



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ HASTALARINDA İNSÜLİN  
BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 VE İNSÜLİN DİRENCİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NACİYE TORA

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ HASTALARINDA  
İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 VE İNSÜLİN  
DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NACİYE TORA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. GÜNHAL ŞATIRTAV AKDENİZ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü tarafından 24TU18015 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA, 2025

## TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Günhal Şatırtav Akdeniz'e;

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan başta klinik ana bilim dalı başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Okka'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. Nazmi Zengin'e, Prof. Dr. Ahmet Özkağnıcı'ya, Prof. Dr. Hürkan Kerimoğlu'na, Prof. Dr. Refik Oltulu'ya, Doç. Dr. Gülfidan Bitirgen'e, Doç. Dr. Selman Belviranlı'ya, Doç. Dr. Enver Mirza'ya, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Adam'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman Gündoğan'a;

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübesini esirgemeyen Doç. Dr. Filiz Alkan Baylan ve Tıbbi Biyokimya personeline;

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım değerli meslektaşlarıma, hastanemiz hemşireleri, yardımcı sağlık personelleri ve klinik sekreterlerimize;

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren, anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Naciye TORA

Konya, 2025

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. RETİNA EMBRİYOGENEZİ.....	2
2.2. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	2
2.2.1. Retina Fonksiyonel Anatomisi.....	3
2.2.2. Retina Tabakaları.....	4
2.2.3. Retina Pigment Epiteli ve Fonksiyonları.....	6
2.2.4. Koroid.....	6
2.3. SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ.....	7
2.3.1. Santral Seröz Koryoretinopati Epidemiyolojisi.....	8
2.3.2. Santral Seröz Koryoretinopati Etyopatogenezi.....	8
2.3.3. Santral Seröz Koryoretinopati Gelişiminde Risk Faktörleri.....	11
2.3.4. Santral Seröz Koryoretinopatide Sınıflandırma.....	13
2.3.5. Santral Seröz Koryoretinopatide Semptom, Bulgular ve Klinik Seyir.....	16
2.3.6. Santral Seröz Koryoretinopatide Multimodal Görüntüleme.....	17
2.4. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ VE İNSÜLİN DİRENCİ.....	19
2.4.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü.....	19

2.4.2. İnsülin Direnci .....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
4. BULGULAR .....	28
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇ .....	38
7. KAYNAKLAR .....	39



## **SİMGE ve KISALTMALAR LİSTESİ**

<b>BM:</b>	Bruch Membranı
<b>CFH:</b>	Kompleman Faktör H
<b>CRP:</b>	C-Reaktif Protein
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>EDI-OKT:</b>	Gelişmiş Derinlik Görüntüleme-Optik Koherens Tomografi
<b>FAZ:</b>	Foveal Avasküler Zon
<b>FFA:</b>	Fundus Floresein Anjiyografi
<b>FOF:</b>	Fundus Otofloresans
<b>GK:</b>	Görme Keskinliği
<b>IDF:</b>	Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IGF-1:</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>HbA1c:</b>	Hemoglobin A1c
<b>HEC:</b>	Hiperinsülinemik Öglisemik Klomp
<b>HOMA-IR:</b>	İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
<b>IR:</b>	İnsülin Rezistansı
<b>İSYA:</b>	İndosiyanın Yeşili Anjiyografi
<b>KNV:</b>	Koroidal Neovaskularizasyon
<b>OKT:</b>	Optik Koherens Tomografi
<b>OKTA:</b>	Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
<b>OSAS:</b>	Obstruktif Uyku Apne Sendromu
<b>PDGF:</b>	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PED:</b>	Pigment Epitel Dekolmanı
<b>RHIGF-1:</b>	Rekombinant İnsan Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>RPE:</b>	Retina Pigment Epiteli
<b>SRD:</b>	Seröz Retina Dekolmanı

**SRS:** Subretinal Sıvı  
**SSKR:** Santral Seröz Koryoretinopati  
**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Retina embriyogenezi

Şekil 2: Makulanın bölümleri

Şekil 3: Retina katmanları



## **TABLULAR LİSTESİ**

**Tablo 1:** HOMA-IR ülkelere göre eşik değerleri

**Tablo 2:** HbA1c referans değerleri

**Tablo 3:** Demografik özellikler

**Tablo 4:** Basit SSKR, kompleks SSKR ve kontrol grubunda yaş ortalamasının karşılaştırılması

**Tablo 5:** Basit SSKR, kompleks SSKR ve kontrol grubunda IGF-1 düzeyi ortalamasının karşılaştırılması

**Tablo 6:** Basit SSKR, kompleks SSKR ve kontrol grubunda glukoz, insülin, HbA1c, CRP VKİ ve HOMA-IR indeksi ortalamalarının karşılaştırılması

**Tablo 7:** Basit tip SSKR hastalarında yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri arasındaki korelasyon analizi

**Tablo 8:** Kompleks tip SSKR hastalarında yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri arasındaki korelasyon analizi

**Tablo 9:** Kontrol grubunda yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri arasındaki korelasyon analizi

**Tablo 10:** Tüm SSKR hastalarında kadın ve erkek grubu arasında yaş, glukoz, CRP, IGF-1 insülin, VKİ, HOMA, HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması

## ÖZET

**Amaç:** Santral seröz koryoretinopati (SSKR) hastalarında, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi ve insülin direnci ilişkili parametreler olan açlık kan glukozu, insülini, C-reaktif protein (CRP), HbA1c düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve İnsülin Direncinin Homeostaz Modeli (HOMA-IR) değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 55 SSKR hastası ve 25 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. SSKR hastalarının basit (30 hasta) ve kompleks (25 hasta) olarak klinik sınıflandırması yapıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının tam bir oftalmolojik muayene sonrası boy ve kiloları kayıt altında alındı, 12 saatlik açlık sonrası kan glukozu, insülini, IGF-1, CRP, HbA1c düzeyleri değerlendirildi. VKİ ve HOMA-IR değerleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Santral seröz koryoretinopati hastalarının 41'i erkek (%74,5), 14'ü kadın (%25,5) idi. Basit gruptaki 30 SSKR hastasının 23'ü erkek (%76,7), 7'si kadın (%23,3) ve yaş ortalaması  $41.87 \pm 5.97$  yıl idi. Kompleks gruptaki 25 SSKR hastasının 18'i erkek (%72), 7'si kadın (%28) ve yaş ortalaması  $43.64 \pm 5.4$  yıl idi. Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan 25 katılımcının 17'si erkek (%68), 8'i kadın (%32) ve yaş ortalaması  $42.32 \pm 5.93$  yıl idi. Basit SSKR hasta ve kompleks SSKR hasta grubunda IGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.02$ ,  $p=0.01$ ). Basit SSKR hasta grubu, kompleks SSKR hasta grubu ve kontrol grubu arasında glukoz, HbA1c, CRP, VKİ, HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada IGF-1 düzeyinin SSKR hastalarında hem basit hem de kompleks SSKR gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Elde edilen bulgular, IGF-1 düzeylerinin SSKR patogeneğinde rol oynayabileceğini ve özellikle insülin direnci ve diğer metabolik parametrelerde anlamlı bir farklılık olmaması nedeniyle IGF-1 düzeyinin bu hasta grubunda daha özgün bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Santral seröz koryoretinopati, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, İnsülin direnci

## ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to evaluate the levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and parameters associated with insulin resistance, including fasting blood glucose, insulin C-reactive protein (CRP), HbA1c, body mass index (BMI), and the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), in patients with central serous chorioretinopathy (CSCR).

**Materials and Methods:** This study included 55 patients diagnosed with CSCR and a control group consisting of 25 healthy individuals. The CSCR patients were clinically classified as simple (30 patients) or complex (25 patients). Following a comprehensive ophthalmologic examination, the height and weight of all participants in both the study and control groups were recorded. After a 12-hour fasting period, blood levels of glucose, insulin, IGF-1, CRP, and HbA1c were measured. BMI and HOMA-IR values were calculated. The results obtained were statistically analyzed between the groups.

**Results:** Among the patients with CSCR, 41 were male (74.5%) and 14 were female (25.5%). In the simple CSCR group (n=30), 23 patients were male (76.7%) and 7 were female (23.3%), with a mean age of  $41.87 \pm 5.97$  years. In the complex CSCR group (n=25), 18 were male (72%) and 7 were female (28%), with a mean age of  $43.64 \pm 5.4$  years. Among the 25 participants in the control group, 17 were male (68%) and 8 were female (32%), with a mean age of  $42.32 \pm 5.93$  years. The IGF-1 levels in both the simple and complex CSCR groups were significantly higher than those in the control group (respectively  $p=0.02$ ,  $p=0.01$ ). No statistically significant differences were observed among the simple CSCR, complex CSCR, and control groups in terms of glucose, HbA1c, CRP, BMI, or HOMA-IR levels ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, IGF-1 levels were found to be significantly elevated in both the simple and complex CSCR groups compared to healthy controls. These findings suggest that IGF-1 may play a role in the pathogenesis of CSCR and, given the lack of significant differences in insulin resistance and other metabolic parameters, IGF-1 may serve as a more specific biomarker for this patient population.

**Keywords:** Central serous chorioretinopathy, Insulin-like growth factor-1, Insulin resistance

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), koroid damarlarındaki geçirgenlik artışına ve retina pigment epitelindeki (RPE) bariyer defektine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen sensoryal retinanın seröz dekolmanı ile karakterize bir hastalıktır. Kliniğinin ve etyopatogenezinin anlaşılmasındaki zorluktan dolayı hastalık farklı şekillerde tanımlanmış, 1967'de Gass tarafından "idiyopatik santral seröz koroidopati " olarak adlandırılmıştır (1). Klasik olarak SSKR, nörosensoriyel retina dekolmanının süresi ve seyrine göre sınıflandırmaktadır (2). Klasik sınıflandırmada SSKR, akut, rekürren ve kronik olmak üzere 3 sınıfa ayrılır (3). Güncel sınıflandırmada ise idiopatik SSKR için multimodal görüntüleme yöntemleri kullanılarak saptanan subretinal sıvı alanı, retina pigment epitel değişikliklerinin alanı ve odak sayısı değerlendirilerek yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur. RPE değişikliği olan saha 2 optik disk çapından daha küçük ve tek odaklı ise basit SSKR, 2 optik disk çapından büyük ve/veya çok odaklı ise kompleks SSKR olarak sınıflandırılır (4).

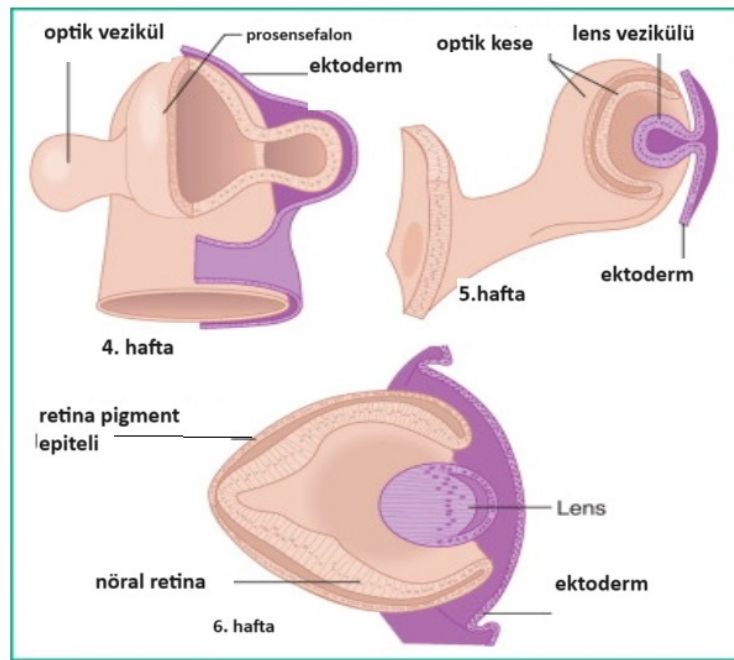
SSKR'nin oluşum mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir ve primer kaynağının koroidal veya RPE epitelindeki patoloji olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Fokal RPE fonksiyon bozukluğuna neden olan inflamatuvar ve hormonal nedenlerin olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır, psikososyal stres, yüksek kortizol düzeyleri tetikleyici faktörlerdir (5,6). SSKR için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. A tipi kişilik, SSKR gelişiminde en erken tanımlanmış risk faktörlerinden biri olarak literatüre geçmiştir. Bunun için öne sürülen mekanizma, B tipi kişiliğe sahip olanlara göre bu hastalarda artmış serum kortizol ve epinefrin düzeylerinin yüksek olması ile açıklanmıştır (7). Bildirilen bir vaka çalışmasında IGF-1 içeren takviye gıda kullanan hastada akut SSKR gelişimi bildirilmiştir. Takviyenin kesilmesinin ardından tablonun gerilediği izlenmiştir (8). Literatürde SSKR ve endokrin sistem ilişkisini içeren çalışmalar yapılmış ancak SSKR ile IGF-1 ilişkisi incelenmemiştir.

Çalışmamızın amacı SSKR hastalığının patogenezinde rol alan hormonal mekanizma temelinde insülin direnci ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 düzeylerini değerlendirmek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. RETİNA EMBRİYOGENEZİ

Retinanın gelişimi, intrauterin 22. günde, optik vezikülün distal kısmındaki nöral ektodermden başlar. Optik vezikülün yüzey ektodermine doğru yönelimi ile lens vezikülü gelişimi başlar ve optik vezikül, kendi içine invajinasyonu ile çift katmanlı optik kadehe dönüşür. Optik kadehin iç katmanından nöral retina, dış katmanından ise RPE oluşur. İç ve dış katmanları arasındaki alan ise subretinal alanı oluşturur. Retina gelişimi, optik diskten perifere doğru ilerler. Retinadaki multipotent kök hücreler, intrauterin 8. aya kadar çoğalmaya devam eder. Retina hücrelerinin özelleşmesi intrauterin dönemin sonuna kadar sürerken, maküladaki hücrelerin özelleşmesini tamamlaması ise postnatal 4. aya kadar devam etmektedir (9) (Şekil 1).



Şekil 1. Retina embriyogenezi

### 2.2. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

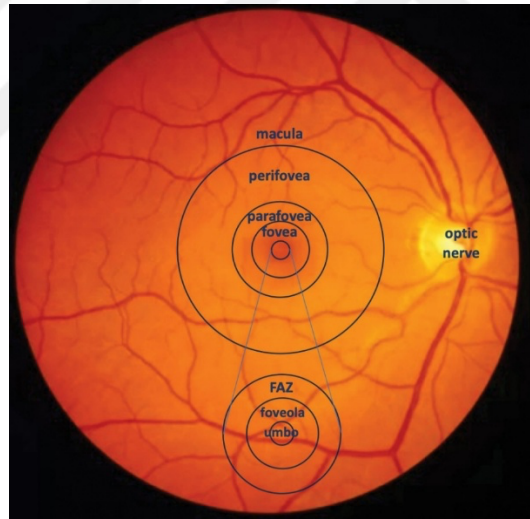
Retina ora serratadan optik sinire uzanan göz küresinin iç yüzeyinin yaklaşık %75'ni kaplayan ışığa duyarlı, renksiz şeffaf bir dokudur (10). Kalınlığı optik disk çevresinde 0,56 mm, ekvatorunda 0,18 mm ve ora serratada 0,11 mm'dir. Retina kalınlığı foveada en ince olup 0,1 mm kalınlıktadır (11). Retinanın dış yüzeyi koroidin Bruch membranı (BM) ile iç yüzeyi

ise vitreus ile komşudur (12). RPE koroide sıkı şekilde yapışıktır. Fakat nörosensöryel retina ile RPE sadece optik disk çevresi, ana retinal damarlar ve ora serrata bölgelerinde sıkı yapışıklık göstermektedir (12,13).

### 2.2.1. Retina Fonksiyonel Anatomisi

Retina, topografik olarak vorteks venlerinin sklerayı deldiği noktaların arka kenarından geçen kesit ile santral (posterior) ve periferik (anterior) retina olarak ikiye ayrılır.

**Makula:** Temporal vasküler arkuatlar ve optik disk arasında yer alan 5.5 mm çapındaki alandır, görme alanının santral 15-20 derecesine karşılık gelir. Histolojik olarak makulada, retinadaki tüm ganglion hücrelerinin yaklaşık olarak %50'sini oluşturan iki veya daha fazla ganglion hücre tabakası bulunur. Yüksek konsantrasyonda lutein ve zeaksantin içeren ksantofil karotenoidler bulundurması nedeniyle sarı renkte görünür ve 'makula lutea (sarı nokta)' adı verilir (14). Makula topografik değerlendirmede umbo, foveola, fovea, parafovea, perifovea bölümlerine ayrılır (Şekil 2).



Şekil 2. Makulanın bölümleri

**Fovea:** Makula merkezindeki konkav alandır. Foveanın santralinde yalnızca kon hücreleri bulunur, yüksek keskinlikte ve renkli görmeyi sağlar (15).

**Foveola:** Fovea merkezindeki çukur alandır. Kapiller yapı içermez (16). Sadece koryokapillaristen beslenen alana foveal avasküler zon (FAZ) denir. Sınırı fundus florescein anjiyografi (FFA) ile belirlenebilir, yaklaşık çapı 0,6 mm'dir (17).

**Umbo:** Foveolanın en merkezinde 0,15 mm çaplı alandır. Kon hücre yoğunluğunun en yüksek olduğu ve en keskin görmeyi sağlayan bölgedir (17).

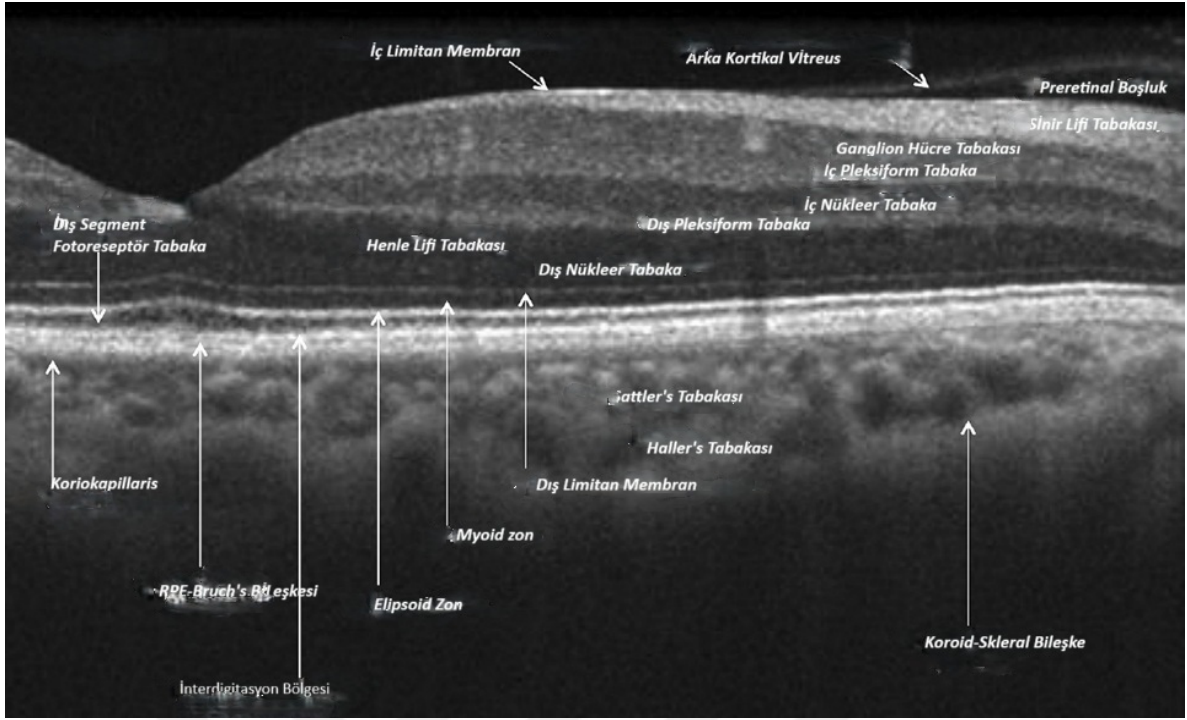
**Parafovea:** Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın en kalın olduğu halkasal alandır. Kon-rod oranı 1:1'dir.

**Perifovea:** Parafoveayı çevreleyen yaklaşık 1,5 mm genişliğinde bir halkadır. Bu bölgede dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabaka kon aksonları içermediğinden, iç pleksiform tabaka bipolar hücre yoğunluğu azaldığı için daha incedir. Kon-rod oranı 1:2'dir (14).

**Periferik retina:** Makula dışında kalan retina alanıdır, rod hücresi yoğun olarak bulunur, ganglion hücre tabakası tek sıradan oluşur. Yakın perifer, orta perifer (ekvator), uzak perifer ve ekstrem perifer olmak üzere 4 bölüme ayrılır. Yakın perifer 1.5 mm genişliğinde, orta perifer 3 mm genişliğindedir. Uzak perifer ekvator'dan ora serrata'ya kadar uzanan bölgedir, optik diskin temporaldeki konumu nedeniyle nazalde daha geniştir. Ekstrem periferde ise pars plana ve ora serrata bulunmaktadır. Ora serrata, retinanın en ön kısmını, aynı zamanda sınırını oluşturur. Yaklaşık 2 mm genişliğindedir. Limbusa yaklaşık 7 mm mesafededir. Dentat uzantıları nedeniyle testere dişi görünümü vardır. Nörosensöryel retina burada sonlanarak tek katlı pigmente olmayan siliyer cisim epiteline dönüşür. Sinir dokusu içermez (18).

### 2.2.2. Retina Tabakaları

Retinada beş tür nöral hücre bulunur; fotoreseptörler, bipolar hücreler, gangliyon hücreleri, amakrin hücreler, horizontal hücreler. Hücrelerin gövdeleri retinanın nükleer tabakalarını, aralarında yaptıkları sinaps bölgeleri ise pleksiform tabakaları oluşturur. Retinanın iskeletini oluşturan Müller hücreleri ise limitan membranları oluşturur (18). Retinanın enine kesitleri histolojik olarak incelendiğinde dokuz adet katmandan oluştuğu görülür (Şekil 3).



**Şekil 3.** Retina katmanları

**İç limitan membran:** Müller hücrelerinin hyaloid membranını yaptığı uzantılar ile oluşur. Müller hücrelerinin bazal membranıdır (18).

**Retinal sinir lifi tabakası:** Gangliyon hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur (18).

**Gangliyon hücre tabakası:** Gangliyon hücrelerinin gövdelerinin bulunduğu tabakadır. Gangliyon hücreleri bu tabakada amakrin ve bipolar hücreler ile sinaps yapar (18).

**İç pleksiform tabaka:** Amakrin, bipolar hücreler ve gangliyon hücrelerinin sinaps yaptığı bölgedir (18).

**İç nükleer tabaka:** Bipolar, Müller, amakrin ve horizontal hücrelerin gövdelerini içerir (18).

**Dış pleksiform tabaka:** Fotorseptör hücreleri ile bipolar hücrelerin sinaps yaptığı bölgedir (18).

**Dış nükleer tabaka:** Fotorseptör hücrelerin gövdelerini içerir (18).

**Dış limitan membran:** Müller hücrelerinin fotoreseptörlere olan uzantılarından oluşur. Aynı zamanda Müller hücrelerinin retina pigment epiteli uzantıları ile temas ettiği bölgedir (18).

**Fotoreseptör tabakası:** Dış segmentlerinin şekillerine göre rod ve koni adını alan hücrelerinden oluşur. Hücrelerin dış segmentlerinde ışığın absorpsiyonundan ve nöroelektriksel iletimin başlamasından sorumlu görsel pigmentler bulunur (18).

### 2.2.3. Retina Pigment Epiteli ve Fonksiyonları

RPE tek katlı, pigmente, hegzagonal hücrelerden oluşmaktadır. Fotoreseptör dış segmentleri ile koryokapillaris tabakası arasında bulunmaktadır. RPE hücrelerinin çapları fotoreseptörlerin yoğun olduğu fovea bölgesinde küçük iken periferde daha büyüktür ve daha geniş alan kaplar. Sıvı ve iyonların serbest geçişine izin vermeyen hücreler arasında sıkı bağlantılara sahiptir. Bu sıkı bağlantılar retinanın kan-retina bariyerini oluşturur. RPE'nin koroide bakan tarafı bazal yüzünü fotoreseptör tabakasına bakan tarafı ise apikal yüzünü oluşturur. RPE'nin apikal çıkıntıları fotoreseptör hücreleri arasında uzanır. Bazal yüzü ise transport alanını artırmak için kıvrımlı yapıya sahiptir, içerdiği melanin pigment miktarı ise kişiler ve coğrafyalar arasında farklı oranlarda görülmektedir. RPE hücreleri fotoreseptör fonksiyonlarının devamı için önemli işlevleri vardır. Saçılan ışık emilimi, fotoreseptör dış segment fagositozu, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınması, melanin pigmentinin yenilenmesi, fotoreseptör görsel pigmentlerinin yenilenmesi, fotoreseptör metabolizmasına destek amacıyla gerekli iyon, sıvı, besin ve metabolit transportu, retina adezyonunun sağlanması gibi görevleri mevcuttur (13,18).

### 2.2.4. Koroid

Koroid, RPE ve dış retinanın beslenmesinden sorumlu vasküler yapıdır. Posterior bölgede optik sinirden başlar ve anterior bölgede ora serrataya kadar uzanır. Makular bölgede kalınlık 0,22 mm'dir ve anteriora gittikçe azalır. Ora serratanın altında koroid kalınlığı 0,1 mm'dir. Normal retinal fonksiyonlar için yapısal ve işlevsel olarak normal bir koroidal vasküler yapı bulunmalıdır. Anormal koroidal kan miktarı veya azalmış kan akımı; fotoreseptör ve RPE disfonksiyonu ve ölümüne yol açar. Koroidin diğer görevleri arasında ışığın absorpsiyonu, termoregülasyon, kan akımının vazomotor kontrolü ile intraoküler basınç regülasyonu sayılabilir. Koroid, uveoskleral yolla ön kamaradan aköz hümör

drenajında da önemli rol oynar. Koroid; histolojik olarak retinal taraftan başlayarak sırasıyla şu beş tabakadan oluşur:

- 1- Bruch membranı
- 2- Koryokapillaris
- 3- Sattler tabakası (orta çaplı damarlar)
- 4- Haller tabakası (büyük çaplı damarlar)
- 5- Suprakoroid (lamina fusca; koroid ile sklera arasındaki geçiş bölgesi)

**Bruch membranı:** RPE'nin bazal yüzeyi Bruch membranına komşudur. Bruch membranı koryokapillaris kapillerleri ile RPE ve retina katları arasında bir bariyer görevi görür. Bruch membranının zaman içinde oksidatif hasara uğramış maddeler, lipid birikimi ve kalsifikasyon ile dejenerasyona gelişir (13,18).

**Koryokapillaris:** Koryokapillaris, Bruch membranının altında yer alan komşu kapiller ağdır. Kapiller endotel hücrelerinin fibröz bazal membranları Bruch membranının en dış tabakasını oluşturur. Koryokapillaris tabakası foveanın altında en yoğun kapiller ağına sahip olup periferde gidildikçe kalınlık azalır. Retinal kapillerlerin aksine koryokapillaris moleküllerin daha hızlı geçişine izin veren, 700-800 nm çapında fenestrasyonlara sahiptir. Bu fenestrasyonlardan geçen kan elemanları dış retina ve RPE'yi besler.

**Damar tabaka:** Koroid, koryokapillarisin altında ortada orta boy ve küçük arterlerden oluşan Sattler tabakası ve dışta büyük damarlardan oluşan Haller tabakasından oluşur. Ekstravasküler stroma kollajen ve elastik fibriller, fibroblastlar, avasküler düz kas hücreleri ve damar yapılarına yakın olarak konumlanmış birçok büyük melanosit, mast hücresi, makrofaj ve lenfosit bulunmaktadır.

### 2.3. SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ

Santral seröz koryoretinopati, çoğunlukla makula bölgesini tutan seröz retina dekolmanı ve/veya seröz RPE dekolmanı ile karakterize RPE'den subretinal alana sıvı sızıntısının olduğu idiyopatik bir hastalıktır. İlk kez 1866'da von Graefe tarafından bu hastalığa 'tekrarlayan santral retinit' adı verilmiş ve daha sonra 'vazospastik santral retinit', 'anjiospastik retinopati' ve 'santral seröz retinopati' gibi farklı isimler verilmiştir (19). Son

olarak Gass tarafından 1967'de santral seröz koryoretinopati olarak önerilen isim günümüzde de tercih edilmektedir (1).

### **2.3.1. Santral Seröz Koryoretinopati Epidemiyolojisi**

SSKR'nin insidans ve prevalansı ile ilgili yapılmış en kapsamlı çalışma, ABD'nin Minnesota eyaletinin Olmsted bölgesinde 1980 ile 2002 yılları arasında yeni tanı konulmuş tüm SSKR hastalarının dahil edildiği epidemiyolojik çalışmadır (20). Bu çalışmanın verilerine göre SSKR, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık altı kat daha sık görülmektedir. Spaide ve ark. ortalama yaşın 51 olduğunu belirtmiş, yaşlı hastalarda ise diffüz RPE kaybı, bilateral tutulum ve sekonder koroidal neovaskularizasyonun daha sık geliştiğini gözlemlemişlerdir (21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bilateralite oranının akut ve nüks eden olgularda sırasıyla %3.2 ve %5.5, kronik olgularda %53 olduğu bildirilmiştir (22).

### **2.3.2. Santral Seröz Koryoretinopati Etyopatogenezi**

SSKR'nin patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. 1955 yılında Bennett yayınladığı makalede santral seröz koryoretinopati bir hastalık bulgularından bahsetmiş ve bu hastaların ortak özellik olarak agresif kişilik yapılarına sahip olduğunu yazmıştır (23). 1960 yılında FFA geliştirilene kadar dünyanın çeşitli yerlerinden birçok oftalmolog subretinal seröz sıvıların izlendiği SSKR hastalığını tanımlamış ve etyopatogeneizde tüberküloz, sifiliz, alerji gibi birçok inflamatuvar hastalıkla ve psikiyatrik bozukluklar, fototoksisite, sigara, otonom vazomotor instabilite gibi inflamatuvar olmayan etiyolojilerden de bahsedilmiştir. FFA'nın geliştirilmesiyle 1965'te Maumenee FFA'da RPE düzeyindeki sızıntıyı ilk defa göstermiştir. İnflamatuvar olmayan etiyolojinin önderi olarak bilinen Maumenee aynı zamanda FFA geliştirilmesinden önce seröz sıvının kaynağının koryokapillaris olduğunu öne sürmüştür (24). 1967'de Gass hastalığa "İdiopatik Santral Seröz Koryoretinopati" ismini vermiş ve koryokapillariste, etiyolojisi bilinmeyen bir veya daha fazla alanda kapiller permeabilite artışının olduğu ve bu vasküler geçirgenlik artışının retina altındaki seröz eksudasyonun muhtemel nedeni olabileceğini göstermiştir (1).

Koroidin rolü; SSKR'de indosiyanın yeşili anjiyografide görülen orta dönemdeki boyanma koroidal hiperpermeabilitenin ana kanıtı olarak değerlendirilir (25,26). Geçirgenliği artan koroidal damarlar, koroidde artmış hidrostatik basınca neden olur ve RPE'nin bariyer fonksiyonunun aşılmasıyla subretinal bölgeye sıvı sızması sonucu seröz retina dekolmanına (SRD) yol açar (27). Koroidal kalınlaşmanın ve hiperpermeabilitenin

nedeni ise net aydınlatılamamıştır. Sempatomimetik ajanlar ve kortikosteroidler ile ilişkilendiren çeşitli teoriler üretilmiştir. Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada tekrarlayan intravenöz epinefrin enjeksiyonu sonrasında koryokapillaris epiteli ve RPE’de hasar geliştiği gösterilmiştir (28). SSKR hastalarında etyopatogenezi aydınlatmak için alınan aköz örnekleri birçok farklı büyüme faktörü ve sitokinler açısından incelenmiştir. Won Lim ve arkadaşlarının 12 SSKR hastasının aköz sıvıdan ve plazmadan yapılan örneklemelerde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve IL-8 düzeyi kontrol grubundan farklı saptanmamıştır (29). Ayrıca Shin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SSKR hastalarının aköz sıvı örneklerinde incelenen IL-6, IL-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 düzeyleri kontrol grubundan farklı saptanmamış, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve VEGF düzeylerinde SSKR hastalarında ters korelasyon tespit edilmiştir. PDGF, retina pigment epiteli canlılığı, mitogenezi ve yara iyileşmesinde görevli güçlü bir kemoatraktan maddedir (30). PDGF, proliferatif vitreoretinopati, proliferatif diabetik retinopati, koroidal neovaskülarizasyonda yüksek düzeylerde saptanmıştır (31). Deneysel olarak PDGF’in inhibe edildiği bir hayvan modelinde, vasküler perisit kaybı ve sonrasında artan VEGF düzeyleri ile anjiogenez gelişmiştir (32). SSKR hastalarında PDGF’in nasıl çalıştığı, PDGF ve VEGF’in nasıl etkileşime girdiği tam aydınlatılmamış olsa da PDGF eksikliğinin SSKR patogenezinde rol almış olabileceği ve artmış VEGF düzeyi ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir. Bu bulgular SSKR’nin inflamatuvar bir zemini olmadığına dair kanıt sunmaktadır (33). Anjiyografinin oftalmolojide kullanımının başlanması ile SSKR’de vasküler permeabilite artışının rolü olduğu açıklansa da etyopatogenez üzerinde fikir birliği halen sağlanamamıştır. Sonuç olarak SSKR’de koroidin geçirgenliğinin staz, iskemi ve/veya inflamasyon sonucunda arttığı düşünülmektedir. Artmış geçirgenlik sonucu retina pigment epitelinde dekolman görülmekte ve bu da RPE’nin düzenleme mekanizmasını bozmakta ve retina ve RPE arasında sıvı birikimine neden olmaktadır (34).

Patogenez üzerinde çeşitli hipotezler üretilmiştir. Bunlar beş başlık altında incelenmiştir.

**I) Gass Hipotezi:** Santral seröz koryoretinopati olarak tanımladığı hastalığın patogenezinde koryokapillariadaki artmış geçirgenliğin koroidde artmış hidrostatik basınçla sonuçlandığını öne sürmüştür. Bu artmış geçirgenlik ve hidrostatik basıncın RPE tabakasında defektlere, defekt alanlarından subretinal alana sıvı sızıntısına ve bunun sonucunda RPE seröz dekolmanı gelişimini vurgulamıştır. İndosiyanın yeşil anjiyografi

(İSYA) ile SSKR tanılı hastalarında koroiddeki vasküler permeabilitenin arttığı alanları göstermiştir (1).

**II) Spitznas Hipotezi:** Spitznas'a göre immünolojik, enfeksiyöz, vasküler, nöronal veya farklı tanımlanamamış RPE defektini uyaran bir süreç ardından pigment epitel hücresinde koryoretinal yönde, büyük miktarda iyon akışı başlar. Oluşan iyon gradient farkı, koroidal sıvının da bu alana geçişine neden olur, akımın çok güçlü olması bu alandaki difüzyon bariyerine zarar verir. Defektif pigment epitel alanı çok küçük olduğundan FFA'nın erken fazında SSKR'de karakteristik bulgu olarak noktasal bir sızıntı noktası izlenir. FFA'nın geç fazlarında subretinal alanda floresein ile boyalı sıvının hızlı bir şekilde artışı, hasarlı RPE bölgesinden çok miktarda ve hızlı sıvı geçişinin varlığına işaret eder. Subretinal göllenmenin boyutunun artmama sebebi ise sıvının muhtemelen RPE tarafından koroide geri pompalanmasıyla ilişkilendirilebilir. Sıvı akımının transselüler mi yoksa RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardaki bozulmaya bağlı parasellüler mi olduğu kesin olarak ortaya konamamış olsa da kompensatuar mekanizmaların aşırı çalışmasıyla kalıcı hasar oluşturduğu düşünülmektedir. SSKR'nin spontan iyileşmesi sonrası görülen skarın, akut dönemde izlenen sızıntı noktasından her zaman önemli ölçüde daha büyük olması bunu kanıtlar niteliktedir (35).

**III) Piccolino Hipotezi:** Sağlıklı bir gözde gözün intraoküler basıncı, koroid kolloid ozmotik basıncı ve RPE'nin pompa görevi sayesinde subretinal alanda sıvı birikimi izlenmez ve anatomik olarak RPE, Bruch membranına yapışık halde izlenir. SSKR'de retina pigment epitel hücre bağlantılarının buradaki lezyon gelişiminden sonra hasarlanması, sıvı hareketinin dengesinin bozulmasıyla birlikte koryokapillaristen subretinal alana sıvı sızıntısı meydana gelir (36).

**IV) Marmor Hipotezi:** Marmor'a göre bazı seröz dekolmanlar, dış kan-retina bariyeri intakt olsa da RPE'nin normal metabolik transport sistemlerindeki bozulma sonucunda meydana gelir ve fokal bir RPE sızıntısını pasif olarak temizlemeye yetecek güç olmadığından seröz sıvı birikir (37).

**V) Yanuzzi Hipotezi:** Yanuzzi, subretinal alanda bozulmuş sıvı dengesini makulada meydana gelen biyokimyasal değişikliklerle ilişkilendirmiştir. Bahsedilen değişiklikler koroidal kapillerlerde hasara, pigment epitel hücrelerinde ve sıkı bağlantılarda dejenerasyon ile dış kan-retina bariyerinin yıkımına sebep olur ve sonuç olarak subretinal alanda sıvı birikir (7).

### 2.3.3. Santral Seröz Koryoretinopati Gelişiminde Risk Faktörleri

SSKR hastalığını tanımlanmış birçok risk faktörü olmasına rağmen hastalıkla ilişkileri tam aydınlatılamamıştır.

**Genetik:** Weenink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27 kronik SSKR hastasının 80 akrabasına yapılan oftalmolojik muayenede 22 kişide kronik SSKR saptanmıştır (38). Miki ve arkadaşlarının yaptığı 140 tanılı SSKR hastasını içeren çalışmada da Kompleman faktör H (CFH) gen bölgesindeki 5 allel incelenmiş ve 3 farklı tek nükleotid polimorfizminin SSKR arasında ilişki olabileceği, 2 farklı CFH gen polimorfizmi ile SSKR'den koruyucu olabileceği ancak patogenezdaki rolü aydınlatılabilmesi için daha çok çalışma yapılması gerektiğinden bahsedilmiştir (39). Yapılan bir diğer çalışmada ise 400 SSKR hastası ve 1400 kontrol grubunu içeren gruplarda vasküler endotelden hücre-hücre adhezyonunda görevli olan Cadherin-5'in ekspresyonu incelenmiştir ve erkek SSKR hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık izlenmiştir. Kortikosteroidler ile Cadherin-5 ekspresyonu azaldığı, endotelde hücreler arası adhezyonun zayıflaması sonucu subretinal boşluğa sıvı sızıntısı olduğu düşünülmüştür ancak şu ana kadar SSKR ilişkili kanıtlanmış bir kalıtım paterni veya genotip bulunmamaktadır (40).

**A tipi kişilik ve emosyonel stres:** SSKR'de tanımlanan risk faktörleri içinde literatüre ilk geçenlerden biridir. 1986 yılında Yanuzzi ve arkadaşları, SSKR hastalarında görülen rekabetçi, sabırsız, hırslı olarak özellikleri tanımlanabilecek A tipi kişilik özelliği olanların, sakin mizaçlı, daha sabırlı, başarılarını gösterme ve kanıtlama ihtiyacı içinde olmayan B tipi kişiliğe sahip olanlara göre bu artmış serum kortizol ve epinefrin düzeylerinin olması ile SSKR etyopatogenezinde rolü olabileceğinden bahsetmiştir (41).

**Endojen hiperkortizolemi ve steroid kullanımı:** Glukokortikoidlerin SSKR gelişimindeki rolü hala kesin olarak ortaya konamamış olsa da SSKR ile steroidlerin ilişkisi ilk kez 1980'lerde Wakakura, Harada ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (41,42). Haimovici ve arkadaşları, 312 SSKR hastasının dahil edildiği çalışmalarında kortikosteroid kullanımına bağlı SSKR gelişiminin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranda görüldüğünü saptamışlardır (43). Endojen Cushing sendromu olan hastalarda da SSKR görülme oranı %5'tir (44). Gebelik de endojen kortizol seviyelerinin yüksek seyrettiği bir dönem olması nedeniyle SSKR için bir risk faktörüdür. Gebelikte ortaya çıkan SSKR'nin doğumdan sonra düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (45,46). Plazma kortizol seviyesi

üçüncü trimesterde artış gösterir. Gebelikte SSKR'nin ortaya çıkışı bu artmış kortisol seviyesi ve hemodinamik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (47).

Steroidlerin oral, intravenöz, intramusküler, inhale, intranazal, ya da epidural yolla vücuda alınması ve steroid üreten tümörlerin varlığı da endojen hiperkortizolemi gibi SSKR tablosuna yol açabilir. Sistemik steroid ile tedavi edilen gerek sistemik gerek oküler tüm hastalıklarda SSKR riski artar. Özellikle organ nakli sonrası uzun dönem sistemik steroid kullanımına sekonder gelişen SSKR tablolarında büllöz retina dekolmanı ile giden SSKR ve diffüz retinal pigment epitelyopati gibi daha ciddi formlar daha sıktır ve bu hastalarda SSKR daha sık olarak bilateral izlenmiştir (48,49).

**Sistemik hastalıklar:** SSKR, endojen hiperkortizolemi yapan sistemik hastalıklar dışında hipertansiyon ve obstruktif uyku apnesi sendromu (OSAS) ile ilişkili bulunmuştur. Üst solunum yolunda tekrarlayan obstrüksiyon atakları ve gündüz aşırı uykululuk hali ile karakterize olan OSAS'ın patojenik rolü, genellikle komorbid obezite ve diyabet dahil metabolik sendrom ve ayrıca kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (50,51). Orta ve şiddetli OSAS'lar, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek kortizol ve inflamatuvar indeksler ile ilişkilidir (52,53). Yavaş ve arkadaşlarının yaptığı SSKR tanılı 23 hastanın olduğu çalışmada 14'ünde OSAS olduğunu, oksidatif stres, vazokonstriksiyon veya koagülasyon bozuklukları gibi olası yaygın patofizyolojik mekanizmaların SSKR' de olduğu düşünülmesi nedeniyle SSKR hastalarına obstruktif uyku apnesi taraması önerilmiştir (54).

Hipertansiyonu olan hastalarda SSKR gelişme riski ve SSKR olan hastalarda koroner arter hastalığı gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (55,56). 9839 SSKR hastasının dahil edildiği risk faktörlerinin incelendiği bir meta-analizde hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, Helikobakter pilori enfeksiyonu, psikofarmakolojik ilaç kullanımı, steroid kullanımı ve OSAS ile SSKR ilişkili bulunmuştur (57).

**Gastroözofageal hastalıklar:** Gastroözofageal reflü ve SSKR'nin ikisinde de stres bağımsız risk faktörüdür. SSKR hastalarında gastroözofageal reflü görülme ve anti-asit, anti-reflü ilacı kullanım sıklığının yüksek olduğu izlenmiştir (58). Helikobakter pilori ile SSKR arasında ilişki olduğunu öne süren bazı çalışmalarda, gastrik Helikobakter Piloninin, konakçı endotel proteinleri ve patojenik antijenlerin moleküler benzerliği nedeniyle koroidal mikrodolaşımı etkilediğini ileri sürmüştür (59,60). Helikobakter Piloninin eradikasyonunun SSKR'nin düzelmesine neden olduğu, bir çalışmada rapor edilmiştir (61). Fakat, batı

dünyasında Helikobakter Piloni taşıyıcısı oranının %50 olduğu düşünüldüğünde Helikobakter Piloni ve SSKR arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (62).

**Steroid dışı ilaç kullanımı:** Sempatomimetik ilaç, fosfodiesteraz-5 inhibitörü (sildenafil, tadalafil), metastatik kanserlerde kullanılan mitojenle aktive olan protein kinaz inhibitörü (binimetinib) kullananlarda daha sık SSKR geliştiği bildirilmiştir (63,64). RPE hücreleri arası sıkı bağlantıyı düzenlediği gösterilen mitojenle aktive olan protein kinaz inhibisyonu sıvı geçişine engel olarak subretinal sıvı birikmesine neden olabilir (65). Sempatomimetik ajanların kesilmesiyle subretinal sıvının gerilediği izlenmişken fosfodiesteraz-5 inhibitörü kullanımı kesildiğinde SSKR rezolüsyonun sağlanacağından kesin olarak bahsedilememiştir (66,67).

#### 2.3.4. Santral Seröz Koryoretinopatide Sınıflandırma

SSKR'nin farklı yayınlarda farklı sınıflandırmaları mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanları hastalığın süresine, seyrine göre yapılan ve seröz sıvının lokalizasyonuna göre yapılan sınıflandırmalardır. Hastalığın süresi ve seyrine göre yapılan sınıflandırmada SSKR, akut, rekürren ve kronik olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Kronik vakalarda da bazı makalelerde iyileşmeyen veya persistan SSKR ifadesini kullanır. Akut ve kronik ayrımında net bir süre ayrımı yoktur. Çeşitli çalışmalarda 4 veya 6 aydan uzun süren vakalar kronik gruba dahil edilmiştir. Tipik olarak SSKR, kendini sınırlayan akut bir seyirle üç-altı ay içinde düzelir. Daha uzun süren vakalar, rekürren düzelen SSKR, rekürren kronik SSKR ve tek atak sonrası gelişen kronik SSKR olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır (3).

**Akut SSKR:** Hastalığın semptomlarının başlangıcından sonra üç-altı ay içinde kendini sınırladığı formdur.

**Persistan-İyileşmeyen SSKR:** Subretinal sıvının yaklaşık 4 ay sebat ettiği formdur.

**Rekürren SSKR:** Ataklarla seyreden bu formda ataklar arasındaki klinik düzelmeye göre rekürren düzelen SSKR ve rekürren kronik SSKR olarak alt gruba ayrılır.

**Kronik SSKR:** İlk tanımlandığında diffüz retinal epitelyopati olarak tanımlanmış ve SSKR'nin bir varyantı olduğu düşünülmüştür (68). Hastaların semptomları kalıcıdır ve orta ileri seviye görme kaybı ve kontrast seviyesinde azalma ile karakterizedir (69). Komplike

olmayan akut SSKR'nin diffüz RPE hastalığı ile kronik SSKR'ye dönüşüp dönüşmeyeceği hala tartışmalıdır.

**İnaktif SSKR:** Geçirilmiş ve rezolüsyona uğramış akut SSKR öyküsü ile beraber SRS'nin bulunmadığı formdur (70).

Gilbert ve ark. SSKR hastalarının %51'inin tek atak sonrası düzeldiğini ve %49'unun daha komplike seyir izlediğini rapor etmişlerdir (71). Akut SSKR hastalığın klinik olarak en sık görülen formudur. Akut formda bazı vakalarda SRS'da tam rezolüsyon görülse bile görme keskinliğinde hafif düşme, kontrast duyarlılığında azalma, görme alanında defekt ve Amsler testinde bozulmalar görülebilir (72-74). Bazı çalışmalarda gösterilen akut atak sonrası kon dansitesinde azalma, anatomik düzelmeye rağmen GK'de görülen düşüşü açıklamaktadır (75).

Akut SSKR hastalarında iyileşme sonrası bir yıl içinde %15-50 oranında rekürrens bildirilmiştir (76,77). Tedavi uygulanmasının nüks oranı üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (78).

Kronik SSKR, geniş RPE değişiklikleri ve kronik sığ seröz retina dekolmanı ile karakterize olup tüm SSKR olgularının %5'ini oluşturur. Akut formdan kronik forma ilerleme oranı %16 olarak bildirilmiştir (79). RPE disfonksiyonu akut forma göre daha yaygındır. Bu alanlar FFA'da multifokal granüler hiperfloresan sızıntı alanları, İSYA'da geniş koroidal vasküler hiperpermeabilite alanları olarak görünürler (80). Kronik SSKR'de depigmente alanlar, coğrafik atrofi, subretinal fibrinöz veya lipid birikimler, koroidal neovaskülarizasyon (KNV), özellikle fotoreseptör tabakasında belirgin nörosensöryel zayıflama ve kistoid makular dejenerasyon gelişebilir. Bu değişiklikler kalıcı görme kaybına neden olur (81-83). Kronik SSKR hastalarında %2 oranında KNV gelişimi görülmüştür ve KNV hastalarda görsel prognoz kötüdür (79).

Seröz sıvının lokalizasyonuna göre yapılan sınıflandırmada ise;

- **Tip I SSKR:** Seröz sıvı fotoreseptör dış segmentleri ve RPE arasındadır.
- **Tip II SSKR:** Sadece RPE altında seröz sıvı birikimi izlenir.
- **Tip III SSKR:** Nörosensöryel dekolman ve Pigmet epitel dekolmanının (PED) birlikte görülmektedir (84).

SSKR için altın standart bir tanı yönteminin bulunmaması nedeniyle, SSKR'de patogenezi, multimodal görüntüleme analizi ve tedavi stratejilerinin anlaşılmasında önemli katkıları olan kişilerden oluşan uluslararası bir uzman grubu, 2017 ve 2019'da 2 toplantıda şahsen bir araya gelerek ortak fikirbirliği ile idiyopatik SSKR için multimodal görüntüleme yöntemleri kullanılarak saptanan subretinal sıvı alanı ve retina pigment epitel değişikliği olan alan genişliğini ve odak sayısını inceleyerek yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur. RPE atrofisinin 2 disk alan çapından küçük veya büyük olması, SSKR'yi basit veya kompleks olarak iki alt sınıflandırmak için eşik olarak tanımlanmıştır (4).

**SSKR Tanı Kriterleri:** Yeni sınıflandırma sistemi multimodal görüntüleme bulgularına dayanarak hastalığa tanı koymak için majör ve minör kriterleri içerir (4).

**Majör Kriterler (SSKR tanısı için her ikisi de bulunmalıdır):**

- Optik koherens tomografi (OKT) ile posterior kutbu tutan SRD'nın varlığı veya geçmişte var olduğunun belgelenmesi
- Fundus otofloresans, spektral-domain OKT veya kızılötesi görüntüleme en az bir RPE değişikliği alanının görülmesi

**Minör Kriterler (En az bir tanesi bulunmalıdır):**

- İSYA'da orta faz hiperfloresan plak benzeri alanlar
- FFA'da bir veya daha fazla fokal kaçak noktaları
- 400 µm veya üzeri subfoveal koroid kalınlığı (yaş ve aksiyal uzunluk dikkate alınmalıdır)

**Hastalığın Kronik Seyri ve Görme Kaybı:** Hastalığın ilerlemesiyle dış retina veya RPE atrofi bulguları ortaya çıkabilir. Bunlar arasında;

- Dış nükleer tabaka incilmesi
- Dış limitan membran ve ellipsoid bölge bozulması
- RPE atrofi
- İntraretinal sıvı varlığı

Bu değişiklikler hastalığın seyri ile ilişkilendirilmiştir.

**Yeni SSKR Sınıflandırması:** Bu yeni sistemde, SSKR iki ana türe ayrılmıştır:

- **Basit SSKR:** RPE değişikliği 2 optik disk alanından küçük olan vakalar
- **Kompleks SSKR:** RPE değişikliği 2 optik disk alanından büyük veya multifokal olan vakalar

**Her iki alt tür, hastalığın sürecine göre 3 gruba ayrılır:**

- **Primer:** İlk kez seröz retina dekolmanı gelişen vakalar
- **Tekrarlayan:** Daha önce seröz retina dekolmanı geçirmiş ve şu anda aktif olan vakalar
- **Geçirilmiş:** OKT'de seröz retina dekolmanı olmayan vakalar

Ayrıca, foveal tutulumu da içeren dış retina değişiklikleri ve koroidal neovaskülerizasyon, hastalığın ilerlemesiyle ilişkili bulunmuştur (4).

### 2.3.5. Santral Seröz Koryoretinopatide Semptom, Bulgular ve Klinik Seyir

Hastalık tipik olarak genellikle genç erişkin erkeklerde tek taraflı ortaya çıkar, makula dışı tutulumu olan hastalar semptom tariflemeyebilir. Semptomlar genelde görme alanı merkezindedir ve primer şikayet genelde tek gözde görme alanı merkezinde koyu bir nokta bulunmasıdır. Yeni başlangıç SSKR'de bulanık görme, rölatif santral skotom, metamorfopsi, diskromatopsi, mikropsi, hipermetropizasyon ve kontrast duyarlılıkta azalma görülür. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği snellen eşeliyle 1.0 ile 0.1 arasında değişiklik gösterir. Fundus muayenesinde seröz nörosensöriyel dekolmana uyan bölgede klasik olarak oval veya yuvarlak, elevasyon hattı izlenir. Retina elevasyonu sonucunda hiperopik refraksiyona kayma görülebilir.

Akut SSKR, en sık görülen formudur ve RPE ve fotoreseptör dış segmentleri arasında sıvı birikimine bağlı nörosensöriyel retinanın dekolmanı ile karakterizedir. Akut atak sonrası farklı çalışmalarda %15-50 oranında rekürens olduğu bildirilmiştir. Genel olarak hastaların 1/3-1/2'sinde ilk atak sonrası bir yıl içinde bir rekürens, %10'unda da 3 veya daha fazla rekürens olduğu görülmüştür. Ülkemizden bildirilmiş bir vaka serisinde 41 hastanın 15 ay takibinde %7.1 oranında nüks olduğu rapor edilmiştir (85).

SSKR'nin sekeli bulunan hastalar ve kronik SSKR'li hastaların da bulanık görme şikayeti vardır, fakat akut SSKR'nin aksine nadiren koyu renkli nokta görmekten şikayet ederler. Bulguların ve semptomların ciddiyeti fotoreseptör dış segment hasarı ile ilişkilidir (82). Akut SSKR'li hastaların büyük çoğunluğunda 2-3 ay içinde semptom ve bulgularda düzelme görülür. Akut dönem rezolüsyonundan sonra RPE'nde atrofi ve pigment değişiklikleri izlenebilir. Hastaların %90'ından fazlasında bulunan bu lezyonların boyutları genelde zaman içinde değişiklik göstermezler. Sonuç görme keskinliği (GK) büyük oranda başlangıç GK'ne bağlıdır. Başlangıç GK 1.0 olan hastalar hastalık süreci sonucunda GK'de kayıp yaşamazken, başlangıç GK 0.7'nin altında olan hastalar Snellen eşelinde 2-3 sıra kayıpla iyileşirler. Foveal çukurluk atak sonrasında eski anatomik yapısına geri döner fakat kon dansitesinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (86). Bu da atak sonrası görme keskinliğindeki hafif düşüşü açıklamaktadır. Subretinal materyal birikimi hastalık süresi uzadıkça artar. Biriken depozitler, seröz retina dekolmanı nedeniyle bozuk fotoreseptör dış segmentlerinin fagosite olmuş materyallerden ve koryokapillaristen sızan plazma ve inflamasyon materyallerinden oluşabilir.

Kronik SSKR'de PED, RPE düzensizlikleri ve atrofileri görülebilmektedir. Sekonder koroidal neovaskülerizasyon, RPE yırtıkları ve kistik maküler ödem olguların çok az bir kısmında görülebilir ve ardından ciddi görme bozukluğu oluşturabilir (22,70,77,87-90). KNV gelişme riski hasta başına yılda %0.3-2 olarak bildirilmiştir (91).

### **2.3.6. Santral Seröz Koryoretinopatide Multimodal Görüntüleme**

**Optik Koherens Tomografi:** SSKR tanı ve takibinde oldukça önemli bir tetkiktir, hızlı uygulanabilen, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bu yöntem ile klinik olarak saptanamayan, subretinal sıvı, sığ dekolman ve kronik süreçte retina pigment atrofisindeki değişiklikleri göstermektedir. Seröz dekolmanı süresi uzadıkça retina alt yüzeyinde artmış ve düzensiz hiperreflektivite 'firçamsı kenar görünümü' şeklinde metabolizması bozulmuş ve subretinal sıvı içine uzayan fotoreseptörlerin dış segmentleri görülür (92-94). Tanıda ve aktivitenin değerlendirilmesinde FFA'ya göre daha sensitif bir yöntemdir ancak FFA gibi dinamik bir görüntüleme sağlamaz (95). Ayrıca, enhanced depth imaging optik koherens tomografi (EDI-OKT) ile koroid kalınlığı hakkında daha iyi bir görüntüleme sağlamıştır. Birkaç farklı çalışmada kontrol grubuna kıyasla SSKR hastalarında hem etkilenen hem de diğer gözde koroidin daha kalın olduğu gösterilmiştir (96,97). SSKR'de fotodinamik tedavi sonrasında koroidal kalınlıkta %20'lik bir azalma olduğu gösterilmesi üzerine SSKR'nin

tedaviye yanıtının EDI-OKT ile yapılan koroid kalınlık ölçümleri ile takip edilebileceği belirtilmiştir (98).

**Fundus otofloresans:** Non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan fundus otofloresans (FOF), SSKR’de RPE fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır (98). FFA’nın kontrendike olduğu durumda noninvaziv değerlendirme için FOF kullanılabilir. Akut ve kronik SSKR’de FOF’ta farklı bulgular görülür. Akut SSKR’de başlangıçta otofloresans bulgusu izlenmeyebilir (99). Akut SSKR’de hastaların dörtte üçünden fazlası FFA’de tespit edilen sızıntı noktasına uyan hipootofloresan alanı göstermiştir (100,101). SRS alanları, RPE’den kaynaklanan otofloresansı gölgelemesi nedeniyle hipootofloresans gösterir, subretinal sıvının bulunduğu alanda aylar içinde hiperotofloresans gelişir (102). Kronik SSKR’de otofloresans değişiklikleri RPE hasarının olduğu veya subretinal sıvının bulunduğu yerleri işaret eder. Kronik SSKR olgularında subretinal sıvı hasarının yer çekimi etkisiyle oluşan RPE atrofisine ve fotoreseptör hasarına bağlı olarak aşağı inen hipofloresan ve çevresinde ince hiperotofloresan izlenir (103). Kronik SSKR’de izlenen granüler hiperfloresan bölgelerin fotoreseptör dış segmentlerini fagosite etmiş makrofajların olduğu düşünülmektedir (104). Erol ve ark. 36 hastanın FOF bulgularını bildirdikleri çalışmalarında subretinal depozitlerin daha çok kronik SSKR’si olan olgularda olduğu ve bunların FOF’da hiperfloresan görüldüğü rapor edilmiştir (103).

**Optik Koherans Tomografi Anjiyografi:** Retina ve koroidin vasküler yapılarını değerlendiren invaziv olmayan görüntüleme yöntemidir. Durgun arka plan üzerindeki hareketli eritrositlerin oluşturduğu kontrastlanma ile görüntüler elde edilir. Akut SSKR tanısı için kullanılmaz. Kronik SSKR’de gelişen KNV optik koherans tomografi anjiyografide (OKT-A) koryokapillariste neovasküler ağ şeklinde görülür. Kronik SSKR’de KNV’nin saptanmasında OKT-A’nın FFA’ya göre daha üstün olduğu belirtilmiştir. Akut SSKR’de eğer kullanılırsa subretinal sıvı nedeniyle gölge artefaktı olarak görülür. Kronik SSKR’de görülebilen PED’e ve subretinal sıvıya bağlı artefaktlar OKT-A’da hiporeflektif alanlar olarak görülür (105,106).

**Fundus floresein anjiyografi:** SSKR’de tanı koymada rutin olarak kullanılmasa da tedavide kullanılacak lazer planlamasında, kronik SSKR ve atipik klinik prezentasyonların ayırıcı tanısından kullanılmaktadır. SSKR’nin karakteristik FFA bulguları; tek noktadan sızıntının başlayıp seröz retina dekolman alanında yukarıya doğru floreseinin hareketlendiği tüten baca bulgusu ve tek noktadan başlayan sızıntının her yöne yayıldığı

mürekkep lekesi bulgusudur (99,107). Multifokal SSKR'de birkaç bölgede hiperfloresan nokta ve etrafında göllenme izlenebilir. PED'ler FFA'da erken fazda göllenme, geç fazda hiperfloresansın sürmesi ile karakterizedir (91,108).

**İndosiyanın yeşili anjiyografi:** İndosiyanın yeşili anjiyografi, fundus muayenesinde veya FFA'de izlenemeyen koroidal geçirgenlik artışını gösterebilir. Bu da SSKR'nin fotodinamik tedavisinde yol gösterici olarak kullanılabilir (109). Akut SSKR tanısı için gerekli değildir. Kronik SSKR olgularının ayırıcı tanısında ve KNV saptamada faydası bulunur. Koroid hiperpermeabilitesi, İSYA orta fazda koroid dolma defekti, koroidal vasküler yapılarda genişleme multifokal hipersiyanisan alanlar şeklinde görülür (110).

## **2.4. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ VE İNSÜLİN DİRENCİ**

### **2.4.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü**

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF Insulin-like Growth Factor), hücre büyümesini ve farklılaşmasını uyarıcı bir protein grubudur. Özellikle IGF-1 ve IGF-2 en yaygın bilinen türleridir. Adını insülinle olan moleküler benzerliğinden alsada fonksiyonları insülininden farklıdır. İnsülin benzeri büyüme faktörü sistemi, neredeyse tüm organ sistemlerini etkiler. İnsüline yüksek yapısal benzerliğe sahip olan IGF-1, büyümeyi teşvik edici etkiler gösterir, glikoz metabolizmasını etkiler ve kısmen hücre proliferasyonunu uyarıcı ve antiapoptotik özellikleri sayesinde nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkilere sahiptir. IGF sistemindeki sapmalar kanser dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilebilir (111).

IGF-1 için 1972'de dokular üzerinde somatotropin etkisini gösterebilmesini sağlayan serumdaki bir maddeyi tanımlayan 'somatomedin' adı önerilmiştir (112). Somatomedinden bahsedilen dönemlerde insan serumunda insülin benzeri etkilere sahip yeni bir faktör bulunmuş ancak bu faktörün aktivitesi anti-insülin antikorlarının eklenmesiyle baskılanamadığı görülmüştür (113). Bu insülin benzeri faktörün ayrıca büyümeyi teşvik edici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (114). IGF-1 ve IGF-2 saflaştırılmasından sonra IGF-1'in somatomedin ile aynı olduğu görülmüştür (115,116). Her iki madde de insülinle yakın benzerlikleri ve hücre ve doku büyümesi üzerindeki etkilerinin metabolizma üzerindeki etkilerden daha baskın olması nedeniyle 'insülin benzeri büyüme faktörü' olarak adlandırılmıştır.

IGF-1, retina mikrovasküler endotel hücreleri, perisitler, Müller hücreleri, ganglion hücreleri ve retina pigment epiteli de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından sentezlenmektedir (129). Yetişkin memeli retina dokusunda IGF-1, IGF-1 bağlayıcı proteinler ve IGF-1 reseptörünün RPE ve fotoreseptör arasındaki etkileşim ve görme sinyal iletim kaskadında rolü olduğundan bahsedilmektedir (130,131). Diyabetik retinopati gibi retinal neovaskülarizasyonla karakterize patolojik durumlarda elde edilen kanıtlar IGF-1'in VEGF ile birlikte hastalık ilerlemesinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Vitreus ve serum IGF-1 konsantrasyonlarının proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda arttığı gösterilmiştir (132,135). Deneysel fare modellerinde dolaşımdaki büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 seviyeleri azaltılmış fareler retinal hipoksiye yanıt olarak retinal neovaskülarizasyon geliştirememiştir (136). Normal fizyolojide IGF-1, retinal endotel hücrelerde glikoz taşınması ve DNA sentezini protein kinaz C ve fosfotidil inositol 3 kinaz yolları aracılığıyla arttırmaktadır. Bunu insülinin farklı proteinkinaz C izoformu kullanarak yapmaktadır (137). Bir çalışmada, 899 sağlıklı denek kohortunda yaş ve cinsiyete göre alt analiz yöntemiyle ölçülen IGF-1'in normatif referans aralığı ortalama 55-248 ng/mL olarak belirlenmiştir (138).

#### **2.4.2. İnsülin Direnci**

Obeziteyle ilişkili hastalıklar, öncelikle karaciğer ve kaslarda lipit birikimi ve tüm vücutta insülin duyarlılığının azalması yoluyla aşırı yağlanma temelinde tanımlanmıştır (139). İnsülin direnci, 1930'larda Himsworth'un gözlemlerinden bu yana bilinmektedir (140). 1970'lerin sonlarında insülinin etkisini ölçmek için güvenilir yöntemlerin geliştirilmesi ile insülin direnci sendromunu ve bununla ilişkili metabolik anormallikleri tanımlanmaya başlanmıştır (141). 1990'lı yıllarda, insülin direncinin toplum sağlığını tehdit eden yaygın görülen bir anormallik olduğu ve birçok metabolik, endokrin ve kardiyovasküler hastalığın gelişimine zemin hazırladığı anlaşılmıştır (142). İnsülin direnci terimi, bilinen miktardaki ekzojen veya endojen insülinin, bireyde glukoz alımını ve kullanımını normal popülasyondaki gibi verimli kullanamaması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direncini değerlendirmek için kullanılan teknikler, insülin uygulaması ile glukoz alımı ve kullanımını arasındaki ilişkiyi inceleme üzerinde temel alır (143).

### **İnsülin direnci olası nedenleri:**

- İnsülin eylem kaskadındaki genetik anormallikler
- Fetal malnütrisyon
- Visseral yağlanma
- Azalmış fiziksel aktivite
- Farmakolojik ajanlar
- İnsüline zıt etkiyle çalışan hormon seviyelerinde artış (144).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), dünya nüfusunun yaklaşık %25'inin insülin direncine sahip olduğunu tahmin etmektedir. IDF 2006 yılında yayımladığı rapor ile farklı tanımlamaların kullanılmasının çalışmalarda verileri birbiri ile karşılaştırmayı güçleştirdiğini belirtmiştir ve metabolik sendromun, kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 Diyabet gibi önemli hastalıklarla yakından bir ilişkisi olduğu için ortak bir tanımlamanın olması gerektiğini savunmuştur. IDF, diğer grupların çalışmalarından farklı olarak insülin direnci sendromu için abdominal obeziteyi ön şart olarak kabul etmiştir (145).

Klinik sağlık standartları sağlıklı, fazla kilolu ve obezite için eşikleri vücut kitle indeksi (VKİ) ile tanımlamaktadır. VKİ uzun zamandır klinik kilo yönetiminde birincil ölçüt olmasına rağmen, gerçek şişmanlığın veya göreceli vücut yağının zayıf bir belirteci olduğu da iyi bilinmektedir (146). 1998 Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü uzman paneli, çeşitli obeziteyle ilişkili hastalık riskleri için VKİ dönüm noktalarına dayanarak, VKİ>25kg/m<sup>2</sup> olarak belirlenen 'aşırı kilolu' ve VKİ >30kg/m<sup>2</sup> olarak belirlenen mevcut 'obez' tanımlarını geliştirmiştir (147). Aşırı kilolu ve obez VKİ eşiklerine karşılık gelen metabolik sendrom yaygınlık oranları, erkeklerde sırasıyla % 25 - % 30 vücut kitle indeksi, kadınlarda ise % 36 - % 42 vücut kitle indeksi ile ilişkilendirilmiştir (148).

### **Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri:**

**Bel çevresi:** Erkek  $\geq 94$  cm; Kadın  $\geq 80$  cm olması ve aşağıdakilerden en az iki tanesinin bulunması

- Açlık kan glukoz seviyesi  $\geq 100$  mg/dL veya Tip-2 Diyabet tanısı
- Kan HDL ( High density lipoprotein) kolesterol düzeyi: Erkek <40 mg/dL, Kadınlarda <50 mg/dL
- Kan Trigliserit düzeyi: <150 mg/dL

- Kan basıncı:  $\geq 130/85$  mmHg olması

**İnsülin direnci tanı:** Hiperinsülinemik öglisemik klemp (HEC) testi, insülin direncini değerlendirmek için altın standarttır, ancak yöntemin karmaşıklığı nedeniyle bu test yalnızca küçük ölçekli araştırmalarda kullanılabilir ve geniş popülasyon çalışmaları için kullanılmaz. Klinik amaçlar için kullanılabilen ve doğrulanmış daha basit bir yöntem, insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesidir (HOMA-IR). HOMA-IR ve HEC incelemesinin sonuçları pozitif yönlü güçlü derece korelasyon ilişkisi göstermektedir. HOMA-IR, açlık koşullarında insülin direncini tahmin etmek için glikoz ve insülin dinamikleri arasındaki ilişkinin bir modelidir (149).

#### İnsülin direncinin homeostaz modeli:

- Açlık insülini ( $\mu\text{U/dL}$ ) x açlık kan şekeri ( $\text{mmol/L}$ )/22.5
- Açlık kan şekeri ( $\text{mg/dL}$ ) x açlık insülin ( $\mu\text{U/mL}$ ) / 405 formülleri ile hesaplanır.

**Tablo 1.** HOMA-IR ülkelere göre eşik değerleri

Yer ve Zaman	Örnek Boyutu	Nüfus Özellikleri	Eşik Değeri
İsveç, 2000	n = 4.816	Sağlıklı nüfus	2.0
Fransa, 2002	n = 1.153	Yaş: 35-64; Sağlıklı nüfus	3.8
Kafkasya, 2006	n = 1.156	Kırsal nüfus; diyabetik olmayan	2.29
Brezilya, 2006	n = 1.317	Yaş: $40 \pm 12$ yıl; BMI: $34 \pm 10$ $\text{kg/m}^2$	2.77
ABD, 2008	n = 2.804	Yaş $\geq 20$ ; normal BMI ve açlık glikozu	2.73
İran, 2010	n = 3.071	Yetişkin bireyler 25-64 yaş	3.875
İran, 2011	n = 1.036	Üreme çağındaki kadınlar	2.63
Japonya, 2012	n = 6.868	Diyabetik olmayan	1.7
Çin, 2013	n = 3.203	Yaşlar: 6-18 yaş (çocuklar ve gençler)	3.0
Portekiz, 2014	n = 1.784	Kardiyoloji servisinde diyabetli olmayan kişiler; BMI $< 25$ $\text{Kg/m}^2$	2.33

Literatürde bildirilen HOMA-IR eşik değerleri farklılık göstermektedir (150) (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre insülin direnci tanısı için HOMA-IR değeri genellikle diyabetli olmayan kişilerde 75. persentil değerinin üzerindeki bir değer olarak tanımlansa

da, literatürde bildirilen eşik değerleri değişmekle birlikte ortalama 2,5 mg/dL üzeri insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir.

**İnsülin direnci tanısında yardımcı diğer biyobelirteçler:** Metabolik sendromun altında yatan etyopatogenez net olarak aydınlatılmamış olsa da, birçok çalışma metabolik sendromun inflamasyon (151-152), insülin duyarlılığı (154), endotel disfonksiyonu (153), böbrek disfonksiyonu (156), oksidatif stres (157,158) ve karaciğer disfonksiyonu (159) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak birtakım biyolojik belirteç metabolik sendrom riskinde artışla ilişkilendirilmiştir;

- Beyaz kan hücresi sayısı (151)
- Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (152)
- Homosistein (endotel disfonksiyonu belirteci olarak) (153)
- Sistatin C (böbrek disfonksiyonu belirteci olarak) (156)
- Ürik asit (oksidatif stres belirteci olarak) (157)
- $\gamma$ -glutamil transferaz (oksidatif stres belirteci olarak) (158)
- Alanin aminotransferaz (hepatik disfonksiyonu belirteci olarak) (159)

Klinik olarak, bu biyobelirteçlerin hepsi kolayca ölçülür ve bu biyobelirteçlerdeki değişiklikler metabolik sendromun gelişimini tahmin edebilir. Metabolik sendrom için risk faktörlerinin bir araya geldiği bireyleri tanımlayan bu tür biyobelirteçler hem tanı ölçütü olarak kullanılıp hem de klinik seyrin yönetimine yardımcı olacaktır.

**HbA1c:** Glikozun hemoglobin  $\beta$ -zincirinin N-terminal valinine bağlanmasıyla oluşan özellikli bir glikozile edilmiş hemoglobindir. Uzun dönemde glisemik kontrolün bir göstergesi ve bir risk faktörü olarak, HbA1c konsantrasyonu diyabetin rutin yönetiminde değerlendirilmektedir (160). HbA1c konsantrasyonu hem kandaki glikoz konsantrasyonuna hem de eritrositin yaşam süresine bağlıdır. Eritrositler yaklaşık 120 gün ömrü olması sebebiyle HbA1c, 8-12 hafta boyunca hemoglobine entegre glikoz konsantrasyonunu temsil eder (161). Eritrosit ömrünün önemli ölçüde daha kısa olduğu klinik durumlarda (örneğin, eritropoietin kullanımıyla renal anemi, kronik ve hemolitik anemi, akut kan kaybı ve yakın zamanda transfüzyon), sonuçlar yanlış düşük seviyeli bir HbA1c gösterecektir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, diyaliz ve kronik sıtma da yanlış, düşük seviyeli bir HbA1c'ye neden olabilir. Demir eksikliği anemisinde de değişen glikasyon oranları nedeniyle yanlış yüksek seviyeli bir HbA1c'ye neden olabilir (162,163). Uluslararası klinik kimya

federasyonu/Ulusal glikohemoglobin standardizasyon programı standardize HbA1c konsantrasyonu için normal referans aralığı ve klinik karar sınırları Tablo 2' gösterilmiştir (164).

**Tablo 2.** HbA1c referans değerleri

<b>Standart yorumlama normu*</b>	<b>IFFC (mmol/mol)</b>	<b>NGSP ( %)</b>
Normal Referans Aralığı	20-42	4-6
<b>Tedavi Sınırı</b>		
Hedef Tedavi	53	7
Tedavi Değişikliği Sınırı	64	8
<b>Tanı Sınırı</b>		
Düşük Diyabet Riski	<40	<5,8
Artmış Diyabet Riski	40-46	5,8-6,4
Diyabet	>46	>6,4

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli kesitsel, kontrollü klinik çalışma olarak planlandı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı'nda, Mart 2024 - Ocak 2025 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yürütüldü. Çalışmaya katılan hastalara ve sağlıklı bireylere uygulama öncesi ayrıntılı bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Klinik çalışma için etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 15.03.2024 tarihli 2024/4860 karar sayısı ile alındı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü tarafından 24TU18015 proje numarası ile desteklendi.

#### 3.1. Hasta ve Gönüllülerin Seçimi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğinde santral seröz koryoretinopati hastalığı tanısı konmuş hastalara Mart 2024-Ocak 2025 tarihleri arasında ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Çalışma grubu yaş aralığı 33-55 yıl olan 55 idiyopatik santral seröz koryoretinopati tanılı hasta ile oluşturuldu. Hastaların OKT, EDİ-OKT, FFA, FOF görüntüleri incelendi. RPE değişikliği 2 optik disk alanından küçük olan vakalardan basit tip SSKR grubu (Grup 1), RPE değişikliği 2 optik disk alanından büyük veya multifokal olan vakalardan kompleks tip SSKR grubu (Grup 2) oluşturuldu. Daha önceden bilinen herhangi bir oküler cerrahi öyküsü olan hastalar, refraksiyon kusuru dışında ek subretinal sıvıya neden olabilecek başka makula hastalığı (yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal vasküler oklüzyon, diyabetik retinopati, epiretinal membranlar, göz içi inflamasyonu gibi) öyküsü olan hastalar, lokal veya sistemik steroid kullanım öyküsü olanlar, sigara kullanımı olanlar, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı gibi herhangi bir ek sistemik hastalığı olanlar, alkol ve madde kullanımı olanlar, herhangi bir malignite, nörolojik hastalık, serebrovasküler olay ciddi kafa travması öyküsü olanlar, herhangi bir enfeksiyonu olanlar, morbid obezitesi olanlar, oral kontraseptif kullananlar ve gebeler çalışmaya dâhil edilmedi.

Kontrol grubu (Grup 3) ise aynı tarihler arasında rutin göz muayenesi için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz polikliniğine başvuran benzer yaş grubundaki sağlıklı bireylere ayrıntılı göz muayenesi yapılarak oluşturuldu. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet uyumlu 25 sağlıklı denek dahil edildi. Daha önceden bilinen herhangi bir

oküler yüzey bozukluğu olan hastalar, oküler cerrahi öyküsü olan hastalar, bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olan ve gebeliği olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.2. Uygulama

Çalışmaya dahil edilen tüm idiyopatik santral seröz koryoretinopati hastaları ve kontrol grubuna Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi, göz dibi muayenesi, göz içi basıncı ölçümünü içeren ayrıntılı göz muayenesi aynı göz hekimleri (Dr.N.T. ve Dr. G.Ş.A.) tarafından yapıldı. OKT, EDI-OKT, FOF, FFA (Spectralis HRA OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) görüntülemeleri çekildi. Takiplerde OKT ve OKTA her kontrolde, FFA ise gerektilçe çekildi. Hastalar basit SSKR ve kompleks SSKR olarak sınıflanmak üzere yapılan görüntülemelerden OKT ve FOF üzerinden total RPE değışikliği olan alan ölçümleri manuel olarak yapıldı ve 2 optik disk çapından küçük RPE değışikliği olan grup basit SSKR (Grup 1) dahil edildi. 2 Optik disk çapından büyük ve/veya multifokal RPE değışikliği olan grup kompleks SSKR (Grup 2) grubuna dahil edildi. Hastaların ve kontrol grubunun boy ve kilo değerleri kayıt edildi.

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen tüm bireyler aydınlatılmış gönüllü onam formu onayı alınarak hastanemiz biyokimya bölümüne 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örneği almak üzere sabah saat 8.00-10.00 arasında yönlendirildi. Tüm katılımcılardan antekübital bölgeden serum ayırıcı jelli tüpe 4 cc periferik venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 15 dakika içinde 4° C'de 10 dakika boyunca 4000 rpm' de santrifüj edilerek plazma ayrıştırıldı. Elde edilen serum örnekleri endorflara bölünerek İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, Glukoz, İnsülin, CRP, HbA1C, ölçümü yapılanaya kadar -80°C'de muhafaza edildi.

Kan numuneleri çalışma günü çözdürüldü. Glukoz; spektrofotometrik hegzokinaz ile enzimatik yöntemle Roche Cobas 8000/c702 marka-model otoanalizörde, CRP; immünotürbidimetrik Roche Cobas 8000/c702 marka model otoanalizörde, HbA1c; yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile Premier HB9210 marka-model cihazda, insülin; elektrokemillüminesans İmmunassay yöntemi ile Roche Cobas 8000/E801 marka model otoanalizörde, İGF-1; elektrokemillüminesans İmmunassay yöntemi ile Roche Cobas 8000/E801 marka model otoanalizörde çalışıldı.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS istatistik yazılımı versiyon 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkinlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Bağımsız ikiden fazla grup arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin bağımsız iki grupta dağılımı bağımsız gruplarda T testi ile ikiden fazla grupta dağılımı tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Post hoc analizinde Tukey testi kullanıldı. Normal dağılan sayısal veriler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi ile incelendi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 55 santral seröz koryoretinopati hastasının 41'i erkek (%74,5), 14'ü kadın (%25,5) idi. Basit grup (Grup 1) 30 SSKR hastasının 23'ü erkek (%76,7), 7'si kadın (%23,3) ve yaş ortalaması  $41.87 \pm 5.97$  yıl idi. Kompleks grup (Grup 2) 25 SSKR hastasının 18'i erkek (%72), 7'si kadın (%28) ve yaş ortalaması  $43.64 \pm 5.4$  yıl idi. Kontrol grubu (Grup 3) olarak çalışmaya alınan 25 katılımcının 17'si erkek (%68), 8'i kadın (%32) ve yaş ortalaması  $42.32 \pm 5.93$  yıl idi. Basit grup SSKR, kompleks grup SSKR ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.514$ ). Kompleks grup SSKR ve kontrol grubu arasında da ortalama yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,7$ ). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterilmektedir.

**Tablo 3.** Demografik özellikler

CİNSİYET	Basit SSKR (Grup 1)		Kompleks SSKR (Grup 2)		Kontrol (Grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Erkek</b>	23	76.7	18	72	17	68
<b>Kadın</b>	7	23.3	7	28	8	32

*Pearson Ki-kare Testi  $p=0.772$*

**Tablo 4.** Basit SSKR, kompleks SSKR ve kontrol grubunda yaş ortalamasının karşılaştırılması

	n	YAŞ (yıl) Ort.±Ss.(Minimum- Maximum)	F		İkili karşılaştırma	
					1	2
<b>Grup 1</b>	30	41.87±5.97 (33-52)	<b>0.67*</b>	<b>1</b>		
<b>Grup 2</b>	25	43.64±5.4 (34-51)		<b>2</b>	p=0.49	
<b>Grup 3</b>	25	42.32±5.93 (33-55)		<b>3</b>	p=0.95	p=0.7

\*p=0.514, F=Tek Yönlü ANOVA Analizi, Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, İkili karşılaştırmalar Tukey Testi ile yapılmıştır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi ortalaması basit SSKR hasta grubunda 137.95±39.85 (74.4-216), kompleks SSKR hasta grubunda 142.38±33.62 (76-191), kontrol grubunda ise 114.77±19.26 (75-155) düzeyindeydi. Basit SSKR hasta ve kompleks SSKR hasta grubunda İGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,05). Basit grup SSKR hastaları ve kompleks grup SSKR hastalarının İGF-1 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0,05).

**Tablo 5.** Basit SSKR, kompleks SSKR ve kontrol grubunda IGF-1 düzeyi ortalamasının karşılaştırılması

	n	IGF-1 düzeyi (ng/mL) Ort.±Ss.(Minimum- Maximum)	F		İkili karşılaştırma	
					1	2
<b>Grup 1</b>	30	137.95±39.85 (74.4-216)	<b>5.24*</b>	<b>1</b>		
<b>Grup 2</b>	25	142.38±33.62 (76-191)		<b>2</b>	p=0.87	
<b>Grup 3</b>	25	114.77±19.26 (75-155)		<b>3</b>	<b>p=0.02</b>	<b>p=0.01</b>

\*p=0.007, F=Tek Yönlü ANOVA Analizi, Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, İkili karşılaştırmalar Tukey Testi ile yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubun açlık kan plazma glukoz, insülin, HbA1c, CRP seviyeleri normal referans aralıkları içinde izlendi. BMI ve HOMA-IR indeksi grupların ortalama değerleri normal referans değerleri arasında izlendi.

Gruplar arasında plazmadaki insülin direnci ve vücut kitle indeksi parametreleri karşılaştırıldığında basit SSKR, kompleks SSKR ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Basit SSKR, kompleks SSKR ve kontrol grubunda glukoz, insülin, HbA1c, CRP VKİ ve HOMA-IR indeksi ortalamalarının karşılaştırılması

	<b>GRUP 1</b> <b>Ort.±Ss.</b> <b>(Min-Max)</b>	<b>GRUP 2</b> <b>Ort.±Ss.</b> <b>(Min-Max)</b>	<b>GRUP 3</b> <b>Ort.±Ss.</b> <b>(Min-Max)</b>	<b>Test Değeri</b>	<b>p</b>
<b>GLUKOZ</b> <b>(mg/dL)</b>	91.67±7.45 (82-109)	90.36±7.67 (75-106)	93.28±7.31 (83-107)	0.97	0.389*
<b>HBA1C</b> <b>(%)</b>	5.44±0.28 (4.9-5.9)	5.57±0.35 (5-6.2)	5.53±0.3 (5-6)	1.32	0.272*
<b>CRP</b> <b>(mg/dL)</b>	2.16±1.46 (0.3-5.41)	2.11±0.97 (0.5-4.53)	2.14±0.90 (0.28-3.48)	0.15	0.985*
<b>İNSÜLİN</b> <b>(mU/L)</b>	8.79±3.61 (2.75-14.5)	9.76±3.07 (4.99-16.2)	8.48±3.49 (3.11-16.5)	0.96	0.385*
<b>VKİ</b> <b>(kg/ m<sup>2</sup>)</b>	24.15±2.41 (19.7-29.41)	25.5±2.06 (20.54-28.73)	24.52±2.28 (19.59-28.12)	2.52	0.087*
<b>HOMA</b> <b>(μU/mL)</b>	2±0.88 (0.57-3.72)	2.18±0.72 (1.02-3.6)	1.95±0.87 (0.66-4.19)	0.52	0.593*

\* Tek Yönlü ANOVA Analizi

Basit tip SSKR hastalarında yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri korelasyon açısından analiz edildi. Basit tip SSKR hastalarında yaş ve IGF-1 düzeyi arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon ( $r=-0.471$ ,  $p<0.05$ ), yaş ile VKİ arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu ( $r=0.427$ ,  $p<0.05$ ). Glukoz düzeyi ve HOMA değeri arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ( $r=0.456$ ,  $p<0.05$ ), IGF-1 ile insülin plazma değeri arasında pozitif yönlü düşük derecede korelasyon olduğu ( $r=0.375$ ,  $p<0.05$ ), insülin plazma düzeyi ile HOMA değeri arasında pozitif yönlü çok yüksek derecede korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu ( $r=0.975$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Basit tip SSKR hastalarında yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Basit SSKR		Yaş	Glukoz	HbA1c	CRP	IGF-1	İnsülin	VKİ	HOMA
Yaş	r	-	-0.028	-0.158	0.313	<b>-0.471</b>	-0.16	<b>0.427</b>	-0.148
	p	-	0.883	0.403	0.92	<b>&lt;0.05*</b>	0.399	<b>&lt;0.05*</b>	0.435
Glukoz	r	-0.028	-	-0.147	-0.316	-0.002	0.256	0.159	<b>0.456</b>
	P	0.883	-	0.438	0.089	0.993	0.173	0.402	<b>&lt;0.05*</b>
HbA1c	r	-0.158	-0.147	-	0.208	-0.197	-0.182	0.002	-0.203
	p	0.403	0.438	-	0.269	0.297	0.335	0.992	0.282
CRP	r	0.313	-0.316	0.208	-	-0.234	-0.141	0.024	-0.189
	P	0.92	0.089	0.269	-	0.213	0.457	0.898	0.316
IGF-1	r	<b>-0.471</b>	-0.002	-0.197	-0.234	-	<b>0.375</b>	-0.005	0.342
	p	<b>&lt;0.05*</b>	0.993	0.297	0.213	-	<b>&lt;0.05*</b>	0.98	0.064
İnsülin	r	-0.16	0.256	-0.182	-0.141	<b>0.375</b>	-	-0.235	<b>0.975</b>
	P	0.399	0.173	0.335	0.457	<b>&lt;0.05*</b>	-	0.212	<b>&lt;0.05*</b>
VKİ	r	<b>0.427</b>	0.159	0.002	0.024	-0.005	-0.235	-	-0.198
	p	<b>&lt;0.05*</b>	0.402	0.992	0.898	0.98	0.212	-	0.295
HOMA	r	-0.148	<b>0.456</b>	-0.203	-0.189	0.342	<b>0.975</b>	-0.198	-
	p	0.435	<b>&lt;0.05*</b>	0.282	0.316	0.064	<b>&lt;0.05*</b>	0.295	-

\* Pearson Korelasyon Analizi

Kompleks tip SSKR hastalarında yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri korelasyon açısından analiz edildi. Yaş ve CRP düzeyi arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ( $r=0.545$ ,  $p<0.05$ ), yaş ve IGF-1 düzeyi arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu ( $r=-0.472$ ,  $p<0.05$ ). IGF-1 ile VKİ değeri arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ( $r=0.456$ ,  $p<0.05$ ), insülin plazma düzeyi ile HOMA değeri arasında pozitif yönlü çok yüksek derecede korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu ( $r=0.966$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Kompleks tip SSKR hastalarında yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Kompleks SSKR		Yaş	Glukoz	HbA1c	CRP	IGF-1	İnsülin	VKİ	HOMA
Yaş	r	-	0.321	0.394	<b>0,545</b>	<b>-0.472</b>	0.21	0.388	0.278
	p	-	0.118	0.051	<b>&lt;0.05*</b>	<b>&lt;0.05*</b>	0.313	0.055	0.178
Glukoz	r	0.321	-	0.105	-0.025	-0.018	0.066	0.339	0.313
	P	0.118	-	0.616	0.904	0.931	0.753	0.097	0.128
HbA1c	r	0.394	0.105	-	0.143	0.115	-0.384	-0.179	-0.334
	p	0.051	0.616	-	0.494	0.583	0.058	0.393	0.103
CRP	r	<b>0.545</b>	-0.025	0.143	-	-0.299	0.148	-0.354	0.152
	P	<b>&lt;0.05*</b>	0.904	0.494	-	0.146	0.479	0.082	0.47
IGF-1	r	<b>-0.472</b>	-0.018	0.115	-0.229	-	-0.141	<b>0.456</b>	-0.137
	p	<b>&lt;0.05*</b>	0.931	0.583	0.146	-	0.502	<b>&lt;0.05*</b>	0.515
İnsülin	r	0.21	0.066	-0.384	0.148	-0.141	-	-0.106	<b>0.966</b>
	P	0.313	0.753	0.058	0.479	0.502	-	0.613	<b>&lt;0.05*</b>
VKİ	r	-0.388	0.339	-0.179	-0.354	<b>0.456</b>	-0.105	-	-0.019
	p	0.055	0.097	0.393	0.082	<b>&lt;0.05*</b>	0.513	-	0.929
HOMA	r	0.278	0.313	-0.334	0.152	-0.137	<b>0.966</b>	-0.019	-
	p	0.178	0.128	0.103	0.47	0.515	<b>&lt;0.05*</b>	0.929	-

\* Pearson Korelasyon Analizi

Kontrol grubunda yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri korelasyon açısından analiz edildi. Yaş ile IGF-1 düzeyi arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ( $r=-0.559$ ,  $p<0.05$ ), glukoz düzeyi ile HOMA değeri arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ( $r=0.440$ ,  $p<0.05$ ), insülin düzeyi ile HOMA değeri arasında pozitif yönlü çok yüksek derecede korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu ( $r=0.98$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Kontrol grubunda yaş, IGF-1 ve insülin direnci parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Kontrol		Yaş	Glukoz	HbA1c	CRP	IGF-1	İnsülin	VKİ	HOMA
Yaş	r	-	-0.097	0.258	0.034	<b>-0.559</b>	0.16	0.201	0.136
	p	-	0.644	0.213	0.872	<b>&lt;0.05*</b>	0.446	0.335	0.516
Glukoz	r	-0.097	-	0.074	-0.113	0.2	0.288	0.118	<b>0.44</b>
	P	0.644	-	0.724	0.590	0.338	0.163	0.575	<b>&lt;0.05*</b>
HbA1c	r	0.258	0.074	-	0.119	0.094	0.292	0.337	0.281
	p	0.213	0.724	-	0.572	0.653	0.157	0.099	0.174
CRP	r	0.034	-0.113	0.119	-	-0.089	0.258	0.337	0.281
	P	0.872	0.590	0.572	-	0.672	0.212	0.099	0.174
IGF-1	r	<b>-0.559</b>	0.200	0.094	-0.089	-	0.205	0.111	0.21
	p	<b>&lt;0.05*</b>	0.338	0.653	0.672	-	0.325	0.598	0.313
İnsülin	r	0.16	0.288	0.292	0.258	0.205	-	0.293	<b>0.981</b>
	P	0.446	0.163	0.157	0.212	0.325	-	0,155	<b>&lt;0.05*</b>
VKİ	r	0.201	0.118	0.337	-0.094	0.111	0.293	-	0.278
	p	0.335	0.575	0.099	0.656	0.598	0.155	-	0.178
HOMA	r	0.136	<b>0.44</b>	0.281	0.234	0.21	<b>0.981</b>	0.278	-
	p	0.516	<b>&lt;0.05*</b>	0.174	0.261	0.313	<b>&lt;0.05*</b>	0.178	-

\* Pearson Korelasyon Analizi

SSKR hastaları kadın ve erkek cinsiyet olarak iki gruba ayrılıp yaş, glukoz, CRP, IGF-1, insülin, VKİ, HOMA ve HbA1c değerleri karşılaştırıldı (Tablo 10). Kadın grubunda hastaların yaş ortalaması  $45.71\pm 3.7$  yıl, erkek grubunda hastaların yaş ortalaması  $41.63\pm 5.97$  idi. Kadın SSKR hasta grubunun yaş ortalaması, erkek SSKR hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Glukoz düzeyi ortalaması kadın

grubunda  $91.14 \pm 7.64$  erkek grubunda  $91.05 \pm 7.56$  idi. İki grup arasındaki glukoz ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.968$ ). CRP düzeyi kadın grubunda ortalama  $2.41 \pm 1.44$ , erkek grubunda ortalama  $2.05 \pm 1.19$  idi. İki grup arasındaki CRP ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.354$ ). IGF-1 düzeyi kadın grubunda ortalama  $136.8 \pm 39.32$ , erkek grubunda ortalama  $141.04 \pm 36.46$  idi. İki grup arasındaki IGF-1 düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.714$ ). İnsülin düzeyi kadın grubunda ortalama  $9.34 \pm 3.43$ , erkek grubunda  $9.19 \pm 3.41$  ( $3.6-16.2$ ) idi. İki grup arasındaki insülin düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.889$ ). VKİ değeri kadın grubunda ortalama  $25.67 \pm 2.42$ , erkek grubunda  $24.45 \pm 2.25$  idi. İki grup arasındaki VKİ değerleri ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.093$ ). HOMA değeri kadın grubunda ortalama  $2.09 \pm 0.75$ , erkek grubunda ortalama  $2.08 \pm 0.84$  idi. İki grup arasındaki HOMA değerleri ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.949$ ). HbA1c düzeyi kadın grubunda ortalama  $5.6 \pm 0.41$ , erkek grubunda ise ortalama  $2.08 \pm 0.84$  idi. İki grup arasındaki HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.275$ ).

**Tablo 10.** Tüm SSKR hastalarında kadın ve erkek grubu arasında yaş, glukoz, CRP, IGF-1 insülin, VKİ, HOMA, HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması

TÜM SSKR	KADIN (n=14) Ort.±Ss. (Min-Max)	ERKEK (n=41) Ort.±Ss. (Min-Max)	p
YAŞ	$45.71 \pm 3.7$ (38-51)	$41.63 \pm 5.97$ (33-52)	<b>&lt;0.05*</b>
GLUKOZ	$91.14 \pm 7.64$ (82-103)	$91.05 \pm 7.56$ (75-109)	0.968*
CRP	$2.41 \pm 1.44$ (0.5-5.41)	$2.05 \pm 1.19$ (0.3-4.6)	0.354*
IGF-1	$136.8 \pm 39.32$ (74.4-205)	$141.04 \pm 36.46$ (76-216)	0.714*
İNSÜLİN	$9.34 \pm 3.43$ (2.75-16)	$9.19 \pm 3.41$ (3.6-16.2)	0.889*
VKİ	$25.67 \pm 2.42$ (20.2-28.4)	$24.45 \pm 2.25$ (19.7-29.4)	0.093*
HOMA	$2.09 \pm 0.75$ (0.57-3.47)	$2.08 \pm 0.84$ (0.77-3.72)	0.949*
HBA1C	$5.6 \pm 0.41$ (5-6.2)	$5.46 \pm 0.28$ (4.9-6)	0.275*

\* *Independent Samples T Testi*

## 5. TARTIŞMA

Santral seröz koryoretinopatî, sıklıkla genç ve orta yaş erkeklerde görülen, seröz makula dekolmanı ile karakterize bir retina hastalığıdır. SSKR'nın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte, psikososyal stres, glukokortikoid düzeyleri, vasküler geçirgenlik artışı ve metabolik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (165). Bu çalışmada SSKR hastalarında insülin direnci parametreleri ve IGF-1 düzeylerinin incelenmesi, hastalığın metabolik yönüne katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamızda IGF-1 düzeyleri hem basit hem de kompleks SSKR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk, ayrıca kompleks grup hastalarında IGF-1 düzeylerinin basit gruba göre ortalama olarak daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Wong ve arkadaşlarının bildirdiği bir vaka raporunda, IGF-1 içeren takviye olan geyik boynuzu spreyi kullanımıyla ilişkili sağlıklı bir erkekte görülen SSKR tanımlamaktadır ve hastanın klinik bulguları takviyenin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Geyik boynuzu takviyeleri gibi IGF-1 içeren ajanların SSKR gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (8). IGF-1, retina ve koroidal dolaşımı etkileyen önemli bir büyüme faktörüdür ve vasküler endotelial büyüme faktörü ile birlikte endotelial hücre proliferasyonu ve damar geçirgenliğinde artışa neden olabilir (166). Bu mekanizmalar SSKR'de görülen koroidal damar genişlemesi ve damar duvarı geçirgenlik artışı ile ilişkili olabilir. Kronik SSKR hastalarında incelenen aköz hümörde damar gelişimini uyaran sitokinler ve VEGF düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Optik koherens tomografi anjiyografisinin klinik pratik uygulamaya girmesinden bu yana, SSKR'de koroidal neovaskülarizasyon insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, analiz edilen tüm vakaların yaklaşık %58'inde koroidal neovaskülarizasyon varlığı gösterilmiştir (167). Literatürde IGF-1'in VEGF gibi makula ödemi ve diyabetik retinopati gibi retina hastalıklarında da benzer etkiler gösterdiği bildirilmiştir (168). IGF-I, tip I diyabetli hastalarda retinopatinin şiddeti ile serum IGF-I konsantrasyonu arasında bir ilişki bulan bir çalışmanın (132) ardından IGF-I konsantrasyonlarının proliferatif diyabetik retinopati hastaların vitreuslarında kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (133).

İki diyabetli hastada rekombinant insan insülin benzeri büyüme faktörü-I'in (rhIGF-I) retinal damarlar üzerindeki etkilerini incelemek üzere yapılmış çalışmada da 4 haftalık rhIGF-I tedavisinden sonra her iki hastanın da FFA çekimlerinde retinal kapillerlerde yaygın sızıntı izlenmiş olup rhIGF-I tedavisinin kesilmesinden sonra, kapiller sızıntıların gerilemiş

olduğu görülmüştür. Hastalarda ekzojen rhIGF-I uygulamasının retinal kapiller permeabilitede değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (169). Grant ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada, rhIGF-I'in intravitreal enjeksiyonundan sonra geç faz floresein sızıntısı olduğunu gözlemlemişlerdir. Histolojik olarak, yazarlar endotelial hücreler proliferasyon, makrofajlarda artış ve yaygın ekstraselüler sıvı üretimi olduğunu izlemişlerdir. Bu bulguların rhIGF-I ile tedavi edilen gözlerde kan-retinal bariyerin değişen geçirgenliğini açıklayabileceği sonucuna varılmış ve rhIGF-I'in insanlarda araştırılması gereken neovaskülarizasyona neden olabileceğini öne sürülmüştür (170).

Sonuçlarımızda da SSKR hastalarında endojen IGF-1'in daha yüksek olduğu izlenmesi nedeniyle SSKR hastalığı tedavisinde IGF-1 reseptör antikorlarının kullanılabilirliğini düşündürmekte ve IGF-1 reseptörleri üzerinde etki gösteren moleküller üzerinde yapılabilecek daha ileri çalışmalara zemin hazırlamaktadır. Dengeli IGF-1 seviyeleri, retina sağlığını korurken, anormal artmış regülasyonu diyabetik retinopati ve SSKR gibi hastalıkların gelişimine neden olabilir. Tedavi yaklaşımlarında IGF-1'in etkilerinin dikkate alınması, retina hastalıklarının daha etkili yönetimini sağlayabilir (171).

Çalışmamızda HOMA-IR, VKİ, CRP, açlık glukoz, insülin ve HbA1c düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadık. Çalışmamızda bu farkın saptanamamış olması, hasta sayısının görece az olması veya hasta seçim kriterleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca IGF-1 düzeylerindeki artışın, insülin direnci parametrelerinden bağımsız olabileceği ve hastalığın daha özgün bir biyobelirteci olabileceği düşündürmektedir.

Korelasyon analizleri incelendiğinde; yaş ile IGF-1 düzeyleri arasında tüm gruplarda negatif yönlü, düşük-orta derecede anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur; zira IGF-1 düzeyleri yaşla birlikte fizyolojik olarak azalmakta, genç bireylerde daha yüksek seyretmektedir (170). IGF-1 ile insülin düzeyi arasındaki pozitif yönlü, düşük derecede anlamlı ilişki ise IGF-1'in metabolik etkileriyle uyumlu bulunmuştur. HOMA-IR değerinin ise her grupta insülin ve glukoz düzeyleri ile pozitif yönlü, yüksek derecede anlamlı korelasyon göstermesi beklenen bir sonuçtur ve insülin direncini güvenilir şekilde yansıttığını göstermektedir (172). Kompleks SSKR grubunda CRP ve yaş arasında pozitif yönlü, düşük derecede anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. CRP düzeyleri her ne kadar normal sınırlarda seyretse de yaşla birlikte artış göstermesi, yaşlanma süreci ve yaşa bağlı subklinik inflamasyonla ilişkili olabilir. Bu durum, literatürde "inflammaging" olarak tanımlanmakta ve yaşla birlikte inflamatuvar belirteçlerin hafif artış göstermesiyle

karakterize edilmektedir (173). HbA1c düzeylerinin tüm gruplarda benzer olması ve korelasyon analizlerinde anlamlı ilişki saptanmaması, glisemik kontrolün akut SSKR olgularındaki rolünün sınırlı olduğunu göstermektedir. Önceki çalışmalar da HbA1c'nin hastalık aktivitesi ile anlamlı bir ilişki göstermediğini bildirmiştir (172).

Cinsiyete göre yapılan analizde, kadınların yaş ortalaması erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumlu olup, SSKR'nin erkeklerde daha sık ve daha erken yaşlarda görülme eğiliminde olduğunu desteklemektedir (174). Diğer metabolik parametrelerde cinsiyetler arasında anlamlı fark saptamadık.

Çalışmamızda IGF-1 düzeylerinin, metabolik parametrelerden bağımsız olarak, SSKR patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği ve hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği ortaya konmuştur. Özellikle kompleks SSKR grubunda IGF-1 düzeylerinin daha yüksek olması, bu hipotezi destekler niteliktedir. IGF-1'in koroidal damar geçirgenliğini ve retinal endotelial hücre fonksiyonlarını etkileyerek SSKR gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülebilir. Ancak, bu bulguların daha geniş örneklem gruplarında ve uzun dönemli, prospektif çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında, hastaların basit ve kompleks olarak sınıflandırılması, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırılması ve hem insülin direnci hem de IGF-1 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi sayılabilir. Sınırlılıkları ise, örneklem sayısının görece az olması, IGF-1 düzeylerinin tek sefer ölçülmesi ve bazı parametrelerde klinik anlamlılık sınırlarında değerlerin bulunmasıdır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup hastalar uzun süreli takip edilememiştir. Bu nedenle daha geniş gruplarla yapılan çalışmalar SSKR hastalarında etyopatogenezi aydınlatmada ve tedavide yenilikler sunmada yardımcı olacaktır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, santral seröz koryoretinopati hastalarında serum IGF-1 düzeyleri incelenmiş; hem basit hem de kompleks SSKR gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Kompleks grupta IGF-1 düzeyleri basit gruba göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. İnsülin direnci ilişkili parametreler; VKİ, CRP, açlık glukoz, insulin, HOMA ve HbA1c düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Elde edilen bulgular, IGF-1 düzeylerinin SSKR patogenezinde rol oynayabileceğini ve özellikle hastalık şiddeti ile olası bir ilişki içerisinde olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle insülin direnci ve diğer metabolik parametrelerde anlamlı bir farklılık olmaması, IGF-1 düzeyinin bu hasta grubunda daha özgün bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Bu sonuçların daha geniş örneklem grupları ve uzun dönem takipli, çok merkezli çalışmalarda değerlendirilmesi, SSKR'nın patofizyolojisinin aydınlatılması ve olası tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından değerli olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(3):Suppl:1-139.
2. Van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JEE, Schlingemann RO, Sivaprasad S, Querques G, Downes SM, Fauser S, Hoyng CB, Piccolino FC, Chhablani JK, Lai TYY, Lotery AJ, Larsen M, Holz FG, Freund KB, Yannuzzi LA, Boon CJF. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res.* 2019;73:100770.
3. Castro-Correia J, Coutinho MF, Rosas V, Maia J. Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc Ophthalmol.* 1992;81(4):379-86.
4. Chhablani J, Cohen FB; Central Serous Chorioretinopathy International Group. Multimodal Imaging-Based Central Serous Chorioretinopathy Classification. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(11):1043-1046.
5. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye (Lond).* 2010;24(12):1743-56.
6. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22(3):166-73.
7. Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1987;7(2):111-31.
8. Wong SS, Morrison-Reyes JA, Smithen LM. A case of central serous chorioretinopathy associated with use of deer antler spray supplement. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(3):256-8.
9. Morriss-Kay GM, Sokolova N. Embryonic development and pattern formation. *FASEB J.* 1996;10(9):961-8.
10. Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Yannuzzi LA. *The Retinal Atlas.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 5-6.
11. Snell RS, Lemp MA. *Clinical Anatomy of the Eye.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 175-186.

12. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. Development of the anterior chamber angle and aqueous outflow pathways. *The Eye: Basic Sciences in Practice*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 22-29.
13. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med*. 2010;10(9):802-23.
14. Bowling B, Kanski JJ. *Kanski's clinical ophthalmology; A Systematic Approach*. 10th ed. London: Elsevier; 2023. p. 566.
15. Gass JD. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(6):821-3.
16. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye (Lond)*. 1992;6 (Pt 6):541-52.
17. Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(2):151-9.
18. Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*, 5th ed. London: Elsevier;2019. p. 423-426.
19. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):361-363.
20. 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.
21. Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2070-9; discussion 2079-80.
22. Gelişken Ö, Yilmaz S, Kaderli B. Central Serous Chorioretinopathy. *Journal of Retina-Vitreous*. 2007;15:1-6.
23. BENNETT G. Central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1955;39(10):605-18.
24. Cordes FC. A Type of Foveo-Macular Retinitis Observed in the U. S. Navy. *American Journal of Ophthalmology*. 1944;27(8):803–16.

25. Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 1996;16(3):203-13.
26. 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.
27. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa D, Huang SJ, Klancnik JM Jr, Aizman A. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2003;23(3):288-98.
28. Yoshioka H, Katsume Y. Experimental central serous chorioretinopathy. III: ultrastructural findings. *Jpn J Ophthalmol*. 1982;26(4):397-409.
29. Lim JW, Kim MU, Shin MC. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010;30(9):1465-71. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2018;66(2):190-4.
30. Browning AC, Dua HS, Amoaku WM. The effects of growth factors on the proliferation and in vitro angiogenesis of human macular inner choroidal endothelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(7):1003-8.
31. Lindahl P, Johansson BR, Levéen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*. 1997 11;277(5323):242-5.
32. ang Z, Arjunan P, Lee C, Li Y, Kumar A, Hou X, Wang B, Wardega P, Zhang F, Dong L, Zhang Y, Zhang SZ, Ding H, Fariss RN, Becker KG, Lennartsson J, Nagai N, Cao Y, Li X. Survival effect of PDGF-CC rescues neurons from apoptosis in both brain and retina by regulating GSK3beta phosphorylation. *J Exp Med*. 2010 Apr 12;207(4):867-80.
33. Shin MC, Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011 Oct;31(9):1937-43.
34. Tuncay FY, GürelikG. Santral Seröz Koryoretinopati. *Journal of Retina-Vitreous*. 2010;18:85-111.

35. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986;224(4):321-4.
36. Piccolino FC. Central serous chorioretinopathy: some considerations on the pathogenesis. *Ophthalmologica*. 1981;182(4):204-10.
37. Marmor MF. New hypotheses on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(6):548-52.
38. Weenink AC, Borsje RA, Oosterhuis JA. Familial chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2001 May-Jun;215(3):183-7.
39. 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 May;121(5):1067-72.
40. Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF, Merriam JC, Barbazetto I, Slakter JS, Chang S, Munch IC, Drack AV, Hernandez J, Yzer S, Merriam JE, Linneberg A, Larsen M, Yannuzzi LA, Mullins RF, Allikmets R. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat*. 2014 Jul;35(7):859-67.
41. Conrad R, Bodeewes I, Schilling G, Geiser F, Imbierowicz K, Liedtke R. Chorioretinopathia centralis serosa und psychische Belastung [Central serous chorioretinopathy and psychological stress]. *Ophthalmologe*. 2000 Aug;97(8):527-31.
42. Harada T, Harada K. Six cases of central serous choroidopathy induced by systemic corticosteroid therapy. *Doc Ophthalmol*. 1985 Aug 15;60(1):37-44.
43. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S; Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. 2004 Feb;111(2):244-9.
44. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, Lenharo M, Iida T. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1834-7.
45. Chumbley LC, Frank RN. Central serous retinopathy and pregnancy. *Am J Ophthalmol*. 1974 Feb;77(2):158-60.

46. Mayo GL, Tolentino MJ. Images in clinical medicine. Central serous chorioretinopathy in pregnancy. *N Engl J Med*. 2005 Aug 18;353(7):e6.
47. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol*. 2002 Sep-Oct;47(5):431-48.
48. Friberg TR, Eller AW. Serous retinal detachment resembling central serous chorioretinopathy following organ transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(4):305-9.
49. Lee CS, Kang EC, Lee KS, Byeon SH, Koh HJ, Lee SC. Central serous chorioretinopathy after renal transplantation. *Retina*. 2011 Oct;31(9):1896-903.
50. Mansukhani MP, Kolla BP, Ramar K. International classification of sleep disorders 2 and american academy of sleep medicine practice parameters for central sleep apnea. *Sleep Med Clin*. 2014.
51. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1046-53.
52. Imani MM, Sadeghi M, Khazaie H, Emami M, Sadeghi Bahmani D, Brand S. Serum and Plasma Tumor Necrosis Factor Alpha Levels in Individuals with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Life (Basel)*. 2020 Jun 12;10(6):87.
53. Imani MM, Sadeghi M, Khazaie H, Sanjabi A, Brand S, Brühl A, Sadeghi Bahmani D. Associations Between Morning Salivary and Blood Cortisol Concentrations in Individuals With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 19;11:568823.
54. Yavaş GF, Küsbeci T, Kaşıkci M, Günay E, Doğan M, Unlü M, Inan UÜ. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Curr Eye Res*. 2014 Jan;39(1):88-92.
55. Chen SN, Chen YC, Lian I. Increased risk of coronary heart disease in male patients with central serous chorioretinopathy: results of a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jan;98(1):110-4.

56. Eom Y, Oh J, Kim SW, Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol.* 2012 Aug;26(4):260-4. doi: 10.3341/kjo.2012.26.4.260.
57. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk Factors For Central Serous Chorioretinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina.* 2016 Jan;36(1):9-19.
58. Mansuetta CC, Mason JO 3rd, Swanner J, Feist RM, White MF Jr, Thomley ML, McGwin G Jr, Emond TL. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am J Ophthalmol.* 2004 Jun;137(6):1096-100.
59. Asensio-Sánchez VM, Rodríguez-Delgado B, García-Herrero E, Cabo-Vaquera V, García-Loygorri C. Coriorretinopatía serosa central como manifestación extradigestiva de infección gástrica por helicobacter pylori [Central serous chorioretinopathy as an extradigestive manifestation of Helicobacter pylori gastric infection]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008 Mar;83(3):177-82.
60. Giusti C. Association of Helicobacter pylori with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med Hypotheses.* 2004;63(3):524-7.
61. Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojazadeh L, Rafeey M, Ghorbanihaghjo A. The effect of Helicobacter pylori treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis.* 2011 Jan 11;17:99-103.
62. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):283-97.
63. Aliferis K, Petropoulos IK, Farpour B, Matter MA, Safran AB. Should central serous chorioretinopathy be added to the list of ocular side effects of phosphodiesterase 5 inhibitors? *Ophthalmologica.* 2012;227(2):85-9.
64. McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, Goldman J, Ribas A, Wainberg ZA, McCannel CA. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Aug;132(8):1005-9.
65. Jiang Q, Cao C, Lu S, Kivlin R, Wallin B, Chu W, Bi Z, Wang X, Wan Y. MEK/ERK pathway mediates UVB-induced AQP1 downregulation and water permeability impairment in human retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2009 Jun;23(6):771-7.

66. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Central serous chorioretinopathy associated with sildenafil. *Retina*. 2008 Apr;28(4):606-9.
67. Michael JC, Pak J, Pulido J, de Venecia G. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jul;136(1):182-5.
68. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1992 Jul-Sep;2(3):103-14.
69. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, Manea M. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jan;139(1):87-99.
70. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Sep;48:82-118.
71. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1984 Nov;68(11):815-20.
72. Mutlak JA, Dutton GN, Zeini M, Allan D, Wail A. Central visual function in patients with resolved central serous retinopathy. A long term follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989 Oct;67(5):532-6.
73. Maaranen T, Mäntyjärvi M. Contrast sensitivity in patients recovered from central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 1999;23(1):31-5.
74. Jalali S, Gupta A, Jain IS, Ram J. Visual prognosis in central serous choroidopathy: residual Amsler grid changes. *Can J Ophthalmol*. 1991 Aug;26(5):270-2.
75. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ojima Y, Yamada Y, Mukai H, Oshima S, Inoue T, Yoshimura N. High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1800-9, 1809.e1-2.
76. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, Gass JD, Murray TG, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Smiddy WE. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002 Feb;22(1):19-24.

77. Yap EY, Robertson DM. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996 Jun;114(6):689-92.
78. 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 Nov;72(11):829-34.
79. Mohabati D, van Dijk EH, van Rijssen TJ, de Jong EK, Breukink MB, Martinez-Ciriano JP, Dijkman G, Hoyng CB, Fauser S, Yzer S, Boon CJ. Clinical spectrum of severe chronic central serous chorioretinopathy and outcome of photodynamic therapy. *Clin Ophthalmol*. 2018 Oct 24;12:2167-2176.
80. Piccolino FC, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina*. 1994;14(3):231-42.
81. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008 Mar;86(2):126-45.
82. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, Altomonte MA. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology*. 1984 Dec;91(12):1554-72.
83. Piccolino FC, De La Longrais RR, Manea M, Cicinelli S, Ravera G. Risk factors for posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2008 Oct;28(8):1146-50.
84. Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E, Gragoudas E, Chandra S. Experience with nontreatment of central serous choroidopathy. *Arch Ophthalmol*. 1974 Apr;91(4):247-50.
85. Demircan N, Anlı A, Soylu M, Yağmur M, Varinli İ. Santral Seröz Koryoretinopati Kliniği Bulgular ve Prognoz. *Journal of Retina-Vitreous*. 2010.
86. Baran NV, Gürlü VP, Esgin H. Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Aug;33(4):369-72.
87. Gueudry J, Genevois O, Adam PA, Muraine M, Brasseur G. Retinal pigment epithelium tear following central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2009 Sep;87(6):691-3.

88. Ishida Y, Kato T, Minamoto A, Yokoyama T, Jian K, Mishima HK. Retinal pigment epithelial tear in a patient with central serous chorioretinopathy treated with corticosteroids. *Retina*. 2004 Aug;24(4):633-6.
89. Wang M, Sander B, la Cour M, Larsen M. Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Dec;83(6):691-6.
90. Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Wiedemann P, editors. *Ryan's Retina*. 6th ed. London: Elsevier; 2018. p. 4408-4428.
91. Eandi CM, Ober M, Iranmanesh R, Peiretti E, Yannuzzi LA. Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence. *Retina*. 2005 Dec;25(8):989-93.
92. Matsumoto H, Sato T, Kishi S. Outer nuclear layer thickness at the fovea determines visual outcomes in resolved central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):105-10.e1.
93. Matsumoto H, Kishi S, Otani T, Sato T. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008 Jan;145(1):162-16.
94. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009 Nov-Dec;29(10):1469-73.
95. Manayath GJ, Ranjan R, Shah VS, Karandikar SS, Saravanan VR, Narendran V. Central serous chorioretinopathy: Current update on pathophysiology and multimodal imaging. *Oman J Ophthalmol*. 2018 May-Aug;11(2):103-112.
96. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1603-8.
97. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1792-9.
98. Maruko I, Iida T, Ojima A, Sekiryu T. Subretinal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011 Apr;31(4):759-65.

99. Framme C, Walter A, Gabler B, Roider J, Sachs HG, Gabel VP. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005 Apr;83(2):161-7.
100. Dinc UA, Tatlipinar S, Yenerel M, Görgün E, Ciftci F. Fundus autofluorescence in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Optom.* 2011 Sep;94(5):452-7.
101. Matsumoto H, Kishi S, Sato T, Mukai R. Fundus autofluorescence of elongated photoreceptor outer segments in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011 Apr;151(4):617-623.
102. Imamura Y, Fujiwara T, Spaide RF. Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2011 Apr;118(4):700-5.
103. Erol MK, Özdemir Ö, Çoban DT, Karaçor A, Bulut M, Sarı ES. Akut ve Kronik Santral Seröz Koryoretinopatide Fundus Otofloresansı. *Turk J Ophthalmol.* 2013 Apr;43(2):94-98.
104. Gołębiewska J, Brydak-Godowska J, Moneta-Wielgoś J, Turczyńska M, Kęcik D, Hautz W. Correlation between Choroidal Neovascularization Shown by OCT Angiography and Choroidal Thickness in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol.* 2017;2017:3048013.
105. Cakir B, Reich M, Lang S, Bühler A, Ehlken C, Grundel B, Stech M, Reichl S, Stahl A, Böhringer D, Agostini H, Lange C. OCT Angiography of the Choriocapillaris in Central Serous Chorioretinopathy: A Quantitative Subgroup Analysis. *Ophthalmol Ther.* 2019 Mar;8(1):75-86.
106. Tobarı I, Shimizu K. [Fluorography and photocoagulation of central serous retinopathy. II]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1971 Jan 20;75:596-602.
107. Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2014;232(2):65-76.
108. Bujarborua, Dhiren, and Pran N. Nagpal. CSR: Idiopathic central serous chorioretinopathy. Jaypee Bros. Medical Publishers, 2005.
109. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1994 Aug;112(8):1057-62.

110. Menchini U, Virgili G, Lanzetta P, Ferrari E. Indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. ICG angiography in CSC. *Int Ophthalmol*. 1997;21(2):57-69.
111. Annunziata M, Granata R, Ghigo E. The IGF system. *Acta Diabetol*. 2011 Mar;48(1):1-9.
112. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD Jr, van den Brande JL, van Wyk JJ. Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature*. 1972 Jan 14;235(5333):107.
113. Froesch ER, Buergi H, Ramseier EB, Bally P, Labhart A. Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. an insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. *J Clin Invest*. 1963 Nov;42(11):1816-34.
114. Blundell TL, Bedarkar S, Rinderknecht E, Humbel RE. Insulin-like growth factor: a model for tertiary structure accounting for immunoreactivity and receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978 Jan;75(1):180-4.
115. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem*. 1978 Apr 25;253(8):2769-76.
116. Klapper DG, Svoboda ME, Van Wyk JJ. Sequence analysis of somatomedin-C: confirmation of identity with insulin-like growth factor I. *Endocrinology*. 1983 Jun;112(6):2215-7.
117. Clemmons DR, Moses AC, McKay MJ, Sommer A, Rosen DM, Ruckle J. The combination of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces insulin requirements in insulin-dependent type 1 diabetes: evidence for in vivo biological activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1518-24.
118. Clemmons DR, Moses AC, Sommer A, Jacobson W, Rogol AD, Sleevi MR, Allan G. Rh/IGF-I/rhIGFBP-3 administration to patients with type 2 diabetes mellitus reduces insulin requirements while also lowering fasting glucose. *Growth Horm IGF Res*. 2005 Aug;15(4):265-74.

119. Cusi K, DeFronzo R. Recombinant human insulin-like growth factor I treatment for 1 week improves metabolic control in type 2 diabetes by ameliorating hepatic and muscle insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3077-84.
120. Saukkonen T, Shojaee-Moradie F, Williams RM, Amin R, Yuen KC, Watts A, Acerini CL, Umpleby AM, Dunger DB. Effects of recombinant human IGF-I/IGF-binding protein-3 complex on glucose and glycerol metabolism in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006 Aug;55(8):2365-70.
121. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008 Dec;8(12):915-28. doi: 10.1038/nrc2536. Erratum in: *Nat Rev Cancer.* 2009 Mar;9(3):224.
122. Lammers R, Gray A, Schlessinger J, Ullrich A. Differential signalling potential of insulin- and IGF-1-receptor cytoplasmic domains. *EMBO J.* 1989 May;8(5):1369-75.
123. Li B, Setoguchi M, Wang X, Andreoli AM, Leri A, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P. Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res.* 1999 May 14;84(9):1007-19.
124. Welch S, Plank D, Witt S, Glascock B, Schaefer E, Chimenti S, Andreoli AM, Limana F, Leri A, Kajstura J, Anversa P, Sussman MA. Cardiac-specific IGF-1 expression attenuates dilated cardiomyopathy in tropomodulin-overexpressing transgenic mice. *Circ Res.* 2002 Apr 5;90(6):641-8.
125. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Sep;69(3):347-58.
126. Arnqvist HJ. The role of IGF-system in vascular insulin resistance. *Horm Metab Res.* 2008 Sep;40(9):588-92.
127. Smith TJ. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? *Pharmacol Rev.* 2010 Jun;62(2):199-236.
128. Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, Shai SY, Delafontaine P. IGF-1, oxidative stress and atheroprotection. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Apr;21(4):245-54.
129. Lee WH, Javedan S, Bondy CA. Coordinate expression of insulin-like growth factor system components by neurons and neuroglia during retinal and cerebellar development. *J Neurosci.* 1992 Dec;12(12):4737-44.

130. Waldbillig RJ, Fletcher RT, Somers RL, Chader GJ. IGF-I receptors in the bovine neural retina: structure, kinase activity and comparison with retinal insulin receptors. *Exp Eye Res.* 1988 Oct;47(4):587-607.
131. Waldbillig RJ, Pfeffer BA, Schoen TJ, Adler AA, Shen-Orr Z, Scavo L, LeRoith D, Chader GJ. Evidence for an insulin-like growth factor autocrine-paracrine system in the retinal photoreceptor-pigment epithelial cell complex. *J Neurochem.* 1991 Nov;57(5):1522-33.
132. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med.* 1983 Sep 1;309(9):527-30.
133. Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes.* 1986 Apr;35(4):416-20.
134. Meyer-Schwickerath R, Pfeiffer A, Blum WF, Freyberger H, Klein M, Lösche C, Röhlmann R, Schatz H. Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. Studies in nondiabetic and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1993 Dec;92(6):2620-5.
135. Burgos R, Mateo C, Cantón A, Hernández C, Mesa J, Simó R. Vitreous levels of IGF-I, IGF binding protein 1, and IGF binding protein 3 in proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Diabetes Care.* 2000 Jan;23(1):80-3.
136. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F, Daley D, Foley E, Smith RG, Schaeffer JM. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science.* 1997 Jun 13;276(5319):1706-9.
137. Kumagai AK. Glucose transport in brain and retina: implications in the management and complications of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999 Jul-Aug;15(4):261-73.
138. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, Piketty ML, Souberbielle JC; VARIETE Investigators. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Sep;101(9):3450-8.
139. Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell.* 2022 Feb 3;185(3):419-446.

140. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. 1936. *Int J Epidemiol*. 2013 Dec;42(6):1594-8.
141. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.
142. Chrysant SG. Association of hyperuricemia with cardiovascular diseases: current evidence. *Hosp Pract (1995)*. 2023 Apr;51(2):54-63.
143. Alberti KGMM. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 1997.
144. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
145. Federation, International Diabetes. "The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome." *IDF Communications* (2006): 1-24.
146. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev*. 2001 Aug;2(3):141-7.
147. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*. 1998 Oct;68(4):899-917.
148. Potter AW, Chin GC, Looney DP, Friedl KE. Defining Overweight and Obesity by Percent Body Fat Instead of Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Mar 17;110(4):e1103-e1107.
149. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 May;72(2):219-20.
150. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*. 2015 Dec;9(6):380-5.
151. Wang YY, Lin SY, Liu PH, Cheung BM, Lai WA. Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population. *J Diabetes Complications*. 2004 Nov-Dec;18(6):322-7.

152. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):380-5.
153. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):42-7.
154. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007 Nov;91(6):1063-77, viii.
155. Hajer GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Verhaar MC, Visseren FL; SMART Study Group. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart*. 2007 Feb;93(2):216-20.
156. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med*. 2008 May;121(5):426-32.
157. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I, Yazici M, Keleş I. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens*. 2006 Oct;19(10):1055-62.
158. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesäniemi YA. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2000 Sep;248(3):230-8.
159. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001 Aug;50(8):1844-50.
160. Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Sep;93(3):312-3.
161. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan D, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 1995 Jun;18(6):896-909.
162. Little RR, Rohlfing CL. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clin Chim Acta*. 2013 Mar 15;418:63-71.

163. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, Metzger BE, Nathan DM, Kirkman MS. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):e151-e199.
164. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*. 2013 Nov;33(6):393-400.
165. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144-68.
166. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017 Jul 20;2(14):e93751.
167. Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Nagata K, Kitazawa K, Yamamoto Y, Yoshii K, Hiraga A, Toda M, Kinoshita S, Sotozono C, Hamuro J. Association of Upregulated Angiogenic Cytokines With Choroidal Abnormalities in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Dec 3;59(15):5924-5931.
168. Quaranta-El Maftouhi M, El Maftouhi A, Eandi CM. Chronic central serous chorioretinopathy imaged by optical coherence tomographic angiography. *Am J Ophthalmol*. 2015 Sep;160(3):581-587.e1.
169. Martin XD, Zenobi PD. Type a syndrome of insulin resistance: anterior chamber anomalies of the eye and effects of insulin-like growth factor-I on the retina. *Ophthalmologica*. 2001 Mar-Apr;215(2):117-23.
170. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Ellis EA, Aboufrikha M, Guy J. Insulin-like growth factor I acts as an angiogenic agent in rabbit cornea and retina: comparative studies with basic fibroblast growth factor. *Diabetologia*. 1993 Apr;36(4):282-91.
171. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*. 2003 Aug;13(4):113-70.
172. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.

- 173.** Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;908:244-54.
- 174.** Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL, Freund B, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1999 Jul;128(1):63-8.

