

DERLEME REVIEW**Pakikoroid Hastalık Spektrumunda Genetik, Risk Faktörleri ve Patogenez****Genetics, Risk Factors and Pathogenesis In The Spectrum of Pachychoroid Diseases**

Raşit KILIÇ*/ ORCID No: 0000-0001-6671-9067

* Doç. Dr. Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi/Received: 29.05.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Raşit KILIÇ, Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 40100, Kırşehir.

Tel./Phone: 0 505 5030927, **E-posta/E-mail:** kilicrasit@gmail.com

ÖZ

Pakikoroid hastalık spektrumu, ilk kez 2013 yılında Warrow ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Pakikoroid fenotipinin özellikleri Haller tabakasındaki damarların dilatasyonu (pakidamarlar), üstündeki Sattler ve koryokapillaris tabakalarının incilmesi ile karşımıza çıkmaktadır. Patogenezinde ise dilate koroidal damarlar, koroidal hiper permeabilite, diffüz ya da fokal koroidal kalınlık artışı ve bununla ilişkili olarak ilerleyici retina pigment epiteli (RPE) disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Koroidal vasküler aşırı geçirgenlik, özellikle RPE değişikliklerinin olduğu bölgede olması, koroidal dolmada gecikme gibi anjiyografik bulgular primer patolojisinin koroidal vasküler bozulma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak hastalığın gerçek patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Pakikoroid ile ilişkili hastalıklar pakikoroid pigment epitelyopati, santral seröz koryoretinopati, pakikoroid neovaskülopati, polipoidal koroidal vaskülopati, fokal koroidal ekskavasyon ve peripapiller pakikoroid sendromundan oluşmaktadır. Bu hastalıkların ortak patolojik mekanizmalara sahip farklı klinik bulgularla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu derleme, pakikoroid hastalık spektrumunda genetik, risk faktörleri ve patogenez hakkında, güncel literatür bağlamında mevcut anlayışı vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroid hastalıkları, koroid neovaskülarizasyonu, retina pigment epiteli, santral seröz koryoretinopati.

ABSTRACT

The spectrum of pachychoroid disease was first described by Warrow et al. in 2013. The characteristics of pachychoroid phenotype are dilatation of the vessels in the Haller layer (pachyvessels), thinning of the layers of Sattler and choriocapillaris. Dilated choroidal vessels, choroidal hyperpermeability, diffuse or focal choroidal thickness and associated with progressive retinal pigment epithelium (RPE) dysfunction are thought to be in the pathogenesis. Angiographic findings such as choroidal vascular hyperpermeability, especially in the region of RPE changes, and delay in choroidal filling suggest that the primary pathology is associated with choroidal vascular disturbance. However, the exact pathophysiological mechanisms of the disease are not fully known. Pachychoroid-related diseases include pachychoroid pigment epitheliopathy, central serous chorioretinopathy, pachychoroid neovasculopathy, polypoidal choroidal vasculopathy, focal choroidal excavation and peripapillary pachychoroid syndrome. These diseases are thought to reveal different manifestations of common pathological mechanisms. This review highlights the current understanding of genetics, risk factors and pathogenesis in the spectrum of pachychoroid disease based on the current literature.

Keywords: Central serous chorioretinopathy, choroid diseases, choroidal neovascularization, retinal pigment epithelium.

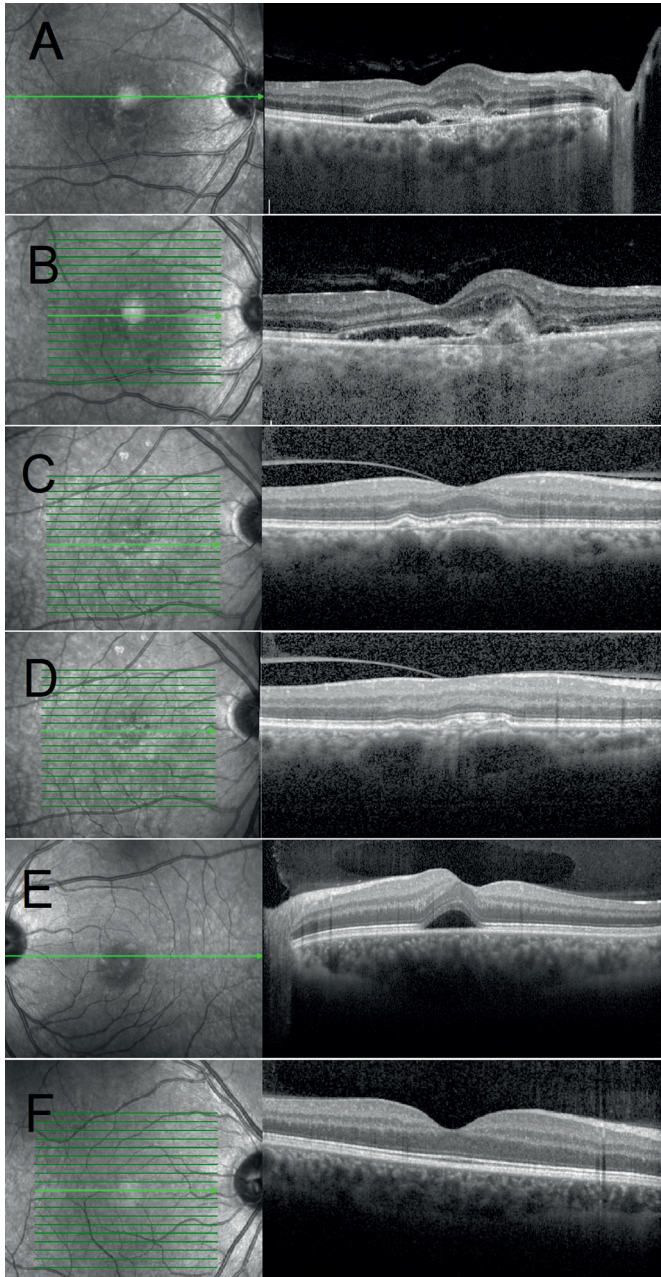
GİRİŞ

Koroid dış retina tabakalarının ve retina pigment epitelin (RPE) kanlanması hayati öneme sahiptir ve vücutta en yüksek kan akımına sahip dokulardan biridir. Ayrıca, foveadaki yüksek oksijen ve metabolik değişim gereksinimlerine sahip fotoreseptör hücrelerin tek kaynağı olması nedeniyle önemlidir.^[1] Bundan dolayı koroiddeki anormallikler dış retina tabakalarında iskemiye ve RPE disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Koroid, dıştan içe

doğru Lamina fusca, Haller tabakası, Sattler tabakası, koryokapillaris ve Bruch membranından oluşmaktadır. Optik koherens tomografi (OKT) sayesinde koroid tabakaları daha iyi görüntülenebilmekte ve koroid kalınlığı ölçülebilmektedir.^[2]

Pakikoroid hastalık spektrumu, ilk kez 2013 yılında Warrow ve ark.^[3] tarafından tanımlanmıştır. Pakikoroid fenotipinin özellikleri Haller tabakasındaki damarların dilatasyonu (pakidamarlar), üstündeki Sattler ve koryokapillaris tabakalarının incilmesi ile karşımıza çıkmaktadır.^[4] Patogenezinde ise dilate koroidal da-

marlar, koroidal aşırı geçirgenlik, diffüz yada fokal koroidal kalınlık artışı ve bununla ilişkili olarak ilerleyici RPE disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir.^[3,4] Pakikoroid hastalık spektrumu, pakikoroid pigment epitelyopati (PPE), santral seröz koryoretinopati (SSKR), pakikoroid neovaskülopati (PNV) ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) olmak üzere 4 hastalık grubunu içermektedir.^[3,4] Daha sonra ise fokal koroidal ekskavasyon (FKE) ve peripapiller pakikoroid sendromu (PPS) olarak iki yeni pakikoroid hastalığı tanımlanmıştır.^[4] Bu hastalıkların ortak patolojik mekanizmalara sahip farklı klinik bulgularla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu derleme, pakikoroid hastalık spektrumunda genetik, risk faktörleri ve patogeneze hakkında, güncel literatür bağlamında mevcut anlayışı vurgulamaktadır.



Resim 1: A,B; 56 yaşında erkek olgu; sağ gözde pakidamarların üzerinde pigment epitel dekolmanı ve subretinal sıvının izlendiği tip 1 neovaskülarizasyon izlenmektedir. C,D; 63 yaşında erkek hasta; sağ gözde pakidamarlar, incelmış Sattler ve koryokapillaris tabakaları ve üzerinde pigment epitel dekolmanı görülmektedir. E,F; 31 yaşında erkek hasta; sol gözde santral seröz koryoretinopati ile uyumlu seröz dekolman ve pakikoroid izlenmekte, sağ gözde ise daha ince koroid kalınlığı görülmektedir.

GENETİK VE RİSK FAKTÖRLERİ

Santral seröz koryoretinopati ve PKV uzun süre önce tanımlanmış ve genetik ve risk faktörleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Ancak pakikoroid hastalık spektrumu nispeten yeni tanımlanmış ve bildiğimize göre bu hastalıkların tamamını kapsayan ve genetik ve risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. Ancak, Lehmann ve ark.^[5] pakikoroid fenotipinin kalıtsal olabileceğini bildirmişleridir.

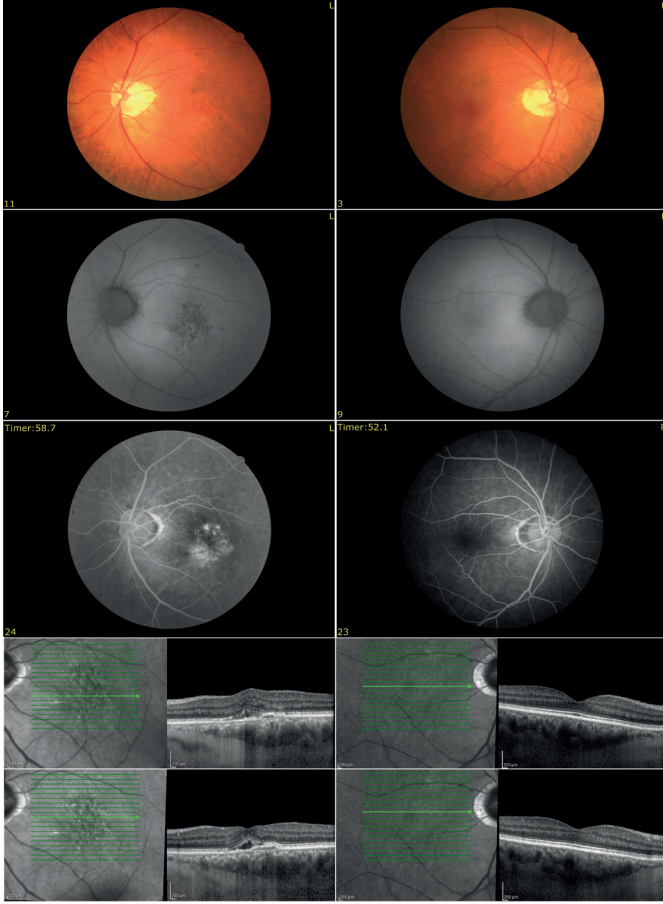
Santral seröz koryoretinopati yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), diyabetik retinopati ve retinal ven dal tıkanıklığından sonra dördüncü sıklıkta görülen cerrahi dışı retinopatidir.^[6,7] Erkek cinsiyet daha fazla etkilenirken en sık 5. dekatta görülmektedir.^[6-8] Kadınlarda ve kronik olgularda daha ileri yaşlarda görüldüğü çocuklarda ise nadiren görüldüğü bildirilmektedir.^[6,7] Asya toplumunda diğer etnik gruplara göre daha sık görüldüğü ve bilateral ve multifokal formlarının daha sık olduğu, siyahılarda ise daha kötü prognozlu olduğu düşünülmektedir.^[6,7,9]

Kompleman faktör H kalsitonin ailesine ait bir peptid olan adrenomodüllüne bağlanır ve koroid de vazodilatör etki ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda kompleman faktör H geninde tek nükleotid polimorfizmlerinin (TNP) SSKR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6,10] ARMS2 genindeki mutasyonlar ve kompleman komponent 4 genindeki genomik kopya sayısı değişiminin de SSKR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[10] Mineralokortikoid reseptörünün ise SSKR patogenezinde yer alabileceği ileri sürülmüş ve bu reseptörü kodlayan NR3C2 genindeki bir TNP'nin SSKR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[11] Ayrıca erkek hastalarda 4 adet cadherin 5 TNP ile SSKR arasında ilişki bulunmuştur.^[12] Cadherin 5 vasküler endotelde hücreler arası adhezyon molekülüdür ve kortikosteroidler tarafından regülasyonu azalır. Cadherin 5'deki genetik değişiklikler kortikosteroid tedavisine benzer şekilde koroidal geçirgenliği artırabileceği öne sürülmüş ve bu durumun SSKR'nin neden erkeklerde daha sık görüldüğünü de açıklayabileceği bildirilmiştir.^[6,12]

Santral seröz koryoretinopatili hastalarda artmış glukokortikoid ve katekolamin seviyeleri bulunmuştur. Cushing sendromu endojen bir neden olarak, kortikosteroid kullanımı ise eksojen bir sebep olarak SSKR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[7,9] Tip A kişilik ve diğer duygu durum bozukluklarının SSKR için risk faktörü olduğu gösterilmiş, bunun dolaşımdaki artmış katekolaminler ve kortikosteroidler nedeniyle olduğu öne sürülmüştür.^[9] Gebelik, özellikle 3. trimester, SSKR için bir diğer risk faktörüdür ve artmış endojen kortikosteroid seviyeleri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.^[9] Hipertansiyon, gastroözofageal reflü, Helicobacter pylori enfeksiyonu, organ transplantasyonu, alkol tüketimi, antibiyotik kullanımı diğer risk faktörleri olarak bildirilmiştir.^[6,7,9]

Polipoidal koroidal vaskülopati 21-93 yaş aralığında tanı alırken en sık 60-70 yaş arasında görülmektedir.^[13,14] Sıklıkla siyah ırk ve Asyalılar gibi pigmentli hastalarda görülmektedir. Asyalılar da, neovasküler YBMD hastalarının %22-62'den PKV sorumlu olduğu gösterilmişken, bu oran beyaz ırkta ise %8-13 arasında bildirilmiştir.^[13,15,16] Erkek cinsiyet Asyalılar da daha fazla etkilenirken, beyaz ırkta ise kadın cinsiyetin daha fazla etkilendiği görülmüştür.^[13,16] Ayrıca, Asyalılar da tek taraflı etkilenme daha sık görülürken, beyazlarda ise sıklıkla bilateral tutulum olduğu gösterilmiştir.^[13,16]

Genetik çalışmalarda kompleman faktör H mutasyonları ve ARMS2 A69S polimorfizmi PKV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir başka kompleman gen varyantı C2 rs547154 ise PKV için koruyucu olduğu gösterilmiştir.^[17] Fotodinamik tedaviye cevaptan farmakogenetik biyobelirteçler incelenmiş ve SERPINF1 ve



Resim 2: 74 yaşında erkek olgu; floresein anjiyografide tip 1 neovaskülizasyon, fundus otofloresans görüntülemelerde retina pigment epitelinde değişiklikler görülmektedir. Optik koherens görüntülerde ise pakidamarlara eşlik eden pigment epitel dekolmanı ve subretinal sıvı izlenmektedir. Hastanın diğer gözünde ise komplike olmayan pakikoroid görülmektedir

ARMS2 A69S polimorfizminin sık nüks ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[17] Ayrıca ARMS2 ve HTRA1 mutasyonları PKV risk faktörleri açısından incelenmiş, her ikisinin düşük polip regresyonu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[16, 17]

Polipoidal koroidal vaskülopati risk faktörleri YBMD risk faktörleri ile benzerlik gösterir. Sigara kullanımı, artmış oksidatif stres, azalmış koroidal kan akımının neden olduğu iskemi ve hipoksi, azalmış maküla pigment yoğunluğu gibi mekanizmalar üzerinden PKV patogeneze katkıda bulunmaktadır.^[17] Diyabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek hastalığı gibi risk faktörlerinin PKV'den ziyade YBMD'de daha fazla olduğu gösterilmiş, artmış vücut kitle indeksi, hipertansiyon, inme, sigara kullanımı ve kardiyovasküler hastalıkların prevalansı ise hem PKV hem de YBMD'de benzer olarak bildirilmiştir.^[17-19] Kontrolsüz DM'li hastalarda serum vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinin daha fazla olduğu gösterilmiş, bu durumun VEGF ile ilişkili mekanizmalar üzerinden PKV'den çok YBMD patogeneze katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Bu teorinin, VEGF'in aköz seviyelerinin YBMD'den ziyade PKV'li hastalarda daha düşük bulunması ve PKV'nin anti-VEGF tedaviye daha dirençli olması ile desteklendiği düşünülmüştür.^[14, 17-19] Ayrıca C-reaktif protein seviyelerinin de PKV'li hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir.^[13, 14, 16, 18]

PATOGENEZ

Optik koherens tomografinin günlük pratiğimize girmesiyle birlikte yakın bir zaman önce pakikoroid hastalık spektrumu tanımlanmış fakat patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.^[3] Koroidal vasküler aşırı geçirgenlik, özellikle RPE değişikliklerinin olduğu bölgede olması, koroidal dolmada gecikme gibi anjiyografik bulgular primer patolojisinin koroidal vasküler bozulma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.^[20] Pakikoroid fenotipinde ise Haller tabakasındaki damarların dilatasyonu, Sattler ve koryokapillaris tabakalarının incilmesi ve bununla ilişkili olarak ilerleyici RPE disfonksiyonu olduğu bildirilmektedir.^[3, 4] Ancak, iç koroidal incelenmenin dilate pakidamarlara sekonder mi olduğu ya da koryokapillaris atrofisinin veya obliterasyonun mu birincil olay olduğu da tam olarak anlaşılamamıştır.^[21]

Pakikoroid pigment epitelopatide de görülen RPE değişikliklerinin SSKR ile benzer olduğu ve akut ve kronik subretinal sıvı varlığının olmayışı ile SSKR'nin "forme fruste" hali olduğu düşünülmektedir.^[3, 22, 23] Ersöz ve ark.^[24] 282 tek taraflı SSKR hastalarının diğer gözlerinde %61 sıklığında PPE saptamışlardır. Santral seröz koryoretinopati patogenezinde ise staz, iskemi ve inflamasyonun sonucunda koroid damarlarının aşırı geçirgen olduğu düşünülmektedir.^[8] İndosiyenin yeşil anjiyografinin orta fazında iç koroid damarlarında oluşan boyanma, koroidal aşırı geçirgenliğin bir kanıtı olarak ileri sürülmüştür.^[25, 26] Aşırı geçirgen koroid damarların artmış doku hidrostatik basıncına neden olduğu ve bu durumun RPE bariyerinin aşılmasıyla retina ve RPE arasında sıvı birikimine yol açtığı ve sonuçta retinal pigment epitel dekolmanına neden olduğu düşünülmektedir.^[8, 25] Diğer taraftan, RPE disfonksiyonu SSKR patogenezinde önemli bir role sahiptir. RPE'nin pompa ve bariyer fonksiyonlarının kaybı subretinal alanda sıvı birikmesi ile neticelenmektedir.^[8] Ancak RPE'nin bu rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Epinefrinin RPE apoptozisi ile ilişkili olduğu, perfüzyondan bağımsız direkt olarak hastalık patogeneze katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür.^[27] Ayrıca, inflamatuvar ve hormonal faktörlerinde fokal RPE disfonksiyonuna neden olabileceği bildirilmiştir.^[8, 28, 29] Platelet kaynaklı büyüme faktörü seviyelerinin SSKR hastalarında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu faktörün RPE fonksiyonları için önemli olduğu ve eksikliğine bağlı RPE disfonksiyonunun SSKR patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.^[8, 29] Sonuçta, aşırı geçirgen koroid damarlarının neden olduğu artmış doku hidrostatik basıncının RPE bariyerini aşması ve RPE'nin perfüzyon kaynaklı ve/veya perfüzyondan bağımsız faktörler nedeniyle disfonksiyonu akut ve kronik SSKR ile sonuçlanmaktadır.

Eksojen steroid kullanımı veya artmış endojen steroid seviyeleri ve artmış sempatik aktivitenin koroid otoregülasyonunu bozması sonucu SSKR geliştiği bilinmektedir. Steroidlerin arteriyel sistemdeki α -adrenerjik reseptörleri artırarak vazokonstriksiyona neden olduğu bilinmektedir.^[30] Koroidal arterlerdeki vazokonstriksiyon, koryokapillaris içerisindeki kan akımının engellenmesi ve daha sonra arteryovenöz şantların oluşması sonucu büyük koroidal venlerde kan akımı artışı ile sonuçlanmaktadır.^[31] Diğer taraftan, indosiyenin yeşil anjiyografinin orta fazında iç koroid damarlarında oluşan boyanma ve gecikmiş koroidal dolma koroidal iskemiye ve ilişkili alanlarda venöz dilatasyon oluşmasını düşündürmektedir.^[8, 25, 26] Sonuçta ortaya çıkan bu değişiklikler pakikoroid hastalıklarındaki karakteristik dilate pakidamarlar ve iç koroid tabakalarında inceltme olarak karşımıza çıkmaktadır.^[8, 31]

Polipoidal koroidal vaskülopati tip 1 neovaskülarizasyonun nedenlerinden biridir ve drusen, RPE değişiklikleri ve coğrafi at-

rofi gibi bulguların olmayışı ile YBMD'den ayrılır.^[18] Yapılan OKT çalışmalarında, PKV hastalarında artmış koroidal kalınlığının ve yapısal koroid değişikliklerinin olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular sıklıkla incelenmiş koroid kalınlığı olan tipik YBMD'nin aksine PKV'nin farklı bir patofizyolojik mekanizmalara sahip olabileceği düşüncesini oluşturmuştur.^[18,32] Pakikoroid özellikleri olan Haller tabakası venlerindeki dilatasyona bağlı fokal koroidal kalınlaşma ve Sattler ve koryokapillaris tabakalarında inceltme PKV'de de görülmektedir. Ayrıca PKV hastalarında SSKR hikayesi daha sık olarak görülmekte olup iki hastalığın da benzer koroidal vasküler patolojiden kaynaklandığı düşünülmektedir.^[17] Bundan dolayı pakikoroid özellikleri PKV lezyonlarının patogenezinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir.^[18] Histopatolojik çalışmalarda geniş dilate venler, dejenere olmuş küçük arteriyoller ve kapillerler, koroidal damarlarda hyalinizasyon ve masif eksudasyon görüldüğü bildirilmektedir.^[14] Ayrıca, 40 yaş üzeri PKV ve sağlıklı bireylerde koroidal damarlarda ateroskleroz görülürken, bu durumun retinal damarlarda belirgin olmadığı bildirilmiştir.^[33,34]

Lee ve ark.^[21] çalışmalarında koroidi temel olarak luminal (koroidal vasküler alan) ve stromal (koroidal stromal alan) olarak ikiye ayırmışlar ve luminal/koroidal oran ve stromal/koroidal oranlarını SSKR, PPE ve PNV gruplarında değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak dilate pakidamarların eşlik ettiği SSKR grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak hem luminal/koroidal oranını yüksek hem de stromal/koroidal oranını düşük bulmuşlardır. Stromal incelmeyi, kronik venöz konjesyon ve vasküler aşırı geçirgenliğe bağlı oluşan kronik düşük düzey inflamasyonun neden olduğu stromal doku atrofisiyle açıklamışlar ve bu durumun hastalığın patofizyolojisinde yer alabileceğini ileri sürmüşlerdir. İnflamatuar protein ve medyatörlerin koroidal stromaya ekstraselüler olması ile oluşan uzamış doku stresinin, ekstraselüler matriks yıkılmasına ve stromal atrofiye neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Pakikoroid hastalıklarından PPE ve PNV grubunda ise luminal/koroidal oranın kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık göstermediğini saptamışlar ve bu durumun koroidin luminal alanlardaki artışlarla orantılı olarak kalınlaştığını gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçların, koryokapillaris obliterasyonunun ve iskemisinin esas olarak dilate pakidamarlardaki mekanik kompresyondan kaynaklanamayacağını gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Sonuçta, bu bulgular eşliğinde koryokapillaris obliterasyonunun veya atrofisinin, pakikoroid hastalıklarında primer olay olabileceğini ileri sürmüşlerdir.^[21] Baek ve ark.^[35] çalışmalarında komplike olmayan pakikoroid hastalarında, PPE'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde OCT angiografi ile koryokapillaris vasküler yoğunluğunu ve akım özelliklerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubuna göre komplike olmayan pakikoroid olgularında azalmış koryokapillaris yoğunluğu, PPE grubunda ise daha fazla azalmış koryokapillaris yoğunluğu olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, özellikle pakidamarlarla ilişkili alanlarda koryokapillaris akım bozuklukları olduğunu göstermişlerdir. Sonuçta koryokapillaris akım bozukluklarının PPE, SSKR ve PNV gibi retinal hastalıklar ortaya çıkmadan başladığını ve ilerleyerek devam ettiğini öne sürmüşlerdir. Diğer taraftan Ersöz ve ark.^[36] ise PPE olgularında dış nükleer tabakanın incelendiğini, ancak komplike olmayan pakikoroid grubu ile kontrol grubu arasında farklılık olmadığını bildirmişler ve pakikoroid hastalıklarındaki dejeneratif sürecin RPE değişiklikleri ile başlayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir başka çalışmada Sakurada ve ark.^[20] swept-source OCT ve indosiyenin yeşil anjiyografi ile pakikoroid hastalıklarında koroidal boşlukları incelemişlerdir. Sonuçta koroidal boşlukları % 88 sıklığında pakidamarların komşuluğunda bulunan koroidal aşırı geçirgenlik alanlarında saptamışlardır.

Ayrıca, koroidal boşlukların varlığını normal koroidal yapının kaybı ile ilişkilendirmişlerdir. Dansingani ve ark.^[37] ise pakikoroid fenotipinde koroid kalınlığının anlamlı olarak yüksek olmadığı durumlarda iç koroidal inceltme ve Haller tabakasında ki kalınlaşmanın önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Chung ve ark.^[38] FKE'yi sıklıkla pakikoroid alanlarında saptamışlar ve bu lezyonların pakikoroid hastalıkları ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Pakikoroid fenotipinde kronik vasküler aşırı geçirgenlik sonucu proinflatuar protein ve medyatörler, fibrinojen ve metalloproteinaz 2 damar dışına çıkmakta ve oluşan kronik inflamasyon koroidal stromada fokal doku dejenerasyonu ve atrofisi ile sonuçlanmakta olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta kronik inflamasyon veya mekanik travma sonucu oluşan fokal koroidal hasarın FKE ile sonuçlanabileceğini, ters pigment epitel dekolmanı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Phasukkiwatana ve ark.^[39] peripapillar alanda RPE atrofisi, koroidal vasküler aşırı geçirgenlik ve pakidamarların tespiti sonucunda PPS'yi farklı bir pakikoroid hastalık varyantı olarak öne sürmüşlerdir. Nazal maküler intraretinal ve subretinal sıvı varlığı ve ara sıra görülen optik disk ödemi peripapiller koroidal kalınlaşması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, dilate pakidamarların mekanik etkisine bağlı iç koroidal damarlarda atrofi oluşması veya sempatik aktivasyon sonucu koryokapillaris obliterasyonu ve iskemisinin neden olduğu atrofi, ileri yaşlarda ise aterosklerozun da eşlik etmesi sonucu oluşan ilerleyici RPE hasarının PPE'ye neden olduğu düşünülmektedir.^[21] Sempatik aktivasyonun kalıcı olması durumunda, venöz staz ve konjesyondan kaynaklanan kronik düşük dereceli inflamasyonun neden olduğu atrofik koroidal stroma ve artmış venöz kan akımına bağlı dilate büyük koroidal damarların oluşması gençlerde SSKR ile sonuçlanmaktadır.^[8,21] Diğer taraftan, eğer koriokapillaris seviyesindeki kronik iske mi, yaşlanma veya ateroskleroz nedeniyle daha belirgin bir özellikte ise, VEGF salgılanması artarak tip 1 koroid neovaskülarizasyonu, yani PNV'nin gelişmesi ile sonuçlanmaktadır.^[21,23] Pakikoroid neovaskülopati ise, drusen gibi klasik YBMD bulgularının olmadığı, pakikoroid değişikliklerinin bulunduğu alanlarda oluşan tip 1 neovaskülarizasyondur (Resim 1 ve 2). Nihai olarak, fokal koroidal kalınlaşma alanlarında oluşan PNV'nin progresyonu sonucu PKV gelişebileceği düşünülmektedir.^[23]

SONUÇ

Pakikoroid hastalık spektrumu tanımlanmasıyla birlikte birçok araştırma yapılmış, ancak patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Koroid otoregülasyonunda birçok lokal ve sistemik faktörlerin yer almasını bu durumun sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Pakikoroid fenotipine sahip bu hastalıkların genetik açıdan ilişkilerinin araştırıldığı, ortak risk faktörlerinin değerlendirildiği ve patofizyolojik mekanizmaların araştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(5):387-429.
2. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):496-500.
3. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina.* 2013;33(8):1659-1672.

4. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019;33(1):14-33.
5. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. PACHYCHOROID: an inherited condition? *Retina*. 2015;35(1):10-16.
6. 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.
7. Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2014;232(2):65-76.
8. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):103-126.
9. Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(2):201-214.
10. Mohabati D, Schellevis RL, van Dijk EHC, Altay L, Fauser S, Hoyng CB, et al. Genetic Risk Factors in Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2018 Oct 8. doi: 10.1097/IAE.0000000000002333. [Epub ahead of print].
11. van Dijk EHC, Schellevis RL, van Bergen M, Breukink MB, Altay L, Scholz P, et al. Association of a Haplotype in the NR3C2 Gene, Encoding the Mineralocorticoid Receptor, With Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(5):446-451.
12. 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;35(7):859-867.
13. Honda S, Matsumiya W, Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clinical features and genetic predisposition. *Ophthalmologica*. 2014;231(2):59-74.
14. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(6):501-515.
15. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):25-37.
16. Goldhardt R, Rosen BS. Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Curr Ophthalmol Rep*. 2019;7(1):66-72.
17. Wong CW, Wong TY, Cheung CM. Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Asians. *J Clin Med*. 2015;4(5):782-821.
18. Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, Chen SJ, Chen Y, Freund KB, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*. 2018;125(5):708-724.
19. Ueta T, Obata R, Inoue Y, Iriyama A, Takahashi H, Yamaguchi T, et al. Background comparison of typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2400-2406.
20. Sakurada Y, Leong BCS, Parikh R, Fragiotta S, Freund KB. Association between Choroidal Caverns and Choroidal Vascular Hyperpermeability in Eyes with Pachychoroid Diseases. *Retina*. 2018;38(10):1977-1983.
21. Lee M, Lee H, Kim HC, Chung H. Changes in Stromal and Luminal Areas of the Choroid in Pachychoroid Diseases: Insights Into the Pathophysiology of Pachychoroid Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(12):4896-4908.
22. Karacorlu M, Ersoz MG, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. Long-term follow-up of pachychoroid pigment epitheliopathy and lesion characteristics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(12):2319-2326.
23. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35(1):1-9.
24. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. Pachychoroid pigment epitheliopathy in fellow eyes of patients with unilateral central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(4):473-478.
25. Okushiba U, Takeda M. [Study of choroidal vascular lesions in central serous chorioretinopathy using indocyanine green angiography]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997;101(1):74-82.
26. 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):203-213.
27. Sibayan SA, Kobuch K, Spiegel D, Eckert E, Leser R, Monzer J, et al. Epinephrine, but not dexamethasone, induces apoptosis in retinal pigment epithelium cells in vitro: possible implications on the pathogenesis of central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(6):515-519.
28. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye (Lond)*. 2010;24(12):1743-1756.
29. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(3):166-173.
30. Walker BR, Best R, Shackleton CH, Padfield PL, Edwards CR. Increased vasoconstrictor sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;27(2):190-196.
31. Saito M, Saito W, Hashimoto Y, Yoshizawa C, Fujiya A, Noda K, et al. Macular choroidal blood flow velocity decreases with regression of acute central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(6):775-780.
32. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011;118(5):840-845.
33. Kuroiwa S, Tateiwa H, Hisatomi T, Ishibashi T, Yoshimura N. Pathological features of surgically excised polypoidal choroidal vasculopathy membranes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(3):297-302.
34. Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, Shimada H, Kawamura A, Mori R, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):4729-4737.
35. Baek J, Kook L, Lee WK. Choriocapillaris Flow Impairments in Association with Pachyvessel in Early Stages of Pachychoroid. *Sci Rep*. 2019;9(1):5565.
36. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. Outer Nuclear Layer Thinning in Pachychoroid Pigment Epitheliopathy. *Retina*. 2018;38(5):957-961.
37. Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, Yannuzzi LA, Freund KB. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(2):189-200.
38. Chung H, Byeon SH, Freund KB. FOCAL CHOROIDAL EXCAVATION AND ITS ASSOCIATION WITH PACHYCHOROID SPECTRUM DISORDERS: A Review of the Literature and Multimodal Imaging Findings. *Retina*. 2017;37(2):199-221.
39. Phasukkijwatana N, Freund KB, Dolz-Marco R, Al-Sheikh M, Keane PA, Egan CA, et al. Peripapillary Pachychoroid Syndrome. *Retina*. 2018;38(9):1652-1667.



Doç. Dr. Raşit KILIÇ

2005 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2005-2010 yılları arasında Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi tamamladı. 2011-2015 yılları arasında Sivas Numune Hastanesinde çalıştı. 2015 Ocak ayından itibaren Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yapmaktadır. 2018 yılında Doçent ünvanını almıştır. İlgi alanları medikal ve cerrahi retina ve vitreus hastalıklarıdır. Birçok ulusal ve uluslararası makalesi bulunmaktadır.