



T. C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL FATİH BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

S.B.Ü. İSTANBUL EĞİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA BÖLÜMÜ

(Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Hale ARAL)

**AÇIK AÇILI GLOKOM TANISI ALMIş OLGULARDA
KÜÇÜK YOĞUN DÜşÜK-YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN
(sLDL) SERUM DÜZEYLERİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. Atakan KORO

TEZ DANIşMANI

Doç. Dr. Hale ARAL

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Bu tezin ortaya çıkmasında, hazırlanmasında ve tamamlanıp sunulmasında:

Doç. Dr. Hale ARAL,

Doç. Dr. Berrin BERÇİK İNAL,

Doç. Dr. Murat USTA,

Uzm. Dr. Erkan BULUT,

Uzm. Dr. Pınar SULTAN,

Uzm. Dr. Kübra SARICI,

Uzm. Dr. İbrahim TOPAÇ,

Dr. Şehide BAZ,

Lab. Tek. Özge DUDU'ya

gösterdikleri çaba ve verdikleri destek için bütün samimiyetimle teşekkür ederim.

Dr. Atakan KORO

İstanbul, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. GLOKOM.....	2
2.2. TRABEKÜLER AĞDA YAŞLANMAYLA İLİŞKİLİ OLAYLAR	3
2.3. OKSİDATİF STRESE BAĞLI GELİŞEN GLOKOM.....	3
2.4. TRABEKÜLER AĞ	3
2.5. von WILLEBRAND FAKTÖR (vWF)	3
2.6. RcoF TESTİ.....	5
2.7. RIPA TESTİ.....	5
2.8. MULTİMER ANALİZİ	6
2.9. LDL ALTSINIFLARI.....	6
3. MATERYAL ve METOD	10
3.1. KULLANILAN HESAPLAMALAR	11
3.2. sLDL-C ÖLÇÜMÜ	12
3.3. vWF ÖLÇÜMÜ	15
3.4. KAN SAYIMI PARAMETRELERİNDEN PCT ve PDW	15

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
4. SONUÇLAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	28
6. KAYNAKLAR	37



TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

- Tablo 1.** Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ve glokom tanısı almış olguların oluşturduğu hasta grubu arasında demografik bulguların, antropometrik ölçümlerin, kan basıncı değerlerinin ve sigara/alkol tüketiminin karşılaştırılması 17
- Tablo 2.** Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ve hasta grubunda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması..... 18
- Tablo 3.** Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ve (RNFL kalınlığı ölçümü olan OCT değerine göre ikiye ayrılmasıyla elde edilen) hasta altgruplarında demografik, antropometrik, sigara/alkol/ilaç öyküsü ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması..... 21
- Tablo 4.** Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda, tüm hasta grubunda ve (OCT ile ölçülen RNFL değerine göre ikiye ayrılmasıyla elde edilen) hasta altgruplarında fibrinojen, D-Dimer, vWF ve sLDL değerleri ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar..... 22
- Tablo 5.** Hasta grubunda (N=71) bağımlı değişken sLDL-C ile bağımsız değişkenler olan total kolesterol, TG, LDL-C, non-HDL-C ve PG analogu kullanımı arasında yapılan multiple linear regresyon analizi..... 23
- Tablo 6.** Bağımsız değişken olarak 2 grubun, bağımlı değişken olarak sLDL-C ve kovaryant olarak TG'nin değerlendirildiği ANCOVA analiz sonuçları . 26
- Tablo 7.** Bağımsız değişken olarak 3 grubun, bağımlı değişken olarak sLDL-C ve kovaryant olarak TG'nin değerlendirildiği ANCOVA analiz sonuçları . 26
- Tablo 8.** Tüm olgularda bulduğumuz serum sLDL-C ölçüm sonuçlarının, kit insert verilerinde bildirilen yaşa ve cinsiyete göre referans sınırları içinde bulunma yüzdesi..... 26
- Tablo 9.** Hasta grubunda (N=71) bağımlı değişken D-Dimer ile bağımsız değişkenler olan total yaş, idrar kreatinin, idrar protein/kreatinin oranı, albumin ve HCT arasında yapılan multiple linear regresyon analizi 27

Tablo 10. Hasta grubunda (N=71) bağımlı değişken vWF ile bağımsız değişkenler olan yaş, kreatinin, idrar protein/kreatinin oranı, eGFR, mikroalbumin ve PG analogu kullanımı arasında yapılan multiple linear regresyon analizi 27



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** von Willebrand faktörünün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı von Willebrand hastalığı tipleri 6
- Şekil 2.** LDL alt sınıflarının metabolik kaynağının hipotetik şeması 9
- Şekil 3.** Hasta grubunda (N=71) sLDL-C ile korelasyon saptanan total kolesterol (A), LDL-C (B), non-HDL-C (C) ve trigliserid (D) değişkenlerin scatter-plot çizimleri (regresyon çizgileri %95 güven aralığıyla gösterilmiştir). 25

KISALTMALAR

25-OH-vitD	: 25 hidroksi vitamin D
AC	: Ön oda
ALT	: Alanin aminotransferaz
ApoB	: Apolipoprotein B
BMI	: Vücut kitle indeksi
CCT	: Santral kornea kalınlığı
CHE	: Kolesterol esterase
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CO	: Kolesterol oksidaz
CRP	: C reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
eGFR	: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
GGE	: Gradient jel elektroforezi
GGT	: Gama glutamil transferaz
GpIb	: Glukoprotein Ib
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDL-C	: HDL kolesterol
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment-İnsulin rezistansı
HRT	: Heidelberg retinal tomografi
IDL	: Orta yoğunluklu lipoprotein
IOP	: Göziçi basınç

KKH	: Koroner kalp hastalığı
lbLDL	: Büyük yüzen LDL
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-C	: LDL kolesterol
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
NLR	: Nötrofil-lenfosit oranı
Non-HDL-C	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol olmayan
NTG	: Normal gerginlik glokumu
OCT	: Optic coherence tomography
PCI	: Korneaya başınç indeksi
PCT	: Platelet crit
PDW	: Trombosit dağılım genişliği
PFA-100	: Platelet Function Analyser-100
PG	: Prostaglandin
PLT	: Platelet (trombosit)
POAG	: Primer açık açılı glokom
POD	: Peroksidaz
RcoF	: Ristosetin kofaktör
RGC	: Retinal gangliyon hücreleri
RIPA	: Ristosetin ile platelet agregasyonu
RNFL	: Retina sinir lifi tabakası
SC	: Schlemm kanalı
SD-OCT	: Spectral domain optic coherence tomography
SKB	: Sistolik kan basıncı
sLDL	: Küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein
sLDL-C	: Küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

TG	: Triglisericid
TM	: Trabeküler ağ
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VA	: Görme keskinliği
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
vWF	: von Willebrand faktör
vWH	: von Willebrand hastalığı
WBC	: Beyaz kan hücreleri



AÇIK AÇILI GLOKOM TANISI ALMIŞ OLGULARDA KÜÇÜK YOĞUN DÜŞÜK-YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN (sLDL) SERUM DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Göz hastalıkları polikliniklerinde izlenmekte olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Demografik bilgiler, ilaç/sigara/hastalık öyküsü, bel çevresi, boy-ağırlık, kan basıncı ölçümleri ve göz muayene bulguları kaydedilmiştir. Sitratlı plazma ve serum örnekleri -80°C’de saklanmıştır.

Tüm olgular iki gruba ayrılarak incelenmiştir: 1. grup (kontrol grubu); diyabetik olmayan sağlıklı bireyler (N=37), 2. grup; primer açık açılı glokom (POAG) tanısı almış hastalar (N=71). Buna ek olarak, retinal sinir lifi tabakası kalınlığının (RNFL) optik koherens tomografi (OCT) ile ölçümüne göre hastalar iki altgrup altında sınıflandırıldı; biri $RNFL \geq 87 \mu m$ (N=31) ve diğeri $RNFL < 87 \mu m$ (N=34) olan gruptu.

Rutin biyokimya testlerine ilaveten, serumda küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (sLDL-C) düzeyleri immunotürbidimetrik yöntemle (Randox Ltd.) ölçüldü. Aynı zamanda plazmada von Willebrand Faktör ristosetin kofaktör aktivitesi, fibrinojen, D-dimer düzeyleri (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH) çalışıldı.

Gruplar arasında cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve sLDL-C değerleri açısından fark yoktu. Hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri anlamlı yüksek bulundu. $RNFL < 87 \mu m$ olan hastalarda, fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Çalışmamızda, POAG gelişmesinde dislipidemi ve inflamasyonun rolünü incelemek istedik. POAG’de vasküler/iskemik teoriye göre, perfüzyon bozukluğu glokomatöz optik nöropatiyi arttırabilir. POAG hastalığının oluşumu ve ilerleme süreciyle ilgili bu teoriyi desteklemede, endotelial belirteçlerin araştırılacağı ileri çalışmalar önerilir.

Anahtar kelimeler: Primer açık açılı glokom, trabeküler ağ, retinal sinir lifi tabakası, optik koherens tomografi, düşük yoğunluklu lipoprotein, inflamasyon, hemostaz.

INVESTIGATION OF SERUM SMALL DENSE LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (sLDL) LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED OPEN-ANGLE GLAUCOMA

ABSTRACT

Patients followed up at our ophthalmology out-patient clinics were included our study. Data including demographic information, drug/smoking/illness history, waist circumference, height-weight, blood pressure measurements and ophthalmologic examination findings were all recorded. Citrated plasma and serum samples were stored at -80°C.

All the cases were investigated in two groups: Group 1 (control group); non-diabetic healthy individuals (N=37) and Group 2; patients diagnosed primary open-angle glaucoma (N=71). Moreover, according to the optic coherence tomography (OCT) measurements of the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, we classified patients into two subgroups; one whose $RNFL \geq 87 \mu m$ (N=31) and the other whose $RNFL < 87 \mu m$ (N=34).

In addition to the routine biochemistry tests, serum small dense low-density lipoprotein cholesterol (sLDL-C) levels have been measured using immunoturbidimetric method (Randox Ltd.). We also measured von Willebrand Factor ristocetin cofactor activity, fibrinogen, D-dimer levels (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.) in plasma.

There was no difference in gender, body mass index, waist circumference and sLDL-C values between the groups. Patients had significantly higher systolic blood pressure and diastolic blood pressure values. Patients with $RNFL < 87 \mu m$ had higher fibrinogen levels than the controls. In the same subgroup of patients, there were also some correlations between the endothelial dysfunction markers and inflammation parameters. Further investigations are needed to show whether other endothelial biomarkers meaningful in progression of primary open-angle glaucoma (POAG) and to support vascular/ischemic theory.

In our study, we wanted to examine dislipidemia and inflammation in growing POAG. According to the vascular/ischemic theory, a perfusion deficit could induce

glaucomatous optic neuropathy. Further investigations are needed to show whether endothelial biomarkers are meaningful to support this theory in occurrence and progression of POAG.

Key words: Primary open-angle glaucoma, trabecular meshwork, retinal nerve fiber layer, optic coherence tomography, low-density lipoprotein, inflammation, haemostasis.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşlılık ve dünya genelindeki ömrün uzaması glokoma ve körlüğe sahip kişilerin sayısını arttırmıştır. Glokom, körlüğün ikinci en sık görülen nedenidir. Göziçi basıncının (IOP) yükselmesi durumuna glokom adı verilir. Göz siniri (optik sinir) ödemlenerek şişer. Gözün aldığı görüntüyü beyine aktaramaz. Dolayısıyla görmede bozukluklar meydana gelmeye başlar (1). Glokom, yaygın olarak optik sinirde karakteristik yapısal hasar ve görme alanı kaybı eşliğinde ilerleyici bir optik nöropati olarak tanımlanır (2). Artmış IOP, primer açık açılı glokomun (POAG) ilerlemesini hızlandıran önemli bir faktör olarak görülmektedir. Bununla birlikte, normal tansiyon glokomunun (NTG) baskın olduğu populasyonlarda, başlangıç IOP'si düşük olan hastalar, iyi kontrollü IOP'ye rağmen ilerlemeye devam etmektedir. Bu nedenle, bu NTG hastalarında progresyon için risk faktörlerinin belirlenmesi hala çözülmesi gereken bir konudur (3).

Mikroalbuminüri varlığı, genel olarak organizmada endotel fonksiyon bozukluğu lehine kabul edilir. Dislipidemi, endotel disfonksiyonu için risk faktörüdür. Vücutta vasküler yapı ile gözdeki trabeküler ağ (TM) endotel yapıları ve akım direnci benzerlik göstermektedir (4).

Glokom oluşumunda endotel fonksiyon bozukluğu ve inflamasyonun rolüyle ilgili son yıllarda yayınlanmış çok sayıda yazı vardır, ancak POAG tanısı almış olgularda serum küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein (sLDL) düzeyleriyle ilgili ulaşılabildiğimiz bir literatür henüz olmadı.

Çalışmamızda, POAG tanısı almış olguların endotel disfonksiyonu lehine, serum sLDL düzeylerinde olası yüksekliğini ve klinik önemini araştırmak amacıyla; olgularda immunotürbidimetrik yöntemle ölçülen sLDL, koagulometrik yöntemle ölçülen fibrinojen, D-dimer, von Willebrand Faktör ve diğer metabolik bulgular ile demografik-antropometrik ölçümler, hastalık ve alkol/ilâç/sigara öyküsü ve göz muayene bulguları arasındaki ilişki incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLOKOM

Glokom, Hipokrat'ın döneminden beri bilinmektedir. "Glokom" kelimesi, apoptozise dayalı ilerleyici optik sinir atrofisi (optik sinir başının alışılmamış tutulumu ile) ile oluşan bir nörodejeneratif hastalıkların spektrumunu gösterir. Dejenerasyon, transsinaptik olarak gangliyon hücrelerinin aksonlarından lateral genikulat çekirdeğine ve oradan görsel kortekse uzanır ve bu da geri dönüşsüz görme kaybına yol açar. Yaşlanma, genetik bir yatkınlık, çevresel ve endojen faktörler glokom gelişimine katkıda bulunur (4).

Glokom, retinal gangliyon hücrelerinin (RGC) apoptozu ile sonuçlanan ilerleyici optik atrofi ile karakterize çok etkenli bir hastalıktır. Gözün ön segmentteki hasarının arka segmente nasıl yayılabileceğini açıklayabilmek için artmış göziçi basınç (IOP) ve iskeminin, trabeküler ağ (TM) ve optik sinir başına yaptığı etkiyi bilmemiz gerekir. Apoptoz, hücre sağkalımının inhibisyonuyla indüklenir ve birçok bileşen ve metabolit içerir (5).

Genel olarak, santral görme alanları ve görme keskinliği (VA), glokomun geç evrelerine kadar korunur. Ancak glokomun erken evrelerinde bile VA'nın azaldığı hastalar vardır. Foveadaki RGC'lerin yoğunluğu nedeniyle foveadaki retina sinir lifi tabakası (RNFL), retinanın periferik alanından daha kalındır. Erken evredeki glokomu saptamak için optik koherens tomografi (OCT) ve Heidelberg Retinal Tomografi-II (HRT-II) veya bunların ortak kullanımı önerilmiştir. (1).

IOP'nin glokomda nedensel bir risk faktörü olarak rolü, çok merkezli, randomize kontrollü klinik çalışmalarda doğrulanmıştır. Buna ek olarak, birçok çalışma, tonometrik okumaların doğruluğunu ve glokom yönetimindeki karar vermeyi etkileyen bir parametre olarak santral kornea kalınlığının (CCT) önemini vurgulamıştır. Korneal kalınlığın, glokom gelişimi ve ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini varsaymak için nedenler vardır, ancak henüz netleştirilmemiştir. IOP ölçümünün yanlışlığının düzeltilmesine çalışmak yerine, IOP'yi ve CCT'yi birleşik bir risk faktörüne entegre etme girişiminde korneaya basınç indeksi (PCI) olarak adlandırılan yeni bir glokom indeksi önerilmiştir (6).

2.2. TRABEKÜLER AĞDA YAŞLANMAYLA İLİŞKİLİ OLAYLAR

Endotelsiz trabeküller bazen füzyona girip, çoğunlukla lifli komponentteki bir artışın sonucu olarak 80 yaş civarında %40'a varan bir kalınlık artışına neden olurlar.

2.3. OKSİDATİF STRESE BAĞLI GELİŞEN GLOKOM

Oksidatif DNA hasarı, hücrel metabolizmanın kaçınılmaz bir sonucudur ve serbest radikal oluşumuna ikincil olarak gelişir. Yaşlanmada veya POAG'de hücrelerdeki ve dokulardaki en büyük değişikliklerin ön odanın (AC) iç katmanlarında meydana geldiği, bu patogenetik değişikliklere ilk önce aköz sıvısındaki (AH) toksik maddelerinin katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte POAG, AH, TM ve Schlemm kanalında (SC) artmış lipid peroksidasyon ürünleri saptanabilir. TM'deki etkin antioksidan mekanizmalarının olmaması, AC dokusunun neden oksidatif hasara karşı duyarlı olduğunu açıklayabilir (4).

TM endotelinin serbest radikallere karşı neden daha fazla yatkınlık gösterdiği bilinmemektedir. AH'nin her üç bölgeyi (iris, kornea ve TM) yıkadığı ve koruduğu göz önüne alındığında, bu çeşitlilikteki davranışın farklı dokuların farklı bileşimlerine bağlı olduğu muhtemeldir (5).

2.4. TRABEKÜLER AĞ

TM, göz fizyolojisinde ve yüksek tansiyon glokomu patogenezinde temel bir rol oynamaktadır. İnsanlardaki TM'nin hücrel yapısı, endotel hücreleri, SC endotel hücreleri ve düz kas hücrelerini içerir. Aslında TM hücreleri, epitel hücreleriyle ortak birçok biyolojik özelliklere sahiptir ve yassı şekillerine bağlı olarak sıklıkla TM endotel hücreleri olarak adlandırılırlar. Dahası, AH ile her zaman temas halindedirler ve aterosklerotik plağın tüm belirteçlerini eksprese etmektedirler. Ancak, bunların kökenleri farklıdır. Nitekim TM hücreleri, nöralcrest ve kranial paraksiyel mezodermden türeyen hücreler içeren perioküler mezenşimden türetilir (4).

2.5. von WILLEBRAND FAKTÖR (vWF)

Yapımı

vWF, kan plazmasında bulunan ve endotelde (Weibel-Palade cisimlerinde), megakaryositlerde (trombosit α -granülleri) ve subendotel bağ dokusunda yapısal olarak üretilen büyük bir multimerik glukoproteindir.

Yapısı

vWF monomeri 2050 amino asidlik bir proteindir. Her monomer belirli bir fonksiyona sahip birkaç spesifik bölge içerir. Bu bölgelerin başlıcaları:

- Faktör VIII'e bağlanan D'/D3 bölgesi (von Willebrand faktör D tipi bölgesi)
- Trombosit GpIb reseptörü, heparin ve kollajene bağlanan A1 bölgesi

İşlevi

vWF'nin temel işlevi, başta faktör VIII olmak üzere proteinlere bağlanıp, zedelenmiş bölgeye trombositlerin adezyonunu sağlamaktır. vWF bir enzim değildir ve dolayısıyla katalitik bir faaliyeti yoktur (7).

Yıkımı

vWF'nin biyolojik yıkımı büyük ölçüde ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13) enzimi aracılığıyla olur. A2 bölgesinin 842. pozisyonundaki tirozin ile 843. pozisyonundaki metionin arasında bulunan bu enzim vWF'yi parçalayan bir metaloproteinazdır ve diğer peptidazlar tarafından parçalanmış multimerleri daha küçük birimler haline getirir (8).

von Willebrand Hastalığı (vWH), vWF'nin eksikliği veya fonksiyon bozukluklarına bağlı, otozomal (dominant) geçişli bir kalıtsal kanama diyatezidir. vWF, endotel hücresi ve megakaryositte (polipeptid) sentezlenir. Molekülün primer yapısı Şekil-1'de görüldüğü gibi birbirini birkaç kez tekrarlayan D, A, B ve C bölgelerinden oluşur. Her bölgenin farklı bağlanma fonksiyonları vardır: D bölgesi FVIII'i, kollajeni ve heparini, A1 bölgesi platelet membranındaki GpIb reseptörünü, kollajeni ve heparini, A3 bölgesi kollajeni, C1 bölgesiyse plateletin agregasyon reseptörü olan GpIIb/IIIa'yı bağlar. vWF molekülü sentez edildikten sonra hücre içinde bir seri kısaltılma ve glukozilasyon aşamaları geçirdikten sonra önce dimer, daha sonra bu dimerlerin birleşmesi ile multimerler oluşturur. Endotelde sentezlenen vWF multimerleri endotelaltı dokuya ve kana geçer ayrıca endotel hücresinde gereksinim halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryositte sentezlenen vWF ise trombositlerin alfa granüllerinde depolanır. vWF dolaşımında molekül ağırlıkları 10.000 kD'a kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler şeklinde bulunur. Büyük multimerler dolaşımında özgül proteazlar tarafından parçalanarak ufaltılır. Proteazların kırma yerindeki amino asid değişiklikleri proteaza duyarlılığı artırabilir ve büyük

multimerlerin kolayca parçalanarak dolaşımdan kaybolması ile karakterize tip 2A vWH'ye neden olur. Damar yaralanmasını izleyen normal hemostatik yanıtta, bir taraftan koagülasyon aktive olup fibrin oluşmaya başlarken, diğer taraftan yara yerinde vWF aracılığı ile platelet adezyon ve agregasyonu olur. vWF'nin bu hemostatik işlevi multimerlerin büyüklüğü ile bağlantılıdır. Büyük multimerler hemostatik etkinliği en fazla olanlardır.

vWH'nin klasik laboratuvar bulguları şunlardır: Kanama zamanında uzama, vWF antijen düzeyinde azalma (ELISA, Koagülometrede turbidimetrik yöntem), vWF ristosetin kofaktör aktivitesinde (RcoF) azalma, FVIII koagulan aktivitesinde azalma, ristosetin ile platelet agregasyonunda (RIPA) azalma veya artma. Ayrıca, tip 2 vWH'de plazmada ve trombositteki vWF'nin multimer dağılımında ve bant yapısında anormallikler görülür.

Kanama zamanı, duyarlılığının ve özgüllüğünün az olması nedeni ile büyük ölçüde terk edilmiştir. Bunun yerine Platelet Function Analyser-100 (PFA-100) testi tercih edilmektedir. Bu sistemde, antikoagüle edilmiş kan, arteriollerdeki yüksek makaslama gerilimine benzer şartlarda, kollajen kaplı kapiller tüplerde ADP veya epinefrin varlığında dar bir apertüre doğru ilerletilir. Plateletlerin agregasyonu ile oluşan tıkaç, apertürü tıkadığında kapanma zamanını gösteren bir ileti verilir. PFA-100 kapanma zamanı, kanama zamanına göre vWH için daha duyarlı olmakla birlikte, platelet fonksiyon bozukluklarında da uzadığından özgüllüğü düşüktür.

2.6. RcoF TESTİ

vWF'nin plateletlerin GpIb reseptörüne bağlanma kapasitesini ölçer. vWF'nin platelete bağlanmasını sağlayan bir antibiyotik olan ristosetin normal plateletlere eklendiğinde aglutinasyon ortaya çıkar. RcoF testinde yıkanmış ve fikse edilmiş normal plateletler üzerine 1,2 mg/mL yoğunlukta ristosetin ve hasta plazma dilüsyonları eklenir, oluşan aglutinasyon lam üzerinde çıplak gözle veya aggregometrede ölçülür. vWF aktivitesi, vWF'nin kollajene bağlanma fonksiyonunu gösteren ELISA yöntemi ile de ölçülebilmektedir.

2.7. RIPA TESTİ

vWF'nin GpIb'ye bağlanmasının artmış olduğu tip 2B vWH tanısı için gereklidir. Standart trombosit agregasyon testinde kullanılan 1,2 mg/ml yoğunluklu

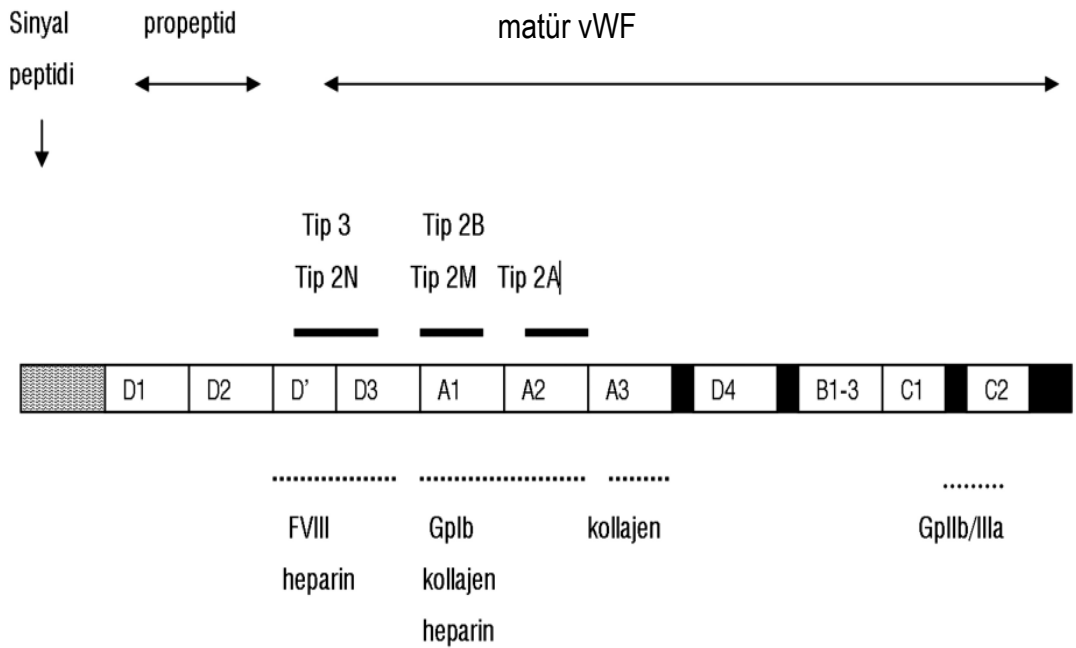
ristosetinle agregasyon testi yapıldıktan sonra ristosetin yoğunluğu her seferinde 0,2 mg/ml azaltılarak normalde agregasyon oluşturmeyan düşük yoğunlukta agregasyon olup olmadığı aranır.

2.8. MULTİMER ANALİZİ

SDS agar jel elektroforezi ile büyük vWF multimerlerinin bulunup bulunmadığını ve multimer bantlarında yapısal anormalliklerin olup olmadığını araştırmak için yapılır.

Genetik testler

Doğum öncesi tanı ve genetik danışma için genetik bozukluğun belirlenmesi amacı ile yapılır (9).



Şekil 1. von Willebrand faktörünün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı von Willebrand hastalığı tipleri (9).

2.9. LDL ALTSINIFLARI

LDL büyüklük, dansite ve kompozisyon açısından heterojen partiküller içermektedir ve LDL altfraksiyonundaki kolesterol konsantrasyonu partikülün sadece bir yönüdür. LDL'nin büyüklük ve dansite gibi diğer özelliklerinin kardiyovasküler

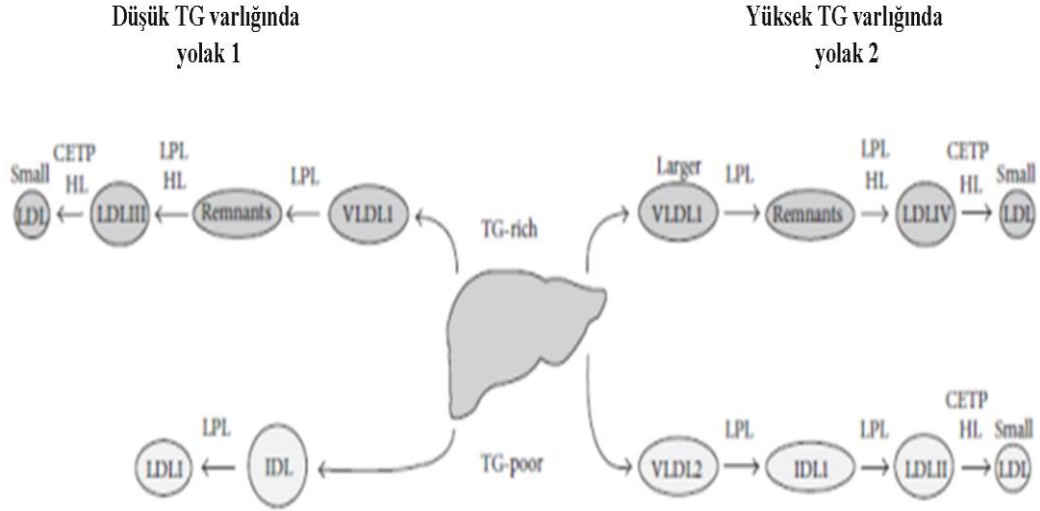
hastalık riskini etkileyebileceği kanıtlanmıştır. Kardiyovasküler hastalığı olanlar ve sağlıklı kontroller arasında LDL partikül büyüklüğü, dansitesi ve kompozisyonundaki farklılıkları hakkında birçok kitlesel çalışma yayınlanmıştır. Küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein (sLDL) fenotipi nadiren görülen izole bir hastalıktır. Genelde hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, abdominal obezite, insulin direnci, bozulmuş endotel disfonksiyonu ve tromboza yatkınlık gibi bir seri metabolik değişiklik ile beraberdir. sLDL partikülleri ile ilişkili metabolik anormallikler abdominal obezitenin insulin dirençli dislipidemik fenotipine bağlanmıştır. LDL partikül heterojenitesi, 30 yıl kadar önce analitik ultrasantrifüj ile belirlenmiştir (10).

Mevcut görüş birliğine göre sLDL, A ve B olan iki ana fenotipi ve arada A/B fenotipi arasında bulunan plazma LDL profiline dayanarak tanımlanmaktadır. Verilere göre bireylerin %85-90'ı fenotip A ve B'dir, geri kalanı ise ara fenotiptedir. Austin ve arkadaşlarına göre toplumun %30'u fenotip B, %70'i fenotip A ya da ara fenotip olarak sınıflandırılabilir (11). A fenotipi büyük yüzen LDL (large buoyant, lbLDL) ile B fenotipi ise sLDL'nin baskınlığı ile karakterizedir. B fenotipinin metabolik bozukluklar, obezite, tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığında (KKH) bir risk faktörü olduğu düşünülür. Dahası B fenotipi, artmış plazma TG seviyesi, azalmış HDL kolesterol (HDL-C) ve yüksek hepatic lipaz aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (12). Bu nedenle, sLDL konsantrasyonunun seçici ölçümü bireylerin gerçek aterosklerotik riskinin değerlendirilmesi için önemlidir (13). İleri kesitsel çalışmalarda sLDL'si olanlarda kardiyovasküler hastalık bulunma oranının büyük LDL partikülü olanlara göre 2-5 kat fazla olduğu rapor edilmiştir. KAH olanlarda sLDL'nin daha çok görüldüğü tespit edilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda beyaz erkekler seçilmiştir. Kadınların katıldığı iki çalışma vardır. Bunlarda da sLDL, risk faktörü olarak bulunmuştur (14). Çeşitli etnik grup ve populasyonlarda da LDL partikül büyüklüğü ve KAH riski ilişkisinin benzer olup olmadığı ek çalışmaları araştırılmıştır.

Framingham, PROCAM, Helsinki Heart ve Copenhagen çalışmaları abdominal obezitesi, insulin direnci, TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü olan bireylerde sLDL birlikteliğinin KAH riskinde artışa sebep olduğu bilgisini desteklemektedir (15,16,17,18). sLDL ile kardiyovasküler riskin artması sigara, yaş, obezite, cinsiyet ve hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsızdır. LDL partikül büyüklüğü plazma LDL-C seviyesi ile ilişkilidir. Çok değişkenli yaklaşımla LDL-C seviyesindeki

değişim, LDL partikül büyüklüğü ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi etkilememektedir. İkisi birbirinden farklı ama tamamlayıcı bir kardiyovasküler risk bilgisi vermektedir. Oysa HDL ve TG düzeyi LDL partikül büyüklüğü ve KAH riski arasındaki ilişkiyi etkilemektedir (19). Apolipoprotein B (ApoB), LDL'deki major protein içeriğidir; LDL alt gruplarındaki ApoB tayini bize dolaşımdaki LDL lipoprotein yapılarından kaç tane olduğunu (sayısını) gösterir. Dolaşımdaki ApoB'nin %80-90'ı LDL'de olduğundan, ApoB düzeyi LDL'deki ApoB ile örtüştüğü, yaklaşık olarak aynı olduğu varsayılır. Québec çalışmasında görülmüştür ki, ApoB seviyesi yüksek olan sLDL'li erkeklerde kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Oysa ApoB seviyesi düşük olan sLDL'li erkeklerde ise risk artmamıştır (20).

LDL analizi için ultrasentrifüjleme ve gradient jel elektroforezi (GGE) yaygın olarak kullanılmaktadır. LDL'nin 1,019 ila 1,063 g/mL arasında bir yoğunluğa sahip olduğu bilinmektedir. Bu yöntemleri kullanan çalışmaların çoğunda, LDL parçacıkları büyük (LDL I), orta (LDL II), küçük (LDL III) ve bazı çalışmalarda çok küçük (LDL IV) olmak üzere 3 veya 4 alt sınıf olarak sınıflandırılmıştır. LDL III ve LDL IV, sLDL olarak da adlandırılır. Bununla birlikte, LDL'nin farklı analitik yöntemlere göre sınıflandırılması tek bir yöntemle dayanmamaktadır, bu yüzden farklı yöntemleri kullanan klinik araştırmaların sonuçlarını karşılaştırırken özen gösterilmelidir (Şekil-2) (12). LDL IV sıklıkla nispeten düşük konsantrasyonlarda bulunur ve LDL III'den iyi ayrıştırılmadığından, bu fraksiyonlar sıklıkla birleştirilir ve sLDL olarak adlandırılır (21).



Şekil 2. LDL alt sınıflarının metabolik kaynağının hipotetik şeması. LDL parçacık öncüllerinin karaciğerde yapımında iki metabolik yol vardır. Düşük TG varlığında, karaciğer çoğunlukla VLDL1 (TG'den zengin) ve IDL (TG'den fakir) lipoprotein parçacıkları salgılar. Bu parçacıklardan LPL ve HL aracılığıyla LDL I ve LDL III elde edilir. Yüksek TG varlığında, farklı bir LDL öncülü salgılanır, bu daha küçük VLDL1 ve VLDL2 içerir. LPL ve HL ile düzenlemelerin ardından LDL II ve LDL IV parçacıkları artar. TG'nin CETP aracılığıyla LDL'ye transferi sonrası, HL ile lipidlerin ayrıştırılmasıyla daha küçük LDL parçacıkları oluşur. TG: trigliserid; LPL: lipoprotein lipaz; HL: hepatik lipaz; CETP: kolesterol ester transfer protein (12).

Kanda lipoprotein sınıflarını araştırırken Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi (NMRS) yöntemine de başvurulur, ancak bu yöntemle elde edilen parçacık büyüklüğü GGE ile edilen edileden oldukça farklıdır (12).

3. MATERYAL ve METOD

Göz polikliniğinde POAG tanısı almış ve düzenli olarak göz muayene takipleri yapılan olgular çalışmamıza alındı. Bu olgularda (N=71), bel çevresi ve boy-ağırlık gibi antropometrik ölçümlerin yanısıra, hastalık, ilaç/sigara öyküsü, demografik bulgular, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) kayıt edildi. Hasta dosyalarından görme ile ilgili parametreler kaydedildi. Bunlar; c/d değeri, IOP ölçümü, RNFL değerleri ve görme alanı ölçümleri idi. Kayıtlı her bir olgu için olgu rapor formu dolduruldu. Kontrol olguları (N=37), göz kliniğine başvuran, bilinen göz hastalığı olmayan (retinopati, glokom ve üveit gibi) ve herhangi bir göziçi cerrahi geçirmemiş olgulardan oluşturuldu. Sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubundan aç karnına kan ve spot idrar örnekleri alındı.

Olgu kabul kriterleri:

1. Dislipidemi veya HT dışında bilinen hastalığı olmayan sağlıklı kontrol bireyleri,
2. Göz kliniği glokom biriminde POAG tanısı alıp, düzenli takip edilmekte olan olgular (alfa agonistleri, prostaglandin analogu ilaç kullananlar dahil),
3. Refraksiyon kusuru vb. bozuklukları olup, bilinen göz hastalığı olmayan (retinopati, glokom ve üveit gibi) ve herhangi bir göziçi cerrahi geçirmemiş sağlıklı gönüllü olgular;

Olgu dışlama kriterleri:

1. Tiroid fonksiyon bozukluğu,
2. Serum kreatinin (>2,0 mg/dL),
3. Daha önce DM tanısı almış olanlar,
4. İnflamatuar romatolojik hastalık, barsak hastalığı, otoimmün hastalık,
5. Gebelik ve laktasyon,
6. Bilinen malignansi tanısı olanlar,
7. Nefropatiye yönelik tedavi başlanmış hastalar,

8. İlaç öyküsünde şu ilaçları alanlar: Lipid düşürücüler, tiyazolidinediyonlar, beta blokör içeren göz damlaları, warfarin türevi ve heparin türevi ilaçlar,
9. Kornea patolojisi olan, aktif göz infeksiyonu ya da inflamasyonu olan, göz travması ya da beş yıldan az cerrahisi öyküsü olan, aşırı miyopi ve hipermetropi olan, 2D üstü astigmatizması olan hastalar.

Çalışmamızda tüm hastalar aynı göz doktoru tarafından muayene edilmiştir. Tüm hastaların ön ve arka segment muayeneleri yarıklı-lamba biyomikroskopi ile yapılmış ve fundus muayenesinde 90D lens kullanılmıştır. Ortalama RNFL kalınlığı ölçümünde spectral domain optic coherence tomography (Optovue OCT V 5.1, RTVue 100-2; Optovue, Fremont, CA, ABD) kullanılmıştır. Hastaların RNFL kalınlığı ölçümleri öncesi gözleri %0,5 tropikamid ile dilate edilmiş ve signal strength>60 olan ölçümler analiz edilmiştir. Görme alanı güvenilirlik indeksi olan fiksasyon kaybı, yanlış negatif ve yanlış pozitif %20 üstü olan görme alanları değerlendirilmemiştir.

Rutin biyokimya parametreleri serum örneklerinde glukoz, kreatinin, total kolesterol, HDL-C, TG, albumin, GGT, ALT, CRP ve idrar örneklerinde mikroalbumin/kreatinin Beckman Coulter AU 2700 biyokimya analizöründe (Beckman Coulter Ltd.); serumda insulin, TSH, 25-OH-vitD ise DxI 800 hormon analizöründe (Beckman Coulter Ltd.); plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri Siemens BCS XP koagulometre ile (Siemens Healthineers Global); kan sayımı Sysmex XE 5000 (Sysmex Medical International) ile çalışıldı. LDL-C düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. Rutin laboratuvar tetkikleri için açlık kan örneği alınırken, fazladan 2 tüp (biri sitratlı, diğeri jelli tüp) daha kan örneği alındı. Sitratlı (0.109 M) tüpe alınan kanın derhal santrifüjüyle (15 dakika, 1500 g) elde edilen plazma numunesi donduruldu. Elde edilen (sLDL düzeylerinin tayini için) serum ve (vWF düzeylerinin tayini için) plazma örnekleri -80°C'de (en fazla) altı ay süreyle saklandı.

3.1. KULLANILAN HESAPLAMALAR

eGFR değeri Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formüle göre hesaplanmıştır (22,23):

$eGFR_{CKD-EPI} = 141 \times \min (Scr/\kappa, 1)^a \times \max (Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Yaş} \times 1.018$
(kadın ise)

NLR = nötrofil sayısı/lenfosit sayısı (24).

HOMA-IR = serum glukoz (mg/dL) \times insulin (μ IU/mL) / 405 (25).

LDL-C = total kolesterol – (TG/5 + HDL-C) (26).

Non-HDL-C = total kolesterol (mg/dL) – HDL-C (mg/dL) (27).

3.2. sLDL-C ÖLÇÜMÜ

Kitin Kullanım Amacı

sLDL-EX “SEIKEN” (sLDL) kiti, sLDL-C’nin insan serum ve plazmasından kantitatif belirlenmesinde kullanılmaktadır. Cihaz, bu iki reaktifin klinik laboratuvar ve klinik kimya analizörlerine duyarlı ve uygun çalışması için tasarlanmıştır. Bugüne kadar, sLDL-C’nin ölçümünde ultrasantrifüj ve elektroforez esaslı yöntemler kullanıldı ancak her iki yöntem de zahmetli ve zaman alıcıydı. sLDL-EX “SEIKEN” ise sLDL-C’nin kantitatif saptamasını iki reaktifin klinik laboratuvar ve klinik kimya analizörlerine duyarlı ve uygun çalışması için tasarlanmış bir testtir. Test, 10 dakikada sonuç vermektedir.

Test özeti ve açıklaması

sLDL partiküllerinin, büyük LDL ile karşılaştırıldığında, damar duvarına yüksek derecede penetrasyonundan dolayı oldukça aterosjenik olduğu, LDL reseptörüne düşük bağlanma afinitesinin bulunduğu, yarılanma ömrünün uzun ve oksidatif strese düşük dirençli olmasıyla bilinir.

Çalışma günü biyokimya analizöründe gerekli aplikasyon yapılarak, iki düzeyde iç kalite kontrol uygun yeterlilikte bulunmuş olup, dondurulmuş serum örneklerinin çözülmesinden sonra immunotürbidimetrik yöntemle sLDL (katalog no: 562616, Randox Laboratories Ltd., UK) düzeyleri ölçüldü. Kitin AU2700 aplikasyon bilgileri aşağıda verilmiştir. sLDL kalibratör (katalog no: CH 5050, Randox Laboratories Ltd., UK) ile kalibrasyon yapıldı. Düzey-2 (katalog no: LE5014, Randox Laboratories Ltd., UK) ve düzey-3 (katalog no: LE5015, Randox Laboratories Ltd., UK) iç kalite kontrol materyaller çalışıldı; düzey-2 (30,3–45,5 mg/dL) için 42,6 mg/dL; düzey-3 (45,8–68,8 mg/dL) için 62,9 mg/dL bulundu.

REAKTİF BİLEŞİMİ

İçeriği Testteki konsantrasyonu

R1. Reaktif 1

Good's buffer	pH 7.0
Kolesterol esteraz (CHE) (mikroorganizma)	1600 U/L
Kolesterol oksidaz (CO) (mikroorganizma)	600 U/L
Sfingomyelinaz (SPC) (mikroorganizma)	2700 U/L
Katalaz (mikroorganizma)	1200 U/L
N-Ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3-methylaniline (TOOS)	2.0 mmol/L
Sığır Serum Albumini	%1.0 w/v

R2. Reaktif 2

Good's buffer	pH 7.0
Peroksidaz (POD) (yabanturpu)	5000 U/L
4-aminoantipyrine	4.0 mmol/L
Sodyum azid	%0.05 w/v

Testin Prensibi

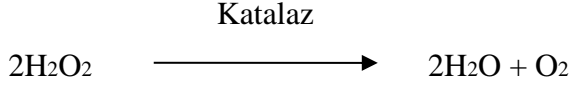
Deney iki aşamadan oluşur ve belirli karakteristik lipoprotein gruplarıyla seçici olarak reaksiyona giren iyi karakterize edilmiş surfaktan ve enzimleri kullanan tekniğe dayanmaktadır:

İlk adımda, sLDL olmayan lipoproteinler (şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL HDL) reaktif 1'de bulunan surfaktan ve sfingomyelinaz ile parçalandı. Böylece ortama çıkmış olan kolesterol, kolesterol esteraz (CHE) ve kolesterol oksidaz (CO) enzim aktiviteleri ile hidrojen peroksida dönüştü. Hidrojen peroksid ise katalaz enzim aktivitesi sayesinde, su ve oksijene indirgendir.

1. adım

CHE ve CO

Şilomikronlar, VLDL, IDL, L-LDL ve HDL \longrightarrow Kolesterol + Yağ asidi + H₂O₂



İkinci adımda, reaktif 2'de bulunan diğer bir surfaktan, LDL'den kolesterol salınımına yol açtı. Yine CHE ve CO enzim aktiviteleri ile hidrojen perokside dönüştü. Reaktif 2'de bulunan sodyum azid ile katalaz enzim aktivitesi inhibe edilmiş olup, peroksidaz (POD) enzim aktivitesi ile ortamda bulunan bağlayıcı TOOS [N-Ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3-methylaniline] sayesinde 4-aminoantipyrine ile mor-kırmızı renkli bileşik oluştu, oluşan bileşik 600 nm dalga boyunda (700 nm ikinci dalga boyu) okunmuş oldu (AU 2700, Beckman Coulter Inc., ABD).

2. adım

CHE & CO

sLDL-C \longrightarrow Kolesterol + Yağ asidi + H₂O₂

POD

2H₂O₂ + 4-aminoantipyrine + TOOS* \longrightarrow Mor-kırmızı renk + 4H₂O

*N-Ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3-methylaniline

İŞLEM

R1 300µL + örnek 6µL \longrightarrow

3-5 dakikalık inkubasyon

Absorbansın okunması A₁ \longrightarrow

R2 100 µL \longrightarrow

R2 eklendikten sonra 5 dakikalık inkubasyon

Absorbansın okunması A₂ \longrightarrow

sLDL-EX sonucu

Kit insert bilgilerinde önerilen referans aralığı:

Kadınlarda: 9,5 – 42,5 mg/dL (21 – 54 yaşlar), 10,7 – 48,7 mg/dL (55 – 75 yaşlar)

Erkeklerde: 9,5 – 42,5 mg/dL (21 – 44 yaşlar), 10,7 – 48,7 mg/dL (45 – 75 yaşlar)

Koroner Arter Hastalığı/Koroner Kalp Hastalığı riski klinik cut-off değeri >35 mg/dL

3.3. vWF ÖLÇÜMÜ

Kitin kullanım amacı:

BC von Willebrand reaktifi, lezyonlar ve vasküler endotelin enflamasyonu gibi von Willebrand sendromu ve ristosetin kofaktör aktivitesindeki değişikliklere bağlı hastalıkların tanısına yardımcı olmak amaçlı ristosetin kofaktör aktivitesini belirlemek ve kanama eğiliminin ameliyat öncesi taraması için kullanılır.

Reaktif, 4 mL deiyonize su ile sulandırıldı, süspansiyon haline getirildi, toplamda 10 saniye döndürüldü; 15-25°C’de iyice karıştırılmış oldu. Plazmadaki vWF’nin ristosetin kofaktör aktivitesinin trombosit aglutinasyonu, koagulometrik yöntemle belirlendi (BC VWF, REF OUBD37, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Almanya). Reaktif, ortamda ristosetin varken, numunede bulunan vWF’yi (ristosetin kofaktörü), reaktifte bulunan trombositlerin aglutinasyonuna neden olmaktadır. Aglutinasyon süreci, reaksiyonun başlangıcında bulanıklığı azaltmaktadır. Koagulometre ile optik yoğunluktaki değişim tespit edilerek, vWF standardın %’si olarak ölçüm yapılmaktadır.

Standard Human Plasma (REF: ORKL, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Almanya) ile kalibrasyon yapıldı. Bulunan değerler >%150 olduğunda, izotonik sıvı ile sulandırılarak tekrar çalışıldı. Kit insert bilgilerinde referans aralığı %58–%172 olarak belirtilmişti. Normal (REF: ORKE, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Almanya) ve patolojik (REF: OUPZ, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Almanya) düzeylerde iç kalite kontrol materyali iki farklı gün çalışıldı; normal düzey (%71,2–%106,8) için sırasıyla %81,6, %90; patolojik düzey için % 25,7, %24,0 (%19,2–%28,8) bulundu.

3.4. KAN SAYIMI PARAMETRELERİNDEN PCT ve PDW

Plateletcrit (PCT): PLT’nin diğer hücrelere yüzde olarak oranıdır. Kanın yüzde kaçının PLT tarafından oluşturduğunu göstermektedir. Hemogram yani kan sayımı

testi parametrelerinden biridir. Tek başına fazla bir klinik anlamı yoktur. Tek başına değerlendirilemez. Tam kan içindeki diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde PLT fonksiyonları hakkında bilgi verir. Lazer esaslı optik analizörlerde aşağıdaki gibi hesaplanır (28):

$$\text{PCT (\%)} = (\text{MPV} \times \text{PLT count}) \div 1000$$

Platelet Distribution Width (PDW): Kandaki diğer hücrelerin yoğunluk ve boyutlarına göre PLT dağılımını gösterir. Bu parametre de pıhtılaşma bozuklukları ile hücre sayısı arasındaki bağlantının araştırılmasında diğer kan parametreleriyle birlikte değerlendirilir. Trombositler kemik iliğinde üretilir ve kanın pıhtılaşmasında görev alırlar. PDW testi sayesinde kemik iliğinin ne kadar iyi çalıştığı tespit edilir. Trombositler ne kadar büyükse genelde o kadar gençtir, küçük trombositler ise daha yaşlı olanlardır. Örneğin, bir hastanın PDW değeri yüksekse (yani PLT büyüklükleri farklı farklıysa), kemik iliği üretimini hızlandırmış demektir (28).

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler MedCalc (MedCalc Software, Broekstraat, Mariakerke, Belçika) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama±SD, non-Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortanca (25. persentil–75. persentil) olarak gösterildi. Dağılımı normal olan değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalarında tek-yönlü ANOVA analizi, post hoc karşılaştırmalarda Tukey HSD veya Tamhane's T2 testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanılıp, Mann-Whitney U testi ile yapılan post hoc çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık 3 grup için $p < 0,017$ düzeyinde değerlendirildi. Aralarında sebep-sonuç ilişkisi bulunan iki veya daha fazla değişken arasındaki bağımsız ilişkiyi belirlemek için multiple regresyon analizi yapıldı. Gruplarda bir sayısal değişkene olası etkisi olduğu düşünülen bir sayısal değişkenin (karıştırıcı faktör- councounding factor) etkisinin incelenmesinde analysis of covariance (ANCOVA) analizi kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı (r_s) veya Pearson korelasyon katsayısı (r) ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (two-tailed) düzeyinde değerlendirildi.

4. SONUÇLAR

Grup 1 ve Grup 2'nin demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. İki grubun erkek/kadın oranı, BMI, bel çevresi, sigara tüketimi, alkol tüketimi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre yaş ortalama değerleri ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p=0,0080$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre SKB ortalama değerleri ileri düzeyde, DKB ortalama değerleri ise çok ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla, $p<0,0010$, $p<0,0001$).

Tablo 1. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ve glokom tanısı almış olguların oluşturduğu hasta grubu arasında demografik bulguların, antropometrik ölçümlerin, kan basıncı değerlerinin ve sigara/alkol tüketiminin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (N = 37)	Hasta Grubu (N= 71)	p
Yaş (yıl)	68,2±8,1	62,8±12,6	= 0,0080
Cinsiyet (E/K)	23/14	40/31	= 0,5600
BMI (kg/m ²)	27,5±4,7	28,9±4,8	= 0,1710
Bel çevresi (cm)	101,1±8,7	103,0±14,9	= 0,4690
SKB (mmHg)	121±11	128±9	< 0,0010
DKB (mmHg)	78±8	84±10	< 0,0001
Sigara kullanımı (%)	0	4,2	= 0,2050
Alkol kullanımı (%)	10,8	19,7	= 0,2380

Grup 1 ve Grup 2'nin laboratuvar verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. İki grup arasında serum kreatinin, eGFR, HDL-C, ALT, GGT, insulin, HOMA-IR, TSH, 25-OH-vitD, D-dimer, vWF, idrar proteini, mikroalbuminüri, WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLR, HCT, MCV, PLT, PDW, PCT, sLDL-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre glukoz, albumin ve fibrinojen ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla, $p=0,0420$, $p=0,0050$, $p=0,0380$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre TG, LDL-C, non-HDL-C, insulin ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük iken

(sırasıyla, $p=0,0260$, $p=0,0180$, $p<0,0010$, $p=0,0210$); total kolesterol ortalama değerleri çok ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p<0,0001$).

Tablo 2. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ve hasta grubunda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (N = 37)	Hasta Grubu (N = 71)	P
Glukoz (mg/dL)	102,5±10,0	107,8±16,6	= 0,0420
Kreatinin (mg/dL)	0,76 (0,69-0,94)	0,84 (0,72-0,94)	= 0,1350
eGFR _{CKD-EPI} (mL/dk/1,73m ²)	85,8±16,9	82,5±23,9	=0,4740
Albumin (mg/dL)	4,2±0,3	4,4±0,3	= 0,0050
Total Kolesterol (mg/dL)	257,8±54,7	221,0±42,8	< 0,0001
TG (mg/dL)	134 (117-229)	121 (83-163)	= 0,0260
HDL-C (mg/dL)	53,8±10,5	54,5±14,8	= 0,7860
LDL-C (mg/dL)	157,7±42,6	138,8±36,5	= 0,0180
Non-HDL-C. (mg/dL)	204,0±56,0	166,1±41,9	< 0,0010
ALT (U/L)	18,7±6,8	20,1±9,2	= 0,3940
GGT (U/L)	24,4±10,7	23,2±10,7	= 0,5610
İnsulin (µIU/mL)	11,1 (7,1-25,1)	8,6 (5,7-12,5)	= 0,0210
HOMA-IR	2,5 (1,8-6,6)	2,3 (1,5-3,5)	= 0,0630
TSH (µIU/mL)	1,77 (1,10-2,45)	1,58 (1,28-2,50)	= 0,7120
25-OH-vitD (ng/mL)	19,5 (9,5-35,8)	19,0 (12,7-26,8)	= 0,8330
Fibrinojen (mg/dL)	325,7±80,1	363,0±90,7	= 0,0380
D-Dimer (mg/L FEU 2/1)	0,48 (0,33-0,63)	0,45 (0,32-0,78)	= 0,8040
vWF (%)	116,8±27,0	120,4±55,0	= 0,7130
İdrar Proteini (mg protein/g kreatinin)	69,4 (45,9-101,3)	73,6 (58,5-116,6)	= 0,1880
Mikroalbumin (mg albumin/g kreatinin)	7,4 (3,4-12,2)	7,3 (3,9-16,0)	= 0,6190
WBC (x10 ⁹ /L)	6,9±1,7	6,9±1,9	= 0,9720
HCT (%)	39,9 (37,8-43,8)	40,7 (38,4-42,6)	= 0,8230
MCV (fL)	87,5 (84,3-90,1)	86,8 (82,4-90,8)	= 0,9410
PLT (x10 ⁹ /L)	240,3±53,8	244,9±76,8	= 0,7450
PDW (%)	12,3±1,8	12,9±2,0	= 0,1120
PCT (%)	0,24±0,055	0,26±0,078	= 0,0850
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	3,7 (3,0-4,6)	3,6 (3,1-4,9)	= 0,7660
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	2,0 (1,6-2,5)	2,1 (1,5-2,5)	= 0,9790
NLR	1,9 (1,2-2,7)	1,8 (1,4-2,5)	= 0,7730
sLDL-C (mg/dL)	42,5±21,5	36,7±17,7	= 0,1370
PG Analöğü kull. (%)	0	33,8	

Glokom tanısı almış hasta grubunda, her bir bireye ait sağ ve sol RNFL değerleri için RNFL_{minimum} RNFL_{maksimum} parametreleri oluşturuldu. RNFL_{minimum} parametresi bireylere ait sağ ve sol göz RNFL değerlerinden küçük olanlar alınarak, RNFL_{maksimum} parametresi ise bireylere ait sağ ve sol göz RNFL değerlerinden büyük olanlar alınarak oluşturuldu. RNFL_{maksimum} veri setinde uç değerler atıldıktan sonra 25. persentil, 10. persentil, 5. persentil ve 2,5. persentil değerleri elde edildi (sırasıyla 87 µm, 71 µm, 69 µm ve 67 µm). RNFL_{maksimum} için dört persentil değerlerinin RNFL_{minimum}'a karşılık gelen değerlerin altında olan hasta sayıları belirlendi (sırasıyla N=32, N=12, N=12 ve N=11). N sayısı grup oluşturmaya yeterli olduğu için RNFL_{maksimum} 25. persentil değeri olan 87'ye göre hasta grubu RNFL_{minimum}<87 µm ve RNFL_{minimum}≥87 µm olmak üzere 2 gruba ayırdı (kontrol grubu dahil). 3 grup arasında demografik ve laboratuvar veri karşılaştırmaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Üç grup arasında cinsiyet, BMI, bel çevresi, glukoz, serum kreatinin, eGFR, HDL-C, ALT, GGT, insulin, TSH, 25-OH-vitD, D-dimer, vWF, idrar proteini, mikroalbuminüri, WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, HCT, MCV, PLT, PDW, PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Üç grubun yaşları arasında anlamlı fark görülmüştür (p=0,0080); daha sonra kontrol grubu ile hasta grubun altgrupları ile yapılan ikili karşılaştırmalarda ise RNFL≥87 µm olan hasta alt grubunun yaşı, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (p=0,005). Üç grubun SKB değerleri arasında anlamlı fark görülmüştür (p=0,0060), ikili karşılaştırmalarda ise SKB değerleri her iki hasta alt grubunda da, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Üç grubun DKB değerleri arasında anlamlı fark görülmüştür (p<0,001); ikili karşılaştırmalarda ise RNFL<87 µm olan hasta alt grubunda DKB değerleri kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001). Üç grubun albumin düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür (p<0,001); ikili karşılaştırmalarda ise albumin düzeyleri kontrol grubuna göre RNFL≥87 µm olan hasta alt grubunda ileri düzeyde (p<0,001) ve RNFL<87 µm olan hasta alt grubunda sınırda anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,035). Üç grubun total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür (p<0,001); ikili karşılaştırmalarda ise total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre RNFL≥87 µm olan hasta alt grubunda anlamlı (p=0,012) ve RNFL<87 µm olan hasta alt grubunda ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,001). Üç grubun LDL-C düzeyleri arasında

da anlamlı fark görülmüştür ($p=0,0410$); ikili karşılaştırmalarda ise $RNFL<87$ μm olan hasta altgrubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Üç grubun non-HDL-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür ($p<0,001$); ikili karşılaştırmalarda ise kontrol grubuna göre $RNFL\geq 87$ μm olan hasta altgrubunda ($p=0,005$) anlamlı ve $RNFL<87$ μm olan hasta altgrubunda ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Üç grubun plazma fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0,02$); ikili karşılaştırmalarda ise $RNFL<87$ μm olan hasta altgrubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,016$). Üç grubun serum sLDL-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0,033$); ikili karşılaştırmalarda ise hem sağlıklı kontrol grubuna göre, hem de $RNFL\geq 87$ μm olan hasta altgrubuna göre, $RNFL<87$ μm olan hasta altgrubunda sınırdan anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,056$, $p=0,066$). Üç grubun HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0,022$); ikili karşılaştırmalarda ise sağlıklı kontrol grubuna göre, $RNFL<87$ μm olan hasta altgrubunda anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,011$).

Tablo 3. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ve (RNFL kalınlığı ölçümü olan OCT değerine göre ikiye ayrılmasıyla elde edilen) hasta altgruplarında demografik, antropometrik, sigara/alkol/ilâç öyküsü ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (N=37)	Hasta Grubu RNFL_{minimum}≥87 µm (N=31)	Hasta Grubu RNFL_{minimum}<87 µm (N=34)	P
Yaş (yıl)	68,2±8,1	59,4±13,0 ⁱ	64,6±12,4	= 0,0080
Cinsiyet (E/K)	23/14	16/15	19/15	= 0,6750
BMI (kg/m ²)	27,5±4,7	29,3±4,5	27,7±4,5	= 0,2200
Bel çevresi (cm)	101,1±8,7	103,0±16,0	102,1±12,8	= 0,8130
Glukoz (mg/dL)	102,5±10,0	107,7±13,4	107,1±18,1	= 0,2520
Kreatinin (mg/dL)	0,76 (0,69-0,94)	0,84 (0,71-0,96)	0,80 (0,69-0,97)	= 0,2950
eGFR _{CKD-EPI} (mL/dk/1,73m ²)	85,8±16,9	85,8±22,8	81,2±26,1	= 0,6230
Albumin (mg/dL)	4,2±0,3	4,5±0,3 ^a	4,3±0,3 ^b	< 0,0010
Total Kolesterol (mg/dL)	257,8±54,7	223,8±43,2 ^c	215,7±43,6 ^d	< 0,0010
TG (mg/dL)	134 (117-229)	112 (90-151)	122 (79-165)	= 0,0680
HDL-C (mg/dL)	53,8±10,5	55,6±16,9	53,2±13,4	= 0,7540
LDL-C (mg/dL)	157,7±42,6	139,7±32,1	135,4±40,3 ^e	= 0,0410
Non-HDL-C (mg/dL)	204,0±56,0	167,2±38,7 ⁱ	162,5±44,5 ^a	< 0,0010
ALT (U/L)	18,7±6,8	21,6±10,6	18,1±7,4	= 0,1990
GGT (U/L)	24,4±10,7	26,3±12,8	21,2±8,1	= 0,1520
İnsülin (µIU/mL)	11,1 (7,1-25,1)	10,4 (5,9-13,8)	7,8 (4,9-10,3)	= 0,2160
HOMA-IR	2,5 (1,8-6,6)	2,7 (1,6-4,0)	2,0 (1,2-2,9) ^j	= 0,0220
TSH (µIU/mL)	1,9±1,0	2,2±1,7	2,0±1,2	= 0,7120
25-OH-vitD (ng/mL)	19,5 (9,5-35,8)	19,8 (13,6-25,7)	18,8 (11,9-27,0)	= 0,9900
İdrar Proteini (mg protein/g kreatinin)	69,4 (45,9-101,3)	71,9 (58,4-104,7)	78,8 (58,9-125,1)	= 0,4830
Mikroalbuminüri (mg albumin/g kreatinin)	7,4 (3,4-12,2)	5,9 (4,0-16,5)	8,2 (3,3-15,7)	= 0,9220
WBC (x10 ⁹ /L)	6,9±1,7	6,6±1,9	7,2±1,8	= 0,4980
HCT (%)	39,9 (37,8-43,8)	40,7 (38,4-42,6)	40,5 (38,1-42,3)	= 0,7530
MCV (fL)	87,5 (84,3-90,1)	85,3 (81,8-91,3)	88,1 (82,0-90,7)	= 0,4160
PLT (x10 ⁹ /L)	240,3±53,8	246,9±79,8	242,5±80,6	= 0,9290
PDW (%)	12,3±1,8	12,8±2,0	13,2±2,2	= 0,1960
PCT (%)	0,24±0,055	0,26±0,08	0,27±0,08	= 0,2470
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	3,7 (3,0-4,6)	3,4 (3,0-4,8)	3,8 (3,3-5,1)	= 0,9120
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	2,0 (1,6-2,5)	2,1 (1,6-2,4)	2,3 (1,5-2,6)	= 0,8290
NLR	1,9 (1,2-2,7)	1,8 (1,3-2,5)	1,8 (1,4-2,5)	= 0,8820
SKB (mmHg)	121±11	128±10 ^e	127±8 ^e	= 0,0060
DKB (mmHg)	78±8	83±12	86±9 ^d	< 0,0010
Fibrinojen (mg/dL)	325,7±80,1	344,9±82,6	384,1±94,5 ^h	= 0,0200
D-Dimer (mg/L FEU 2/1)	0,48 (0,33-0,63)	0,38 (0,25-0,73)	0,53 (0,34-0,77)	= 0,3800
vWF (%)	116,8±27,0	112,0±48,2	112,2±62,0	= 0,7020
sLDL-C (mg/dL)	42,5±21,5	42,7±18,0	31,9±17,3 ^{f, g}	= 0,0330
PG Analöğü kull. (%)	0	41,9	26,5	

^a Tamhane's T2 veya Tukey testi, p<0,0010 vs. Kontrol Grubu, ^b Tamhane's T2 veya Tukey testi, p=0,035 vs. Hasta Grubu RNFL_{minimum}≥87 µm, ^c Tamhane's T2 veya Tukey testi, p=0,012 vs. Kontrol Grubu, ^d Tamhane's T2 veya Tukey testi, p<0,001 vs. Kontrol Grubu, ^e Tamhane's T2 veya Tukey testi, p<0,05 vs. Kontrol Grubu, ^f Tamhane's T2 veya Tukey testi, p=0,056 vs. Kontrol Grubu, ^g Tamhane's T2 veya Tukey testi, p=0,066 vs. Hasta Grubu RNFL_{minimum}≥87 µm, ^h Tamhane's T2 veya Tukey testi, p=0,016 vs. Kontrol Grubu, ⁱ Tamhane's T2 veya Tukey testi, p=0,005 vs. Kontrol Grubu, ^j Mann-Whitney U testi, p=0,011 vs. Kontrol Grubu

Tüm olgularda sLDL-C ile non-HDL-C arasında orta derecede ilişki Şekil-3'te gösterilmiştir ($r=0,631$ $p<0,0001$). Kontrol grubu, tüm hasta grubu ve OCT ile ölçülen RNFL'ye göre hasta grubunun 2 alt grubunda fibrinojen, D-Dimer, vWF ve sLDL-C ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda, tüm hasta grubunda ve (OCT ile ölçülen RNFL değerine göre ikiye ayrılmasıyla elde edilen) hasta altgruplarında fibrinojen, D-Dimer, vWF ve sLDL değerleri ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar

Değişkenler		Kontrol Grubu	Tüm Hasta Grubu	Hasta Grubu RNFL _{minimum} ≥ 87 µm	Hasta Grubu RNFL _{minimum} < 87 µm
Fibrinojen	Yaş		$r = 0,405$ $p < 0,001$	$r = 0,423$ $p = 0,018$	$r = 0,377$ $p = 0,034$
	BMI			$r = 0,554$ $p < 0,001$	
	Lenfosit Sayısı	$r_s = 0,341$ $p = 0,039$			
	Total Kolesterol		$r = 0,316$ $p = 0,008$	$r = 0,362$ $p = 0,045$	$R = 0,365$ $p = 0,040$
	TG				$r = 0,435$ $p = 0,013$
	LDL-C		$r = 0,346$ $p = 0,004$	$r = 0,464$ $p = 0,009$	$r = 0,379$ $p = 0,032$
	Non-HDL-C		$r = 0,341$ $p = 0,007$		
	Albumin		$r = -0,348$ $p = 0,003$		
	ALT		$r = -0,255$ $p = 0,035$		
	WBC		$r = 0,282$ $p = 0,019$		
D-Dimer	PLT		$r = 0,304$ $p = 0,011$		
	PCT		$r = 0,313$ $p = 0,009$		
	İdrar protein/kreatinin		$r_s = 0,305$ $p = 0,016$		$r_s = 0,358$ $p = 0,048$
	Yaş		$r_s = 0,554$ $p < 0,0001$	$r_s = 0,451$ $p = 0,012$	$r_s = 0,625$ $p < 0,0001$
	Bel Çevresi			$r_s = 0,543$ $p = 0,002$	
	BMI			$r_s = 0,656$ $p < 0,0001$	
	Sigara İçme			$r_s = -0,363$ $p = 0,049$	
	Albumin		$r_s = -0,531$ $p < 0,0001$	$r_s = -0,578$ $p < 0,0001$	$r_s = -0,481$ $p = 0,005$
	Kreatinin				$r_s = 0,356$ $p = 0,046$
	eGFR _{CKD-EPI}				$r = -0,396$ $p = 0,025$
vWF	İdrar protein/kreatinin		$r_s = 0,309$ $p = 0,015$		
	ALT				$r_s = -0,469$ $p = 0,007$
	SKB				$r_s = 0,389$ $p = 0,028$
	Nötrofil Sayısı				$r_s = 0,503$ $p = 0,003$
	NLR				$r_s = 0,440$ $p = 0,012$
	HCT		$r_s = -0,309$ $p = 0,010$		
	Yaş		$r = 0,287$ $p = 0,019$		
	İdrar Kreatinin			$r = -0,378$ $p = 0,040$	
	Kreatinin		$r = 0,341$ $p = 0,005$		$r = 0,391$ $p = 0,027$
	İdrar protein/kreatinin		$r_s = 0,274$ $p = 0,032$	$r_s = 0,374$ $p = 0,042$	
sLDL-C	eGFR _{CKD-EPI}		$r = -0,299$ $p = 0,019$		
	Mikroalbumin		$r_s = 0,253$ $p = 0,040$		
	Nötrofil Sayısı				$r = 0,397$ $p = 0,027$
	25-OH-vitD				$r = 0,389$ $p = 0,028$
	PG Analöğü kull.		$r_s = -0,272$ $p = 0,026$		
	Total Kolesterol	$r = 0,592$ $p < 0,0001$	$r = 0,590$ $p < 0,0001$	$r = 0,717$ $p < 0,0001$	$r = 0,512$ $p = 0,002$
	TG	$r = 0,334$ $p = 0,043$	$r = 0,603$ $p < 0,0001$	$r = 0,637$ $p < 0,0001$	$r = 0,607$ $p < 0,0001$
	LDL-C	$r = 0,395$ $p = 0,016$	$r = 0,506$ $p < 0,0001$	$r = 0,651$ $p < 0,0001$	$r = 0,457$ $p = 0,007$
	non-HDL-C	$r = 0,597$ $p < 0,0001$	$r = 0,685$ $p < 0,0001$	$r = 0,839$ $p < 0,0001$	$r = 0,502$ $p < 0,0001$
	PG Analöğü kull.		$r_s = -0,213$ $p = 0,075$	$r_s = -0,596$ $p < 0,0001$	
İdrar protein/kreatinin			$r_s = 0,375$ $p = 0,037$		
Fibrinojen				$r = 0,449$ $p < 0,01$	

r: Pearson korelasyon katsayısı, r_s : Spearman korelasyon katsayısı, Sigara içenler 1, içmeyenler 0 olarak kodlanmıştır, PG analöğü kullananlar 1, kullanmayanlar 0 olarak kodlanmıştır

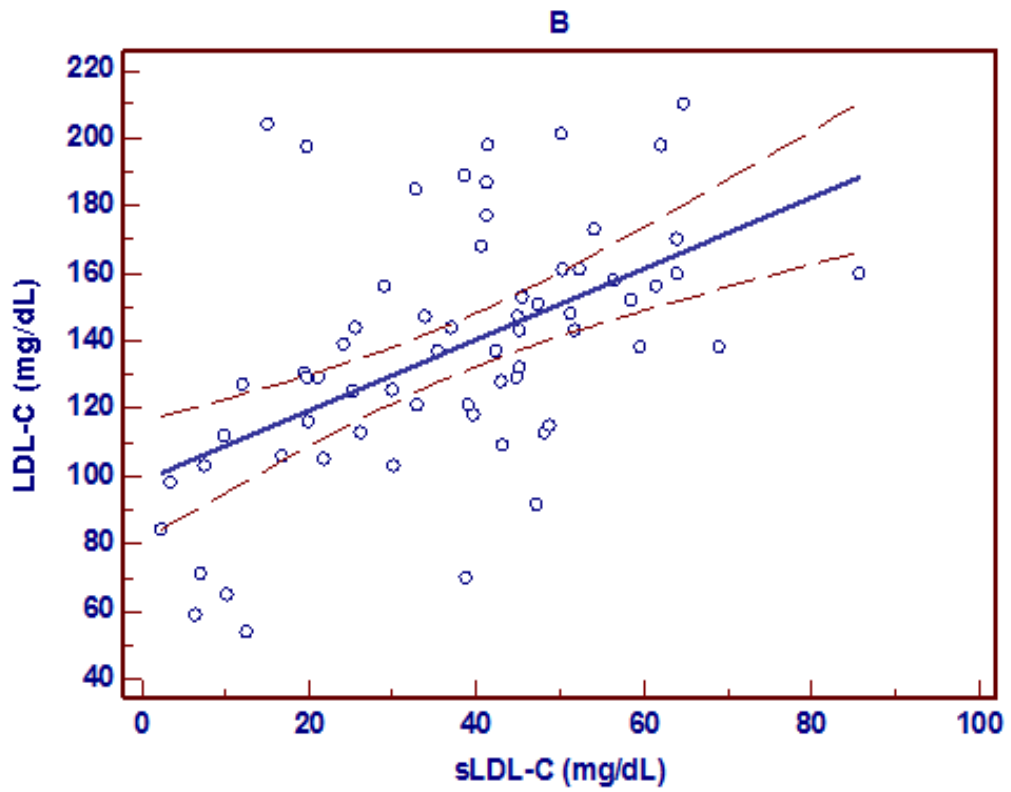
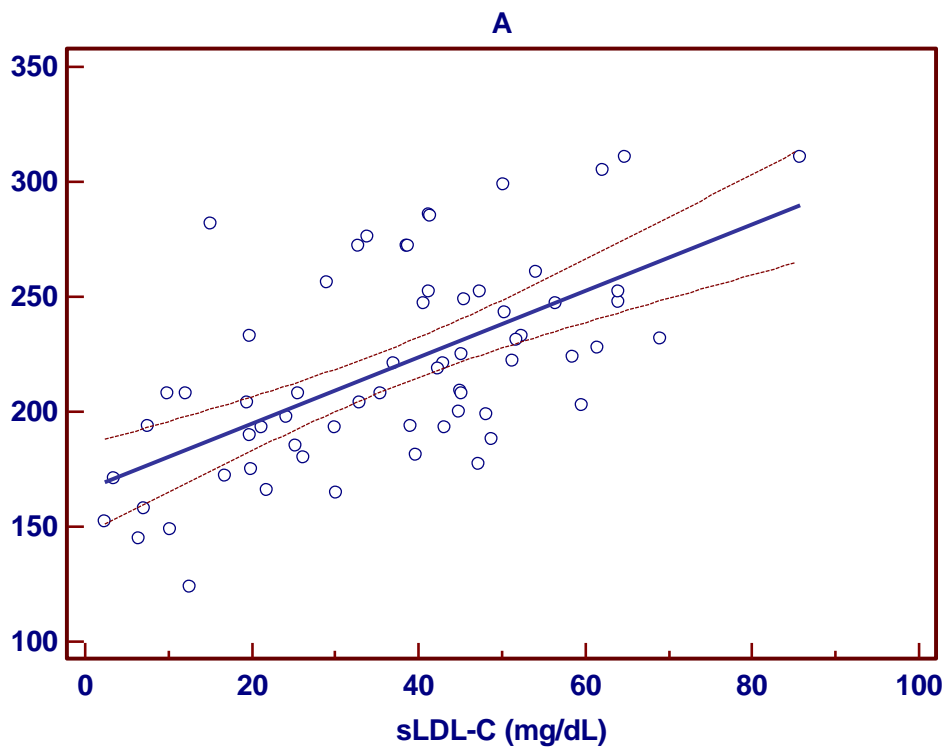
Hasta grubunda sLDL-C ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri saptanan total kolesterol, LDL-C, non-HDL-C, TG ve PG analogu kullanımı değişkenleri arasında, daha sonra sebep-sonuç ilişkisinin araştırıldığı multiple regresyon analizi ile sLDL-C ile TG arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır (Tablo 5).

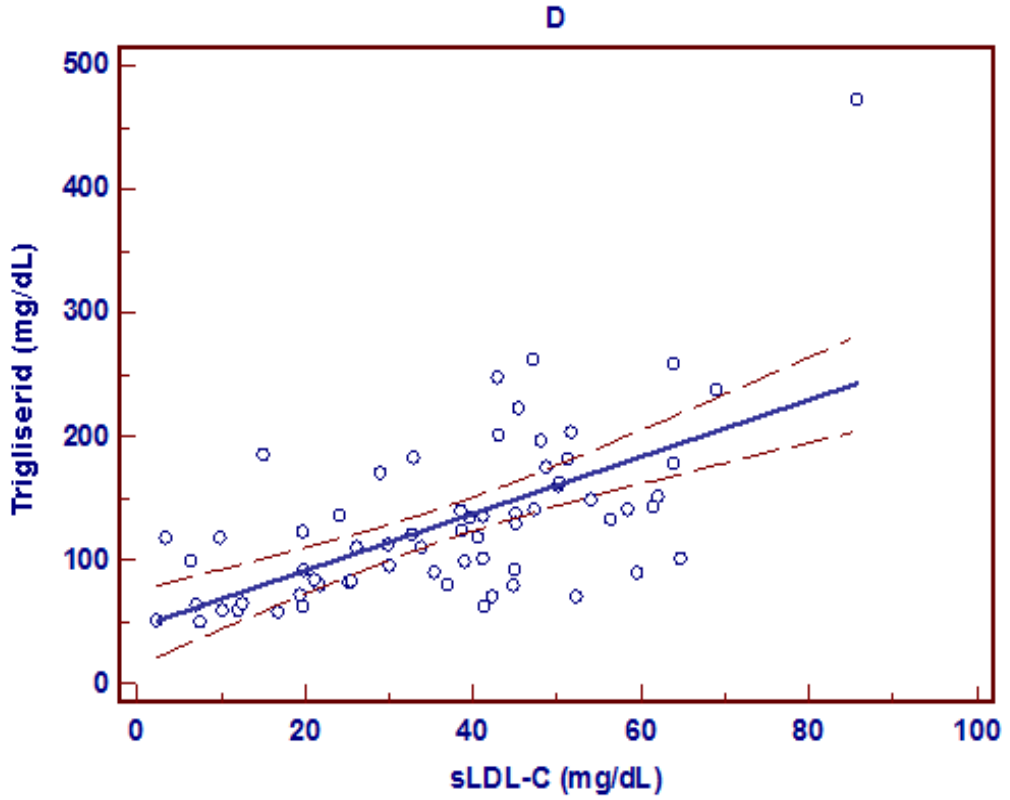
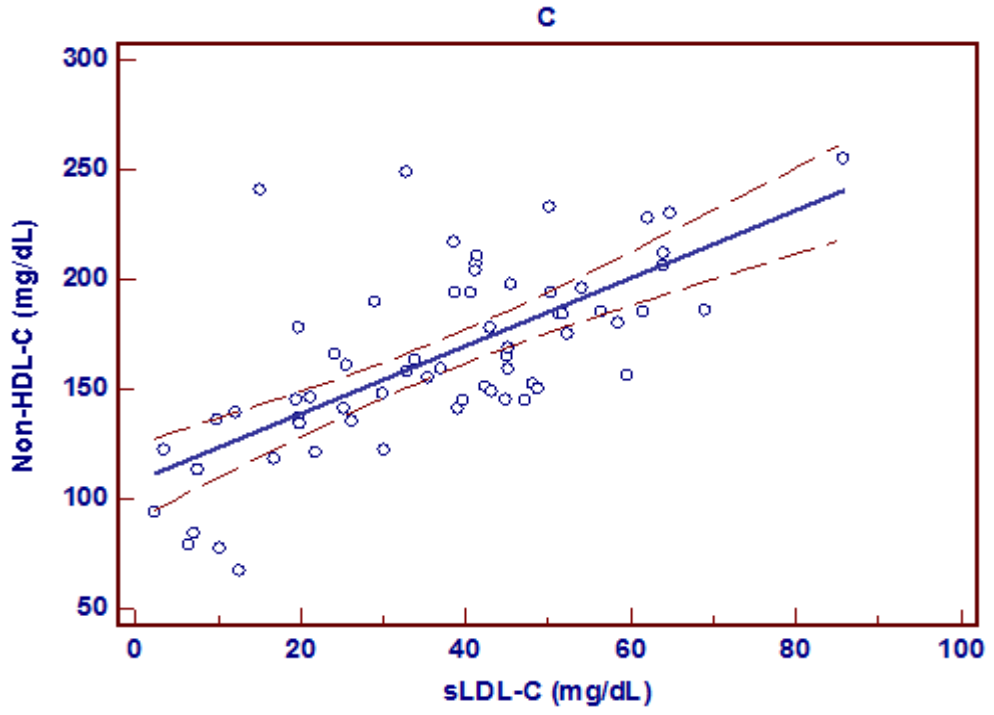
Tablo 5. Hasta grubunda (N=71) bağımlı değişken sLDL-C ile bağımsız değişkenler olan total kolesterol, TG, LDL-C, non-HDL-C ve PG analogu kullanımı arasında yapılan multiple linear regresyon analizi

	β	SE	p
Sabit		9,720	= 0,436
Total Kolesterol	0,030	0,110	= 0,9100
TG	0,359	0,035	= 0,0090
LDL-C	0,014	0,115	= 0,9530
Non-HDL-C	0,405	0,163	= 0,2950
PG Analogu kullanımı	-0,051	3,485	= 0,5800

β , standardize regresyon katsayısı; SE, standart error

PG analogu kullananlar 1, kullanmayanlar 0 olarak kodlanmıştır





Şekil 3. Hasta grubunda (N=71) sLDL-C ile korelasyon saptanan total kolesterol (A), LDL-C (B), non-HDL-C (C) ve trigliserid (D) değişkenlerin scatter-plot çizimleri (regresyon çizgileri %95 güven aralığıyla gösterilmiştir).

ANCOVA ile TG'nin etkisi artıldığında 2 grup sLDL-C ortalaması ve 3 grup sLDL-C ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 6 ve Tablo 7).

Tablo 6. Bağımsız değişken olarak 2 grubun, bağımlı değişken olarak sLDL-C ve kovaryant olarak TG'nin değerlendirildiği ANCOVA analiz sonuçları

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
sLDL-C (mg/dL)	39,0±2,9	38,6±2,1	= 0,9170

Ortalama±standart error (SE) ve p değerleri TG etkisinden arındırılmış değerlerdir ve modelde kovaryant TG=151,98 mg/dL değerine göre değerlendirilmiştir

Tablo 7. Bağımsız değişken olarak 3 grubun, bağımlı değişken olarak sLDL-C ve kovaryant olarak TG'nin değerlendirildiği ANCOVA analiz sonuçları

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu RNFL _{minimum} ≥87 µm	Hasta Grubu RNFL _{minimum} <87 µm	p
sLDL-C (mg/dL)	39,1±2,9	43,6±3,1	34,7±3,0	= 0,1240

Ortalama±standart error (SE) ve p değerleri TG etkisinden arındırılmış değerlerdir ve modelde kovaryant TG=152,77 mg/dL değerine göre değerlendirilmiştir.

Serum sLDL-C ölçümlerinde kullandığımız kitin insert bilgilerinde önerilen referans aralıkların içinde bulunma yüzdesi tüm olgularda incelenmiş ve Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Tüm olgularda bulduğumuz serum sLDL-C ölçüm sonuçlarının, kit insert verilerinde bildirilen yaşa ve cinsiyete göre referans sınırları içinde bulunma yüzdesi.

	Kadın		Erkek	
	21-54 yaş (N=8)	55-75 yaş (N=37)	21-44 yaş (N=2)	45-75 yaş (N=61)
sLDL-C değerleri referans aralığı içinde olanların yüzdesi (%)	%50	%67,6	%0	%68,9

Tüm POAG hasta grubunda, multiple regresyon analizi ile D-Dimer ile yaş ve albumin değerleri arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır (Tablo 9). Ancak sabit

değerin p değeri <0,010 olduğundan yaş ve albumin dışında bu çalışmada değerlendirilmeyen başka değişkenlere ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 9. Hasta grubunda (N=71) bağımlı değişken D-Dimer ile bağımsız değişkenler olan total yaş, idrar kreatinin, idrar protein/kreatinin oranı, albumin ve HCT arasında yapılan multiple linear regresyon analizi

	B	SE	p
Sabit		1,155	<0,010
Yaş	0,262	0,006	= 0,045
İdrar kreatinin	-0,052	0,001	= 0,670
İdrar protein/kreatinin oranı	0,037	0,0004	= 0,748
Albumin	-0,373	0,225	= 0,002
HCT	0,005	0,010	= 0,966

β , standardize regresyon katsayısı; SE, standart error

Tüm POAG grubunda, multiple regresyon analizi ile vWF ile korelasyon analizleriyle anlamlı ilişki saptanan parametreler arasında bağımsız bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda (N=71) bağımlı değişken vWF ile bağımsız değişkenler olan yaş, kreatinin, idrar protein/kreatinin oranı, eGFR, mikroalbumin ve PG analogu kullanımı arasında yapılan multiple linear regresyon analizi

	B	SE	p
Sabit		98,683	= 0,934
Yaş	0,223	0,607	= 0,122
Kreatinin	0,255	38,151	= 0,282
İdrar protein/kreatinin oranı	0,180	0,077	= 0,369
eGFR _{CKD-EPI}	0,072	0,573	= 0,770
Mikroalbumin	-0,002	1,547	= 0,993
PG Analogu kullanımı	-0,188	14,125	= 0,121

β , standardize regresyon katsayısı; SE, standart error

PG analogu kullananlar 1, kullanmayanlar 0 olarak kodlanmıştır

5. TARTIŞMA

Glokom, dünya çapındaki körlüğün başlıca nedenlerinden biridir. Hastalık artmış optik disk kapanması, retina gangliyon hücrelerinin geri dönüşsüz kaybı ve bunların aksonları, dolayısıyla tipik görme alanı kayıpları ile karakterizedir. Tedavi edilmediğinde hastalık ilerleyici olur. Yüzyılı aşkın bir süredir, artmış göz içi basıncı sadece büyük bir risk faktörü olarak değil, aynı zamanda hastalığın kendisinin bir tanımı olarak da görüldü. Son yirmi yılda, normal tansiyonlu glokom ve oküler hipertansiyon gibi durumlarla karşılaştıkça, araştırmaların ilgisinin oküler perfüzyon gibi diğer risk faktörlerine kaydığı görülüyor. Normal ile hastalık arasındaki sınırları belirlemek için oküler kan akımının ölçülmesi oldukça zor bir iştir. Her ölçüm tekniği en iyi ihtimalle belirli bir vasküler yatağa ilişkin bir bilgi vermesine rağmen yine hangisinin alakalı olduğunu bilmiyoruz. Progresif glokom tiplerini belirlemek epey uzun zaman almaktadır. Bu risk faktörlerinin tanımlanması ve erken teşhisi, mevcut durumun korunmasına ve görme kaybının önlenmesine yardımcı olabilir (29). Bu öngörüler ışığında, POAG tanısı ile izlenen olgularda laboratuvar verileriyle elde ettiğimiz vücuttaki sistemik, metabolik ve inflamasyonla ilişkili bulguları radyolojik görüntüleme bulgularıyla birlikte prospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalığın etkilediği makula ve sinir katmanları gibi nöral yapıların objektif ve nicel değerlendirmesine imkan sağlayan, retina ve optik sinirin kesitsel tomografi görüntülerinin elde edildiği spectral domain optic coherence tomography (SD-OCT) cihazının kullanılması retinanın değerlendirilmesinin yanısıra glokomun tanı, değerlendirme, araştırma ve izleminde ilerlemeye olanak sağlanmıştır. SD-OCT teknolojisi ve yazılım algoritmalarında elde edilen gelişmelerle klinik yararlılığı arttırılmaya devam etmektedir (30). Çalışmamızda, hastalarda ortalama RNFL kalınlığı ölçümüyle elde edilen SD-OCT görüntüleme verilerinin istatistiksel analiziyle hasta grubumuzu ikiye ayırdık: Sinir hasarının henüz fazla olmadığı veya hastalığın başlangıcı varsaydığımız POAG altgrubu ($RNFL \geq 87 \mu m$) ve sinir hasarının nispeten ilerlediği POAG altgrubu (RNFL kalınlığının nispeten azalmış ölçüldüğü: $RNFL < 87 \mu m$). Literatürde farklı cihazlarla ve olgularla yapılan çalışmalarda, sağlıklı bireylerde SD-OCT yöntemiyle bulunan ortalama RNFL kalınlığı değerleri $91.4 (\pm 12.6) \mu m$ (31), $89.6 (\pm 4.73) \mu m$ (32), $93.4 (\pm 9.2) \mu m$ (33); POAG tanılı olgularda $74.7 (\pm 17.5) \mu m$ (1) ve $81.9 (\pm 14.84) \mu m$ (34), $87 \mu m$ (35) olarak bildirilmiş olup, 40

μm değerine yaklaşıldığında görmede ciddi kayıp olduğuna işaret edilmektedir (1). Bizim, POAG tanısıyla izlediğimiz olgularda bulunduğumuz RNFL_{maksimum} 25. persentil değerinden ($87 \mu\text{m}$) yararlanılarak, radyolojik RNFL kalınlığına göre hasta altgrupları oluşturulmuştur.

Çalışmamızda, kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş açısından önce fark bulunmamış, daha sonra hastalar 2 altgruba ayrıldığında, üç grubun yaşları arasında anlamlı fark görülmüştür; ikili karşılaştırmalarda RNFL $\geq 87 \mu\text{m}$ olan hasta alt grubunun yaşı, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak POAG hücre yaşlanmasıyla ilişkilendirilen bir hastalık olduğundan, retinal sinir lifi katmanı ölçümüne göre sınıflandırdığımız bu hasta alt grubunun daha genç olmasının bulgularımıza etkisinin klinik önemi olmayacağını düşünüyoruz. RNFL kalınlığı düşük olan hasta alt grubunun yaş ortalaması ($64,6 \pm 12,4$ yıl) ile kontrol grubunun yaş ortalaması ($68,2 \pm 8,1$ yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Gruplar arasında BMI, bel evresi, ALT ve GGT açısından anlamlı fark bulunmaması, karaciğer fonksiyonu ve abdominal obezite açısından grupların eşdeğer olduğunu düşündürmüştür. Gruplar arasında idrar protein, idrar mikroalbumin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması da, böbrek fonksiyonu açısından grupların eşdeğer olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda, ilk istatistiksel analizde 3 grubun serum sLDL-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür; yapılan ikili karşılaştırmalarda ise hem sağlıklı kontrol grubuna göre, hem de RNFL $\geq 87 \mu\text{m}$ olan hasta alt grubuna göre, RNFL $< 87 \mu\text{m}$ olan hasta alt grubunda sLDL-C düşük bulunmuştur. Ancak daha sonra tüm POAG hasta grubunda bağımlı değişken sLDL-C ile bağımsız değişkenler olan total kolesterol, TG, LDL-C, non-HDL-C ve PG analoğu kullanımı arasında yapılan multiple linear regresyon analizi sonucunda (Tablo 5), sadece TG ile arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır ($p=0,009$). Bununla birlikte, sLDL ile TG arasında saptanan sebep-sonuç ilişkisinin bağımsız bir ilişki olduğu gösterildikten sonra TG'nin etkisi artıldığında (Tablo 6, Tablo 7), gruplar arasında sLDL-C ortalaması açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. İmmunotrbidimetrik yöntemle ölçülen sLDL düzeyleri sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubumuzda $39,1 \pm 2,9$ mg/dL; RNFL $\geq 87 \mu\text{m}$ olan POAG hasta grubumuzda $43,6 \pm 3,1$ mg/dL, RNFL $< 87 \mu\text{m}$ olan POAG hasta grubumuzda ise $34,7 \pm 3,0$ mg/dL olarak bulunmuştur. Tüm olgularda bulunduğumuz

serum sLDL-C ölçüm sonuçlarının, kit insert verilerinde bildirilen yaşa ve cinsiyete göre referans sınırları içinde bulunma yüzdesi Tablo 8’de verilmiştir; 55 yaş üzerindeki kadınların %68’i (N=37) ve 45 yaş üzerindeki erkeklerin %69’u (N=61) referans aralığının içerisinde kalmıştır.

Aynı zamanda, kontrol grubu, tüm POAG olguları ve hasta altgruplarımızın hiç birisinde serum sLDL-C düzeyleri ile yaş, BMI ve bel çevresi arasında korelasyon gözlenmemiştir. Ancak yapılan bir çalışmada, insulin direnci olan, diyabetik olmayan TG seviyesi yüksek ve HDL’si düşük abdominal obezlerde LDL fenotipi küçük ve yoğundur. Normal LDL düzeyi olan ama hipertrigliseridemi ve düşük HDL’si olan abdominal obez hastalarda total ApoB ve LDL ApoB düzeyleri %20-25 artmıştır (36). Bu gözleme göre, insulin direnci olan abdominal obezlerdeki normal LDL düzeyi LDL partikül değerlendirmesinde yanlış yöne yol açabilir. Çünkü bu kişilerde sLDL daha fazla olabilir. Açlık TG düzeyi LDL büyüklüğü ile en iyi korelasyon gösteren değerdir. Açlık TG düzeyi ile kontrol edildiğinde, LDL büyüklüğündeki değişiklik abdominal yağ dokusu düzeyi ile daha fazla bağlantı göstermemektedir. Buna göre abdominal obezlerdeki sLDL altta yatan hipertrigliseridemik duruma atfedilmiştir.

Çalışmamızda 2 grubun kıyaslandığı istatistiksel analizde, tüm POAG hasta grubunda kontrol grubuna göre SKB ortalama değerleri ileri düzeyde, DKB ortalama değerleri ise çok ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. RNFL ölçümüne göre glokomlu hasta altgrupları oluşturularak, 3 grubun kıyaslandığı istatistiksel analizde ise, SKB değerleri arasında anlamlı fark görülmüş olup ikili karşılaştırmalarda SKB değerleri her iki hasta alt grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Üç grubun DKB değerleri arasında da anlamlı fark görülmüş olup, ikili karşılaştırmalarda RNFL<87 µm olan hasta alt grubunda DKB değerleri kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, RNFL’nin azalmış olduğu POAG hastalarında DKB değerlerindeki yükseklik daha anlamlı gözlenmiştir. Buna ilaveten, RNFL’si azalmış (RNFL<87 µm) olan POAG olgularında SKB ile D-dimer düzeyleri arasında ilişki gözlenmiştir. Kore’de topluma dayalı geniş ve uzun süreli bir kohort çalışmasında, POAG tanısı ile izlenen olgularda (yaşa göre düzeltme yapıldıktan sonra) SKB değerlerinin daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Takipli olguların doktor ziyaretlerinde, SKB değerlerinden bağımsız olarak seri ölçümlerde bulunan SKB bireyiçi değişimlerle (SD

veya CV), POAG gelişimi arasında ilişki gözlenmiştir. Hatta SKB bireyiçi değişimin POAG tanısında güçlü bir belirteç olduğu ileri sürülerek, doktor muayenelerinde kan basıncında çok değişik değerlerin ölçüldüğü olguların POAG açısından yakından izlenmesi önerilmiştir. Sistemik hipertansiyon, aköz sıvı üretiminin aşırı artması ya da aköz sıvının gözlerden dışarıya akmasının engellenmesi yoluyla IOP artışının tetiklenmesine neden olabilir. Bununla birlikte, artmış sistemik kan basıncının glokoma neden olduğu mekanizma iyi anlaşılammış olsa da glokom ile kan basıncı arasındaki ilişki tartışmanın konusu olmaya devam etmektedir. Glokom patogenezinin vasküler teorisi, iskemik hasar ve vasküler otoregulasyonda anormallikler bulunan bir vasküler anormalliğin, optik atrofinin altında yatan nedeni olduğunu ve iskemi/reperfüzyon hasarının glokomatöz optik nöropatiyi tetiklediğini öne sürmektedir. Benzer şekilde, daha yüksek düzeyde sistemik kan basıncı değişikliği sergileyen hastaların daha yüksek POAG insidansına maruz kalabileceğini varsaydık (2). Bulgularımız, bu görüşü destekler niteliktedir.

Glokom, RGC'lerin apoptozise bağlı ölümü sonucunda ilerleyici optik atrofi ile karakterize kompleks bir sendromdur. IOP artar ve fonksiyonu bozulmuş TM endotel hücrelerinin sentezlediği proteinler AH'nin tamamen değişimine yol açar. Vasküler/iskemik teoriye göre, perfüzyon yetersizliği optik sinirin atrofisini ve glokomatöz nöropatiyi indükler. Muhtemelen, merkezi retinal arterin son dallarındaki hasar, retinal gangliyon hücrelerinin kaybına yol açar. Ancak kesin hücrel mekanizmalar henüz bilinmemektedir, biyomekanik faktörler TM fonksiyonunu değiştirebileceğinden, IOP artışını belirleyebilir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler, gen ekspresyonunu değiştirerek fenotipe bağlı olarak hastalık durumunda belirleyici olabilir (5). Yaşlı hastalarda, POAG tanısı ile izlenen olgularda yaşa ve hastalığa bağlı TM hücreleri kaybedilir. TM hücreleri embriyonik nöral sırttan köken alırlar, fagositik ve göç edebilme özellikleriyle retinal pigment epitel hücrelerine benzerler. Bu yüzden TM hücrelerinin de hücrel yaşlanma (senescence) gösterdiği ve yaşlı TM hücrelerinde tip IV kollajen, trombospondin ve fibronektin düzeylerinin artmış olduğu daha önce bildirildiğinden bunun POAG patofizyolojisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür (37). Dokuda gerginliğin gözlendiği ateroskleroz, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, kanser mikroçevresi gibi yaşa bağlı hastalıklarda görülen fibrozis, oksidatif stres, hücre kaybı gibi pek çok ayırıcı özellik glokomda gözlenir. Glokomda gözlenen yüksek doku gerginliği, yaşlanmanın TM gerginliğine katkı

sağladığını düşündürür (38). Bizim çalışmamızda, retinal sinir lifi katmanı kalınlığı azalmış (RNFL<87 µm) olan POAG olgularında plazma fibrinojen düzeyinde anlamlı yükseklik gözlenmiştir. Tüm POAG grubunda fibrinojen ile yaş, total kolesterol, LDL-C, non-HDL-C, albumin, ALT, WBC, PLT, PCT, idrar proteini/kreatinin değerleri ile korelasyon gözlenmiş olup, RNFL<87 µm olan hasta altgrubunda da fibrinojen ile yaş, total kolesterol, TG, LDL-C ve idrar proteini/kreatinin değerleri ile korelasyon gözlenmiştir. Kontrol grubu hariç tüm gruplarda D-dimer ile yaş arasında pozitif yönde ilişki gözlenmiştir, RNFL<87 µm olan hasta altgrubunda bu ilişki en yüksek düzeyde bulunmuştur. Yine RNFL<87 µm olan POAG hasta grubunda, multiple regresyon analizi ile D-Dimer ile yaş ve albumin değerleri arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır (Tablo 9). Ancak sabit değer p değeri <0,010 olduğundan yaş ve albumin dışında bu çalışmada değerlendirilmeyen başka değişkenlere ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır. Yine (RNFL<87 µm) olan POAG hasta altgrubunda D-dimer ile albumin, serum kreatinin, eGFR, ALT, SKB, PLT, NLR; vWF düzeyleri ile serum kreatinin, nötrofil sayısı, 25-OH-vitD düzeyleri arasında ilişki gözledik.

Sadece tek bir hasta altgrubunda (RNFL<87 µm) SKB, PLT, NLR, albumin, 25-OH-vitD gibi inflamasyonla ilişkili parametrelerle korelasyon gösterilmesi, ve bunlara ilaveten sLDL-C ile fibrinojen arasında orta derecede ilişkinin (r=0,449, p<0,01) gözlenmesi nöropatinin ilerlemesinde inflamasyonun varlığına işaret etmektedir. Vücutta vasküler yapı ile gözdeki TM endotel yapıları ve akım direnci benzerlik gösterdiğinden, bütün bu sıraladığımız bulguların retinal sinir liflerinin kaybında inflamasyon zemininde vasküler/iskemik teoriyi destekleyen kan bulguları olduğunu düşünüyoruz.

Her iki gözde yapılan 6 aylık muayene aralıklarıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, başlangıç RNFL kalınlığı, görme alanı ortalama defekti ile zayıf negatif korelasyon göstermişken, izlemin sonraki üç yılı boyunca hasar ilerlemesinin derecesi, yapısal ve işlevsel hasar modeli arasında hiçbir korelasyon göstermemiştir. Glokomdaki yapı-fonksiyon ilişkisinin karmaşık olup, doğrusal olmadığı bilinmektedir. Bir tarafta retina gangliyon hücresi aksonlarının kalınlığı olarak tanımlanan yapı ile diğer taraftaki görme alanı duyarlılığına yansıtılan işlevler arasındaki korelasyon genelde zayıftır. Çoğunlukla vasküler parametreler, glokomdaki hasar modalitesi için öngörü olarak bir değer taşıyabilir (29).

Tüm olgularda sLDL-C ile non-HDL-C arasında orta derecede ilişki Şekil-3'te gösterilmiştir ($r=0,631$ $p<0,0001$). Grupların herbirinde, sLDL-C ile total kolesterol, TG, LDL-C ve non-HDL-C ile ilişki gözlenmiştir (Tablo 4). Lipoprotein metabolizmasında VLDL'den LDL üretildiğinden, TG yüksekliğiyle birlikte VLDL ne kadar artarsa, LDL ile ilgili parametreler de doğal olarak artacaktır. Bununla birlikte, RNFL ≥ 87 μm olan hasta alt grubunda, sLDL-C ile non-HDL-C arasında ileri derecede ilişki gözlenmiştir ($r=0,839$ $p<0,0001$). Bir çalışmada sLDL-C ile non-HDL-C ilişki derecesi $r=0,866$ ve TG düzeyleri <200 mg/dL iken sLDL-C ile TG ilişki derecesi $r=0,489$ olarak bulunmuştur; TG düzeyindeki artışla birlikte sLDL-C ile TG ilişkisi zayıflamaktadır ($r=0,216$) (39). ApoB ile non-HDL-C düzeylerinin aterotrombotik risk belirlemedeki klinik önemi, radyolojik olarak karotid intima medya kalınlığı ölçümleriyle ilişkili olarak gösterilmiştir (40). Yine diğer bir çalışmada yüksek sLDL-C düzeylerine sahip olan bireylerin ayırılmasında, serum TG ve ApoB (veya non-HDL-C) düzeylerine bakılması önerilir; ApoB düzeyleri non-HDL-C düzeylerine karşılık gelir. TG yüksekliğinde (>150 mg/dL) ve non-HDL-C (>170 mg/dL) yüksekliğinde, özellikle diyabetiklerde ve KAH varlığında kardiyovasküler risk açısından daha dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (41). Bizim tüm POAG hasta grubumuzda, TG medyan değeri (121 mg/dL) ve non-HDL-C ortalama değeri ($166,1\pm 41,9$ mg/dL) olup, söz konusu kritik değerlerin altında idi.

Framingham Offspring çalışmasının bir vaka kontrol analizinde sLDL-C/LDL-C oranının cinsiyetten bağımsız olarak KAH'li hastalarda KAH'den daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür. Homojen yöntemimizi kullanan yeni kohort çalışmaları, sLDL-C'nin KAH riskini tahmin etmek için geleneksel lipid ölçümlerinden üstün olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, sLDL-C düzeylerinin ölçümü, genel klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır. Burada plazma TG ve ApoB düzeylerine veya yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterolüne (non-HDL-C) göre sınıflandırılmayan yüksek sLDL-C düzeyleri olan bireyleri tahmin etmek için "LDL penceresi" önerilmiştir. Yüksek sLDL-C düzeyleri olan kişilerin tanımlanmasını kolaylaştırmak için geleneksel lipid ölçümlerini kullanan bir yöntem geliştirilmiş ve diyabetli ve KAH'li hastalarda sLDL-C'nin öneminin arttığı tespit edilmiştir. LDL-C, non-HDL-C ve ApoB düzeyleri, KAH öyküsü olanlarda sağlıklı kişilerinkinden daha yüksekti, diyabetli hastalarda daha da yüksekti. KAH veya diyabetli hastalarda LDL-C/ApoB oranları, sağlıklı kişilerinkinden daha düşük

bulunmuştur, bu da LDL boyutundaki farklılık ile tutarlıdır. “LDL penceresi” yüksek sLDL-C düzeyleri olan kişileri tanımlar. Sağlıklı kontroller, diyabetik ve KAH grupları için “LDL penceresi” ve “alternatif LDL penceresi”ni karşılaştırıldığında, hastaların ve sLDL-C düzeylerinin dağılımında “LDL penceresi” ve “alternatif LDL penceresi” arasında anlamlı bir farklılık yoktu (41).

Endotel fonksiyonu açısından biyobelirteç olarak kabul edilen vWF düzeylerinde eksikliğin, kardiyovasküler risk açısından koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (42,43). Kronik böbrek hastalığında vWF düzeylerinin anlamlı yüksek bulunduğu ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aktive olan endotel hücrelerinden ortama vWF salınmasıyla trombositlerin endotele yapışması, trombus oluşumundaki ilk basamaktır (44). Çalışmamızda, tüm POAG hasta grubunda, multiple regresyon analizi ile vWF ile korelasyon analizleriyle anlamlı ilişki saptanan parametreler (yaş, serum kreatinin, idrarda protein/kreatinin, eGFR, mikroalbumin, PG analogu kullanımı) arasında bağımsız bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 10). Kontrol ve hasta gruplarında ortalama değerler birbirine çok yakın olduğu halde, RNFL<87 µm olan hasta alt grubunda dağılım daha geniş (SD yüksek) bulunmuştur. Bu bulgu vWF parametresi açısından grubun homojen olmadığı anlamına gelir; grupta vWF düzeylerini etkileyen bazı endotel faktörlerin olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmamızda değerlendiremediğimiz faktörler oldu, kan vWF düzeylerinde sapmaya yol açan bu faktörleri ayırdedebilseydik belki hastaları ona göre ayırabilir ve vWF değerlerinde anlamlı fark bulabilirdik. Özellikle RNFL<87 µm olan hasta grubunda göze çarpan vWF düzeylerinin dağılımındaki bu sapmanın endotel disfonksiyon açısından klinik önemi olabileceğini düşünüyoruz. Molekülün multimerik yapısı, hemostatik fonksiyonu bakımından çok önemlidir; molekül ağırlığı en yüksek multimerler, hemostatik olarak en etkin olanlardır. Yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin kaybı veya normal multimerik yapının bozulması hemostatik fonksiyonun da azalmasına veya kaybına yol açar. vWF yaralanan damarın endotel altı dokusundaki kollajene ve trombositlerin GpIb reseptörüne bağlanarak damar duvarına trombositlerin yapışmasını (adezyon) sağlar. Ayrıca, arteriollerde olduğu gibi makaslama gerilimi yüksek olan damarlarda vWF trombosit agregasyonu da yaptırır (9). Çalışmamızda, vWF fonksiyonel düzeyleri ristosetin kofaktör aktivitesinin trombosit aglutinasyonu, koagulometrik yöntemle belirlendi. İleri çalışmalarda, bu fonksiyonel olan multimerik yapısı hakkında bilgi edinmenin yanısıra, antijenik olarak

diğer vWF yapıların da saptanması ve gruplar arasında fonksiyonel/antijenik düzeylerin kıyaslanması bu konuda daha aydınlatıcı olabilir.

POAG tanılı tüm hastalarda, PG analoguyla tedavi ile vWF düzeyleri ($r_s=-0,272$ $p=0,026$) ve sLDL-C düzeyleri ($r_s=-0,213$ $p=0,075$) arasında zayıf negatif yönde ilişki gözlenirken; RNFL ≥ 87 μm olan hasta altgrubunda aynı ilişkinin derecesi artmış ve orta derecede bulunmuştur ($r_s=-0,596$ $p<0,0001$). Ancak regresyon analizi yapıldığında, bu ilişkinin bağımsız olmadığını gördük. Buna etki eden faktörlerin araştırılacağı ileri araştırmalarda bu ilişkinin dikkate alınmasını öneriyoruz. Topikal PG analogları silier body ve TM spesifik PGF2 alfa reseptörlerine bağlanarak aköz akımın dışa akışını sağlamaktadır. PG analogları özellikle uveaskleral akımı artırarak etki eder, ayrıca TM akım artışına az da olsa etki eder. PG'lerin uveaskleral akımın artışa değişik mekanizmalar ile etki ettiği öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi gözdeki silier kas ve skleradaki ekstraselüler matriksin tekrar yapılanmasıdır (remodelling). Bu değişim bu dokulardaki permeabilite değişimine ve silier kas demetleri arasındaki boşluğun artmasına sebep olmaktadır. Bunun nedenleri arasında birinci olarak, matrix metalloproteinase doku inhibitörü ve matrix metalloproteinase konsantrasyonundaki değişimler, kollajen 1 ve 3'de çözülmeye sebep olması gösterilebilir (45,46). Topikal PG kullanımı ile IOP düşmesinin sebebi konnektif dokudaki boşluğu artıran silier kas gevşemesi, ikinci bir neden olabilir (47). Üçüncü neden olarak da silier kas hücrelerindeki aktin ve vinkulinlerin tekrar yerleşmesi silier kas demetlerinin şekillerinde değişikliğe sebep olmaktadır (48). Topikal kullanılan PG analoglarının, sistemik yan etkilerinin PGF2 alfa reseptörü üzerinden olduğu bilindiği halde, mekanizması konusunda yeterli bilgiye ulaşılamadı. Ancak, ileri yaşlarda (67-82 yıl) sistemik yan etkilerin artabileceği ve bunun visseral reseptörlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (49).

Hasta grubunda serum albumin düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Üç grubun albumin düzeyleri arasında da anlamlı fark görülmüş olup ikili karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre RNFL ≥ 87 μm olan hasta altgrubunda ileri düzeyde ve RNFL < 87 μm olan hasta altgrubunda sınırda anlamlı yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLR, gibi inflamasyon belirteçleri açısından anlamlı fark bulunmaması nedeniyle, kontrol grubunda serum albumin düzeylerinde gözlenen bu düşüklüğün, albuminin akut faz reaktanı

özelliğinden ziyade, kontrol grubundaki olguların (tesadüfen) beslenme veya sosyo-ekonomik durumunun daha zayıf olmasıyla ilintili olabileceğini düşündürmüştür. Benzer şekilde kontrol grubuyla hasta grubu arasında glukoz, insulin değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmiş olsa da, HOMA-IR açısından değerlendirildiğinde anlamlı farkın ortadan kalktığı gözlenmektedir. Üç grup arasındaki fark araştırıldığında ise, RNFL<87 µm olan hasta altgrubunda sadece HOMA-IR medyan değerinin (2,0) kontrol grubuna göre (2,5) anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre TG ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük iken, hastalar RNFL kalınlığı ölçümüne göre 2 altgruba ayrıldığında, bu fark ortadan kalkmıştır. Ancak literatür incelendiğinde, IOP ile HOMA-IR arasında ilişki gözlenmiştir (25).

Sonuç olarak, AU 2700 model biyokimya analizörüyle immunotürbidimetrik yöntem kullanarak elde ettiğimiz sLDL-C düzeylerinde, açık açılı primer glokom varlığında sağlıklı (kontrol) gruba kıyasla anlamlı farklılık gözlemedik. Hasta grubunda SKB ve DKB değerleri yüksek bulundu, RNFL kalınlığı daha düşük olan grupta DKB değerlerindeki yükseklik daha anlamlıydı. Yine RNFL kalınlığı daha düşük olan grupta vWF düzeylerinin homojen olmadığı ve bunu etkileyen bazı endotelial faktörlerin olduğu gözlenmiştir. Bu hasta grubunda inflamasyonla ilişkili parametrelerle korelasyon gösterilmesi, ve sLDL-C ile fibrinojen arasında orta derecede ilişkinin gözlenmesi, retinal sinir liflerinin kaybında inflamasyon zemininde vasküler/iskemik teoriyi destekleyen kan bulguları olduğunu düşündürmektedir. İleri çalışmalarda, daha büyük sayıda benzer hasta grubunda, endotel disfonksiyonun diğer biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte araştırılmasının hastalığın patogenezinin açıklanmasında ve olguların kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesinde yararlı olacağını düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Omodaka K, Nakazawa T, Yokoyama Y, Doi H, Fuse N, Nishida K. Correlation between peripapillary macular fiber layer thickness and visual acuity in patients with open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2010;4:629-635.
2. Lee NY, Jung Y, Han K, Park CK. Fluctuation in systolic blood pressure is a major systemic risk factor for development of primary open-angle glaucoma. *Scientific Reports* 2017;7:43734.
3. Lee JY, Sung KR, Lee JY. Comparison of the progression of high- and low-tension glaucoma as determined by two different criteria. *Korean J Ophthalmol* 2016;30:40-47.
4. Sacca SC, Gandolfi S, Bagnis A, Manni G, Damonte G, Traverso CE, Izzotti A. The outflow pathway: A tissue with morphological and functional unity. *J. Cell. Physiol.* 2016;231:1876–1893.
5. Saccà SC, Gandolfi S, Bagnis A, Manni G, Damonte G, Traverso CE, Izzotti A. From DNA damage to functional changes of the trabecular meshwork in aging and glaucoma. *Ageing Research Reviews* 2016;29:26-41.
6. Elliev M, Meyenberg A, Buerki E, Shafranov G, Shields MB. Novel pressure-to-cornea index in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1364–1368.
7. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:395-424.
8. Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. *Blood.* 2005;106:11-7.
9. Gürsel T. VonWillebrand Hastalığı Türkiz Gürsel). *Türk Hematoloji Derneği – Temel Hemostaz Tromboz Kursu Kitabı.* 2007:52-59.
10. Lindgren FT, Jensen LC, Wills RD, Freeman NK. Flotation rate, molecular weight and hydrated densities of the low density lipoproteins. *Lipids* 1969; 4:337–44.

11. Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and non insulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167-71.
12. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017;2017: Article ID 1273042, 10 pages.
13. Ito Y, Fujimura M, Ohta M, Hirano T. Development of a homogeneous assay for measurement of small dense LDL cholesterol. *Clin Chem* 2011;57:57–65.
14. Coresh J, Kwiterovich PO, Smith HH, Bachorik PS. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res* 1993;34:1687–97.
15. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835–8.
16. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*, 1992;70:733–7.
17. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation*, 1995;92:1779–85.
18. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1114–20.
19. Austin MA, Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *JAMA* 1995;273:115-58.
20. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL pheno type and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, patho-physiology and therapeutice aspects. *Diabetes & Metabolism (Paris)* 1999;25:199–211.

21. Krauss RM. Alllow-density lipoprotein particles are not created equal. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:959-961.
22. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000;11 A0828.
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
24. Polat O, Yavaş GF, İnan S, İnan ÜÜ. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Balkan Med J.* 2015;32:382-7.
25. Fujiwara K, Yasuda M, Ninomiya T, Hata J, Hashimoto S, Yoshitomi T, Kiyohara Y, Ishibashi T. Insulin resistance is a risk factor for increased intraocular pressure: The Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:7983-7.
26. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA.* 1986;256:2372-7.
27. Lin D, Qi Y, Huang C, Wu M, Wang C, Li F, Yang C, Yan L, Ren M, Sun K. Associations of lipid parameters with insulin resistance and diabetes: A population-based study. *Clin Nutr.* 2017 doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.018.
28. <http://www.eclinpath.com/hematology/tests/other-platelet-tests/>
29. Gross S, Gugleta K, Turksever C, Ledolter A, Kochkorov A, Flammer J, Orgul S. Analysis of Risk Factors for Long-Term Glaucomatous Damage Development. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014;231:335-9.
30. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS. Clinical utility of optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:OCT556–OCT567.
31. Rougier MB, Korobelnik JF, Malet F, Schweitzer C, Delyfer MN, Dartigues JF, Delcourt C, Helmer C. Retinal nerve fibre layer thickness measured with

- SD-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the Alienor study. *Acta Ophthalmol.* 2015;93:539–545.
32. Lee JY, Hwang YH, Lee SM, et al. Age and retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:163–168.
33. Sung KR, Wollstein G, Bilonick RA et al. Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula, and optic nerve head. *Ophthalmology* 2009;116:1119–1124.
34. Oh JH, Kim YY. Scanning laser polarimetry and optical coherence tomography for detection of retinal nerve fiber layer defects. *Korean Journal of Ophthalmology* 2009;23:169-175.
35. Hougaard JL, Heijl A, Bengtsson B. Glaucoma detection using different Stratus optical coherence tomography protocols. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007;85:251–256.
36. Després JP, Lemieux S, Lamarche B, Prud'homme D, Moorjani S, Brun LD, et al. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Int J Obes* 1995;19 Suppl 1:S76–86.
37. Yamazaki Y, Matsunaga H, Nishikawa M, Ando A, Kaneko S, Okuda K, Wada M, Ito S, Matsumura M. Senescence in cultured trabecular meshwork cells. *Br J Ophthalmol* 2007;91:808–811.
38. Morgan JT, Raghunathan VK, Chang Y-R, Murphy CJ, Russell P. The intrinsic stiffness of human trabecular meshwork cells increases with senescence. *Oncotarget* 2015;6:15362-74.
39. Srisawasdi P, Chaloeysup S, Teerajetgul Y, Pocathikorn A, Sukasem C, Vanavanan S, Kroll MH. Estimation of plasma small dense LDL cholesterol from classic lipid measures. *Am J Clin Pathol* 2011;136:20-29.
40. Karasek D, Vaverkova H, Cibickova L, Gajdova J, Kubickova V. Apolipoprotein B vs non-high-density lipoprotein cholesterol: Association with endothelial hemostatic markers and carotid intima-media thickness. *J Clin Lipidol.* 2017;11:442-449.

41. Hayashi T, Koba S, Ito Y, Hirano T. Method for estimating high sdLDL-C by measuring triglyceride and apolipoprotein B levels. *Lipids in Health and Disease* 2017;16:21.
42. Seaman CD, Yabes J, Comer DM, Ragni MV. Does deficiency of von Willebrand factor protect against cardiovascular disease? Analysis of a national discharge register. *J Thromb Haemost* 2015;13:1999-2003.
43. Ristić GG, Subota V, Lepić T, Stanisavljević D, Glišić B, Ristić AD, Petronijević M, Stefanović DZ. Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis and Low Cardiovascular Risk: The Role of von Willebrand Factor Activity. *PLoS One*. 2015;10:e0130462.
44. Chen J, Hamm LL, Mohler ER, Hudaihed A, Arora R, Chen CS, Liu Y, Browne G, Mills KT, Kleinpeter MA, Simon EE, Rifai N, Klag MJ, He J. Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2015;10:e0132047.
45. Oklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res* 1998;67:179-91.
46. Kim JW, Lindsey JD, Wang N, et al. Increased human sclera permeability with PG exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1514-21.
47. Payer JF, Millar C, Kaufman PL. PG F2 alpha effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2461-65.
48. Stjernschantz J, Selen G, Ocklind A, Resul B, Weinreb RN. Uveoscleral outflow biology and clinical aspects: Effects of latanoprost and related PG analogues. In Alm A London, UK, Mosby International Limited 1998;57-72.
49. Rajan MS, Syam P, Liu C. Systemic side effects of topical latanoprost. *Eye* 2003;17:442-444.