller, bu tabakadaki damarların arteriyollere dönüşmesi ile oluşan orta çaplı kan damar tabakası Sattler ve bu arteriyollerden çıkan kılcal damar tabakası olan koryokapillaristen oluşur. Makulada tüm retina katlarının, makula dışında ise dış 1/3 retina katlarının perfüzyonunu sağlar.



Şekil 7: Koroidin çeşitli katmanlarının sınırları (53).

Posterior siliyer arter oftalmik arterin ana dallarından biridir ve 2 adet uzun posterior arter ve birçok kısa posterior artere ayrılır. Posterior koryokapillaris, kısa posterior siliyer arterlerden; anterior koryokapillaris, uzun posterior siliyer ve anterior siliyer arterlerden beslenir. Koryokapillarise geçen kan, ekvator bölgesinde her kadranda 1-2 adet toplam 4-7 adet arasında bulunan vorteks venlerinde toplanarak

superior ve inferior oftalmik venlere, oradan da kavernöz sinüs ve pterygoid pleksusa drene olur (54).

Koryokapillaris en büyük kılcal damar yoğunluğunun bulunduğu foveada 10 µm, periferde 7 µm kalınlığında olup Bruch membranı dış yüzünde seyreden tek sıralı kapillerdir. Duvarları incedir ve moleküllerin hızlı transportu için geniş pencereler içerir. Arteriyel oksijenin yalnızca yaklaşık %2-3'ü arterleri terk eder (49). RPE hücreleri bu nedenle oksidatif hasara karşı yüksek risk altındadır. Hızlı transportun avantajı ise ışığın emilmesinden kaynaklanan ısının tamponlanmasıdır.

Koroidal kan akımı otonom sinir sistemi ile düzenlenir, otoregülasyonu bulunmaz. Koroiddeki oksijen seviyesini sistemik dolaşımdaki oksijen seviyesi belirler. Sempatik zincirin uyarılması koroid kan akımını azaltır (55,56).

2.3. Santral Seröz Koryoretinopati

2.3.1. Tanım ve Genel Bilgiler

SSKR arka kutupta NSR ve RPE'nin idiyopatik fokal seröz dekolmanıdır. 1866'da von Graefe tarafından ''nükseden santral retinit'' olarak tanımlanmıştır (57). 1927'de Horniker, fizyopatolojiyi retinal anjiyospazma ikincil eksüdasyon olarak açıklamıştır (58). Maumenee, 1965'te FFA kullanarak RPE seviyesinde sızıntıyı tanımlayan ilk kişidir (59). Günümüzde de geçerli olan SSKR tanımı, ilk kez 1967 yılında Donald Gass tarafından kullanılmıştır (60). Optik kohorens tomografi (OKT) gibi görüntüleme yöntemleri ile pakikoroid spektrum bozukluğu kavramı ortaya çıkmıştır. SSKR, bu spektrumda tanımlanan ilk ve en yaygın patolojidir. 2022 yılında Spaide; SSKR'nin gecikmiş koroidal dolum, genişlemiş venler, venöz anastomozlar ve koroidal vasküler hiperpermeabilite gibi bulgularının pakikoroid spektrum bozuklukları ile benzer bulgular taşıdığını fark ederek "venöz aşırı yük koroidopatisi" terimini önermiştir (4).

2.3.2. Epidemiyoloji

SSKR, SRS ile ilişkili retina hastalıkları arasında YBMD, diyabetik retinopati ve retinal ven tıkanıklığı sonrası dördüncü sıklıkta görülmekle beraber KNV'nin varsayılan nedenleri arasında YBMD'yi takiben ikinci sırada yer alır (1). Genellikle tek taraflıdır, vakaların %40'ında iki taraflı tutulum görülebilir (61,62). En sık 20-50 yaş arası erkek popülasyonunu etkiler. İleri yaş grubunda retina pigment epitelyopatisi, bilateral tutulum ve KNV riski daha yüksektir (63). Erkek/kadın oranı çeşitli çalışmalarda 2:1 ila 8:1 arasında değişmektedir, ileri yaş kadınlar erkeklerle benzer prevalansa sahiptir (64–67). Literatürde erkekler için yıllık insidans 100.000'de 9,9-27; kadınlar için ise 100.000'de 1,7-15 arasında değişmektedir (64,68,69). Asya ırkında daha yüksek prevalansta olduğu bilinmektedir (69,70).

2.3.3. Risk Faktörleri

Yannuzzi 1986'da stresli durumlara duyarlı, rekabetçi ve anksiyöz "A Tipi" kişilikteki bireyler ile SSKR arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (3). Artmış kortikosteroid ve katekolamin gibi stres hormonlarının bu sürece aracılık ettiği düşünülmektedir. Benzer şekilde psikofarmakolojik ilaç kullanımı (71) ve uyku bozuklukları (72) bağımsız risk faktörleridir.

Birçok araştırma, yüksek kan glukokortikoid, mineralokortikoid ve testosteron seviyelerinin SSKR patogenezindeki rolünü belirtmektedir (5,72–75). Hamilelik döneminde artan SSKR, yüksek endojen kortikosteroid seviyeleriyle ilişkilidir (5). Cushing sendromu olan hastaların %5-10'unda eşzamanlı SSKR bildirilmiş olup (73), primer hiperaldosteronizm (Conn sendromu) gibi endokrinopatilerde SSKR, hastalığın başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir (74). Endojen hiperkortikolizm yanında oral, nazal, topikal, inhaler, intravenöz ve intravitreal gibi tüm eksojen steroid biçimleri SSKR'yi tetikleyebilir, şiddetlendirebilir ve nüksüne yol açabilir (75).

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, SSKR hastalarında kan basıncı ve kalp hızında artış mevcuttur (76). Psödoefedrin, oksimetazolin gibi sempatomimetik ajanların ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin (sildenafil gibi) kullanımından sonra da SSKR gelişimi kaydedilmiştir (77,78).

Vardiyalı çalışma, uyku bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi gibi sirkadyen ritimde sapmaya neden olan durumlar kortizol ve katekolamin seviyelerinde düzensizlik yaratarak SSKR riskini arttırabilir. Membranoproliferatif glomerülonefrit tip II'de böbreklerdeki glomerüler bazal membrana zarar veren aynı materyalin koroidal birikintileri SSKR benzeri klinik oluşturabilir (5). Helicobacter pylori enfeksiyonu, kontrolsüz sistemik hipertansiyon, antibiyotik kullanımı, alerjiye dayalı solunum yolu hastalığı, yüksek sosyoekonomik durum, alkol tüketimi, sigara kullanımı, koroner kalp hastalığı, otoimmün hastalıklar, kısa aksiyel uzunluk ve hipermetropi SSKR için ek risk faktörleri olarak öne sürülmüştür (7).

Tablo 1: Santral seröz koryoretinopatiyle ilişkili durumlar ve bildirilen risk faktörleri

A tipi kişilik, emosyonel stres	Membranoproliferatif glomerülonefrit tip II
Sistemik hipertansiyon	Sigara, alkol kullanımı
Gastroözofajiyal reflü hastalığı	3,4- metilendioksimetamfetamin
Gebelik	Kortikosteroidler
Organ nakli	Psikofarmakolojik ilaçlar
Sistemik lupus eritematozus	Antihistaminikler
Helicobacter pylori enfeksiyonu	Sildenafil sitrat

2.3.4. Genetik Faktörler

SSKR'nin ailelerde kümelenebileceği ve genetik yatkınlık zemininde oluşabileceği gösterilmiştir (50,79). Van Dijk ve ark.'nın çalışmasında, SSKR'li hastaların %52'sinin bir aile üyesinde benzer retina bulguları saptanmıştır. Kalıtım şeklinin otozomal dominant olduğu öne sürülmektedir.

Kompleman faktörü H (CFH) ve kompleman faktörü 4B (C4B) genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) artmış SSKR riskiyle ilişkilendirilmiştir (80). CFH, adrenomedullin bağlayıcı protein-1 (AMBP-1) olarak da bilinir ve koroidal damarlarda vazodilatasyonu uyarır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu duyarlılığı 2 (ARMS2) genindeki SNP'lerin de riski artırabildiği gösterilmiştir. YBMD için koruyucu olan bazı genetik varyantların SSKR için risk oluşturduğu ve bunun tersinin

de geçerli olduğu bildirilmektedir. SSKR ile ilişkili diğer genler arasında NR3C2 (mineralokortikoid reseptör), CDH5 (kadherin-5), VIPR2 (vazoaktif intestinal peptit reseptörü 2), SLC7A5 (solute carrier family 7 member 5), PTPRB (reseptör tipi protein tirozin fosfataz B) ve GATA5 (GATA bağlanma proteini 5) yer almaktadır (81).

2.3.5. SSKR Patogenezi

2.3.5.1. Koroidal ve Skleral Disfonksiyon: Gass, 1967'de koroiddeki artmış hidrostatik basınç ve hiperpermeabilitenin RPE hasarı, pigment epitel dekolmanı (PED) ve SRS sızıntısına neden olabileceğini öne sürmüştür (82). Çalışmalar koroidal çıkışta artmış vasküler direncin, artmış skleral sertlik ve kalınlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir (4,83). Artan skleral kalınlık sklera boyunca sıvı geçirgenliğinin azalmasına ve vorteks venlerin sıkışmasına yol açar. Lokal venöz çıkıştaki anormallikler geriye doğru Haller tabakasının genişlemesine, iç koroid tabakalarının daha fazla sıkışmasına, koryokapillaris iskemisine ve SRS sızıntısına neden olur, vorteks venlerinin yeniden şekillenmesi ve anastomozunu tetikler (84).

Vasküler hiperpermeabilite lokal veya sistemik inflamasyondan da kaynaklanabilir. Lokal inflamasyonun koroid endotelinde hasar oluşturarak koroidal iskemiye yol açtığı da varsayılmıştır (7). Fakat inflamasyon teorisini, SSKR'nin glukokortikoidlerle ilişkisi göz önüne alındığında uzlaştırmak da zordur.

2.3.5.2. Pakikoroid Hastalık Spektrumu: Pakikoroid hastalık spektrumundaki hastalıklar; KK'de artış, iç koroid katmanlarında atrofi, genişlemiş dış koroidal damarlar ve vasküler hiperpermeabilite ortak özelliklerine sahiptir. Kalınlaşmış koroid SSKR için sadece bir risk faktörüdür, her kalınlaşmış koroidi olan hastada spektrumun parçası olan hastalıklar gelişmeyebilir. Kliniğin ortaya çıkmasında koroidin işlevsiz, konjestif, sızdıran yapıda olması önemlidir. Pakikoroid hastalığın ilerlemesi 4 aşamada izlenebilir (85,86).

1. Belirgin RPE değişiklikleri olmaksızın koroidde kalınlaşma mevcuttur, görsel şikayetler bulunmaz.

2. Pakikoroid pigment epitelyopatisi olarak adlandırılır, RPE'de hafif değişiklikler görülür.

3. İşlevsiz dış kan retina bariyerinden kaynaklanan SRS, seröz nöroretinal dekolmana neden olur. SSKR olarak bilinir.

4. Pakikoroid neovaskülopatidir.

2.3.5.3. RPE Disfonksiyonu: Başka bir teoride SRS'nin koroide çıkışının RPE'deki defektler olduğu öne sürülmüştür (87). Ancak koroid anormallikleri RPE anormalliklerinden daha kapsamlı olduğundan ve koroid disfonksiyonu görüntüleme yöntemleri ile iyi bir şekilde tanımlandığından RPE'deki kusurların koroidal disfonksiyona ikincil olduğuna dair daha çok sayıda kanıt bulunmaktadır (84,88). Alternatif bir teori, RPE hücrelerinin polarite kaybı sonucu, SRS'nin koryokapillaristen subretinal boşluğa ters yönde aktif olarak taşınmasına neden olduğunu öne sürmektedir (8).

2.3.5.4. Kortikosteroidlerin Rolü: Hayvan modelleri hem glukokortikoidlerin hem de mineralokortikoidlerin koroidal endotel hücreleri üzerindeki kendi reseptörlerini aktive ettiğini, bunun da endotelyal kalsiyum bağımlı potasyum kanalının artmış regülasyonuyla vasküler dilatasyona yol açtığını göstermiştir (89). Kortizol, CDH5 ekspresyonunu azaltarak hücreler arası adhezyonun azalmasına ve hiperpermeabiliteye neden olur (90).

2.3.6. Klinik Bulgular

Hastalar makuladaki dekolmana bağlı genellikle santral görme alanı ile sınırlı skotom, metamorfopsi, diskromatopsi, mikropsi, hipermetropizasyon ve kontrast duyarlılığında azalma şikayetleri ile başvurur. Seröz retina dekolmanı genellikle 3-4 ay içinde kendiliğinden düzelir. Bazı hastalarda görülebilen renk ayırt etme kusurları dışında çoğu hastada semptomlar uzun süreli değildir (91). Biyomikroskopide SRS, foveayı içeren seröz dekolman ve normal foveal ışık refleksinin yokluğu ile kendini gösterir. Kronikleştikçe RPE atrofisi, hiper ve hipopigmentasyon alanları yaygınlaşır.



Şekil 8: SSKR'de subretinal sıvıyı gösteren renkli fundus fotoğrafı

2.3.7. SSKR'nin Sınıflandırılması

SSKR, SRS ve atrofik RPE değişikliklerinin süresine göre akut ve kronik olarak ayrılır. 2020 yılında "Santral Seröz Koryokapillaris Uluslararası Grubu" multimodal görüntüleme kullanımına dayalı daha ayrıntılı bir sınıflandırma önermiştir (92).

Majör kriterler: Karşılanması gereken 2 ana kriterdir:

1. Arka kutbu içeren ve başka bir hastalık süreciyle ilişkili olmayan OKT'de belgelenmiş önceki bir seröz nöroretinal dekolmanın varlığı veya kanıtı

2. Fundus otofloresansı (FOF) veya OKT'de en az bir RPE değişikliği alanı

Minör kriterler: Majör kriterleri ek olarak karşılanması gereken en az 1 kriterdir:

1. İndosiyanin yeşili anjiyografide (İSYA) orta fazda hipersiyanesans plakoid alanlar olması

2. FFA'da bir veya daha fazla fokal sızıntı alanı olması

3. Santral foveal koroidal kalınlığın ≥400 μm olması

Bu kriterlere ek olarak, en az iki disk çapında RPE atrofi alanının varlığı hastalığı kompleks; aksi takdirde basit olarak sınıflandırır. Bu ana alt tipler, SRS'nin varlığına bağlı olarak primer, tekrarlayan ve çözülmüş olarak ayrılabilir. Bu formlardan herhangi biri en az altı ay boyunca devam ederse, kalıcı olarak kabul edilir.

Primer SSKR: Bilinen ilk SRS epizodudur.

Tekrarlayan SSKR: Geçmişte ya da çözülmüş epizod belirtileri ile SRS'nin halen varlığıdır.

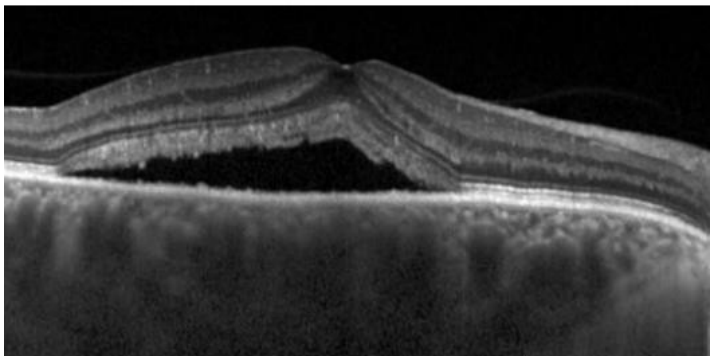
Çözülmüş SSKR: Önceki SRS bulgusundan sonra OKT'de SRS olmamasıdır.

Atipik SSKR: Büllöz varyantı olan, RPE yırtığı bulunan veya başka bir retina hastalığı ile ilişkili tiptir.

2.3.8. SSKR'de Multimodal Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri, SSKR'nin tanı ve tedavisine yardımcı olmanın yanında prognoz tayini ve tedavi sonuçlarıyla ilgili biyobelirteçleri tespit etmek için de kullanılabilir.

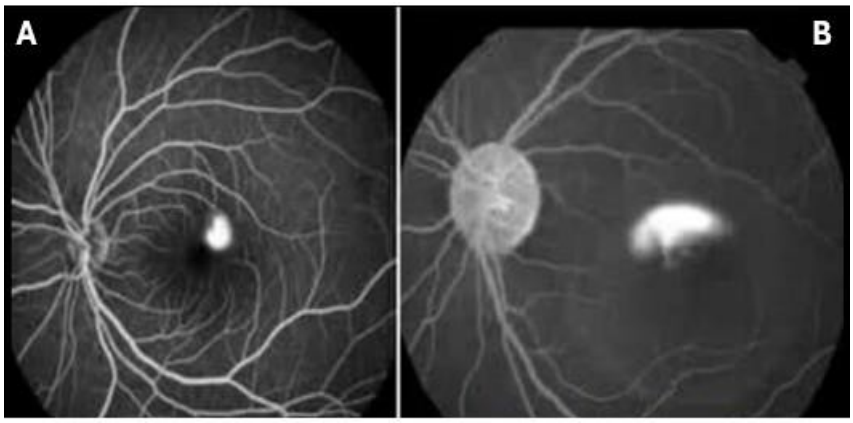
2.3.8.1. Optik Kohorens Tomografi: Düşük koherens interferometriye dayanan ve yakın kızılötesi ışın kullanan OKT; hızlı, tekrarlanabilir ve yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlar (93). SRS birikimi, NSR ayrışması, PED, fotoreseptör dış segment hasarı oluşumunu tespit eder. Seröz dekolmanın süresi uzadıkça retina alt yüzeyinden SRS'ye uzanan düzensiz hiperreflektivite "fırçamsı kenar görünümü" olarak isimlendirilir, bozulan fotoreseptör dış segmentlerini içerir. Fotoreseptör uzaması, iç veya dış segment bantlarındaki defektler, elipsoidal bandın bozulması KSSKR'de belirgindir ve GK kaybı ile korelasyon gösterir (94,95). OKT, sırasıyla RPE ve Bruch membranını temsil eden bir üst ve alt yansıtıcı bant ile karakterize çift katman işaretinin varlığı ile gizli KNV'yi tespit etmede de yararlıdır (96).



Şekil 9: OKT'de fotoreseptör dış segment hattında kalınlaşma ve fırçamsı kenar görünümü

OKT'de gelişmiş derinlik görüntüleme (EDI OKT) ve tarama kaynaklı (Swept Source OKT) teknolojilerin kullanımı koroidin daha iyi görüntülenmesine olanak tanır. Hem etkilenen hem de diğer gözde sağlıklı bireylere kıyasla artmış KK saptanır. Koroidal vaskülarite indeksi (KVİ) OKT görüntülerinden hesaplanır (97).

2.3.8.2. Fundus Floresein Anjiyografi: FFA; RPE seviyesinde genellikle tek, nadiren iki veya daha fazla sızıntı bölgesini tanımlar (98). Erken evrede başlayan hiperfloresan odağı orta ve geç evrelerde iki klasik patern takip eder. Merkezi bir noktadan kaynaklanan dairesel bir hiperfloresansın progresif genişlemesi olan "mürekkep lekesi" (ink-blot) veya hiperfloresansın hafif bir difüzyonla yükseldiği ve sızıntı noktasının üzerinde mantar benzeri bir görüntü oluşturduğu "duman yığını" (smoke-stack) paternleri oluşabilir. "Smoke-stack" paterni vakaların yaklaşık %7'sinde; "ink-blot" paterni ise vakaların yaklaşık %53-93'ünde görülür (99,100). PED, erken flöresein göllenmesi ve geç faz boyunca devam eden hiperfloresans ile karakterizedir. KSSKR'de makula dışı atakların sekelleri RPE atrofisi nedeniyle orta ve geç fazlarda artan sızıntıya bağlı yamalı hiperfloresans olarak görülen multifokal sızıntı noktalarını içerir (99).



Şekil 10: FFA'da mürekkep lekesi (A) ve duman yığını (B) sızıntı paternlerinin görünümü

2.3.8.3. İndosiyanin Yeşili Anjiyografi: İSYA, koroidin derin katmanlarının görüntülenmesini sağlar ve koroidal kapiller vaskülatürün işlevini değerlendirmede altın standart kabul edilir. FFA'da saptanamayan sızıntı odaklarını gösterebilir (83). SSKR'yi komplike eden KNV'nin tanınmasına ve polipoidal koroidal vaskülopatiden (PKV) ayırımda yararlıdır (78). Ayrıca FDT planlamasına rehberlik eder.

Erken fazda arteryel ve koryokapillaristeki gecikmiş dolum orta ve geç fazlarda hiposiyanesans alanlar olarak izlenir. Orta fazda koroidal vasküler hiperpermeabiliteyi doğrulayan multifokal koroidal hipersiyanesans alanlar görülür. Geç fazda, orta fazdaki hipersiyanesans alanlar, indosiyaninin yıkanmasına ya da yer değiştirmesine bağlı hipersiyanesans halkalar halini alır (63,101). PED, İSYA'da erken ve orta fazda hipersiyanesans; geç fazda ise indosiyaninin PED kenarlarına olan afinitesi nedeniyle hiposiyanesans lezyonun etrafında hipersiyanesans bir halka ortaya çıkar (85).

2.3.8.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi: OKTA, boya enjeksiyonu kullanmadan retinal ve koroidal damarlardaki değişiklikleri değerlendiren, girişimsel olmayan bir görüntülemedir (102). SSKR'de koryokapillarisin anormal dilatasyonunu ortaya koyarak gizli KNV'yi tespit eder (103). Çevresel hiperperfüzyonun eşlik ettiği anormal kan akışı paternleri fokal koroid iskemisini gösterir (84,93). SRS'ye karşılık gelen karanlık alanlar fokal veya yaygın, kötü sınırlı, düşük tespit edilebilir akım

alanları olarak görünür. PED, akım içermeyen siyah, iyi sınırlı alanlar olarak karakterizedir (102,104). Koroidal vaskülatür anormalliği, koroidal damarların anormal genişlemesiyle koryokapillaris tabakasında yüksek akışlı alanlar olarak görülür.

2.3.8.5. Fundus Otofloresansı: FOF, dış retinadaki lipofuksin değişikliklerine dayanarak RPE sağlığına dair bilgiler sağlar. Kısa dalga FOF ve yakın kızılötesi FOF olmak üzere iki türü mevcuttur. Yakın kızılötesi FOF, melanin pigmentini daha iyi görüntüleyerek dış retinal değişiklikleri daha iyi yansıtır (105).

Akut SSKR'de, seröz retina dekolmanının neden olduğu maskeleme hipootofloresans olarak görülür (105,106). Hipootofloresans kronikleşen olgularda yerini giderek artan otoflorensansa bırakır (107). Uzamış fotoreseptör dış segmentlerinde dökülmeyen floroforların birikmesi, çözülmeyen vakalardaki artan yamalı floresansı açıklayabilir (103). Kronik olgularda optik disk ve makuladan inferiora doğru uzanan azalan otofloresans çizgileri "yerçekimi izleri" olarak adlandırılır ve patognomoniktir; ince bir hiperotofloresans halkasıyla çevrilidir ve rezidüel SRS'nin gravitasyonel hareketine atfedilir (91).



Şekil 11: Kronik olguda inferiora uzanan yerçekimi izini gösteren FOF görüntüsü.

2.3.9. SSKR'de Tedavi Yöntemleri

SSKR'nin seyri, klinik çeşitliliği, sınıflandırma sisteminde fikir birliği eksikliği ve patofizyolojisinin tam olarak anlaşılamamış olması tedavide en uygun yöntemi belirlemeyi zorlaştırır. Ayrıca FDT gibi tedavi seçenekleri her ülkede erişilebilir değildir.

Akut SSKR vakalarının %20-30'unda en az bir defa nüks ve %5'inde KSSKR'ye ilerleme gelişebilir (11). Bu nedenle kalıcı görme bozukluğu riskini en aza indirmek için inatçı veya tekrarlayan SRS varlığında veya kompleks olgularda tedavi düşünülmelidir. Tedavinin birincil amacı SRS ve intraretinal sıvının tamamen çözülmesini sağlamaktır. Bir diğer hedef nüksü ve hastalık ilerlemesini önlemektir. Etkileşim yeniden sağlandıktan sonra genellikle görsel semptomlarda iyileşme görülse de, kronik vakalarda geri dönüşümsüz NSR ya da RPE hasarı nedeniyle şikayetler devam edebilir (108). Aynı zamanda SSKR'nin spontan rezolüsyonu göz önüne alındığında, ideal tedavinin güvenlik profili de yüksek olmalıdır.

Tedaviye ek olarak, potansiyel risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının önemli rolü vardır. Hastalara sistemik sağlık durumları elverdiği sürece her formdaki steroidi bırakmaları tavsiye edilebilir (109). Sistemik hipertansiyon, psikolojik stres, obstrüktif uyku apnesi, Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisi ve fosfodiesteraz-6 inhibitörlerinin kesilmesinin tedavide bir rolü olabilir, ancak risk faktörü modifikasyonuna dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır.

. **2.3.9.1. Gözlem**: Akut vakalarda ilk basamak tedavi gözlemdir. Vakaların %90-95'i SRS'nin spontan rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır. SRS'nin çözülmesi ile GK'de en az %20 artış beklenir (5). Gözlem süresi tekrarlayan SSKR vakalarında, hastanın yüksek görme ihtiyacı varsa kısaltılabilir. Bu süreçte rehabilitasyon için pozitif yakınsak mercekler kullanılabilir.

2.3.9.2. Sistemik tedavi

2.3.9.2.a. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri: Spironolakton ve eplerenon, aldosteron ve glukokortikoidlerin mineralokortikoid reseptörlerine

bağlanmasını engelleyen mineralokortikoid antagonistleridir. Ana kullanımı primer hiperaldosteronizm ve hipertansiyon tedavisidir. Eplerenonun reseptör seçiciliği spironolaktona kıyasla daha yüksek olduğu için daha düşük yan etki profilindedir (110). Spironolaktonun potansiyel yan etkilerinden en önemlisi hiperkalemidir. Yorgunluk, kas krampları, baş dönmesi, sedasyon, tansiyon değişiklikleri, ishal veya kabızlık, jinekomasti, kilo kaybı ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma doz ilişkili diğer yan etkileridir.

Hayvan deneyleri ile aldosteronun koroidal vazodilatasyona yol açtığını ve bu etkinin inhibisyonunun koroid kalınlaşmasını önlediği gösterilmiştir (89,111). Bu bağlamda, SSKR tedavisinde eplerenonun ilk kullanımı, 2012 yılında Zhao ve ekibinin çalışmasıyla gerçekleşmiştir. İki kronik vakada eplerenonun 25-50 mg/gün dozunda GK'yi iyileştirdiği, SRS rezolüsyonunu hızlandırdığı rapor edilmiştir (89). VICI çalışmasında ise kronik olgularda eplerenonun plaseboya üstünlüğü bulunmamıştır. Yazarlar, eplerenonun KSSKR'de reçete edilmemesi gerektiği sonucuna varmıştır (111).

2.3.9.2.b. Diğer sistemik tedaviler**:** SSKR tedavisi için çok sayıda ilaç üzerinde çalışılmıştır. Asetazolamid, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve glokom tedavisinde kullanılan karbonik anhidraz inhibitörüdür ve RPE'nin polarizasyonunu yeniden sağlar (112). Prospektif çalışmalar, asetazolamidin SRS çözülmesini hızlandırdığı ancak GK veya nüks oranı üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir (113).

Temelde tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin, sitokrom P450 enzimini indükleyerek kortikosteroidlerin metabolizmasını hızlandırır, steroid biyoyararlanımını arttırır (114). SRS'de düzelme sağlanmasına rağmen hepatik yan etkiler ve yetersiz etkinliği kullanımını sınırlanmıştır (115,116).

Finasterid, testosterondan dihidrotestosteron (DHT) sentezini sağlayan tip II 5-alfa redüktazı inhibe eden 5-alfa redüktaz inhibitörüdür. Yapılan iki farklı pilot çalışmanın SRS ve santral makula kalınlığı (SMK) azalması konusundaki sonuçları çelişkilidir (117,118).

SSKR hastalarında plazminojen aktivatör inhibitörü 1 seviyelerinin daha yüksek olması, aspirinin tedavide yardımcı olabileceğini düşündürmüştür. Caccavale ve ark.'nın vaka serisinde, aspirinin GK'yi artırıp nüks oranını azalttığı gözlenmiş olsa da aspirinin uygun tedavi olduğunu destekleyen başka kanıt bulunmamaktadır (119).

SSKR'li hastalarda yüksek seviyelerdeki endojen katekolaminlerin koroidal vasküler yataktaki adrenerjik reseptörlerle etkileşimi nedeniyle beta blokerlerin tedavide kullanıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Propranolol, nadolol ve metoprolol başta olmak üzere beta blokerlere ilişkin kanıtlar sınırlı ve tutarsızdır. SRS'de hafif iyileşme ve daha hızlı rezorpsiyon bildiren çalışmalar olsa da, etkinlikleri kesin olarak gösterilememiştir (120,121).

Yüksek doz antioksidanın tedavi üzerine etkisini değerlendirmek için Vitamin A, C ve E, riboflavin, çinko, bakır, selenyum, manganez ve lutein/zeaksantin içeren tabletler ve bitkisel kurkumin bileşiğinin kullanıldığı çalışmalarda, antioksidan kullanan gruplarda SRS'de azalma oranı daha çok saptanmıştır (122,123).

Melatonin uyku, mevsimsel bozukluklar ve biyoritmin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Gramajo ve ark.'nın vaka serisinde melatonin alan hastalar, plasebo alan hastalara kıyasla GK'de daha çok iyileşme göstermiştir (124).

Denenen çeşitli sistemik ajanlar hakkında kesin sonuçlara varılmadan önce, bu tedavi modalitelerinin daha geniş kohort çalışmalarıyla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo 2: SSKR tedavisinde denenmiş sistemik ajanlar

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (eplerenon, spironolakton)	Yüksek doz antioksidan
Glukokortikoid reseptör antagonisti (mifepriston, ketokonazol)	Rifampisin
Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetozolamid)	Düşük doz aspirin
Adrenerjik reseptör blokerleri (propranolol, metoprolol, nadolol)	Melatonin
Finasterid	Metotreksat

2.3.9.3. Topikal Tedavi: Prostaglandinlerin patogenezdeki etkileri göz önünde bulundurularak, SSKR tedavisinde topikal nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) olan nepafenak (%0,1) kullanımı önerilmiştir. Alkin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 4 hafta süreyle günde üç kez nepafenak alan 31 hastada, 6 aylık takipte SRS gerilemesinde ve GK'de kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme kaydedilmiştir (125). Liew ve ark. 3 ay boyunca topikal dorzolamid uyguladıkları 18 KSSKR hastasında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda tam SRS çözülmesi ve SMK'de daha hızlı azalma elde etmiştir (126).

2.3.9.4. İntravitreal Tedavi: Deneysel veriler, VEGF inhibisyonunun koroidal endotelde antiproliferatif ve anti-hiperpermeabilite etkileri oluşturduğunu göstermektedir (127). Park ve ark.'nın çalışmasında intravitreal ranibizumab ile SRS'nin hızlı bir şekilde çözüldüğü ve elipsoid bölgenin daha iyi korunduğu görülmüştür (128). Artunay ve ark.'nın KSSKR'li 30 göz ile yürüttüğü çalışmada, tek doz bevacizumab ile SMK azalması ve SRS rezorpsiyon oranlarının daha yüksek olduğu ve GK'nin stabil kaldığı veya artış gösterdiği raporlanmıştır (129). Fakat Anti-VEGF enjeksiyonlarının SSKR tedavisinde kullanımı endikasyon dışıdır, KNV ve/veya PKV'nin eşlik ettiği olgular ile sınırlandırılmaktadır.

2.3.9.5. Lazer Tedavisi

2.3.9.5.a. Lazer Fotokoagülasyon**:** Lazer fotokoagülasyon (LF), sızıntı bölgelerine tipik olarak 100 μm spot boyutunda ≤0,1 saniye ve 70-120 mW arasında güç çıkışında uygulanan fokal, sürekli dalga termal lazer tedavisidir (130). Argon, diyot, kripton veya ksenon lazer kullanılsa da en iyi GK sonuçları diyot lazer ile elde edilmiştir (131). Hem yeşil (495-570 nm) hem de sarı (570-590 nm) lazer dalga boyları melanin ve hemoglobin tarafından emilir. Sarı lazer, oküler yapılara daha derin penetrasyon sağlar. Veriler dalga boyu seçiminin nihai iyileşme sonucuna etkisinin düşük olduğunu göstermektedir (132). LF etki mekanizmasının, anormal RPE hücrelerini yok edip skarlaşmaya neden olması ya da sağlıklı komşu RPE hücrelerinin sızıntı bölgelerine göçünü indükleyip sıvıyı koryokapillarise geri yönlendirmesi olduğu düşünülmektedir (103). Mekanizmasının yıkıcı doğası nedeniyle, uygulaması foveadan >500 μm uzakta olan sızıntı bölgeleriyle sınırlıdır. Tedavi alanında skotom, kontrast duyarlılığında azalma, KNV oluşturabilir (12,91).

Literatürde LF etkisini ortaya koyan çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir (133–135). 6-12 yıl ile en uzun takip süresinin olduğu 69 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, lazer tedavisinin SRS rezolüsyon süresini azaltsa bile, nüks oranı veya nihai GK açısından etkisi bulunmamıştır (133). Argon lazerin, EMPL ile karşılaştırıldığı çalışmada her iki tedavinin de GK, SRS absorpsiyonu ve SMK açısından eşdeğer olduğu görülmüştür (136). Fokal LF'nin FDT'ye kıyasla eşdeğer anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12,13).

FDT'ye yanıt vermeyen, FFA'da belirgin fokal sızıntı bulunan akut SSKR'de LF ile semptomatik rahatlama sağlanabilir. Subfoveal veya jukstafoveal sızıntı alanlarında ise diğer tedavi seçenekleri daha güvenlidir.

2.3.9.5.b. Transpupiller Termoterapi: TTT, oftalmolojide ilk olarak koroidal melanom tedavisinde kullanılmıştır (137). 810 nm dalga boyundaki diyot lazer, düşük ortalama güç ve büyük spot çapında (1,2-3 mm) 60 saniye uygulanarak RPE ve koroid seviyesinde derin, düşük ve uzun süreli hipertermi oluşturulur. Böylelikle ısı şoku proteinleri (HSP) hiperekspresyonu, endotelyal hücreleri apoptozu ve koroidde vasküler tromboz indüklenir. Koryokapillarisin kapatılması sızıntının azalmasına

neden olabilir. TTT sıcaklığı LF'nin neden olduğu hiperterminin 1/4-1/6'sı kadar yükseltir (138,139).

Literatürde TTT'nin 3 aylık takip sonrası SRS'de tam rezolüsyon sağlama başarısı %52-96 arasında değişmektedir (138–140). Manayath ve ark.'nın çalışmasında, FDT ve TTT gruplarında nihai GK'nin her iki grupta benzer olduğu, ancak TTT grubunda daha fazla tedavi seansı gerektiği raporlanmıştır (141).

SRS'nin potansiyel olarak retinayı termal hasardan koruması nedeniyle, belirgin maküler iskemi ve geri dönüşümsüz nöral retina hasarına nadiren rastlanmaktadır (142). Fakat ısı kontrolü ve titrasyon eksikliği bu yöntemin dezavantajıdır.

2.3.9.5.c. Eşik Altı Mikropulse Lazer**:** EMPL uygulamasında, her lazer atışı, "on" olarak adlandırılan kısa bir atım süresi ve "off" olarak adlandırılan dokunun soğuduğu daha uzun bir bekleme süresinden oluşan çalışma döngüsünden oluşur. Atım süresinde atışlar ardışık, kısa süreli, mikro darbe patlaması şeklinde gerçekleştirilir (136,143). Dalga boyu (527, 532, 577 ve 810 nm), görev döngüsü (%5-%15), güç (90-1800 mW), spot boyutu (100-200 μm) ve atım süresi (100-300 ms) parametrelerinde modifikasyonlar yapılarak uygulama yapılmıştır (144). Bu değerlerin kombinasyonu retinaya verilen enerjinin dozunu belirler. Bu doz, NSR veya RPE'ye zarar vermeden terapötik etkiye ulaşılana kadar titre edilir. Doku sıcaklığı hücresel proteinlerin denatüre olduğu eşiğin altında tutulur, fotokoagülasyon yapılmaz. Sızıntı bölgelerine uygulandığında, HSP ekspresyonunu artırdığı, RPE'ye işlevini geri kazandırdığını düşünülmektedir (145).

EMPL'nin KSSKR'de, foveaya yakın iyi tanımlanmış sızıntı bölgelerine uygulanması SRS'nin rezolüsyonunu hızlandırabilir ve fonksiyonel iyileşme sağlayabilir (143,146,147). 26 gözü içeren geniş bir vaka serisinde EMPL uygulanan gözlerin %81'inde GK'de artış elde edilmiştir (148). Ricci ve ark., İSYA rehberliğinde EMPL uyguladıkları bir çalışmada tedaviden sonraki 2 hafta içinde tüm hastalarda fonksiyonel ve anatomik iyileşme gözlemlemiştir (149). Bunun yanında PLACE çalışması, yarı doz FDT'nin fonksiyonel iyileşme açısından EMPL'den daha üstün

olduğunu göstermiştir. Ayrıca, yaygın sızıntısı olan gözlerde EMPL'ye yeterli yanıt gözlenmemiştir (14).

EMPL, koroidal hiperpermeabilitenin göstergesi olan KK'yi azaltmadan RPE'yi hedeflediği için sınırlı etkinliğe sahip olabilir. LF'nin yol açtığı termal hasarı sınırladığı için foveaya uygulanması güvenli kabul edilse de son çalışmalar, tam SRS çözünürlüğü açısından yarı doz FDT ve LF'den daha az etkili olduğunu ortaya koymaktadır (10).

2.3.9.5.d. Fotodinamik Tedavi: FDT standart protokolünde fotosensitizer ajan olan verteporfinin (Visudyne; Novartis Pharma) 6 mg/m² dozunda intravenöz enjeksiyonundan 15 dakika sonra 50 J/cm² güçte ve 600 mW/cm² güç yoğunluğuna sahip 689 nm dalga boyunda lazer ile 83 saniye boyunca ışınlama yapılır (150). Işınlama, verteporfini aktive eder ve serbest radikallerin üretimini tetikler. Bu radikaller, inflamasyon ve apoptoz ile mikrotromboza ve anormal koroidal damarların tıkanmasına neden olur. Sonuç olarak, inflamasyon zemininde başlayan vasküler yeniden şekillenmenin, koroidal hiperpermeabiliteyi ve SRS sızıntısını azalttığı düşünülmektedir (151). FDT tedavisine kılavuzluk etmek için İSYA, FFA ve OKTA kullanılır.

113 akut SSKR hastasını içeren bir metaanalizde, yarı doz FDT, bir yıllık takipte plaseboya kıyasla GK ve SMK açısından anlamlı bir iyileşme göstermiştir (15). SPECTRA randomize kontrol çalışmasında (RKÇ), 107 KSSKR hastasında yarı doz FDT (3 mg/m^2) uygulamasının oral eplerenondan üstün olduğu gösterilmiştir (16). Diğer RKÇ olan PLACE çalışması, 179 hastayı 1:1 oranında yarı doz FDT ile EMPL gruplarına randomize ettiği çalışmasında, 20 aylık takipte SRS tam rezolüsyon oranlarını sırası ile %93 ve %53 olarak raporlamıştır (14).

Verteporfin infüzyonunun yan etkileri enjeksiyon bölgesinde cilt nekrozu, ışığa duyarlılık, geçici bel ağrısı ve alerjidir. Tedaviyi takip eden 48 saat boyunca UV maruziyeti sınırlandırılır. Oküler komplikasyonlar ise; multifokal elektroretinografi (mERG) ile gösterilen makula fonksiyonunda geçici azalma, koryokapiller iskemi, RPE atrofisi, KNV ve ciddi görme kaybıdır (21). Komplikasyon oluşumunu en aza indirmek için, FDT tedavisindeki doz, akıcılık ve süre parametrelerinde

modifikasyonlar ile uygulama yapılmıştır. Prospektif bir RKÇ'de, koroidal iskemi oranları standart FDT ile tedavi edilen gözlerde (44%) yarı akı FDT ile tedavi edilen gözlere (0%) göre istatistiksel olarak daha yaygın saptanmıştır (152). Pichai ve ark.'nın çalışmasında 12 aylık takipte, 1/3 doz FDT, GK ve SMK iyileşmesi açısından yarı doz FDT kadar etkili olmuştur (18).

İdeal FDT tedavi dozu ve akıcılığı, en az olası komplikasyonla en iyi etkinlik ve güvenliği gösteren doz olacaktır. Bu nedenle daha iyi etkinlik sonuçları ve daha uzun vadeli güvenlik sağlamak için, uzun vadeli takip ile daha kapsamlı FDT çalışmalarına hala ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI ve KATILIMCILAR

Bu çalışma, tek merkezli ve retrospektif tasarımda olup, verteporfinsiz FDT'nin uzun dönem fonksiyonel ve anatomik etkilerini incelemeyi amaçlaması ile planlandı. Çalışma verileri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi retina biriminde takipli olan ve Ocak 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında KSSKR tanısı ile verteporfinsiz FDT uygulanan 47 hastanın (47 göz) dosyalarının taranmasıyla elde edildi. Aynı dönem içinde Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel polikliniğine başvuran ve uygun kriterleri karşılayan 48 hasta (48 göz) ise sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

KSSKR, literatürde tanımlandığı üzere, oral asetazolamid ve topikal NSAİİ tedavilerine en az 4 ay yanıt alınamaması durumunda, makulada SRS varlığının ve/veya KSSKR ile ilişkili subjektif görme semptomlarının devam etmesi olarak tanımlandı (153). Tanı, OKT'de SRS ile ilişkili seröz dekolman ve FFA'da RPE değişiklikleri veya fokal sızıntı saptanması ile doğrulandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi:

1. 18 yaş ve üzeri KSSKR tanısı olması.

2. OKT taramasında foveayı etkileyen SRS varlığı.

3. Tedavi sonrası en az 6 aylık bir takip süresine sahip olunması.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi:

1. Daha önce FDT, EMPL tedavisi veya anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış hastalar.

2. SSKR dışında başka retina veya koroid patolojisi varlığı ya da öyküsü (YBMD, diyabetik retinopati, retinal vasküler oklüzyon, epiretinal membran, maküler delik, göz içi inflamasyon gibi).

3. Fundus muayenesi veya OKT'de maküler alanda derin koryoretinal atrofi.

4. Fundus muayenesi veya multimodal görüntülemede KNV, PKV veya diğer makülopati kanıtı olan hastalar.

5. Dejeneratif miyopi (>6 diyoptri).

6. Son 6 ay içinde oküler travma veya cerrahi öyküsü.

7. Glokom öyküsü veya şüphesi.

8. Görüntüleme kalitesini etkileyen kornea veya lens opasitesi.

9. İyi değerlendirmeyi engelleyen düşük kaliteli görüntüler.

10. Mevcut topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastalar.

11. Gebelik.

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi:

1. 18-65 yaş arası bireyler.

2. Refraktif kusur dışında herhangi bir oftalmolojik patolojisi bulunmayanlar.

3. Sferik kırma kusuru ±3 D ve silindirik kırma kusuru ± 1.5 D altında olanlar.

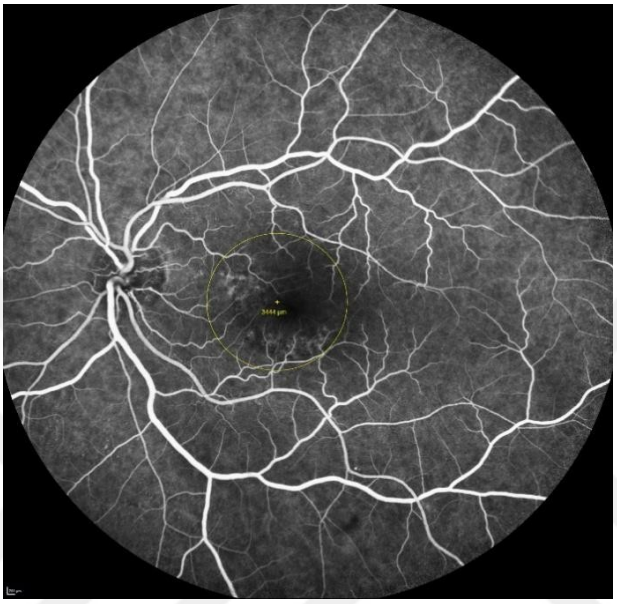
3.2. ETİK KURUL KARARI

24/334 kayıt numaralı bu çalışma, S.B.Ü. Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 03.05.2024 tarihli toplantıda etik açıdan uygun bulundu. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı. Tüm uygulamalar, 1964 Helsinki Bildirgesi ve onu izleyen değişiklikler ile bunlarla karşılaştırılabilir etik standartlara bağlı kalınarak yapıldı.

3.3. VERTEPORFİNSİZ FDT PROSEDÜRÜ

Lazer uygulaması için çalışma gözünün pupil dilatasyonu tropikamidli (Tropamid; Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye) topikal damla ile sağlandı. %0,5 proparakain hidroklorür göz damlası (Alkain; Alcon, Fort Worth, Teksas, ABD) ile topikal kornea anestezisinden sonra %1'lik metilselüloz içeren jel ile ara yüzey sağlanıp büyütme lensi (Volk Area Centralis, Volk Optical Inc., Mentor, Ohio, ABD) göze yerleştirildi. Kalibre edilmiş FDT lazer cihazı (Carl Zeiss Meditec Jena, Almanya) ile 689 nm

diyot lazer kullanılarak sızıntı alanına ışık enerjisi 50 J/cm^2 akı hızında ışınlama süresi 83 saniye olarak uygulandı. Spot çapı FFA orta fazındaki hiperfloresan sızıntı noktalarını ve PED alanını kapsayacak şekilde belirlendi. Hastalara verteporfin veya başka ilaç verilmedi.



Şekil 12: FFA'da sızıntı noktalarını içine alan tek spot çapında lazer uygulama alanı.

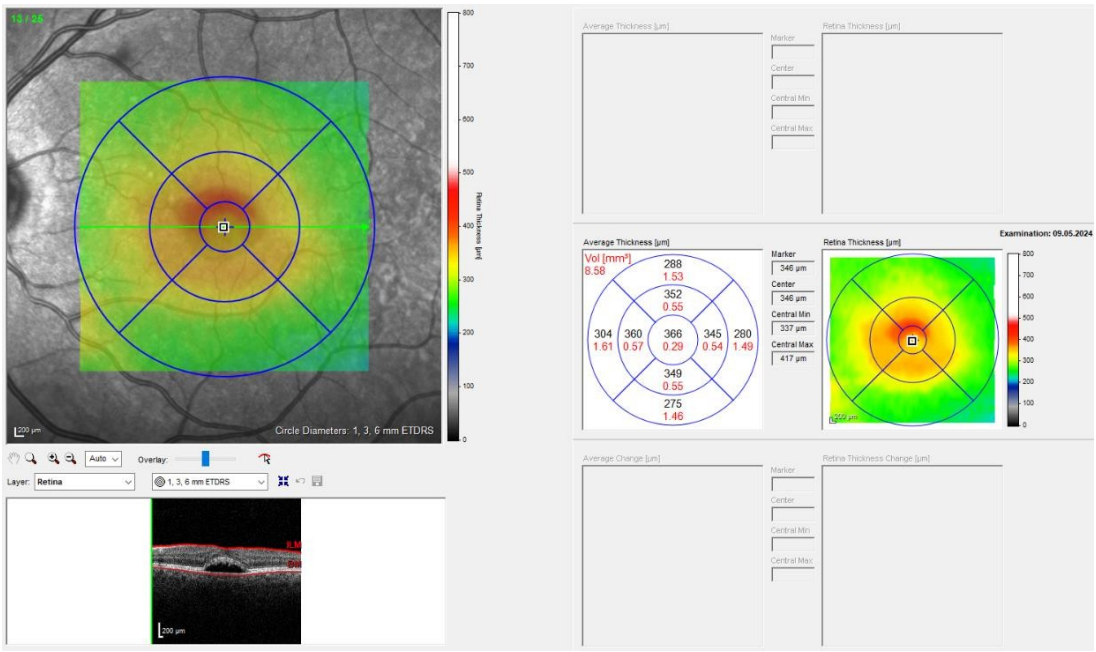
3.4. PARAMETRELER, HASTA TAKİBİ ve BAŞARI ÖLÇÜTÜ

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, çalışma gözü, sistemik hastalıkları ve sigara kullanımı kaydedildi. Her hastanın işlem öncesi ve 1., 3. ve 6. ay kontrollerine ait yarık lamba biyomikroskopisi, dilate fundus muayenesi bulguları ve multimodal görüntüleme verileri not edildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), tek bir hekim tarafından 6 metre mesafeden Snellen eşelinde harf olarak alındı, logMAR'a (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) çevrildi.

Hastalar işlem öncesi ve sonrası takiplerde spektral domain-OKT (SD-OKT), swept-source OKTA, FFA (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Almanya), Spectralis OKT görüntülemenin EDI modu ve 10-2 görme alanı (GA) testi ile multimodal olarak

değerlendirildi. Her kontrolde OKT ve EDI OKT, 3. ve 6. ay kontrollerinde OKTA, işlem öncesi ve 6. ay kontrollerinde 10-2 GA testi uygulandı. FFA çekimi ise gerektiğinde gerçekleştirildi. Koroidal ölçümlerde gün saatinin etkisini en aza indirmek amacıyla kontroller sabah 09:00 ile 11:00 saatleri arasında gerçekleştirildi.

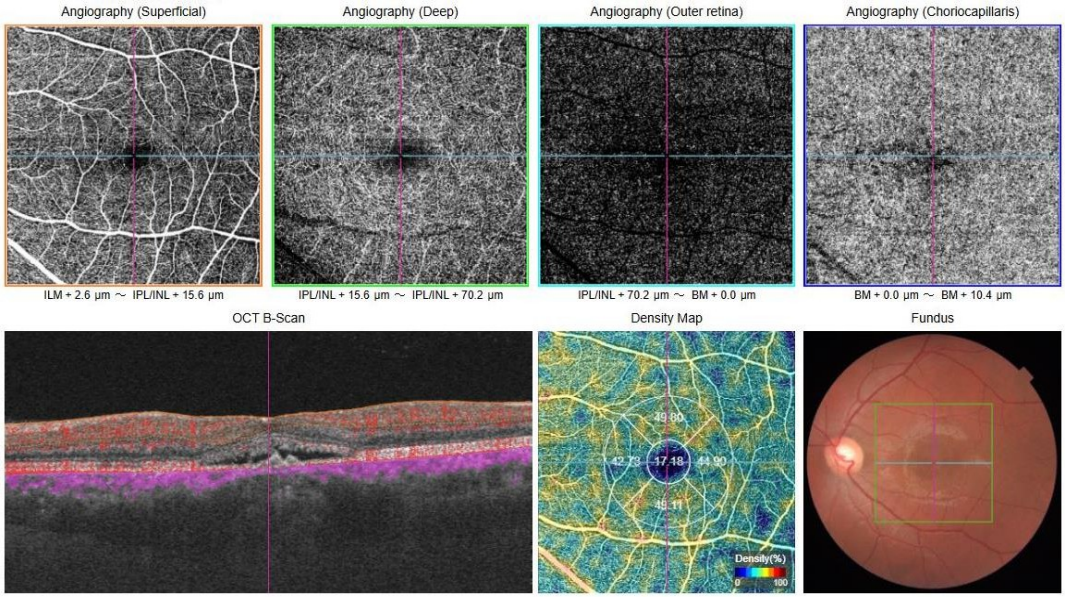
Maksimum SRS (mSRS) yüksekliği, foveal SRS (fSRS) yüksekliği ve NSR altında kalan SRS alanı (aSRS), spektral-domain OKT (Spectralis yazılım sürüm 6.0; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı görüntülerinden tek bir değerlendirici tarafından Heidelberg yazılımının kaliper aracı yardımı ile iki ayrı zamanda manuel olarak ölçüldü ve analiz için ortalama değer kullanıldı. mSRS, ELM'nin dış kısmı ile RPE'nin dış kısmı arasındaki en yüksek dikey mesafe olarak tanımlanırken; fSRS, ELM'nin dış kısmı ile foveal merkezdeki RPE'nin dış kısmı arasındaki dikey mesafe olarak tanımlandı. SMK, SD-OKT cihazına bağlı yazılım (Segmentation Technology; Heidelberg Engineering) kullanılarak makula kalınlık haritasından otomatik olarak elde edildi. Cihazın prototip arayüzü makula kalınlık taraması sırasında, cihaz tarafından fovea merkezli 1 mm, 3 mm ve 6 mm çapında üç halkadan oluşturulan ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) çemberi oluşturur, çapı 1mm olan en iç çemberdeki değer SMK olarak kaydedildi.



Şekil 13: Merkezi fovea olmak üzere toplam 9 bölgeye ayrılmış ETDRS makula çemberi

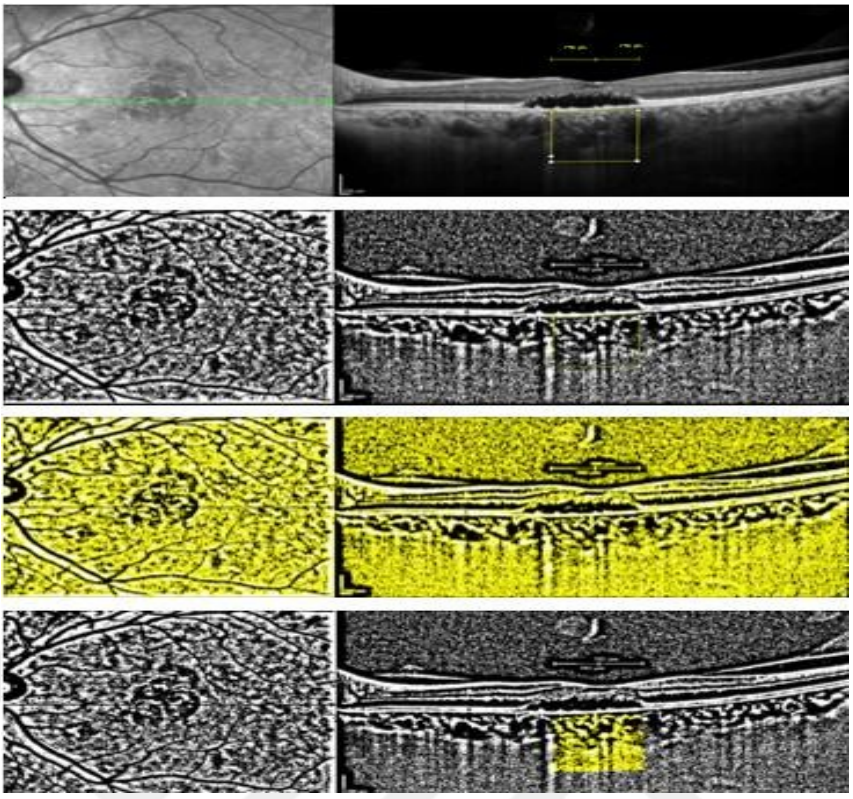
Koroidi görüntülemek için Heidelberg Engineering (GmbH, Heidelberg, Almanya) tarafından geliştirilen Spectralis OKT cihazının EDI modu kullanıldı. Subfoveal KK, Bruch membranının hiperreflektif hattı ile koryoskleral arayüz arasındaki dikey mesafe olarak tanımlandı.

OKTA incelemesi, anjiyografi eklentisine sahip swept-source OKT cihazı (Topcon DRI OKT Triton, Japonya) kullanılarak yapıldı. Makula mikrodamarlanması, fovea merkezli 6x6 mm tarama modeliyle değerlendirildi ve yüzeysel kapiler pleksus (YKP), derin kapiler pleksus (DKP), dış retinal kapiller pleksus (OKP) ve koryokapiller pleksus (KKP) katmanları incelendi. Bu katmanlar IMAGEnet6 yazılımı (v1.23.15008, Temel Lisans 10) tarafından otomatik olarak ayırıldı. Yazılıma göre, YKP, ILM'nin 2,6 µm altından başlayarak iç pleksiform tabakanın 15,6 µm altına kadar uzanır. DKP, iç pleksiform tabakanın 15,6 µm ile 70,2 µm arasında yer alır. OKP, iç pleksiform tabakanın 70,2 µm sınırından bazal membrana, KKP ise bazal membrandan başlayarak 10,4 µm derinliğe kadar uzanır. Damar yoğunluğu, belirlenen bir alanda eşik değerini aşan damarlar tarafından kaplanan alanın yüzdesi olarak hesaplanır. YKP, DKP, OKP ve KKP damar yoğunluğu, ETDRS ızgarasına göre 1 mm çapında iç ve 3 mm çapında dış halkalarla foveal ve parafoveal (üst, temporal, alt, nazal) alanlarda analiz edildi.



Şekil 14: Fovea merkezli 6×6 mm OKTA taraması: YKP, DKP, OKP ve KKP'nin otomatik segmentasyonu.

Koroidal görüntünün açıkça ayırt edilebilir olduğu EDI OKT görüntüsü subfoveal toplam koroidal alan, stromal, lüminal alan ve KVİ analizinde kullanılmak üzere kaydedildi. EDI OKT görüntülerinde ilgili bölgenin (ROI) üst sınırı RPE çizgisi, alt sınırı ise koryoskleral sınırdı. Foveanın 750 µm nazal ve 750 µm temporalinde 1500 µm genişliğinde alan seçildi. Ardından, ImageJ araç çubuğunda bulunan poligon seçim aracı ile 1500 µm genişliğindeki alandaki KK işaretlendi. Bu alan, RPE'den koryoskleral arayüz sınırına kadar dikey olarak uzanıyordu ve koroidal alan ImageJ ROI Manager ile belirlendi. OKT görüntüsündeki subfoveal koroidal alanın ikili hale getirilmesi (binarizasyon), ImageJ (sürüm 1.50a; National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) programında modifiye Niblack yöntemi ile yapıldı. Ardından görüntü 8 bit'e dönüştürüldü ve Niblack otomatik yerel eşik ile ayarlandı. İkili hale getirilen görüntü tekrar RGB (kırmızı, yeşil, mavi) görüntüye dönüştürüldü, eşik aracı kullanılarak lüminal alanlar belirlendi. Açık renkli pikseller stromal alan, koyu renkli pikseller lüminal alan olarak tanımlandı. Her pikselin mesafesi için veriler eklendikten sonra, toplam subfoveal koroidal alan, lüminal alan ve stromal alan otomatik olarak hesaplandı (154). Lüminal alanın, toplam koroidal alana oranı KVİ olarak belirlendi (97).



Şekil 15: EDI OKT görüntüleri üzerinde ImageJ programı ile koroidin koyu pikselli (lüminal alan) ve açık pikselli alanlara (stromal alan) binarizasyonu.

FDT öncesinde tüm hastalara ve kontrol grubuna refraktif kusurları düzeltilmiş şekilde, pupil dilatasyonu uygulanmaksızın, santral 10-2 paternde SITA Fast protokolü kullanılarak eşik görme alanı değerlendirmesi yapıldı. Bu değerlendirme, standart otomatik perimetri cihazı (Humphrey HFA-II 720i Automated Perimetry, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, ABD) ile gerçekleştirildi. Test sırasında uyarıcı olarak beyaz renkte ve III boyutunda ışık kullanılırken, arka plan parlaklığı 31.5 asb idi. Sadece güvenilirlik kriterlerini karşılayan test sonuçları analize dahil edildi. Bu kriterler fiksasyon kaybının %25'in altında, yanlış pozitif ve yanlış negatif yanıt oranlarının ise %15'in altında olmasıydı. Uygulanan 10-2 GA testinden elde edilen ortalama sapma (MD) ve patern standart sapma (PSD) değerleri kaydedildi.

Anatomik başarı OKT'de SRS'nin tamamen çekilmesi; fonksiyonel başarı EİDGK'de başlangıç değerine göre artış kaydedilmesi olarak tanımlandı. Başarı oranları 1., 3. ve 6. ay kontroller için ayrı ayrı hesaplandı. Tedavi ile SRS'nin tamamen düzelmesinin ardından yeniden birikmesi nüks kabul edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Friedman testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn çoklu karşılaştırma testi, ikili zaman karşılaştırmalarında Wilcoxon testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, nitel verilerin zaman karşılaştırmalarında Mc Nemar's testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, KSSKR tanısı ile verteporfinsiz FDT uygulanan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 47 hasta (47 göz) çalışma grubu olarak; aynı dönemde Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel polikliniğine başvurup kriterleri karşılayan 48 hasta (48 göz) ise sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 47,50±7,00; çalışma grubunun yaş ortalaması ise 48,38±8,19 olup, yaş ortalamaları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,573). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, kontrol grubunda %54,17 (n=26), çalışma grubunda ise %82,98 (n=39) oranında erkek hasta bulunmaktaydı. Çalışma grubunda erkek hasta oranı kontrol grubuna göre yüksekti (p=0,003). Kontrol ve çalışma gruplarının taraf dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,914). Sigara kullanımı kontrol grubunun %47,92'sinde (n=23); çalışma grubunun %46,81'sinde (n=22) mevcuttu (p=0.914).

Tablo 3: Demografik özelliklerin gruplar arasındaki karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=48)		**Çalışma grubu (n=47)**		**p**
Yaş (Ort ± SS)		47,50±7,00		48,38±8,19		0,573 [t]
Cinsiyet (n, %)	**Kadın**	22	45,83%	8	17,02%	**0,003** [x²]
	Erkek	26	54,17%	39	82,98%	
Taraf (n, %)	**Sağ**	25	52,08%	25	53,19%	0,914 [x²]
	Sol	23	47,92%	22	46,81%	
Sigara (n, %)	**Var**	23	47,92%	22	46,81%	0,914 [x²]
	Yok	25	52,08%	25	53,19%	

[t] Bağımsız t testi / [x²] Ki- kare testi

Tedavi öncesi, SMK ortalaması kontrol grubunda 262,71±20,04 µm, çalışma grubunda ise 351,51±95,41 µm olarak ölçüldü. Çalışma grubunda SMK ortalaması kontrol grubuna göre kalındı (p<0,001). Benzer şekilde, subfoveal KK ölçümünde de çalışma grubunun ortalaması (392,28 ± 50,05 µm), kontrol grubuna (279,54 ± 29,57

µm) kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (p <0,001). Subfoveal toplam koroidal alan çalışma grubunda 18827,11 ± 78 µm² iken kontrol grubunda 16992 ± 1026 µm² idi (p = 0,023). Bu parametrenin bileşenleri incelendiğinde, hem stromal alan (çalışma grubunda 7040,73 ± 1956,9 µm²; kontrol grubunda 6045,5 ± 515,35 µm²; p = 0,042) hem de lüminal alan (çalışma grubunda 11656,20 ± 2334,37 µm²; kontrol grubunda 10946,5 ± 621,41 µm²; p = 0,021) çalışma grubunda anlamlı olarak daha genişti. Bununla birlikte KVİ değeri, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi (çalışma grubunda %63 ± 0,04; kontrol grubunda %64 ± 0,01; p = 0,246). Tablo 4'te kontrol ve çalışma grupları için YKP, DKP, OKP ve KKP'ye ait santral segmentteki damar yoğunluğu değerleri verilmiştir. KKP damar yoğunluğu çalışma grubunda (%40,76) kontrol grubuna (%50,14) kıyasla daha düşük bulundu (p=0,01). YKP, DKP ve OKP damar yoğunlukları ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla p=0,355, p=0,093 ve p=0,491).

Tablo 4: Makula, koroid ve retinanın vasküler yapısına ait parametrelerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=48)	**Çalışma grubu (n=47)**	**p [t]**
SMK (µm)	Ort±SS	262,71±20,04	351,51±95,41	**0,0001**
Koroid kalınlığı (µm)	Ort±SS	279,54±29,57	392,28±50,05	**0,0001**
Subfoveal toplam koroidal alan (µm²)	Ort±SS	16992±1026	18827,11±78	**0,023**
Stromal alan (µm²)	Ort±SS	6045,5±515,35	7040,73±1956,9	**0,042**
Lüminal alan (µm²)	Ort±SS	10946,5±621,41	11656,20±2334,37	**0,021**
KVİ (%)	Ort±SS	0,64±0,01	0,63±0,04	0,246
Santral (YKP, %)	Ort±SS	12,27±3,5	14,56±5,05	0,093
Santral (DKP, %)	Ort±SS	18.15±3.32	19.31±8.58	0,355
Santral (OKP, %)	Ort±SS	33.21±6.29	31.32±10.49	0,491
Santral (KKP, %)	Ort±SS	50.14±7.26	40.76±13.66	**0,01**

[t] Bağımsız t testi

10-2 GA'da tedavi öncesi ortalama MD ve PSD değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu (her ikisi için p=0,0001).

Tablo 5: Görme alanı test sonuçlarının gruplar arasındaki karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=48)	Çalışma grubu (n=48)	p [m]
MD (dB)	Ort±SS	-0,17±0,16	-5,75±5,5	**0,0001**
	Median (IQR)	-0,1 (-0,31--0,02)	-3.87 (-6,05--2,53)	
PSD (dB)	Ort±SS	1,43±0,18	4,19±3,67	**0,0001**
	Median (IQR)	1,4 (1,3-1,56)	2,61 (1,85-4,75)	

[m] Mann-Whitney U testi

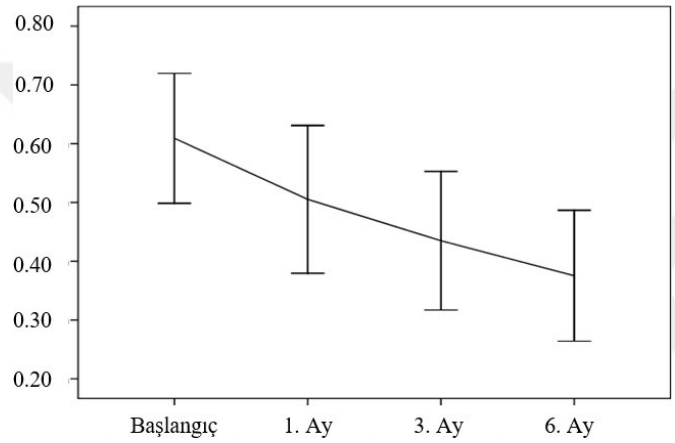
EİDGK ortalamaları başlangıçta 0,61±0,38 logMAR düzeyindeyken, takip sürecinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstererek 1. ayda 0,51±0,43, 3. ayda 0,43±0,40 ve 6. ayda 0,38±0,38 logMAR olarak alındı (p=0,0001). Ayrıca Dunn çoklu karşılaştırma analizinde de ardışık takip aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme kaydedildi (başlangıç, 1., 3. ve 6. aylar için sırasıyla p=0,007, p=0,033, p=0,035).

Tablo 6: EİDGK (logMAR) zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		EİDGK (logMAR)
Başlangıç	Ort±SS	0,61±0,38
	Median (IQR)	0,7 (0,22-1)
1. ay	Ort±SS	0,51±0,43
	Median (IQR)	0,4 (0,1-0,8)
3. ay	Ort±SS	0,43±0,40
	Median (IQR)	0,4 (0,05-0,7)
6. ay	Ort±SS	0,38±0,38
	Median (IQR)	0,3 (0,05-0,7)
p		**0.0001 [f]**

[f] Friedman testi

Dunn çoklu karşılaştırma testi	p
Başlangıç / 1. ay	**0,007**
Başlangıç / 3. ay	**0,0001**
Başlangıç / 6. ay	**0,0001**
1. ay / 3. ay	**0,033**
1. ay / 6. ay	**0,0001**
3. ay / 6. ay	**0,035**



Şekil 16: Zamanla EİDGK (logMAR) değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

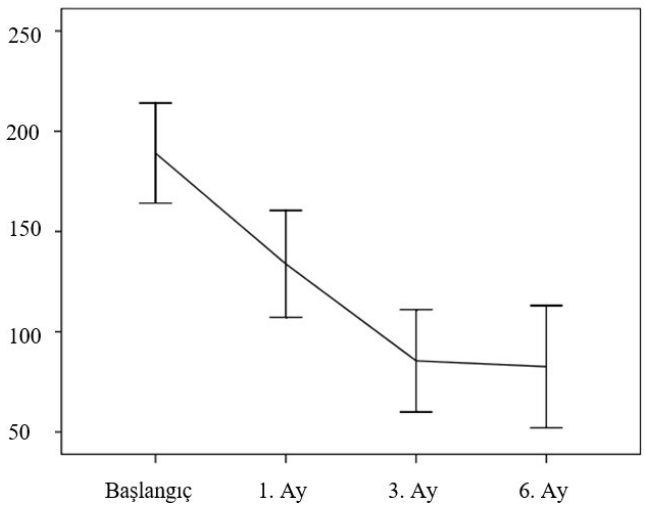
Tedavi öncesi maksimum SRS yüksekliği ortalaması 189,06±84,98 µm olarak ölçüldü. 1.,3. ve 6. ay takiplerde bu değer sırasıyla 133,81±90,72; 85,49±87,06 ve 82,58±101,42 µm'ye gerileyerek belirgin bir azalma gösterdi (p=0,0001). Ayrıca, 1. aydaki maksimum SRS yüksekliği ortalamaları, hem 3. hem de 6. aydaki ortalamalardan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p=0,001 ve p=0,002). Bununla birlikte, 3. ve 6. aylar arasında maksimum SRS yüksekliği değerlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,707).

Tablo 7: Maksimum SRS yüksekliğinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		Maksimum SRS (µm)
Başlangıç	Ort±SS	189,06±84,98
	Median (IQR)	184 (121-229)
1. ay	Ort±SS	133,81±90,72
	Median (IQR)	130 (74-176)
3. ay	Ort±SS	85,49±87,06
	Median (IQR)	104 (0-135)
6. ay	Ort±SS	82,58±101,42
	Median (IQR)	50 (0-147)
p		**0,0001** [f]

[f] **Friedman testi**

Dunn çoklu karşılaştırma testi	**p**
Başlangıç / 1. ay	**0,0001**
Başlangıç / 3. ay	**0,0001**
Başlangıç / 6. ay	**0,0001**
1. ay / 3. ay	**0,001**
1. ay / 6. ay	**0,002**
3. ay / 6. ay	0,707



Şekil 17: Zamanla maksimum SRS yüksekliği değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

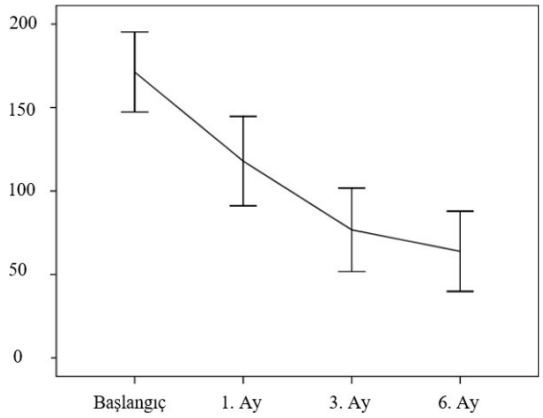
Foveal SRS yüksekliği değerleri ortalaması başlangıçta 171.28±81.54 µm olarak ölçüldü, takip sürecinde 1. ayda 117.94±91.17, 3. ayda 76.74±85.28 ve 6. ayda 63.84±79.04 µm'ye gerileme gösterdi ($p<0.001$). Dunn çoklu karşılaştırma testinde, 1. ay değerlerinin hem 3. hem de 6. aylara kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.002$). Buna karşılık, 3. ve 6. aylar arasında foveal SRS yüksekliği değerlerinde istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmadı ($p=0.241$)

Tablo 8: Foveal SRS yüksekliğinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		Foveal SRS (µm)
Başlangıç	Ort±SS	171,28±81,54
	Median (IQR)	173 (105-210)
1. ay	Ort±SS	117,94±91,17
	Median (IQR)	112 (47-168)
3. ay	Ort±SS	76,74±85,28
	Median (IQR)	63 (0-130)
6. ay	Ort±SS	63,84±79,04
	Median (IQR)	24,5 (0-117,25)
p		**0,0001** [f]

[f] **Friedman testi**

Dunn çoklu karşılaştırma testi	**p**
Başlangıç / 1. ay	**0,0001**
Başlangıç / 3. ay	**0,0001**
Başlangıç / 6. ay	**0,0001**
1. ay / 3. ay	**0,002**
1. ay / 6. ay	**0,0001**
3. ay / 6. ay	0,241



Şekil 18: Zamanla foveal SRS yüksekliği değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

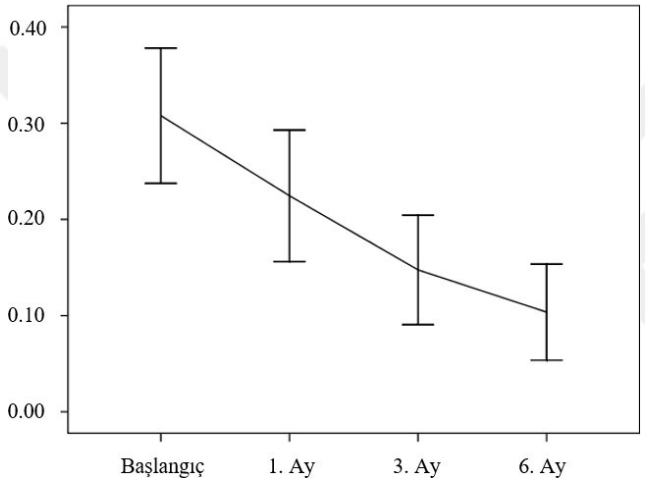
Başlangıçta SRS alanı ortalama 0,31±0,24 μm^2 olarak ölçüldü. Tedavi takibi sırasında SRS alanı 1. ayda 0,22±0,23; 3. ayda 0,15±0,19 ve 6. ayda 0,10±0,16 $\mu m^{2'}$ye düşerek istatistiksel açıdan anlamlı bir gerileme gösterdi (p=0,0001). Dunn çoklu karşılaştırma analizi, 1. aydaki SRS alanı ortalamalarının 3. ve 6. aylara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu gösterdi (sırasıyla p=0,004 ve p=0,0001). Fakat 3. ve 6. aylar arasında SRS alanı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,186).

Tablo 9: SRS alan ölçümlerinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		SRS alanı (μm^2)
Başlangıç	Ort±SS	0,31±0,24
	Median (IQR)	0,28 (0,13-0,37)
1. ay	Ort±SS	0,22±0,23
	Median (IQR)	0,19 (0,05-0,32)
3. ay	Ort±SS	0,15±0,19
	Median (IQR)	0,06 (0-0,23)
6. ay	Ort±SS	0,10±0,16
	Median (IQR)	0,03 (0-0,17)
p		**0,0001** ‡

‡ **Eşlendirilmiş Tek Yönlü Varyans Analizi**

Dunn çoklu karşılaştırma testi	p
Başlangıç / 1. ay	**0,002**
Başlangıç / 3. ay	**0,0001**
Başlangıç / 6. ay	**0,0001**
1. ay / 3. ay	**0,004**
1. ay / 6. ay	**0,0001**
3. ay / 6. ay	0,186



Şekil 19: Zamanla SRS alan ölçümleri değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

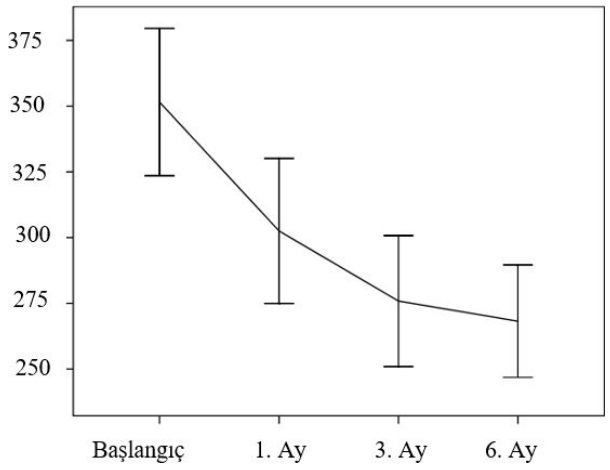
Başlangıçta SMK ortalaması 351,51±95,41 µm idi. Tedavi takibinde, SMK ölçümleri birinci ayda 302.51±91.76; 3. ayda 275.84±82.92 ve 6. ayda 268.20±71.19 µm'ye düşerek istatistiksel anlamda belirgin azalma gösterdi ($p<0,001$). Newman Keuls çoklu karşılaştırma testinde, birinci aydaki SMK değerlerinin 3. ve 6. aylara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,012$). Buna karşın, 3.ve 6. aylar arasında SMK değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p=0,741$).

Tablo 10: Santral makula kalınlığının zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		SMK (µm)
Başlangıç	Ort±SS	351,51±95,41
1. ay	Ort±SS	302,51±91,76
3. ay	Ort±SS	275,84±82,92
6. ay	Ort±SS	268,20±71,19
p		**0.0001** ⁑

⁑ **Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi**

Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi	p
Başlangıç / 1. ay	**0,0001**
Başlangıç / 3. ay	**0,0001**
Başlangıç / 6. ay	**0,0001**
1. ay / 3. ay	**0,003**
1. ay / 6. ay	**0,012**
3. ay / 6. ay	0,741



Şekil 20: Zamanla santral makula kalınlığı değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

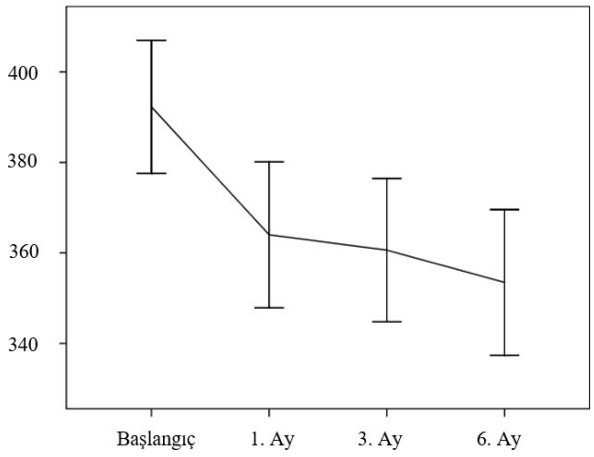
Subfoveal KK ortalamaları başlangıçta 392,28±50,05 µm olarak ölçüldü, takip sürecinde 1. ayda 364,00±49,09; 3. ayda 360,61±50,20 ve 6. ayda 353,49±48,29 µm'ye düşerek istatistiksel açıdan anlamlı gerileme gösterdi (p<0,001). Çoklu karşılaştırma analizlerinde, 1. aya ait KK ortalamasının 6. aydaki değere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülürken (p=0,003). 3. aydaki KK ortalamaları ile 1. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,629 ve p=0,056).

Tablo 11: Koroid kalınlığının zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		Koroid Kalınlığı (µm)
Başlangıç	Ort±SS	392,28±50,05
1. ay	Ort±SS	364,00±49,09
3. ay	Ort±SS	360,61±50,20
6. ay	Ort±SS	353,49±48,29
p		**0.0001** ⁑

⁑ **Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi**

Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi	**p**
Başlangıç / 1. ay	**0,0001**
Başlangıç / 3. ay	**0,0001**
Başlangıç / 6. ay	**0,0001**
1. ay / 3. ay	0,629
1. ay / 6. ay	**0,003**
3. ay / 6. ay	0,056



Şekil 21: Zamanla koroid kalınlığı değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

Yüzeyel kapiller pleksus damar dansitesi ortalamaları, ETDRS ızgarasına göre santral, üst, temporal, alt ve nazal kadranlar için analiz edildiğinde, başlangıca kıyasla 3. ve 6. ay takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi (santral: p=0,055; üst: p=0.286; temporal: p=0.163; alt: p=0.762; nazal: p=0.370).

Tablo 12: Yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansitelerinin zamanla değişimi

		Başlangıç	**3. ay**	**6. ay**	**p ****
Santral (YKP, %)	Ort±SS	14,57±5,06	14,00±6,02	13,31±6,40	0,055
Üst (YKP, %)	Ort±SS	47,19±5,35	46,34±4,84	46,48±4,24	0,286
Temporal (YKP, %)	Ort±SS	44,37±4,50	42,29±3,55	43,28±3,67	0,163
Alt (YKP, %)	Ort±SS	46,44±5,09	46,51±3,72	47,09±4,35	0,762
Nazal (YKP, %)	Ort±SS	43,54±3,85	42,85±3,58	43,48±3,99	0,370

**** Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi**

Derin kapiller pleksus damar dansitesi ortalamaları, santral, üst, temporal, alt ve nazal kadranlar için incelendiğinde, 3. ve 6. ay takiplerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (santral: p=0,194; üst: p=0,519; temporal: p=0.337; alt: p=0.481; nazal: p=0.713).

Tablo 13: Derin kapiller pleksus vasküler dansitelerinin zamanla değişimi

		Başlangıç	**3. ay**	**6. ay**	**p** [*]
Santral (DKP, %)	Ort±SS	19,32±8,58	20,23±8,63	18,2±10,34	0,194
Üst (DKP, %)	Ort±SS	47,11±5,59	46,19±7,76	46,09±5,59	0,519
Temporal (DKP, %)	Ort±SS	43,89±4,35	43,61±4,49	42,43±7,88	0,337
Alt (DKP, %)	Ort±SS	47,98±4,21	48,36±4,71	47,06±5,22	0,481
Nazal (DKP, %)	Ort±SS	43,32±6,32	42,46±3,81	42,58±4,52	0,713

[*] **Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi**

Dış kapiller pleksus damar dansitesi ortalamasının santral, üst, temporal, alt ve nazal kadranlarda takiplere göre değişimi analiz edildiğinde, başlangıç değerleri ile 3. ve 6. ay takip ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (santral: p=0,063; üst: p=0,173; temporal: p=0,106; alt: p=0,961; nazal: p=0,244).

Tablo 14: Dış kapiller pleksus vasküler dansitelerinin zamanla değişimi

		Başlangıç	**3. ay**	**6. ay**	**p** [*]
Santral (OKP, %)	Ort±SS	31,33±10,49	32,77±9,60	33,32±8,87	0,063
Üst (OKP, %)	Ort±SS	50,33±4,07	51,15±3,54	49,72±3,93	0,173
Temporal (OKP, %)	Ort±SS	48,24±4,94	48,24±4,94	49,49±4,01	0,106
Alt (OKP, %)	Ort±SS	50,49±4,67	50,89±4,22	50,30±3,57	0,961
Nazal (OKP, %)	Ort±SS	47,06±5,02	47,27±4,04	47,68±4,88	0,244

[*] **Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi**

Koryokapillaris tabakasının vasküler dansite değerleri, santral ve nazal kadranlarda zaman içinde artış gösterirken (santral: p=0,01; nazal: p=0,025); üst, temporal ve alt kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (üst: p=0,686; temporal: p=0,173; alt: p=0,846). Santral kadranda koryokapillaris vasküler dansite ortalaması, 6. ayda anlamlı artış gösterdi (p=0,007). Diğer zaman noktaları arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi (her ikisi için de p>0,05). Nazal kadran başlangıç dansite ortalamaları, 1. ay (p=0,015) ve 6. ay (p=0,048) değerlerinden anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak, 3. ay ile 6. ay arasında istatistiksel farklılık yoktu (p=0,305).

Tablo 15: Koryokapillaris vasküler dansitelerinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		Başlangıç	**3. ay**	**6. ay**	**p ⁑**
Santral (KKP, %)	Ort±SS	40,77±13,67	43,62±10,61	45,33±9,67	**0,01**
Üst (KKP, %)	Ort±SS	53,66±4,86	54,07±3,80	53,12±4,11	0,686
Temporal (KKP, %)	Ort±SS	51,80±5,07	52,44±3,67	52,74±3,65	0,173
Alt (KKP, %)	Ort±SS	52,68±5,83	53,41±5,47	52,65±5,70	0,846
Nazal (KKP, %)	Ort±SS	50,79±5,97	51,69±3,83	51,83±5,27	**0,025**

⁑ Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi

Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi	**p**	
	Santral	**Nazal**
Başlangıç / 3. ay	0,064	**0,015**
Başlangıç / 6. ay	**0,007**	**0,048**
3. ay / 6. ay	0,286	0,305

Lazer öncesi subfoveal toplam koroidal alan 18.827,11±4.444,78 µm² olarak ölçüldü, tedavi sonrası takiplerde bu değerler 1. ayda 16.593,38±2.944,04; 3. ayda 15.103,38±2.877,1 ve 6. ayda 15.176,45±3.256,74 µm² olarak ölçüldü. Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi, subfoveal toplam koroidal alan ortalamalarında zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme olduğunu doğruladı (p<0,001). Çoklu

karşılaştırma testinde ise başlangıç subfoveal toplam koroidal alan ortalamaları, 1. ay (p=0,006), 3. ay (p=0,001) ve 6. ay (p<0,001) ölçümlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu. 1. ay değerleri, 3. ay (p=0,024) ve 6. ay (p=0,028) değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdi. 3. ay ile 6. ay arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,936).

Stromal alan başlangıçta 7040,73±1956,9 µm² iken, lazer uygulamasını takiben 1. ayda 5910,41±1384,09; 3. ayda 5479,35±1089,83 ve 6. ayda 5495,55±1290,78 µm² olarak hesaplandı. Başlangıç stromal alan ortalama değerleri; 1. ay (p=0,03), 3. ay (p=0,002) ve 6. ay (p=0,001) ölçümlerine kıyasla belirgin şekilde yüksek bulundu (her bir zaman aralığı için p=0,03). Ancak çoklu karşılaştırma analizinde diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (her biri için p>0,05).

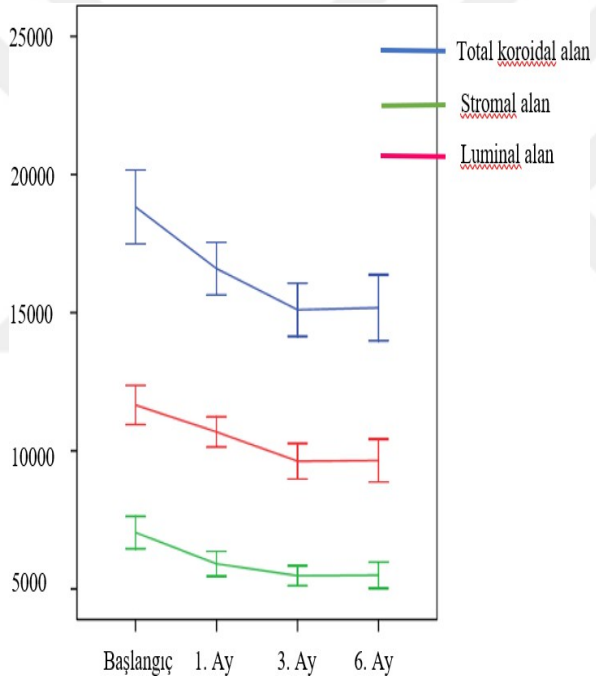
Başlangıç lüminal alan 11.656,2±2.334,37 µm² idi, lazer sonrası takiplerde1. ayda 10.682,92±1.689,41; 3. ayda 9.624,03±1.933,65 ve 6. ayda 9.647,94±2.115,11 µm² olarak ölçüldü. Tek yönlü varyans analizi, lüminal alanda zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gösterdi (p<0,001). Başlangıç lüminal alan ortalama değerleri; 1. ay (p=0,03), 3. ay (p=0,002) ve 6. ay (p=0,001) ölçümlerine kıyasla belirgin şekilde yüksek bulundu. 1. ay verileri; 3. ay (p=0,008) ve 6. ay (p=0,01) değerlerinden istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık gösterdi. Ancak 3. ay ile 6. ay arasında ise lüminal alan değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,982).

Tablo 16: Subfoveal koroidal alan ölçümlerinin zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		Toplam koroidal alan (µm²)	**Stromal alan (µm²)**	**Lüminal alan (µm²)**
Başlangıç	Ort±SS	18827,11±4444,78	7040,73±1956,9	11656,2±2334,37
1. ay	Ort±SS	16593,38±2944,04	5910,41±1384,09	10682,92±1689,41
3. ay	Ort±SS	15103,38±2877,1	5479,35±1089,83	9624,03±1933,65
6. ay	Ort±SS	15176,45±3256,74	5495,55±1290,78	9647,94±2115,11
p *		**0,0001**	**0,0001**	**0,0001**

* **Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi**

Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi	p		
	Toplam koroidal alan	**Stromal alan**	**Lüminal alan**
Başlangıç / 1. ay	**0,006**	**0,003**	**0,03**
Başlangıç / 3. ay	**0,001**	**0,003**	**0,002**
Başlangıç / 6. ay	**0,001**	**0,003**	**0,001**
1. ay / 3. ay	**0,024**	0,413	**0,008**
1. ay / 6. ay	**0,028**	0,364	**0,01**
3. ay / 6. ay	0,936	0,913	0,982



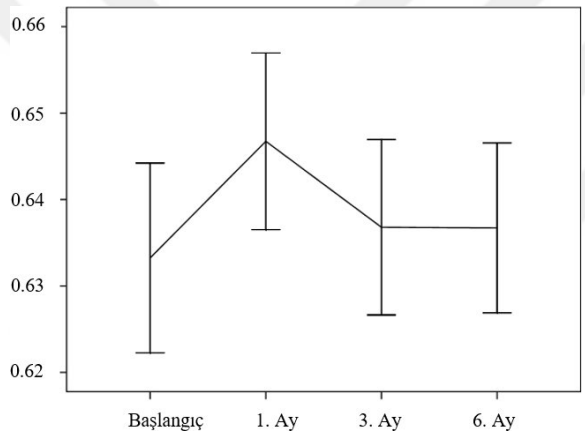
Şekil 22: Zamanla subfoveal koroidal alan ölçümleri değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

Tedavi öncesi, 1., 3. ve 6. aydaki KVİ değerleri tablo 17'te sunulmuştur. Zamana göre KVİ ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (p=0,071).

Tablo 17: Koroid vasküler indeksin zamanla değişimi

		KVİ (%)
Başlangıç	Ort±SS	0,63±0,04
1. ay	Ort±SS	0,65±0,03
3. ay	Ort±SS	0,64±0,03
6. ay	Ort±SS	0,64±0,03
p		0,071 ⁑

⁑ **Eşlendirilmiş tek yönlü varyans analiz**



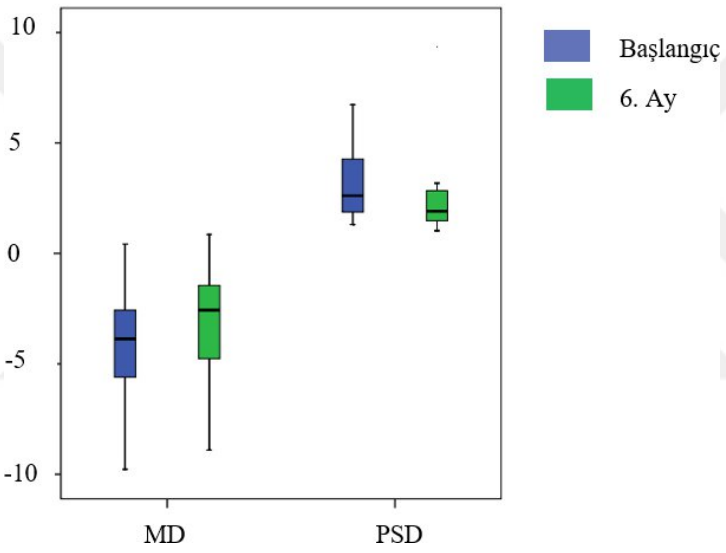
Şekil 23: Zamanla koroidal vasküler indeks değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

10-2 GA testi analizinde, MD ortalama değerleri başlangıçta -5,75±5,50 dB iken, 6. ay takiplerinde 3,51±3,35 dB'ye yükseldi. Benzer şekilde, PSD ortalama değerleri başlangıçta 4,19±3,67 dB'den 6. ayda 2,91±2,61 dB'ye ilerledi. Wilcoxon işaretli sıralar testi, her iki parametrede de 6. ay değerlerinde başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olan iyileşmeyi doğruladı (MD: p=0,002; PSD: p=0,015).

Tablo 18: Görme alanı test sonuçlarının başlangıç ve 6. aydaki karşılaştırılması

		Başlangıç	6. ay	p [w]
MD (dB)	Ort±SS	-5,75±5,5	-3,51±3,35	**0,002**
	Median (IQR)	-3,87 (-6,05—2,53)	-2,57 (-5,08--1,38)	
PSD (dB)	Ort±SS	4,19±3,67	2,91±2,61	**0,015**
	Median (IQR)	2,61 (1,85-4,75)	1,91 (1,46-2,86)	

[w] Wilcoxon testi



Şekil 24: Zamanla görme alanı test sonuçları değişiminin çizgi grafiğinde gösterimi

Başlangıçta 7 gözde (%14,89) PED tespit edildi, 1. ve 3. aylarda bu oran değişmedi, 6. ay takibinde ise PED bulunan göz sayısı 4 (%8,51) idi. McNemar testi analizleri, lazer öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. ay PED varlığı dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koydu (p> 0,05).

Tablo 19: Pigment epitel dekolmanı dağılımının zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		PED (n, %)	
Başlangıç	**Yok**	40	85,11
	Var	7	14,89
1. ay	**Yok**	40	85,11
	Var	7	14,89
3. ay	**Yok**	40	85,11
	Var	7	14,89
6. ay	**Yok**	43	91,48
	Var	4	8,51

Mc Nemar testi	**p**
Başlangıç / 1. ay	1
Başlangıç / 3. ay	1
Başlangıç / 6. ay	0,375
1. ay / 3. ay	1
1. ay / 6. ay	0,375
3. ay / 6. ay	0,500

PED yüksekliği başlangıçta 95±54,93 µm olarak ölçüldü, takiplerde 1. ayda 87,29±55.91; 3. ayda 85.57±52 ve 6. ayda 93,25±77,21 µm olarak kaydedildi. Friedman testi, PED yüksekliğinde zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığını gösterdi (p=0.287).

Tablo 20: Pigment epitel dekolmanı yüksekliğinin zamanla değişimi

		PED yüksekliği (µm)
Başlangıç	Ort±SS	95±54,93
	Median (IQR)	95 (40-115)
1. ay	Ort±SS	87,29±55,91
	Median (IQR)	72 (41-124)
3. ay	Ort±SS	85,57±52
	Median (IQR)	95 (43-105)
6. ay	Ort±SS	93,25±77,21
	Median (IQR)	91 (23,25-165,5)
p		0,287 [f]

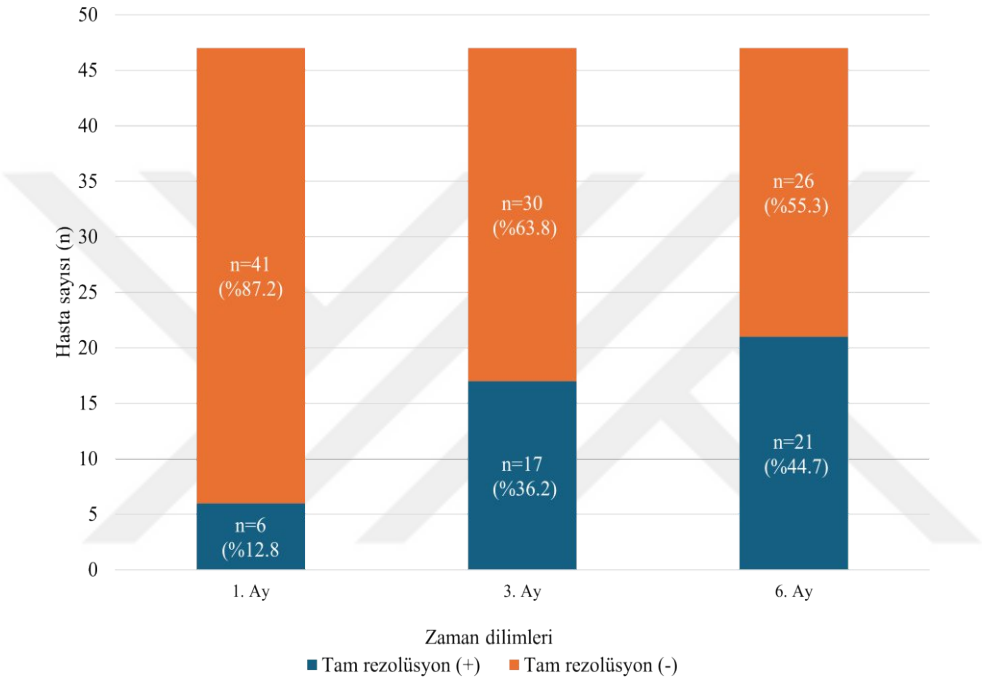
[f] Friedman testi

Tam rezolüsyona ulaşma oranları, tedavi sonrası takiplerde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sergiledi. 1. ayda hastaların %12,77'sinde (n=6) tam rezolüsyon gözlenirken, bu oran 3. ayda %36,17'ye (n=17) ve 6. ayda %44,68'e (n=21) yükseldi. McNemar testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda 1.ay rezolüsyon oranları, 3. ay (p=0,007) ve 6. ay (p=0,001) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak, 3. ay ile 6. ay tam rezolüsyon oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,388).

Tablo 21: Tam rezolüsyon prevalansının zamanla değişimi ve çoklu karşılaştırma sonuçları

		Tam rezolüsyon (n, %)	
1. ay	**Yok**	41	87,23
	Var	6	12,77
3. ay	**Yok**	30	63,83
	Var	17	36,17
6. ay	**Yok**	26	55,32
	Var	21	44,68

Mc Nemar testi	p
1. ay / 3. ay	**0,007**
1. ay / 6. ay	**0,001**
3. ay / 6. ay	0,388



Şekil 25: Zamanla tam rezolüsyon olan ve olmayan grupların yığılmış sütun grafiğinde gösterimi

3. ayda hastaların %4,26'sında (n=2), 6. ayda ise %8,51'inde (n=4) nüks tespit edildi. McNemar testi ile 3. ay ve 6. ay nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını kanıtladı (p=0,687).

Tablo 22: Nüks prevalansının zamanla değişimi

		Nüks (n, %)	
3. ay	**Yok**	45	95,74
	Var	2	4,26
6. ay	**Yok**	43	91,49
	Var	4	8,51
p		0,687 [mn]	

[mn] Mc Nemar testi

EİDGK değişimi ile demografik ve multimodal görüntüleme modalitelerine ait parametreler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon katsayısı (r) ile analiz edildi. EİDGK değişimi ile başlangıç EİDGK değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r=-0,331, p=0,023). Bu sonuç, başlangıç EİDGK değerleri düşük olan bireylerde, görsel kazanımın daha yüksek olduğunu gösterdi. KK ile EİDGK değişimi arasında zayıf pozitif bir eğilim saptanmış olmakla birlikte (r=0,263), bu ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,075). Yaş (r=-0,184, p=0,216), SRS'ye ait ölçümler (maksimum SRS: r=-0,04; foveal SRS: r=-0,084; SRS alanı: r=-0,079; tümü için p>0,05), SMK (r=-0,106, p=0,478), koroidal alan hesapları (toplam koroidal alan: r=0,034; stromal alan: r=0,017; lüminal alan: r=-0,016; tümü p>0,05), KVİ (r=0,146, p=0,338) ve PED yüksekliği (r=-0,071, p=0,880) ile EİDGK değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 23: EİDGK değişimi ile bazal veriler ve ölçümlerin korelasyonu

	EİDGK değişimi (logMAR)	
	Korelasyon katsayısı (r)	**p**
Yaş	-0,184	0,216
EİDGK (logMAR)	**-0,331**	**0,023**
Maksimum SRS yüksekliği (µm)	-0,04	0,79
Foveal SRS yüksekliği (µm)	-0,084	0,573
SRS alanı (µm)	-0,079	0,6
SMK (µm)	-0,106	0,478
Koroid kalınlığı (µm)	0,263	0,075
Subfoveal toplam koroidal alan (μm^2)	0,034	0,824
Stromal alan (μm^2)	0,017	0,912
Lüminal alan (μm^2)	-0,016	0,916
KVİ (%)	0,146	0,338
PED yüksekliği (µm)	-0,071	0,88

Pearson korelasyon testi

EİDGK değişiminin klinik ve demografik parametrelerle ilişkisi incelendiğinde, EİDGK değişimi ile, cinsiyet (kadın: -0,27±0,38; erkek: -0,23±0,23; p=0,678) ve sigara kullanımı (sigara kullanan: -0,23±0,27; kullanmayan: -0,24±0,26; p=0,690) arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan korelasyon saptanmadı. PED bulunan hastalarda median EİDGK değişimi (-0,28 logMAR, IQR: -0,48 – -0,18), PED olmayanlara göre (-0,14 logMAR, IQR: -0,3 – 0) daha belirgindi. Lazer öncesi PED varlığı ile EİDGK değişimi arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark bulundu (p=0,046).

Tablo 24: EİDGK değişimi ile cinsiyet, sigara kullanımı ve PED varlığının korelasyonu

		EİDGK değişimi (logMAR)		
		Ort±SS	**Median (IQR)**	**p [m]**
Cinsiyet	**Kadın**	-0,27±0,38	-0,1(-0,58-0)	0,678
	Erkek	-0,23±0,23	-0,15(-0,3--0,05)	
Sigara	**Yok**	-0,24±0,26	-0,18(-0,3-0)	0,690
	Var	-0,23±0,27	-0,15(-0,33-0)	
PED	**Yok**	-0,22±0,27	-0,14(-0,3-0)	**0,046**
	Var	-0,34±0,16	-0,28(-0,48--0,18)	

[m] Mann Whitney U testi

Birinci ay kontrolde SRS'de tam rezolüsyon sağlanan (n=6) ve sağlanmayan (n=41) gruplar demografik, klinik ve multimodal görüntülemelere ait parametreler açısından karşılaştırıldı. Başlangıç EİDGK, tam rezolüsyon sağlanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük logMAR değeri gösterme eğilimindeydi (p=0,095). Yaş (p=0,971), cinsiyet (p=0,255), sigara kullanımı (p=0,479), PED varlığı (p=0,896), SRS ölçümleri (maksimum, foveal, alan; tümü p>0,05), SMK (p=0,243), KK (p= 0,596), koroidal alan ölçümleri (stromal, lüminal, toplam koroidal alan; tümü için p>0,05) ve KVİ değeri (p=0,327) açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Detaylı karşılaştırma sonuçları Tablo 25'te sunulmuştur.

Tablo 25: 1. ayda tam rezolüsyon durumuna göre demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırması

1. ay		Tam rezolüsyon (-) (n=41)		Tam rezolüsyon (+) (n=6)		p
Yaş	Ort±SS	48,37±8,1		48,5±9,61		0,971 [t]
Cinsiyet	Kadın	6	%14,63	2	%33,33	0,255 [x2]
	Erkek	35	%85,37	4	%66,67	
Sigara	Yok	21	%51,22	4	%66,67	0,479 [x2]
	Var	20	%48,78	2	%33,33	
PED	Yok	35	%85,37	5	%83,33	0,896 [x2]
	Var	6	%14,63	1	%16,67	
Başlangıç EİDGK (logMAR)	Ort±SS	0,65±0,37		0,34±0,33		0,095 [m]
	Median (IQR)	0,7 (0,4-1)		0,22 (0,15-0,48)		
Maksimum SRS yüksekliği (µm)	Ort±SS	189,8±88,87		184±56,81		0,963 [m]
	Median (IQR)	188 (117-222)		169,5 (134-246,5)		
Foveal SRS yüksekliği (µm)	Ort±SS	173,49±83,92		156,17±67,18		0,610 [m]
	Median (IQR)	179 (103-211,5)		152,5 (116,5-196)		
SRS alanı (µm²)	Ort±SS	0,32±0,24		0,21±0,15		0,304 [m]
	Median (IQR)	0,29 (0,11-0,39)		0,15 (0,13-0,29)		
SMK (µm)	Ort±SS	345,24±97,78		394.33±68,8		0,243 [t]
Koroid kalınlığı (µm)	Ort±SS	393,78±52,28		382±32,17		0,596 [t]
KVİ (%)	Ort±SS	0,64±0,04		0.62±0,03		0,327 [t]
Stromal alan (µm²)	Ort±SS	7045,33±1982,66		7010,83±1955,22		0,968 [t]
Lüminal alan (µm²)	Ort±SS	11720,16±2376,1		11251,17±2203,82		0,653 [t]
Subfoveal toplam koroidal alan (µm²)	Ort±SS	18914,05±4538,35		18262±4108,18		0,742 [t]

[t] Bağımsız t testi, [m] Mann Whitney U testi, [x2] Ki kare testi

3. ayda SRS'de tam rezolüsyon sağlanan (n=17) ve sağlanmayan (n=30) grupların özellikleri karşılaştırıldığında, başlangıç EİDGK, tam rezolüsyon sağlanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi bulundu. (median: 0,30 vs. 0,70 logMAR; p=0,026). Yaş (p=0,135), cinsiyet (p=0,371), sigara kullanımı (p=0,214) gibi demografik veriler ve lazer öncesi PED varlığı (p=0,69) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. SRS'ye ait parametreler (maksimum SRS: p=0,364; foveal SRS: p=0,166; SRS alanı: p=0,270), SMK (p=0,772), KK (p=0,878), koroid alan ölçümleri (stromal: p=0,295; lüminal: p=0,767; toplam koroidal: p=0,881) ve KVİ (p=0,158) değerleri ile tam rezolüsyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Detaylı sonuçlar Tablo 26'da özetlenmiştir. Elde edilen veriler, 3. ayda tam rezolüsyonun başlangıç EİDGK dışındaki parametrelerle ilişkisiz olduğunu göstermektedir.

Tablo 26: 3. ayda tam rezolüsyon durumuna göre demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırması

3. ay		Tam rezolüsyon (-) (n=30)		Tam rezolüsyon (+) (n=17)		p
Yaş	Ort±SS	49,73±6.8		46±9,99		0,135 [t]
Cinsiyet	Kadın	4	%13,33	4	%23,53	0,371 [x2]
	Erkek	26	%86,67	13	%76,47	
Sigara	Yok	18	%60	7	%41,18	0,214 [x2]
	Var	12	%40	10	%58,82	
PED	Yok	26	%86,67	14	%82,35	0,69 [x2]
	Var	4	%13,33	3	%17,65	
Başlangıç EİDGK (logMAR)	Ort±SS	0,70±0,38		0,44±0,32		**0,026** [m]
	Median (IQR)	0,7 (0,4-1)		0,3 (0,15-0,7)		
Maksimum SRS yüksekliği (µm)	Ort±SS	197,27±89,81		174,59±76,12		0,364 [m]
	Median (IQR)	188 (143,5-230,5)		166 (113-218)		
Foveal SRS yüksekliği (µm)	Ort±SS	180,33±82,5		155,29±79,71		0,166 [m]
	Median (IQR)	186 (113-213,5)		139 (98-180,5)		
SRS alanı (µm²)	Ort±SS	0,34±0,23		0,26±0,24		0,27 [m]
	Median (IQR)	0,29 (0,2-0,42)		0,15 (0,09-0,38)		
SMK (µm)	Ort±SS	354,6±99,35		346,06±90,74		0,772 [t]
Koroid kalınlığı (µm)	Ort±SS	393,13±55,32		390,76±40,65		0,878 [t]
KVİ (%)	Ort±SS	0,64±0,04		0,62±0,03		0,158 [t]
Stromal alan (µm²)	Ort±SS	6800,11±2007,57		7437,06±1860,54		0,295 [t]
Lüminal alan (µm²)	Ort±SS	11572,19±2386,3		11789,65±2315,33		0,767 [t]
Subfoveal toplam koroidal alan (µm²)	Ort±SS	18748,64±4841,28		18956,35±3840,45		0,881 [t]

[t] Bağımsız t testi, [m] Mann Whitney U testi, [x2] Ki kare testi

6. ayda SRS'de tam rezolüsyon sağlanan (n=21) ve sağlanmayan (n=26) grupların başlangıç bulguları incelendiğinde, başlangıç EİDGK, tam rezolüsyon sağlanan grupta daha iyi olma eğilimindeydi (median: 0,52 vs. 0,70 logMAR). Ancak bu fark istatistiksel anlamlılık sınırında kaldı. (p=0,069). Stromal alan (p=0,104) ve toplam koroidal alan (p=0,165) ile tam rezolüsyon arasında zayıf pozitif korelasyonlar gözlense de ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Yaş (p=0,357), cinsiyet (p=0,266), sigara kullanımı (p=0,491) ve lazer öncesi PED varlığı (p=0,123) rezolüsyon gösteren ve göstermeyen gruplarda fark göstermedi. SRS ölçümleri (maksimum SRS: p=0,507; foveal SRS: p=0,299; SRS alanı: p=0,128), SMK (p=0,534, KK (p=0,337), lüminal koroidal alan (p=0,371) ve KVİ: p=0,663) ile tam rezolüsyon arasında korelasyon bulunmadı. Detaylı sonuçlar Tablo 27'de sunulmuştur. Elde edilen bulgular, 6. ayda tam rezolüsyonun başlangıç EİDGK ve KK ile sınırda bir ilişki göstermesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyici bulunmadığını ortaya koydu.

Tablo 27: 6. ayda tam rezolüsyon durumuna göre demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırması

6. ay		Tam rezolüsyon (-) (n=26)		Tam rezolüsyon (+) (n=21)		p
Yaş	Ort±SS	49,38±5,87		47,14±10,41		0,357 [t]
Cinsiyet	Kadın	3	%11,54	5	%23,81	0,266 [x2]
	Erkek	23	%88,46	16	%76,19	
Sigara	Yok	15	%57,69	10	%47,62	0,491 [x2]
	Var	11	%42,31	11	%52,38	
PED	Yok	24	%92,31	16	%76,19	0,123 [x2]
	Var	2	%7,69	5	%23,81	
Başlangıç EİDGK (logMAR)	Ort±SS	0,7±0,39		0,49±0,34		0,069 [m]
	Median (IQR)	0,7 (0,4-1)		0,52 (0,15-0,75)		
Maksimum SRS yüksekliği (µm)	Ort±SS	195,46±81,62		181,14±90,35		0,507 [m]
	Median (IQR)	188 (143,5-230,5)		173 (113-218)		
Foveal SRS yüksekliği (µm)	Ort±SS	176,65±70,24		164,62±95,08		0,299 [m]
	Median (IQR)	182,5 (113,5-213,5)		136 (98-180,5)		
SRS alanı (µm²)	Ort±SS	0,34±0,22		0,27±0,25		0,128 [m]
	Median (IQR)	0,29 (0,20-0,42)		0,14 (0,09-0,38)		
SMK (µm)	Ort±SS	343,62±87,53		361,29±105,73		0,534 [t]
Koroid kalınlığı (µm)	Ort±SS	398,65±56,18		384,38±41,21		0,337 [t]
KVİ (%)	Ort±SS	0,64±0,04		0,63±0,04		0,663 [t]
Stromal alan (µm²)	Ort±SS	6596,54±1690,13		7548,38±2152,32		0,104 [t]
Lüminal alan (µm²)	Ort±SS	11365,38±2180,26		12005,2±2518,59		0,371 [t]
Subfoveal toplam koroidal alan (µm²)	Ort±SS	17961,92±3697,26		19815,9±5081,17		0,165 [t]

[t] Bağımsız t testi, [m] Mann Whitney U testi, [x2] Ki kare

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, KSSKR hastalarında verteporfinsiz FDT uygulamasının anatomik ve fonksiyonel sonuçları, tedavinin 1., 3. ve 6. aylarındaki değişimleri incelenerek değerlendirmiştir. Bulgular GK'deki iyileşmeyi, SRS birikimi ve KK'deki azalmayı detaylı bir şekilde ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda KSSKR tanılı grubun yaş ortalaması 48,38±8,19 yıldır. Bu bulgu, SSKR prevalansının literatürde bildirilen 41- 55,5 yaş aralığı ile uyum göstermektedir (10). Hasta ve kontrol grupları arasında yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışma grubundaki erkek hasta prevalansının kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanması SSKR'nin epidemiyolojik profilini yansıtmaktadır. Mevcut literatürde erkek/kadın dağılım oranının 2:1 ile 8:1 arasında değiştiği bildirilirken, çalışmamızda bu oranın 4,8:1 olarak saptanması epidemiyolojik patern ile uyumludur (10,61). SSKR'nin orta yaş erkek grubunda daha sık görülmesinin nedeni tam olarak açıklanamamış olsa da androjenlerin patogenezdeki rolü üzerine teoriler bulunmaktadır. Literatürde, eksojen androjen kullanımı ile SSKR gelişimi arasındaki ilişki vaka raporları düzeyinde bildirilmiştir (4–6). Ayrıca, memeli koroidinde androjen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (7). DHT sentez inhibitörü finasteridin, SSKR tedavisinde SMK ve SRS'yi azaltma potansiyeli, DHT'nin SSKR 'nin patofizyolojisindeki rolüne dair hipotezi desteklemektedir (8,10).

KSSKR gözleri, sağlıklı gözler ile SMK, subfoveal koroid kalınlığı ve alanı, retinal pleksus ve koryokapillaris damar yoğunluğu açısından karşılaştırdık. SMK ve subfoveal koroid kalınlığının normal gözlere göre anlamlı derecede kalın olduğu görüldü. Bu bulgu, SSKR'nin patogenezinde koroidal hiperpermeabilite ve konjesyonun rol aldığı; dolayısıyla koroid kalınlığında artışın beklenen bir sonuç olduğu yönündeki literatürle uyumludur (5,10,155). Stromal ve lüminal koroidal alanların KSSKR grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda KVİ değerinin çalışma grubunda kontrol gözlere kıyasla daha düşük seyretmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü. Bu bulgu, akut SSKR olgularını içeren Agrawal ile Rasheed ve ark.'nın çalışmalarında bildirilen anlamlı KVİ artışından ayrışmaktadır. Kronik olguları içeren Lee ve ark.'nın

(156) çalışmaları anlamlı artış bildirmektedir. Kaye ve ark.'nın daha geniş popülasyonlu (103 KSSKR'li ve 53 kontrol göz) çalışmasında, sonuçlarımıza benzer olarak KSSKR grubunda KVİ değerindeki düşüklük istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Bu durum kronikliğe bağlı damar kalibrasyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir (157). YKP, DKP ve OKP damar yoğunlukları KSSKR grubunda sağlıklı gözlere göre farklılık göstermezken; koryokapillaris damar dansitesinin KSSKR'li gözlerde daha düşük olduğu görüldü. Bu durum hastalığın kronikliği nedeni ile bozulan perfüzyon ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda, verteporfinsiz FDT sonrası EİDGK'de belirgin ve kademeli bir iyileşme sağlanmıştır. Tedavinin etkinliği ilk ayda başlamış, EİDGK başlangıçtaki ortalama 0.61 logMAR değerinden 6. ay sonunda 0.38 logMAR'a düzelmiştir. Yöntemimiz 3. aydan sonra dahi ek faydalar sağlayarak ortalama 0.23 logMAR'lık EİDGK artışı ile sonuçlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında umut vericidir. Örneğin, Servillo ve ark., ilaçsız FDT uyguladıkları grupta 2 aylık takip sonunda 0.09 logMAR'lık (0.59'dan 0.50 logMAR'a) iyileşme rapor etmiştir. Aynı çalışmada, yarı doz verteporfin ile tedavi edilen grupta ise 0.08 logMAR'lık bir düzelme saptanmıştır (30). Çalışmamızda sadece lazerin etkisine dayanarak elde ettiğimiz GK kazanımı, Servillo ve ark.'nın ilaçsız ve yarı doz FDT gruplarındaki görme kazanımından yüksektir. Benzer şekilde, Oto ve ark.'nın "fotostatik terapi (FST)" olarak adlandırdığı ve 689 nm diyot lazeri fotosensitizer ajan kullanmaksızın daha fazla etki elde etmek amacıyla ardışık üç kez uyguladığı çalışmasında, EİDGK'de medyan 0.02 logMAR'lık (0.27'den 0.25 logMAR'a) istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) ancak klinik açıdan sınırlı bir iyileşme gözlenmiştir (28). Bizim çalışmamızda ise medyan değerde 0.4 logMAR'lık (0.7'den 0.3 logMAR'a) iyileşme elde edilmiştir. Bu fark, hasta gruplarının başlangıç görme düzeylerindeki heterojeniteden de kaynaklanabilir; bizim hasta grubumuzun başlangıç EİDGK'si, Oto ve ark.'nın grubuna kıyasla daha düşüktü ve bu durum daha geniş bir iyileşme potansiyeli sunmaktaydı. Russo ve ark. modifiye parametreler (95 J/cm², 118 sn) kullanarak uyguladıkları verteporfinsiz lazer tedavisi ile 10 aylık takipte 0.34 logMAR'lık (0.43'ten 0.09 logMAR'a) iyileşme bildirmiştir (29). Bu sonuç, bizim çalışmamızdaki GK kazanımıyla paralellik göstermektedir. Aynı çalışmada 10 aylık takip süresi boyunca verteporfinsiz grup ile yarı doz FDT uygulanan grubun GK'sinde

anlamlı bir fark kaydedilmemiştir. Bu bulgu, fonksiyonel iyileşmede verteporfinsiz FDT'nin yarı doz FDT'ye alternatif olabileceği yönündeki görüşümüzü desteklemektedir.

Çalışmamızda SRS yüksekliği, alanı, SMK ve KK parametrelerinin tümünde, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler görülmüştür. Maksimum SRS yüksekliği 6 aylık takipte %56 (189 µm'den 82 µm'ye), foveal SRS yüksekliği ise %63 (171 µm'den 63 µm'ye) oranında düşüş göstermiştir. Medyan foveal SRS'nin 6. ayda 24.5 µm'ye gerilemesi, hastaların önemli bir bölümünde foveanın neredeyse kuru hale geldiğini göstermektedir. Fakat Servillo ve ark.'nın çalışmasında maksimum ve foveal SRS'deki azalmalar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (30). Çalışmamızın ortaya koyduğu kritik bir bulgu da 3. ayda görülen plato etkisidir. SRS ve diğer anatomik parametrelerdeki iyileşme büyük ölçüde ilk 3 ay içinde tamamlanmış, bu noktadan sonra stabil hale gelmiştir. Servillo ve ark.'nın 2 aylık takip süresi, tedavinin tam anatomik potansiyelini gözlemlemek için yetersiz kalmış olabilir. Oto ve ark., işlem sonrası 1. haftada hastaların bazılarında SRS artışı fark etmiş ve bunun tek nedenini lazer etkisine atfederek lazerin tek başına etkisinin bir başka kanıtı olarak öne sürmüştür (28).

Literatürde çoğu çalışmada yeterince incelenmemiş olan SRS alanı, SRS'nin yüksekliğini ve yayılımını gösteren bir parametredir. SRS alanı %68 oranında azalma (0.31 µm²'den 0.10 µm²'ye) göstermiştir. Anatomik iyileşmedeki stabilizasyonun tedavinin 3. ayında gerçekleştiğini bu parametre de doğrulamıştır.

SMK, başlangıçtaki 351.51 µm'den 6. ayda normal sınırlara yakın bir değer olan 268.20 µm'ye gerilemiştir. Bu sonuç, Oto ve ark.'nın çalışmasındaki anlamlı SMK azalmasıyla (332 µm'den 234 µm'ye) benzerdir (28). Russo ve ark.'nın çalışmasında ise verteporfinsiz lazer grubunda SMK'deki anlamlı azalma 4. ayda gözlenmiş ve bu yanıtın yarı doz FDT grubuna göre daha yavaş olduğu belirtilmiştir, bununla birlikte 6. aydan itibaren yarı doz FDT ve verteporfinsiz FDT grupları arasında SMK benzer sonuçlar vermiştir (29).

Çalışmamızda KK, başlangıçtaki 392 µm'den 6. ayda 353 µm'ye düşmüş, literatürdeki örneklerine benzer incelme göstermiştir (29,30). Aynı zamanda Servillo ve ark.'nın çalışmasında KK değerindeki azalmalar yarı doz FDT ve verteporfinsiz

FDT grupları arasında fark göstermemiştir (30). Diğer anatomik parametreler 3. ayda plato çizerken, KK'deki incelmenin 3. aydan 6. aya geçişte devam etmesi, tedavinin koroid üzerindeki etkisinin daha uzun sürebileceğine işaret etmektedir.

Anatomik başarısının nihai hedefi olan SRS tam rezolüsyonu, tedavinin 1. ayında hastaların %12,77'sinde gözlenirken 3. ayda %36,17'ye yükselerek tedavinin en etkili olduğu dönemin ilk üç ay olduğunu doğrulamıştır. Bu noktadan sonra 6. aya kadar rezolüsyon oranlarında (%44,68) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmaması "3. ay plato etkisini" teyit etmektedir. Oto ve ark.'nın çalışmasında, ilk ayda elde edilen %45,48'lik (20/44 göz) rezolüsyon oranı, bizim çalışmamızdaki 1. ay rezolüsyon oranından yüksektir. Aynı zamanda Oto ve ark., kısmi yanıt veren hastalara ek tedavi seansları uygulayarak 24 ay sonunda %70,4 (31/44 göz) oranında başarıya ulaşmıştır (28). Bu fark Oto ve ark.'nın, tek seansta üç ardışık lazer uygulaması yaparak daha yüksek bir başlangıç enerji dozunun SRS'nin daha hızlı çözülmesini tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ise uygulama tek seans yapılmıştır. Çalışmamızda 3. aydan sonra gözlenen plato etkisi, aslında ek bir tedavi seansı için ideal bir zaman aralığına işaret ediyor olabilir. İyileşme hızının yavaşladığı bu dönemde uygulanacak ek müdahale, bu platoyu aşarak nihai anatomik başarıyı artırma potansiyeline sahiptir. Dolayısıyla, çalışmamız tek seansın etkinliğini ve zamanlamasını ortaya koyarken, Oto ve ark.'nın çalışması tekrarlı tedavinin uzun vadedeki faydasını göstermektedir. Servillo ve ark.'nın 2 ayın sonunda dozsuz FDT grubunda elde ettiği %27,27 (3/11 göz) rezolüsyon oranı çalışmamızdaki orana yakındır (30). Buna karşın Russo ve ark.'nın elde ettiği %65 (13/20 göz) tam SRS çözünürlüğü bizim sonucumuzdan yüksektir. Bu durum bize Russo ve ark.'nın kullandığı yüksek enerji yoğunluğu ve daha uzun uygulama süresinin lazer etkinliğini artırabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca Russo ve ark. yarı doz ve dozsuz FDT grupları arasında tam SRS rezolüsyon oranları açısından anlamlı farklılık bulmamıştır (29).

Çalışmamızda 3. ayda %4,26; 6. ayda ise kümülatif olarak %8,51 oranında nüks gözlenmiştir. Nüksler büyük oranda ilk 3 ay içinde ortaya çıkmış, 3. aydan 6. aya geçişte nüks hızında anlamlı bir artış olmamıştır. Oto ve ark., çalışmasında 24 aylık takip süresince nüks oranını %30 (13/42 göz) olarak bildirilmiş ve ilk tedaviden sonra 6., 12. ve 24. aylarda sırasıyla %16,6 (7/42 göz), %4,7 (2/42 göz) ve %9,5 (4/42 göz) oranında nüks gözlemlemiştir (28). Nüksler, hastalığın kronik seyrinin yanında

RPE'nin henüz tam olarak stabil hale gelmediğinin bir işareti olabilir. Bu da hastaların özellikle erken dönemde takip edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Verteporfinsiz tedavi yaklaşımımızı; KSSKR'de güncel tedavi seçeneklerinden olan standart FDT, EMPL, TTT ile karşılaştırmalı olarak değerlendirdik. Bu kapsamda EMPL'de fotonlar lazer darbelerinden oluşan bir dizi halinde retinaya iletilir, böylece ısı darbeler arasında dağılabilir. EMPL prosedürleri LF'nin; KNV, lazer skarı genişlemesi, epiretinal fibrozis ve azalmış merkezi görme alanı hassasiyeti gibi yan etkilerini azaltmak amacı ile uygulanmıştır. Bu anlamda güvenli görünse de yarı doz FDT ve LF'ye göre etkinliğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (10). PLACE RKÇ'sinde EMPL grubunda (90 göz) tam SRS rezolüsyonu %28,8 iken yarı doz FDT (89 göz) grubunda bu oran %67,2 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 6. ayda elde ettiğimiz %44,68'lik tam rezolüsyon oranı, bu geniş kapsamlı RKÇ'deki EMPL'nin anatomik başarısından üstündür. 20 aylık takip süresi sonunda EMPL grubunda nüks oranı %47, yarı doz FDT grubunda ise %7'dir (14). EMPL, RPE'yi hedeflerken, KSSKR'nin birincil patolojisinin bulunduğu koroid dokusuna doğrudan etki etmez. Buna karşın, bizim uyguladığımız verteporfinsiz FDT koroidi hedef alır (156,158).

TTT, düşük enerjili sürekli termal etkiyle RPE onarımını ve koroidal trombozu tetiklemeyi amaçlayan bir diğer tedavi yöntemdir. Manayath ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, TTT grubundaki hastaların tam SRS rezolüsyonu için FDT grubuna kıyasla daha fazla tedavi seansına ihtiyaç duyduğu, iyileşme süresinin daha uzun olduğu rapor edilmiştir (141). Mathur ve ark., TTT uygulanan bir hastada (%4) lazer skarının maküler bölgeye yayılması ve GK'de düşüş ile karşılaşmıştır (139). SSKR tedavisinde TTT'nin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için büyük, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Standart FDT protokollerinin KSSKR olgularında SRS rezorpsiyonunu hızlandırmada ve görsel fonksiyonları iyileştirmede sağladığı sonuçlar, %60-100 arasında değişen anatomik başarı oranı ile çok sayıda prospektif çalışma ile desteklenmiştir (10). Yüksek anatomik başarıya sahip standart metodu çalışmamız ile karşılaştıracak olursak: ortalama 0.23 logMAR olan EİDGK iyileşmemiz, literatürdeki standart FDT çalışmalarıyla karşılaştırıldığında başarılı görünmektedir. Ruiz-Moreno

ve ark., 6 aylık takipte 0.05 logMAR'lık bir iyileşme bildirirken (0.53'ten 0.48 logMAR'a), bizim çalışmamızdaki görme kazanımı 4,6 kat daha fazladır (159). Lim ve ark.'nın çalışmasında başlangıç EİDGK (0,39 logMAR) bizim grubumuza göre daha iyi olmasına rağmen, 6. ay sonunda ulaştığımız nihai görme düzeyi benzerdir (160). Çalışmamızda anatomik parametrelerdeki azalmalar ise standart FDT'ye kıyasla daha konservatiftir. Piccolino ve ark. (24) 1. ayda %75 (12/16 göz), Yannuzzi ve ark. (23) 1.5 ayda %60 (12/20 göz), Noh ve ark. (22) 1. ayda %100 (26/26 göz) tam SRS rezolüsyonu bildirmiştir. Çalışmalarda tam rezolüsyon oranlarının ilk ayda yüksekliği, bizim çalışmamızdaki kademeli iyileşme paterninden farklı bir seyir göstermektedir. SMK'deki %23,7'lik azalmamız, Ruiz-Moreno (%37,8) ve Noh'un (%35,1) bildirdiği incelmelerin gerisindedir. Çalışmamızda KK'nin 1. aydaki %7,14'lük düşüşü, Noh'un çalışmasında 1. ayda %9 olan düşüşü ile kıyaslanabilse de Noh 12. ayda %21 oranında incelme izlemiştir. Bu karşılaştırmalarda çalışmamızın en çarpıcı bulgusu güvenlik profilidir. Lim ve ark.'nın serisinde RPE atrofisi %3,7 (10/265 göz) ve akut ciddi görme kaybı %1,5 (4/265 göz) oranında bildirilmiştir. Noh ve ark. %11,59 (3/26 göz) oranında RPE atrofisi, Piccolino ve ark. %31 (5/16 göz) oranında pigmenter değişiklikler, Yannuzzi ve ark. %20 (4/20 göz) oranında foveal atrofi saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise bu komplikasyonların hiçbiri görülmemiştir.

Bu komplikasyonlardan kaçınmak için, verteporfin dozu, akı gücü ve sürede azaltılmış tedavi ayarları ile FDT uygulanmıştır. Özellikle yarı doz FDT sistemik verteporfin maruziyetini azaltarak fotosensitivite riskini düşürmesi nedeniyle öne çıkmaktadır. Ayrıca, hasta başına yarı doz kullanım, tedavi maliyetini düşürmekte ve ilacın kısıtlı olduğu durumlarda erişilebilirliği artırmaktadır. Çalışmamızda, tedavi sonrası 3. ayda yaklaşık 78,5 ETDRS harf kazanımı SPECTRA RKÇ'sinde Van Rijssen ve ark.'nın yarı doz FDT grubunda 3. ayda bildirdiği ortalama 83,7 ± 10,8 ETDRS harfi kazanımı ile benzerdir (16). Neves ve ark. yarı doz FDT sonrası 1. yılda EİDGK'de yaklaşık %31,7'lik iyileşme bildirirken, bizdeki %37,7'lik oran verteporfinsiz yaklaşımımızın en az yarı doz FDT kadar etkili olabileceğini düşündürmektedir (161). Bununla birlikte, Neves'in çalışmasında 6. ayda gözlenen EİDGK'deki kötüleşmenin tersine bizim çalışmamızda sürekli bir iyileşme paterni gözlenmiştir. Lai (25) ile Chung ve ark.'nın (162) (takip süreleri sırasıyla ortalama

57,7 ve 21,5 ay) çalışmaları yaklaşık 0,2 logMAR mutlak iyileşme bildirirken, Fujita ve ark. (163) 12 ayda 0,10; Haga ve ark. (164) 36 ayda 0,13 logMAR iyileşme bildirmiştir. Bu veriler, verteporfinsiz FDT protokolümüzün, yarı doz verteporfinli FDT prosedürleri ile kıyaslanabilir düzeyde fonksiyonel iyileşme sağladığını göstermektedir.

Çalışmamızda 6 aylık takip sonunda SMK'deki %23,64 oranındaki azalmayı yarı doz FDT ile kıyaslayacak olursak; Lai ve ark. %37; Chung ve ark. %32,9; Haga ve ark. %20 oranında azalma elde etmiştir. Takip süreleri sonunda tam rezolüsyon oranları %78-97,1 arasında değişmektedir (16,25,160–164). Nüks oranları ise %5,9-13 arasında değişmektedir (25,163,164). Ayrıca Neves'in çalışmasında 1., 6. ve 12. aylarda sırası ile hastaların %13,3 (2/15 göz), %46,7 (7/15 göz) ve %20 (3/15 göz)'si ek tedaviye ihtiyaç duymuştur. Bunun yanında Lai %5,9 (8/136 göz) ve Van Rijssen %6 (3/53 göz) oranında RPE atrofisi, KNV ve RPE yırtığı gibi tedaviye bağlı komplikasyonla karşılaşmıştır.

Yarı doz FDT'nin yanı sıra, verteporfin dozunun üçte bir oranında azaltılması da hem etkinliği koruma hem de güvenlik profilini iyileştirme potansiyeli nedeniyle geniş çapta araştırılmıştır. Pichai ve ark., yarı doz ve üçte bir doz FDT'yi karşılaştırdıkları çalışmasında, 1, 3, 6 ve 12. aylarda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme farkı bulmamıştır. 12 aylık takip sonunda yarı doz grubunda %41,4; üçte bir doz grubunda ise %25 oranında logMAR iyileşmesi bildirmiştir (18). Bizim %37,7'lik iyileşme oranımız, Pichai'nin üçte bir doz grubundan üstün olup, yarı doz grubunun sonuçlarına yakındır. Pichai ve ark., hem yarı doz (%37,9) hem de üçte bir doz (%35,51) gruplarında benzer oranlarda SMK incelmesi elde etmiştir (p=0.933). Uetani ve ark. da benzer şekilde yarı doz ve üçte bir doz FDT gruplarında yaklaşık %32 oranında SMK incelmesi saptamıştır (165). Bulgular, verteporfinin hem yarı doz hem de üçte bir dozda SMK'yi azaltmada etkili olduğunu ve bu iki doz arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Uetani ve ark.'nın üçte bir doz grubunda %9,6; Hua ve ark. (166) %2,91 oranında KK incelmesi elde etmiştir. Bu durum, verteporfinsiz yaklaşımımızın koroid modülasyonunda en az üçte bir doz FDT kadar etkili olduğunu göstermektedir. Tam SRS rezolüsyonu oranları ise bu dozda çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Hua ve ark. 6 ayda %92,6 (63/68 göz); Farvardin ve ark. (167) 12 ayda %71,4 (15/21 göz); Uetani ve ark. 3 ayda %33

(2/6 göz) oranında tam SRS rezolüsyonu elde etmiştir. Farvardin yarı doz ve üçte bir doz verteporfin gruplarında rezolüsyon oranları arasında anlamlı fark saptamazken (p=0.004); Uetani yarı doz grubunu daha başarılı bulmuştur (p=0.008). Pichai ve ark., 6. ayda nüks oranını üçte bir doz grubunda %25 (5/20 göz); Farvardin ve ark. 12. ayda %20 (3/15 göz) olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki nüks oranı, Pichai'nin yarı doz grubundaki 6. ay nüks oranıyla (%8,7) neredeyse aynıdır ve her iki çalışmadaki üçte bir doz gruplarının nüks oranlarından daha düşüktür.

SSKR tedavisinde standart veya modifiye dozlarda uygulanan tüm FDT protokollerinin verteporfin içermesi, bu tedavileri RPE atrofisi ve sekonder KNV gibi komplikasyonlar için potansiyel bir risk faktörü haline getirmektedir. Shin ve ark. tarafından yapılan çalışmada, LF veya yarı doz FDT ile tedavi edilen KSSKR hastaları arasında KNV gelişimi açısından fark bulunmamıştır (sırası ile KNV oranları 1/33 göz ve 1/29 göz) (19). Çalışmamızda ise takip süresi boyunca hiçbir hastada yeni RPE atrofisi veya KNV gelişimi saptanmamıştır. Verteporfin kullanımına özgü olarak baş ağrısı, bulantı, infüzyon bölgesi reaksiyonları ve nadiren anafilaksi gibi sistemik yan etkiler de görülebilir (14). Ayrıca, FDT'ye bağlı akut eksüdatif makülopati (PAEM) gibi yeni tanımlanan komplikasyonlar da tedavi sonrası geçici görme kötüleşmesine neden olabilmektedir. Van Dijk ve ark.'nın prospektif çalışmasında, yarı doz FDT uygulanan 5 hastada (%38) tedaviden 1 hafta sonra görme şikayetlerinde ani görülen kötüleşme PAEM olarak adlandırılmıştır (20). Bizi verteporfinsiz FDT uygulamasına yönelten temel motivasyonlarından biri de literatürde belirtilen bu potansiyel yan etkilerden kaçınmaktı.

SSKR patofizyolojisinde koroidal dolaşım bozukluğunun merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir. Bilgimiz dahilinde, çalışmamız verteporfinsiz FDT'nin koroidin lümen (vasküler) ve stroma (interstisyel) bileşenleri üzerindeki etkilerini binarizasyon yöntemiyle inceleyen ilk çalışmadır. Analizlerimiz tedavi sonrası subfoveal toplam koroidal alanda, stromal alanda ve lüminal alanda istatistiksel olarak anlamlı ve ilerleyici bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu incelmenin en belirgin kısmı tedavinin ilk ayında gerçekleşmiş, 3. aya kadar devam etmiş ve 6. ayda stabilizasyon eğilimine girmiştir. Bu bulgu, verteporfinsiz FDT'nin koroidde erken ve hızlı bir yeniden modellemeyi tetiklediğini, ardından denge durumuna ulaşıldığını düşündürmektedir. KVİ değerinin değişmemesi, tedavinin koroidin vasküler ve

interstisyel bileşenlerini orantılı bir şekilde etkilediğini ve damar mimarisinde patolojik distorsiyona yol açmadığını desteklemektedir. Bu etkinin altında yatan mekanizmalar, tedavinin anti-inflamatuar bir yanıtla stromal ödemi azaltması ve/veya anjiyogenez inhibisyonu yoluyla damarsal yeniden şekillenmeyi indüklemesi olabilir. Genel olarak, verteporfin ile FDT, koryokapillarisin seçici bir şekilde tıkanmasına neden olarak büyük damarların bulunduğu daha derin koroidal tabakaları etkilemeden sızıntının azalmasına yol açar (168). EDI OKT'de lümen alanlarının azalması büyük çaplı damarların azalmasına bağlıdır, çalışmamızda 1. aydan itibaren lüminal alanda izlediğimiz azalma dozsuz FDT'nin daha büyük koroidal damarları etkilediğini ve koryokapillaris akımını koruduğunu gösterir. Bulgularımız, verteporfinsiz FDT'nin daha büyük koroid damarları üzerindeki doğrudan etkisiyle lüminal alanda azalma, koryokapillaris akımınını ise genişlemiş koroid damarlarından kaynaklanan fokal kompresyonun azalmasıyla arttırdığını düşündürmüştür. Çalışmamız standart FDT uygulanan çalışmalar ile karşılaştırıldığında hem benzerlikler hem de farklılıklar göstermektedir. Demirel (168) ile Karasu ve ark. (169) çalışmalarında yarı doz verteporfin kullanmış, bizim çalışmamıza paralel olarak, FDT sonrası toplam koroidal alan ve lüminal alanda anlamlı azalmalar bildirmiştir. Izumi ve ark. yarı doz verteporfin sonrası 3. ayda iç koroidal alanda anlamlı değişiklik saptamamış, büyük koroidal damarların bulunduğu tabakada değişiklik saptamıştır ki lüminal alanda anlamlı azalma görürken stromal alanda anlamlı azalma görmemiştir (170). Bunun nedeni verteporfinin yarı doz kullanımı olabilir. Bu nedenle, verteporfinde doz azaltılması, en azından tedaviden 3 ay sonra koryokapillarisin incelmesi ile sonuçlanacak iç koroidal tabakada önemli morfolojik değişikliklere neden olmayabilir.

OKTA bulguları, verteporfinsiz FDT'nin vasküler etkilerinin seçici olduğunu ortaya koymuştur. Koryokapillaris tabakasında vasküler yeniden şekillenme ile perfüzyonda iyileşme görülürken; iç retinal damar ağları olan YKP ve DKP damar yoğunluğu büyük ölçüde stabil kalmıştır. Bu seçici etki, KSSKR'nin patofizyolojisinin öncelikli olarak koroid ve dış retinayı etkilemesi, iç retinal katmanların ise genellikle korunmasıyla tutarlıdır. Böylece, standart FDT ile ilişkilendirilen koryokapiller iskemi riskinin aksine, çalışmamız 6 aylık takipte koryokapillaris üzerinde zararlı bir etkiye yol açmayan güvenli bir tedavi profilindedir. Bu bulgu, standart FDT'nin koryokapillaris üzerinde potansiyel oklüzif etkilerini ve perfüzyon azalmasını bildiren

Demircan (171), Schlötzer-Schrehardt (172) ile Nassisi (173) ve ark.'nın çalışmalarının ortaya koyduğu endişelerin aksine, yöntemimizin koryokapillaris perfüzyonunu iyileştirdiğini kanıtlamaktadır. Bu çalışmalarda, FDT'nin koryokapillarisin erken seçici tıkanmasına neden olabileceği bildirilmiş, koryokapillaris perfüzyonunun azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızdaki perfüzyon artışını, Cennamo (174) ve Demirel'in de öne sürmüş olduğu genişlemiş büyük koroidal damarların küçülmesine bağlı olarak koryokapillaris tabakası üzerindeki mekanik basının ortadan kalkması ve buna ikincil olarak gelişen vasküler yeniden şekillenme hipotezi ile açıklıyoruz. Fakat Xu ve ark. yarı doz FDT sonrasında DKP damar yoğunluğunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan azalma görmüştür. Retinal kan akımı yoğun olduğundan, verteporfin moleküllerinin normal retina kılcal damarlarında hedeflenmemiş hasara neden olarak retina damar yoğunluğunda azalmaya yol açabileceğini öne sürmüştür. Elde ettiği belirgin FAZ artışını, fotokimyasal reaksiyonun retina kılcal damarları üzerinde olumsuz etkisine kanıt olduğunu belirtmiştir. Yarı doz FDT'nin dahi retina kılcal damarlarına zarar verebileceğini, FDT parametrelerinin optimize edilmesi ve tekrarlanan tedaviler arasındaki aralığın uzatılmasını savunmuştur (175).

Çalışmamızda morfolojik değişikliklerin yanı sıra, hastaların nihai görme kazanımını etkileyebilecek potansiyel prognostik faktörler de incelenmiştir. Başlangıç EİDGK'si daha düşük olan hastaların, tavan etkisine bağlı olarak tedaviden daha fazla görsel kazanç elde etme eğiliminde olduğu görülmüştür. Başlangıç KK ile görme kazancı arasında saptanan pozitif yönlü zayıf ilişki, daha kalın koroidin daha iyi bir tedavi yanıtı için bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum artan KK'ye bağlı artan inflamatuar yanıt ve yeniden biçimlenme kapasitesine ilişkin olabilir. Buna karşın, retinal kalınlık veya koroidal alan ölçümlerinin görsel sonuçlarla bir ilişkisi bulunamamıştır. Diğer prognostik bulgu ise, başlangıçtaki PED varlığının, tedavi sonrası daha zayıf görsel kazanımla ilişkili olmasıdır. Bu durum, PED'in RPE ve fotoreseptör katmanlarında geri döndürülemez hasara işaret edebileceğini ve tedavinin başarısını sınırlayan faktör olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, verteporfinsiz FDT sonrası anatomik başarıyı öngörebilecek başlangıç parametrelerini de araştırdık. Tedavinin ilk ayında tam rezolüsyon gösteren hasta oranı düşük olup (%12,7), bu erken yanıtı öngören anlamlı bir demografik veya

OKT parametresi saptanmamıştır. Ancak takip süresi uzadıkça, tedavi başarısını öngörmede kritik bir faktör belirginleşmiştir. Üçüncü ayda hastaların %36,1'inde tam rezolüsyon sağlanırken, bu başarılı grupta başlangıç EİDGK'nin diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür. Bu bulgu, daha iyi başlangıç görme keskinliğinin, daha sağlam bir fotoreseptör RPE kompleksi ve yeniden etkinleşen pompa fonksiyonu aracılığıyla SRS'nin daha hızlı temizlenmesini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. 6. ayda tam rezolüsyon oranı %44,6'ya yükselirken, başlangıç EİDGK'nin prognostik değeri istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır. 3. ayda gözlenen anlamlı ilişkinin 6. ayda sınırda kalması, zamanla daha kötü başlangıç vizyonuna sahip hastaların da tedaviye yanıt vermesiyle açıklanabilir.

Çalışmamız, başlangıç EİDGK'nin tedavi başarısını öngören çift yönlü belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Daha iyi başlangıç görmesi, sağlıklı bir RPE fotoreseptör kompleksine işaret ederek SRS'nin daha hızlı temizlenmesini ve dolayısıyla daha iyi bir anatomik sonucu öngörmektedir. Buna karşılık, en yüksek fonksiyonel kazanımın başlangıç görmesi en kötü olan hastalarda gözlenmesi, bir çelişki değil, tavan etkisi ile açıklanan beklenen bir sonuçtur; zira bu hastalar, iyileşme için en geniş potansiyele sahiptir. Ayrıca, anatomik ve fonksiyonel iyileşmenin farklı zaman çizelgelerini takip ettiği gözlemlenmiştir. Anatomik parametrelerdeki iyileşme büyük ölçüde ilk 3 ayda tamamlanıp bir platoya ulaşırken, EİDGK'deki artış 3. aydan 6. aya kadar anlamlı bir şekilde devam etmiştir. Anatomik parametrelerde iyileşmeler nispeten hızlı gerçekleşse de fotoreseptör dış segment bütünlüğü, dış nükleer tabaka gibi daha ince mikroyapısal değişikliklerin iyileşmesi ve adaptasyonu GK'deki kademeli artışa katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda, 10-2 GA testi ile yapılan fonksiyonel değerlendirme, KSSKR hastalarının kontrol grubuna kıyasla MD ve PSD değerlerinde genel hassasiyet kaybı, görme alanı depresyonu, görme kayıplarının ve düzensizliklerin arttığını göstermiştir. FDT sonrasında ise MD ve PSD değerlerinde iyileşme gözlenmiştir. Literatürde SSKR hastalarında fonksiyonelliğin 10-2 GA ile değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Micevych ve ark. 'nın sunduğu bir vakada yarı akı FDT sonrası, lazer uygulama bölgesiyle uyumlu olarak 10-2 GA testinde 9 aya kadar kalıcılık gösterebilen fokal hassasiyet azalması tespit edilmiştir (176).

Çalışmamızda, PED'in tedaviye yanıtı, SRS rezorpsiyonuna göre daha yavaş ve sınırlı olmuştur. 6 aylık takip sonucunda, başlangıçta PED'i olan hastaların sayısında anlamlı bir azalma ya da PED yüksekliğinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu, Hwang ve ark.'nın çalışmasıyla tezat oluşturmaktadır. Onların çalışmasında, azaltılmış akı FDT sonrası 1. ayda hastaların %80'inde PED'in tamamen düzeldiği bildirilse de tedaviden 10 ay sonra subfoveal PED nüksleri gözlenmiştir (177). Bu durum, PED varlığının daha dirençli bir patolojiye işaret ettiğini ve göstermektedir.

Dozsuz FDT uygulamasına yönelmemizin temel nedenlerinden biri, FBM tedavisinin kuru tip YBMD'de gösterdiği olumlu etkilerdir (26). FBM, uzun dalga boylu görünür ışık veya yakın kızılötesi radyasyon (600-1000 nm) kullanılan termal olmayan düşük seviyeli ışık terapisidir. Bu tedavinin, fotosensitizer olarak verteporfin yerine endojen retinal kromoforları uyararak mitokondriyal solunumu ve hücresel metabolizmayı arttırdığına inanılmaktadır (178,179). EİDGK'de görülen ilk iyileşmeleri stabilize etmek için tekrarlanan FBM seansları önerilmiştir. FBM, FDT'den daha düşük retina ışınımı kullanır, EMPL ve TTT ise FDT'den daha yüksek retina ışınımı kullanır (26,27). Çalışmamızda sürekli dalgalar halinde uyguladığımız 689 nm yakın kızılötesi lazer, RPE'yi ısıtarak TTT'de olduğu gibi HSP'lerin üretimini ortaya çıkaran fototermal etki üretir. Dozsuz FDT'de TTT'ye göre daha az güç kullanmasına rağmen, ışınlama süresi TTT'ye göre daha uzundur (138,139). FBM ve hiperterminin kombinasyonu olarak düşündüğümüz, dozsuz FDT, fototermal etkilere sahip FBM veya azaltılmış doz TTT olarak sınıflandırılabilir.

FDT'nin YBMD üzerindeki etkisi kesin olmasına rağmen, verteporfinin SSKR'deki etkisi yeterince aydınlatılamamıştır. Verteporfin vasküler endotel hücrelerine spesifik etkinlik gösterir. Bu seçici terapötik etki, verteporfinin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerine özgün bağlanmasıyla açıklanmaktadır. YBMD'de KNV dokusunda, normal koroidal ve retinal damarlara kıyasla LDL reseptör ekspresyonunun belirgin şekilde artması, verteporfinin bu bölgelerde lokalize birikimini kolaylaştırır (28). Fakat her SSKR'de verteporfinin seçici olarak bağlanacağı LDL reseptöründen zengin neovaskülarizasyon bulunmamaktadır. YBMD'de kullanılan aynı yöntemle FDT uygulanması fotosensitizerin gerçekten ne kadar gerekli olduğunu ve hastalığın terapötik mekanizmasında işe yarayıp

yaramadığını sorgulanır hale getirir. Öte yandan, TAP ve VIP çalışmalarında, verteporfin yerine plasebo (suda %5 dekstroz) alan gruplarda da belli oranlarda iyileşmeler görülmüştür (180,181). Literatürde KSSKR tedavisinde dozsuz FDT etkileri sınırlı sayıda çalışmayla incelenmiştir (28–30). Servillo ve ark. 2 aylık takip sürecinde fonksiyonel ve anatomik sonuçlar açısından dozsuz ve yarı doz FDT grupları arasında anlamlı bir fark bulmamıştır (30). Russo ve ark., için yarı doz FDT ve 689 nm lazeri karşılaştırdığı uzun vadeli çalışmasında her iki grupta da tam SRS çözünmesi elde etmiştir (29).

Çalışmamız, verteporfinsiz FDT sonuçlarını multimodal görüntüleme hesaplamaları ve analizleri ile değerlendirerek literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Hem anatomik hem de fonksiyonel sonuçları eş zamanlı ve karşılaştırmalı olarak değerlendirmenin yanı sıra, işlem öncesi ve sonrası 10-2 GA verilerini ele alan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Tedavi sonrası yapılan FFA ve FOF incelemelerinde, tedaviye bağlı herhangi patolojik bulguya rastlanmamıştır. Ayrıca, 10-2 GA testlerinde kayıp tespit edilmemiş ve hiçbir hastada EİDGK'de azalma olmamıştır. Koryokapillaris düzeyinde kalıcı hipoperfüzyona yol açabilecek vasküler tıkanıklık gibi istenmeyen etkiler de gözlenmemiştir. FDT'de azaltılmış doz uygulamasına rağmen koroidal neovaskülarizasyon ve RPE atrofisi gibi komplikasyon riskleri literatürde rapor edilmektedir (10,16,163). Ancak, çalışmamızda tedavi sonrası KNV oluşumu izlenmemiş olup bu durum yöntemin avantajlarından birini oluşturmaktadır. Fotosensitizan ajan kullanılmadığı için tedavi sonrası erken dönemde parlak ışıktan kaçınma zorunluluğu bulunmamaktadır. Yöntemimizin düşük maliyetli olması ve hasta konforunu artırması; verteporfin teminindeki güçlükler ve buna karşın lazer sistemlerinin yaygın erişilebilirliğiyle birlikte değerlendirildiğinde, verteporfinsiz FDT'nin klinik uygulamada belirgin avantajlar sunduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın başlıca sınırlamaları arasında retrospektif tasarım ve nispeten küçük örneklem sayısı yer almaktadır. KSSKR'nin tekrarlayıcı doğası göz önüne alındığında, takip süresinin kısa olması da bir kısıtlama olarak değerlendirilebilir. Bunun yanı sıra, yalancı girişim grubunun bulunmaması, klinik sonuçları etkileyebilecek plasebo etkisinin objektif olarak analiz edilmesini engellemiştir. Yapısal değişiklikler OKT ile izlenmiş olsa da lazer uygulamasının yol açtığı

biyokimyasal veya hücresel düzeydeki değişimler incelenmemiştir. Fonksiyonel değerlendirme açısından, 10-2 GA testi kullanılmasına rağmen, retina duyarlılığını daha detaylı ve hassas ölçen mikroperimetri gibi ileri işlevsel testlerin eksikliği de çalışmanın metodolojik sınırlarından biridir. Bunlara ek olarak, çalışmada tedavinin hastaların günlük yaşam aktiviteleri, görsel konfor ve genel memnuniyet üzerindeki etkisini ölçmek için hasta bildirimli sonuç ölçeklerinin kullanılmaması, tedavi etkinliğinin sosyal boyutlarını ortaya koymada eksiklik yaratmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, KSSKR tedavisinde verteporfinsiz FDT'nin etkinliğini anatomik ve fonksiyonel açıdan değerlendirerek literatüre önemli katkılar sunmaktadır. Fotosensitizer olmaksızın sadece 689 nm lazer uyguladığımız yöntemin, termal etkilere sahip FBM tedavisi veya düşük ışınımlı TTT tedavisi mekanizmasıyla etki gösterdiği hipotezini destekleyen bulgular elde edilmiştir.

Bulgularımız diğer tedavi protokollerinin klinik deneyimleri ile tutarlıdır. Maksimum ve foveal SRS yüksekliği, SRS alanı ve SMK değerlerindeki iyileşmeler 3. ayda platoya ulaşmış, 3. aydan 6. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı ek bir azalma göstermemiştir. Buna karşın, fonksiyonel kazanımda (EİDGK) 3. aydan 6. aya kadar anlamlı derecede iyileşme devam etmiştir. KK'deki azalma, 6. ayda başlangıca göre incelme göstermiş, yalnızca 1. ve 6. aylar arasında anlamlı iyileşme bulunmuştur. Subfoveal toplam koroidal, stromal ve lüminal alanlardaki regresyon KVİ'nin stabil seyretmesine neden olmuştur. Koryokapillaris damar yoğunluğunda artış izlenirken; YKP, DKP ve OKP damar yoğunluklarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. OKTA verileri, yöntemimizin daha büyük koroidal damarlara etki ettiğini ve koryokapillaris perfüzyonunu koruduğunu ortaya koymaktadır.

Tam SRS rezolüsyonu, takip periyodunun sonunda hastaların %44,68'inde elde edilmiştir. Üçüncü aydan altıncı aya geçiş döneminde rezolüsyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmemesi, bu parametrede de plato etkisini göstermiştir. Takip süresi sonunda nüks oranının %8,51 olması yöntemin tek seans ile uzun dönem stabilite sağladığını düşündürmektedir.

Başlangıç EİDGK hem anatomik düzelme hem de fonksiyonel kazanım için prognostik belirteç olarak öne çıkmıştır. Başlangıç EİDGK'si daha iyi olan hastalarda SRS tam rezolüsyon oranı 3. ayda anlamlı ölçüde yüksekken, en belirgin görsel iyileşme, "tavan etkisi" nedeni ile başlangıç görmesi en kötü olan hastalarda gözlenmiştir.

10-2 GA testlerinde kayıp, EİDGK'de azalma, koryokapillaris düzeyinde kalıcı hipoperfüzyon, KNV veya RPE atrofisi gibi istenmeyen yan etkilerin hiçbir hastada görülmemesi yöntemin güvenilirliğini desteklemektedir.

Verteporfinsiz FDT, geleneksel FDT'nin fotosensitizer ilişkili yan etkilerini bertaraf ederken, hasta uyumunu artıran, pratik, güvenli ve yenilikçi bir alternatif sunmaktadır. Hızlı anatomik düzelme, kalıcı fonksiyonel iyileşme ve güvenlik profili ile bu protokolün sonuçları, fotosensitizer bağımlı tedaviler ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Verteporfin teminindeki küresel zorluklar düşünüldüğünde, verteporfinsiz FDT, yeni bir standart oluşturma potansiyeli taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prünte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol (Copenh). 2008 Mar;86(2):126–45.

2. Wakakura M, Song E, Ishikawa S. Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy. Jpn J Ophthalmol. 1997;41(3):180–5.

3. Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. Retina. 1987;7(2):111–31.

4. Spaide RF, Cheung CMG, Matsumoto H, Kishi S, Boon CJ, van Dijk EH, et al. Venous overload choroidopathy: a hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders. Prog Retin Eye Res. 2022;86:100973.

5. Semeraro F, Morescalchi F, Russo A, Gambicorti E, Pilotto A, Parmeggiani F, et al. Central Serous Chorioretinopathy: Pathogenesis and Management. Clin Ophthalmol. 2019 Dec;Volume 13:2341–52.

6. Zhang X, Lim CZF, Chhablani J, Wong YM. Central serous chorioretinopathy: updates in the pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies. Eye Vis. 2023 Jul 11;10(1):33.

7. Kanda P, Gupta A, Gottlieb C, Karanjia R, Coupland SG, Bal MS. Pathophysiology of central serous chorioretinopathy: a literature review with quality assessment. Eye. 2022;36(5):941–62.

8. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: A new working hypothesis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1986 Jul;224(4):321–4.

9. Kaye R, Chandra S, Sheth J, Boon CJ, Sivaprasad S, Lotery A. Central serous chorioretinopathy: an update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities. Prog Retin Eye Res. 2020;79:100865.

10. Feenstra HM, Van Dijk EH, Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Lai TY, Koizumi H, et al. Central serous chorioretinopathy: an evidence-based treatment guideline. Prog Retin Eye Res. 2024;101:101236.

11. Van Rijssen TJ, Van Dijk EH, Scholz P, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Souied EH, et al. Focal and diffuse chronic central serous chorioretinopathy treated with half-dose photodynamic therapy or subthreshold micropulse laser: PLACE Trial Report No. 3. Am J Ophthalmol. 2019;205:1–10.

12. Lim JW, Kang SW, Kim YT, Chung SE, Lee SW. Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. Br J Ophthalmol. 2011;95(4):514–7.

13. Do Yeo Y, Kim JH, Kim YC, Kim KS. Photodynamic therapy and focal laser photocoagulation in chronic central serous chorioretinopathy. J Korean Ophthalmol Soc. 2016;57(1):56–62.

14. Călugăru D, Călugăru M. Re: van Dijk et al: Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: The PLACE trial (Ophthalmology. 2018; 125: 1547-1555). Ophthalmology. 2019;126(1):e10–1.

15. Lu HQ, Wang EQ, Zhang T, Chen YX. Photodynamic therapy and anti-vascular endothelial growth factor for acute central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. Eye. 2016;30(1):15–22.

16. van Rijssen TJ, van Dijk EH, Tsonaka R, Feenstra HM, Dijkman G, Peters PJ, et al. Half-dose photodynamic therapy versus eplerenone in chronic central serous chorioretinopathy (SPECTRA): a randomized controlled trial. Am J Ophthalmol. 2022;233:101–10.

17. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. Am J Ophthalmol. 2010;149(2):307–15.

18. Pichai J, Vanchalerm B, Mansing R. One-year results of half-dose versus one-third-dose photodynamic therapy in chronic or recurrent central serous chorioretinopathy. BMC Ophthalmol. 2021 Dec;21(1):30.

19. Shin JY, Woo SJ, Yu HG, Park KH. Comparison of efficacy and safety between half-fluence and full-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Retina. 2011;31(1):119–26.

20. van Dijk EH, Dijkman G, Theelen T, Hoyng CB, Boon CJ. Short-term findings on optical coherence tomography and microperimetry in chronic central serous chorioretinopathy patients treated with half-dose photodynamic therapy. Retin Cases Brief Rep. 2018;12(4):266–71.

21. Chan W, Lam DSC, Lai TYY, Tam BSM, Liu DTL, Chan CKM. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. Br J Ophthalmol. 2003;87(12):1453–8.

22. Noh SR, Kang MS, Kim K, Kim ES, Yu SY. Comparison of Focal and Conventional Verteporfin Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. Korean J Ophthalmol. 2019;33(6):506.

23. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa DL, Huang SJ, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. Retina. 2012;32:288–98.

24. Piccolino FC, Eandi CM, Ventre L, de la Longrais RCR, Grignolo FM. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Retina. 2003;23(6):752–63.

25. Lai FH, Ng DS, Bakthavatsalam M, Chan VC, Young AL, Luk FO, et al. A multicenter study on the long-term outcomes of half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 2016;170:91–9.

26. Markowitz SN, Devenyi RG, Munk MR, Croissant CL, Tedford SE, Rückert R, et al. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age-related macular degeneration. Retina. 2020;40(8):1471–82.

27. Geneva II. Photobiomodulation for the treatment of retinal diseases: a review. Int J Ophthalmol. 2016;9(1):145.

28. Batu Oto B, Kılıçarslan O, Sert S, Yetik H. Photodynamic treatment without verteporfin in chronic central serous chorioretinopathy. BMC Ophthalmol. 2025 May 23;25(1):310.

29. Russo A, Turano R, Morescalchi F, Gambicorti E, Cancarini A, Duse S, et al. Comparison of half-dose photodynamic therapy and 689 nm laser treatment in eyes with chronic central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Jun;255(6):1141–8.

30. Servillo A, Sacconi R, Zucchiatti I, Grachova E, Querques L, Prascina F, et al. No-Dose Photodynamic Therapy Against Half-Dose Photodynamic Therapy for Treatment of Central Serous Chorioretinopathy. Ophthalmol Ther. 2023 Aug;12(4):2199–208.

31. Miesfeld JB, Brown NL. Eye organogenesis: a hierarchical view of ocular development. Curr Top Dev Biol. 2019;132:351–93.

32. Sadler TW. Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

33. Edward DP, Kaufman LM. Anatomy, development, and physiology of the visual system. Pediatr Clin. 2003;50(1):1–23.

34. Adelmann HB. Experimental studies on the development of the eye. II. The eye-forming potencies of the median portions of the urodelan neural plate (Triton teniatus and Amblystoma punctatum). J Exp Zool. 1929 Oct;54(2):291–317.

35. Heavner W, Pevny L. Eye development and retinogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(12):a008391.

36. Fuhrmann S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. Curr Top Dev Biol. 2010;93:61–84.

37. Arendt D. Evolution of eyes and photoreceptor cell types. Int J Dev Biol. 2003;47(7–8):563–71.

38. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. Ophthalmology. 1984;91(6):603–12.

39. Sigelman J. Surgical anatomy of the retina. Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery. Boston, Toronto: Little Brown and Company, 1984:3- 65.

40. Brar V. Fundamentals and principles of ophthalmology. American Academy of Ophthalmology; 2023.

41. Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25(1):71–82.

42. Rodieck RW, Binmoeller KF, Dineen J. Parasol and midget ganglion cells of the human retina. J Comp Neurol. 1985 Mar;233(1):115–32.

43. Masri RA, Weltzien F, Purushothuman S, Lee SC, Martin PR, Grünert U. Composition of the inner nuclear layer in human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021;62(9):22–22.

44. Bye, Louise, Neil Modi, and Miles Stanford. Anatomy; Ocular physiology; Biochemistry and genetics; Pathology; Microbiology; Immunology; Growth and senescence; Optics; Therapeutics; Lasers and instrument technology; Basic biostatistical and epidemiological terms. OUP Oxford, 2013.

45. Flammer, Josef, Maneli Mozaffarieh, and Hans Bebie. Basic sciences in ophthalmology: physics and chemistry. Springer Berlin Heidelberg, 2013.

46. MF M. "Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium." The retinal pigment epithelium (1998).

47. Lutty, Gerard A., Imran Bhutto, and Donald Scott McLeod. "Anatomy of the ocular vasculatures." Ocular blood flow. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. 3-21.

48. Flynn HW, Bressler S, Brown G, Meredith T, Regillo C, Isernhagen R. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. Am Acad Ophthalmol San Franc USA. 2003;2004:35–67.

49. Anand-Apte B, Hollyfield JG. Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. 2010;

50. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. PACHYCHOROID: an inherited condition? Retina. 2015;35(1):10–6.

51. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010;29(2):144–68.

52. Hollenberg MJ, Burt WL. The fine structure of Bruch's membrane in the human eye. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol. 1969;4(3):296–306.

53. Nkrumah G, Maltsev DS, Manuel PEA, Rasheed MA, Cozzi M, Ivernizzi A, et al. Current choroidal imaging findings in central serous chorioretinopathy. Vision. 2020;4(4):44.

54. Guyer DR, Schachat AP, Green WR. The choroid: structural considerations. Retina. 2006;33–42.

55. Reiner A, Fitzgerald ME, Del Mar N, Li C. Neural control of choroidal blood flow. Prog Retin Eye Res. 2018;64:96–130.

56. Bill A, Sperber G, Ujiie K. Physiology of the choroidal vascular bed. Int Ophthalmol. 1983 Feb;6(2):101–7.

57. Von Graefe A. Ueber centrale recidivierende retinitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1866;12(12):211–5.

58. Horniker E. Su di una forma di retinite centrale di origine vasoneurotica:(retinite centrale capillaro-spastica). 1927.

59. Ae M. Macular diseases: clinical manifestations. Trans-Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1965;69:605–13.

60. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol. 1967;63(3):Suppl-1.

61. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. Ophthalmology. 2008;115(1):169–73.

62. Gäckle HC, Lang GE, Freissler KA, Lang GK. Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges. 1998;95(8):529–33.

63. Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. Ophthalmology. 1996;103(12):2070–80.

64. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prünte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol (Copenh). 2008 Mar;86(2):126–45.

65. Wakakura M, Song E, Ishikawa S. Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy. Jpn J Ophthalmol. 1997;41(3):180–5.

66. Jampol LM, Weinreb R, Yannuzzi L. Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: a rationale for new treatment strategies. Ophthalmology. 2002;109(10):1765–6.

67. Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. Ophthalmologica. 2014;232(2):65–76.

68. Pan CK, Vail D, Bhattacharya J, Cao M, Mruthyunjaya P. The effect of obstructive sleep apnea on absolute risk of central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 2020;218:148–55.

69. How A, Koh AH. Angiographic characteristics of acute central serous chorioretinopathy in an Asian population. Ann-Acad Med Singap. 2006;35(2):77.

70. Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, Chou P, Chung CM, Huang PH, et al. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001–2006: a population-based study. PloS One. 2013;8(6):e66858.

71. Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 1999;128(1):63–8.

72. Eom Y, Oh J, Kim SW, Huh K. Systemic Factors Associated with Central Serous Chorioretinopathy in Koreans. Korean J Ophthalmol. 2012;26(4):260.

73. Brinks J, Van Haalen FM, Van Rijssen TJ, Biermasz NR, Meijer OC, Pereira AM, et al. Central serous chorioretinopathy in active endogenous Cushing's syndrome. Sci Rep. 2021;11(1):2748.

74. Gong, Q., Sun, X. H., Yuan, S. T., & Liu, Q. H. (2017). The relation of the serum aldosterone level and central serous chorioretinopathy-a pilot study. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 21(3).

75. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. Retina. 2016;36(1):9–19.

76. Tewari HK, Gadia R, Kumar D, Venkatesh P, Garg SP. Sympathetic–parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case–control study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(8):3474–8.

77. Michael JC, Pak J, Pulido J, De Venecia G. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. Am J Ophthalmol. 2003;136(1):182–5.

78. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Central serous chorioretinopathy associated with sildenafil. Retina. 2008;28(4):606–9.

79. van Dijk EH, Schellevis RL, Breukink MB, Mohabati D, Dijkman G, Keunen JE, et al. Familial central serous chorioretinopathy. Retina. 2019;39(2):398–407.

80. Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, Bessho H, Honda S, Negi A. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. Ophthalmology. 2014;121(5):1067–72.

81. Chen ZJ, Lu SY, Rong SS, Ho M, Ng DSC, Chen H, et al. Genetic associations of central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2022;106(11):1542–8.

82. Donald J, Gass M. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: I. General concepts and classification. Am J Ophthalmol. 1967;63(3):573–1.

83. Fernández-Vigo JI, Moreno-Morillo FJ, Shi H, Ly-Yang F, Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, et al. Assessment of the anterior scleral thickness in central serous chorioretinopathy patients by optical coherence tomography. Jpn J Ophthalmol. 2021 Nov;65(6):769–76.

84. Teussink MM, Breukink MB, van Grinsven MJ, Hoyng CB, Klevering BJ, Boon CJ, et al. OCT angiography compared to fluorescein and indocyanine green angiography in chronic central serous chorioretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(9):5229–37.

85. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2012;32(9):1829–37.

86. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. Retina. 2013;33(8):1659–72.

87. Negi A. Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. Arch Ophthalmol. 1994;112:830–8.

88. Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. Retina. 1996;16(3):203–13.

89. Zhao M, Célérier I, Bousquet E, Jeanny JC, Jonet L, Savoldelli M, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. J Clin Invest. 2012;122(7):2672–9.

90. Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF, et al. Cadherin 5 is Regulated by Corticosteroids and Associated with Central Serous Chorioretinopathy. Hum Mutat. 2014 Jul;35(7):859–67.

91. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. Eye. 2010;24(12):1743–56.

92. Chhablani J, Cohen FB, Aymard P, Beydoun T, Bousquet E, Daruich-Matet A, et al. Multimodal imaging-based central serous chorioretinopathy classification. Ophthalmol Retina. 2020;4(11):1043–6.

93. Hu J, Qu J, Piao Z, Yao Y, Sun G, Li M, et al. Optical coherence tomography angiography compared with indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. Sci Rep. 2019;9(1):6149.

94. Piccolino FC, de La Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Manea M. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 2005;139(1):87–99.

95. Matsumoto H, Kishi S, Otani T, Sato T. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 2008;145(1):162–8.

96. Chhablani J, Mandadi SK. Commentary: Double-layer sign" on spectral domain optical coherence tomography in pachychoroid spectrum disease. Indian J Ophthalmol. 2019;67(1):171.

97. Agrawal R, Chhablani J, Tan KA, Shah S, Sarvaiya C, Banker A. Choroidal vascularity index in central serous chorioretinopathy. Retina. 2016;36(9):1646–51.

98. 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(10):2096–102.

99. Bujarborua D, Nagpal PN, Deka M. Smokestack leak in central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Mar;248(3):339–51.

100. Shahin MM. Angiographic characteristics of central serous chorioretinopathy in an Egyptian population. Int J Ophthalmol. 2013;6(3):342.

101. Prünte C. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. Int Ophthalmol. 1995;19(2):77–82.

102. Costanzo E, Cohen SY, Miere A, Querques G, Capuano V, Semoun O, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Central Serous Chorioretinopathy. J Ophthalmol. 2015;2015:1–10.

103. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. Prog Retin Eye Res. 2015;48:82–118.

104. Manayath GJ, Ranjan R, Karandikar SS, Shah VS, Saravanan VR, Narendran V. Central serous chorioretinopathy: Current update on management. Oman J Ophthalmol. 2018;11(3):200–6.

105. Kim SK, Kim SW, Oh J, Huh K. Near-infrared and short-wavelength autofluorescence in resolved central serous chorioretinopathy: association with outer retinal layer abnormalities. Am J Ophthalmol. 2013;156(1):157–64.

106. Iacono P, Battaglia PM, Papayannis A, La Spina C, Varano M, Bandello F. Acute central serous chorioretinopathy: a correlation study between fundus autofluorescence and spectral-domain OCT. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015 Nov;253(11):1889–97.

107. Framme C, Walter A, Gabler B, Roider J, Sachs HG, Gabel V. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol Scand. 2005 Apr;83(2):161–7.

108. van Rijssen TJ, Mohabati D, Dijkman G, Theelen T, de Jong EK, van Dijk EH, et al. Correlation between redefined optical coherence tomography parameters and best-corrected visual acuity in non-resolving central serous chorioretinopathy treated with half-dose photodynamic therapy. PLoS One. 2018;13(8):e0202549.

109. Loo RH, Scott IU, Flynn Jr HW, Gass JDM, Murray TG, Lewis ML, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. Retina. 2002;22(1):19–24.

110. Chatziralli I, Vlachodimitropoulou A, Daoula C, Vrettou C, Galani E, Theodossiadis G, et al. Eplerenone in the treatment of central serous chorioretinopathy: a review of the literature. Int J Retina Vitr. 2018 Dec;4(1):33.

111. Schwartz, R., Habot-Wilner, Z., Martinez, M. R., Nutman, A., Goldenberg, D., Cohen, S., ... & Goldstein, M. (2017). Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy–A randomized controlled prospective study. Acta ophthalmologica, 95(7), e610-e618.

112. Wolfensberger TJ, Dmitriev AV, Govardovskii VI. Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase decreases subretinal pH and volume. Doc Ophthalmol. 1999 Jan;97(3–4):261–71.

113. Pikkel J, Beiran I, Ophir A, Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. Ophthalmology. 2002;109(9):1723–5.

114. Guengerich FP. CYTOCHROME P-450 3A4: Regulation and Role in Drug Metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999 Apr;39(1):1–17.

115. Shulman S, Goldenberg D, Schwartz R, Habot-Wilner Z, Barak A, Ehrlich N, et al. Oral Rifampin treatment for longstanding chronic central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016 Jan;254(1):15–22.

116. Venkatesh R, Agarwal M, Kantha M. Efficacy of oral rifampicin in chronic central serous chorioretinopathy. Ther Adv Ophthalmol. 2018 Jan;10:2515841418807130.

117. Moisseiev E, Holmes AJ, Moshiri A, Morse LS. Finasteride is effective for the treatment of central serous chorioretinopathy. Eye. 2016;30(6):850–6.

118. Forooghian F, Meleth AD, Cukras C, Chew EY, Wong WT, Meyerle CB. Finasteride for chronic central serous chorioretinopathy. Retina. 2011;31(4):766–71.

119. Caccavale A. Low-dose aspirin as treatment for central serous chorioretinopathy. Clin Ophthalmol. 2010 Aug;899.

120. Chen LC, Ma JW, Shieh PC, Horng CT. Oral treatment of central serous chorioretinopathy patients using propranolol tablets. Pharmaceuticals. 2020;13(11):336.

121. Browning DJ. Nadolol in the treatment of central serous retinopathy. Am J Ophthalmol. 1993;116(6):770–1.

122. Togni. Pilot study of oral administration of a curcumin-phospholipid formulation for treatment of central serous chorioretinopathy. Clin Ophthalmol. 2012 May;801.

123. Ratanasukon M, Bhurayanontachai P, Jirarattanasopa P. High-dose antioxidants for central serous chorioretinopathy; The randomized placebo-controlled study. BMC Ophthalmol. 2012 Dec;12(1):20.

124. Gramajo AL, Marquez GE, Torres VE, Juarez CP, Rosenstein RE, Luna JD. Therapeutic benefit of melatonin in refractory central serous chorioretinopathy. Eye. 2015;29(8):1036–45.

125. Alkin Z, Osmanbasoglu OA, Ozkaya A, Karatas G, Yazici AT. Topical nepafenac in treatment of acute central serous chorioretinopathy. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2013;2(4):96.

126. Liew G, Ho IV, Ong S, Gopinath B, Mitchell P. Efficacy of topical carbonic anhydrase inhibitors in reducing duration of chronic central serous chorioretinopathy. Transl Vis Sci Technol. 2020;9(13):6–6.

127. Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2005;139(4):761–2.

128. Park SU, Lee SJ, Kim M. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor versus observation in acute central serous chorioretinopathy: one-year results. Korean J Ophthalmol. 2014;28(4):306–13.

129. 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 Feb;35(2):91–8.

130. Gupta P, Gupta V, Dogra MR, Singh R, Gupta A. Morphological changes in the retinal pigment epithelium on spectral-domain OCT in the unaffected eyes with idiopathic central serous chorioretinopathy. Int Ophthalmol. 2010 Apr;30(2):175–81.

131. Verma L, Sinha R, Venkatesh P, Tewari H. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: A pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. BMC Ophthalmol. 2004 Oct 29;4(1):15.

132. Borselli M, Rossi C, Chisari D, Carnovale Scalzo G, Lucisano A, Randazzo G, et al. Current and emerging treatment options for central serous chorioretinopathy. Expert Rev Ophthalmol. 2024 Jul 3;19(4):247–60.

133. 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(11):829–34.

134. Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 1983;95(4):457–66.

135. Watzke RC, Burton TC, Leaverton PE. Ruby laser photocoagulation therapy of central serous retinopathy. I. A controlled clinical study. II. Factors affecting prognosis. Trans-Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1974;78(2):OP205–11.

136. Sun Z, Huang Y, Nie C, Wang Z, Pei J, Lin B, et al. Efficacy and safety of subthreshold micropulse laser compared with threshold conventional laser in central serous chorioretinopathy. Eye. 2020;34(9):1592–9.

137. Oosterhuis JA, Journée-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. Arch Ophthalmol. 1995;113(3):315–21.

138. Hussain N, Khanna R, Hussain A, Das T. Transpupillary thermotherapy for chronic central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Aug;244(8):1045–51.

139. Mathur V, Parihar JKS, Maggon R, Mishra SK. Role of transpupillary thermotherapy in central serous chorio-retinopathy. Med J Armed Forces India. 2009;65(4):323–7.

140. Shukla D, Kolluru C, Vignesh TP, Karthikprakash S, Kim R. Transpupillary thermotherapy for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy. Eye. 2008;22(1):100–6.

141. Manayath GJ, Karandikar SS, Narendran S, Kumarswamy KA, Saravanan V, Morris RJ, et al. Low Fluence Photodynamic Therapy Versus Graded Subthreshold Transpupillary Thermotherapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Results From a Prospective Study. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2017 Apr;48(4):334–8.

142. Benner JD, Ahuja RM, Butler JW. Macular infarction after transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2002;134(5):765–8.

143. K Luttrull J, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. Curr Diabetes Rev. 2012;8(4):274–84.

144. Yadav NK, Jayadev C, Rajendran A, Nagpal M. Recent developments in retinal lasers and delivery systems. Indian J Ophthalmol. 2014;62(1):50–4.

145. Sramek C, Mackanos M, Spitler R, Leung LS, Nomoto H, Contag CH, et al. Non-damaging retinal phototherapy: dynamic range of heat shock protein expression. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(3):1780–7.

146. Yadav NK, Jayadev C, Mohan A, Vijayan P, Battu R, Dabir S, et al. Subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy: safety profile and treatment outcome. Eye. 2015;29(2):258–65.

147. 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 May;247(5):597–607.

148. 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(12):2229–34.

149. 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 May;247(5):597–607.

150. Newman DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. Eye. 2016;30(2):202–10.

151. Moreno-Morillo FJ, Fernández-Vigo JI, Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, López-Guajardo L, Donate-López J. Update on the management of chronic central serous chorioretinopathy. Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed. 2021;96(5):251–64.

152. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. Am J Ophthalmol. 2010;149(2):307–15.

153. de Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, Bakker B, Mohr JK, Fauser S, et al. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2015;122(3):562–70.

154. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Uchino E, Terasaki H, et al. Choroidal structure in normal eyes and after photodynamic therapy determined by binarization of optical coherence tomographic images. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(6):3893–9.

155. Van Rijssen TJ, Van Dijk EH, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JE, Schlingemann RO, et al. Central serous chorioretinopathy: towards an evidence-based treatment guideline. Prog Retin Eye Res. 2019;73:100770.

156. Ho M, Lai FHP, Ng DSC, Iu LPL, Chen LJ, Mak ACY, et al. Analysis of choriocapillaris perfusion and choroidal layer changes in patients with chronic central serous chorioretinopathy randomised to micropulse laser or photodynamic therapy. Br J Ophthalmol. 2021;105(4):555–60.

157. Kaye RA, Peto T, Hogg R, Griffiths H, Sivaprasad S, Lotery AJ, et al. Choroidal vascularity in chronic central serous chorioretinopathy and its association with risk single-nucleotide polymorphisms. Retina. 2024;44(5):837–43.

158. Van Rijssen TJ, Hahn LC, Van Dijk EH, Tsonaka R, Scholz P, Breukink MB, et al. Response of choroidal abnormalities to photodynamic therapy versus micropulse laser in chronic central serous chorioretinopathy: place trial report no. 4. Retina. 2021;41(10):2122–31.

159. Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armadá F, Silva R, Montero JA, Arevalo JF, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol (Copenh). 2010 May;88(3):371–6.

160. Lim JI, Glassman AR, Aiello LP, Chakravarthy U, Flaxel CJ, Spaide RF, et al. Collaborative retrospective macula society study of photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Ophthalmology. 2014;121(5):1073–8.

161. Neves F, Costa J, Fonseca S, Silva L, Agrelos L. Half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: efficacy and safety outcomes in real world. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016;14:173–7.

162. Chung CY, Chan YY, Li KK. Angiographic and tomographic prognostic factors of chronic central serous chorioretinopathy treated with half-dose photodynamic therapy. Ophthalmologica. 2018;240(1):37–44.

163. Fujita K, Imamura Y, Shinoda K, Matsumoto CS, Mizutani Y, Hashizume K, et al. One-year outcomes with half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Ophthalmology. 2015;122(3):555–61.

164. Haga F, Maruko R, Sato C, Kataoka K, Ito Y, Terasaki H. Long-term prognostic factors of chronic central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy: a 3-year follow-up study. PloS One. 2017;12(7):e0181479.

165. Uetani R, Ito Y, Oiwa K, Ishikawa K, Terasaki H. Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Eye. 2012;26(5):640–9.

166. Hua, L., Lin, B., Hong, J., Min, H. B., Han, W. L., Zhou, T. Y., & Zhang, Z. Q. (2018). Clinical research on one-third dose verteporfin photodynamic therapy in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 22(2).

167. Farvardin M, Eghtedari D, Shahmohammadi M, Johari M. Comparative efficacy of half-dose and one-third-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a retrospective study. Int J Retina Vitr. 2025 Mar 18;11(1):32.

168. Demirel S, Özcan G, Yanık Ö, Batıoğlu F, Özmert E. Vascular and structural alterations of the choroid evaluated by optical coherence tomography angiography and optical coherence tomography after half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 May;257(5):905–12.

169. Karasu B, Akbas YB, Aykut A, Celebi ARC. Comparison of retinochoroidal vascular and structural changes after half-dose photodynamic therapy versus half-fluence photodynamic therapy based on optical coherence tomography angiography in eyes with chronic central serous chorioretinopathy. Ophthalmologica. 2022;245(4):323–34.

170. Izumi T, Koizumi H, Maruko I, Takahashi Y, Sonoda S, Sakamoto T, et al. Structural analyses of choroid after half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. Br J Ophthalmol. 2017;101(4):433–7.

171. Demircan A, Yesilkaya C, Alkin Z. Early choriocapillaris changes after half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy evaluated by optical coherence tomography angiography: Preliminary results. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018;21:375–8.

172. Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO, Laqua H, Michels S, Schmidt-Erfurth U. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002 Sep;240(9):748–57.

173. Nassisi M, Lavia C, Alovisi C, Musso L, Eandi CM. Short-term choriocapillaris changes in patients with central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy. Int J Mol Sci. 2017;18(11):2468.

174. Cennamo G, Montorio D, Comune C, Clemente L, Iovino C, Carandente R, et al. Study of vessel density by optical coherence tomography angiography in patients with central serous chorioretinopathy after low-fluence photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020;30:101742.

175. Xu F, Zhou L, Lai K, Gong Y, Li L, Lian P, et al. Quantitative Evaluation of Retinal Vessel Density in Central Serous Chorioretinopathy after Half-dose Photodynamic Therapy. Curr Eye Res. 2021 Jun 3;46(6):855–64.

176. Micevych PS, Stewart JM. Persistent visual field deficit after half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Retin Cases Brief Rep. 2022;10–1097.

177. Hwang S, Kang SW, Kim SJ, Jang JW, Kim KT. Photodynamic therapy for symptomatic subfoveal retinal pigment epithelial detachment in central serous chorioretinopathy: outcomes and prognostic factors. Retina. 2019;39(6):1117–24.

178. Lovschall H, Bindslev DA. Low level laser effect on mitochondrial rhodamine, 123 uptake in human oral fibroblasts in vitro. Lasers Life Sci. 1998;8:101–16.

179. Hamblin MR, Demidova TN. Mechanisms of low level light therapy. Mech Low-Light Ther. 2006;6140:614001.

180. Group V in PTS. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial–VIP report no. 1. Ophthalmology. 2001;108(5):841–52.

181. Group T of ARMD with PT (TAP) S. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report 1. Arch Ophthalmol. 1999;117(10):1329–45.