

Akut Santral Seröz Korioretinopatide Düşük Doz Asetilsalisilik Asitin Tedavi ve Nüks Üzerine Etkisi

The Effects of Low Dose Acetylsalicylic Acid on Treatment and Recurrence of Acute Central Serous Chorioretinopathy

Mustafa ELİAÇIK¹, Sevil KARAMAN², Cemile ANIL ASLAN², Fevzi ŞENTÜRK³, Cengiz ARAS⁴, Faruk KAYA²

ÖZ

Amaç: Akut santral seröz korioretinopatide (SSKR) tedaviye eklenen düşük doz asetilsalisilik asitin tedavi ve nüks üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Kasım 2010-Kasım 2013 tarihleri arasında kliniğimiz retina birimine başvuran ve SSKR tanısı almış 60 hastanın 60 gözüne ait verilerin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Tüm hastaların demografik özellikleri ile görme keskinlikleri ve optik koherens tomografi ile saptanan maküler kalınlıkları kayıt altına alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup A'daki hastalar tedavileri süresince oral asetozolamid ve topikal nepafenak %0.1 kullanan hastalardan oluşturulurken, Grup B'deki hastalar ise bu tedaviye ek olarak düşük doz asetilsalisilik asit kullanılmışlardı. Gruplar yaş, cinsiyet, görme keskinliği, maküler kalınlık ve nüks durumu açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: İlk muayenedeki görme keskinliği asetilsalisilik asit kullanmayan grupta LogMAR 0.15±0.11 iken asetilsalisilik asit kullanan grupta LogMAR 0.18±0.13 idi (p=0.43). Tedavi öncesi ortalama maküla kalınlığı asetilsalisilik asit kullanmayan hastalarda 406±61 µ iken asetilsalisilik asit kullanan hastalarda 407±56 µ olarak ölçüldü (p=0.879). Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre takip süresi boyunca 1. hafta, 1.,3. ve 6. aylarda ölçülen görme keskinlikleri ve maküla kalınlıkları açısından her iki grup arasında istatistiksel bir farklılığa rastlanılmadı. Grup A'daki hastaların (n=32) 12'sinde (%37) takip süresince ikinci bir atak oluşurken, bu sayının Grup B'de (n=28) 4 (%14) olduğu görüldü(p=0.04).

Sonuç: Akut SSKR hastalarında oral asetozolamid ve topikal nepafenak %0.1 tedavisine eklenen düşük doz asetilsalisilik asitin fonksiyonel ya da anatomik iyileşme üzerine yararlı bir etkisi gözlenmemektedir. Ancak asetilsalisilik asit kullananlarda kullanmayanlara göre nüks daha az görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Asetilsalisilik asit, optik koherens tomografi, santral seröz korioretinopati.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effect of added low dose acetylsalicylic acid for the treatment and recurrence of central serous chorioretinopathy (CSCR).

Materials and Methods: The clinical data for 60 eyes of 60 patients with CSCR admitted to our clinic, between November 2010 and November 2013 were studied retrospectively. The demographic characteristics, best-corrected visual acuity and optical coherence tomography central retinal thickness of all patients were recorded. Patients were divided into two groups according to their treatments; oral acetazolamide and topical nepafenac 0.1% (Group A) and oral acetazolamide, topical nepafenac 0.1% plus low dose acetylsalicylic acid (Group B). The two treatment groups were compared with age, sex, visual acuity, macular thickness and recurrence.

Results: At the first visit mean best-corrected visual acuity was 0.15±0.11 LogMAR and 0.18±0.13 LogMAR and in Group A and Group B, respectively (p=0.43). The mean central retinal thickness at baseline was 406±61 µm and 407±56 µm in Group A and Group B, respectively (p=0.879). No statistically significant difference was found in visual acuity and macular thickness between the two groups at 1 week, 1, 3. or 6 months of medication. At the follow-up 12 patients (37%) in group A (n=32) and 4 patients (14%) in group B (n=28) had a second attack.

Conclusion: Although our results could not confirm a benefit of add the low dose acetylsalicylic acid to oral acetazolamide and topical nepafenac 0.1% therapy on visual acuity and macular thickness, but patients receiving acetylsalicylic acid had a lower recurrence rate in acute CSCR.

Key Words: Acetylsalicylic acid, optical coherence tomography, central serous chorioretinopathy.

1- M.D. Asistant Professor, Istanbul Medipol University, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
ELIACIK M., drmustafaeliacik@gmail.com

2- M.D., Istanbul Medipol University, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
KARAMAN S., sevilkaraman@yahoo.com
ANIL ASLAN C., cemileanlaslan@gmail.com
KAYA F., drfarukkaya@yahoo.com

3- M.D. Associate Professor, Istanbul Medipol University, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
SENTURK F., Fevzi.senturk@gmail.com

4- M.D. Professor, Istanbul Medipol University, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
ARAS C., Cengiz.aras@medipol.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 20.10.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 09.01.2016

Ret-Vit 2016;24:301-304

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

M.D. Asistant Professor, Mustafa ELIACIK
Istanbul Medipol University, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 21 6544 66 34

E-mail: drmustafaeliacik@gmail.com

GİRİŞ

Santral seröz korioretinopati (SSKR), ilk tanımlanmasının üzerinden yüzyılı aşkın bir süre geçmesine rağmen, günümüzde retina ile ilgilenen oftalmologların dikkatini çeken bir durum olmuştur.^{1,2} Bunun belki de en önemli nedenlerinden birisi SSKR patofizyolojisinin açık olarak ortaya konulamamasıdır. Bu nedenle oftalmologların dikkati etkili bir tedavi yöntemi bulma üzerine çevrilmiştir. SSKR'nin ortaya çıktığı hasta grubunda erkek cinsiyeti baskınlığı ve orta yaş hakimiyeti vardır. Çoğunlukla bu kişilerde stres faktörünün yüksek olduğu gözlemlenmektedir.³ Stresin hakim olduğu durumlarda katekolaminlerin aşırı salındığı ve bu durumun hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) bez üçgeni içerisinde rölatif hiperkortizolizme neden olduğu laboratuvar testleri ile ortaya konmuştur.⁴ Bunun yanında kemik iliği ve organ transplantasyonlarında, vaskülit, lupus, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, Cushing Sendromu'nda kullanılan ekzojen steroidler ile de SSKR'nin ortaya çıktığı rapor edilmiştir.⁵⁻¹³ Steroidlerin plasminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ-1) üzerinden etki ederek koagülasyonu ve trombosit agregasyonunu arttırdığı düşünülmektedir.¹⁴ Kanda artan kortizol seviyesi nedeniyle hiperkoagülasyon ve trombositlerin agregasyonunda artış gözlemlenmekte, bu artışın da koroid tabakasındaki mikrosirkülasyon üzerine olumsuz etkileri olduğu öngörülmektedir. Trombositlerin agregasyonunu ve kanın viskozitesini arttıran kortizolün, doku plasminojen aktivatör seviyesini düşürmesi ve plasminojen aktivatör inhibitör 1 ile plazmin α -2 plasmin inhibitör komplekslerini arttırması neticesinde mikrotrombüs oluşumu artmaktadır.^{15,16} Asetilsalisilik asit, SSKR'yi ortaya çıkaran vasküler patolojileri iki ana yol ile inhibe etmektedir. Bunlardan birincisi hipotalamus-hipofiz-adrenal yolunun işleyişinde etkili olan prostaglandinin inhibisyonu ile strese yanıt olarak salgılanan kortizol ve adrenalin seviyelerini düşürmek, ikincisi ise trombositlerden salgılanan PAİ-1 miktarını azaltarak trombosit agregasyonunu azaltarak hiperkoagülabileiteyi ortadan kaldırmaktır.¹⁴ SSKR patofizyolojisinde PAİ-1'in rolünün ortaya konması ile birlikte düşük doz asetilsalisilik asit ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların SSKR'nin tedavisinde kullanım alanı bulabileceği düşünülmektedir.^{4,14,17} Çalışmamızda düşük doz asetilsalisilik asit tedavisinin etkinliğini ve nüks sayısını azaltıp azaltmadığını değerlendirdik. Bu nedenle akut SSKR hastalarında oral asetozolamid ve topikal nepafenak %0,1 tedavisine eklenen düşük doz asetilsalisilik asit kullanılan hasta grubu ile asetilsalisilik asit kullanmayanlardan oluşan bir diğer grubu 24 aylık bir takip süresi içerisinde karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, kliniğimiz retina birimine Kasım 2010-Kasım 2013 tarihleri arasında başvuran ve yapılan oftalmolojik muayene sonucunda idiyopatik SSKR tanısı alan 12 kadın ve 48 erkek toplam 60 hastanın 60 gözüne ait veriler incelendi. Alınan anamnezlere dayanarak bir kez atak geçiren 45 hasta (%75) akut SSKR, bir veya daha fazla nüks gösteren 15 hasta (%25) ise nüks eden (veya rekürren) SSKR olarak değerlendirildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, öyküleri, görme keskinlikleri, fundus bulguları ve tedaviye yanıtları değerlendirildi.

Dosyalar incelenirken görmeyi etkileyen ön segment patolojileri olan, daha önce göz içi cerrahisi geçirmiş, diyabetik retinopati/makülopati, epimaküler membran, retinal damar tıkanıklıkları ve vitreomaküler traksiyon sendromu bulunan olgular ile intravitreal enjeksiyon ve/veya maküler laser fotokoagülasyon uygulanmış hastalar kapsam dışında bırakıldı. Tanı için sadece klinik muayene ile yetinilmeyip, flöresein anjiyografide (FFA, HRA-2; HeidelbergEngineeringGmbH, Dossenheim, Almanya) sigara dumanı, mürekkep lekesi ve noktasal sızıntılar olmasına dikkat edilirken, optik koherens tomografide (OKT, Cirrus HD-OCT; Carl ZeissMeditec, Dublin, CA, ABD) SSKR'nin tipik paternleri olan retina altında kubbe şeklinde, altında gölgelenme oluşturmeyen ve RPE yansımaları bozmayan hiporeflektif boşluklar (nörosensoryel maküla dekolmanı) ve RPE-koryopakillaris bandındaki retina iç katlarına doğru olan ve altı hiporeflektif küçük kubbelemeler olması şartı arandı. Hastalar uygulanan tedaviye göre iki gruba ayrıldı. Grup A'daki hastalara tedavileri süresince oral asetozolamid (Diazomid, Sanofiaventis, Türkiye) ve topikal nepafenak %0,1 (Nevanac, Alcon, ABD) verildi. Grup B'deki hastalara ise bu tedaviye ek olarak ilk bir ay 100 mg/gün, sonrasında ise altıncı ay kontrolüne kadar gün aşırı 100 mg/gün olarak düşük doz asetilsalisilik asit (Aspirin, Bayer, Almanya) verildi.¹⁴ Gruplar, görme keskinliği ve maküler kalınlık açısından karşılaştırıldı.

Olgulara ait ölçümsel veriler ortalama±standart sapma ve medyan şeklinde sunuldu. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplara ait verilerin kıyası ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Nominal veri karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olgularda bilateral tutulum gerek klinik muayenede gerekse görüntüleme yöntemlerinde izlenmedi. SSKR'ler klasik ve fokal idi (FFA da sızıntı noktaları tek izlendi). Olguların 32'sinin (Grup A) tedavisinde oral asetozolamid ve topikal nonsteroid antiinflamatuvar kullanılırken, 28'inin (Grup B) tedavisinde bunlara ek olarak 100 mg asetilsalisilik asit kullanılıyordu. Asetilsalisilik asit kullananların yaş ortalaması 33±6 yıl, kullanmayanların 31±7 yıl olarak tespit edildi (p=0.434). Grup A'nın ortalama takip süresi 18.1±3.8 ay (12-27 ay) iken Grup B'nin ortalama takip süresi 17.3±3.5 ay (12-24) idi (p=0.737).

Asetilsalisilik asit kullanmayan grubun ilk muayenedeki görme keskinliği ortalaması LogMAR 0.15±0.11 iken asetilsalisilik asit kullanılan grubun ilk kontrolde tespit edilen görme keskinliği ortalaması LogMAR 0.18±0.13 idi (p=0.43). Asetilsalisilik asit kullanmayan 32 olgudan 13'ünde (%40) görme düzeyi 0.1'in altındaydı. Asetilsalisilik asit kullanan 28 olgudan 10'unda (%36) görme 0.1 ve altında saptandı. OKT ile yapılan maküla kalınlığı analizinde asetilsalisilik asit kullanmayan hastaların tedavi öncesi maküla kalınlıkları 406±61 µ iken asetilsalisilik asit kullanılan grupta 407±56 µ olarak ölçüldü (p=0.879). Asetilsalisilik asit kullanan grup ile asetilsalisilik asit kullanmayan grup arasında demografik özellikler, ilk muayenedeki görme ve maküla kalınlığı açısından istatistiksel bir farklılığa rastlanılmadı (Tablo 1).

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri.

	Aspirin Kullanan (n=28) (medyan)	Aspirin Kullanmayan (n=32) (medyan)	P değeri
Yaş (yıl)	32.9±6.3 (34)	31.2±7.4 (33)	0.545*
Cinsiyet (k/e)	5/23	7/25	0.346†
Ortalama izlem süresi (ay)	11.04±3.84 (14)	10.65±3.49 (13)	0.737*
PED (var/yok)	6/22 (%21)	6/26 (%19)	0.853†
Akut/Kronik	6/22 (%21)	7/25 (%22)	0.744†

PED; Pigment Epitelyum Dekolmanı, k/e;kadın/erkek. *Mann-Whitney U testi, †Ki-Kare testi.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre takip süresi boyunca 1. hafta, 1., 3. ve 6. aylarda yapılan kontroller esnasında ölçülen görme keskinlikleri ve maküla kalınlıkları açısından her iki grup arasında istatistiksel bir farklılığa rastlanılmadı (Tablo 2, 3). Grup A'daki hastaların (n=32) 12'sinde (%37) takip süresince ikinci bir atak oluşurken, bu sayının Grup B'de (n=28) 4 (%14) olduğu görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak değerlendirildiğinde asetilsalisilik asit kullanan grupta nüksün daha az ortaya çıktığı tespit edildi (p=0.04). Asetilsalisilik asit kullanan grupta akut SSRP'li 6 olgunun bir tanesinde nüks gelişirken, kronik SSRP'li 22 olgunun 3 tanesinde nüks görüldü (p=0.851). Dirençli SSKR'li olguya iki grupta da rastlanmadı.

Nükslü olguların OCT bulgularında pigment epitel dekolmanı tespit edilen hasta sayısı aspirin kullanılan grupta 2 (2/6) iken kullanılan grupta bu sayı 4 (4/10) idi. Her iki grubun nükslü olgularında sızıntı fokal olarak gözlemlendi.

TARTIŞMA

SSKR, retina pigment epitel tabakasındaki bozulmalar ile koroideal interstisyel sıvının fokal sızıntılarının neden olduğu, nörosensoryel retina tabakasının seröz dekolmanıdır.^{18,19} Bu duruma aynı zamanda RPE dekolmanı da eşlik eder.

SSKR çoğu zaman kendini sınırlayan ve spontan remisyonlar ile karakterize bir durum olsa da, görme keskinliğini tehdit edecek şekilde sık nüksler gösterebilir. Klinik olarak SSKR'nin ortaya çıkışının üzerinden dört ay ya da daha kısa bir zaman dilimi geçen hastalarda; tedavinin başarılı sonuçlandırılmasının, retinal atrofi insidansını azaltarak görmenin korunmasına yardımcı olacağı öngörülmektedir.²⁰ Klinik olarak teşhis konulmasında herhangi bir sorun ile karşılaşılmaz iken, altında yatan patolojik mekanizmaların doğasını tam anlamıyla anlamak mümkün olmamıştır.^{1,18} SSKR'nin nedeni olarak RPE'nin fonksiyonlarını yerine getirememesi, koroideal hiperpermeabilitesi ve koroideal iskemi primer olarak sorumlu tutulsa da, birçok yazar, RPE'nin fonksiyonunu yitirmesinde fokal bir koriokapiller yetmezliğin de rolü olduğunu düşünmektedir.^{2,11,12,20,21} SSKR tedavisinde hastalığın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hedef alınmıştır. Bu amaçla alfa adrenerjik antagonistlerin kullanımı ile, SSKR'nin ortaya çıkışında en çok suçlanan endojen ya da eksojen kortikosteroidlerin neden olduğu vasokonstriksiyonun inhibe edilmesi planlansa da, bu ilaçların kullanımı yan etkileri nedeniyle sınırlı kalmıştır.^{4,18} Subretinal sıvının absorpsiyonu için karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanımı düşünülmüştür.

Tablo 2: Takip süresince grupların görme keskinlikleri.

EİDG (LogMAR)	Aspirin Kullanan (n=28) (ort±ss) (medyan)	Aspirin Kullanmayan (n=32) (ort±ss) (medyan)	P* değeri
1.gün	0.15±0.11 (0.12)	0.18±0.13 (0.14)	0.429
1.hafta	0.07±0.07 (0.08)	0.1±0.09 (0.09)	0.326
1.ay	0.03±0.05 (0.02)	0.03±0.04 (0.02)	0.568
3.ay	0.02±0.04 (0.02)	0.03±0.06 (0.02)	0.308
6.ay	0.07±0.1 (0.06)	0.04±0.07 (0.05)	0.238

EİDG; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, ort±ss;ortalama±standart sapma. *Mann-Whitney U testi.

Tablo 3: Takip süresince grupların maküler kalınlıklar açısından karşılaştırılması.

Maküler Kalınlık (µ)	Aspirin Kullanan (n=28) (ort±ss) (medyan)	Aspirin Kullanmayan (n=32) (ort±ss) (medyan)	P* değeri
1 gün	407±57 (384)	406±61 (411)	0.987
1.hafta	347±48 (342)	345±50 (354)	0.919
1.ay	299±45 (290)	276±33 (278)	0.073
3.ay	269±46 (255)	261±25 (255)	0.448
6.ay	280±61 (242)	258±34 (246)	0.176

ort±ss;ortalama±standart sapma. *Mann-Whitney U testi.

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin hedefi RPE hücreleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda koroideal kan akımı bozukluğu olan SSKR'lerin tedavisinde karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir.^{14,18,22} SSKR hastalarının içerisinde nükslerin yol açacağı görme keskinliği kayıplarına kimin daha yatkın olduğunun belirlenememesi, serum glukokortikoid seviyelerinin ya da etkinliğinin azaltılması için yeni tedavi metotlarının araştırılmasına yol açmıştır. Bu amaçla mifepristone ve ketonazole kullanılmıştır. Ancak bu ilaçların kısa takip süreleri ve mevcut yan etkileri, kullanımlarını sınırlı kılmaktadır.²³⁻²⁶ Neovaskülarizasyon, vasküler sistem içerisindeki hücrelerden salınan mediatörlerin endotelial hücreleri indüklemesi ile ortaya çıkan bir süreçtir. Bu süreç içerisinde önemli bir rol oynadığı düşünülen trombositlerin, pro ve antianjiogenik birçok mediatör taşımalarına rağmen, bu süreçteki rolleri hala tam olarak belirlenememiştir. Fare retinalarında indüklenmiş hipoksiye karşın, trombositopeni oluşturacak asetilsalisilik asit ve alphaIIb-beta3-integrin antagonistler gibi maddeler ile anjiogeneziste %35-50 arasında azalma olduğu görülmüştür. Trombositlerin neovaskülarizasyon üzerine olan proanjiogenik etkilerinden dolayı, antiagregan ilaçların anjiogenezisi inhibe edebileceği öngörülmektedir.²⁷

SSKR hastalarının kanında prokoagülanların, özellikle PAİ-1'in, daha yüksek seviyelerde olduğu bilinmektedir. Caccavale ve ark.,¹⁴ SSKR hastalarının tedavilerinde düşük doz asetilsalisilik asit ile PAİ-1 seviyesini düşürerek koriokapiller kan regülasyonunu düzenlemeyi amaçlamaktadırlar. Bunun yanında asetilsalisilik asitin hemodinamikler üzerine etkisine ek olarak HPA sistemi üzerine etkisi ile serum kortizon ve katekolamin seviyelerinin düşürülmesini sağlamaktadır. Asetilsalisilik asitin genel hemodinamikler üzerine de olan olumlu etkileri ve uzun dönemde bu ilacı kullananlarda olumsuz yan etkilerinin gözlemlenmemesi, SSKR tedavisinde asetilsalisilik asitin eklenmesini bir alternatif olarak karşımıza çıkarmaktadır. Bu konuda yapılan klinik çalışmalar oldukça azdır.^{14,22}

Caccavale ve ark.,²² yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise 198 SSKR hastası çalışma kapsamına alınmış, prospektif olarak grup A'yı oluşturan hastalara ilk bir ay 100 mg/gün olarak düşük doz asetilsalisilik asit başlanılmış, birinci ayın sonunda doz değiştirilmeden hastalardan ilacı gün aşırı kullanmaları istenilmiştir. Elde edilen sonuçlar klinikte daha önce tedavi görmüş SSKR hastalarının dosyalarının taranması ile oluşturulan 89 hastanın verileri ile karşılaştırılmıştır. Gerek görme keskinliğinin artışı, gerekse nüks sayısının azlığı açısından asetilsalisilik asit kullanılan grubun daha avantajlı olduğu görülmüştür. Bunun yanında çalışmalarında hastaların maküla kalınlığı ölçüm ve farkları arasında bir bilgi sunulmamıştır. Fonksiyonel geri dönüşün yanı sıra anatomik düzelmenin belirtisi olan maküler kalınlığın ortaya konulabilmesi mevcut sonuçları daha güçlü bir şekilde destekleyebilirdi. Bunun yanı sıra takip süresi boyunca yapılan kontrollerde OKT ile maküla kalınlıkları ölçülmesi çalışmamızın bir artı noktası olarak görülebilir.

Takip süresince yapılan kontrollerin hiçbirinde Grup A ve Grup B arasında görme keskinliklerinde ve maküler kalınlıklar açısından istatistiksel bir farklılığın ortaya konmadı. Gruplar nüks açısından karşılaştırıldığında nüks miktarının asetilsalisilik asit kullanan grupta daha az olduğu görülmüştür.

Bunun yanında asetilsalisilik asit kullanılan hasta grubunda nüksün daha az görülmesi kronik SSKR'lerde düşük doz asetilsalisilik asitin koruyucu tedavi olarak hastalara en az altı ay süresince kullandırılması, görme keskinliğinin korunmasını sağlayabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clinical & experimental ophthalmology* 2013;41:201-14.
2. Tuncay FYG, G. Santral seröz korioretinopati. *Ret-Vit* 2010;18:85.
3. Algül AG, M., Ateş, A., Ayata, A., et al. Santral seröz korioretinopati hastalarının karakter ve mizaç özellikleri. *Anatol J Clin Investig* 2009;3:40-3.
4. Siwec-Proscinska J, Proscinski T, Kociecki J, et al. Central serous choroidoretinopathy (CSCR)--the diagnostics, monitoring and treatment. *Klinika oczna* 2008;110:397-400.
5. Brodie FL, Charlson ES, Aleman TS, et al. Obstructive sleep apnea and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2015;35:238-43.
6. Bussel, II, Lally DR, Waheed NK. Bilateral central serous chorioretinopathy associated with estrogen modulator diindolymethane. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 2014;45:589-91.
7. Chakraborti C, Samanta SK, Faiduddin K, et al. Bilateral central serous chorioretinopathy in pregnancy presenting with severe visual loss. *Nepalese journal of ophthalmology: a biannual peer-reviewed academic journal of the Nepal Ophthalmic Society: NEPJOPH* 2014;6:220-223.
8. Grixti A, Kumar V. Steroid induced central serous chorioretinopathy in giant cell arteritis. *Case reports in ophthalmological medicine* 2013;2013:924037.
9. Hardwig PW, Silva AO, Pulido JS. Forgotten exogenous corticosteroid as a cause of central serous chorioretinopathy. *Clinical ophthalmology* 2008;2:199-201.
10. Nudleman E, Witmer MT, Kiss S, et al. Central serous chorioretinopathy in patients receiving exogenous testosterone therapy. *Retina* 2014;34:2128-32.
11. Thinda S, Lam K, Park SS. Unintentional secondary exogenous corticosteroid exposure and central serous chorioretinopathy. *Eye* 2015.
12. Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, et al. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: a population-based study in Taiwan. *Retina* 2014;34:1867-74.
13. Turku FM, Yuksel H, Sahin A, et al. Effects of smoking on visual acuity of central serous chorioretinopathy patients. *Cutaneous and ocular toxicology* 2014;33:115-9.
14. Caccavale A, Imparato M, Romanazzi F, et al. A new strategy of treatment with low-dosage acetyl salicylic acid in patients affected by central serous chorioretinopathy. *Medical hypotheses* 2009;73:435-7.
15. Yamada R, Yamada S, Ishii A, et al. Evaluation of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in blood obtained from patients of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1993;97:955-60.
16. Iijima H, Iida T, Murayama K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:477-8.
17. Chong CF, Yang D, Pham TQ, et al. A novel treatment of central serous chorioretinopathy with topical anti-inflammatory therapy. *BMJ case reports* 2012;2012.
18. Caccavale A, Romanazzi F, Imparato M, et al. Central serous chorioretinopathy: a pathogenetic model. *Clinical ophthalmology* 2011;5:239-43.
19. Maalej A, Khallouli A, Wathek C, et al. Central serous chorioretinopathy: clinical-anatomic correlations. *Journal francais d'ophtalmologie* 2014;37:787-95.
20. Gelişken Ö, Kaderli B. Kronik santral seröz korioretinopati. *Ret-Vit* 2007;15:1.
21. Jamil AZ, Rahman FU, Iqbal K, et al. Intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan : JCPSP* 2012;22:363-6.
22. Caccavale A, Romanazzi F, Imparato M, et al. Low-dose aspirin as treatment for central serous chorioretinopathy. *Clinical ophthalmology* 2010;4:899-903.
23. Meyerle CB, Freund KB, Bhatnagar P, et al. Ketoconazole in the treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2007;27:943-6.
24. Nielsen JS, Weinreb RN, Yannuzzi L, et al. Mifepristone treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2007;27:119-22.
25. Golshahi A, Klingmuller D, Holz FG, et al. Ketoconazole in the treatment of central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Acta ophthalmologica* 2010;88:576-81.
26. Nielsen JS, Jampol LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:1928-36.
27. Rhee JS, Black M, Schubert U, et al. The functional role of blood platelet components in angiogenesis. *Thrombosis and haemostasis* 2004;92:394-402.