

Santral Seröz Koryoretinopatide Yarım Doz Tek Uygulamalı Fotodinamik Tedavinin Sonuçları

Results of Half-Dose Single Treatment Photodynamic Therapy in the Central Serous Chorioretinopathy

Nurullah KOÇAK³, Özlem EKŞİ YÜCEL², Yüksel SÜLLÜ¹

ÖZ

Amaç: Verteporfin kullanılarak yapılan tek uygulamalı yarım doz fotodinamik tedavinin (FDT) kronik santral seröz koryoretinopati-deki (SSKR) etkinliğini araştırmak.

Materyal ve metod: Çalışmada kronik SSKR'si olan 34 hastanın 37 gözü prospektif olarak incelendi. Hastalara 3mg/m² verteporfin verilerek FFA ve/veya ICG de tespit edilen bölgelere, aktif lezyonun total çapından 1000 mikron daha büyük spot çapı kullanılarak FDT uygulandı. Fotodinamik tedavi öncesi ve sonrası 1.hafta, 1. ay ve 6.ayda tam oftalmoskopik muayene ve optik koherens tomografi ile santral foveal kalınlık (SFK) ölçümleri yapıldı. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK) ve SFK'taki değişim etkinlik kriteri olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 25'i erkek 9'u bayan 34 hastanın 37 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 48.5±8.4 olarak tespit edildi. Ortalama takip süresi 6.4±1.5 aydı. Fotodinamik tedavi sonrası hastaların %51'inde snellen eşeli ile 2 sıra ve/veya daha fazla görme artışı gözlemlendi. Hastaların %27'sinde DEGK aynı düzeyde sebat ederken %10'unda 1 sıra ve/veya daha fazla kayıp tespit edildi. Fotodinamik tedavi öncesi SFK 372.4±107.5 μ iken tedavi sonrası ortalama santral makular kalınlık 220.97±76.4 μ idi (p<0.01). Fotodinamik tedavi öncesinde 37 gözün 36 tanesinde subretinal sıvı mevcut iken tedavi sonrası 1. ayda sadece 10 gözde subretinal sıvı mevcuttu.

Tartışma: Kronik SSKRde yarım doz verteporfin ile FDTnin tek uygulaması 6 ay boyunca anatomik ve fonksiyonel olarak iyi sonuçlar sağlamış ve ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Santral seröz koryoretinopati, fotodinamik tedavi, verteporfin

ABSTRACT

Aim of the Study: Analyzing the effectiveness of half-dose single treatment Photodynamic Therapy (PDT) which was implemented by using verteporfin in chronic central serous chorioretinopathy (CSCR) is the aim of this study.

Material and Method: In this study, 34 patients' who have chronic CSCR 37 eyes were examined prospectively. Patients were given 3mg/m² verteporfin and PDT was implemented to the areas where were identified in FFA and/or ICG by using the spot which is 1000 micron bigger than the active lesion's total diameter. Before and after the photodynamic therapy, in 1 week, 1 month and 6 month Central foveal thickness were measured by using full ophthalmoscopy and optical coherence tomography. The variation in Best Corrected Visual Acuity and Central Foveal Thickness is accepted as the criteria for effectiveness.

Findings: This study focuses on 37 eyes of 34 patients who are 25 male and 9 female. The average age of patients is 48.5±8.4. The average follow-up time is 6.4±1.5 months. As a result of the Photodynamic therapy, it is observed that 51 %of patients had 2 rows or more visual recovery according to the Snellen visual acuity chart. While Best corrected visual acuity level were same for 27% of patients', 1 or more rows decrease were identified for 10% of patients. Before the photodynamic therapy, while the Central foveal thickness was

1- Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Samsun - TÜRKİYE

2- Yrd. Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Samsun - TÜRKİYE

3- Uz. Dr., Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları,
Samsun - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 04.05.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 27.05.2016

Ret-Vit 2017;26:52-57

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Phone: +90 538 317 7185

E-mail: dr.nuric@hotmail.com

372.4±107.5 µ, after the photodynamic therapy the average central macular thickness was 220.97±76.4 µ (p<0.01). Before the Photodynamic Therapy, while 36 of 37 eyes had subretinal fluid, after the therapy only 10 eyes had subretinal fluid in 1 month.

Discussion: In chronic central serous chorioretinopathy, the implementation of half dose verteporfin and PDT has provided good results in the anatomical and functional for 6 months and no significant side effects have been observed.

Key Words: Central serous chorioretinopathy, photodynamic therapy, verteporfin

GİRİŞ

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), retina pigment epitelinden (RPE) subretinal alana sıvı sızıntısı nedeniyle ortaya çıkan çoğunlukla makula bölgesini tutan seröz nörosensöryel dekolman olarak tanımlanabilir.¹ Geçmişte santral retinit, vazospastik santral retinit, anjioplastik retinopati gibi farklı isimlendirmeler yapılmış olsa da günümüzde Gass'ın 1967 yılında önerdiği santral seröz koryoretinopati tercih edilmektedir.^{2,3} Temel patolojik mekanizmanın koroidal vasküler değişikliklere sekonder dış kan retina bariyerindeki fokal yada diffüz fonksiyon kaybı olduğuna inanılmaktadır.⁴ Genellikle 20-50 yaş arası genç erkeklerde görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda hastalık kendini sınırlayıcı karakterdedir ve görsel prognoz iyidir. Akut evredeki vakaların çoğunda subretinal sıvı 3-4 ay içerisinde kendiliğinden rezorbe olur.⁵ Bunun yanında kronik olarak tanımlanan %5'lik hasta grubunda nörosensöryel dekolman devam etmekte, RPE atrofisi, kistoid dejenerasyon ve koroid neovaskülarizasyonuna bağlı ciddi görme kayıpları gelişmektedir.^{6,7}

Son zamanlarda, kronik olgularda verteporfin kullanılarak uygulanan fotodinamik tedavinin (FDT) görme keskinliği ve subretinal sıvının azalması üzerine olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir.^{8,9} Konvansiyonel FDT'ye bağlı RPE atrofisi, koroidal iskemi ve sekonder koroidal neovasküler membran (KNVM) gibi komplikasyonların izlenmesi nedeniyle son çalışmalarda verteporfinin dozunun azaltılması ve uygulama süresinin kısaltılması üzerine yoğunlaşmış, minimize edilmiş yan etkiler ile birlikte iyi tedavi sonuçları elde edilmiştir.¹⁰⁻¹³ Çalışmamızda kronik SSKR olgularına yarım doz verteporfin kullanılarak uygulanan fotodinamik tedavinin sonuçları ve etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Göz Hastalıkları kliniğinde prospektif olarak düzenlendi. Fotodinamik tedavi uygulanma kriterleri; En az altı aydır semptomatik kronik SSKR'si olma, daha önce topikal veya sistemik karbonik anhidraz inhibitörü tedavisi almasına rağmen iyileşme görülmemesi, optik koherens tomografide (OKT) subfoveal sıvının gösterilmesi ve SSKR nedeni ile daha önce lazer fotokoagülasyon, intravitreal enjeksiyon ve FDT gibi girişimsel bir işlemin yapılmamış olması olarak belirlendi. Koroidal neovaskülarizasyonu olan, başka bir hastalığa bağlı makü-

lopatisi olan ve ilaç alerjisi olan hastalar ile gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Subgrup analizinde semptomların süresi, pigment epitel dekolmanının (PED) varlığı, fotoreseptör iç segment dış segment bileşkesi (IS/OS bandı), nüks sayısı ve diğer gözün durumu incelendi.

Tüm hastalara tedavi öncesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (DEGK) (logMAR), Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümü, biyomikroskop ile ön segment muayenesi ve %1'lik siklopentolat ile pupil dilatasyonu sonrası fundus muayenesi yapıldı. Subretinal sıvının kaynaklandığı aktif bölgeyi tespit amacıyla ilacı temin edebilen 4 hastaya indosiyenin yeşil anjiografi (İSYA), geri kalan hastalara fundus flörosein anjiografi (FFA) yapıldı. Fovea kalınlığı (FK) ve subretinal sıvı mevcudiyeti Cirrus OKT (Cirrus high-definition OCT; Carl Zeiss, Dublin, California, USA) kullanılarak tetkik edildi.

Tüm olgulara yapılacak işlem ile ilgili bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı. Fotodinamik tedavi yarım doz verteporfin kullanılarak uygulandı. 3mg/m² verteporfin (Visudyne; Novartis Ophthalmic AG, Hettlinger, Switzerland) %5 dekstroz içerisinde 10 dakikalık süreçte intravenöz olarak verildi. İnfüzyon bitiminden 5 dakika sonra 50 J/cm² şiddetindeki lazer FFA ve İSYA'de belirlenen aktif lezyonun total çapından 1000 mikron daha büyük spot çapı olacak şekilde 83 sn süreyle uygulandı. Tedavi sonrası tüm olgulara koruyucu gözlük verildi ve 5 gün boyunca kuvvetli ışıktan korunmaları önerildi. Fotodinamik tedavi sonrası hastaların 1. ay ve 6. ayda snellen eşeli ile DEGK, OKT ile elde edilen FK değerleri ve subretinal sıvı mevcudiyeti kayıt edildi. Tedavi öncesi ve sonrası 6. ay tüm parametreler açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımı için Shapiro Wilk testi, başlangıç görme düzeyi ve FK ile 6. aydaki sonuçları karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Kronik SSKR'si olan 34 hastanın 37 gözüne FDT uygulandı. Olguların 25'i (%73.5) erkek 9'u (%26.5) kadındı. 3 hastada bilateral, 31 hastada unilateral tutulum mevcuttu. Ortalama yaş 48.5±8.4 (31-70) ay, ortalama takip süresi 6.4±1.5 (6-8) ay olarak tespit edildi. Semptomların ortalama süresi 11.8±6.5(6-30 ay) aydı. 10 gözde (%27) birden fazla atak hikayesi mevcut olup ortalama atak sayısı

1.4±0.7 idi. 9 hastada subretinal sıvıya PED eşlik etmekteydi. 12 hastada fovea bölgesini içine alan retina pigment epitel defekti saptandı. 12 aydan fazla süredir semptomatik olan 6 gözün IS/OS bandında atrofi olduğu görüldü. Hiçbir olguda koroidal neovasküler membran izlenmedi. Unilateral tutulum görülen hastaların diğer gözleri incelendiğinde 3 hastada PED ve buna eşlik eden RPE defektleri mevcuttu.

Tedavi öncesi DEGK (logMAR) 0.31±0.04 iken tedavi sonrası 6. aydaki DEGK 0.16±0.02 olarak tespit edildi. Altıncı ayda DEGK'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Olgular tek tek incelendiğinde; hastaların %51'inde 2 sıra ve daha fazla, %12'sinde 1 sıra artış görüldü. Hastaların %27'sinde görme keskinliği aynı düzeyde sebat ederken %10'unda 1 sıra ve daha fazla kayıp tespit edildi.

Fotodinamik tedavi öncesi ortalama SFK 372.4±107.5 μ iken tedavi sonrası 6. ayda ortalama SFK 220.97±76.4 μ m olarak tespit edildi. Altıncı ayda SFK'daki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01) (Tablo 1).

Tedavi sonrası 37 gözün 27'sinde subretinal sıvının 1 ay sonunda tamamen kaybolduğu izlendi ve bu hastalardan hiçbirisinde 6 aylık takip sürecinde nüks izlenmedi. 10 gözde ise subretinal sıvı miktarında azalma olduğu gözlemlendi fakat 6 ayın sonunda subretinal sıvı devam etmekteydi (Resim1,2). Hiçbir olguda sıvıda artış görülmedi. Subretinal sıvı devam eden olgulara herhangi bir medikal

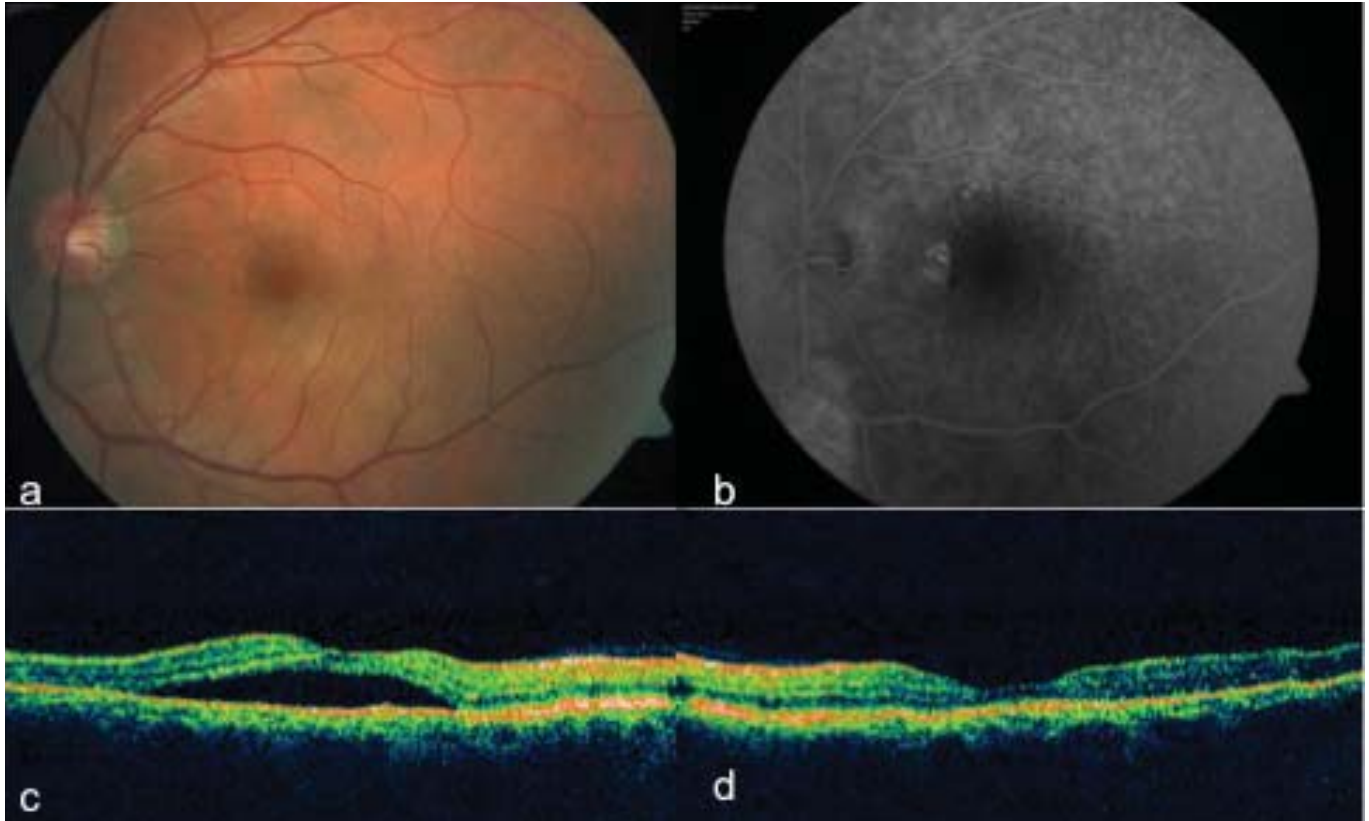
Tablo 1: FDT öncesi ve sonrası görme keskinliği ve SFK'daki değişimler. FDT: Fotodinamik tedavi, OKT: Optik koherens tomografi

	FDT öncesi	FDT sonrası	p değeri
Görme keskinliği (logMAR)	0.31±0.04	0.16±0.02	p<0.001
OKT'de makula kalınlığı (μ)	372.4±107.5	220.97±76.4	p<0.01

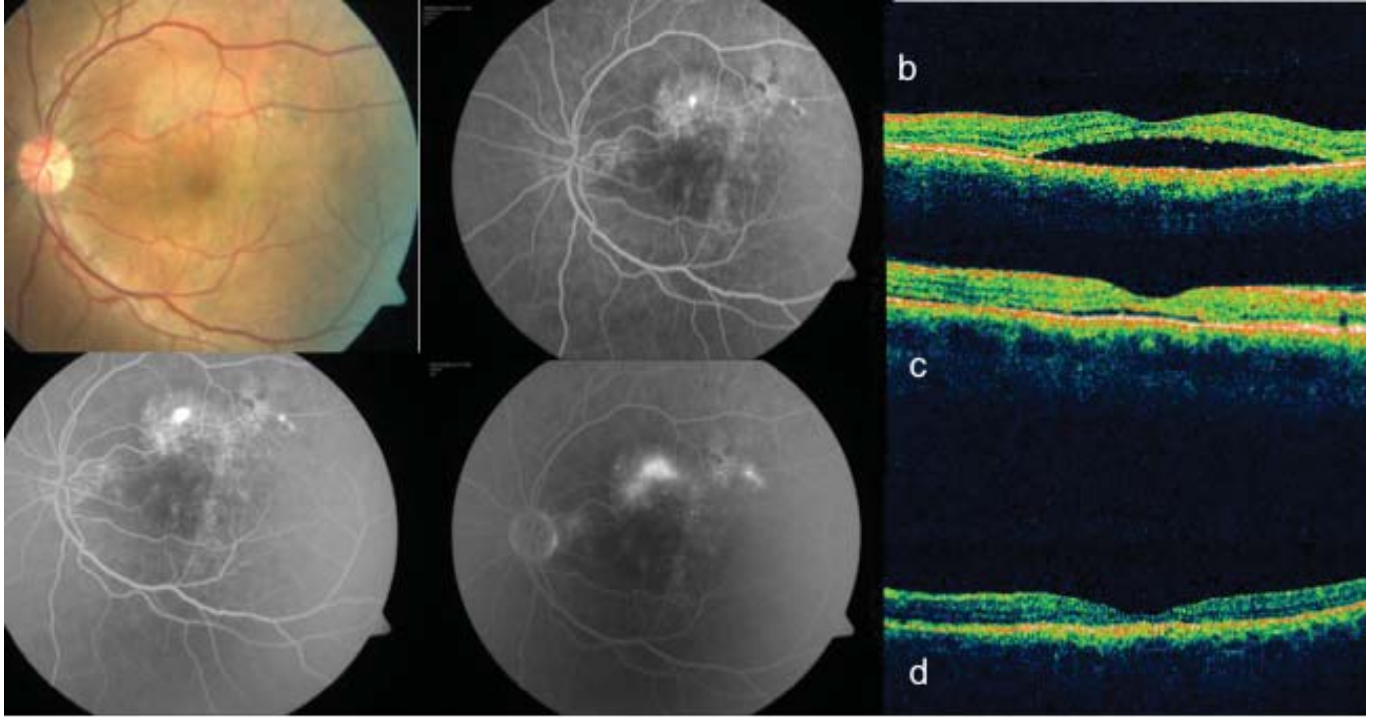
tedavi veya ek doz FDT uygulanmadı. Olguların hiçbirinde uygulamaya bağlı oküler veya sistemik komplikasyon izlenmedi.

TARTIŞMA

Akut SSKR'li hastaların çoğunluğu herhangi bir müdahale gerekmeksizin kendiğilinden düzelirler ve görsel prognoz genellikle iyidir.⁵ SSKR ile ilişkilendirilmiş çok sayıda risk faktörü bulunsa da bu faktörlerin kontrolünün SSKR'ye etkisini gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Spontan regresyon oranlarının hayli yüksek olması nedeniyle akut atakta genel kanı varsa kullanılmakta olan kortikosteroidlerin azaltılması, stresten uzak durulması ve psiko-sosyal terapilerin uygulanması yönündedir. Semptomların kalıcı olduğu ve subretinal sıvının devam ettiği kronik ve rekürren SSKR'de, seröz dekolmanın 3-4 aydan uzun sürdüğü ilk atakta ve diğer gözde SSKR'ye bağlı kalıcı görme



Resim 1a. Renkli fundus fotoğrafı, 1b. FFAda sızdıran bölge izlenmekte, 1c. FDT öncesi makula OKT'de subretinal sıvı varlığı, SFK 368 μ , 1d. PDT sonrası 1. ayda makula OCT, SFK 135 μ m.



Resim 2a. Renkli fundus fotoğrafı, erken ve geç dönem FFA'da sızdıran bölge izlenmekte, 2b. FDT öncesi makula OKT'sinde subretinal sıvı varlığı, SFK 393 μ 2c. FDT sonrası 1. haftada makula OKT'sinde subretinal sıvının gerilemesi, SFK 282 μ 2d. FDT sonrası 1. ayda makula OKT'sinde subretinal sıvı kaybolmuş, atrofik değişiklikler izlenmekte ve SFK 130 μ

kaybı gelişen hasta grubunda ek tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.¹³⁻¹⁵ Günümüzde argon lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, mikropulse diod lazer, intravitreal anti-VEGF, karbonik anhidraz inhibitörleri, adrenokortikoid reseptör inhibitörleri ve glukokortikoid antagonistleri gibi farklı tedavi metotları uygulanmaktadır. Çalışmamızda en az altı aydır subretinal sıvısı ve görsel şikayetleri olan hastalara tek doz fotodinamik tedavi uygulandı.

Son yıllarda verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin, kronik ve rekürren SSKR hastalarında hem subretinal sıvının iyileşmesine hem de görme keskinliğinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.^{8,9} FDT'nin koroidal geçirgenliği azalttığı ve RPE düzeyinde kan retina bariyerini güçlendirdiği düşünülmektedir.¹⁶ FDT primer etkisini bazal membranından ayrılmış hasarlı koryokapillaris endoteli üzerine göstermektedir. Endotelial sitoplazma lipidlerinin oksijenle direkt etkileşimi subretinal sıvının kaynağı olan bölgede vasküler oklüzyon ile sonuçlanır.¹⁷ Yanuzzi ve ark. standart doz FDT uyguladıkları 20 olguluk seride gözlerin 12'inde subretinal sıvının kaybolduğunu 8'inde ise kısmen azalma olduğunu bildirmişlerdir.⁸ Yine Cardillo Piccolino ve ark., ve Taban ve ark. standart doz FDT sonrası subretinal sıvıda belirgin azalma ve görme keskinliğinde artış bildirmişlerdir.⁹⁻¹⁸ Konvansiyonel FDT ile sonuçlar yüz güldürücü olsa da FDT'nin neden olduğu koroidal hipoperfüzyon RPE atrofisi ve sekonder KNVM gibi komplikasyonlara neden olmuştur. Sitotoksik ve vasküler hasarın kullanılan verteporfin dozu ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{17,19} Cardillo Piccolino ve ark. koryokapilla-

ris oklüzyonuna sekonder gelişen hipoksi sonrası gözlerin %31'inde RPE değişiklikleri olduğunu, Chan ve ark. altı olguluk serilerinde 3 ay sonunda 1 olguda KNVM geliştiğini bildirmişlerdir.^{9,10} Lee ve ark. standart FDT sonrası 3 hastada koroidal iskemi nedeniyle görme kaybı geliştiğini rapor etmişlerdir.²⁰

Komplikasyonların bildirilmesi FDT uygulamasında dozun ve sürenin tekrar gözden geçirilmesine neden olmuştur. Farklı çalışmalarda FDT parametreleri verteporfin dozunda ve/veya lazer uygulama süresinde azaltılacak şekilde modifiye edilmiştir. Lai ve ark.¹² 18 kronik SSKR olgusuna yarım doz FDT uygulamışlar tüm hastalarda seröz retinal dekolmanın rezorbe olduğunu göstermişlerdir. Chan ve ark., SSKR'si olan 63 hastada yarım doz FDT tedavisi ile plaseboyu karşılaştırmışlar, bir yılın sonunda FDT grubunda 39 hastanın sadece 2'sinde, plasebo grubunda 21 hastanın 11'inde subretinal sıvının bulunduğunu göstermişlerdir.¹³ Reibaldi ve ark.,¹⁵ 42 hastayı dahil ettikleri çalışmada standart 50 J/cm² FDT ile 25 J/cm² FDT lazer dozlarını karşılaştırmışlar her iki grupta görme düzeyleri ve makula kalınlığı açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. Zhao ve ark.,²¹ akut SSKR olgularına uygulanacak en düşük, etkin ve güvenli verteporfin dozunu, standard dozun %30'u olarak bildirmiştir. Uetani ve ark.,²² 16 gözü dahil ettikleri çalışmada birinci gruptaki 10 göze yarım doz FDT, ikinci grupta yer alan 6 göze standart dozun üçte biri dozunda FDT uygulamışlardır. Birinci grupta yer alan tüm olgularda subretinal sıvı tamamen rezorbe olurken ikinci grupta sadece 6 gözün 2'sinde tam rezorbsiyon izlenmiştir.

Birinci gruptaki tüm olgularda anlamlı bir koroid incelmeleri izlenirken ikinci grupta sadece subretinal sıvının rezorbe olduğu iki hastada anlamlı incelmeye görülmüştür. Shiode ve ark.²³ yarım doz verteporfin ile uygulama süresi yarıya indirilmiş lazer grubunu karşılaştırmışlar görme keskinliği ve makula kalınlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Her iki grupta da 3 ay sonunda hastaların %88'inde subretinal sıvı tamamen rezorbe olmuş, sistemik ya da oküler komplikasyon bildirilmemiştir. Nicolo ve ark.,²⁴ ise subretinal sıvının rezorbsiyonunda yarım doz FDT'nin yarı zamanlı lazer uygulamasından daha etkili olduğunu bildirmiştir. Ülkemizden Alkın ve ark.,²⁵ yarım doz verteporfin ile uygulama süresi yarıya indirilmiş lazer grubunu karşılaştırmışlar subretinal sıvının varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Türkcü ve ark.,²⁶ 19 hastanın 19 gözünü dahil ettikleri çalışmada hastalara yarım doz FDT tedavisi uygulanmışlar görme keskinliğinde anlamlı artış ve makula keskinliğinde azalma tespit etmişlerdir. 6 ay sonunda sadece 2 hastada subretinal sıvı tespit edilmiştir. Karakuş ve ark.²⁷ kronik SSKR olan 24 hastanın 27 gözüne yarım doz FDT uygulamışlar, 12 ay sonunda görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında istatistiksel anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Tüm hastalarda subretinal sıvının rezorbe olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olacak şekilde FDT öncesi ile son visit arasında görme keskinliği ve makula kalınlığı açısından anlamlı iyileşme tespit edildi. 37 gözün 27'sinde subretinal sıvı tamamen FDT sonrası 1. ayda tamamen rezorbe olurken 10 gözde kısmi rezorbsiyon tespit edildi. Subretinal sıvının rezorbe olduğu hiçbir hastada nüks izlenmedi. Batıoğlu ve ark.,²⁸ çalışmamızdakine benzer şekilde 6 SSKR olgusunu içeren serilerinde 1. ay sonunda subretinal sıvının tüm olgularda kaybolduğunu ve takip sürecinde nüks etmediğini, yine Karakuş ve ark.,²⁷ 24 olguluk serilerinde tüm gözlerde 1. ayın sonunda subretinal sıvının tamamen çekildiğini bildirmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen 37 gözün 23'ünde görme keskinliğinde artış izlendi. 10 gözde görme keskinliği aynı düzeyde sebat ederken sadece 4 gözde görme keskinliğinde azalma görüldü. Subretinal sıvının devam ettiği, görme keskinliğinde azalma tespit edilen iki hasta ek tedaviyi kabul etmedi. IS/OS bandında atrofi olan ve iki yıldan fazla süredir semptomatik olan iki olguda subretinal sıvı tamamen rezorbe olmasına rağmen görme keskinliğinde iki sıra azalma görüldü. Piccolino ve ark., uzun süren nörosensöryel dekolmanın dış fotoreseptör tabakada atrofi ile sonuçlandığını daha sonrasında dekolman yatıştırılsa bile görsel prognozun iyi olmadığını bildirmiştir. Yanuzzi ve ark.,⁸ uzun süren seröz maküler dekolman ve başlangıç görme düzeyi düşük olan hastalarda prognozun kötü olduğunu bildirmiştir. İki olgumuzda görülen görme kaybı uzun süren subretinal sıvı mevcudiyeti ve buna sekonder gelişen IS/

OS defekti ile açıklanabilir. Subretinal sıvısı azalan görme keskinliğinde artış olan 4 olguya ve IS/OS bandı defekti ve geniş RPE atrofi olan görme keskinliği değişmeyen dört olguya ek FDT uygulanmadı. Tedavi edilen olguların hiçbirinde önceki lezyonlar dışında RPE atrofi, koriokapillaris iskemisi ya da sekonder KNVM gelişimi gibi uygulanan tedavi ile ilişkili bir komplikasyona rastlanmadı.

Hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısalığı, placebo veya konvansiyonel tedavi uygulanmış bir kontrol grubunun bulunmaması ve tüm olgularda İSYA'nin kullanılmaması çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarıdır. Bunun yanında elde ettiğimiz veriler yarım doz FDT'nin kronik SSKR olgularında etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Etkif dozun ve uygulama süresinin yanında optimal tedavi zamanlamasının da değerlendirilebileceği, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Spaide RF. Central serous chorioretinopathy. In: Holz FG, Spaide RF, editors. Medical retina. Berlin: Springer-Verlag;2005. p.77.
2. Horniker E. Su di una forma retinite centrale di origine vasoneurotica (retinite central capillaro spastica). Ann Otol 1927;55:578-600
3. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol 1967;63:1-139.
4. Pryds A & Larsen M (2012): Choroidal thickness following extrafoveal photodynamic treatment with verteporfin in patients with central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol.90: 738-743.
5. Guyer DR, Gragoudas ES. Central serous chorioretinopathy. In Albert DM, Jakobiec FA (eds): Principles and practice of ophthalmology. WB Saunders Co. Philadelphia 1994;2:818-25.
6. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. Retina 2003;23:1-7.
7. Levine R, Brucker A, Robinson F. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. Ophthalmology 1989;96:854-9.
8. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. Retina 2003;23:288-298.
9. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventrone L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Retina 2003;23:752-763.
10. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. Br J Ophthalmol 2003; 87:1453-1458.
11. Colucciello M. Choroidal neovascularization complicating photodynamic therapy for central serous retinopathy. Retina.2006; 26: 239-242.
12. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy with half-dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. Br J Ophthalmol 2006; 90: 869-874.
13. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS. Safety

- enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina* 2008; 28(1): 85–93.
14. Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2008;115:1756-65.
 15. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: Nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149:307-15.
 16. Şatırtav G, Kerimoğlu H, Oltulu R. Santral seröz korioretinopati. *Retina- Vitreus* 2014;22:169-178.
 17. Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlotzer-Schrehard U, Viestenz A, Naumann GO. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 835-44.
 18. Taban M, Boyer DS, Thomas EL. Chronic central serous chorioretinopathy: photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1073-80.
 19. Schlotzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO, et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:748-57.
 20. Lee PY, Kim KS, Lee WK. Severe choroidal ischaemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:52-6.
 21. Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, et al.: Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina*. 2009;29:1156-1161.
 22. Uetani R, Ito Y, Oiwa K, Ishikawa K, Terasaki H. Half-dose versus one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye* 2012;26:640-649.
 23. Shiode Y, Morizane Y, Kimura S, Hosokawa M et al. Comparison of halving the irradiation time or the verteporfin dose in photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2015 Dec;35:2498-504.
 24. Nicolo M, Eeandi CM, Alovisi C, et al. Half fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1033-1037.
 25. Alkın Z, Perente I, Ozkaya A, et al. Comparison of efficacy between low-fluence and half dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014;8:685-690.
 26. Türkcü FM, Yüksel H, Şahin A ve ark. Kronik santral seröz korioretinopatili olgularda yarım doz verteporfin ile uygulanan fotodinamik tedavi sonuçları. *Retina-Vitreus*. 2013;21:274-278.
 27. Karakus SH, Basarir B, Pinarci EY, Kirandi EU, Demirok A. Long-term results of half dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes. *Eye* 2013;27:612-620.
 28. Batıoğlu F, Özmert E, Demirel S, et al. Kronik santral seröz korioretinopatide fotodinamik tedavi sonrası OCT ve fundus otoflöresans bulguları. *Retina-Vitreus* 2007;15:99-102.