

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLULARDA GÖZ İÇİ
BASINCI İLE İNSÜLİN DİRENCİ (HOMA-IR,HOMA2-IR
QUICKİ İNDEKS) , hs-CRP , SERUM ADİPONEKTİN ,
VİSFATİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tolga TUNÇEL
TBP.YZB.

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2008

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLULARDA GÖZ İÇİ
BASINCI İLE İNSÜLİN DİRENCİ (HOMA-IR,HOMA2-IR
QUICKİ İNDEKS) , hs-CRP , SERUM ADİPONEKTİN ,
VİSFATİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tolga TUNÇEL
TBP.YZB.
UZMANLIK TEZİ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim
Hastanesi'nin İç Hastalıkları Servisi Programı
İçin Öngördüğü UZMANLIK TEZİ olarak hazırlanmıŐtır

TEZ DANIŞMANI
Cihan TOP
Doç.Tbp.Alb.

İSTANBUL
2008

Gülhane Askeri Tıp Akademisi /
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığına;

“ Primer Açık Açılı Glokomlularda G z İçi Basıncı İle İnsülin Direnci (HOMA-IR, HOMA2-IR, QUICKI İndeks), hs-CRP, serum Adiponektin, Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki ” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tb. Alb. Cihan TOP

 ye :

 ye :

 ye :

 ye :

 ye :

ONAY:

Tbp. Yzb. Tolga TUNÇEL’ in 14/10/2008 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

TEŞEKKÜR

“ Primer Açık Açılı Glokomlularda Göz İçi Basıncı İle İnsülin Direnci (HOMA-IR, HOMA2-IR, QUICKI İndeks), hs-CRP, serum Adiponektin, Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki ” konulu uzmanlık tezi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği'nin 12.01.2004 tarih ve İç HST. SRV.: 4000-04-04/14 sayılı emri ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan başta İç Hastalıkları Servis Şefi Prof.Dz.Tbp.Alb. Çağatay ÖKTENLİ'ye, eğitimimde olduğu kadar tezimin hazırlanmasında da bana yol gösterip, bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini hiç eksik etmeyen sorumlu öğretim üyesi Doç.Tb.Alb.Cihan TOP'a ve değerli hocalarım Prof.Tbp.Kd.Alb. Metin ÖZATA, Prof.Tbp.Kd.Alb. Levent DEMİRTÜRK, Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. Ahmet ÖZTÜRK, Prof.Tbp.Kd.Alb. Rıfki EVRENKAYA, Prof.Tbp.Kd.Alb. E.Gökhan KANDEMİR, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. M.Emin ÖNDE, Doç.Dz.Tbp.Kd.Alb. A.Kemal GÜRBÜZ, Doç.Tbp.Kd.Alb. Orhan TÜRKEN, Doç.Tbp.Kd.Alb. Yusuf YAZGAN, Doç.Tbp.Kd.Alb. A.Melih ÖZEL, Doç.Tbp.Alb. Yaşar KÜÇÜKARDALI, Doç.Tbp.Alb. Arif YÖNEM, Doç.Tbp.Alb. E.Murat ATASOYU, Doç.Tbp.Alb. Selim NALBANT, Doç.Hv.Tbp.Kd.Bnb. Emrullah SOLMAZGÜL, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Kd.Bnb. Yalçın ÖNEM, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Hakan TEREKECİ ve Uz.Hv.Tbp.Kd.Yzb. Burak ŞAHAN'a saygılarımı ve şükranlarımı arz ederim. Eğitim rotasyonlarım sırasında ve birlikte çalıştığım süre içinde bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan değerli katkılarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb. Mustafa GÜLTEPE, Prof.Tbp.Kd.Alb. Şaban ÇAVUŞLU, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. B.Sıtkı CEBECİ ve Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Zafer KARTALOĞLU'na teşekkürlerimi ve şükranlarımı arz ederim. Aynı ekipte çalışma mutluluğuna eriştiğim İç Hastalıkları Servis Şefliğinde görevli tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma, göz servisinin tüm çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Her zaman kendilerinden güç ve destek aldığım, bugünlere gelmemde özveri ve emekleri olan sevgili anneme, babama, kardeşime ve eşim Seda TUNÇEL'e teşekkür eder, sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Tolga TUNÇEL

ÖZET

Tbp.Yzb. Tolga TUNÇEL, Primer Açık Açılı Glokomlularda Göz İçi Basıncı İle İnsülin Direnci (HOMA-IR, HOMA2-IR, QUICKI İndeks), hs-CRP, serum Adiponektin, Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Glokom optik sinirde çukurlaşma, görme alanı kaybı ile karakterize sıklıkla artmış göz içi basıncı ile ilişkili ilerleyici optik sinir hastalığıdır. Glokom, özellikle Primer Açık Açılı Glokom görme kaybına ve körlüğe neden olduğundan dolayı bir çok çalışma ilişkili risk faktörlerini tanımlamaya çalışmıştır. Bu çalışmanın amacı; Primer Açık Açılı Glokomlularda Göz İçi Basıncı ile İnsülin Direnci (HOMA-IR, HOMA2-IR, QUICKI İndeks), hs-CRP, serum Adiponektin, serum Visfatin ve diğer metabolik parametreler arasında olan ilişkiyi değerlendirmektir.

Çalışmaya yirmi sekiz glokomlu hasta (yaş $64,6 \pm 10,7$ yıl) ve yirmi altı sağlam kontrol grubu (yaş $51,4 \pm 16,8$ yıl) alındı. Serum adiponektin, serum visfatin düzeyleri ELİSA metodu ile saptandı. Göz İçi Basıncı Non-Kontakt-Tonometer (Canon Full Auto Tonometer TX-F) ile ölçüldü.

Çalışma sonuçları göstermiştir ki çalışma grubu ile kontrol grubu arasında GİB ($19 \pm 3,0$ vs $13,5 \pm 2,8$, $p < 0,001$), AKŞ ($104,5 \pm 15,0$ vs $93 \pm 11,7$, $p < 0,001$), Adiponektin ($28,8 \pm 13,0$ vs $21,7 \pm 9,5$, $p < 0,05$) açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında Visfatin ($4,7 \pm 2,5$ vs $35,2 \pm 156,8$, $p > 0,05$) açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tüm grup korelasyon analizi (Pearson) ile karşılaştırıldığında GİB değerleri ile AKŞ, HOMA-IR, Trigliserit, LDL arasında ($r=0,29$, $p < 0,05$, $r=0,27$, $p < 0,05$, $r=0,31$, $p < 0,05$, $r=0,29$, $p < 0,05$) istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. Glokomlu olgular korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında GİB değerleri ile serum visfatin arasında ($r=-0,42$, $p < 0,05$) istatistiki olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak; çalışma verilerimiz detaylı olarak analiz edildiğinde insulin direnci ile artmış GİB arasında ilişki vardır. Visfatin seviyesinin düşük olduğu glokomlu olgularda GİB'nin daha yüksek bulunmuştur. Bu visfatinin insulin benzeri etki göstererek glukoz ve lipid metabolizması üzerine yapmış olduğu etkilere veya bilinmeyen intrensek moleküler mekanizmalarla GİB düşürülmesi üzerine olumlu etkilerine bağlı olabilir. GİB ve visfatin üzerine daha geniş araştırmaların yapılması aradaki ilişkiyi açıklayabilir.

Anahtar kelimeler: insülin direnci, adiponektin, visfatin, hs-CRP, göz içi basıncı, glokom

Yazar : Tolga TUNÇEL

Danışman : Cihan TOP

SUMMARY

Captain Tolga TUNÇEL, M.D. , The Correlation of Intraocular Pressure with Insulin Resistance, hs-CRP, Serum Adiponectin, Visfatin in Patients with Primary Open Angle Glaucoma

Glaucoma is a progressive optic nerve disease often associated with elevated intraocular pressure, and characterized by optic disc cupping and visual field defects. Because glaucoma, especially open angle glaucoma, is a leading cause of blindness and visual loss, many studies have attempted to identify the associated risk factors. The aim of this study was to evaluate the correlation of intraocular pressure with insulin resistance, hs-CRP, serum adiponectin, visfatin and other metabolic parameters in patients with primary open angle glaucoma (POAG)

28 patients with POAG (aged $64,6 \pm 10,7$ years) and 26 non-glaucomatous healthy controls (aged $51,4 \pm 16,8$ years) were enrolled in the study. Serum adiponectin, visfatin levels were determined by ELISA method. The IOP was measured by noncontact tonometry (Canon Full Auto Tonometer TX-F).

The study results showed that there were statistically significant difference between patient with POAG and control subjects in accordance to IOP ($19 \pm 3,0$ vs $13,5 \pm 2,8$, $p < 0,001$), fasting blood glucose ($104,5 \pm 15,0$ vs $93 \pm 11,7$, $p < 0,001$), adiponectin ($28,8 \pm 13,0$ vs $21,7 \pm 9,5$, $p < 0,05$). There were no statistically significant difference between patient with POAG and control subjects in accordance to visfatin ($4,7 \pm 2,5$ vs $35,2 \pm 156,8$, $p > 0,05$). The correlation analyses (Pearson) of the whole group have shown that, there was a statistically significant correlation between IOP and fasting blood glucose, HOMA-IR, Triglyceride, LDL level ($r = 0,29$, $p < 0,05$, $r = 0,27$, $p < 0,05$, $r = 0,31$, $p < 0,05$, $r = 0,29$, $p < 0,05$). The correlation analyses (Pearson) of the patients with glaucoma have shown that, there was a statistically significant correlation between IOP and serum visfatin level ($r = -0,42$, $p < 0,05$).

Analysing outcomes of the study detailed revealed that an association between insulin resistance and elevated IOP. The IOP had been found elevated at the patients with glaucoma who had low visfatin levels. This relationship may be due to visfatins insulin like effect that acts on glucose and lipid metabolism or its effect on lowering IOP with still unknown intrinsic mechanisms. This relationship can be determined with more expanded studies on IOP and visfatin.

Key words : insulin resistance, adiponectin, visfatin,
hs-CRP, intraocular pressure, glaucoma

Author : Tolga TUNÇEL

Advisor : Cihan TOP

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	.vi
İÇİNDEKİLER.....	.vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Glokom.....	3
2.1.1. Glokomun Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Glokomun Etyopatogenezi.....	4
2.1.3. Glokomun Sınıflaması.....	4
2.1.4. Göz İçi Basıncı.....	8
2.1.5. Glokom ve Göz İçi Basıncına Etkili Faktörler.....	9
2.1.6. Glokomda Tanı Yöntemleri.....	12
2.2. İnsulin Direnci.....	16
2.2.1. İnsulin Direncinin Hücresel Sınıflaması.....	18
2.2.2. İnsulin Direncinin Anatomik Yerleri.....	19
2.2.3. İnsulin Direnci Ölçüm Metodları.....	21
2.3. Adipoz Doku ve Adipositokinler.....	24
2.4. Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein.....	34
GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Kan alımı ve Laboratuvar incelemesi	36
3.2. Araştırmanın Olanakları.....	38
3.3. İstatistik.....	38
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	54
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HEH	: Haydarpaşa eğitim Hastanesi
GIB	: Göz İçi Basıncı
ADPN	: Adiponektin
VSN	: Visfatin
TRG	: Trigliserit
PAAG	: Primer Açık Açılı Glokom
PKAG	: Primer Kapalı Açılı Glokom
AAG	: Açık Açılı Glokom
NTG	: Normal Tansiyonlu Glokom
NKT	: Non Kontakt Tonometri
ÖKA	: Ön Kamara Açısı
OSB	: Optik Sinir Başı
GA	: Görme Alanı
WAT	: Beyaz Yağ Dokusu
BAT	: Kahverengi Yağ Dokusu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
CRP	: C-Reaktif protein
hs-CRP	: Yüksek Sensitiviteli C Reaktif Protein
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
DM	: Diyabetes Mellitus
r	: Korelasyon Katsayısı
APG,AKŞ	: Açlık Plazma Glukozu, Açlık Kan şekeri
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-1,6,12	: İnterlökin 6
RIA ve EIA	: Radioimmünoassay ve Enzim İmmüno assay
TDZ	: Thiazoldinedion
D	: Dioptri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
3.1. Canon Full Auto Tonometer TX-F Non Kontakt Tonometer.....	37
4.1. Çalışma ve kontrol grubu olgularında HOMA2-IR.....	44
4.2. Çalışma ve kontrol grubu olgularında serum adiponektin düzeyleri.....	44
4.3. Çalışma ve kontrol grubu olgularında serum visfatin düzeyleri.....	45
4.4. Çalışma ve kontrol grubu olgularında GİB değerleri.....	45
4.5. Çalışma ve kontrol grubu olgularında hs-CRP değerleri.....	45
4.6. Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta serum adiponektin düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	47
4.7. Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta serum visfatin düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	47
4.8. Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta serum LDL düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	47
4.9. Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta HOMA2-IR düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	48
4.10. Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta AKŞ düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	48
4.11. Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta Trigliserit düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	48
4.12. Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta Apo B düzeyleri ile visfatin düzeyleri arasındaki korelasyon.....	49
4.13. Glokomlu olgularda HOMA2-IR düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	51
4.14. Glokomlu olgularda serum adiponektin ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	51
4.15. Glokomlu olgularda serum visfatin ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	51
4.16. Glokomlu olgularda serum hs-CRP ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.....	52
4.17. Glokomlu olgularda serum adiponektin ile HOMA2-IR değerleri arasındaki korelasyon.....	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Adipokinlerin İnsülin Rezistansı ve Obezite ile ilişkileri.....	33
3.1. Çalışmada kullanılan formüller.....	38
4.1. Çalışma Grubu Olgularına Ait veriler.....	39
4.2. Kontrol Grubu Olgularına Ait Veriler.....	40
4.3. Çalışma Grubu Olgularına Ait veriler.....	41
4.4. Kontrol Grubu Olgularına Ait Veriler.....	42
4.5. Çalışma ve Kontrol Grubunun Mann Whitney U Analizi ile Karşılaştırılması.....	43
4.6. Çalışma ve Kontrol Grubunun Pearson Korelasyon Analizi ile Karşılaştırılması.....	46
4.7. Glokomlu Olguların Pearson Korelasyon Analizi ile Karşılaştırılması.....	50

I- GİRİŞ

Glokom optik sinirde çukurlaşma, görme alanı kaybı ile karakterize sıklıkla artmış göz içi basıncı (GİB) ile ilişkili ilerleyici optik sinir hastalığıdır (119). Glokom, özellikle Primer Açık Açılı Glokom (PAAG) görme kaybına ve körlüğe neden olduğundan dolayı bir çok çalışma ilişkili risk faktörlerini tanımlamaya çalışmıştır (37,49,53,77,103). Bu tanımlanan risk faktörleri içinde GİB, glokom riski açısından düzeltilebilir ana risk faktörü olduğundan dolayı daha fazla dikkate alınmıştır (5,22,25,34,65,106). Bununla beraber yakın zamanda yapılan çalışmalarda GİB'ı artmış bireylerde GİB'nın düşürülmesi glokom gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (3,36,50). Daha önceki çalışmalarda artmış GİB'nın hipertansiyon (9,23,52,76,79), diyabet (55,66-68,124,125), insülin direnci, metabolik sendrom (82) gibi sağlık problemleri ile ilişkisi bulunmuştur.

İnsülin direnci, fizyolojik konsantrasyonlarda üretilen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması durumudur (110). Adipoz dokudan salınan leptin, adiponektin, resistin, visfatin, apelin insülin direnci ilgili adipokinlerdir.(46)

Kollajen benzeri olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenir (70). İnsanlarda, plazma adiponektin seviyesi insülin direnci durumlarında anlamlı miktarda daha düşüktür (120) ve insülin duyarlandırıcı olan thiazolidinedion (TDZ) tedavisi ile plazma seviyesinin arttığı gösterilmiştir(17,43,71,128). Diyabete yatkınlıkları ile bilinen Pima yerlilerinde yapılmış çalışmalarda azalmış adiponektin seviyesi, insülin direncinin derecesi ve hiperinsülinemi ile çok yakın ilişkide olduğu bulunmuştur.

Visfatin 52 kDa ağırlığında lenfositler ve adipositler tarafından eksprese edilen protein yapısında bir adipokindir. Önceleri Pre-B hücrelerin koloni-enhancing faktörünün yerini tutan bir protein olarak tanımlanmışken şimdilerde obezlerde insülin resistans gelişimiyle önemli ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

Optik diskteki azalmış perfüzyonla ilgili teorilerden biride aterosklerozdur. Ateroskleroz gözdeki küçük çaplı damarlarda dahil olmak üzere her çaptaki damarları etkileyen sistemik bir hastalıktır(39,84). Serum C-reaktif protein (CRP) aterosklerozda kullanılan genel bir markıdır(47,61)

ve CRP değerleri aterosklerozun ciddiyeti hakkında bilgi verir (114).

Biz bu çalışmada PAAG olguların GİB'nın İnsülin Direnci (HOMA-IR, QUICKI İndeks), hs-CRP, serum Adiponektin, Visfatin düzeyleri arasındaki ilişkisini araştırdık.

II- GENEL BİLGİLER

2.1 GLOKOM

2.1.1 GLOKOMUN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Glokom, optik sinir başında çukurlaşmaya yol açan, retina ganglion hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, özel görme alanı kayıpları oluşturan, tedavi edilmediği zaman optik atrofi yaparak tam görme kaybına neden olan özel bir optik nöropati meydana getiren kompleks bir göz hastalığıdır(107). Bu değişiklikler genellikle GİB'ı yüksekliği ile birlikte bulunur.

21. yy başlarında tüm dünyada 70 milyonu aşkın glokomlu vardır. Bunun yaklaşık %53'ü PAAG, %36'sı primer açılı kapanması glokomu ve geri kalan %11'i sekonder glokomlardır. Populasyonun yaşlanmasıyla bu sayılar daha da yükselecektir. Her yıl 2 milyondan fazla insanda PAAG gelişmektedir. PAAG en sık görülen glokom tipi olup, 40 yaş üzerindeki populasyonun %2'nde gözlenmektedir (112).

Glokomdan kör olanlar ise 7 milyondan fazladır. Glokom sinsi bir hastalık bir hastalık olduğu ve erken dönemlerde bulgu vermediği için hastaların yarısında teşhis konulamamaktadır. Hasta gözünde görme kaybını farketmediği zaman hastalık çok ilerlemiş durumdadır ve görme kaybı geri dönüşümsüzdür. Görmeyenlerin yarısından çoğu PAAG olup bunların da çoğu bilateralidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda beyaz erişkinlerde PAAG prevalansı %1-2 iken, siyahlarda 4 kez daha yüksektir (%4,2-8,8) (44). Afrika kökenli Amerikalılarda ise %5,2 dir. Avrupa kökenlilerde PAAG Afrika'lılara oranla daha az sıklıkta ve daha geç yaşta görülmektedir. ABD'de 40 yaş üzerinde 2.2 milyon kişide glokom bulunmaktadır ve 120000'i kördür. ABD'de 2020 yılında 3,3 milyon glokomlu hasta olacağı tahmin edilmektedir.

Yurdumuzda çok merkezli alınan sonuçların ortalamasında göre çeşitli glokom türlerinin dağılımı şu şekildedir. PAAG %46.61, psödoeksfolyatif glokom %15.6, normal basınçlı glokom %10.14, primer açılı kapanması

glokomu %6.06, okuler hipertansiyon %6.29, neovasküler glokom %2.83, okuler inflamasyona eşlik eden glokom %2.47, afakik ve psödo-fakik glokom %0.92, göz içi tümörlerine bağlı glokom %0.74, ve diğer glokomlar %0.98 (112).

2.1.2 GLOKOMUN ETYOPATOGENEZİ

GİB'ı artışı glokomdaki optik atrofi gelişimi açısından major risk faktörlerinden biridir. Fakat yapılan incelemelerde GİB'ı yüksek olan hastaların hepsinde glokomatöz hasarın oluşmadığı gözlenmiştir. Glokomatöz hasar oluşumu ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar mekanik, vasküler, kombine teorileridir.

Mekanik teori ilk defa 1858'de Müller tarafından ortaya atılmıştır. Buna göre yüksek GİB'ı direkt olarak lamina kribrosada aksoplazmik akımı etkilemekte kompresyon etkisiyle glokomatöz hasara yol açmaktadır. Mekanik teori ilk başta büyük destek buldu. Fakat OH'lu olgularda yüksek GİB'na rağmen glokomatöz hasarın oluşmaması, GİB'nın düşürülmesine rağmen hastalarda glokomatöz hasarın ilerlemesi vasküler teoriyi ortaya çıkarmıştır (101).

Vasküler teoriye göre iskemi koroidal kanallarda büyük bir basınç farkı oluşturarak bu kanalların dilatasyonu ve üveal dokunun kalınlaşmasına yol açar. Koroidde kalınlaşma GİB'nı artırır. Ayrıca mikrovasküler hasar optik sinir başında iskemiye neden olmakta buda retinal ganglion hücrelerinin kaybına neden olmaktadır (122). Ek olarak iskemi lamina kribrosayı mekanik komprese daha açık hale getirmekte buda axon hasarına ve glokomatöz optik nöropatide şiddetlenmeye neden olur (98). Sistemik hipertansiyon Diyabetes Mellütus (DM) hastalarda PAAG'nun daha sık görülmesi vasküler teoriyi ispatlamaktadır (54,76,78).

Sonuç olarak vasküler ve mekanik etkilerin kombinasyonu sonucu optik hasar oluşmaktadır.

2.1.3 GLOKOMUN SINIFLAMASI

Glokom türleri için çeşitli sınıflamalar önerilmiştir. Genel olarak göz içi

basıncının yükselmesine neden olabilecek başka faktörlerin varlığına göre primer ya da sekonder, iridokorneal açının durumuna göre açık açılı ya da kapalı açılı ya da glokomun başlangıç yaşına göre konjenital, çocukluk çağı ya da erişkin glokomu olarak sınıflandırılabilir (6,44,129).

AÇIK AÇILI GLOKOMLAR

1. Primer Açık Açılı Glokomlar: Açık ön kamara açısı ve 21mmHg üzerinde GİB'ı ile birlikte, optik sinir liflerinde akkiz kayıp ve görme alanında anormallikle karakterize, erişkinde görülen kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir hastalıktır.

2. Oküler Hipertansiyon (OHT): GİB'nın 21mmHg'nın üzerinde olmasına rağmen optik sinir başında ve görme alanında glokomatöz değişikliğin bulunmadığı klinik bir tablodur. OHT'u, şüpheli glokom, sessiz glokom veya erken dönem primer açık açılı glokom olarak değerlendiren görüşler oldukça fazladır.(100,117)

3. Normal Tansiyonlu Glokom (NTG): GİB, günün tüm saatlerinde 21mmHG ve altında olması, ancak bu normal bildiğimiz basınç değerine rağmen, hastada glokomatöz optik sinir başı (OSB) görünümünün ve görme alanı (GA) değişikliklerinin ortaya çıkmış olması ile tanımlanır.(85)

4. Sekonder Glokomlar (SG):

A. İltahaba Bağlı Glokom: İltahabi olaylar sonrasında oluşabilir.

B. Pigmenter Glokom: Genç yaş, erkek cinsiyet, myopi, ve beyaz ırk pigment glokomu oluşması için en belirli risk faktörleridir. Başlangıç yaşı bilinmemesine rağmen 3. veya 4. dekada daha sık ortaya çıkar. Pigment epitelinin zonuler liflere devamlı sürtünmesi pigment granüllerinin salınımına yol açar ve ön segmentin tüm yapılarında pigment birikimi olur. Trabeküler

endotelial hücreler pigmenti fagosite eder ve bu hücrelerin aşırı yüklenmesine ve serbest radikallerin etkisiyle hücre ölümüne yol açar. Bunun sonucunda trabeküler ağda sekonder sklerozis oluşur buda GİB'nin yükselmesine neden olur (2,92).

C. Psödoeksfoliasyon Glokomu (PEG): Ön segment ve açılı yapılarında beyaz, fibriler materyal birikimi ile karakterize, sekonder açık açılı glokomun en sık ve agresif seyretme potansiyeli taşıyan tiplerinden biridir. Hastalık bilateral olmasına rağmen, olguların yarısında tanı anında unilateral etkilenme görülmektedir. Genellikle yaşlılarda görülen bir sendrom olduğundan olguların 50 yaşından önce tanı alması oldukça nadir bir durumdur.

D. Tümörlere Bağlı Glokom: Retrobulber tümörler, nörofibrinomatosis, korpus silyare kistleri gibi çeşitli tümörlerde değişik mekanizmalarla ortaya çıkar (109).

E. Kortizon glokomu: Bazı kişilerde topikal ve sistemik kortizol kullanımı glokoma sebep olabilir (15,90).

KAPALI AÇILI GLOKOMLAR

1. Pupilla Bloğuna Bağlı Açılı Kapanması: Gerek Avrupalılarda, gerekse Doğu Asyalılarda PKAG'nun temelinde yatan mekanizmanın pupilla bloğu olduğu vurgulamak gerekir. Birincil pupilla bloğuna bağlı glokom, ikincil pupilla bloğuna bağlı glokom olmak üzere ikiye ayrılır. Pupilla bloğu ile seyreden PKAG'una hayatın 6. ve 7. on yılında daha fazla rastlanmaktadır. Yaşlanma ile birlikte lensin büyümesi, daha önde yer alması ve pupillanın daha miotik hale gelmesi bu durumu açıklamaktadır. Kadınlarda PKAG erkeklerden 2-3 misli daha sık görülmektedir. Bunun nedeni kadınlarda ön kamera derinliğinin erkeklere nazaran daha dar olmasıdır. Ancak, Afrika kökenlilerde PKAG kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir (104)

2. Pupilla Bloğu Olmadan Açı Kapanması:

A. Birincil pupilla bloksuz açı kapanması: Lens normalden kalın olduğu durumlarda öne gelerek iridokorneal açının daralmasına neden olur. Bu hastalarda adrenalin salgılanmasına neden olan aşırı heyecanlanmalar, fenilefrin gibi midriyatikler, sinemada olduğu gibi karanlıkta uzun süre kalmalar iris kökünün trabeküler ağın önünde toplanarak açının kapanmasına ve GİB'nin yükselmesine neden olur.

B. İkincil pupilla bloksuz açı kapanması:

1. Neovasküler glokom: Kronik uveit, tıkalı karotis hastalığı, göz içi tümörleri, proliferatif diyabetik retinopati, santral retinal ven tıkanıkları, yenidoğan retinopatisi, vaskülitlerin seyri sırasında retinadaki iskemiye bağlı oluşan anjiyojenik stimulusla pupilla çevresinden başlayan ve iris yüzeyine yayılan yeni damarlanma olur. Oluşan neovaskülarizasyonun iridokorneal açığa yayılmaları ve burada gelişen fibrovasküler dokunun kontrakte olması sonucunda iris kökü öne çekilerek trabeküler sistemi tıkar ve aköz drenajı engelleyerek GİB'ni yükseltir (31,74,116)

2. Malign Glokom: Malign glokom klasik olarak patent bir iridektomi varlığında yüksek göziçi basıncı ve sığ/silik ön kamara ile karakterizedir. En sık kapalı açılı glokom cerrahisinden sonra görülmesine karşın (vakaların %2-4'ünde), katarakt cerrahisi, trabekülektomi, lazer kapsülotomi sonrası da görülebileceği bildirilmiştir (113). Ancak önceden cerrahi girişim geçirmeyenlerde spontan olarak yada miyotik kullanımına bağlı olarak gelişebileceği de bildirilmiştir (28,93).

3. Diğer İkincil Pupilla Bloksuz Açık Kapanması Glokom Tipleri: Retina dekolmanı ameliyatı sonrası, laser tedavi sonrası korpus silyaredeki ödem sonucu açı kapanması sonucunda GİB'ı yükselebilir.

KONJENİTAL GLOKOMLAR

Konjenital glokomlar için değişik sınıflamalar kullanılmıştır. Hoskins ve arkadaşları konjenital glokomları anatomik yapılarına göre sınıflandırmaktadırlar. Schaffer-Weiss ise konjenital glokomları primer konjenital glokom, konjenital anomolilerle birlikte olan glokomlar ve akkiz glokomlar olarak sınıflamıştır.(45,57,99)

1. Primer Konjenital Glokom: Spesifik bir glokom tipi olup GİB artmasına yol açacak oküler bir hastalık veya diğer gelişimsel anomalilikler olmaksızın trabeküler ağın izole olarak gelişimsel anomolisi sonucunda aköz dışı akımı engellenmektedir. İzole konjenital glokom en sık görülen glokom tipidir ve yaklaşık olarak 30000 canlı doğumun 1'nde görülmektedir.

2. Konjenital Anomalilerle İlişkili Glokom: Aniridi, Sturge-Weber sendromu, Nörofibromatozis, Marfan sendromu, Pierre Robin sendromu, Homosistinüri, Goniodisgenesiz, Lowe Sendromu, Mikrokornea, Mikrosferofaki gibi anomalilerde gözlenir.

3. Bebeklerdeki Sekonder Glokom: Tramva, inflamasyon, prematüre retinopatisi ve tümörlerde (Retinoblastom, Juvenil Ksantagranulom) sekonder olarak glokom gelişebilmektedir.

2.1.4 GÖZ İÇİ BASINCI

GİB ön ve arka kamarayı dolduran aköz humorün kornea ve skleraya karşı oluşturduğu gerilimdir. Normal şartlarda GİB'nı oluşturan aköz humor yapımı ile çıkışı arasında bir denge mevcuttur. Bu dengeye Goldmann Eşitliği denir.

Normal GİB optik diskte glokomatöz harabiyet oluşturmeyen değerdeki basınç olarak tanımlanabilir. Fakat her kişide aynı GİB değerinde aynı cevap alınamadığı için normal GİB, kesin olarak sayısal bir tanımlamayı ifade etmemektedir. Normal GİB'nı en iyi tanımlayan yöntemlerden birisi genel popülasyonda GİB dağılımını inceleme ve glokomlu olgulardaki GİB

değerleri ile glokom gelişme riskini incelemektir (126).

Normal popülasyonda GİB dağılımı bir çan eğrisi oluşturmaktadır. Bu çan eğrisinin iki ucu 10-20 mmHg olup bu değerlerin dışında normal göz içi basıncı olma olasılığı azalmaktadır (%5), ancak keskin bir üst sınır bulunmamaktadır. Çan eğrisinin altında kalan normal grup %95 oranındadır. Bu yüzden oftalmoglar GİB'nı 21 mmHg'dan daha düşük seviyeye indirmeye çalışırlar. Normalde sağ ve sol göz içi basınçları benzerdir. Her iki göz arasında 4 mmHg'lık fark normal bireylerin ancak %4'ünde görülmektedir. Geniş popülasyonlara dayalı epidemiyolojik çalışmalarda ortalama GİB 16 mmHg olarak saptanmış olup, standard deviasyonu yaklaşık 3 mmHg'dır (83).

GİB'daki günlük değişim ilk kez 1898'de Sidler Huguenin tarafından tarif edilmiştir. Günlük GİB değişimi 3-6 mmHg arasında tespit edilmiştir. GİB sabahları sabahları daha yüksek olmaktadır. Bu dalgalanmanın tam mekanizması bilinmemektedir ancak plazma kortizol düzeyinin bunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Günlük GİB değişiminin 10 mmHg üzerinde olduğu kişilerde glokom ihtimali yüksek bulunmuştur (83).

GİB'nın glokom gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. PAAG olgularının yarısına yakın kısmında GİB'nın yüksek olması ve GİB kontrolü ile glokom progresyonunu azalması bu görüşü desteklemektedir (106). Erken bulgulu glokom çalışmasına göre (41) 1mmHg, Baltimore göz çalışmasına göre (106) 3 mmHg GİB azalması görme alanı hasarını sırası ile %10 ve %50 oranında engellenmektedir. OH tedavisi çalışma grubunun sonucuna göre ise, GİB'nın tedavi ile %22 oranında düşürülmesi glokoma dönüşme riskini %9,5'dan %4,4'e indirmektedir (50).

Glokomlu olgularda yüksek GİB ile ilgili çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir.

2.1.5 GLOKOM VE GÖZ İÇİ BASINCINA ETKİLİ FAKTÖRLER

- 1. Aile Öyküsü :** PAAG'lu olguların %13'ünde ailede glokom öyküsü vardır. Çoğu olgularda basit Mendelien kalıtım kuralları geçerli değildir.

Aile öyküsü olmadan spontan olarak da ortaya çıkabilir. PAAG'lu olguların kardeşlerinde glokom gelişme riski 3.7 kat daha fazlayken, çocuklarında ve diğer akrabalarında daha azdır (121). Yakın akrabalarında glokom olan olgularda GİB yüksek olma eğilimindedir.

2. **Cinsiyet** : Baltimore, Beaver Dam ve Roscommon çalışmaları kadın veya erkek olmayı glokomun önemli bir risk faktörü olarak saptamamıştır. Fakat Barbados göz çalışma çalışması, erkekler için, kadınlara kıyasla, 1.4'lük bir yaş-uyarlanmış risk buldu ve Rotterdam çalışması, erkekleri için üç kat yüksek bir risk buldu. Buna zıt olarak Dalby çalışması, kadınlar için yüksek risk bulmuştur. Tümü göz alındığında, glokom gelişmesi için cinsiyetin majör bir risk faktörü olduğu söylenemez (27). GİB değerlerinde 20-40 yaş grubunda her iki cins arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Daha ileri yaş grubunda ortalama GİB değeri kadınlarda menapoza bağlı olarak biraz daha yüksek olma eğilimindedir.
3. **İrk** : GİB dağılımında oldukça az rol oynasalarda siyah ırkta ortalama GİB değeriinin daha yüksek olduğu ve PAAG oluşumunun siyah ırkta beyaz ırka göre 5 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (129). Siyah ırk grubu arasında PAAG sadece yüksek prevalans göstermekle kalmaz, aynı zamanda bu grupta hastalığın daha genç yaşta, başladığına dair kanıtlar vardır (16).
4. **Refraksiyon Kusuru** : Myopi ile PAAG arasında bağlantıyı destekleyen bulgular glokom olgularında normal popülasyona göre miyopi prevalansının artmış olmasına dayanmaktadır (89). Myopik bireylerde yüksek GİB'nin bu grupta glokom gelişimine önemli derecede katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Fakat bu ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğu hastane kaynaklıdır ve myopik hastaların emetrop hastalara göre daha sık göz kontrolünden geçmeleri nedeniyle daha sık olasılıkla erken glokom saptanması da mümkündür.
5. **Yaş** : GİB değeri 20-40 yaş arasında çan eğrisi şeklinde olup yaş ilerledikçe bu eğim yüksek GİB değerine doğru kayar. Bu genellikle

yaş ve GİB arasında pozitif bağımsız bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu değişim yaş ile aközün dışa akım kolaylığında azalma olması ile açıklanabilir. Yine Barbados çalışma grubunda 40-49 yaş grubuna göre 70 yaş grubunda GİB artışı 2,5 kat daha fazla olarak saptanmıştır (79). 80 yaşın üzerindeki olgularda 50 yaşın altındaki olgulara göre glokom 17 kat daha fazla gözlenmiştir (118).

6. **Postural Değişimler** : Oturma veya yatma pozisyonuna göre GİB 0,3-0,6 mmHg arasında değişir.
7. **Sigara, Alkol İçiciliği** : Her ne kadar çok çalışılmış olsa da sigara içmek genellikle glokom için risk faktörü olarak gösterilmemiştir. Beaver Dam çalışmasında, PAAG ile sigara içiciliği arasında bir ilişki gösterilememiştir (56). Sigara geçici GİB artışına neden olabilir. Alkol kullanımı antidiüretik salınımına bağlı olarak GİB'da azalmaya yol açar.
8. **Egzersiz** : Aktivitenin tipine bağlı olarak egzersiz GİB artışa veya azalmaya neden olmaktadır. Koşma gibi uzun süreli egzersizler sonucunda serum osmolaritesinin artması ve metabolik asidoza bağlı GİB'nda azalmaya neden olurken, halter gibi valsalva manevrasına bağlı olarak gelişen episkleral venöz basınç artışı GİB artışına neden olur.
9. **Sistemik Hipertansiyon** : Barbados çalışma grubunda yüksek GİB ile hipertansiyon arasında nonlineer pozitif bir ilişki saptanmıştır (42). Fakat kan basıncı ile glokom arasında benzer bir ilişki bulmak zordur. Baltimor Göz Çalışması araştırmacıları glokomlu veya glokomsuz bireylerin kan basınçlarını basitce kesin cevabı sağlama konusunda kuşkulara neden olabileceğini düşündüler ve bu nedenle kendi deneklerinde vasküler perfüzyon basıncını ölçtüler. Perfüzyon basıncı kan basıncından GİB'nın çıkartılması ile elde edilir. PAAG prevalansı ile düşük diyastolik perfüzyon basıncı arasında ilişki gösterilmiştir. PAAG için, 30 mmHg altındaki diyastolik perfüzyon basınçlı deneklerde, 50 mmHg veya daha yüksek basınçlılara göre yaş düzeltilmiş riskin 6 kat yüksek olduğunu göstermiştir (27).

10.Endokrin Faktörler : Daha önceki çalışmalarda IOP ile DM, HbA1c, açlık glukozu, insulin direnci, ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. DM ile Açık Açılı Glokomlar (AAG) arasındaki ilişki hala tam açık değildir. Hastane kaynaklı çalışmalar diyabeti olan glokom hastalarının oranlarını değerinden çok göstermeye meyillidirler. Bunun sebebi olarak diyabetik hastaların sağlıklı insanlara göre göz muaynelerini daha sık yaptırması sorumlu tutulmaktadır. Daha önce popülasyon kaynaklı yapılan Baltimore (110), Rotterdam (21), Proyecto Vision and Eye Research (91), Visual Impairment Project'de (62) DM ile AAG arasında ilişki bulunmazken Beaver Dam Eye Study (55), Blue Mountains Eye Study (77), NHS (87) ise ilişki bulunmuştur. LALES çalışmasında Tip 2 DM'lularda (T2DM) AAG oranı T2DM olmayanlara göre prevalansı %40 oranında daha fazla bulunurken, T2DM süresiyle AAG olma riski arasında da ilişki tespit edilmiş (14). Diyabetik hastalardaki otonomik disfonksiyon, artmış kan şekeri nedeniyle artan osmotik gradiente bağlı olarak sıvının göz içi boşluğuna geçişi artmış IOB'dan sorumlu tutulan mekanizmalardır. İnsulin direnci olan hastalarda IOB daha yüksek bulunmuştur (82). HbA1c seviyesi yüksek olanlarda IOB daha yüksek bulunmuştur (53). Glokomlu hastalarda ürik asit ve açlık kan şekeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (26).

2.1.6 GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ

Glokom sinsi, kronik seyirli, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Çoğu zaman terminal döneme kadar hiç bir belirti vermez. Bazen olgular görme kaybıyla doktora başvurabilir. Bu yüzden glokomatöz hasarın erken teşhisi, glokomun tedavisinde çok önemlidir. Birçok objektif ve subjektif test erken teşhis amacıyla kullanılmaktadır. GİB ölçümü, optik sinir başının incelenmesi, görme alanı muaynesi pratikte en sık kullanılan yöntemlerdir.

1. GİB Ölçümü: GİB ölçümüne tonometri bu amaç için kullanılan cihazlara

tonometre denir. 3 tip tonometri yöntemi vardır. İndentasyon (çökertme) tonometri, Aplanasyon (düzleştirme) tonometri, Non kontakt (temassız) tonometri.

A. İndentasyon Tonometri: Prototipi Schiotz tonometresidir. Metalik olan bu cihazın ortasında korneada çökertme oluşturacak bir mil bulunur. Bu mil bir skala üzerinde hareket eden ibre bağımlıdır. Tonometre tabanı korneaya kendi ağırlığınca bırakıldığında ortasındaki mil korneaya çökertme basıncı uygular. GİB değerine göre de yukarı itilen mil ibreyi skalada oynatarak bir değer gösterir. GİB birimi mmHg olmasına karşın bu tonometrede okunan değer Schiotz ünitesidir. Schiotz ünitesi sabit bir oküler rigidite değeri (0.0215) kabul edilerek yapılan hesaplamalar ile hazırlanmış tablolar üzerinden mmHg değerine çevrilir . En büyük hata kaynağı rigidite değişiklikleridir. Ölçüm tabloları sabit bir oküler rigidite sabiti kullanılarak hazırlandığından yüksek oküler rigiditeli durumlarda (yüksek hipermetropi) GİB hatalı olarak yüksek, düşük rigiditeli durumlarda (yüksek miyopi, miyotik tedavisi, retina dekolmanı cerrahisi, göz içi gaz verilimi gibi) ise hatalı düşük tespit edilir (81). Çok fazla potansiyel hata kaynağı olduğundan Schiotz tonometre çoğunlukla aplanasyon tonometresiyle yer değiştirmiştir.

B. Aplanasyon Tonometri: Prototipi Goldmann tonometresidir. Anormal korneal kalınlık, fazla temas süresi ve düzgün olmayan alet ayarı gibi diğer faktörler Goldmann tonometresini kullanarak yapılan GİB ölçümlerinde hataya sebep olabilir. Genel olarak, ödemden dolayı kalınlaşmış kornealar yanlış düşük GİB değerleri ile birliktedir. Diğer durumlar, sekonder kalınlaşmış olanlar (örnek artmış kollajen fibrillerinden dolayı) yanlış yüksek GİB değerleri verebilir (24). Üç dört dioptrinin üzerindeki astigmatizma, yaklaşık olarak her 4D'ye 1mmHg GİB ölçüm hatası verir. En büyük dezavantajlarından birisi enfeksiyondur. Epidemik konjktivit, hepatit, AIDS gibi tehlikeli hastalıkların bulaşmasına neden olabilir. Aplanasyon ucunu akar su altında en az 10 dk süreyle yıkama yada daha etkin temizlik olarak sodyum hidroklorit içinde bırakma, UV ışığına tutma gibi temizlik yöntemleri

kullanılır. Kullan at tipi ölçüm başlıkları da mevcuttur (96).

C. Non-Kontakt Tonometri (NKT): Avantajı göze temas etmeksizin göz tansiyonunu ölçmesidir. Korneaya sistem tarafından bir hava yastığı püskürtülerek kornea deforme edilir (düzleştirilir). Göz içindeki basınç etkisi ile eski haline dönen kornea kurvatür değişiklikleri cihaz içi bilgisayar sistemleri tarafından hesaplanarak GİB mmHg olarak ölçülür. Ölçüm zamanı 3 milisaniyedir (102).

Bir tonometri ölçümünün doğruluğunun değerlendirilmesinde en keskin yöntem ön kameraya kanül yerleştirilerek yapılan manometrik ölçümlerle kıyaslamaktır. Düzenli korneası olan gözlerde Schiotz tonometrisi ölçümleri Goldmann aplanasyon tonometresinden daha düşük sonuç verir. NKT ise yüksek basınçlarda güvenilirliğin azalmasına, kötü fiksasyonda kullanılabirliğin güçleşmesine rağmen daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Kitle taramalarında kullanılabilmesi, paramedikal personelin de kullanabilmesi NKT diğer avantajlarıdır. Düzensiz kornealarda ise gerek Goldmann ve gerekse NKT'nin güvenilirliği düşüktür (81).

2. Gonyoskopi : Detaylı ön segment muaynesi ve GİB ölçümünden sonra, tüm glokom şüphelerine gonioskopi uygulanır. Gonioskopi, hekimler tarafından ön kamara açısını (ÖKA) görmek için kullanılan bir tekniktir. Glokomun tipinin belirlenmesinde hekime yardımcı olan hayati bilgi sunar. Ancak eksiksiz bir teşhis yapıldığında, uygun tedavi uygulanır. Açığı muayene etmeyi ihmal eden hekimler tarafından yapılan yanlış teşhisler, yanlış tedaviyle sonuçlanır.

Kornea periferisi saydam olmadığı ve ÖKA diz eklemi gibi eğri bir girinti içinde yer aldığı için direkt biyomikroskop muaynesi ile incelenmesi mümkün değildir. ÖKA'sı optik olarak korneayı ortadan kaldırarak iç yansınmayı önleyecek bir ara yüzey (kontakt lens) kullanılarak muayene edilebilir. Muayene direkt yada indirekt yöntemlerle yapılabilir (86).

Direkt gonioskopi Koeppe lensi kullanılmaktadır. Yetişkinler ve pediatrik versiyonları mevcuttur. Hasta yatar pozisyonda tutulur. Bazı

dezavantajları mevcuttur. Hastanın biomikroskopun bulunduğu ve hastanın uzanabileceği bir odaya götürülmesi rahatsızlık yaratır. Biomikroskop biraz hantal ve ağırdır ve bazen tavandan bir ipe bağlanması gerekebilir. Hasta sırt üstü yattığı için açı suni olarak derin görülebilir.

İndirket gonioskopi Goldmann, Zeiss ya da benzer bir lens kullanılarak biomikroskop eşliğinde yapılır. Bu lenslerde iç ayna sistemi vardır ve iç aynalar ışığı yansıtarak kritik açının aşılmasını ve ÖKA'sının görüntülenmesini sağlarlar. Bir avantajları da döndürülerek tüm açının incelenebilmesidir. Bazı lenslerde arada bir vizköz sıvı olması gerekirken, Zeiss ve Possner tipi lenslerde ise göz yaşı filmi ara tabaka olarak kullanılabilir ve yeterli bir ara yüzey temin eder. Bu tip lenslerin merkez çaplarının küçük olması, kornea üzerine baskı yapılarak açının apozisyonel olarak mı dar görüldüğünün yoksa açının yapışıklıklara veya periferik anterior sineşiye bağlı olarak mı kapalı görüldüğünün anlaşılmasını sağlar. Zeiss tipi ve Goldmann tipi lensler, Koeppe lensine göre kullanımı daha kolaydır.

3. Görme Alanı (Perimetri): Görme alanı muaynesi glokomatöz optik sinir hasarının teşhis edilmesinde, hastalığın evrelendirilmesinde ve hastalığının seyrinin takip edilmesinde en önemli klinik testlerden birisidir. Perimetri kelime anlamı olarak periferik alan muaynesi anlamına gelir ve görme fonksiyonun temel öğelerinden birisi olan kontrast duyarlılık ayırımı esasına dayanır. Kontrast duyarlılık daha koyu veya daha açık bir zemin üzerinde bir ışık veya şeklin algılanmasıdır. Günümüzde otomatik statik perimetreler bu temel prensibe dayanarak görme alanının içindeki retinal duyarlılık haritasını oluştururlar (126).

Normal bir gözde, ayırtedici ışık duyarlılığı görme alnındaki yerleşime göre değişir. Genellikle en fazla görme duyarlılığı foveayı yansıtan fiksasyon noktasındadır. Daha çevresel yerleşimlerde duyarlılık tedrici olarak azalır. Bu durum 3 boyutlu bir şekil olarak yansıtılırsa, görme alanı bir tepeye benzetilir. Bu tepenin en üst noktası foveaya uyar, küçük ve derin çöküntüsü bölgesi ise fotoreseptör tabaksının olmadığı optik diski gösterir. Normal görme alanı, temporalde nazale göre, alt kadranda yukarıya oranla daha geniştir.

Kinetik perimetri, görülmeyen alandan görülebilir alana hareket eden bir test nesnesinin ilk görüldüğü noktanın kaydedilmesi tekniğidir. Statik perimetri, eşik üstü ya da eşik gösterimler kullanılarak sabit test nesnelerinin gösterilmesidir (81).

Glokomatöz görme alanı kayıpları retina sinir lifi tabakasının anatomik yapısına uygunluk gösterir. Bu nedenle glokomatöz görme alanı kayıpları çoğunlukla lokalizedir, horizontal meridyeni aşamazlar, genellikle kör notanın nazalinden başlarlar ve çoğunlukla santral 30 derecelik alanda saptanırlar (126).

4. Optik Sinir: Gelişmiş yöntemlerin sınırlı olduğu ülkemizde glokom tanısını koymak ve tedaviye başlamak için optik sinir başının direkt oftalmoskopi, stereoskopik bir görünüm için binoküler indirekt oftalmoskopi ya da biyomikroskopi 78 ya da 90 D lens ile incelenmesi gerekir (97). Glokomdaki primer patoloji ganglion hücre kaybıdır. Bu kayıp devam ettikçe, nöral halkadaki nöral doku azalırken optik disk çukurluğu da genişler. Bu genişleme dikey meridyende lamina kribrosa deliklerinin daha büyük olması ve destek yapısının azlığı nedeni ile daha belirgindir. Optik disk çukurluğundaki nonkonsantrik vertikal olarak genişlemesi erken glokomatöz hasar için tipiktir. Normal gözlerde her iki göz arasında optik disk asimetrisi görülmez. Normal popülasyonun sadece %7 sinde c/d asimetrisi 0.2 den fazladır. C/d oranı 0.5 üzerinde ve iki göz arasındaki fark 0.2 den fazla olan olgular glokomatöz optik disk değişiklikleri yönünden incelenmelidir (126).

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsulin direnci, fizyolojik konsantrasyonlarda üretilen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması durumudur (110). İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizisi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsulin direncinde kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalmanın yanı sıra hepatik glukoz

retiminin insülinle baskılanmasında bozulma olur. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir (130). İnsülin direnci insanlarda birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır.

İnsülin Direnci Sıklığı:

- Normal OGTT' li sağlıklılarda %25
- Bozulmuş glukoz tolerans olanlarda %59
- Tip 2 diyabetiklerde %88
- Esansiyel hipertansiyonu olanlarda %50
- Obez bireylerde %80

İnsülin Direncine Yol Açan Faktörler:

- Gebelik, Puberte, Yaşlılık, Uzun süreli immobilizasyon gibi fizyolojik nedenler.
- Obezite, Tip 2 DM, Hiperglisemi, Ciddi Malnutrisyon gibi metabolik nedenler.
- Akromegali, Cushing Sendromu, Feokrositoma, Tirotoksikoz gibi endokrin nedenler.
- Yanık
- Tramva
- Kronik inflamasyon
- İnfeksiyonlar
- Cerrahi

- Sedanter yaşam
- İlaçlar (beta bloker, oral kontraseptif, steroid, diüretik)
- Sigara kullanımı
- Artmış vücut ağırlığı, santral obezite

2.2.1 İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması:

A. Prereseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

1. Dolaşan insülin antagonistleri: Büyüme hormonu, glukagon, katekolamin, kortizol gibi hormonal antagonistler, Anti insülin antikorları, insülin reseptör antikorları, serbest yağ asitleri gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.
2. Anormal beta hücre sekresyon anormallikleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anormaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü olamaz. Sonuçta endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak insülin direnci oluşur.
3. İskelet kası kan akımında ve lif tipinde değişiklikler (Daha çok sayıda GLUT-4 içeren tip 1 liflerin kaybı ve tip 2 liflerinde artış.) Prereseptör düzeydeki insülin direncinden sorumlu olan asıl mekanizmadır. İnsüline duyarlı hedef dokuların kan gereksimindeki bozukluklar insülin etkisi için önemlidir (60).

B. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

1. İnsülinin reseptörüne bağlanmasında anormallikler
2. Hücre yüzeyindeki insülin reseptörünün hafif veya orta derecede down regulasyonu
3. İnsülin reseptör sayısında azalmaya neden olan IR gen mutasyonları

C. Post Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci: Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkısı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anamoliler
3. Glukoz transportunda azalma
4. Glukoz fosforilasyonunda azalma
5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
6. Glikolizis / glikoz oksidasyonunda defektler
7. Pirüvat dehidrogenaz aktivitesinde azalma

2.2.2 İnsülin Direncinin Anatomik Yerleri:

Artık günümüzde insülin direncinin vücudun birçok dokusunda geliştiği kabul edilmekte ise de başlıca görüldüğü üç hedef doku iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir.

1. İskelet kasında insülin direnci

Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının %80'ninden iskelet kası tüm sorumludur. Yapılan bir çok çalışmada Tip 2 diyabette insülinle uyarılmış glikoz kullanımındaki defektin en yoğun görüldüğü dokunun iskelet kası olduğu gösterilmiştir (48). Özellikle beslenme sonrası insülin direncinin primer yeridir. Tip 2 diyabetiklerde ve obez bireylerde glukojen sentaz aktivitesi azalmıştır. Buna bağlı olarak glukozun, glukojen olarak kas dokusunda depolanması normallere kıyasla % 50 daha azdır. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımda defekt Tip 2 diyabetikler dışında nondiyabetiklerde de görülmektedir.

Obezlerde, özellikle visseral obezitede artmış yağ dokusu TNF- α ve lipolizin artması nedeniyle trigliserid dönüşümü olamamakta ve lipoprotein lipaz aktivitesinin de azalması nedeniyle serbest yağ asitleri portal vende çoğalmaktadır. Serbest yağ asitlerinin portal vende artması kas insülin direncinde çekirdek rol oynamaktadır. Aşırı miktarda serbest yağ asiti oksidasyonu kas hücresinde piruvat dehidrogenazı inhibe eder. Krebs döngüsü yavaşlar ve sitrat birikir. Aşırı sitrat birikimi fosfo-fruktokinazı baskılar. Glukoz-6-fosfat ve fruktoz-6-fosfat birikir. Glukoz kas içerisinde tüketilemez. Kas hücresi içerisindeki glukojen yolu da çalışmamaktadır.

Kas hücre içi serbest glukoz artar. Fazla miktardaki serbest glukoz insülinin kas içerisindeki etkisini baskılamaktadır. Serbest yağ asitlerinin de artması ile kas hücresinde glukozun kullanımı daha da azalmakta ve hiperglisemiye, glukoz ve beta hücresinde insülin salınmasının azalmasına ve tip 2 diyabetin gelişmesine sebep olmaktadır (58).

2. Yağ dokusunda insülin direnci

İnsülin normal bireylerde yağ dokusunda trigliseridlerin serbest yağ asitleri ve gliserole parçalanmasına sebep olan hormon sensitif lipaz aktivitesini baskılar. Yani normal bireylerde insülin yağ dokusunda lipolizi engellemekte ve lipogenezi artırmaktadır. Tip 2 diyabette ve obezitede ise insülinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. Azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitleri portal vende çoğalır ve karaciğer, kasta ve yağ dokusunda insülin direncine neden olur. İnsülin direncinin post-reseptör düzeyde olduğu gösterilmiştir (88).

3. Karaciğerde insülin direnci

Açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesi karaciğerdir. Kan glukozu açlıkta glikojenoliz veya glikoneogenezis yoluyla yükselir. Laktat, alanin, gliserol gibi artmış glikoneojenik prekürsörlerle beraber hiperglukagonemi hepatik glikoneogeneziste sorumlu tutulan mekanizmalardır. Hepatik glukoz üretimi çok bariz bir şekilde yükselmekte ve özellikle, hafif-orta derecedeki hiperglisemili hastalardaki açlık

hiperglisemisini tek başına açıklayamamaktadır. Ancak, ağır hiperglisemi vakalarda hepatik glikoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glikozun yükselmesine katkıda bulunacaktır, çünkü üretilen glikoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılmaktadır. Ayrıca Tip 2 diyabetik hastalarda hepatik glikoz çıkışının normal olması karaciğerin normal metabolik fonksiyon gösterdiği anlamına gelmez; çünkü hiperglisemi sağlıklı kişilerde hepatik glikoz üretimini baskılar (130). İnsulin direnci post-reseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir (88).

2.2.3 İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

A. İndirekt Metodlar:

a. **Açlık insülin düzeyleri:** Gecelik açlığı takiben ölçülen plazma insülin konsantrasyonları en pratik ve en ucuz, ancak güvenilirliği düşük bir yöntemdir. Dokulardaki insülin direnci ve beta hücre fonksiyonları hakkında kısıtlı bilgi verir. Değişik araştırmacılar açlık insülin değerinin üst sınırını referans metodlara göre farklı farklı belirlemişlerdir. Lindhal bu sınırı 7,2 mU/L olarak belirlemişken, Mc Auley 12,2, Laasko 18, Ascaso ise 16,7 mU/L olarak göstermişlerdir. Bu değişiklikler çalışma dizaynlarındaki farklılıklardan yada ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (40,75). Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi $\geq 13 \mu\text{U/ml}$ olanların %74'ünde, $\geq 18 \mu\text{U/ml}$ olanların tümünde insülin direnci saptanmıştır.

b. **İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin direnci:** Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen açlık insülin, c peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p < 0.01$).

- İnsülin (p/ml) / glisemi oranı (pm) oranı > 22
- Glisemi (mg/dl) / insülin ($\mu\text{U/ml}$) oranı < 6

- İnsülin (pm) / C-peptid (pm) oranı >0.1 bulunması periferik insülin direncini gösterir.

c. OGTT’de 1.saat insülin düzeyi: Normal bireylerde OGTT’de glukoz yüklemesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 80 µU/ml’nin altındadır. Bunun üstündeki değerler insülin direncini gösterir.

B. İnsülin Direncinin Direkt Ölçümü:

a. Bilimsel çalışmalarda insülin direnci (IR) belirlemede altın standart olan öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu kullanılır.

b. Pratikte ise bu yöntem ile korelasyonu çok iyi olan HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance) formülü kullanılmaktadır. İnsülin direnci ölçmenin basit ve pratik yöntemi olan bu yöntem büyük epidemiyolojik çalışmalarda uygulanmak üzere geliştirilmiştir.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık plazma insülini (U/ml)} \times \text{AKŞ (mmol/L)} / 22.5$$

c. Glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA): Hem glukoz intoleransı, insülin direnci hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Normal bireyler ve hafif diyabetiklerde CİGMA ile Hiperinsülinemik-Öglisemik Klemp Testi (HECT) arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır ($r:0,87$, $p<0,0001$). Ancak ağır, belirgin insülin direnci olan diyabetiklerde bu ilişki zayıflar (80). Total insülin direncini yansıtmaması ve yöntem zorluğu CİGMA’nın sınırlanmasına neden olur.

d. Minimal model (sık aralıklarla İVGTT): İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Daha az invaziv oluşu, yapılması için kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda yoğun olarak kullanılır.

e. Öglisemik hiperinsülinemik klemp ve hiperglisemik klemp metodları (HECT) : Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam

yaratarak bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanım hızını saptamaya dayanır. İnvazif olan özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektiğinden bu test rutinde pek kullanılmaz fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir.

HOMA modeline karşı diğer modeller

HOMA, minimal modele göre farklı β -hücre fonksiyonu veya insülin direnci tahmini gösterebilir. HOMA'nın bazal insülin ve β -hücre fonksiyonu ölçütü olduğu ve klemplerin tersine, uyarılmış durumlar hakkında bilgi vermeyi amaçlamadığı bilinmelidir.

HOMA ile yapılan β -hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığı tahminleri genellikle, normal dağılıma uymaktadır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir; normal bulunmazlarsa logaritmik olarak dönüştürülmeli ve uygun dağılım aralıklarıyla beraber, geometrik ortalama şeklinde ifade edilmelidirler.

HOMA denklemlerindeki değişkenlikler: QUICKI

Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi (QUICKI) (51) tüm karşılaştırmalı açılardan HOMA modelinin basit denklem formunun aynısıdır, ancak QUICKI'de insülin glukoz ürününün logaritmik dönüşümü kullanılır. Sınır değeri değişik popülasyon çalışmalarında 0,265-0,518 arasında bulunmuştur. Bu değer altı insülin direnci olarak kabul edilir (1).

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{API}) \times \log(\text{AKŞ})]$$

(API: Açlık plazma insülini (U/ml), AKŞ: Açlık kan şekeri (mmol/L))

Bu nedenle QUICKI yeni bir model değildir ve sadece log HOMA-IR olduğu bilinmelidir; bu durum, bu modelin HOMA ile niçin mükemmele yakın bağıntısı olduğunu da açıklayacaktır.

2.3 ADİPOZ DOKU VE ADİPOSİTOKİNLER

Adipoz doku görünümde sadece bir depo değil aynı zamanda pek çok sitokin ve hormon salgılama fonksiyonuna sahip bir organ olarak kabul edilmektedir. 1990 'lı yıllara kadar adipoz doku sadece fazla metabolik yakıtın depolandığı bir doku olarak kabul edilmekteyken şimdilerde lipidle dolu hücrelerin (adiposit) kollojen bir matriksle çevrelendiği bu bağ dokusunun, enerji balansında (enerji rezervinin homeostazı) kritik bir role sahip olması yanında, hormon sekresyonu ve immun regülasyonda da rol oynadığı bilinmektedir. Adipoz doku gross görünüm, hücre tipi spesifik gen ekspresyonu ve predominant adiposit tipine göre beyaz ve kahverengi adipoz doku olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (29).

1. Beyaz yağ dokusu (WAT):

Erişkin sağlıklı insanlarda vücut ağırlığının, erkeklerde %15-20 'sini kadınlarda ise %20-25'ini oluşturur. Subkutan WAT genellikle kadınlarda alt abdomende bulunur. Bunun dışında (subkutan) omentum, meme, mezenter retroperitoneal ve perirenal bölgelerde de bulunmaktadır. Ayrıca axilla, perikardiyum, kemik iliği, göz, el ve ayak tabanlarında bulunur ki bu lokalizasyonlarda temel görevi yastık oluşturmaktır. Seks hormonlarının etkisiyle yağ dağılımı kadınlarda gynoid, erkeklerde android paternde olur. WAT kompozisyonu %70-90 lipid, %5-30 su, %2-3 protein ve lipid muhteviyatının %90 nını trigliseritler oluşturur. WAT morfolojisi beslenme durumuyla yakından ilgilidir. Adiposit hipertrofi ve hiperplazisi WAT volümünde artışa neden olur ve obezite olarak adlandırılır. Uzun süre açlık beyaz adipositlerin çok az lipid ihtiva eden fibroblast benzeri hücreler haline dönüşmesine yol açar.

2. Kahverengi yağ dokusu (BAT):

BAT(Brown adipose tissue) olarak isimlendirilmiştir. Kahverengi yağ dokusunun anatomik olarak farklı yapısından dolayı ayrı bir endokrin organ olduğu 17.yüzyıldan itibaren ileri sürülmüştür. BAT'ın gerçek fonksiyonu 1961 yılında saptanmış ve temel fonksiyonunun termogenik olduğu, depolanmış metabolik enerjinin değişik çevresel uyarılara cevap olarak dışarıya verildiği ortaya konulmuştur. BAT yenidoğan memelilerde daha fazla miktarda bulunur ve ısı üretiminden sorumludur. İnsan fetusunda BAT dorsal servikal, axiller, suprailiak ve perineal bölgelerde lokalizedir. Daha ufak oranlarda ise anterior mediastinum, interscapular, intercostal ve retropubik bölgelerde bulunur.

Adipositler lipidlerin depolanması yanında pekçok sinyal molekülü salgılar, bunlara adipositokin veya adipokin adı verilir. Adipokinler üç grupta toplanır.

1. İnsulin direnciyle ilişkili hormonlar (visfatin, leptin, adiponektin, resistin)
2. Akut faz reaktanları (serum amiloid-A, ASP, PAI-1)
3. İnflamasyonda rol alanlar (IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, TGF-beta)

APELİN:

Apelin bir adipositokin olmakla beraber aynı zamanda bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptittir. Hem insan hem de fare adipositlerinden sekrete edilmektedirler. Apelin 1998 yılında 7-transmembran G-protein süper ailesinin bir üyesi olarak, 1993 yılında Human Genome Project'de tanımlanan APJ reseptörünün bir endojen ligandı olarak bulunmuştur. Apelin geni q25-26.1 bandında X kromozomu üzerinde 77 aminoasitlik bir preproprotein olarak kodlanmıştır. 41 N-terminal aminoasit rezidüleri sekretuvar sinyal sekansları tanımlanır ve 36 C-terminal rezidüleri APJ'yi bağlayan apelin-36 yı kapsamaktadır. Apelin ve APJ tüm vücutta eksprese

edilmekte ve santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine fonksiyonel etkiler göstermektedirler.

Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile kuvvetlice inhibe edilmekte ve tekrar beslenmeden sonra insüline benzer şekilde artmaktadır. Apelin ekspresyonunun insülinle direkt regulasyonu insan ve fare adipositlerinde gözlenmektedir. Bu durum phosphatidylinositol 3-kinase, protein kinase C ve MAPK'ın stimülasyonu ile açıkca ilişkilidir. Bu bilgiler göstermektedir ki insülin kullanımı adipositlerdeki apelin gen ekspresyonu üzerine direk kontrol sağlamaktadır. Obez hastalarda hem plazma apelin hem de insülin seviyeleri oldukça yüksektir ve apelinin insülinle regulasyonu apelinin kan konsantrasyonlarını etkileyebilir (63).

ACYLATION-STIMULATING PROTEİN (Açılasyonu Uyarın Protein- ASP):

WAT tarafından önemli bir miktarda salgılanan kompleman C3, Faktör B ve adipsinin etkileşimi sonucu türeyen bir proteindir. ASP immün modülatör olarak inaktif olarak görünmekle birlikte en iyi tanımlanmış biyoaktivitesi adipositlerde trigliserit depolanmasını uyarıcı etkisidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ASP yokluğunda WAT kitlesinde orta düzeyde azalma olduğu ve bunun azalmış TG depolanmasının bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. ASP eksikliği oluşturulan deney hayvanlarının insüline daha duyarlı hale geldiği ve ASP'in insülinle aditif etki göstererek adipositlerde hormon duyarlı lipazın aracılık ettiği lipolizi azalttığı ve takip eden çalışmalarda deneysel ASP eksikliği oluşturulan deney hayvanlarında yüksek kalorik beslenmeye rağmen anlamlı düzeyde kilo artışının olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak ASP uyarısıyla glukoz transportunda, yağ asitlerinin esterifikasyonunda artış ve adipoz hücrelerde trigliserit depolanması meydana gelir. ASP yetersizliği adiposit doku kitlesinde azalma ve insulin duyarlılığında artışa neden olur.

LEPTİN:

Gıda alımını ve metabolizmayı düzenleyen adiposit hormonudur. Leptinin keşfi 1990 'lı yılların ortalarına rastlar. Bu keşif adipoz dokunun gerçek bir endokrin organ olduğu görüşünü ortaya koymuştur. Leptin primer olarak matür adipositlerden sentezlemekte ve ortama salınmaktadır. Leptin ekspresyonu insülin, glukokortikoidler, TNF-alfa ve östrojenlerle artmakta buna karşın, beta-3 adrenerjik aktivite, androjenler, büyüme hormonu ve PPAR γ agonistleriyle ise azalmaktadır.

Her ne kadar başlangıçta leptin bir antiobezite hormonu olarak görülse de primer rolünün enerji metabolizması için primer bir sinyal olduğu gerçeği anlaşılmıştır. Gerek leptin gen ve gerekse leptin reseptör gen mutasyonlarının obez fenotipiyle sonuçlandığı deneysel olarak gösterilmiştir.

Leptin eksikliği ve direnci olan obez deney hayvanlarında ciddi düzeyde insulin direnci geliştiği gösterilmiş ve bu durum leptin uygulamasıyla hızla düzelmiştir. Leptinin insulin duyarlaştırıcı etkisi pek çok deneysel çalışmayla gösterilmiştir. Leptin'in bu etkiyi yağ asidi oksidasyonunu arttırıp, adipoz doku dışında ektopik yağ birikimini azaltarak yaptığı ileri sürülmektedir (29,46).

VİSFATİN:

Visfatin esas olarak visseral adipoz dokudan üretilen 52 kDa ağırlığında bir proteindir. Bununla beraber subkutanöz dokudan da eksprese edilir. Doku ekspresyonu ve plazma visfatin düzeyleri obeziteye paralel olarak artar. İnsülin benzeri etki göstererek plazma glukoz düzeylerini düşürür. Dolaşımdaki plazma visfatin düzeyi hiperglisemide ve tip 2 diyabetik hastalarda yüksek olarak gözlenmiştir (38). Bununla beraber visfatinin glukoz hemostazındaki patofizyolojik rolü hakkındaki bilgiler kısıtlıdır.

Yakınlarda visfatinin insülin benzeri etkilerini direkt insülin reseptörlerine bağlanarak yaptığı gösterilmiştir. Plazma visfatin düzeyleri

açlık veya beslenme durumundan anlamlı düzeyde etkilenmezken, plazma insülin düzeyleri etkilenme gösterir. Visfatinin temel biyolojik etkisi glukoz düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Deney hayvanlarında plazma visfatin düzeylerinde 39 pikomol'lük azalma plazma glukoz düzeylerinde 10-20 mg/dl'lik artışa yol açmaktadır. Bu veriler visfatinin plazma glukoz düzeylerini düşürmede fizyolojik bir role sahip olduğunu destekler niteliktedir. Fakat glukoz homeostazındaki bu katkısının, düşük konsantrasyonlarda bulunmasından dolayı az olduğu ileri sürülmektedir. Visfatinin insulin benzeri fonksiyonlarının keşfi glukoz ve lipid homeostazı, adiposit proliferasyonu ve farklılaşması, insülin ile ilişkili diğer biyoloji alanlarında yeni ufukların doğmasına yol açmıştır. Visseral yağ birikimiyle orantılı olarak plazma visfatin düzeylerinde artış saptanması visfatin ile metabolik sendrom arasındaki potansiyel ilişkiyi göstermesi yönünden önemlidir.

Visfatin adiposit farklılaşmasını, visseral, mezenterik ve subkutan yağ depolarında trigliserit akümüülasyonunu, glukozdan trigliserit sentezini hızlandırır ve böylelikle adipogenezisi uyarıcı etki gösterir. Sonuç olarak visfatinin glukoz ve lipid homeostazı üzerinde insülin benzeri etkileri vardır (29).

ADİPONEKTİN:

Adiponektin; adipose most abundant gene transcript-1 (apM1) geninin ürünü, adipositokin ailesinin en yeni ve önemli bir üyesidir. Kollajen benzeri olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenir (70). Adiponektinin insanlarda ve hayvanlarda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde insülin sensitif dokularda önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir (13). Obezitenin genetik yatkınlıkla ve diyetle oluşan deneysel modellerinde ayrıca insanlarda yüksek kalorili diyet ile gelişen obezite formlarında adiponektinin plazmada azalmış seviyeleri gösterilmiştir. Obezitede ve lipoatrofik fare modellerinde; düşük adiponektin seviyesi insülin direnci gelişimini güçlü bir şekilde işaret eder (127). İnsanlarda, plazma adiponektin seviyesi insülin direnci durumlarında anlamlı

miktarda daha düşüktür (120) ve insülin duyarlandırıcı olan thiazolidinedion (TDZ) tedavisi ile plazma seviyesinin arttığı gösterilmiştir (72).

Adiponektin cDNA'sının ilk tanımı, 1995 yılında Schere ve arkadaşları tarafından deneysel 3T3-L1 adipositlerde yapılmış ve 30 kilodaltonluk adiposit kompleman ilişkili protein (Acrp30) ismini vermişlerdir. Adiponektin, bir amino-terminal sinyal sekansı, bir değişken bölge, bir kollejanöz bölge ve bir karboksi-terminal globüler bölge olmak üzere 4 bölgesi olan, 244 aminoasit içeren bir glikoproteindir.

Adiponektinin plazma konsantrasyonu 5-30 g/ml aralığındadır. Serum proteinlerinin %0,01 ile 0,05'ini oluşturur (95). Plazma adiponektin seviyesini ölçmek için güncel geçerli metodlar; multimetrik formu ölçen radyoimmünoassay (RAI) ve denature monomer formu ölçen enzim bağımlı immunoabsorbant assay (ELİSA) yöntemidir ve her iki yöntemle de sirkulasyondaki seviyeleri benzer şekilde ölçülmüştür (8).

Adiponektinin; insülin, glukoz ve serbest yağ asitleri üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Başlıca etkileri insülün sensivitesini artırır, lipid düzeylerini düzeltir, anti-inflamatuvar, antiapopitotik etkidir. Bununla birlikte gösterdiği etkilerin mekanizması halen net olarak bilinmemekte ve tartışılmaktadır.

Adiponektinin düşük dozu karaciğerde yağ asidi transportunda görev alan, karaciğere yağ asidi oksidasyonu ve hepatik trigliserid ihtivasında azalmaya yol açan CD 36 gibi proteinlerin artmasına yol açmaktadır. Adiponektin gen defekti olan farelerde yağ asidi transpoter proteinlerinin ve sonucunda serbest yağ asidi klirensinin azaldığı bildirilmiştir (127).

Deneysel adiponektin uygulanması, iskelet kasında insülin reseptörleri ile uyarılan tirozin fosforilasyonunu arttırdığı gösterilmiştir, bu durum tüm vücutta artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır (7). Adiponektin; hepatositte phosphatidylinositol-3k-kinase (PIK) ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) fosforilasyonunu artırmak koşulu ile insulin etkilerini artırırken, kas

hücrelerinde PIK ve IRS-1 fosforilasyonu soncunda GLUT-4 düzeyini arttırmakta, sonuçta periferel dokuda insülin etkilerini artırmaktadır (18).

Adiponektin ve sistemik insülin duyarlılığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu in vivo ve in vitro deneysel ve klinik çalışmalarda ortaya konulmuştur. İnsülin adiponektin düzeylerini azaltırken, adiponektin insülin düzeylerini etkilemeden postreseptör kaskad üzerinden etkilerini artırmakta ve insülin direncini geriletmektedir (59).

Yeni çalışmalar adiponektin reseptör agonistlerinin ileride diyabet tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

RESİSTİN:

WAT 'da BAT'a oranla daha fazla eksprese edilir. İnsülin resistansı üzerine etkisi daha tam olarak anlaşılamamıştır. Major kaynağı adipositlerden ziyade immün hücrelerdir ve insanda denek hayvanlarında yapılan çalışmalarda resistin mRNA paterninin beslenme durumuyla regüle edildiği, açlıkla azalıp, beslenmeyle arttığı, genetik ve diyetle ilgili obez farelerde düzeyinin yüksek bulunduğ; resistin infüzyonunun hepatik glukoz ürünlerini fazlalaştırdığı ve anti-resistin Ig G'nin insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (46).

PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ (PAI-1)

Temel olarak karaciğerde üretilmekle birlikte adipoz doku tarafından önemli miktarda sentezlenir. PAI-1 geni obezite ve Tip 2 diabetes mellitusta rol oynar.

Obeziteye bağlı kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda fibrinolitik sistemdeki bozukluklar önemli rol oynar. PAI-1 bilindiği üzere fibrinolizin primer fizyolojik inhibitörü olarak görev alır. Obez olgularda PAI-1 kontrasyonlarında artış saptanmıştır. Bu artıştan WAT'daki (visseral yağ

dokusunda lokalize olan kısmı) stromal hücreler ve preadipositler tarafından salgılanan PAI-1 sorumludur. PAI-1 fibrinolizin regülasyonu yanında, hücre göçü ve anjiogenezistende sorumludur. Ayrıca PAI-1, WAT 'da preadiposit migrasyon oluşumunu etkileyerek WAT'ın hacim olarak artışı yani adipoz kitle artışında potansiyel etkiye sahiptir. Deneysel çalışmalarda yüksek yağ diyeti uygulanan deney hayvanlarında WAT 'daki artmış PAI-1 mRNA ekspresyonunun WAT hipertrofisine yol açtığı gösterilmiştir IL-6 ve PAI -1 plazma düzeylerinde artış ile visseral obezite ve kardiyovasküler risk arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur ve sonuç olarak bu durum obeziteyle ilişkili tromboembolik komplikasyonlarda PAI-1'in rol alabileceğini göstermektedir.

PAI-1 koagülasyon, damar duvarı formasyonu, hücre göçü, hücre birleşmesi/ayrılması, yara iyileşmesi, anjiogenez, gram(-) sepsis, gebeliğin 2.-3. trimesteri, obezite ve diğer insülin direnci durumlarında artar.

İNERLÖKİN-6 (IL-6)

Yağ hücresinden salgılanan ve insüline hassasiyeti etkileyen sitokinlerdendir. IL-6, birçok immün hücre (fibroblast, endotel hücre, lökositler, miyosit ve endokrin hücreler) tarafından üretildiği gibi yağ hücresinden de diğer hücrelere göre daha fazla miktarda üretilir. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Visseral yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimi 3 kat daha fazladır (32). Visseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagülan madde sentezini artırır ve hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6 etkisini IL-6 reseptörü aracılığı ile yapar. IL-6 reseptörü klas-I sitokin reseptör sınıfındandır. IL-6, yağ dokusunun lipoprotein lipaz aktivitesini, enerji depolanmasını azlatır, akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogenezde kortikotropin salııcı hormon (CRH) sekresyonunu artırır (105). IL-6 kortizol salınımını CRH ve ACTH salınımını uyarak artırır.

Kortizol ise feedback inhibitör gibi IL-6 üretimini baskılar. Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar.

ANJİOTENSİNOJEN (AGE)

Temel olarak karaciğerde üretilmekle birlikte adipoz doku da önemli bir üretim kaynağı olarak kabul edilmektedir. Adipoz dokuda RAS sisteminin fizyolojik rolü tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda adiposit farklılaşması esnasında anjiotensinojen mRNA ekspresyonunda belirgin artış yanında Anjiotensin II'nin, prostosiklin sentezi adiposit farklılaşması ve lipogenezi uyardığı ve de adiposit köken alan anjiotensinojenin adiposit farklılaşması ve büyümesinde rol aldığı gösterilmiştir. Bilindiği üzere hipertansiyon obezitenin sık görülen bir komplikasyonu, kardiyovasküler hastalık gelişimi için major risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar kan basıncı ile dolaşımdaki anjiotensinojen düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Bunun yanında deneysel olarak AGE eksikliği oluşturulan hayvanların diete bağlı obeziteden kısmen korunduğu rapor edilmiştir.

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA (TNF- α)

İlk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan, immün fonksiyonları modüle eden TNF- α , yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir (32). TNF- α hedef dokularda insüline cevabını etkiler (35). Septik şok, romatoid artrit, paraziter hastalıklarda, obezlerde plazma TNF- α miktarı artar. Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı deri altı yağ dokusudur. Obezlerde kilo kaybı ile miktarı azalır. TNF- α 'nın yağ hücre kültürlerinde insülinin etkisini bloke ettiği görülür (32). TNF- α 'nın iki reseptörü vardır. p60 insülin reseptör sinyali ve glukoz transportu ile ilgilidir ve p80 insülin direnci patogenezinde ve yağ hücre membranında da bulunan reseptörlerdir. p60 aktivasyonu preadipositlerin farklılaşmasını inhibe ederken, p80 eksite eder. TNF- α yağ

hücre sayısı ve volümünü düzenler, lipolizi stimüle eder, leptin üretimini artırır, tümör hücresinde TNF- α apoptotik etkilil olup ve insülin resptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülün reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır (35). Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür ve iskelet kasında insülin etkisini azalttığı bilinmektedir (105).

	Doku Dağılımı	İnsülin Rezistansı	Obezite	Plazma Glukozu
TNF-α	Yağ, makrofaj, lenfosit	↑	↑	↓
LEPTİN	Yağ, mide, plasenta	↓	↑	↓
Adiponektin	Yağ	↓	↓	↓
IL-6	Endotel, miyozit, endokrin hc, yağ hc, immün hc, fibroblast	↑	↑	↑
Visfatin	Yağ	↑	↑	↑

Tablo 2.1 Adipokinlerin insülin rezistansı ve obezite ile ilişkileri

Sonuç olarak; Adipokinler, obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve insülin rezistansı ile karakterize pek çok patolojik durumla ilişkilidir. Adipoz dokudan salgılanan adipokinler insülin sekresyonu ve aktivasyonu, enerji homeostazı, glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi, kan basıncı kontrolü, angiogenezis ve koagülasyon faktörlerini de içeren kardiyovasküler değişikliklerde önemli rol oynamaktadır. Adipokinler hakkında elde edilen bilgiler arttıkça metabolik sendrom gelişimini engelleyebilecek tedaviler geliştirilebilir (29,46).

2.4. Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)

IL-6, TNF-alfa gibi sitokinlerin etkisiyle daha çok karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenen CRP ilk kez 1930 yılında akut hastalığı olan bireylerin serumlarında Streptococcus Pneumonia'nın hücre duvarındaki polisakkaridine bağlanabilen bir madde olarak gösterilmiş ve bunun protein olduğu tespit edilip C-reaktif protein olarak adlandırılmıştır.

Glokomla oluşumuyla ilişkili teorilerden biride ateroskleroz ve otonomik damar disfonksiyonuna bağlı oluşan azalmış optik disk perfüzyonudur.

Ateroskleroz küçük göz damarlarında içeren her captaki damarları etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. Aterosklerozda plak gelişimi ve intimanın kalınlaşmasına bağlı olarak damar lümeni daralır buda perfüzyonun azalmasına, iskemiye neden olur (20,40).

Aterosklerozun enflamatuvar bir süreç olduğu ve bir enlamasyon belirteci olan CRP'nin aterosklerozda artış gösterdiği bilinmektedir . CRP artışı obezite, insulin direnci, dislipidemi gibi metabolik sendromun bileşkeleri ile de ilişkilidir (19,30). CRP nonspesifik bir akut faz reaktanı olup enflamasyonun en selektif belirtecidir. Ateroskleroz ile ilişkili CRP konsantrasyonları rutin CRP ölçümleri ile belirlenen düzeylerinin çok daha altında olduğundan hs-CRP olarak isimlendirilen daha hassas ölçüm metodları geliştirilmiştir (73). İnflamatuvar faktörlerin PAAG gelişimine neden olmasıyla ilgili küçük vaka kontrol çalışmaları dışında yeterince bilgi yoktur (64).

III- GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmasına Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Haydarpaşa Eğitim Hastanesi (HEH) Göz polikliniğinde glokom tanısı ile takip edilip Aralık 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran çalışma dışlama kriterlerini taşımayan hastalar (Hasta Grubu) alınmıştır. Bu hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu GATA HEH İç hastalıkları polikliniğine başvuran bilinen glokom hikayesi bulunmayan hasta grubuna benzer yaş ve cins özelliklerine sahip hastalar (Kontrol grubu) arasından oluşturulmuştur. Hasta grubuna yaşları 18-80 arasında olan 28 glokomlu hasta kontrol grubuna ise 26 glokom hikayesi bulunmayan gönüllü hasta dahil edilmiştir.

Çalışma Dışlama Kriterleri:

- 1-) Vücut kitle endeksi $> 40 \text{ kg/m}^2$
- 2-) Evre 2 hipertansiyonu olan hastalar ($\geq 160/100 \text{ mmHg}$)(JNC 'ye göre)
- 3-) Nefropatili hastalar (Serum kreatinin $> 1.4 \text{ mg/dl}$)
- 4-)Herhangi bir kronik inflamatuvar-otoimmün hastalığı mevcut hastalar
(kronik osteomyelit, kronik hepatit, Sistemik Lupus Eritematozus)
- 5-) Tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı bulunanlar
- 6-) Kongnitif fonksiyonları bozuk olan hastalar
- 7-) Çalışmayı kabul etmeyen hastalar
- 8-) GİB değerlerini etkileyebilecek glokom dışı göz hastalığı bulunan hastalar
- 9-) Diyabet tanısı olan hastalar

Çalışma için GATA Ankara Tıbbi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan hastalar öncelikle anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirildi.

Anamnez: Yaş, kilo, boy, sigara içme durumu, aile hikayesi, diyabet, hipertansiyon, kronik hastalık hikayesi, bilinen göz hastalığı, daha önceden

göz ile ilgili operasyon geçirip geçirmediği, kullandığı ilaçlar sorgulandı ve kayıt altına alındı.

Fizik Muayene: Hastaların kan basınç değerleri sabah 8-10 saatleri arasında sfingomanometri ile ölçüldü. Periferik arter muayenesi yapıldı. Kardiyak oskültasyonda kalp sesleri, ek ses ve üfürüm varlığı araştırıldı. Hastaların bel/kalça oranları hesaplandı. Kronik enflamatuvar-otoimmün hastalıklar (kronik osteomyelit, kronik hepatit, Sistemik Lupus Eritematozus v.s.), kronik böbrek hastalığı gibi çalışma dışı bırakılma gerektirebilecek hastalıklar yönünden sistemli fizik muayene yapıldı.

3.1. KAN ALIMI VE LABORATUVAR İNCELEMESİ

Çalışmanın özel ve rutin testleri GATA HEH Biyokimya laboratuvarlarında yapılmıştır.

Hastalardan 12 saat açlık sonrası antekubital venden Tam kan, Açlık kan şekeri, Hemoglobin A1c, Açlık insülin, Açlık C-peptid, Sedimantasyon, Lipid profili [Total kolesterol (Tkol), LDLc, HDLc, Triglicerid (Trg), VLDLc], Apolipoprotein A1 (ApoA1), Apolipoprotein B (ApoB), hs-CRP, rutin tetkikler için kan alınmıştır.

Ayrıca 12 saat açlık sonrası antekubital venden Elisa incelemesi için alınan kan örnekleri 5000 G de 5 dk santrifüj edildikten sonra *eppendorf* tüplerinde -20 C de biriktirildi ve toplama işlemi sonunda çalışıldı.

I- GİB Ölçümü

Çalışmaya katılan hastaların tümünün göz muayneleri GATA HEH Göz polikliniği servisinde yapıldı. Hastaların GİB'ları NKT (Canon Full Auto Tonometer TX-F) ile ölçüldü. GİB değeri kornea merkezinden elde edilen 3 ölçümün ortalaması olarak alındı. Eğer iki göz arasında ortalama GİB değeri 3 mmHg'dan fazlaysa her iki gözün ölçümleri tekrar edildi. Diürenal etkiyi azaltmak için tüm ölçümler 13⁰⁰-14⁰⁰ arasında yapıldı. Kontrol grubunda artmış Kap/ Disk (C/ D) oranı, retinopati gibi anormal göz dibi bulguları, 21 mmHg'nın üzerinde GİB ve diğer anormallikleri olanlar Humprey otomotik

perimetrisi ve diğ er test prosedürleri ile g okom olasılığı açısından tekrar test edildi.



Şekil 3.1: Canon Full Auto Tonometer TX-F Non Kontakt Tonometer

II-Adiponektin Visfatin çalışılması

Çalışmanın tamamlanması ile toplanan örneklerden GATA HEH Biyokimya Laboratuvarında ELİSA yöntemiyle Serum visfatin, adiponektin düzeyleri çalışıldı.

Visfatin  l  m nde Phoenix Pharmaceuticals Lab'nın Katalog no: EK-003-80 Visfatin kiti kullanılmıştır. Kitin sensitivitesi (Minimum  l  lebilir Konsantrasyon= 1.72ng/ml), Duyarlılığı (Intra-assay variation: <%5, inter-assay variation: <%14), Aralığı (0.1-1000ng/ml), Lineer Aralığı (1.72-36.2).

Adiponektin (Acrp30)  l  m nde Assaypro Lab'nın Katalog no: EA2500-1 adiponektin kiti kullanılmıştır. Kitin sensitivitesi (Minimum  l  lebilir Konsantrasyon= 0.5ng/ml), Duyarlılığı (Intra-assay variation: <%4.1, inter- assay variation: <%7.2).

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan formüller

$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık plazma insülini (U/ml)} \times \text{AKŞ (mmol/L)} / 22.5 \quad (94)$ (API: Açlık plazma insülini (U/ml), APG: Açlık kan şekeri (mmol/L))
$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{API}) \times \log(\text{AKŞ})] \quad (69)$ (API: Açlık plazma insülini (U/ml), APG: Açlık kan şekeri (mmol/L))

3.2. ARAŞTIRMANIN OLANAKLARI

Çalışmaya alınan hastalar, GATA HEH Göz Servisinde glokom tanısıyla takip edilen hastalardır. Çalışma için kullanılan test parametreleri, GATA HEH Biyokimya Servisinin imkanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. GİB düzeyi GATA HEH Göz polikliniğinde NKT (Canon Full Auto Tonometer TX-F) kullanılarak ölçülmüştür. Visfatin, Adiponektin düzeyleri ise mevcut kit kullanılarak GATA HEH Biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemiyle saptanmıştır.

3.3. İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra sayısal verilerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarında non-parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubu verilerinin bağlantı analizi için *Pearson* korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV-BULGULAR

Tablo 4.1: Çalışma Grubu Olgularına Ait Veriler

Olgu no	Ad Soyad	Yaş	GİB (mmhg)	AKŞ (mg/dl)	HbA1c	İnsulin (µU/m)	C-Peptid (ng/ml)	HOMA2-IR	HOMA-IR
1	AA	76	16	107	5,4	8,5	4,3	1,2	2,24
2	HK	46	19	122	5,9	16,4	3,0	2,3	4,94
3	TT	60	21	90	5,1	7,7	2,3	1,0	1,71
4	TA	71	22	113	6,0	7,8	2,0	1,1	2,17
5	NK	74	18	103	4,8	10,5	3,5	1,4	2,67
6	NÜ	46	19	110	4,5	7,1	2,2	1,0	1,93
7	MA	59	18	109	5,1	4,3	1,5	0,6	1,16
8	RÖ	79	23	106	5,7	10,6	3,0	1,4	2,77
9	HT	44	20	95	5,1	10,4	2,4	1,4	2,44
10	AB	73	24	113	5,4	16,5	3,7	2,2	4,60
11	SY	58	16	106	6,3	18,0	4,0	2,4	4,71
12	NG	62	22	103	6,0	6,6	2,0	0,9	1,68
13	Fİ	50	21	123	6,5	14,8	3,0	2,0	4,49
14	BG	76	17	112	4,6	8,1	2,9	1,1	2,24
15	ZE	67	12	102	6,3	11,6	3,4	1,5	2,92
16	TA	70	21	106	6,1	3,4	1,0	0,5	0,89
17	Nİ	77	20	112	6,9	8,6	2,1	1,2	2,38
18	NA	76	20	105	6,9	4,9	2,9	0,7	1,27
19	NT	57	19	89	6,0	7,2	2,0	0,9	1,58
20	SÖ	79	18	84	5,4	5,7	1,4	0,7	1,18
21	NA	68	18	159	8,1	5,2	2,4	0,8	2,04
22	AT	67	21	99	6,2	4,7	2,2	0,6	1,15
23	YT	69	12	79	5,5	3,8	2,0	0,5	0,74
24	PE	54	20	98	5,4	7,6	2,7	1,0	1,84
25	BT	54	19	90	4,9	4,5	1,4	0,6	1,00
26	OB	56	24	90	5,2	5,6	2,1	0,7	1,24
27	MS	73	15	96	5,5	5,3	2,1	0,7	1,26
28	CD	67	17	105	5,7	7,7	2,6	1,0	1,99

Tablo 4.2: Kontrol Grubu Olgularına Ait Veriler

Olgu no	Ad Soyad	Yaş	GİB (mmhg)	AKŞ (mg/dl)	HbA1c	İnsulin (µU/m)	C-Peptid (ng/ml)	HOMA2-IR	HOMA-IR
1	MY	58	10	93	5,1	5,1	1,8	0,7	1,17
2	ZS	58	13	124	6,9	10,3	4,3	1,4	3,15
3	YB	62	13	88	5,7	4,7	1,6	0,6	1,02
4	GG	68	16	91	5,7	6,5	2,4	0,80	1,46
5	ÖÖ	66	15	86	5,9	5,2	1,5	0,7	1,10
6	MS	78	11	101	6,2	6,9	3,2	0,9	1,72
7	HK	47	14	91	5,0	9,2	2,8	1,2	2,07
8	AU	68	15	99	6,2	8,8	2,5	1,2	2,15
9	HK	48	12	84	5,0	6,9	2,1	0,9	1,43
10	NA	72	13	86	5,9	8,4	3,7	1,1	1,78
11	Gİ	68	11	104	5,4	5,1	1,6	0,7	1,31
12	CA	40	18	85	5,1	11,7	2,4	1,5	2,45
13	MS	50	9	109	6,6	4,6	2,6	0,6	1,24
14	GB	56	20	90	5,8	18,9	3,4	2,4	4,20
15	JD	51	10	87	5,5	5,2	1,8	0,7	1,12
16	AG	80	16	67	6,0	6,7	2,0	0,8	1,11
17	NŞ	66	14	79	5,3	6,6	3,3	0,8	1,29
18	CA	54	14	89	6,0	12,1	3,5	1,6	2,66
19	FT	59	15	87	6,0	16,0	4,4	2,0	3,43
20	SK	66	15	112	7,0	11,0	1,9	1,5	3,04
21	AÖ	54	17	106	7,6	29,0	3,9	3,8	7,58
22	MK	64	15	103	5,5	7,0	2,3	0,9	1,78
23	YÖ	65	13	93	6,0	7,1	2,6	0,9	1,63
24	RK	51	10	89	5,2	2,7	1,00	0,4	0,59
25	NG	50	10	91	5,9	4,9	1,7	0,6	1,10
26	SB	37	11	84	5,0	7,9	1,6	1,0	1,64

Tablo 4.3: Çalışma Grubu Olgularına Ait Veriler

Olgu no	Ad Soyad	Apo B	Apo A	hs-CRP (mg/dL)	ADPN (ng/ml)	VSFN (ng/ml)	Trigliserit (mg/dl)	LDL (mg/dl)	QUCKI
1	AA	152	107	0,5	23,3	8,2	103	160	1,20
2	HK	187	180	1,9	9,8	7,5	180	158	1,46
3	TT	156	117	7,1	19	3,7	61	167	1,27
4	TA	95	127	4,2	57,3	3,1	101	137	1,12
5	NK	119	113	3,3	40,	9,0	65	166	1,35
6	NÜ	122	97	0,5	16,7	9,4	142	96	1,08
7	MA	79	145	1,0	38,7	9,2	79	109	0,81
8	RÖ	143	133	1,5	26,6	3,4	148	123	1,33
9	HT	117	119	1,2	12,7	3	91	151	1,41
10	AB	77	137	1,2	15,2	3,2	164	105	1,53
11	SY	75	143	3,3	21,2	3,1	81	108	1,63
12	NG	110	120	3,7	21	2,9	99	142	1,08
13	Fİ	139	128	6,6	14,9	2,9	197	173	1,40
14	BG	48	104	0,3	35,7	6,6	71	75	1,14
15	ZE	59	119	14	30,3	9,5	63	70	1,41
16	TA	86	145	0,4	43,1	3,2	66	120	0,69
17	Nİ	195	120	2,0	21,7	3,7	389	215	1,18
18	NA	96	150	1,6	24,9	2,8	50	142	0,90
19	NT	96	147	4,8	46,8	3	212	173	1,24
20	SÖ	127	149	0,8	39,8	3,1	71	199	1,13
21	NA	138	112	1,0	23,2	2,9	285	177	0,76
22	AT	114	122	3,7	52	3,	89	159	0,91
23	YT	98	144	9,6	31,4	4,7	71	141	0,90
24	PE	108	190	7,3	25,1	8,5	101	129	1,20
25	BT	98	188	0,5	20,4	3	42	118	0,94
26	OB	148	233	1,0	21,4	3	77	197	1,07
27	MS	100	154	0,4	54	3,9	27	125	1,00
28	CD	114	218	2,6	21,3	3,6	64	134	1,16

Tablo 4.4: Kontrol Grubu Olgularına Ait Veriler

Olgu no	Ad Soyad	Apo B	Apo A	hs-CRP (mg/dL)	ADPN (ng/ml)	VSFN (ng/ml)	Trigliserit (mg/dl)	LDL (mg/dl)	QUCKI
1	MY	133	134	1,2	16,6	3,1	55	168,00	0,99
2	ZS	1270	136	6,9	16,1	3,0	83	138	1,21
3	YB	148	167	2,0	36,7	2,8	78	111	0,98
4	GG	114	130	3,7	31,1	2,8	58	173	1,16
5	ÖÖ	1490	108	2,7	28,4	2,8	173	165	1,05
6	MS	113	109	4,7	14,4	6,9	17	113	1,12
7	HK	103	100	2,0	11,1	8,0	81	116	1,37
8	AU	105	97	1,5	18,1	2,8	83	98	1,28
9	HK	130	138	1,4	7,7	3,1	84	164	1,25
10	NA	189	143	13,2	15,9	3,1	75	140	1,36
11	Gİ	119	156	1,3	20,5	7,1	77	114	0,93
12	CA	61	108	0,3	24,2	2,8	44	73	1,59
13	MS	93	101	2,0	15,2	2,8	101	109	0,85
14	GB	133	125	3,0	36,1	3,2	81	188	1,83
15	JD	161	136	2,2	9,2	2,8	97	170	1,05
16	AG	127	142	3,1	15,6	5,9	126	151	1,45
17	NŞ	105	165	4,9	39,0	3,5	78	137	1,28
18	CA	99	126	7,7	11,0	22,0	156	111	1,56
19	FT	130	131	0,3	11,8	3,8	160	149	1,76
20	SK	77	157	3,7	21,7	3,4	61	88	1,31
21	AÖ	121	120	0,3	27,0	3,6	90	167	1,90
22	MK	118	134	4,1	24,8	3,0	122	142	1,12
23	YÖ	95	144	2,0	37,9	2,9	82	98	1,19
24	RK	68	126	0,3	16,0	3,1	55	80	0,62
25	NG	91	165	1,3	32,5	2,8	45	118	0,98
26	SB	95	137	0,7	24,6	804	59	131	1,34

Tablo 4.5: Çalışma ve kontrol grubu olgularının Mann Whitney U test ile karşılaştırılması.

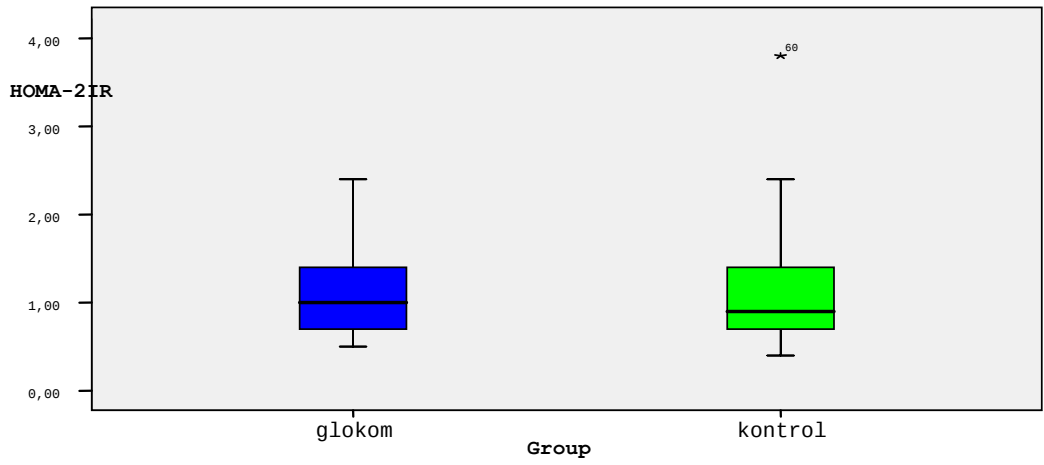
	Çalışma Grubu (n=28)	Kontrol Grubu (n=26)	P-değeri
Yaş (yıl)	64,6 ± 10,7	59,1± 10,7	AD (0,06)
GİB (mmHg)	19 ± 3,0	13,5 ± 2,8	***p<0,001
AKŞ (mg/dl)	104,5 ± 15,0	93 ± 11,7	***p<0,001
Sedim (mm/saat)	18,5 ± 15,1	14,5 ± 9,3	AD (0,31)
HbA1C (%)	5,7 ± 0,8	5,8 ± 0,7	AD (0,63)
İnsülin (µU/ml)	8,3 ± 4,0	8,8 ± 5,5	AD (0,97)
C-Peptid (ng/ml)	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,9	AD (0,93)
HOMA2-IR	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,7	AD (0,84)
QUICKI	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	AD (0,30)
hs-CRP (mg/L)	3,0 ± 3,3	2,9 ± 2,8	AD (0,79)
Adiponektin (ng/ml)	28,8 ± 13,0	21,7 ± 9,5	*p<0,05 (0,04)
Visfatin (ng/ml)	4,7 ± 2,5	35,2 ± 156,8	AD (0,13)
ApoB (mg/dl)	114,1 ± 34,7	115,5 ± 28,5	AD (0,78)
ApoA (mg/dl)	141,5 ± 33,5	132,1 ± 20,2	AD (0,52)
LDL (mg/dl)	141,7 ± 35,6	131,2 ± 31,5	AD (0,29)
Trigliserit (mg/dl)	113,9 ± 79,5	85,4 ± 36,8	AD (0,31)

*p<0,05= İstatistiksel olarak anlamlı, **p<0,01 , ***p<0,001 , AD= Anlamlı Değil

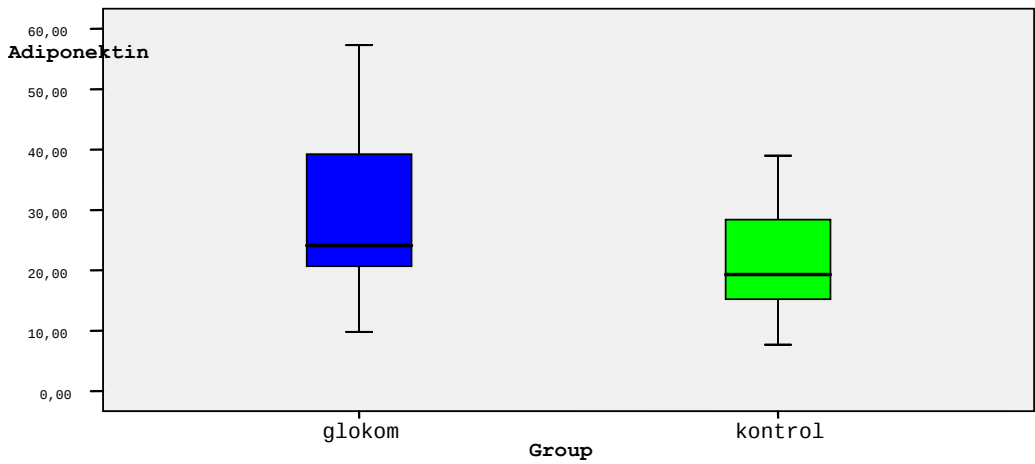
Gruplar Arası Karşılaştırmalı Sonuçlar:

Glokomlu hastalardan oluşan çalışma grubu olgularında, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu olgularına oranla; Yaş, Visfatin, HbA1C, HOMA2-IR, QUICKI, hs-CRP, ApoA, ApoB, Sedim, İnsulin, C-Peptid, LDL, Trigliserit yönünden (64,6±10,7 vs. 59,1±10,7, p=0,06, 4,7±2,5ng/ml vs. 35,2±156,8ng/ml, p=0,13, %5,7±0,8 vs. %5,8±0,7, p=0,63, 1,1±0,5 vs. 1,1±0,7, p=0,84, 1,1±0,2 vs. 1,2±0,3, p=0,30, 3,0±3,3mg/L vs. 2,9±2,8mg/L,

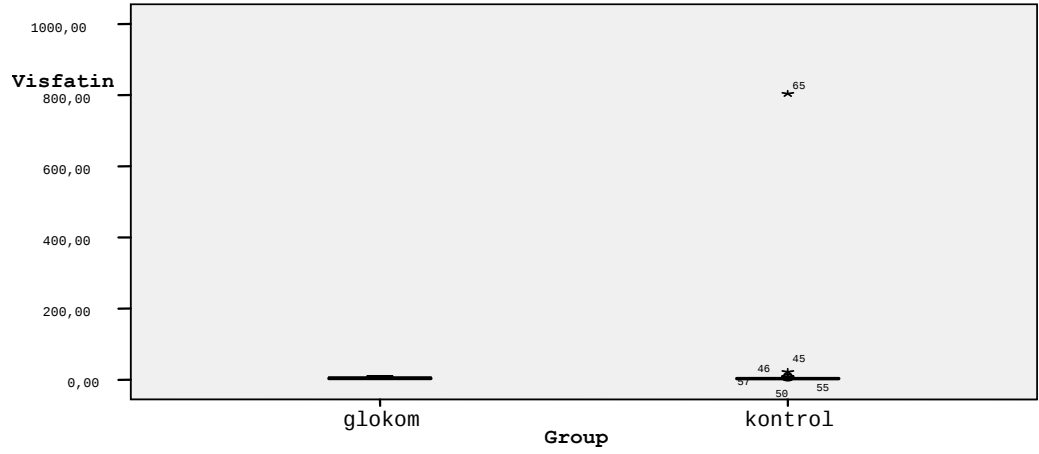
p=0,79, 141,5±33,5mg/dl vs. 132,1±20,2mg/dl, p=0,52, 114,1±34,7mg/dl vs. 115,5±28,5mg/dl, p=0,78, 18,5±15,1mm/saat vs. 14,5±9,3mm/saat p=0,31, 8,3±4,0µU/ml vs. 8,8±5,5µU/ml p=0,97, 2,5±0,8ng/ml vs. 2,5±0,9ng/ml p=0,93, 141,7±35,6mg/dl vs. 131,2±31,5mg/dl p=0,29, 113,9±79,5mg/dl vs. 85,4±36,8mg/dl p=0,31 sırasıyla) istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak Adiponektin, AKŞ, GİB değerleri yönünden (28,8±13,0ng/ml vs. 21,7±9,5ng/ml, *p<0,05, 104,5±15,0ng/ml vs. 93±11,7ng/ml ***p<0,001, 19±3,0mmHg vs. 13,5±2,8mm/hg ***p<0,001) istatistiki olarak anlamlı derecede fark saptandı.



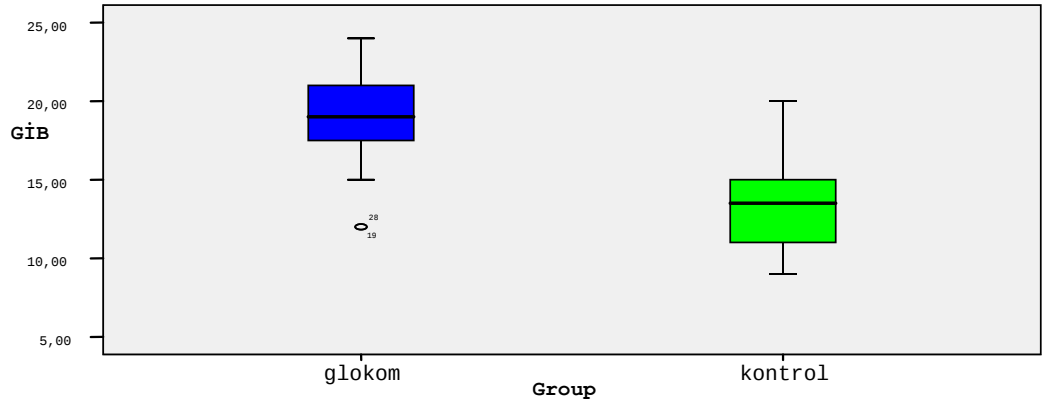
Şekil 4.1 : Çalışma ve kontrol grubu olgularında HOMA2-IR



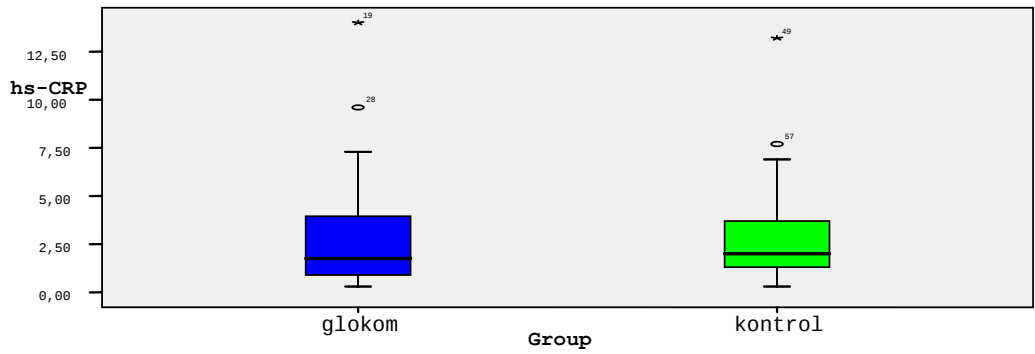
Şekil 4.2 : Çalışma ve kontrol grubu olgularında serum adiponektin düzeyleri



Şekil 4.3 : Çalışma ve kontrol grubu olgularında serum visfatin düzeyleri



Şekil 4.4 : Çalışma ve kontrol grubu olgularında GİB değerleri



Şekil 4.5 : Çalışma ve kontrol grubu olgularında hs-CRP değerleri

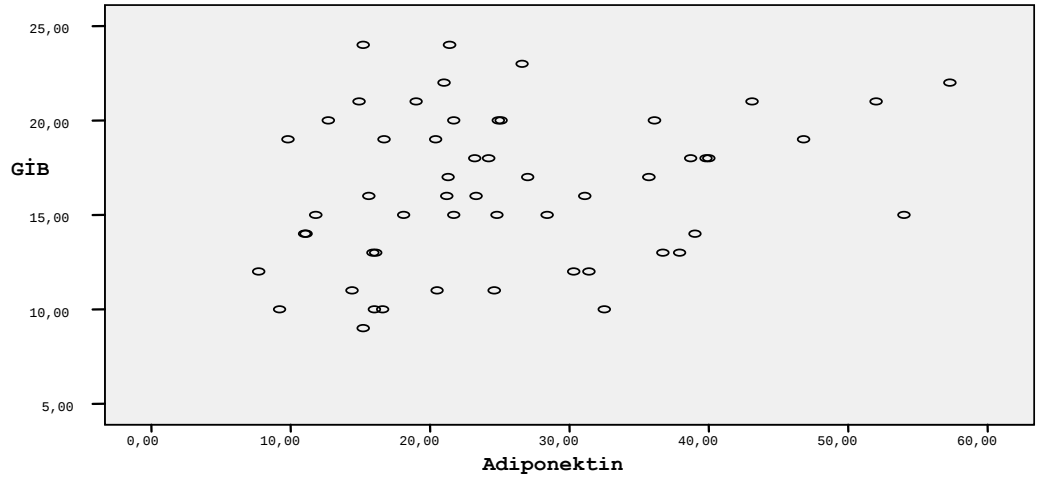
Çalışma ve kontrol grubunun HOMA2- IR, serum adiponektin, serum visfatin, serum hs-Crp ve GİB düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5' de gösterilmiştir.

Glokom ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grubun GİB değerleri, serum Visfatin, serum Adiponektin, serum hs-CRP, HOMA2-IR, HOMAIR ve metabolik kontrol parametreleri (ApoB, ApoA, LDL, Triglicerit, AKŞ) arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığını değerlendirmek için *Pearson* korelasyon analizi uygulandı.

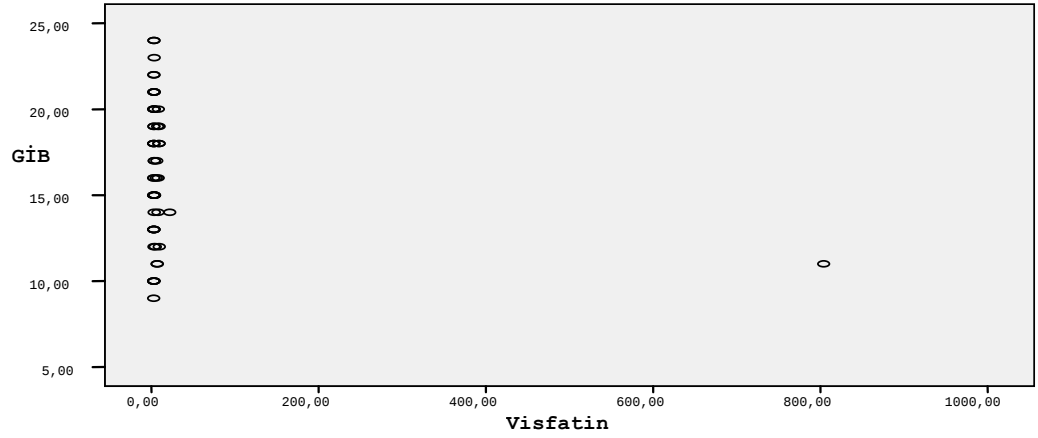
Tablo 4.6: Tüm grubun *Pearson Korelasyon Analizi İle Karşılaştırılması*

	AKŞ	HbA1-C	ApoB	HOMA2-IR	HOMA-IR	GİB	HsCRP	LDL	TRG	ADPN	VSN
AKŞ	1	,507** ,000	,035 ,800	,247 ,072	,389** ,004	,291* ,033	-,092 ,509	-,017 ,906	,417** ,002	-,031 ,826	-,142 ,307
HbA1-C	,507** ,000	1	,129 ,352	,308* ,023	,372** ,006	,017 ,903	,166 ,230	,174 ,208	,397** ,003	-,006 ,963	-,155 ,264
ApoB	,035 ,800	,129 ,352	1	,066 ,636	,070 ,615	,112 ,419	,075 ,588	,715** ,000	,451** ,001	-,286* ,036	-,090 ,517
HOMA2-IR	,247 ,072	,308* ,023	,066 ,636	1	,984** ,000	,247 ,071	,035 ,803	,061 ,661	,194 ,160	-,215 ,119	-,026 ,852
HOMA-IR	,389** ,004	,372** ,006	,070 ,615	,984** ,000	1	,277* ,043	,030 ,828	,060 ,664	,242 ,078	-,202 ,143	-,049 ,724
GİB	,291* ,033	,017 ,903	,112 ,419	,247 ,071	,277* ,043	1	-,127 ,362	,295* ,030	,314* ,021	,232 ,092	-,187 ,176
HsCRP	-,092 ,509	,166 ,230	,075 ,588	,035 ,803	,030 ,828	-,127 ,362	1	-,037 ,792	-,025 ,859	-,018 ,895	-,098 ,482
LDL	-,017 ,906	,174 ,208	,715** ,000	,061 ,661	,060 ,664	,295* ,030	-,037 ,792	1	,420** ,002	,028 ,839	-,030 ,827
TRG	,417** ,002	,397** ,003	,451** ,001	,194 ,160	,242 ,078	,314* ,021	-,025 ,859	,420** ,002	1	-,154 ,266	-,088 ,527
ADPN	-,031 ,826	-,006 ,963	-,286* ,036	-,215 ,119	-,202 ,143	,232 ,092	-,018 ,895	,028 ,839	-,154 ,266	1	-,014 ,922
VSN	-,142 ,307	-,155 ,264	-,090 ,517	-,026 ,852	-,049 ,724	-,187 ,176	-,098 ,482	-,030 ,827	-,088 ,527	-,014 ,922	1

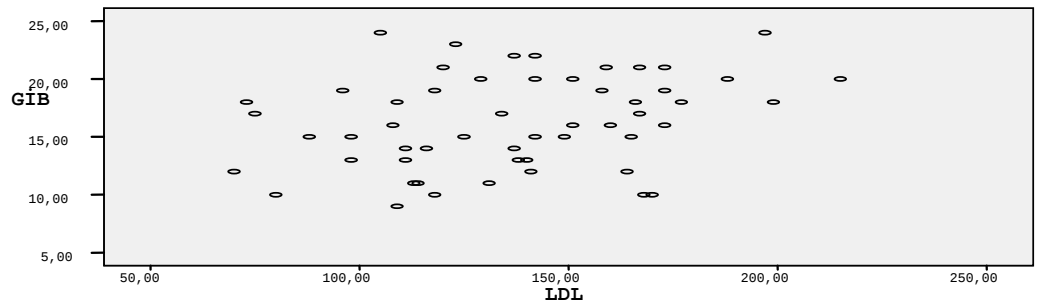
*p<0,05= İstatistiksel olarak anlamlı, **p<0,01 , ***p<0,001 , AD= Anlamlı Değil



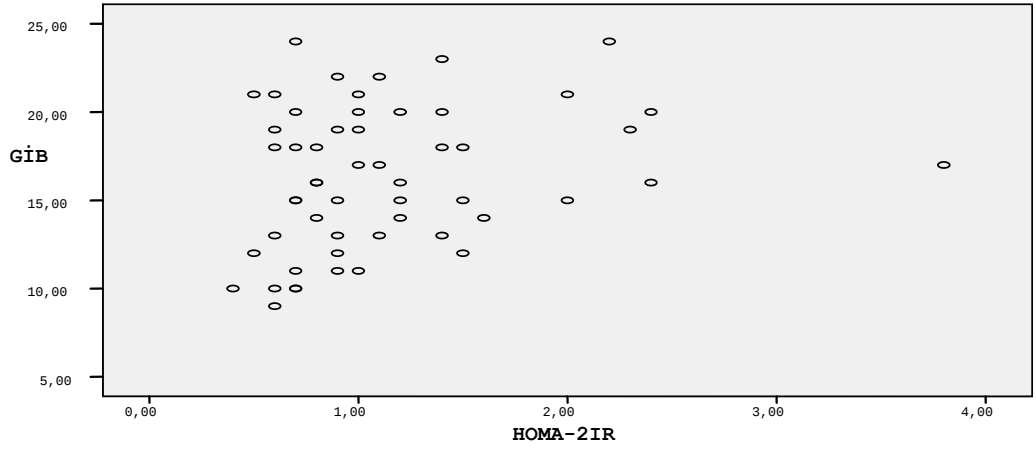
Şekil 4.6 : Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta serum Adiponektin düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.



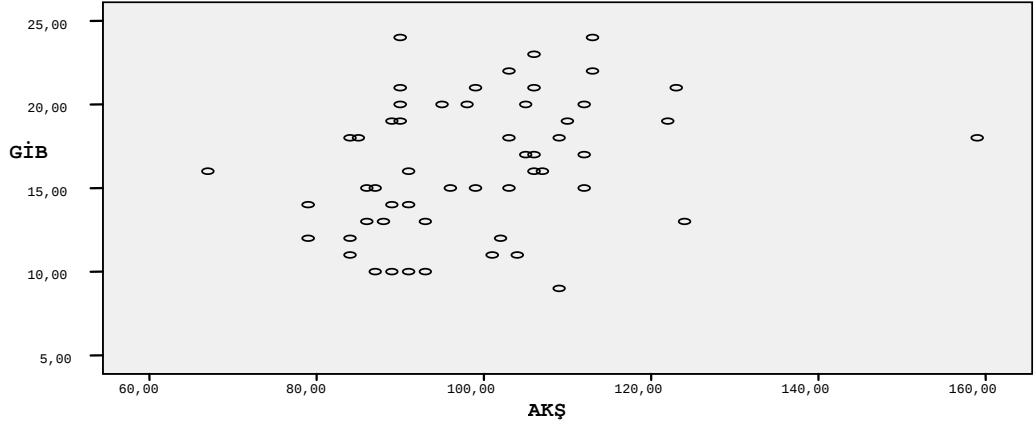
Şekil 4.7 : Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta serum Visfatin düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.



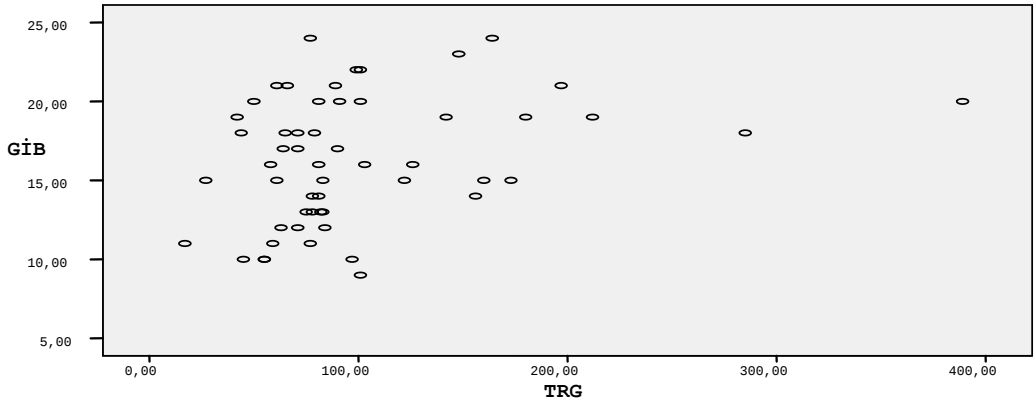
Şekil 4.8 : Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta serum LDL düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.



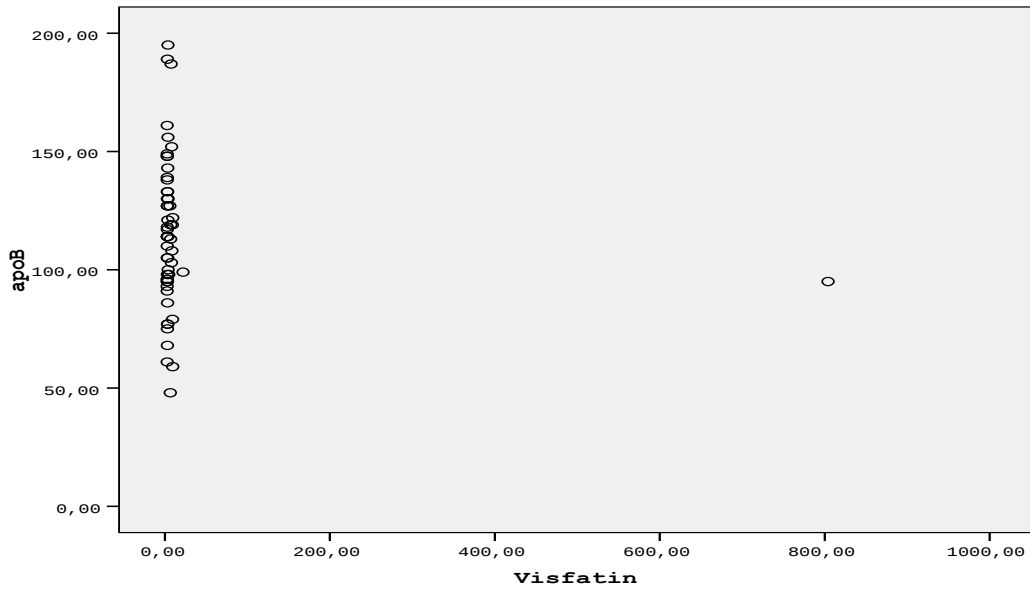
Şekil 4.9 : Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta HOMA2-IR düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 4.10 : Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta AKŞ düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 4.11 : Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta Trigliserit düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 4.12 : Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grupta ApoB düzeyleri ile Visfatin düzeyleri arasındaki korelasyon.

Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grubun GİB değerleri ile serum adiponektin, serum visfatin, serum LDL, HOMA-IR, serum AKŞ, serum trigliserit arasındaki ilişki Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11’de gösterilmiştir. Serum apoB ile serum visfatin arasındaki ilişki Şekil 4.12’de gösterilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunun dahil olduğu tüm grubun *Pearson* korelasyon analizi ile incelenmesi sonucunda GİB değerleri ile serum LDL, serum AKŞ, serum Trigliserit, HOMA-IR seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p=0,03$, $p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,04$). Ayrıca serum adiponektin ile serum apoB, HOMA-IR ile serum AKŞ serum hbA1c, HOMA2-IR ile hbA1c arasında seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p=0,03$, $p=0,004$, $p=0,006$). Ancak GİB değerleri ile serum visfatin, serum adiponektin, serum hs-CRP arasında istatistiki farklılık saptanmadı ($p=0,17$ AD , $p=0,09$ AD , $p=0,36$ AD).

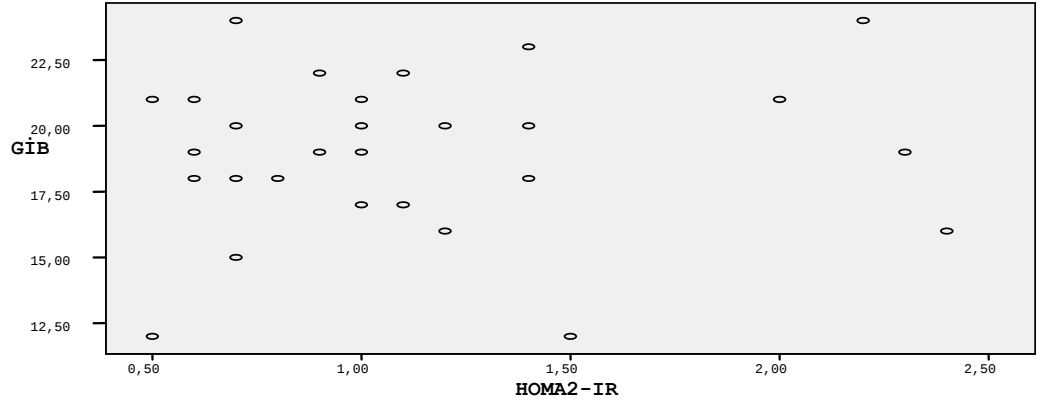
Sadece glokom olgularının dahil olduğu grubun GİB, serum Visfatin, serum Adiponektin, serum hs-CRP, HOMA2-IR ile metabolik kontrol

parametreleri (ApoB, ApoA, LDL, Triglicerit) arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığını değerlendirmek için *Pearson* korelasyon analizi uygulandı.

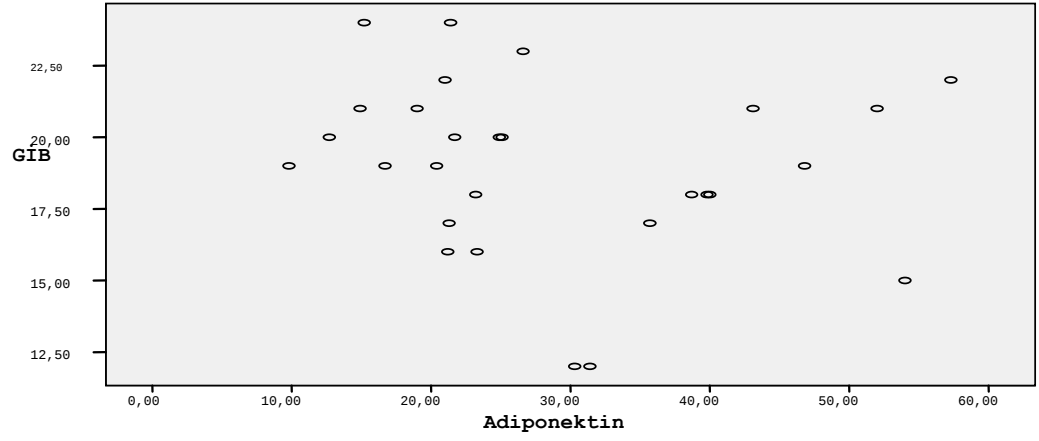
Tablo 4.7 :Glokomlu Olguların Pearson Korelasyon Analizi İle Karşılaştırılması

	AKŞ	HbA1-C	ApoB	HOMA2-IR	HOMA-IR	GİB	HsCRP	LDL	TRG	ADPN	VSN
AKŞ	1	,572**	,171	,336	,449*	,125	-,224	-,018	,560**	-,222	,059
		,001	,385	,080	,016	,526	,253	,926	,002	,257	,766
HbA1-C	,572**	1	,190	,078	,154	,003	,152	,316	,544**	-,005	-,406*
	,001		,333	,694	,434	,987	,440	,101	,003	,978	,032
ApoB	,171	,190	1	,115	,137	,299	-,171	,759**	,539**	-,393*	-,088
	,385	,333		,561	,486	,122	,385	,000	,003	,039	,657
HOMA2-IR	,336	,078	,115	1	,989**	,075	,121	-,134	,271	-,485**	,107
	,080	,694	,561		,000	,706	,540	,496	,163	,009	,632
HOMA-IR	,449*	,154	,137	,989**	1	,095	,096	-,117	,336	-,483*	,095
	,016	,434	,486	,000		,631	,626	,552	,081	,009	,632
GİB	,125	,003	,299	,075	,095	1	-,381*	,296	,228	-,160	-,428*
	,526	,987	,122	,706	,631		,046	,126	,242	,418	,023
HsCRP	-,224	,152	-,171	,121	,096	-,381	1	-,133	-,078	,022	,213
	,253	,440	,385	,540	,626	,046		,501	,693	,913	,277
LDL	-,018	,316	,759**	-,134	-,117	,296	-,133	1	,456*	-,049	-,390*
	,926	,101	,000	,496	,552	,126	,501		,015	,805	,040
TRG	,456*	,544**	,539**	,271	,336	,228	-,078	456*	1	-,266	-,127
	,015	,003	,003	,163	,081	,242	,693	,015		,171	,521
ADPN	-,222	-,005	-,393*	-,485*	-,483*	-,160	,022	-,049	-,266	1	-,039
	,257	,978	,039	,009	,009	,418	,913	,805	,171		,845
VSN	,059	-,406*	-,088	,107	,095	-,428*	,213	-,390*	-,127	-,039	1
	,766	,032	,657	,632	,632	,023	,277	,040	,521	,845	

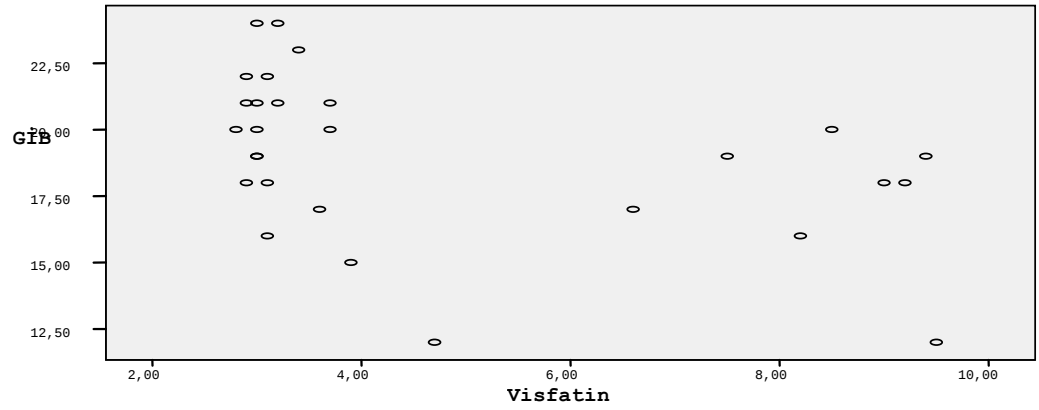
*p<0,05= İstatistiksel olarak anlamlı, **p<0,01 , ***p<0,001 , AD= Anlamlı Değil



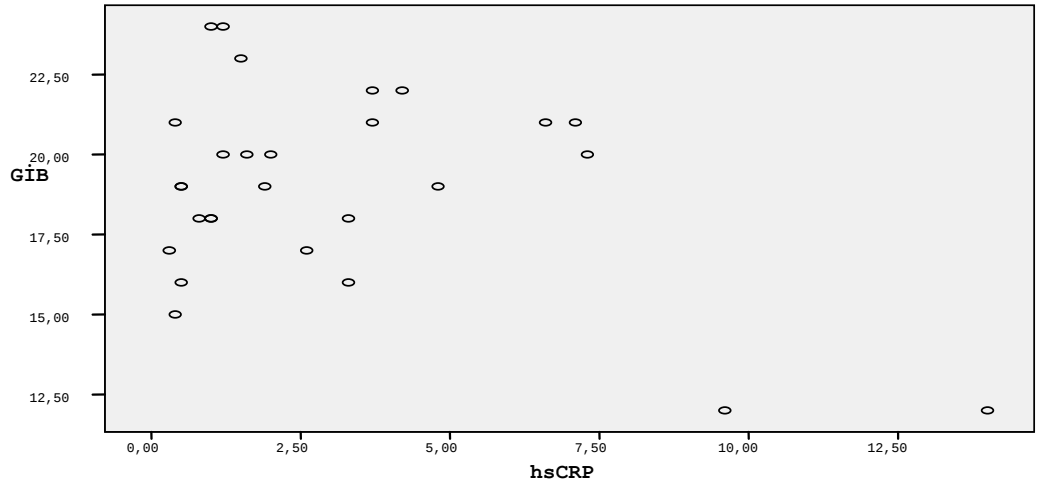
Şekil 4.13 : *Glokomlu olgularda HOMA2-IR ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.*



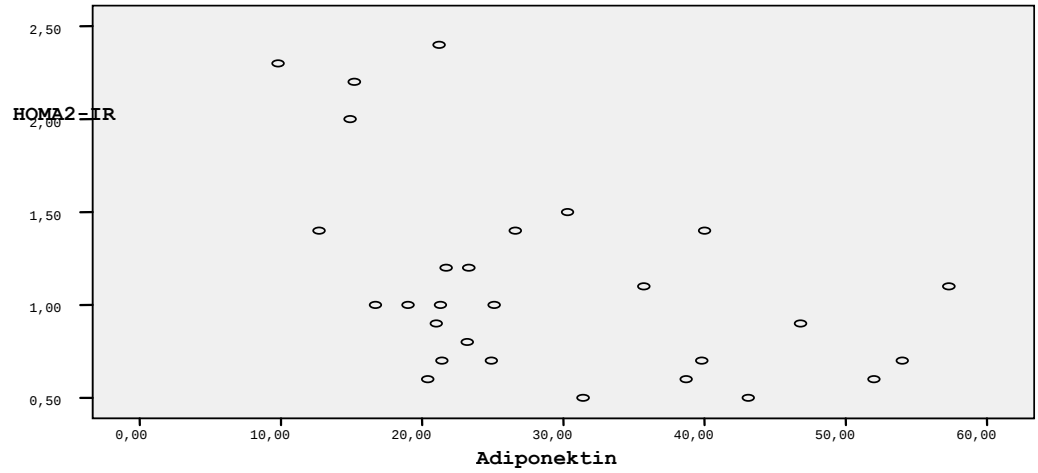
Şekil 4.14 : *Glokomlu olgularda serum Adiponektin ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.*



Şekil 4.15 : *Glokomlu olgularda serum Visfatin ile GİB değerleri arasındaki ilişki.*



Şekil 4.16 : Glokomlu olgularda serum hs-CRP düzeyleri ile GİB değerleri arasındaki korelasyon.



Şekil 4.17 : Glokomlu olgularda serum Adiponektin düzeyleri ile HOMA2-IR değerleri arasındaki korelasyon.

Glokomlu olguların GİB değerleri ile serum Homa2-IR, serum adiponektin, serum visfatin, serum hs-CRP arasındaki ilişki Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16' da ve Homa2-IR ile serum visfatin arasındaki ilişki Şekil 4.17' de gösterilmiştir.

Glokomlu olguların *Pearson* korelasyon analizi ile incelenmesi sonucunda GIB değerleri ile serum hsCRP, serum visfatin seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı derecede fark saptandı ($r=-0,381^*$, $p=0,04$, $r=-$

0,428*, $p=0,02$). Ancak GİB değerleri ile serum adiponektin arasında istatistiki farklılık saptanmadı ($p=0,41$ AD). Ayrıca Homa-IR ile serum AKŞ, serum adiponektin; serum visfatin ile HbA1c, serum LDL; Homa2-IR ile serum adiponektin; serum adiponektin ile serum apoB arasında istatistiki olarak anlamlı derecede fark saptandı ($r=0,449$ $p=0,016$, $r=-0,483$ $p=0,009$, $r=-0,406$ $p=0,03$, $r=-0,390$ $p=0,04$, $r=-0,485$ $p=0,009$, $r=-0,393$ $p=0,03$).

V. TARTIŞMA

Glokom, optik sinir başında çukurlaşmaya yol açan, retina ganglion hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, özel görme alanı kayıpları oluşturan, tedavi edilmediği zaman optik atrofi yaparak tam görme kaybına neden olan özel bir optik nöropati meydana getiren kompleks bir göz hastalığıdır (107). Sinsi bir hastalık olduğu ve erken dönemlerde bulgu vermediği için hastaların yarısında teşhis konulamamaktadır. Hasta gözünde görme kaybını farkettiği zaman hastalık çok ilerlemiş durumdadır ve görme kaybı geri dönüşümsüzdür. Görmeyenlerin yarıdan çoğu PAAG olup bunların da çoğu bilateralidir.

Glokom, özellikle PAAG görme kaybına ve körlüğe neden olduğundan dolayı bir çok çalışma ilişkili risk faktörlerini tanımlamaya çalışmıştır (9,37,66-68). Bu tanımlanan risk faktörleri içinde GİB, glokom riski açısından düzeltilebilir ana risk faktörü olduğundan dolayı daha fazla dikkate alınmıştır (5,22,25,110). Bununla beraber yakın zamanda yapılan çalışmalarda GİB'ı artmış bireylerde GİB'nın düşürülmesi glokom gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (36,50).

GİB'ı artışı glokomdaki optik atrofi gelişimi açısından major risk faktörlerinden biridir. Fakat yapılan incelemelerde GİB'ı yüksek olan hastaların hepsinde glokomatöz hasarın oluşmadığı gözlenmiştir. Glokomatöz hasar oluşumu ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar mekanik, vasküler, kombine teorileridir. Mekanik teori ilk defa 1858'de Müller tarafından ortaya atılmıştır. Buna göre yüksek GİB'ı direkt olarak lamina kribrosada aksoplazmik akımı etkilemekte kompresyon etkisiyle glokomatöz hasara yol açmaktadır. Mekanik teori ilk başta büyük destek buldu. Fakat OH'lu olgularda yüksek GİB'na rağmen glokomotöz hasarın oluşmaması, GİB'nın düşürülmesine rağmen hastalarda glokomotöz hasarın ilerlemesi vasküler teoriyi ortaya çıkarmıştır (101).

Vasküler teoriye göre iskemi koroidal kanallarda büyük bir basınç farkı oluşturarak bu kanalların dilatasyonu ve üveal dokunun kalınlaşmasına yol açar. Koroidde kalınlaşma GİB'nı artırır. Ayrıca mikrovasküler hasar optik

sinir başında iskemiye neden olmakta buda retinal ganglion hücrelerinin kaybına neden olmaktadır (122). Ek olarak iskemi lamina kribrosayı mekanik komprese daha açık hale getirmekte buda axon hasarına ve glokomatöz optik nöropatide şiddetlenmeye neden olur (98). Sistemik hipertansiyon ve DM'lu hastalarda PAAG'nun daha sık görülmesi vasküler teoriyi ispatlamaktadır (54,76,78).

Daha önceki çalışmalarda GİB değerleri ile DM, HbA1c, açlık glukozu, insulin direnci, ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Biz bu çalışmamızda glokomlu ve sağlıklı olguların GİB'nin İnsülin Direnci (HOMA-IR, HOMA2-IR, QUICKI İndeks), hs-CRP, serum Adiponektin, Visfatin düzeyleri arasındaki ilişkisini araştırdık. Glokomlu olgularda GİB ile serum adiponektin, visfatin düzeyleri arasındaki ilişki daha önce hiç çalışılmamıştı.

Çalışmamızda 3 insulin direnci ölçüm metodu kullandık, bunlar HOMA-IR, HOMA2-IR, QUICKI indeksidir. HOMA-IR tüm dünyada epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda insulin direncini belirelemede yaygın olarak kullanılan açlık insulin ve glukoz seviyelerinden hesaplanılabilen bir formeldür. Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi (QUICKI) (51) tüm karşılaştırmalı açılardan HOMA modelinin basit denklem formunun aynısıdır, ancak QUICKI'de insülin glukoz ürününün logaritmik dönüşümü kullanılır. Bu nedenle QUICKI yeni bir model değildir ve sadece log HOMA-IR olduğu bilinmelidir; bu durum, bu modelin HOMA ile niçin mükemmel yakın bağıntısı olduğunu da açıklayacaktır. HOMA2-IR ise yine insulin direnci ölçümünde son yıllarda kullanılmaya başlayan HOMA Hesap Makinesi kullanılarak insulin direncinin ölçümünün yapılabildiği hızlı ve basit bir yöntemdir. (HOMA Hesap Makinası www.ocdem.ox.ac.uk sitesinden indirilmiştir.)

Çalışmamızda glokomlu olgular kontrol grubuyla karşılaştırıldığında glokomlu olgularda GİB seviyesi, AKŞ, Adiponektin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$) yüksek olduğu visfatin, hs-CRP düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Oh SW ve ark.'nın yapmış olduğu bilinen glokom tanısı olmayan 943 olgulu bir çalışmada insulin direnci olan hastalarda GİB lineer olarak artış

gösteriyordu ve bu istatistik olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (82). Bonovas S ve ark.'nın yapmış olduğu meta-analize göre diyabetik hastalar PAAG gelişimi açısından istatistik olarak anlamlı artmış riske sahipti (10). Elisaf M ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PAAG'larda serum AKŞ ve ürik asit seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksekti (26). Winder ve ark'larıyla, Tanaka ve ark'larının yapmış olduğu aterosklerozun bağımsız risk faktörü olarak belirlenmediği küçük hasta gruplu çalışmalarda dislipoproteinemi ve yüksek kolesterol düzeyleri ile glokom arasında ilişki bulunurken (108,123). Chisholm ve ark'larının yapmış olduğu büyük serili çalışmalarda herhangi bir ilişki saptanmamıştır (12). Voogd S ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada AAG ile CRP arasında ilişki bulunmamıştır (115).

Bizim çalışmamızda 2 grup bağlantı analizi ile değerlendirildiğinde GİB değerleri ile AKŞ, HOMA-IR, LDL, Trigliserit arasında değeri arasında istatistik olarak anlamlı derecede bağlantı olduğu saptandı. Ancak GİB değerleri ile adiponektin, visfatin, hs-CRP arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızda GİB değerleri ile LDL, Trigliserit arasında ilişki saptanması Winder, Tanaka ark'larının yaptığı gibi hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda Voogd S ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak hs-CRP ile GİB değerleri arasında ilişki saptanmadı. GİB değerleri ile HOMA-IR, AKŞ, DM arasındaki ilişkiye bakılırsa bu konuda tartışmalar halen devam etmektedir. Daha önce popülasyon kaynaklı yapılan Baltimore (110), Rotterdam (21), Proyecto Vision and Eye Research (91), Visual Impairment Project'de (62) DM ile AAG arasında ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmalar DM ile AAG arasında ilişki bulunmasını hastane kaynaklı çalışmalara bağlı olduğunu bildirmektedir. Bunun sebebi olarak diyabetik hastaların sağlıklı insanlara göre göz muaynelerini daha sık yaptırması sorumlu tutulmaktadır. Beaver Dam Eye Study (55), Blue Mountains Eye Study (77), NHS (87) ise DM ile AAG arasında ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda glokomlu olgularda ve kontrol grubunda bilinen diyabet hikayesi olan hastaların çalışma dışına

alınması GİB değerleri ile AKŞ, HOMA-IR arasında ilişki çıkmasını daha anlamlı kılmaktadır. Bu sonuçlar serum AKŞ değerleri yüksek olan hastaların, insulin direnci olan hastaların ve diyabetik hastaların erken dönemde tesbit edilerek oftalmoglar tarafından takip ve tedavi altında izlenmeleri, GİB yüksekliğine bağlı körlüğü önleme veya geciktirme çalışmalarının daha etkin bir şekilde yürütülmesi gerektiğini destekler niteliktedir.

Visfatin esas olarak visseral adipoz dokudan üretilen 52 kDa ağırlığında bir proteindir. Bununla beraber subkutanöz dokudan da eksprese edilir. Doku ekspresyonu ve plazma visfatin düzeyleri obeziteye paralel olarak artar. İnsülin benzeri etki göstererek plazma glukoz düzeylerini düşürür. Visfatinin insülin benzeri etkilerini direkt insülin reseptörlerine bağlanarak yaptığı gösterilmiştir. Plazma visfatin düzeyleri açlık veya beslenme durumundan anlamlı düzeyde etkilenmezken, plazma insülin düzeyleri etkilenme gösterir. Dolaşımdaki plazma visfatin düzeyi hiperglisemide ve tip 2 diyabetik hastalarda yüksek olarak gözlenmiştir (38). Visfatinin temel biyolojik etkisi glukoz düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Visseral yağ birikimiyle orantılı olarak plazma visfatin düzeylerinde artış saptanması visfatin ile metabolik sendrom arasındaki potansiyel ilişkiyi göstermesi yönünden önemlidir.

Visfatin adiposit farklılaşmasını, visseral, mezenterik ve subkutan yağ depolarında trigliserit akümüasyonunu, glukozdan trigliserit sentezini hızlandırır ve böylelikle adipogenezisi uyarıcı etki gösterir. Sonuç olarak visfatinin glukoz ve lipid homeostazı üzerinde insülin benzeri etkileri vardır (29).

Adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenir (70). Adiponektinin insanlarda ve hayvanlarda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde insülin sensitif dokularda önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir (13). Obezitenin genetik yatkınlıkla ve diyetle oluşan deneysel modellerinde ayrıca insanlarda yüksek kalorili diyet ile gelişen obezite formlarında adiponektinin plazmada azalmış seviyeleri gösterilmiştir. Obezitede ve lipoatrofik fare modellerinde; düşük adiponektin

seviyesi insülin direnci gelişimini güçlü bir şekilde işaret eder (127). İnsanlarda, plazma adiponektin seviyesi insülin direnci durumlarında anlamlı miktarda daha düşüktür (120) ve insülin duyarlandırıcı olan thiazolidinedion (TDZ) tedavisi ile plazma seviyesinin arttığı gösterilmiştir (72). Adiponektinin insülin sensitivitesini artırması yanında, lipid düzeylerini düzeltir, anti-inflamatuvar, antiapoptotik etkidir. Bununla birlikte gösterdiği etkilerin mekanizması halen net olarak bilinmemekte ve tartışılmaktadır.

Deneyssel adiponektin uygulanması, iskelet kasında insülin reseptörleri ile uyarılan tirozin fosforilasyonunu arttırdığı gösterilmiştir, bu durum tüm vücutta artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır (7). Adiponektin ve sistemik insülin duyarlılığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu in vivo ve in vitro deneyssel ve klinik çalışmalarda ortaya konulmuştur. İnsülin adiponektin düzeylerini azaltırken, adiponektin insülin düzeylerini etkilemeden postreseptör kaskad üzerinden etkilerini artırmakta ve insülin direncini geriletmektedir (59).

Çalışmamızda glokomlu olguların GİB değerleri, insulin direnci belirteçleri (HOMA2-IR, HOMA-IR) ile metabolik parametreler (AKŞ, Hba1c, hs-CRP, Adiponektin, Visfatin, LDL) arasındaki ilişki bağlantı analizi ile değerlendirildi.

Weyer ve ark'larının yapmış olduğu sonuçlara benzer olarak HOMA2-IR ile serum Adiponektin arasında negatif korelasyon bulundu. Adiponektin seviyesinin azaldığı hastalarda insulin direncinin artmış olduğu görüldü. HOMA2-IR, HOMA-IR ile Visfatin arasında ise istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Glokomlu olgularda GİB değerleri ile metabolik parametrelerin arasındaki ilişkiye bakıldığında GİB arttığı olgularda visfatin seviyeleri daha düşük tespit edildi ve bu istatistik olarak anlamlıydı. Visfatin seviyesinin düşük olduğu glokomlu olgularda GİB'nin daha yüksek seyretmesi visfatinin insulin benzeri etki göstererek glukoz ve lipid metabolizması üzerine yapmış olduğu etkilerle veya bilinmeyen intrensek moleküler mekanizmalarla GİB düşürülmesi üzerine olumlu etkiler yaptığını düşünmekteyiz. GİB ve visfatin üzerine daha geniş araştırmaların yapılması aradaki ilişkiyi açıklayabilir.

Sonuç olarak GİB glokomda körlüğü önlemede düzeltilebilir faktörlerin başında gelmektedir. Biz yaptığımız çalışmada glokomlu olgular kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucunda GİB ile insulin direnci arasında anlamlı ilişki saptandı. Böylelikle Diyabetik hastaların glokom gelişmesi açısından GİB takibinin yapılması gerektiğini düşündük. Aynı zamanda glokomlu olgularda GİB değerleri yüksek olan bireylerde Visfatin düzeylerinin düşük olması visfatinin GİB üzerine olumlu etkilerinden kaynaklanıyor olabilir bu ilişkiyi daha iyi belirlemek için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmaların yapılması gerekmektedir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. İnsulin direnci bozulmuş glukoz toleransı olanlarda %59, Tip 2 diyabetiklerde %88, obez bireylerde %80, normal OGTT'li sağlıklılarda %25 oranında bulunmuştur ve insulin direnci ile AKŞ, İnsulin, HbA1C arasında bağlantı vardır.
2. Glokomlu hastalar sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insulin direnci olanlarda GİB daha yüksek bulunmuştur.
3. İnsulin direnci ölçüm metodlarından olan HOMA2-IR Homa Hesap Makinasında insulin, glukoz değerleri girilerek hesaplanır. HOMA2-IR ile HOMA-IR arasında insulin direncini belirlemede mükemmel bir uyum vardır.
4. Beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenen adiponektin ile HOMAIR, HOMA2-IR arasında negatif korelasyon vardır. Yani insulin direncinin arttığı durumlarda serum adiponektin seviyesi düşüktür.
5. Glokomlu hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında adiponektin ile Apo B arasında negatif bir korelasyon vardır. Apo B'nin arttığı durumlarda adiponektin seviyeleri düşük bulunmuştur.
6. Visfatin seviyesinin düşük olduğu glokomlu olgularda GİB'nin daha yüksek seyretmesi visfatinin insulin benzeri etki göstererek glukoz ve lipid metabolizması üzerine yapmış olduğu etkilerle veya bilinmeyen intrinsek moleküler mekanizmalarla GİB düşürülmesi üzerine olumlu etkiler yaptığını düşünmekteyiz. GİB ve visfatin üzerine daha geniş araştırmaların yapılması aradaki ilişkiyi açıklayabilir.
7. Glokom mevcut hastalar , GİB artışı gelişimine katkıda bulunabilecek önemli bir parametre olarak kabul ettiğimiz insulin direnci (HOMA-IR, HOMA-2IR, QUICKI) gelişimi yönünden de tetkik edilmesi gereklidir. İnsulin direnci mevcut olgularda ise diyet, egzersiz, ve farmakolojik tedavi (Metformin, Glitazonlar) yöntemleri ile insulin duyarlılığının artırılmasına çalışılmalıdır.
8. GİB gelişimi ile insulin direnci arasındaki ilişkinin moleküler alt grup analizlerinin dahada netlik kazanacağı ileriki çalışmalar sonuçlandığında; glokomlu hastalarda mevcut tedavilere ek olarak insulin direnci ve

patogeneizde sorumlu molekuler mekanizmalarının hedeflendiği yeni farmakolojik tedavi modelitelerinin geliştirilebileceğini umut ediyoruz.

VII. KAYNAKLAR

1. Abbasi F, Reaven GM. Evaluation of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans. *Metabolism*. 51: 235-37, 2002.
2. Abrams DA. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. In Morrison JC, Pollack IP eds. *Glaucoma science and practice*. New York: Thieme medical publishers inc. 207-214, 2003.
3. Adatia F, Damji K. Chronic open-angle glaucoma . Review for primary care physicians. *Can Fam Physician* 51: 1229-1237, 2005.
4. American Diabetes Association. Task force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 45: 242-246, 1996.
5. Anderson DR. Glaucoma: the damage caused by pressure. XLVI Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmology* 108: 485-495, 1989.
6. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları 4. Basım Glokom - 9. Bölüm S.139-158, Şubat 1998.
7. Berg AH, Coobs TP, Du X, Brownlee M, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 7(8): 947-953, 2001.
8. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/ adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 13(2): 84-89, 2002.
9. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 107: 1287-1293, 2000.
10. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 21: 609-614, 2004.
11. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*. 73: 691-696, 1991.

12. Chisholm IA, et al. Plasma lipid patterns in patients with suspected glaucoma. *Can J Ophthalmol* 23:164-167, 1988 .
13. Chandran M, Philips SA, Ciraldi T, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 26(8): 2442-2450, 2003.
14. Chopra V, Varma R, Francis BA, et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* xx: 1-8, 2007.
15. Clark AF. Basic science in clinical glaucoma. Steroids, ocular hypertension and glaucoma. 4: 354-369, 1995.
16. Clark EE. A comparative analysis of the age distribution and types of primary glaucoma among population of African and Caucasian origins. *Ann Ophthalmol*. 5: 1055-1071, 1973.
17. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilo daltons by PPARgamma agonist: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*. 143(3): 998-1007, 2002.
18. Coombs TP, Berg HA, Obici S, Scherer PE, Rosetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 108(12): 1875-1881, 2001.
19. Coppola G, Corrado E, Muratori I, et al. Increased level of CRP and fibrinogen influence the risk of vascular events in patients with NIDDM. *Intern J of Cardiology* 106: 16-20, 2006.
20. Davis JR, Rudd JH, Weissberg PL. Molecular and metabolic imaging of atherosclerosis. *J Nucl Med*. 45:1898-1907, 2004.
21. De Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 113: 1837-1841, 2006.
22. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus

- in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 103: 1271-1275, 1996.
- 23.**Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. *Ophthalmology* 102: 54-60, 1995.
 - 24.**Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol.* 53: 34-43, 1975.
 - 25.**Ekstrom C. Elevated intraocular pressure and pseudoexfoliation of the lens capsule as risk factors for chronic open-angle glaucoma. A population-based five-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 71: 189-195, 1993.
 - 26.**Elisas M, Kitsos G, Bairaktari E, et al. Metabolic abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand.* 79: 129-132, 2001.
 - 27.**Eraslan M. Glokomun Epidemiyolojisi ve Mekanizmaları Kısım 210; 1413-1417
 - 28.**Fanous S, Broillette G. Ciliary block glaucoma in the absence of a history of surgery and mitotic therapy. *Can J Ophthalmol* 18: 302-303, 1983.
 - 29.**Fantuzzi, G. Adipoze tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 115: 911-919, 2005.
 - 30.**Festa A, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study. *Circulation* 102: 42-47, 2000.
 - 31.**Frenkel REP, Simmons R. Neovascular glaucoma. *J glaucoma* 5: 150-160, 1996.
 - 32.**Fruhbeck G, Gomez-Ambrossi J, Muruzabal FC, Burrell MA. The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: 827-847, 2001.

33. Forbes M. Gonioscopy with corneal indentation: a method for distinguishing between appositional closure and synechial closure. *Arch Ophthalmol* 488-492, 1996.
34. Goldberg I. Relationship between intraocular pressure and preservation of visual field in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 48: S3-S7, 2003.
35. Goldstein BJ. Insulin resistance as the care defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90: 3-10, 2002.
36. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120: 714-720, 2002.
37. Grodum K. Glaucoma characteristics and risk factors: results from Malmö Eye Survey. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 1-25, 2004.
38. Haider D.G., Schaller G., Kapiotis S., Maier C., Luger A., Wolzt M., The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin, *Diabetologia* 49: 1909–1914, 2006.
39. Hayreh SS. Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. *Prog Retin Eye Res.* 18: 191-221, 1999.
40. Hayreh SS. Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. *Prog Retin Eye Res* 18: 191-221, 1999.
41. Heijl A, Leske C, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M. Early manifest glaucoma trial group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. *Arch Ophthalmol* 120: 1268-1279, 2002.
42. Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske C, Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology* 110:908-914, 2003.
43. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 51(3): 314-317, 2002.

44. Hoskins Jr. HD, Kass M. Introduction and Classification of the Glaucomas, Becker-Shaffers Diagnosis and Therapy of the Glaucomas- Sixth Edition, Klein EA. The c.v. Mosby Company, St. Louis, Toronto, Baltimore, s:l-9, 1989.
45. Hoskins HD Jr, Shaffer RN, Hetherington J. Anatomical classification of the developmental glaucomas. Arch Ophthalmol 102: 1331-1336, 1984.
46. Joshlin Diabetes Mellitus. Biology of adipose tissue. 13: 213-256, 2005.
47. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? Hypertension 44: 6-11, 2004.
48. Kahn R. Insulin resistance, insensitivity and unresponsiveness. A necessary distinction. Metabolism 27(2): 1893-1902, 1987.
49. Kaimbo D, Buntinx F, Missoten L. Risk factors for open-angle glaucoma: A case-control study. Journal of Clinical Epidemiology 54: 166-171, 2001.
50. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophtalmol 120: 701-713, 2002.
51. Katz, A., Nambi, S.S., Mather, K., Baron, A.D., Follmann, D.A., Sullivan, G., Quon, M.I. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 85: 2402-410, 2000.
52. Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. Arch Ophthalmol 99: 837-839, 1981.
53. Klein BEK, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community: The Beaver Dam Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 2224-2228, 1992.
54. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Incidence of self-reported glaucoma in people with diabetes mellitus. Br. J. Ophthalmol. 81: 743-747, 1997.

- 55.**Klein BEK, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 101: 1173-1177, 1994.
- 56.**Klein NE, Klein R, Ritter L. Relationship of drinking alcohol and smoking to prevalence of open angle glaucoma. *Ophthalmol.* 100: 250-272, 1993.
- 57.**Kolker AE, Hetherington JR. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas. Ed 5, St Louis, Mosby, 1983.
- 58.**Korugan, Ü., Özyazar, M. İnsülin Direnci, Cerrahpaşa İç Hastalıkları 1.baskı. 1148-1150, 2005.
- 59.**Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 277: 25863-25866, 2002.
- 60.**Kutlu M. İnsülinin Etkileri. Çorakçı A. (ed), Klinik Endokrinoloji. İstanbul, Meta Basım 5(1): 1-15, 2001.
- 61.**Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med.* 117:499-507, 2004.
- 62.**Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open angle glaucoma. The Visual Impairment Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 3783-3289, 2003.
- 63.**Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem.* 74: 34–41, 2000.
- 64.**Leibovitch I, Kurtz S, Kesler A, Feithliher N et al. C-reactive protein levels in normal tension glaucoma. *J Glaucoma.* 14: 384-386, 2005.
- 65.**Leske MC, Connel AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 113: 918-924, 1995.
- 66.**Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am J Epidemiol* 118: 280-287, 1983.

67. Leske MC, Warheit-Roberts L, Wu SY. Open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Long Island Glaucoma Case-Control Study. *Ophthalmic Epidemiol* 3: 85-96, 1996.
68. Leske M, Wu S, Hennis A, Honkanen R. Risk factors for incident open-angle glaucoma *Ophthalmology* 115: 85-93, 2008
69. Liao, Y., Kwon, S., Shaughnessy, S., et al., Critical evaluation of Adult Treatment Panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 27: 978-983, 2004.
70. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. c DNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. *Biochem Biophys Res Commun* 221(2): 286-289, 1996.
71. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 50(9): 2094-2099, 2001.
72. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50(9): 2094-2099, 2001.
73. Martin-Du Pan RC, Despont JP. High sensitive C-reactive protein: a new risk factor of coronary disease. *Rev Med Suisse Romande*, 122: 163-166, 2002.
74. Masri H, Vignal Clermant C, De Brouker. Neovascular glaucoma and crotid occlusion. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 95: 168-170, 1995.
75. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, et al. Diagnosis insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 460-464, 2001.
76. McLeod SD, West SK, Quigley HA, Fozard JL. A longitudinal study of the relationship between intraocular and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 2361-2366, 1990.

77. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104: 712-718, 1994.
78. Mitchell P, Smith W, Chey T et al. Open angle glaucoma in glaucoma. *J. Glaucoma* 6: 91-99, 1992.
79. Nemesure B, Wu SY, Hennis A et al. Factors related to the 4-year risk of high intraocular pressure. The Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 121: 856-862, 2003.
80. Nijpels Gi Van der Wal PS, Bouter LM, Heine RJ. Comparison of three methods for the quantification of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes res clin pract.* 26: 189-195, 1994.
81. Ocakoğlu Ö. Glokomda Tanı Yöntemleri. *T. Klin.* 12: 29-37, 2004.
82. Oh SW, Lee S, Park C, Kim DJ. Elevated intraocular pressure is associated with insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 21: 434-440, 2005.
83. Orhan M. Primer açık açılı glokom etioloji ve fizyopatoloji. *T. Klin.* 6-12 , 2004.
84. Ostrow PT, Miller LL. Pathology of small artery disease. *Adv Neurol.* 62:93-123, 1993.
85. Önal M. Normal basınçlı glokom. *Türkiye Klinikleri.* 13: 52-57, 2004.
86. Palmerg P Gonioscopy. In Ritch R, Krupin , Shields MB, eds *The Glaucomas*. 2nd ed St Louis, Mo: Mosby,- Year Book. 455-469, 1996.
87. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, et al. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology* 113: 1081-1086, 2006.
88. Periferik İnsülin Direnci Çalışma Grubu: 38. Ulusal Diyabet Kongresi, Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Notları

- 89.**Perkin ES, Phelps CD. Open angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma, and refraction. *Arch Ophthalmol*. 100: 1467-1470, 1982.
- 90.**Polansky JR, Fauss DJ, Nguyen TD. Ophthalmic corticosteroids and steroid glaucoma mechanism. *Ophthalmol Clin North Am*. 8: 215-228, 1995.
- 91.**Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic participants: Proyecto VER. *Arc Ophthalmol* 119: 1819-1826, 2001.
- 92.**Richardson TM. Pigment glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The Glaucomas*. St. Louis: The C.V. Mosby Company 981-995, 1989.
- 93.**Rieser JC, Schwartz B. Miotic induced malignant glaucoma. *Arch Ophtalmol* 87: 706-712, 1972.
- 94.**Sattar, N., Gaw, A., Scherbakova, O., et al., Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study . *Circulation* 108: 414-419, 2003.
- 95.**Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF, A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 270(45) : 2646-2649, 1995.
- 96.**Schmitz H, Draeger J. Inactivation of HTLV-III/LAV by UV irradiation and chemical disinfection. *Klin Monatsb Augenheilkd* 189: 154-157, 1986.
- 97.**Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol*. 113(5): 586-596, 1995.
- 98.**Schwartz B, Tomita G, Takamoto T. Glaucoma-like discs with subsequent increased ocular pressures. *Ophthalmology* 98: 41-49, 1991.

- 99.** Shaffer RN, Neiss DI. Congenital and Pediatric glaucomas. St Louis, Mosby, 1970.
- 100.** Shields MB. Textbook of glaucoma. 3 rd ed. Baltimore: Williams& Wilkins. 172-97, 1992.
- 101.** Shields MB: Textbook of glaucoma. Williams and Wilkins, third edition, 84-125, 1992.
- 102.** Shields MB. The noncontact tonometer. Its value and limitations. Surv Ophthalmol 24: 211, 1980.
- 103.** Shiose Y, Kawase Y. A new approach to stratified normal intraocular pressure in general population. Am J Ophthalmol 101: 714-721, 1986.
- 104.** Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker and Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. St Louis, Mosby, 1999
- 105.** Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. Tren Endoc Metab 13: 18-23 , 2002.
- 106.** Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol 109: 1090-1095, 1991.
- 107.** Suyugül N. Glokomun Genetiği. Türkiye Klinikleri. 13(1): 13-15, 2004.
- 108.** Tanaka C, Yamazaki Y. Study on the progression of visual field defect and clinical factors in normal tension glaucoma. Jpn J Ophthalmol 45:117, 2001.
- 109.** Teicmann KD, Karcioğlu ZA. Melanocytoma of the iris with rapidly developing secondary glaucoma. Surv Ophthalmol. 40: 136-144, 1995.
- 110.** Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. Ophthalmology 102: 48-53, 1995.

111. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma: Baltimore Eye Survey. JAMA 266:369, 1991.
112. Turaçlı ME. Açık açılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri 13(1): 1-5, 2004.
113. Ünlü K. Türkiye Klinikleri 13: 70-73, 2004.
114. Van der Meer IM, de Maat MP, Bots ML, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 22: 838-842, 2002.
115. Voogd S, Roger C, Wolfs W, et al. Atherosclerosis, C-Reactive Protein, and Risk for Open-Angle Glaucoma: The Rotterdam Study. Investigate Ophthalmology 47:3772-3776, 2006.
116. Ward M, Douglas GR, Miglizzo Cv, Skuta GI. Cases in cotroversy. Neovaskuler glaucoma J Glaucoma 4: 346-353, 1995.
117. Warren KS, Contractor M. Glaucoma suspects. In: Zimmerman TJ, Kooner KS, eds. Clinical pathways in glaucoma. New York: Thiema, 57-69, 2001.
118. Weih L, Nanjan M, McCarty C, et al. Results from the visual impairment project. Prevalance and predictors of open-angle glaucoma. 108; 1966-1972, 2001.
119. Weston BC, Aliabadi Z, White GL, Glaucoma-review for the vigilant clinician. Clinician Reviews 10: 59-74, 2000.
120. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hottak et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinslinemia. J Clin Endocrinol Metab. 86: 1930-1935, 2001.
121. Weith LM, Mukesh BN, Mc Carty CA et al. Association of dermatographic, familial, medical, and ocular factors with intraocular pressure. Arch Ophthalmol 119: 875-880, 2001.

- 122.** Wienreb R. Why study the ocular microcirculation in glaucoma. J. Glaucoma 1:145-157, 1992.
- 123.** Winder AF, Paterson G, Miller SJ: Biochemical abnormalities associated with ocular hypertension and low tension glaucoma. Trans Ophthalmol 94:518-524, 1974.
- 124.** Wu SY, Leske MC. Associations with intraocular pressure in the Barbados Eye Study. The Barbados Eye Study Group. Arch Ophthalmol 115: 1572-1576, 1997.
- 125.** Wu SY, Nemesure B, Hennis A, et al. Nine-Year Changes in Intraocular Pressure. The Barbados Eye Studies. Arch Ophtalmol 2006; 124: 1631-1636.
- 126.** Yalvaç Ilgaz. Primer açık açılı glokom tanısı. T. Klin. 13:16-28, 2004.
- 127.** Yamauchi T, Kamron J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses isulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med. 7(8): 941-946, 2001.
- 128.** Yang Ws, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increase plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 25(2): 376-380, 2002.
- 129.** Yanoff M., Duker J. S.: Ophtalmology Section 12 Glaucoma, 1998.
- 130.** Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul: Tayf Ofset; P.165-71, 2001.