



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**GLOKOM HASTALARINDA SİSTEMİK VASKÜLER
REGÜLASYONUN AKIŞ ARACILI DİLATASYON YÖNTEMİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Fatumatuz Zehra KARAKUZU

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Aşlınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN**

**ALANYA
2021**

**Fatumatuz Zehra
KARAKUZU**

**Glokom Hastalarında Sistemik Vasküler Regülasyonun Akış Aracılı
Dilatasyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi**

ALKÜ 2021

T.C.
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

GLOKOM HASTALARINDA SİSTEMİK VASKÜLER REGÜLASYONUN
AKIŞ ARACILI DİLATASYON YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Fatumatuz Zehra KARAKUZU
Anabilim Dalı: Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Program Adı: Moleküler Tıp

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Aslınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN

2. Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Fatih ASLAN

ALANYA
2021

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilemeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Fatumatuz Zehra Karakuzu

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışmamın her aşamasında ve her türlü bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen, sonsuz bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutmuş olan, her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, değerli hocam ve danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Aslınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN başta olmak üzere,

Yüksek lisans tez dönemim boyunca çalışmamın her aşamasında yardımcı olan, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam Araş. Gör. Dr. Murat BÜYÜKAKSU'ya,

Tez dönemi boyunca pandemi sürecini en iyi şekilde yöneterek hasta toplamama yardımcı olan, her zaman bilgi ve deneyimleriyle çalışmama ışık tutan Dr. Öğr. Üyesi Fatih ASLAN'a,

Yüksek lisans dönemi boyunca laboratuvar çalışmalarını inceleyerek bana katkıda bulunan Sayın Hocam Dr. Öğretim Üyesi Ertan KÜÇÜKSAYAN'a,

Bilgi paylaşımları ve desteklerinden dolayı değerli bölüm hocalarıma,

Hayatta ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemi sağlayan, zorlu geçen bir eğitim sürecinde bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren annem Semiha KARAKUZU'ya ve babam Yunus KARAKUZU'ya,

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Glokom Hastalarında Sistemik Vasküler Regülasyonun Akış Aracılı Dilatasyon Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Fatumatuz Zehra KARAKUZU

Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,

Temmuz, 2021 (50 Sayfa)

Amaç: Glokom dünya genelinde geri dönüşümü olmayan körlüğün en yaygın nedenlerinden biridir. Glokom insidansı yaş gibi faktörlere bağlı olarak artış göstermektedir. Günümüzde glokomun gelişmesinde vasküler nedenler olabileceğine dair önemli bulgular mevcut olup, glokom ile vasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Vasküler hastalıkların tanısında fotopletismografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD) yöntemi ile endotelial fonksiyon ölçümü klinisyenlere faydalı bilgiler sağlamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı uzman bir göz hekimi tarafından dahil/hariç olma kriterlerine uygun olarak psödoeksfoliasyon sendrom (PES), psödoeksfoliasyon glokom (PEG) ve primer açık açılı glokomu (PAAG) bulunan katılımcılar ile sağlıklı katılımcılar arasındaki endotelial fonksiyonların fotopletismografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD) yöntemi ile ölçülmesi ve sonuçların karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Tüm katılımcıların PPG-FMD yöntemi ile endotelial fonksiyon ölçümü yapıldı. Ayrıca ön ve arka segment biyomikroskopisi, göz içi basınç ölçümü, santral kornea kalınlığı, gangliyon hücre kompleksi, peripapiller sinir lifi kalınlığı ölçümlerini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene ölçümleri yapıldı. Veriler istatistiksel analiz için elektronik ortamda kaydedildi ve istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılım kriterlerini sağlayan ve gönüllü olan toplam 55 birey dahil edilmiştir. PES grubundan 16 (yaş ortalaması $66,4 \pm 8,2$), PEG grubundan 14 (yaş ortalaması $69,5 \pm 5,5$), PAAG grubundan 12 (yaş ortalaması $63,7 \pm 7,7$) ve sağlıklı benzer demografik özelliklere sahip 13 (yaş ortalaması $62 \pm 8,4$) katılımcı ile çalışma gerçekleştirildi. Gruplar arasında demografik ölçümler, antropometrik, vital ve kategorik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan çalışmada endotelial fonksiyon ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Endotelial fonksiyon ölçüm sonuçları kontrol grubunda $124,5 \pm 10,1$, PES grubunda $118,6 \pm 8,6$, PAAG grubunda $85,4 \pm 6$ ve PEG grubu için $82,5 \pm 4,3$ olarak

bulundu ($p<0.001$). Endotelyal fonksiyon değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede daha dūřuk olduğu bulundu. Ayrıca endotelyal fonksiyon değerlerinin göz içi basınç ölçümü, gangliyon hücre kompleksi, peripapiller sinir lifi kalınlığı ile korelasyon gösterdiği belirlendi.

Sonuç: Glokom ve psödoeksfoliasyon sendromlu hastalarda PPG-FMD yöntemiyle endotelyal fonksiyon ölçümünün yapıldığına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Daha ileri çalışmalar sonucunda, PPG-FMD ile endotelyal fonksiyon ölçümünün klinikte tanı için önemli bir yöntem olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: endotelyal fonksiyon, akış aracılı dilatasyon, glokom, nitrik oksit, vazodilatasyon



ABSTRACT

Evaluation of Systemic Vascular Regulation using Flow Mediated Dilatation Method in Patients with Glaucoma

Fatumatuz Zehra KARAKUZU

Department of Molecular Medicine

Graduate School of Alanya Alaaddin Keykubat University,

July, 2021 (50 Page)

Objective: Glaucoma is one of the most common causes of irreversible blindness worldwide. The incidence of glaucoma increases depending on factors such as age. Today, there are important findings showing that there may be vascular causes in the development of glaucoma, and it has been shown that there is a relationship between glaucoma and vascular diseases. In the diagnosis of vascular diseases, endothelial function measurement with the photoplethysmography flow-mediated dilatation (PPG-FMD) method would provide clinicians with valuable information. The aim of this dissertation was to measure endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome (PES), pseudoexfoliation glaucoma (PEG), primary open-angle glaucoma (POAG), and healthy individual and compare the results.

Method: Endothelial function was measured using photoplethysmography flow-mediated dilation method. In addition, detailed ophthalmological examination measurements including anterior and posterior segment biomicroscopy, intraocular pressure measurement, central corneal thickness, ganglion cell complex, and peripapillary nerve fiber thickness measurements were performed. Data were recorded electronically for statistical analysis, and statistical analyzes were performed.

Results: A total of 55 individuals who met the participation criteria and volunteered were included in our study. The study was conducted with 16 participants from the PES group (mean age 66.4 ± 8.2), 14 from the PEG group (mean age 69.5 ± 5.5), 12 from the POAG group (mean age 63.7 ± 7.7), and 13 (mean age 62 ± 8.4) with healthy participants. There was no statistically significant difference between the groups in demographic measurements, anthropometric, vital, and categorical measurements. In the study, it was determined that there was a significant difference between the groups in endothelial function measurements. Endothelial function measurement results were $124.5\% \pm 10.1$ in the control group, $118.6\% \pm 8.6$ in the PES group, $85.4\% \pm 6$ in the POAG group, and

82.5% $\pm$ 4.3 in the PEG group ($p < 0.001$). Endothelial function values were found to be significantly lower than the control group. In addition, it was determined that endothelial function values were correlated with intraocular pressure measurement, ganglion cell complex, and peripapillary nerve fiber thickness.

Conclusion: There is no study on endothelial function measurement using the PPG-FMD method in patients with glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. As a result of further studies, endothelial function measurement with PPG-FMD has the potential to be used as an important method for clinical diagnosis.

Keywords: endothelial function, flow-mediated dilation, glaucoma, nitric oxide, vasodilation



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	i
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR	2
2.1. Göz Anatomisi ve Fizyolojisi.....	2
2.1.1. Orbita (Göz Çukuru)	2
2.1.2. Göz kapakları	2
2.1.3. Kornea ve sklera.....	2
2.1.4. Ön kamara açısı ve lens.....	3
2.1.5. Vitröz sıvı.....	3
2.1.6. Uvea.....	4
2.1.7. Retina.....	4
2.1.8. Optik sinir.....	4
2.2. Glokom.....	4
2.3. Glokomda Risk Faktörleri.....	5
2.3.1. Göze ait risk faktörleri.....	5
2.3.2. Sistemik risk faktörleri	6
2.4. Glokomun Sınıflandırılması.....	7
2.4.1. Kapalı açılı glokom	8
2.4.2. Açık açılı glokom	8
2.5. Psödoeksfolyasyon Sendromu	9
2.6. Endotelial Fonksiyon	10
2.6.1. Vazodilatasyon sağlayan mediyatörler.....	11
2.6.2. Vazokonstruksiyona neden olan mediyatörler	11

2.7. Endotelyal Disfonksiyon	12
2.8. Endotelyal Fonksiyonun Değerlendirilmesi.....	14
2.8.1. Biyokimyasal değerlendirme	14
2.8.2. Akış aracılı dilatasyon ölçümü ile değerlendirilmesi	14
2.8.3. Fotopletismografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD)	15
3. YÖNTEM	20
3.1. Hasta Seçimi.....	20
3.2. Demografik Veriler	21
3.3. Antropometrik ve Vital Ölçümler	22
3.4. Oftalmolojik Muayene	22
3.5. Endotelyal Fonksiyon Ölçümü.....	23
3.5.1. Ölçüm protokolü.....	23
3.5.2. PPG-FMD dilatasyon indeksi.....	24
3.6. İstatiksel Analiz.....	25
4.BULGULAR.....	26
4.1. Çalışmaya Dâhil Olan Katılımcılara İlişkin Bulgular	26
4.2 Endotelyal Fonksiyon Sonuçları	33
4.3. Oftalmik Ölçümlere İlişkin Bulgular	34
4.3.1. Göz içi basınç ölçümü sonuçları	35
4.3.2. Santral Kornea Kalınlığı Sonuçları	36
4.3.3. Gangliyon hücre kompleksi sonuçları	36
4.3.4. Peripapiller Sinir Lifi Kalınlığı Sonuçları	37
4.3.5. Korelasyon analizi	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR	45
8. EKLER.....	49
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	49
ÖZGEÇMİŞ	50

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 Glokom Sınıflandırması.....	7
Tablo 4.1 Her bir grubun katılımcılarına ait bulgular	26
Tablo 4.2 Endotelyal fonksiyon sonuçlarının ortalama, standart hata, minimum maksimum değerleri, medyan ve persentil değerleri	33
Tablo 4.3 Gruplara ilişkin oftalmolojik muayene sonuçları	35



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Gözün Anatomisi	3
Şekil 2.2 Açık Açık ve Kapalı Açık	7
Şekil 2.3 Pupilla Kenarında Eksfoliatif Materyali	9
Şekil 2.4 Endotelyal fonksiyon ve disfonksiyon da vasküler nitrik oksit sinyali	12
Şekil 2.5 Nitrik oksidin azaltılmış biyoyararlanımı ile ilişkili hastalıklar ve yaşam tarzı faktörleri	13
Şekil 2.6 Sensör Geometrisi	15
Şekil 2.7 PPG Sinyalinin AC ve DC Bileşeni	16
Şekil 2.8 PPG Sinyalinin Karakteristik Dalga Şekli	17
Şekil 2.9 Yaşa Bağlı Olarak Dikrotik Tepelerde Kaybolma	18
Şekil 3.1 a)Avanti Rtvue Xr b)Keratometre	22
Şekil 3.2 Endotelyal fonksiyon ölçümünde kullanılan PPG-FMD ekipmanlarının şematik gösterimi	23
Şekil 3.3 G*Power Programıyla gerçekleştirelen istatistiksel analiz işlemi	25
Şekil 4.1 Matlab üzerinde bir hastaya ait ham sinyal örneği.....	27
Şekil 4.2 Sağ ve sol kol reperfüzyon saçılım grafiği.....	28
Şekil 4.3 Ham ve düzeltilmiş oklüzyon sonrası amplitüdler.....	29
Şekil 4.4 Ham ve normalize FMD sonuçları	30
Şekil 4.5 Eğri uydurulmuş FMD sonuç grafiği	31
Şekil 4.6 Her gruptan birer katılımcıya ait PPG-FMD grafikleri.....	32
Şekil 4.7 Endotelyal fonksiyon değerleri sonuç grafiği	34
Şekil 4.8 Göz İçi Basınçları (mmHg) Sonuç Grafiği.....	35
Şekil 4.9 Santral Kornea Kalınlığı (μm) Sonuç Grafiği	36
Şekil 4.10 Gangliyon Hücre Kompleksi (μm) Sonuç Grafiği	37
Şekil 4.11 Peripapiller Sinir Lifi Kalınlığı (μm) Sonuç Grafiği.....	37
Şekil 4.12 Gangliyon hücre kompleksi, peripapiller sinir lifi kalınlığı, göz içi basıncı, santral kornea kalınlığı ile PPG-FMD Dİ korelasyon analizi.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

AC	Alternatif Akım
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
Ang-II	Anjiotensin-II
BH ₂	Dihidrobiopterin
BH ₄	Tetrahidrobiopterin
DC	Doğru Akım
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
EKHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ET-1	Endotelin-1
GHK	Gangliyon Hücre Kompleksi
GİB	Göz İçi Basıncı
HA	Hümör Aköz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
ONOO ⁻	Peroksinitrit
PAAG	Primer açık açılı glokom
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PEM	Psödoeksfoliasyon Materyali
PES	Psödoeksfoliasyon Sendromu
PGI ₂	Prostasiklin
PPG	Fotopletismografi
PPG-Dİ	Fotopletismografi Dilatasyon İndeksi
PPG-FMD	Fotopletismografi Akış Aracılı Dilatasyon
PSK	Peripapiller Sinir Lifi Kalınlığı
SKK	Santral Kornea Kalınlığı
SpO ₂	Pulse (Arteriyel) Oksijen Saturasyonu
sGC	Guanilil Siklaz
USG	Ultrasonografi

USG-FMD Ultrason Akış Aracılı Dilatasyon
VKİ Vücut Kitle İndeksi



1. GİRİŞ

Göz dışı dünyayı görsel olarak algılamamıza yarayan küçük ama hayati önemi olan duyu organlarımızdan biridir. Dünyada kataraktan sonra en sık körlük sebebi olan glokom, çok faktörlü ilerleyici bir optik nöropati olup, görme keskinliği ve görme alanında tahribat ile karakterize bir hastalıktır [1]. Primer açık açılı glokom (PAAG) herhangi bir oküler ve sistemik bir nedene bağlı olmaksızın gelişen bir glokom çeşididir. PAAG’de iridokorneal açı açık ve sağlıklı bir görünümde iken, humor aköz (HA) dışı akımında bir direnç mevcuttur. Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), psödoeksfoliasyon materyali (PEM) denen hücre dışı gri-beyaz fibriler materyalin, çeşitli dokularda progresif birikmesiyle karakterize, oküler ya da sistemik olarak ortaya çıkan bir sendromdur [2]. PES, glokomunun en sık rastlanan nedenlerinden biri olup, sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olarak kabul edilir.

Endotel, dolaşımdaki kanla temas halinde olan damar duvarının iç tabakasıdır. Endotelial fonksiyon, kan basıncı ve perfüzyonu düzenlemede rol oynayan vasküler tonus, kan akışı, inflamasyon, koagülasyon, vaskülogenez ve adhezyon gibi süreçleri kontrol eden moleküllerin endotelden salınımını yansıtan bir ölçüdür. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler olayların gelişebileceğinin bir göstergesi olmakla birlikte, glokom, diyabetik retinopati ve arteriyel yaşlanmanın bir göstergesi olan arteriyel sertlik gibi diğer birçok patolojik duruma da yatkınlık sağlar [3].

Psödoeksfoliasyon materyalin başlangıçta sadece gözün ön segmentinde bulunduğu düşünülüyordu. Ancak, son zamanlarda akciğerler, arter duvarları ve kalp dahil olmak üzere diğer doku ve organlarda psödoeksfolyatif fibriller bulunmuştur. Yapılan son çalışmalar kan damarlarında psödoeksfolyatif materyalin varlığını gösterdiğinden, PEG sırasında endotelial disfonksiyon ortaya çıkabilir. Bu nedenle çalışmada, PES, PAAG, PEG ve kontrol gruplarında PPG-FMD yöntemi ile dilatasyon indeksi ölçülerek endotelial fonksiyon değerlendirildi ve oftalmolojik muayene sonuçları ile karşılaştırıldı.

2. LİTERATÜR

2.1. Göz Anatomisi ve Fizyolojisi

Göz küresi yaklaşık 2,5 cm çapında olup, duyu organlarımızdan biridir. En dışta yer alan saydam tabakaya kornea adı verilir. Göze ulaşan ışık sırasıyla kornea, ardından göz bebeği (pupil) ve son olarak göz merceğinden (lens) ilerleyerek ağ tabaka (retina) üzerine düşer (şekil 2.1). Retinada meydana gelen görüntü optik sinir aracılığıyla beynin ilgili bölgesine iletilir ve görme olayı meydana gelir [4].

2.1.1. Orbita (Göz Çukuru)

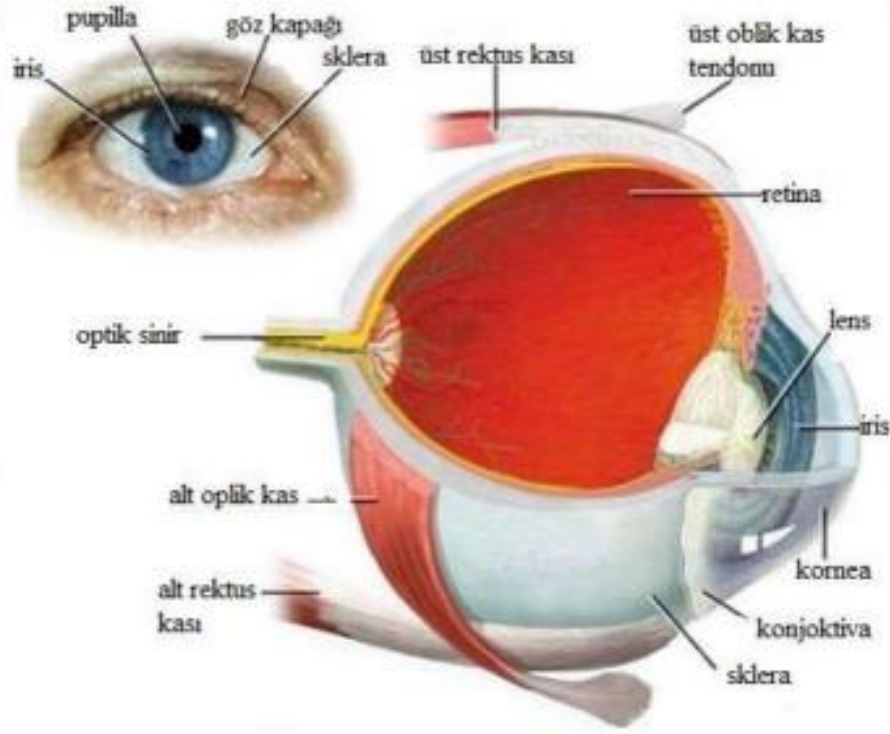
Gözün yer aldığı orbita (göz çukuru) üstte frontal kemik iç yüzeyde nazal kemik, en dış yüzeyde temporal kemik ve alt kısımda ise maxilla yapılarının oluşturduğu kısımdır [5]. Bu yapının içinde yağ, kas ve bağ dokular da bulunmaktadır. Ek olarak bu bölgede ürettiği sıvı ile gözün ön yüzeyini kayganlaştırmayı sağlayan gözyaşı bezi (lakrimal bez) mevcuttur.

2.1.2. Göz kapakları

Göz kapakları görmenin sürekliliği için gerekli ince, hassas ve karmaşık özelliklere sahip dokulardır [6]. Gözyaşının göz tarafından tutunmasına yardımcı olan mukus tabaka ve göz yaşının buharlaşmasını engelleyen lipid (yağ) tabaka da göz kapakları iç yüzeyinde yer alan aksesuar gözyaşı bezleri aracılığıyla üretilmektedir. Göz kapağında bulunan kaslar gözyaşının göz yüzeyine eşit ve devamlı bir şekilde yayılmasını sağlamak amacıyla göz kırpma hareketini sağlar. Alt ve üst kapak kenarlarında bulunan kirpikler göze toz vb. maddelerin girmesini engeller [5].

2.1.3. Kornea ve sklera

Kornea, gözün ön yüzünde yer alan saydam ve damarsız bir yapı olup, dış ortamla temas halindedir. Ek olarak gözdeki en yüksek kırma gücüne sahip yapıdır. Korneanın saydam yapısı genetik, çevresel faktörler ya da travma, enfeksiyon gibi nedenlerle ilişkili olarak bozularak görme kalitesinde deformasyonlar oluşabilmektedir. Sklera görünüşte opak ve beyaz renkli bir kısım olarak görünen sert fibröz bir yapıya sahip olup göz küresine koruyucu kılıf görevi görür. Altı farklı kas dış taraftan skleraya bağlanır ve bunlar koordineli bir şekilde çalışarak üç boyutlu ve net görme olayı meydana gelir. Sağ ve soldaki kaslar anormal çalışır ise şaşılık denen durum oluşabilir [7].



Şekil 2. 1 Gözün Anatomisi [8]

2.1.4. Ön kamara açısı ve lens

Kornea ile irisin birleşmesiyle ön kamara açısı meydana gelir. Göz içi sıvısı (aköz hümör) siliyer cisim tarafından üretilerek bu kısımda yer alan küçük kanallar aracılığıyla gözü terk eder. Kanallar üzerinde herhangi bir tıkanma durumu veya açıda daralma mevcut ise göz içi sıvısı sağlıklı bir şekilde boşaltılamaz ve buna bağlı olarak göz basıncında artış ve görme siniri hasarı gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. İris ve göz bebeğinin arkasında olan lens, saydam ve esnek bir yapıdadır. Cisimlerden göze yansıyan ışığın retinada odaklanmasında önemli göreve sahiptir. Bu yapı yaşlanmaya bağlı olarak sertleşir ve esnekliğini kaybederek genel olarak 40 yaş üstü birçok insanda yakın mesafeye odaklanamama problemiyle sonuçlanır [8].

2.1.5. Vitröz sıvı

Retinanın önünde lensin arkasında bulunan bölgeye vitröz boşluğu denir. Vitröz boşluğunu dolduran jelimsi sıvıya vitröz sıvı denir. Vitröz sıvı görme olayının meydana gelmesi için optik sistemin ışık geçirgenliğini dengeler ve göz küresine şekil verir. Bu sıvı içinde bazı altta yatan sebeplerden dolayı kanamalar meydana gelebilir. Bu duruma

göz içi kanama ya da vitröz hemorajisi olarak da adlandırılmaktadır. Vitröz sıvı içerisinde yapısı bozulmuş olarak dolaşan kan hücrelerinin göz içerisindeki akım yollarını tıkayarak göz tansiyonu artışına sebebiyet vermesi glokoma yol açabilir.

2.1.6. Uvea

Skleranın iç yüzeyini sararak gözün beslenmesinde önemli bir rol oynayan damar tabakadır. Uvea temelde siliyer cisim, iris ve koroid yapıyı içerir [8]. Koroid, dış kısımda sklera iç kısımda sinir tabakası (retina) ile bağlantılıdır [5]. Göz içi sıvısı dediğimiz hüner aközün merkezi üretim yeri siliyer cisimdir. Bu sıvı gözün ihtiyacını karşılayacak yeterli düzeyde üretilmediğinde göz basıncı düşüklüğü hipotoni, gereğinden fazla miktarda üretildiğinde ise göz basıncı yüksekliği hipertoni durumu meydana gelir.

2.1.7. Retina

Retina, gözün en arka kısmında yer alan yapıdır. Retinayı oluşturan fotoreseptör hücreler aracılığıyla ışık enerjisi algılanır ve elektrik sinyallerine dönüştürülür [4]. Görme sinyali optik sinir aracılığı ile ilgili beyin bölgelerine gönderilir [5]. İç kısım vitreus, dış kısım ise koroid tabakası ile bitişik konumdadır. Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri retina ile koroidin arasında mevcuttur. Bu yapının üzerinde sinir marjinali hücrelerden oluşan nörosensöriyel yapı yer almaktadır. Nörosensöriyel yapının en önemli hücreleri rodler ve konilerdir. Rodler düşük ışık seviyelerinde skotopik görmeden, koniler ise aydınlıkta fotopik görmeden sorumludur.

2.1.8. Optik sinir

Retinada ışık enerjisinin dönüştürülmesi ile oluşturulan elektriksel sinyal, optik sinir aracılığıyla oksipital kortekse iletilir. Optik disk, optik sinirin gözü terk ettiğı yapıdır. Bu bölgede optik sinir liflerinin göz küresinden çıkması için göz küresinin en dış katmanını meydana getiren sklera delikli bir yapı halini oluşturarak bu deliklerden optik sinir liflerin çıkışını sağlar [5].

2.2. Glokom

Glokom, göz içi basıncının (GİB) artışı, optik sinir baş kısmında tahribat ve retina ganglion hücre dejenerasyonu ile karakterize kronik optik bir nöropatidir. Körlük nedenleri arasında kataraktın ardından ikinci sırada yerini almaktadır. Bu hastalık kronik ve progressiftir ve ayrıca gözde geri dönüşü olmayan sorunlara yol açan bir hastalıktır.

Gözün ön kısmındaki sıvı işlevini yerine getiremeyecek şekilde dolaşımının aksadığı durumlara bağlı ortaya çıkarak göz içi basıncında değişikliklere sebep olur. Glokom nedeni retinal ganglion hücre ölümüdür, karakteristik görme alanı kaybına ve optik sinir başının tipik olarak zarar görmesine neden olur. Glokomun, en temel olarak rastlanan risk faktörlerinden biri normal değerlerin üzerindeki yüksek göz içi basıncıdır (GİB> 21 mmHg) [9]. Göz içi basıncının normal referans değer aralığı 11 -21 mmHg olarak kabul edilmektedir. Bu değer üzerindeki ölçümler glokom olduğu anlamına gelmemekle beraber bir neden olarak düşünülür. Baltimore Göz Araştırmasında, 22 mmHg'yi aşan GİB değerlerinde, optik sinir üzerinde tahribat oluşma ihtimalinin özellikle arttığı hastalar üzerinde gözlemlenmiştir [10].

Yapılan çalışmalarda dünya üzerinde yaklaşık olarak 70 milyon glokom hastası olduğu tahmin edilirken bu hasta sayısının 2040 yılında yaklaşık 112 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir [11]. Bu sayının ise yaklaşık %10'unun geri dönüşü olmayan körlükle sonuçlanabileceği tahminler arasında yer almaktadır. Türkiye de ise tanısı konmuş yaklaşık 550 bin hasta bulunmakta ve bu sayının yaklaşık 4 katı kadar hastanın olduğu tahmin edilmektedir [12]. Glokom 80 yaş üzeri hastalarda 40'lı yaşlara oranla yaklaşık 18 kat daha fazla görülmektedir [13].

2.3. Glokomda Risk Faktörleri

Göz içi basıncının yüksek olması başlıca bir risk faktörüdür. Bunun haricindeki risk faktörleri de glokomun oluşmasındaki nedenler arasında yer alır.

2.3.1. Göze ait risk faktörleri

Göz İçi Basıncı (GİB) : En önemli risk faktörlerindendir [14]. GİB, ön ve arka kamarada bulunan hümör aközün kornea ve skleraya uyguladığı basınçtır. Yapılan araştırmalarda normal seviyelerdeki ortalama GİB değeri 16 ± 3 mmHg olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalar ile bu değer kişilerin arasında farklılık gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Bundan dolayı optik sinir başında tahribat meydana getirmeyecek GİB değeri, glokom tedavisinin amacı haline gelmiştir [8, 15]. GİB normal değer aralığı 10-21 mmHg olarak kabul edilmektedir.

Kornea: Kornea kalınlığının primer açık açılı glokom ile ilişkisi son yıllarda ortaya çıkan bir bulgudur. Oküler hipertansiyonlu hastalarda kornea kalınlığının primer açık açılı glokom gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [16].

Optik Diskin Özellikleri: Optik diskte bulunan sinir lifi miktarı, liflerin arasında yer alan destek dokunun miktarı ve liflerin disk üzerinde oluşan basınca karşı direnci glokomun oluşumunda etken faktörlerdendir [12].

Miyopi: Miyopi varlığı glokom olasılığını yükseltirken hastalığın teşhisinde de güçlük oluşturur. İleri derecede miyopi görülen hastalarda, non-spesifik arkuat şekilli parasantral görme alanı defektleri görülürken, periferik görme alanı genelde normaldir ve görme alanı defektleri oldukça fazla değişkenlik göstermektedir. Yüksek miyopik bireylerde glokom tanısının ancak görme alanı tahribatı progresyonu takibiyle mümkün olabileceği belirtilmektedir [7].

2.3.2. Sistemik risk faktörleri

Yaş: Her yaş aralığında glokom görülebilirken, yaşı ilerlemesine bağlı olarak görülme oranı artmaktadır [12].

Genetik (Kalıtsal) Faktörler: Birçok hastalık gibi, glokomun da birinci derece akrabalarda görülmesi kişide bu riski arttırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile lizil oksidaz benzeri 1 (LOXL1) genindeki sekans varyantlarının glokom için önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır [17].

İrk Faktörü: Beyaz ırka kıyasla siyah ırkta daha yüksek basınç seviyesinde ve daha erken yaşlarda rastlanmaktadır [12].

Cinsiyet: Erkek veya kadın hastalarda basınç seviyeleri arasında bir fark yoktur ama bazı glokom sınıflarının cinsiyetler üzerinde seçiciliği bulunmaktadır [12].

Ateroskleroz: Dolaylı bir etkidir. Göze gelen kan miktarını azaltarak gözün beslenmesini olumsuz yönde etkiler [12].

Diyabetes Mellitus: Optik disk, yapısı nedeniyle artan göz içi basıncına karşı oldukça hassas bir yapıdadır. Bu hasta grubunda optik sinir başında çanaklaşmayla beraber glokom görülme ihtimali de artmaktadır [18]. Diyabet mikrovaskülopati nedeniyle indirekt olarak optik sinir başının perfüzyon dengesini etkiler.

İlaç Kullanımı: Kontrol dışı ve bilinçsiz şekilde kullanılan steroid içerikli tablet ve damlaları, hastada göz tansiyonunda artışa sebebiyet vermektedir.

2.4.1. Kapalı açılı glokom

Pupiller blok kapalı açılı glokomda açılı kapanmasının en çok rastlanan nedenidir. Arka odadaki göz bebeği içinden sıvı akışı engellenir. Bu arka bölmedeki basıncın yükselmesine ve periferik irisin trabeküler ağ örgüsüne doğru öne doğru eğilmesine sebebiyet verir [19]. Bu glokom türünün Primer ve sekonder kapalı açılı glokom gibi alt sınıfları mevcuttur.

2.4.2. Açık açılı glokom

Göz içi sıvısının dışarı çıktığı kanal sistemi gözün ön odasında bir girinti içine yerleşmiştir. Bu alana ön kamara açısı denir. Eğer bu açı istenilen değerlerdeyse açık açı denir. Bu glokom tipinde göz içi sıvısının dışarı çıkışı azalır. Yavaş ve belirtisiz ilerler.

Primer Açık Açılı Glokom (PAAG): Glokom tipleri arasında primer açık açılı glokom en geniş prevalansa sahip olan glokom sınıfıdır. Göz içi basıncı değerinin 21 mmHg'yi aşan değerlerde ve retina ganglion hücre kaybı ile sonuçlanan progressif ve karakterize olarak ilerleyen geri dönüşümü olmayan bir hastalıktır. Göz içi basıncının oküler, sistemik hastalık veya başka bir anormallik sebep olmadan en az 21 mmHg üzerinde değerlerde olması, ön kamara açısının açık ve normal görünüşte olması, karakteristik görme alanında birtakım kayıplar ve optik sinir başı hasarının rastlanması olarak tanımlanır [20]. Göz içi basıncı bu hastalığın oluşmasında tek neden olmamakla beraber önemli ve birincil bir göze ait risk faktörü olarak kabul edilir. . Genelde asemptomatik olup hastalarda görme alanında belirgin rastlanan tahribatlar görülene kadar fark edilemez [21].

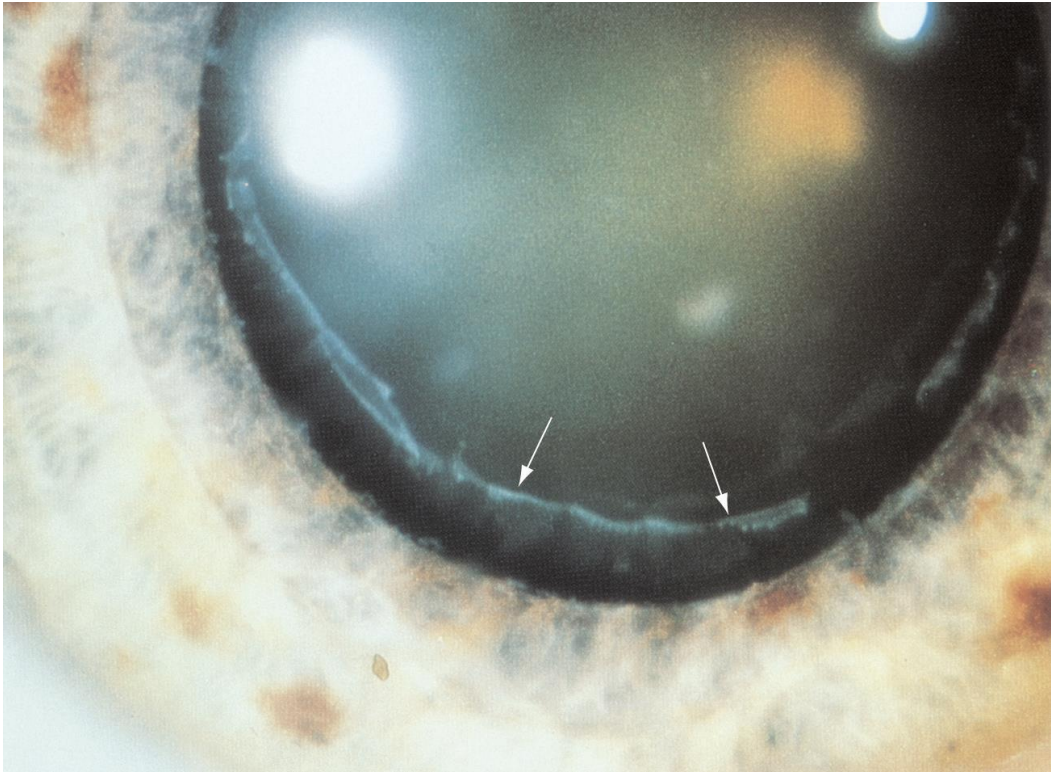
Sekonder Açık Açılı Glokom: PAAG ile benzer şekilde, sekonder açık açılı glokom iridokorneal açının açık olduğu ancak yüksek değerlerde GİB, optik disk dejenerasyonu ve retinal sinir lifi tabakasının tahribatı ile karakterize glokom çeşitlerinden biridir [22]. Primer açık açılı glokomdan temel farkı bazı sebepler neticesinde ortaya çıkmakta ve hastalığın nedenine göre farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Hastalığa neden olan faktöre bağlı olarak hastalığın ilerleyişi de farklılık göstermektedir. Primer açık açılı glokoma klinik bulgular bakımından benzer yönlerine rastlansa da sekonder açık açılı glokom diğer glokom çeşitlerine kıyasla daha yüksek göz içi basınç değerlerinde ve daha kötü prognoza sahip bir glokom çeşididir [22].

2.5. Psödoeksfoliasyon Sendromu

Psödoeksfoliasyon materyalinin (PEM), glikozaminoglikanlar ile sarılmış protein bir nidustan meydana geldiğini gösteren çalışmalar vardır. Transmisyon elektrik mikroskopisiyle bu madde incelendiğinde rastgele yerleşmiş bir yapıda ve flaman ve fibrillerden meydana geldiği görülmüştür. Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), bu materyalin birikmesiyle katarakt gibi bazı oküler komplikasyonlarla sıklıkla ilişkilendirilen gözün ön segmenti, zonüler bozulma, glokom ve retinal ven tıkanıklığına neden olan bir sendromdur [23].

Gözde, lens kapsülü, zonüller, siliyer cisim, ön kamara açısı, kornea endoteli ve pupilla kenarında eksfoliatif materyali görülebilmektedir (Şekil 2.3) [24]. Yapılan çalışmalarda, psödoeksfoliatif materyale yalnız gözde değil kan damarları, kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi ekstraoküler dokularda da rastlanmıştır [25].

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), eksfoliatif materyalin, oküler ve sistemik olarak üretilmesiyle ve hücre dışı depolanmasının neticesinde ortaya çıkan sendromdur [26]. Çalışmalar eksfoliatif materyalinin göz üzerinde birikme gösterdiği ve bu birikimin neticesinde göz içi basınç değerini artırarak ve glokomatöz değişiklikler oluşturarak psödoeksfoliasyon glokomu (PEG) meydana getirdiğini göstermektedir [27]. Bu sendrom açık açılı glokomlar da en çok rastlanılan nedendir [21].



Şekil 2.3 Pupilla Kenarında Eksfoliatif Materyali [28]

2.6. Endotelial Fonksiyon

Endotel hücre tabakası vasküler tonusu, hücrel adezyonu, tromborezistansı, düz kas hücresi proliferasyonunu ve damar duvarı inflamasyonunu düzenleyen çok çeşitli faktörlerin üretildiği fiziksel ve kimyasal yanıtlar verebilir. Endotelin önemi ilk olarak vasküler tonus üzerindeki etkisiyle anlaşılmıştır. Vasküler tonus, damarı gevşeten ya da daralmasında görev alan vazoaaktif moleküllerin üretilmesi ve salınımıyla dolaşımdaki vazoaaktif araçlara oluşturulan yanıtlar ile sağlanır. Vasküler dilatasyon/konstürksiyon hareketi, vasküler tonusu ve damar çapının düzenlenmesi yoluyla dokunun oksijen arz/talep dengesinde doğrudan bir rol oynar. Ayrıca vasküler yapının yeniden şekillenmesi ve uzun vadeli organ perfüzyonunda önemli bir yeri vardır [29].

Endotel tabakası, mekanik kuvvetlere (shear stresi ve pulsasyon) ve nöro-hormonal araçlara yanıt vererek hem fizyolojik hem de patolojik koşullar altında bazal vasküler tonus ve reaktiviteyi düzenler, endokrin/parakrin işlevi vardır. Endotel, endotelial otakoidler olarak bilinen NO, prostasiklin (PGI₂) gibi vazodilatatörleri ve anjiyotensin II (Ang II), endotelin-1 (ET-1), tromboksan ve prostaglandin H₂ gibi vazokonstrüktörleri ve büyüme düzenleyici promotörleri de üretebilir [30]. Dolaşımdaki kan ve damar duvarı arasındaki çok özel anatomik konumu endotel tabakasını, vasküler fonksiyon ve yapıyı etkileyen çeşitli sinyal yollarının kavşak noktası haline getirir. Bu sinyal yollarından en belirginlerinden biri L-arginin/NO yolu olarak bilinir.

Endotel, arter iç yüzeyini kaplayarak damar ve organların işlevlerinin düzenlenmesinde görev aldığı gibi vasküler sistemin düzenlenmesinde de hayati öneme sahip hücre tabakasıdır [31]. Vaskülogenez, anjiyogenez ve adezyon süreçlerinde önemli işlevi vardır [32, 33]. Endotel hücreleri ekzojen etkilere karşı heterojenik tepkiler verirler ve dinamik denge durumunun düzenlenmesinde görev alırlar. Diyabet, hipertansiyon ve immünolojik etkenler gibi komplikasyonlardan dolayı oluşan vasküler tahribatlar endotelial fonksiyonun sağlıklı bir şekilde işlevini yerine getirememesine neden olabilir [31, 34]. Endotelial fonksiyon bozuklukları bazı kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir. Endotel hücreleri tarafından homeostaz durumunu sağlamak için bazı maddeler salgırlar. Bunlar vazodilatasyon olarak adlandırılan damarın genişlemesini sağlayan mediyatörler ve vazokonstrüksiyona yani damarların büzülmesine neden olan mediyatörlerdir.

2.6.1. Vazodilatasyon sağlayan mediyatörler

Nitrik Oksit (NO): NO, farklı hücre tiplerinde tanımlanan üç ana izoformla ifade edilen NO sentaz (NOS) enzim ailesi tarafından üretilir: endotelial NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS), ve indüklenabilir NOS (iNOS) [3]. Endotelde NO, tetrahidrobiopterin (BH4) gibi kofaktörlerin varlığında eNOS etkisiyle L argininden meydana gelir (Şekil 2.4). Sağlıklı bir kan damarında, NO ve L-sitrülin, shear stres ve diğer uyaranlara yanıt olarak endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve kofaktörler tarafından L-argininden üretilir. NO alttaki düz kas hücrelerine yayılır ve enzimi aktive eden çözünür guanilil siklazda (sGC) indirgenmiş heme (Fe²⁺) bağlanır. Bu, vazodilatasyona yol açan siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretir. NO'nun biyoyararlanımı, vasküler sağlığın önemli bir belirteçidir. Serotonin ve muskarinik kolinerjik agonistler de dahil olmak üzere vazodilatör uyaranların çoğu ve çoklu G-protein-bağlı reseptörler bu tür endotel bağımlı mekanizmalar yoluyla etki eder [31]. Nitrik oksit, kardiyovasküler sistemde trombosit agregasyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun önlenmesi, lökosit adezyonunun engellenmesi ve vazodilatasyon yetenekleri gibi çeşitli anti-aterosklerotik etkilere sahiptir [33].

Prostasiklin (PGI₂): Mitojen serbestleşmesini ve trombositlerin aktivasyonunu engelleyerek vasküler düz kas hücrelerinin hızlıca çoğalmasının önlenmesinde görev alır [33]. Endotel disfonksiyonu esnasında ya da vasküler hemodinaminin sağlanamadığı durumlarda sentezlenir.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF): Düz kaslardaki K⁺ kanallarının açılmasıyla hücrenin hiperpolarize olması bunun neticesinde voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarının kapanması ile hücre içine Ca⁺⁺ akışının durması sonucu oluşmaktadır [35, 36]. EKHF nin küçük damarlar üzerinde gerçekleşen etkisi, büyük damarlara göre oldukça fazladır [35, 36].

2.6.2. Vazokonstruksiyona neden olan mediyatörler

Endotelin-1 (ET-1): Hipoksi, iskemi ve kan akış gerilimi durumlarında indüklenerek meydana gelir. Ayrıca en etkili vazokonstriktör mediyatördür. Yirmi bir aminoasitli bir peptid yapıya sahiptir. Üç çeşit izopeptidi vardır. Yalnızca biri damar endotel hücreleri tarafından üretilmektedir [31].

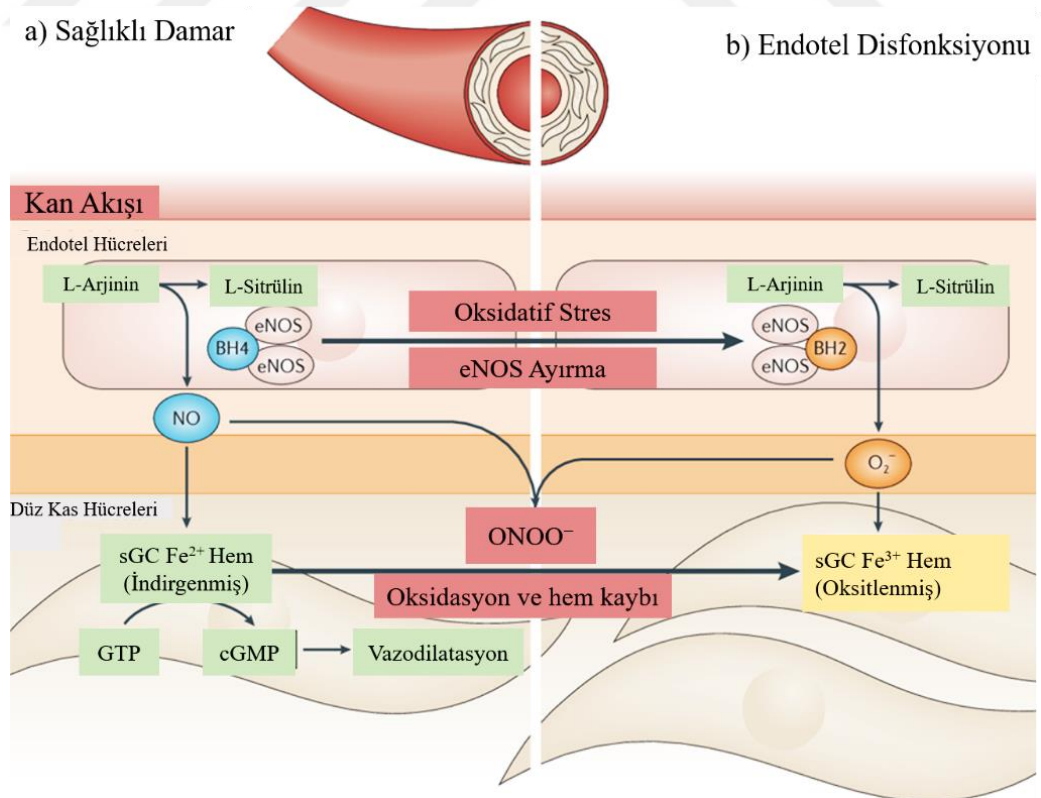
Platelet Aktive Edici Faktör (PAF): Hemostaz sürecinde önemli fizyolojik etkilere sahiptir. Platelet aktive edici faktörün trombositlerle bağımlı ve trombositlerden bağımsız

birçok çeşitli kardiyovasküler etkileri vardır [31]. Bu etkileri vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyon aktivasyonu üzerinden gerçekleştirilir.

Anjiyotensin II (Ang-II): Vücudun birçok dokusundan salgılanan anjiyotensinojen, renin tarafından parçalanır ve anjiyotensin-I meydana gelir. Sonrasında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) sayesinde Ang-II'ye dönüşür [31]. Elektrolit homeostaz, inflamasyon, vasküler büyüme ve damar işlevlerinde de görev alan bir mediyatördür [31].

2.7. Endotelial Disfonksiyon

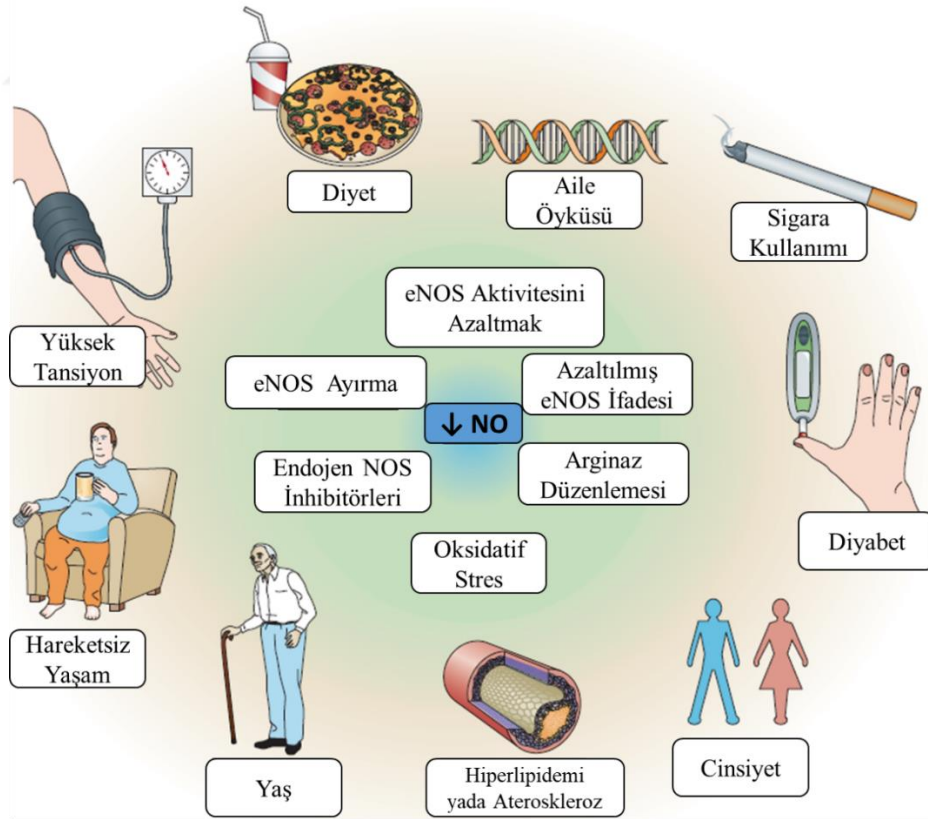
Endotel disfonksiyon, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların ayırt edici özelliğidir. Bu süreçteki temel mekanizma, oksidatif stres ve eNOS'un ayrılması NO oluşumunu baskılar ve NO biyoyararlanımını azaltır (Şekil 2.4). Kofaktör BH4, dihidrobiopterine (BH2) oksitlendiğinde, eNOS kopabilir ve NO üretmek yerine süperoksit (O_2^-) üretir, bu da NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturur, böylece NO biyoyararlanımını daha da sınırlandırır. Ayrıca, reaktif oksijen ve nitrojen türleri sGC'deki (Fe^{2+} 'dan Fe^{3+} 'ya) hem grubunu oksitleyebilir, bu da onu NO ile aktivasyonuna karşı duyarsız hale getirir [37]. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklarda endotelial disfonksiyon geliştiği gözlemlenmiştir.



Şekil 2.4 Endotelial fonksiyon ve disfonksiyon da vasküler nitrik oksit sinyali [38]

Şekil 2.4.a sağlıklı bir kan damarında nitrik oksit (NO) düz kas hücrelerine geçişi ve vazodilatasyon etkisini, şekil 2.4.b, NO oluşumu ve biyoyararlanımının azalması ile endotelial disfonksiyon ilişkisini göstermektedir. Sağlıklı bir endotel, vasküler inflamasyon ve vaskülogenezin ana düzenleyicisidir. NO, integrinlerin ve diğer yüzey sinyallerinin ifadesini hassas bir şekilde modüle eder. Bozulmamış bir endotel tabakası, vasküler duvar ile trombosit ve lökosit etkileşimini önleyen moleküler sinyallere aracılık ederek vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Böylece endotel tabakası dolaşımdaki kan hücrelerinin protrombotik subendotelial matrikse maruz kalmasını önlemek için kritik öneme sahiptir [39]. Sağlıklı bir endotel, arteriyel trombus oluşumunu aktif olarak inhibe eder. Endotelden türetilen NO, trombosit aktivasyonunu, adezyonunu ve agregasyonunu sınırlar.

NO sinyali, damar tonusunun düzenlenmesi yoluyla kardiyovasküler sistemdeki homeostaz için hayati önem taşır [38]. Kardiyovasküler hastalık için çeşitli risk faktörleri mevcuttur. NO üretimi ve biyoyararlanımının azalmasına yol açan nedenler Şekil 2.5’de yer almaktadır.



Şekil 2.5 Nitrik oksidin azaltılmış biyoyararlanımı ile ilişkili hastalıklar ve yaşam tarzı faktörleri [38]

2.8. Endotelial Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Endotelial fonksiyonun değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler mevcuttur. Önceleri invaziv koroner testi ve invaziv ön kol testi gibi invaziv yöntemler kullanılmaktaydı. İnvaziv koroner testi, kardiyak kateterizasyon sırasında Ach, papaverin gibi NO salınımına neden olan maddeler veya nitrogliserin verilerek vazodilatasyonun değerlendirilmesi yöntemiyle yapılmaktadır [37, 40]. İnvaziv ön kol testi ise ön kola yerleştirilen bir pletismograf yardımıyla yapılır. Bu yöntemler o dönemlerde oldukça faydalı bilgiler verse de invaziv olmaları ve yüksek komplikasyon riski sebebiyle günümüzde tercih edilmemektedir.

Günümüzde endotelial fonksiyon, biyokimyasal parametreler ve çeşitli klinik ölçümlerle değerlendirilebilmektedir.

2.8.1. Biyokimyasal değerlendirme

Plazma ve idrarda nitrik oksit ve metabolitlerinin direkt olarak tespiti ile endotel fonksiyonuyla ilgili bilgi edinilebilir [41]. Endotel disfonksiyonunun ADMA, VCAM-1, ICAM-1, doku plazminojen aktivatörü (t-PA), e-selektin ve p-selektin olarak dolaşımdaki belirteçleri mevcuttur [37, 41].

2.8.2. Akış aracılı dilatasyon ölçümü ile değerlendirilmesi

Akış aracılı dilatasyon (Flow Mediated Dilation: FMD), arteriyel vazodilatasyon kapasitesinin *in vivo* ve non-invaziv bir şekilde ölçümüdür. Bu ölçüm çeşitli teknolojiler ile brakial veya popliteal arter üzerinden yapılarak endotelial fonksiyon değerlendirilebilir [37]. FMD non-invaziv olması, kantitatif doğası, tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeniyle günümüzde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. FMD protokolü ilgili ekstremitede oklüzyon ve reperfüzyon sürecini içerir. Kan akımının tansiyon manşonu aracılığıyla engellenmesinin ardından manşon basıncı düşürülerek gevşetilir ve kan akımı tekrar eski haline döner. Eski haline dönerken kan akımında ani değişikliğe sebep olur. Bu ani değişiklik reaktif hiperemi olarak adlandırılır. Damar duvarı üzerindeki gerim artırılıp vazodilatatif mediatörlerin sentezlenip salınmasına neden olarak akış aracılı vazodilatasyon meydana gelir. Damar çapındaki değişim çeşitli teknolojilerle ölçülebilir. Ultrason FMD, arter çapının ultrason aracılığıyla ölçüldüğü ve klinikte altın standart haline gelmiş bir yöntemdir. Bu yöntemle ölçülen brakial arterdeki vazodilatasyon miktarının, eşzamanlı gerçekleştirilen kardiyak kateterizasyondaki

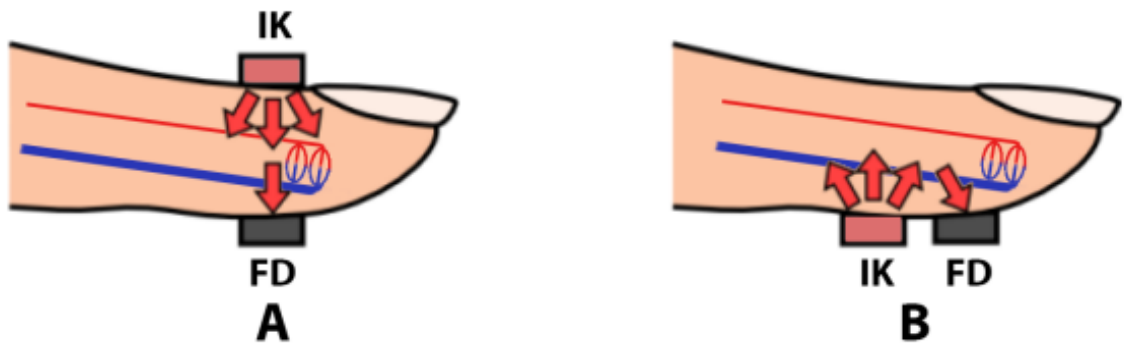
koroner arter cevabı ile korele sonuçlar verdiği gösterilmiştir [40]. Ultrason operatör bağımlı, tecrübe ve pahalı ekipman gerektiren bir teknolojidir. Bundan dolayı FMD ölçümünde başka teknolojiler de geliştirilmiştir.

2.8.3. Fotopletismografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD)

Endotel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer non-invazif ve *in vivo* ölçüm yöntemi ise Fotopletismografi Akış Aracılı Dilatasyon (PPG-FMD) yöntemidir. Fotopletismografi sinyali öncelerde nabız sayısı veya nabız atım oranı gibi temel fizyolojik veriler için kullanılmaktaydı. Günümüzde bu verilerle sınırlı kalmayıp PPG sinyali ile hastaya ait birçok fizyolojik parametreyle ilişkili ölçümlerin yapıldığı çalışmalar halen devam etmektedir.

PPG Sinyali: PPG sinyalleri, kan hacmindeki değişimin optik olarak ölçülmesidir. PPG sinyalinin işlenmesi kardiyovasküler sistem hakkında önemli bilgiler yansıtır [42]. PPG sinyali canlılığın devamı için gerekli olan nabız dalgasının çeşitli anatomik bölgelerde pratik bir şekilde ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Böylece kalpte elektriksel olarak başlayan sürecin periferde oluşturduğu fiziki değişikliğin gerçek zamanlı ve kantitatif ölçümü yapılabilir.

PPG Sinyalinin Ölçümü: PPG sinyallerinin ölçümü ışık kaynağı ve fotodiyot içeren sensörler ile doku üzerinden non-invaziv bir şekilde yapılır. Bu sinyallerin ölçümünde geçirgenlik ve geri yansıma geometrisi olmak üzere iki farklı sensör geometrisi kullanılır.



Şekil 2.6 Sensör Geometrisi A)Geçirgenlik geometrisi, B)Geri yansıma geometrisi. İK: ışık kaynağı, FD: fotodedektör [43]

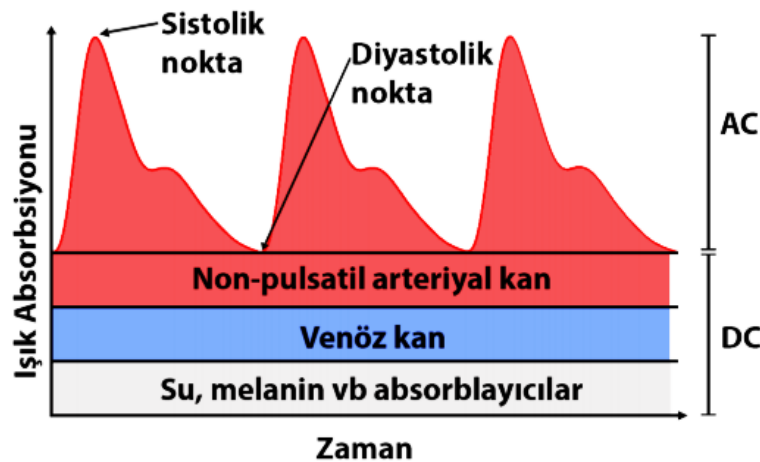
Şekil 2.6 A'da gösterilen geçirgenlik geometrisindeki sensör çeşidinde LED ve fotodiyot karşılıklı olarak dizilim gösterir. Bu sensör tipi geçirgenliğin yüksek olduğu parmak ucu gibi bölgelerde ölçüm için kullanılır. Sistemik kan dolaşımındaki her bir kalp döngüsünde

kan hacmi değişerek fotodiyota ulaşan ışık miktarında da değişiklik olur. Sistol sırasında kan miktarı artışında fotodiyota düşen ışık miktarı azalırken, diyastol sırasında kan miktarı azalarak fotodiyota düşen ışık miktarı da artmaktadır. Bu ışık şiddetinde ki değişim zamana bağlı kaydedildiğinde PPG sinyali elde edilir. Şekil 2.6 B’de gösterilen geri yansıma geometrisindeki sensör ise fotodiyot ve ışık kaynağı lineer olarak dizilim göstermektedir. Bu sensör tipi geçirgenlik geometrisinde sensörün aksine ışık geçirgenliğinin az olduğu bölgelerden PPG sinyali eldesi için tercih edilmektedir.

PPG sinyallerinin eldesinde kullanılan ışığın dalgaboyuda önemli bir faktördür ve yapılan çalışmaya uygun olacak sensörde kullanılacak dalga boyu belirlenmelidir. Genel olarak çalışmalarda kullanılan dalga boylarıda kırmızı ve yakın kızılötesi dalgaboylarıdır.

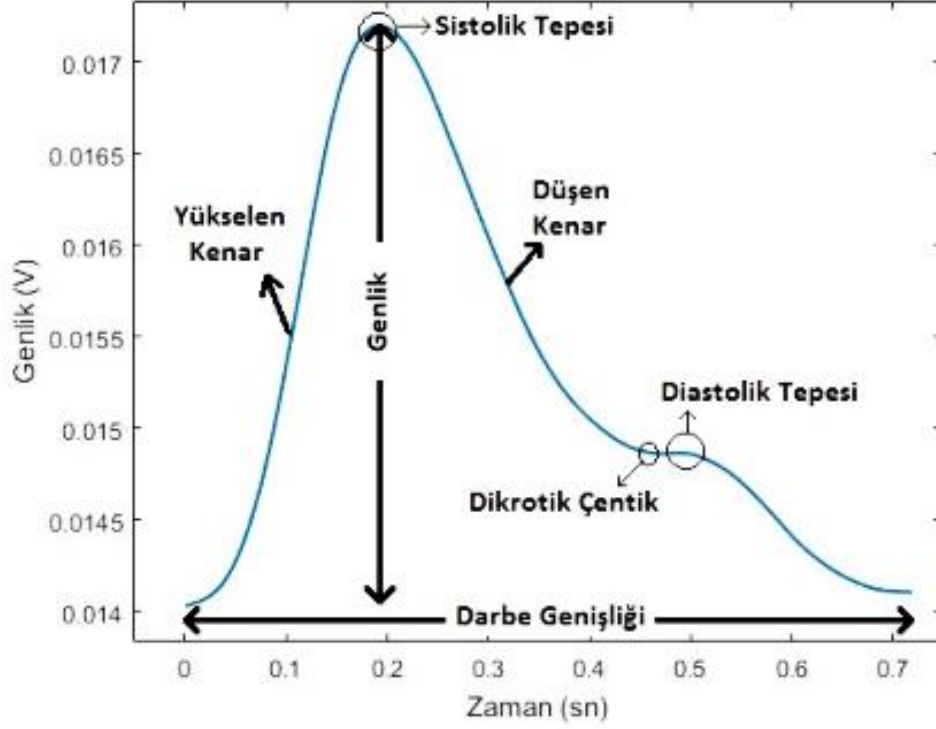
PPG Sinyali Teorisi: PPG sinyalinde gönderilen ışık şiddeti sensör geometrisi, ışığın dalga boyu ve ortamdaki moleküllerin optik özelliklerine (saıcı yada absorblayıcı moleküllerin konsantrasyonu) göre azalarak dedektöre ulaşır. Işık demeti dokuda ilerlerken dalga boyu, absorblayıcıların konsantrasyonu, dokuda aldığı yol ve absorblayıcı moleküllerin karakteristik parametreleriyle orantılı olarak değişim gösterir.

PPG sinyali temelde AC (alternatif akım) ve DC (doğru akım) olarak 2 bileşene sahip bir sinyal çeşididir (Şekil 2.7). AC bileşen sinyalin hareketli bileşeni iken, DC bileşen zaman içerisinde değişmeyen, sabit bileşendir. DC bileşen ölçüm yapıldığı doku, cilt rengi ve kan içerisindeki bileşenler gibi sabit etkenlerden kaynaklanmaktadır. AC bileşen temel olarak sistol ve diyastol sırasında meydana gelen kan hacmi değişiminden kaynaklanan bileşendir. PPG-FMD yönteminde DC bileşen filtrelenerek AC bileşen kullanılır.



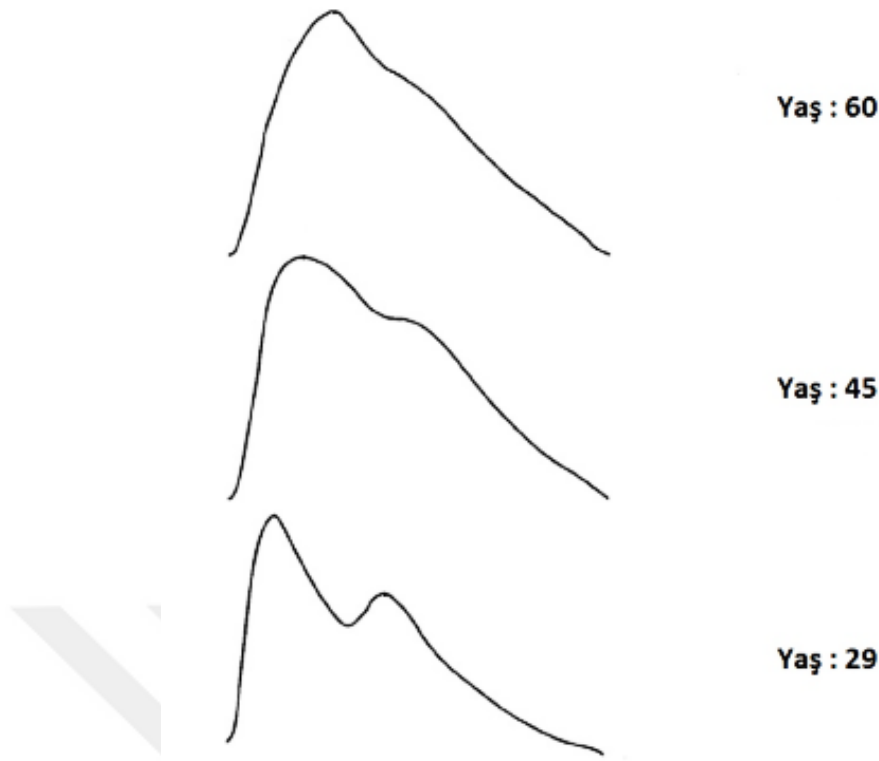
Şekil 2.7 PPG Sinyalinin AC ve DC Bileşeni [43]

PPG Sinyalinin Karakteristik Dalga Şekli: PPG sinyalleri kan hacmindeki değişimin sonucunda oluştuğu için dalga şekli fizyolojik parametreler hakkında bilgi içermektedir [44].



Şekil 2.8 PPG Sinyalinin Karakteristik Dalga Şekli [45]

Şekil 2.8’de PPG sinyalinin karakteristik dalga şekli görülmektedir. Darbe genişliği kalbin bir atımlık periyod süresini ifade eder. Bu süre nabız ölçümünde kullanılır. Genlik ifadesi atım dinamiklerine göre değişkenlik gösterir. PPG sinyali elektriksel bir sinyal olduğundan genlik birimi voltur. Şekil 2.8’de yükselen kenar kalbin kasılması, sistolik tepe kalbin maksimum kasılma fazı, düşen kenar kalbin gevşeme fazını ifade etmektedir. Dikrotik çentik aort kapakçıklarının kapanmaya başladığı an, diastolik tepesi aort kapakçıklarının kapandığı anı ifade etmektedir. Bir başka teoriye göre kanın periferik direnç damarlarına ulaşır geri yansıyan nabız dalgasının bu çentiği oluşturduğu düşünülmektedir. Karakteristik dalga şeklini etkileyen en önemli faktörlerden biri yaşır [46]. Yaş ilerledikçe aort kapakçığı ve vasküler ağ esnekliğini kaybeder. Buna bağlı olarak da dikrotik tepelerde kaybolur ve görünmez bir duruma gelir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 Yaşa Bağlı Olarak Dikrotik Tepelerde Kaybolma [45]

Klinikde PPG-FMD: PPG-FMD sinyal analizi yapılırken temel olarak AC bileşen baz alınır, gerekli algoritma işlemleri neticesinde DC bileşen elimine edilir. Klinikde PPG-FMD yöntemi kullanılarak endotelyal fonksiyonun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. PPG-FMD ile endotelyal fonksiyon ölçümü 19 sistemik skleroz hastası, 19 raynaud hastası ve 23 sağlıklı katılımcının dahil edildiği bir çalışmada 2014 yılında yapılmıştır. Endotelyal fonksiyonun skleroz hastası olan grupta kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu saptanmışken, diğer grupta kontrole göre anlamlı bir fark bulunmamıştır [47]. Diğer bir çalışma ise göğüs ağrısı olan 93 hastada reaktif hiperemi periferik arter hacmi (RH-PAV) PPG-FMD yöntemiyle kıyaslanmıştır (Si ve ark. 2018). RH-PAV indeksi, reaktif hiperemi sırasında dijital nabız hacminin başlangıca göre oranı olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda FMD ve PAV ile ölçülen endotelyal fonksiyon değerlerinin bozulduğu görülmüştür.

Görüldüğü üzere birçok klinik çalışma ile endotelyal fonksiyon ölçümünün vasküler sağlığın değerlendirilmesinde, bazı hastalıkların tanı ve takibinde değerli bir parametre olduğu gösterilmiştir [31]. PPG-FMD, altın standartı USG-FMD olan, endotelyal fonksiyon ölçümünün tecrübe gerektirmeyen, kolay erişebilir ve pratik bir alternatifidir. Klinikte PPG-FMD yöntemi kullanılarak farklı hasta gruplarında endotelyal fonksiyon

ölçümü yapılmıştır. Ancak Glokom ve Psödoeksflasyon Sendromlu hastalarda PPG-FMD yöntemiyle endotelial fonksiyon ölçümünün yapıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında glokom ile psödoeksflasyon sendromlu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde PPG-FMD yöntemiyle endotelial fonksiyon ölçümü yapılarak oftalmolojik değerlendirme parametreleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.



3. YÖNTEM

Çalışmamız Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde Eylül 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında PAAG, PES, PEG hastaları ve kontrol grubu dahil edilerek gerçekleştirildi. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma için onay alındı. Çalışmaya dahil olan tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

3.1. Hasta Seçimi

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine ilk muayene ya da kontrol muayenesi için başvuran 18 yaşından büyük hastalar, gönüllülük esası gözetilerek çalışmaya dâhil edildi. Bu çalışmada üç hasta grubu ve bir kontrol grubu oluşturuldu.

Gruplara dahil olma kriterleri şu şekildedir;

PES Grubu: PES(+) /Glokom(-), Glokom olmayan ancak psödoeksfoliasyon sendromu bulunan hastalar dahil edildi. Bu gruba dahil edilme kriterleri:

- Oftalmik muayenede lens ön yüzeyinde ve/veya iris kenarında klasik eksfoliatif materyalin bulunması,
- İki gözde de glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olmaması,
- İki gözde de tedavisiz GİB <22 mm Hg olması,
- İki gözde de tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunmaması.

PAAG Grubu: PES(-)/Glokom(+), Primer açık açılı glokomu olan ancak psödoeksfliasyon sendromu bulunmayan hastalar dahil edildi. Bu gruba dahil edilme kriterleri:

- Oftalmik muayenede lens ön yüzeyinde ve/veya iris kenarında klasik eksfoliatif materyalin bulunmaması,
- Bir ya da iki gözde glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olması,
- Bir ya da iki gözde GİB $\geq$ 22 mm Hg ya da tedaviyle kontrol altında olması,
- Bir ya da iki gözde tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunması,

PEG Grubu: PES(+)/Glokom(+), Psödoeksfoliasyona bağlı glokomu bulunan gönüllüler bu gruba dahil edildi. Gruba dahil edilme kriterleri;

- Oftalmik muayenede lens ön yüzeyinde ve/veya iris kenarında klasik eksfoliatif materyalin bulunması,
- Bir ya da iki gözde glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olması,
- Bir ya da iki gözde GİB ≥ 22 mm Hg ya da tedaviyle kontrol altında olması,
- Bir ya da iki gözde tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunması.

Kontrol Grubu: Glokom ve psödoeksfoliasyon sendromu bulunmayan sağlıklı gönüllüler bu gruba dahil edildi.

- Oftalmik muayenede lens ön yüzeyinde ve/veya iris kenarında eksfoliatif materyalin bulunmaması,
- İki gözde de glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olmaması,
- İki gözde de tedavisiz GİB < 22 mm Hg olması.

Gruplara dahil edilme kriterlerini sağlamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Bunların haricindeki tüm gruplar için geçerli olan hariç tutulma kriterleri;

- PES, PEG, PAAG ve bunların komplikasyonları dışında primer göz hastalığı bulunması,
- Fundusun değerlendirilmesini etkileyecek düzeyde yoğunluk gösteren katarakt olguları,
- Geçirilmiş oküler cerrahi, üveit, kronik inflamasyon veya oküler travma öyküsü
- Nörodejeneratif hastalık öyküsü,
- Diabetes mellitus, hipertansiyon ya da kardiyovasküler hastalığı bulunması.

3.2. Demografik Veriler

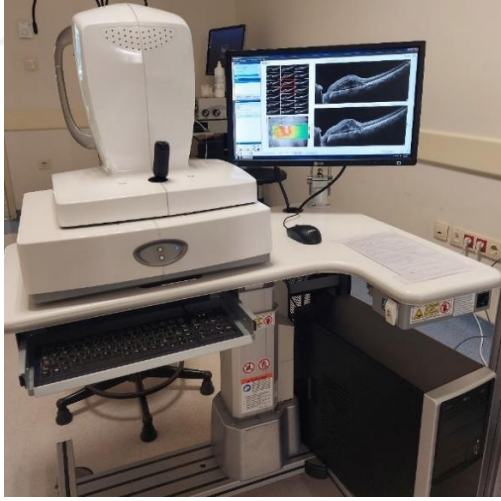
Polikliniğe başvuran hastalar uzman bir göz hekimi tarafından muayene edildikten sonra çalışmaya dahil ve hariç olma kriterleri açısından değerlendirildi. Çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan hasta ve kontrol grubu katılımcıları göz hastalıkları polikliniğinde ayrı bir odaya alındılar. Çalışmanın amacı, kapsamı ve çıktılarının toplum sağlığına olan potansiyel faydaları hakkında gerekli bilgiler verildi ve tüm katılımcılardan asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarını inceleyerek imzalamaları istendi. Her bir katılımcının yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı ve sigara içme durumu kaydedildi. Daha sonra istatistiksel inceleme için bu bilgiler bilgisayar ortamına aktarıldı.

3.3. Antropometrik ve Vital Ölçümler

Demografik bilgiler kayıt edildikten sonra katılımcıların ağırlık (kilogram) ve boyları (santimetre) ölçülerek bilgi formu üzerine not alındı. Bu bilgilere göre her bir katılımcının vücut kitle indeksleri (VKİ) belirlendi. Bu işlemlerin ardından katılımcılar bir sedyeye uzanarak supin pozisyonunda ortam koşullarına uyum sağlamaları için yaklaşık 5 dakika istirahat etmeye alındılar. İstirahatden sonra Philips İntelliVue MX500 hasta başı monitör yardımı ile arteriyal oksijen saturasyonu değerleri (SpO2-%), sistolik ve diyastolik kan basıncı (mmHg) verileri ölçülerek bilgi formuna kaydedildi.

3.4. Oftalmolojik Muayene

Çalışmaya katılan tüm bireylerde ön ve arka segment biyomikroskopisi, göz içi basınç ölçümü (aplanasyon ve non-kontakt tonometri), santral kornea kalınlığı, gangliyon hücre kompleksi, peripapiller sinir lifi kalınlığı ölçümlerini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Sağ ve sol göze ait veriler ortalaması alınarak analiz edildi. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların bu verileri optik koherans tomografi sistemi (Avanti Rtvue Xr) ve auto ref/keratometre cihazları ile ölçüldü (Şekil 3.1).



a)



b)

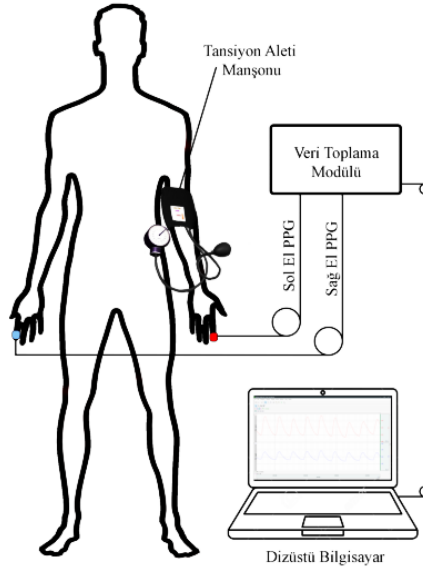
Şekil 3.1 a)Avanti Rtvue Xr b)Keratometre

3.5. Endotelial Fonksiyon Ölçümü

Tüm katılımcıların demografik verileri, antropometrik, vital ölçümleri ve oftalmolojik muayenelerinden sonra endotelial fonksiyon ölçümü aşamasına geçildi. Her bir katılımcıya ölçüm başlamadan önce ölçüm protokolü ve sonuçlarına ilişkin genel bilgiler verildi. Ölçümler, hastaların sakin olabileceği, sabit sıcaklık koşullarında ve hasta gizliliğine uygun şartlar içeren bir odada gerçekleştirildi. Endotelial fonksiyon ölçümü PPG-FMD yöntemi ile BIOPAC (Kaliforniya, USA) veri toplama modülü kullanılarak gerçekleştirildi.

3.5.1. Ölçüm protokolü

Endotelial fonksiyon ölçümü standart FMD protokolü ile gerçekleştirildi. Bunun için katılımcılar sabah aç karna, varsa sabah ilaçlarını almadan önce ölçüm odasına alındı ve ortam şartlarına uyum için sırt üstü yatar pozisyonda 10 dakika dinlendirildi. Daha sonra katılımcıların her iki el işaret parmağına PPG sensörleri yerleştirildi (Şekil 3.2). Üç dakikalık baseline sinyal kaydının ardından sol kola yerleştirilen tansiyon manşonu kişinin sistolik basıncının 50 mmHg üzerine kadar şişirildi. Beş dakikalık oklüzyonun ardından tansiyon manşonu söndürüldü ve 4 dakika süre için kayıt alınmaya devam edildi. Sinyal bilgisayar ortamında analiz için kaydedildi.



Şekil 3.2 Endotelial fonksiyon ölçümünde kullanılan PPG-FMD ekipmanlarının şematik gösterimi [43]

PPG-FMD sinyali, oklüzyon sonrası parmak arterlerindeki reperfüzyona bağlı vazodilatasyonun bir ölçüsü ve endotelial fonksiyonun bir göstergesidir [48].

3.5.2. PPG-FMD dilatasyon indeksi

Katılımcıların ölçülen PPG sinyalleri, MATLAB ortamında daha önceki çalışmalarda belirtildiği şekilde analiz edildi [49]. analiz sonucunda elde edilen normalize edilmiş sinyalden aşağıdaki formüle göre PPG-FMD indeksi hesaplandı [48];

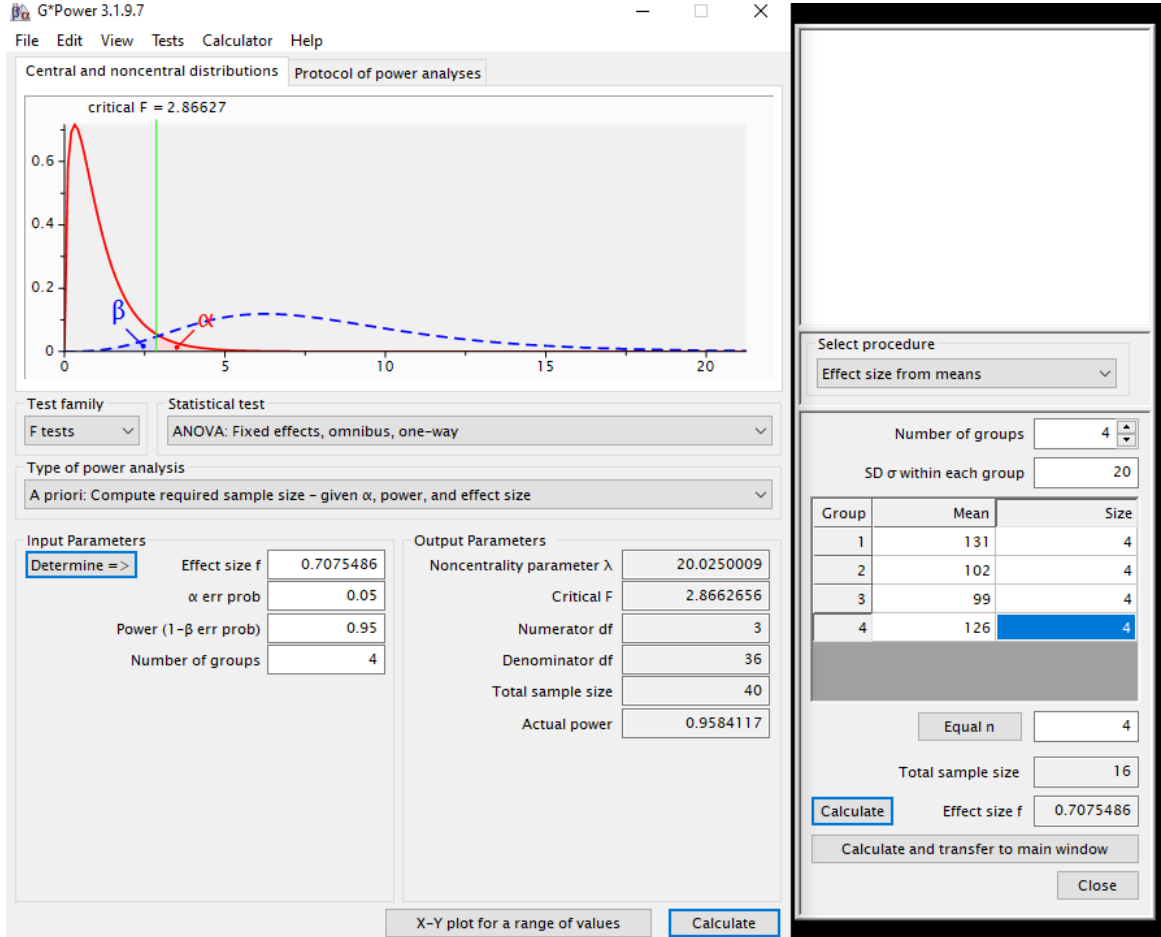
$$PPG - FMD \text{ Indeksi}(\%) = \frac{G_{Max} - G_{Bsl}}{G_{Bsl}} * 100$$

G_{Max} = Oklüzyon sonrası dönemdeki maksimum sinyal genliği,

G_{Bsl} = Oklüzyon öncesi dönemdeki ortalama sinyal genliği

3.6. İstatiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilecek katılımcı sayısı “G*Power: Statistical Power Analyses” programı ile belirlendi [50]. Her gruptan ilk 4 hasta çalışmaya alındıktan sonra PPG FMD Dilatasyon İndekslerinin ortalamaları hesaplandı. Bu değerlere göre power analizi yapıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 G*Power Programıyla gerçekleştirilen istatiksel analiz işlemi

Tüm istatiksel analizler için GraphPad versiyon 8 yazılımı (GraphPad, USA) kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler, antropometrik ölçümler ve vital bulgular ortalama $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde sunuldu. Hasta ve kontrol grubuna ait endotelial fonksiyon sonuçları ve oftalmolojik muayene ölçümleri ortalama $\pm$ standart hata (SH) olarak hesaplandı. Gruplara ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için One Way ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Kruskal Wallis analizi yapıldı. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dâhil Olan Katılımcılara İlişkin Bulgular

Çalışmamıza katılım kriterlerini sağlayan ve gönüllü olan toplam 55 birey dahil edilmiştir. Katılımcılara ait demografik, antropometrik ve vital bulgular Tablo 4.1’ de yer almaktadır.

Tablo 4.1 Her bir grubun katılımcılarına ait bulgular

	Kontrol (n=13)	PES (n=16)	PAAG (n=12)	PEG (n=14)	P değeri
Yaş, (Yıl)	62 ± 8,4	66,4 ± 8,2	63,7 ± 7,7	69,5 ± 5,5	0,065
Kadın/Erkek (n/n)	2/11	7/9	4/8	2/12	0,209
VKİ (kg/m ²)	28,1 ± 3,4	26,1 ± 2,7	28,4 ± 3,4	26,5 ± 3,5	0,184
SpO ₂ (%)	98,1 ± 0,5	98,03 ± 0,6	98 ± 0,4	97,92 ± 0,6	0,857
Sistolik (mmHg)	131,2 ± 7,1	132,2 ± 11,4	134,2 ± 5,5	133,6 ± 7,4	0,798
Diastolik (mmHg)	80,7 ± 2,7	84 ± 11,2	84,1 ± 6,3	85 ± 7,3	0,527

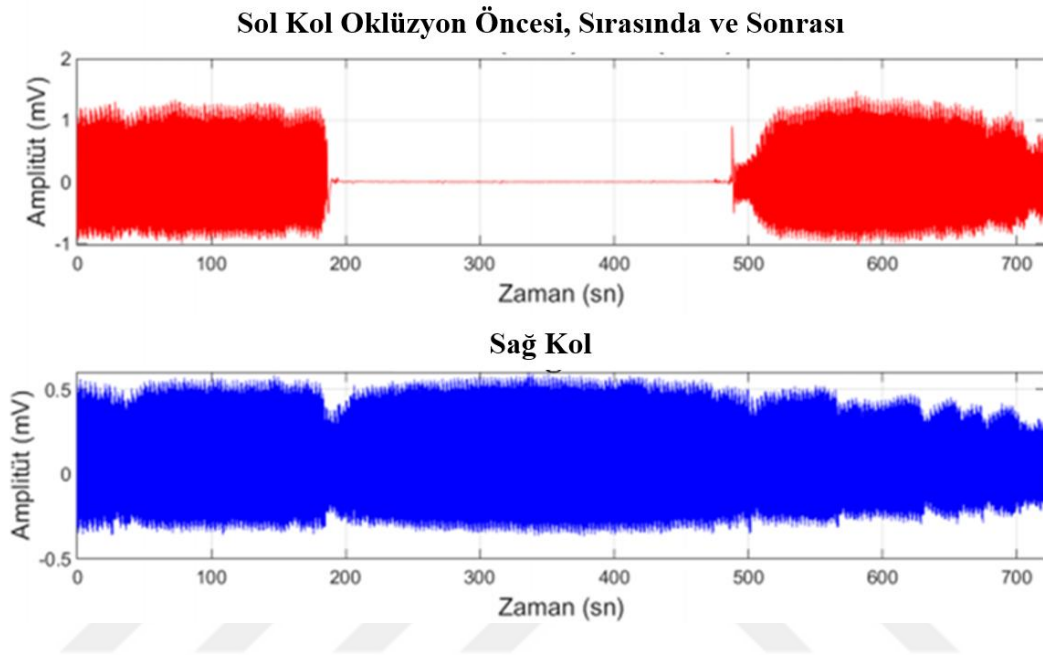
VKİ:Vücut Kitle İndeksi, PEG:Psödoeksfolyasyon glokomu, PES:Psödoeksfolyasyon sendromu, PAAG:Primer Açık Açılı Glokom, SS:Standart sapma, * Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Kontrol grubu 2 kadın (%15,4) ve 11 (%84,6) erkek olmak üzere 13 hastadan, PES grubu 7 kadın (%43,75) ve 9 (%56,25) erkek olmak üzere 16 hastadan, PAAG grubu 4 kadın (%33,33) ve 8 (%66,66) erkek olmak üzere 12 hastadan, PEG grubu ise 2 kadın (%14,3) ve 12 (%85,7) erkek olmak üzere 14 hastadan oluşmaktadır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,209).

Sonuçlar incelendiğinde, gruplar arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (sırasıyla p=0,209 ve p=0,065). Ayrıca, grupların VKİ, SpO₂, sistolik ve diastolik basınç değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Tablo 4.2).

4.2. PPG-FMD Sonuçları

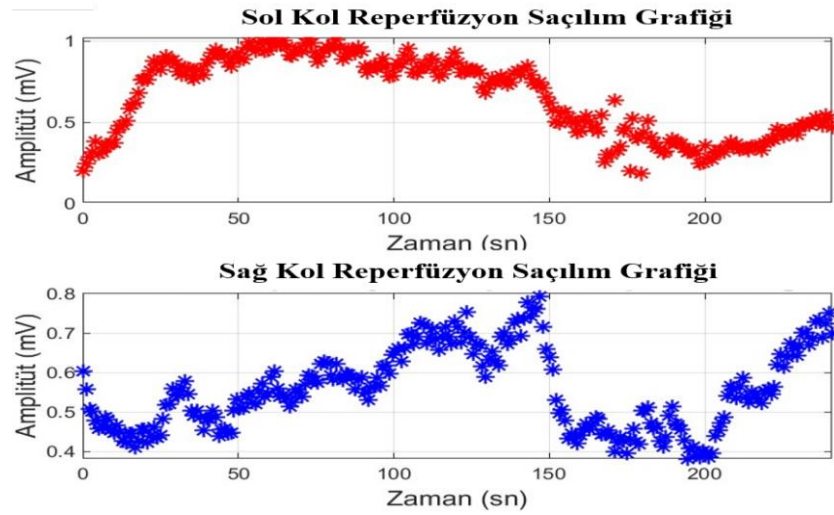
PPG sinyallerinin zamana karşı amplitüd değerleri ölçüldü. Şekil 4.1’de bir hastaya ait sağ ve sol koldan oklüzyon öncesi, sırasında ve sonrasında kaydedilen ham PPG sinyalleri yer almaktadır.



Şekil 4.1 Matlab üzerinde bir hastaya ait ham sinyal örneği

Şekil 4.1’de üstte yer alan sinyal sol kola ait olup ölçüm protokolüne göre 5 dakikalık oklüzyon sırasında sinyaldeki değişim görülmektedir. X eksenı zamanın saniye cinsinden bir ifadesidir. Y eksenı ise alınan sinyalin milivolt olarak ifadesidir.

Sonraki adımda bu ham sinyaldeki negatif/pozitif pikler bulundu. Ardından her bir nabız dalgası için pozitif pike ait voltaj değeri, negatif pike ait voltaj değerinden çıkartılarak amplitüd hesaplandı. Böylece baseline sinyali için nabız dalgası sayısı kadar amplitüd değeri elde edildi. Sinyalin zamana karşı hesaplanan millivolt biriminde amplitüd değerlerinin saçılım grafiği şekil 4.2 de görülmektedir.

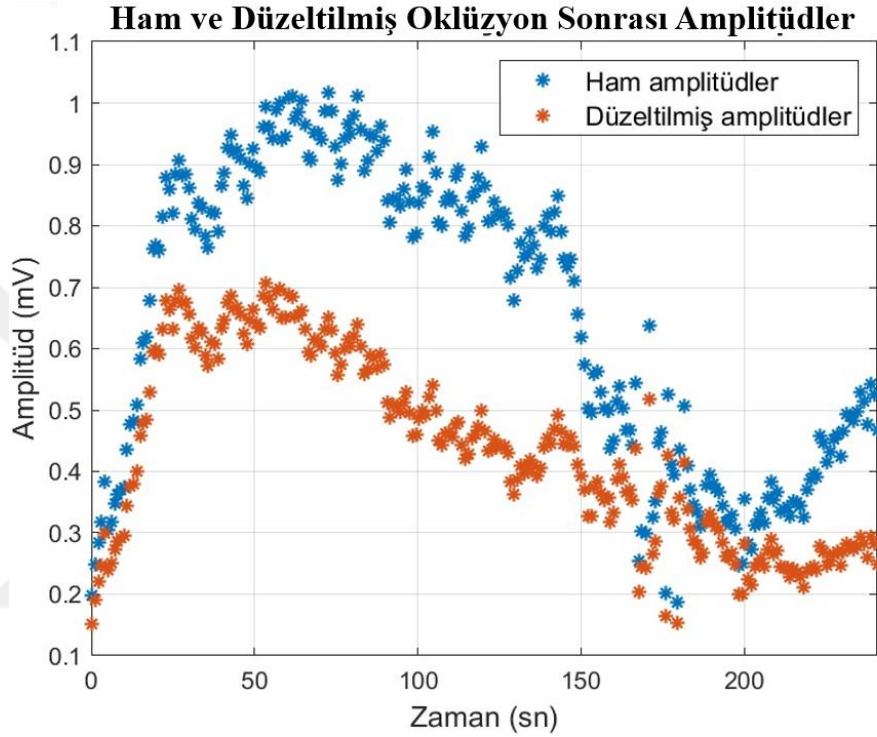


Şekil 4.2 Sağ ve sol kol reperfüzyon saçılım grafiği

Şekil 4.2’de her iki kola ait amplitüdlerin saçılım grafiği eş zamanlı olarak yer almaktadır. X eksenine ilgili nabız dalgasının oklüzyon sonrasındaki zamanını temsil ederken, Y eksenine ilgili nabız dalgasının milivolt cinsinden amplitüd değerini göstermektedir.

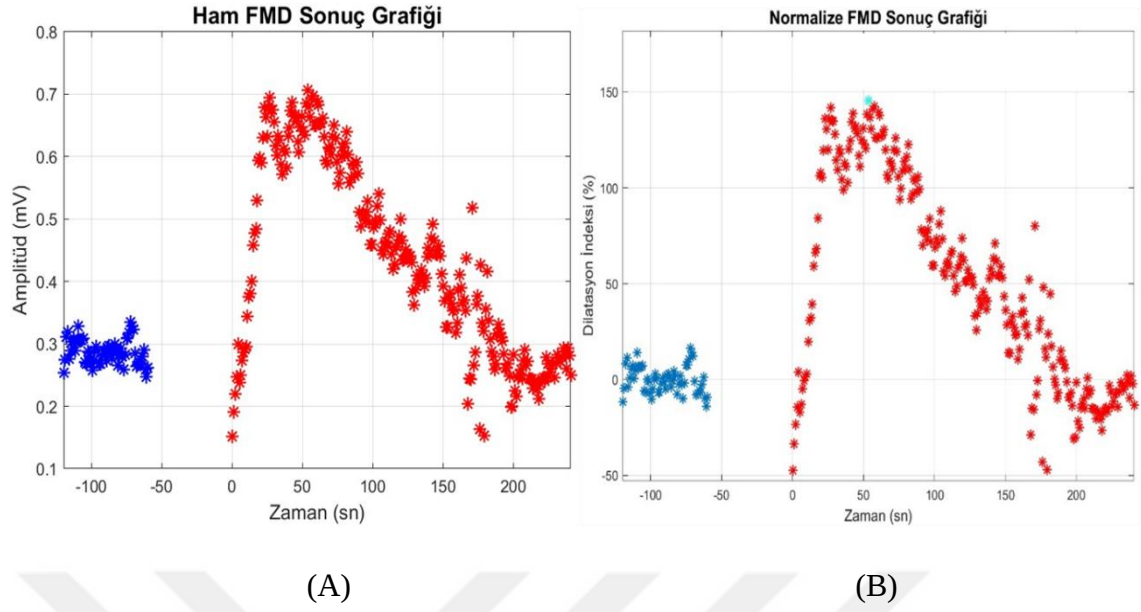
İki farklı koldan alınan sinyallerin, özellikle ilk 150 saniyede oldukça farklı trendlere sahip olduğu dikkat çekmektedir. Bunun sebebi sol koldan alınan sinyalde, reperfüzyonun ilk kısmında görülen ani nitrik oksit salgılanmasının oluşturduğu arteriyal dilatasyondur. Bu sebeple sol koldaki genlik değerlerinde ilk saniyelerde ani bir artma görülmüştür. 150 saniyeden sonra ise iki sinyalin dalgalanma trendinin birbirine benzediği görülmektedir. Herhangi bir müdahale olmaksızın dinlenme durumunda iki ekstremiteden alınan PPG sinyal amplitüdlerinin korele bir şekilde dalgalanması beklenmektedir. Şekil 4.2’de yer alan örnekte de bir süre sonra lokal oklüzyon-perfüzyon etkisi ortadan kalkmış ve vasküler regülasyonda tekrar sistemik moleküler ajanlar baskın hale gelmiştir. Öte yandan endotelial fonksiyon ölçümünde değerlendirilmek istenen, ilgili ekstremiteden endotelinden salgılanan NO molekülünün lokal dilatasyon etkisidir. Ölçümün hem sol hem de sağ üst ekstremitede eş zamanlı yapılmasının sebebi de budur. Ölçüm sırasında sağ kola herhangi bir manipülasyon uygulanmadığından, oradan alınan sinyal genlikleri sistemik vazodilatör ajanların kümülatif etkisini göstermektedir. Bu etkiyi kullanarak sol koldan alınan sinyal amplitüdlerini düzeltebiliriz. Böylece yalnızca endotel kaynaklı NO molekülünün etkisini ölçebiliriz.

Reperfüzyon döneminde sistemik vazoaktif moleküllerin etkilerini ortadan kaldırarak yalnızca reperfüzyon sırasında salgılanan NO aracılı dilatasyonu ölçebilmek amacıyla sinyale düzeltme işlemi yapıldı. Sol koldan alınan PPG amplitüdleri oklüzyon uygulanmayan, kontrol tarafı olan sağ koldan alınan PPG sinyali referans olarak düzeltildi (şekil 4.3). Bunun için önceden geliştirilmiş bir düzeltme metodu olan sürekli düzeltme (continuous correction) yöntemi kullanıldı [47].



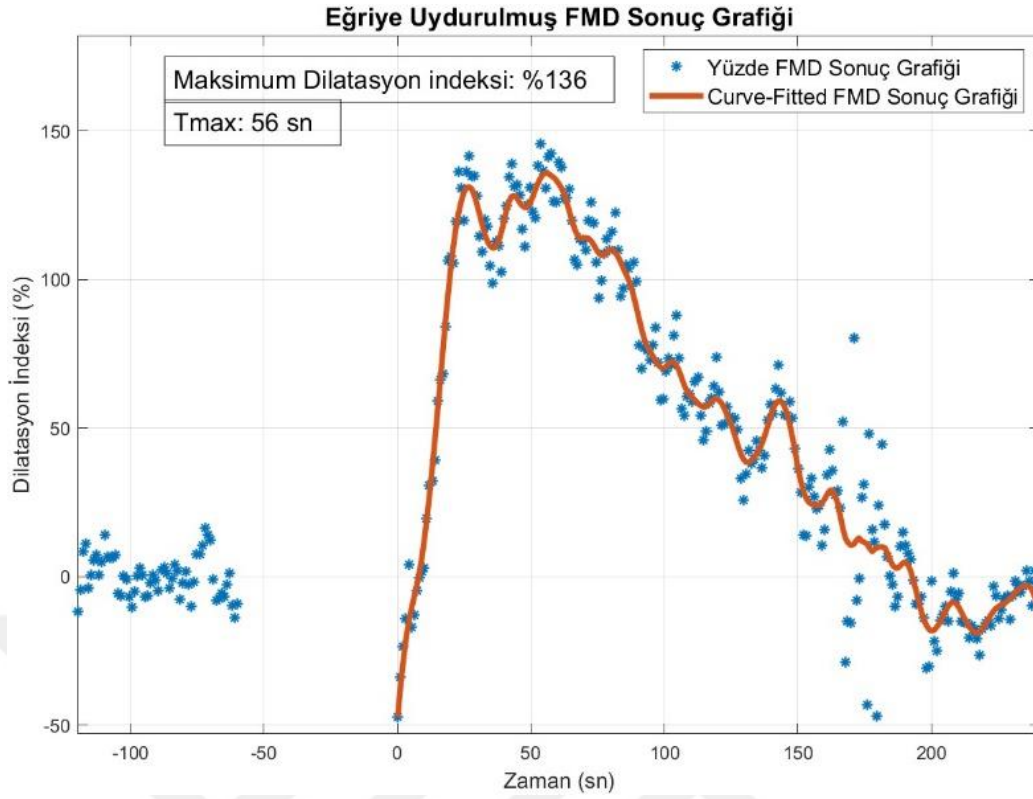
Şekil 4.3 Ham ve düzeltilmiş oklüzyon sonrası amplitüdler

Sağ koldan alınan sinyal kullanılarak sol kol reperfüzyon dönemindeki sinyal amplitüdleri düzeltildi. Şekil 4.3.'te ham amplitüdler mavi, düzeltilmiş amplitüdler ise turuncu renk ile gösterilmiştir. Oran değişmekle birlikte, tüm sinyalin amplitüdlerinin küçüldüğü dikkat çekmektedir. Bu durum, bu hastada ölçümün reperfüzyon periyodu kısmında, baseline duruma göre bir miktar sistemik vazodilatasyon moleküllerinde artışın görüldüğü anlamına gelmektedir. Bu düzeltme basamağı ile bu sistemik vazodilatasyon etkisi dışlanmıştır.



Şekil 4.4 Ham ve normalize PPG-FMD sonuçları

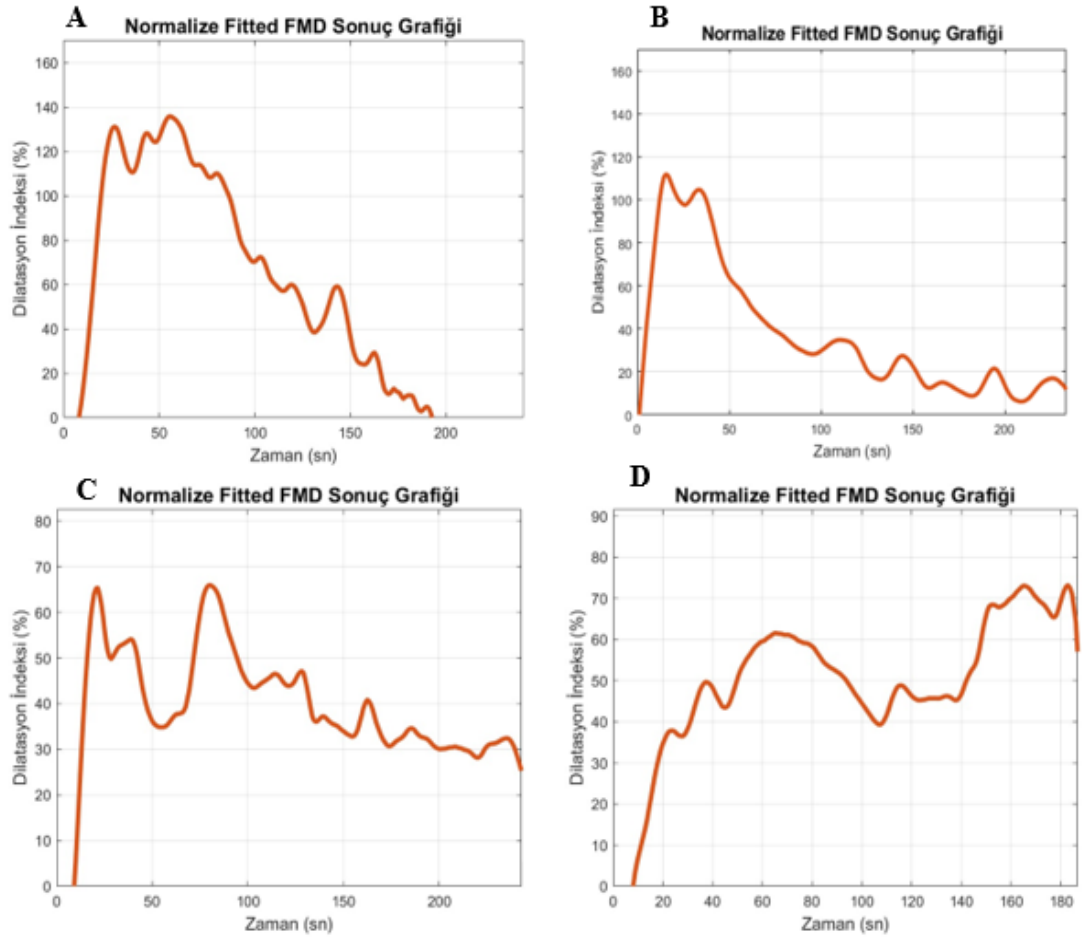
Bir katılımcıya ait örnek PPG-FMD sonuç grafikleri Şekil 4.4.'te sunulmuştur. Şekil 4.4 A da ham sonuç grafiği yer almaktadır. Burada baseline ve reperfüzyon dönemlerindeki nabız dalgası amplitüd değerleri milivolt cinsinden sunulmuştur. Bu haliyle kişiler arasında karşılaştırma yapılamayacağı için, tüm sinyal baseline ortalaması sıfıra eşitlenecek şekilde normalize edilmiştir (Şekil 4.4 B). Normalize edilmiş PPG-FMD sonuç grafiğinde Y eksenı milivolt yerine dilatasyon indeksi (%) olmuştur. Her bir ölçüm noktasındaki nabız dalgası amplitüdünün, baseline ortalamasına göre yüzde değişimini göstermektedir. Pozitif % değerleri baselin ortalamasına göre vazodilatasyon, negatif değerler ise vazokonstriksiyon anlamına gelmektedir.



Şekil 4.5 Eğriye fit edilen PPG-FMD sonuç grafiği

Şekil 4.5’de tüm bu işlemlerin ardından eğriye uydurulmuş PPG-FMD sonuç grafiği yer almaktadır. Sonuçların hesaplanmasında dağılım grafiği yerine, değerlerin eğriye uydurularak kullanılması tercih edilmiştir. Bunun amacı hareket ya da kardiyak aritmiye bağlı tekil anormal değerlerin bozucu etkilerini ortadan kaldırmaktır.

Şekil 4.6’da her gruptan birer katılımcıya ait PPG-FMD grafikleri yer almaktadır. X ekseninde zaman saniye biriminde, Y ekseninde ise Dilatasyon İndeksi “%” olarak gösterildi. Şekil 4.6 A, kontrol grubundan 1 no’lu katılımcıya ait bir grafikdir. PPG-Dİ değeri %136’dır. Şekil 4.6 B, PES tanısının mevcut olduğu 17 no’lu katılımcıya ait sonuç grafiği. PPG-Dİ değeri %112’dir. Şekil 4.6 C, PAAG tanısının mevcut olduğu 12 no’lu katılımcıya ait grafik. PPG-Dİ değeri %64’tür. Şekil 4.6 D, PEG grubundan 7 no’lu katılımcıya ait bir grafik. PPG-Dİ değeri %72’dir.



Şekil 4.6 Her gruptan birer katılımcıya ait PPG-FMD grafikleri

4.2 Endotelyal Fonksiyon Sonuçları

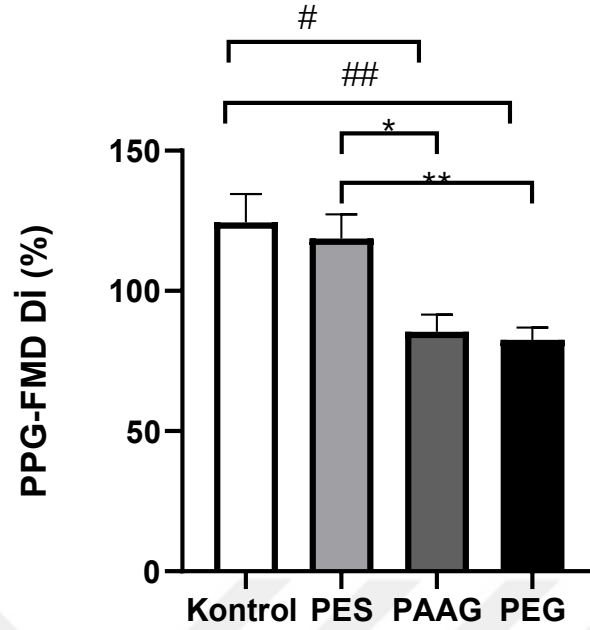
Tablo 4.2’de görüldüğü gibi, her bir grubun minimum PPG-FMD Dİ değerleri sırası ile %77, %71, %48 ve %55, olarak hesaplanırken, maksimum PPG-FMD Dİ değerler ise %214, %191, %117 ve %113 olarak hesaplandı. Grupların Medyan (IQR: 75. persentil-25. persentil) değerleri sırasıyla, %126 (143-91), %113 (146-97,5), %85 (106-70,7), %77 (94-72) olarak belirlendi.

Tablo 4.2 Endotelyal fonksiyon sonuçlarının ortalama, standart hata, minimum maksimum değerleri, medyan ve persentil değerleri

	Kontrol	PES	PAAG	PEG
Ortalama	124,5	118,6	85,4	82,6
Standart Hata	10,1	8,6	6,1	4,3
Minimum	77	71	48	55
Maksimum	214	191	117	113
%25 Persentil	91	97,5	70,7	72
Medyan	126	113	85	77
%75 Persentil	143	146	106	94

PEG: Psödoeksfoliasyon glokomu PES:Psödoeksfoliasyon sendromu PAAG:Primer açık açılı glokom

PPG-FMD Dİ ortalama $\pm$ standart hata değerleri, kontrol grubunda $124,5 \pm 10,1$, PES grubunda $118,6 \pm 8,6$, PAAG grubunda $85,4 \pm 6$ ve PEG grubu için $82,5 \pm 4,3$ olarak bulundu. Şekil 4.7’deki grafik endotelyal fonksiyon ortalama değerleri ve gruplar arasındaki farklılıkları göstermektedir.



Şekil 4.7 Endotelyal fonksiyon değerleri sonuç grafiği (Ortalama $\pm$ standart hata şeklinde hazırlandı) #p=0.007 Kontrol vs PAAG, ##p=0.002 Kontrol vs PEG, *p=0.019 PES vs. PAAG, **p=0.006 PES vs. PEG

Tek yönlü varyans analizinde grupların endotelyal fonksiyon değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$).

Kontrol Grubu ile PAAG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (#p=0.007). Kontrol grubunda endotelyal fonksiyon değeri PAAG grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Diğer istatistiksel anlamlı fark kontrol grubu ve PEG grubu arasındadır (##p=0.002). Burda da benzer şekilde kontrol grubunun değeri PEG grubuna göre yüksek değerdedir.

PES ve PAAG grupları arasında istatistiksel anlamlı fark vardır (*p=0.019). Diğer istatistiksel anlamlı fark ise PES ve PEG grubu arasında bulundu (**p=0.006).

4.3. Oftalmik Ölçümlere İlişkin Bulgular

Göz hastalıkları polikliniğine başvuran her bir katılımcıya Avanti Rtvue Xr cihazıyla oftalmolojik muayene yapılmıştır. Her bir grubun göz içi basınç ölçümü, santal kornea kalınlığı, gangliyon hücre kompleksi ve peripapiller sinir lifi kalınlığı ölçülmüştür. Tablo 4.3' de yer almaktadır.

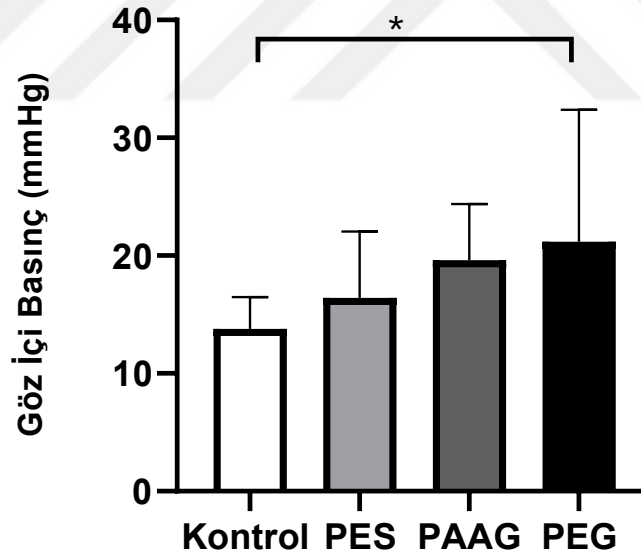
Tablo 4. 3 Gruplara ilişkin oftalmolojik muayene sonuçları (Ortalama $\pm$ standart hata şeklinde sunuldu)

	Kontrol (n=13)	PES (n=16)	PAAG (n=12)	PEG (n=14)	P değeri
GİB (mmHg)	13,7 $\pm$ 0,7	16,4 $\pm$ 1,4	19,6 $\pm$ 1,3	21,1 $\pm$ 2,9	0,044
SKK (μ m)	537,8 $\pm$ 4,8	531,7 $\pm$ 6,6	534,3 $\pm$ 13,1	525,1 $\pm$ 10,1	0,798
GHK (μ m)	98 $\pm$ 1,5	99,6 $\pm$ 2,1	85,5 $\pm$ 3,3	80,3 $\pm$ 3,6	<0,001
PSLK (μ m)	101,7 $\pm$ 1,7	102,1 $\pm$ 2	86,3 $\pm$ 4,2	84,5 $\pm$ 2,8	<0,001

GİB: Göz İçi Basınç Ölçümü SKK: Santral Kornea Kalınlığı GHK: Gangliyon Hücre Kompleksi PSLK: Peripapiller Sinir Lifi Kalınlığı PEG: Psödoeksfolyasyon glokomu PES: Psödoeksfolyasyon sendromu PAAG: Primer açık açılı glokom

4.3.1. Göz içi basınç ölçümü sonuçları

Göz içi basınç değeri sonuçları kontrol grubunda 13,7 $\pm$ 2,7 mmHg, PES grubunda 16,4 $\pm$ 1,4 mmHg, PAAG grubunda 19,6 $\pm$ 1,3 mmHg ve PEG grubunda 21,1 $\pm$ 2,9 mmHg (p=0,044).

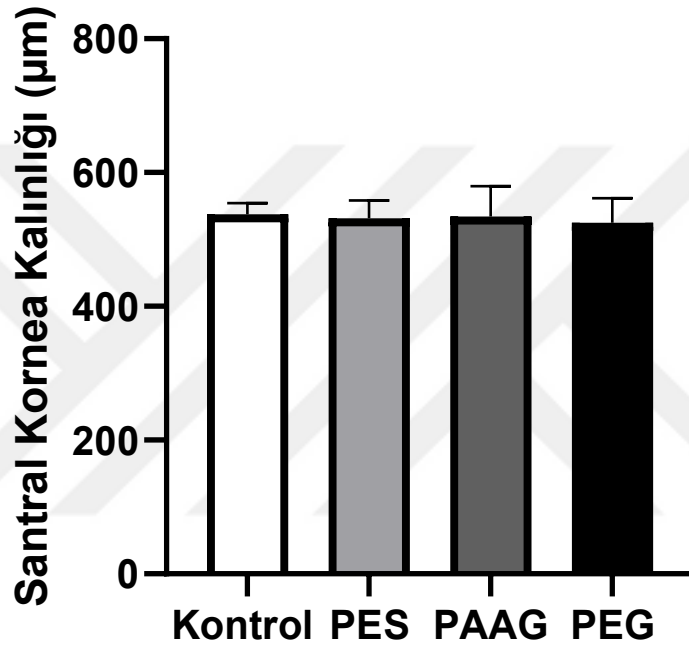


Şekil 4.8 Göz İçi Basınçları (mmHg) Sonuç Grafiği (Ortalama $\pm$ standart hata şeklinde hazırlandı) *p=0,046 Kontrol vs PEG

Yapılan istatistiksel analizlerde grupların göz içi basınç değerlerinde anlamlı fark bulundu (p=0,044) (Şekil 4.8). Kontrol ve PEG grupları arasında istatistiksel anlamlı fark vardır (*p=0,046).

4.3.2. Santral Kornea Kalınlığı Sonuçları

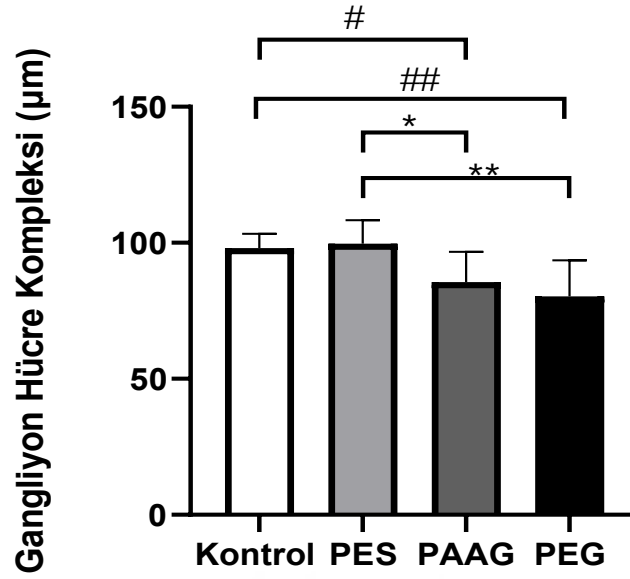
Her bir hasta grubu için santral kornea kalınlığı oftalmik muayenede ölçülmüş olup bu değerler sırası ile $537,8 \pm 4,8 \mu\text{m}$, $531,7 \pm 6,6 \mu\text{m}$, $534,3 \pm 13,1 \mu\text{m}$ ve $525,1 \pm 10,1 \mu\text{m}$ 'dir. Yapılan istatistiksel analizlerde grupların santral kornea kalınlığı değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0,798$) (Şekil4.9). Tek yönlü varyans analizinde, gruplar arasındaki santral kornea kalınlığı ölçüm sonuçları arasındaki gruplar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($F(3, 49)=2,628$, $p=0,06$).



Şekil 4.9 Santral Kornea Kalınlığı (µm) Sonuç Grafiği (Ortalama $\pm$ standart hata şeklinde hazırlandı)

4.3.3. Gangliyon hücre kompleksi sonuçları

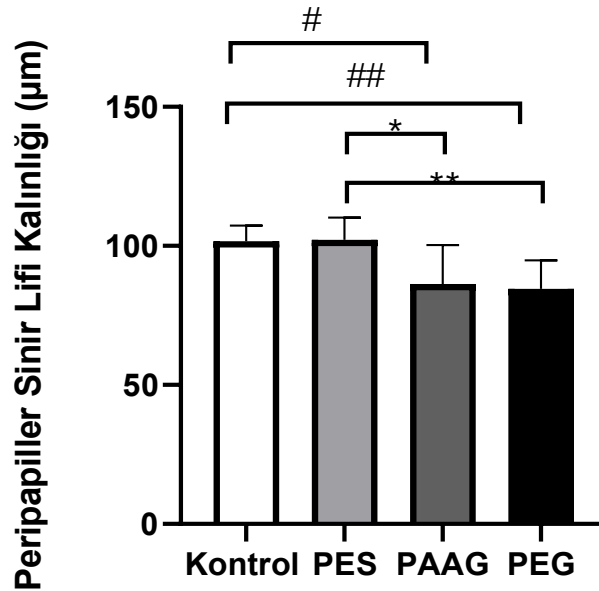
Her bir grubun gangliyon hücre kompleksi değerleri sırası ile $98 \pm 1,5 \mu\text{m}$, $99,6 \pm 2,1 \mu\text{m}$, $85,5 \pm 3,3 \mu\text{m}$ ve $80,3 \pm 3,6 \mu\text{m}$ 'dir.



Şekil 4.10 Gangliyon Hücre Kompleksi (µm) Sonuç Grafiği (Ortalama ± standart hata şeklinde hazırlandı) #p=0,028 Kontrol vs PAAG, ##p<0,001 Kontrol vs PEG, *p=0,004 PES vs. PAAG, **p<0,001 PES vs. PEG

4.3.4. Peripapiller Sinir Lifi Kalınlığı Sonuçları

Her bir grubun peripapiller sinir lifi kalınlığı kontrol $101,7 \pm 1,7$ µm, PES $102,1 \pm 2$ µm, PAAG $86,3 \pm 4,2$ µm ve PEG $84,5 \pm 2,8$ µm'dir.



Şekil 4.11 Peripapiller Sinir Lifi Kalınlığı (µm) Sonuç Grafiği (Ortalama ± standart hata şeklinde hazırlandı) #p=0,003 Kontrol vs PAAG, ##p<0,001 Kontrol vs PEG, *p<0,001 PES vs. PAAG, **p<0,001 PES vs. PEG

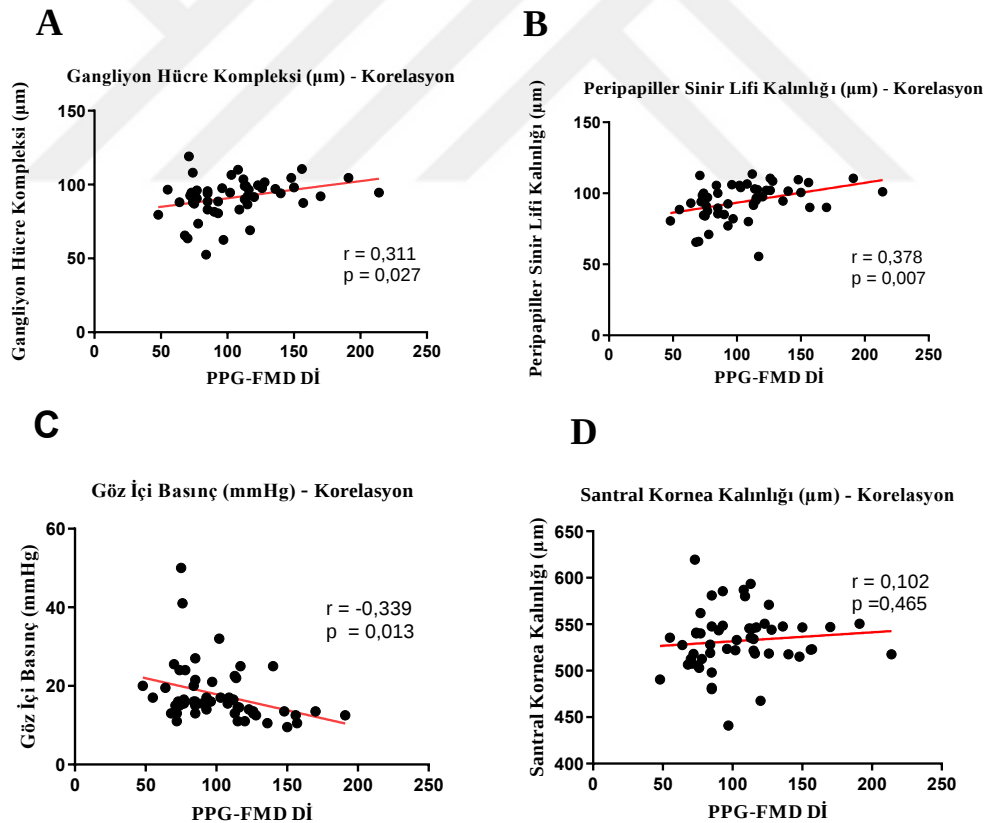
Yapılan istatistiksel analizlerde grupların peripapiller sinir lifi kalınlığı değerlerinde anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.11). Tek yönlü varyans analizinde, gruplar arasındaki peripapiller sinir lifi kalınlığı değer sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F(3, 47) = 1,027, p = 0,389$).

Kontrol Grubu ile PAAG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($^{\#}p < 0,003$). Kontrol grubu ile PEG grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($^{\#\#}p < 0,001$).

PES ve PAAG için her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardır ($^*p < 0,001$). Diğer istatistiksel anlamlı fark ise PES ve PEG arasındadır ($^{**}p < 0,001$).

4.3.5. Korelasyon analizi

PPG-FMD Dİ değerlerinin Gangliyon hücre kompleksi, peripapiller sinir lifi kalınlığı, göz içi basıncı ve santral kornea kalınlığı ile korelasyonu analiz edildi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 Gangliyon hücre kompleksi, peripapiller sinir lifi kalınlığı, göz içi basıncı, santral kornea kalınlığı ile PPG-FMD Dİ korelasyon analizi

Şekil 4.12 A’da gangliyon hücre kompleksi değerleri ile PPG-FMD Dİ arasındaki anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($p = 0,027$). Bu ilişkinin Pearson korelasyon katsayısı $r = 0,311$ olarak hesaplandı. Şekil 4.12 B’de peripapiller sinir lifi kalınlığı ile PPG-FMD Dİ arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,378$, $p = 0,007$). Göz içi basınç ve PPG-FMD Dİ incelendiğinde diğer korelasyon ilişkilerinden farklı olarak negatif korelasyon olduğu görüldü ($r = -0,339$, $p = 0,013$). Son olarak santral kornea kalınlığı PPG-FMD Dİ korelasyon analizi yapıldı ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r = 0,102$, $p = 0,465$).



5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında glokom hastalarında sistemik vasküler regülasyon akış aracılı dilatasyon yöntemi ile değerlendirildi. Akış aracılı dilatasyon US, MR vb. teknolojilerle ölçülerek endotelial fonksiyon belirlenebilir. Bu çalışmada akış aracılı dilatasyon PPG sinyali ile ölçüldü ve endotelial fonksiyon değerleri belirlendi. Endotelial fonksiyon sonuçları ile sistemik vasküler regülasyon değerlendirildi. Ayrıca endotelial fonksiyon sonuçları ve oftalmik ölçümlerin korelasyonu analiz edildi.

Dünyada körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan glokom hastalığında, retina sinir lifi tabakasının kaybı, optik sinir başı ve belirli bir görme alanı kaybı oluşabilmektedir ve bu nedenlerden dolayı tedavisi zordur. Bu hastalık trabeküler ağ örgüsünün sertleşmesi ve artmış aköz hümör üretimi/azalmış drenajı, retina inflamasyonu ile birlikte retina gangliyon hücrelerinin dejenerasyonuna neden olur. Genel olarak, fenotip yaş, aile öyküsü, etnik köken, yüksek miyopi, damar hastalığı gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesinden kaynaklanır. [51]. Glokom, yaygın bir oküler hastalık olmakla birlikte çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Glokomun altında yatan mekanizmalar; vasküler endotelial, oküler kan akışının düzenlenmesinde ve patolojik değişikliklerde önemli bir rol oynar. Vasküler endotel hücreleri iskemi ve düzensizliğe neden olabilir. En belirgin olanı damarlardaki fonksiyon bozukluklarıdır. Glokomda endotel disfonksiyonu, gözün endotelial hücrelerini, ayrıca trabeküler ağ ve trabeküler ağ kanallarını kaplayan endotel hücrelerini de içerebilir [52].

PEM, yalnız gözün ön segmentini değil, aynı zamanda kan damarları gibi farklı yapıları da etkiler. Örneğin kalp, karaciğer ve akciğerlerde birikim görülebilir. Psödoeksfoliasyon sendromu, yaşa bağlı yaygın bir durumdur ve açık açılı sendromun en yaygın klinik öncüsüdür. Başlangıçta, psödoeksfoliasyon sendromunun gözün ön segmentiyle sınırlı olduğu düşünülmekteyken, ancak son çalışmalar psödoeksfolyatif materyalin kan damarları, kalp, karaciğer ve akciğer dahil olmak üzere tüm vücutta yaygın olarak dağıldığını göstermektedir [53]. PEM materyalinin çeşitli dokularda birikimi, ilgili dokularda vasküler endotel fonksiyonunu bozulabilir ve kardiyovasküler riski artırabilir. Yapılan çalışmalar psödoeksfoliasyon ile vasküler sağlık arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [52].

ET-1 ve NO arasındaki dengenin bozulması endotelial disfonksiyonun karakteristik göstergelerindendir. Glokomda ET-1 ve NO arasındaki dengenin bozulduğu

gösterilmiştir [54]. Bir başka çalışmada PAAG hastalarının aköz hümörlerinde NO seviyelerinde azalma bulunmuştur [55]. Glokom hastaları ayrıca endotel disfonksiyonunun göstergesi olan anormal NO sisteminin diğer belirtilerini de gösterir. Yapılan bir çalışmada glokom hastalarında asetilkoline karşı azalmış vazodilatör tepkiler görülmüştür [56].

M. Atas ve ark. endotel fonksiyonu USG-FMD ile ölçerek değerlendirdikleri çalışmada, ortalama FMD sonuçlarını PAAG grubunda $11,9 \pm 4,2$, kontrol grubunda ise $12,3 \pm 4,4$ saptamış olup endotelial fonksiyon sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ($p = 0,860$) [57].

Endotelin 1 (ET-1) vücuttaki en güçlü vazokonstriktör olarak kabul edilir. Bu molekül, PES patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir. PES bulunan ve bulunmayan hastalarda aköz hümördeki ET-1 konsantrasyonu incelenmiş ve PES hastalarının aköz hümöründe artmış ET-1 düzeyinin PES patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceği gösterilmiştir [58]. Bir başka çalışmada ise 23 PES hastası ve 20 sağlıklı katılımcının yer aldığı kontrol grubu arasındadır. Brakiyal arter endotel fonksiyonu, yüksek çözünürlüklü ultrason kullanılarak reaktif hiperemiye (USG-FMD) ve dilaltı nitrogliserin (NTG aracılı dilatasyon) vasküler yanıtla değerlendirilmiştir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, PES'li hastalarda USG-FMD ve NTG aracılı dilatasyon anlamlı derecede daha düşük görülmüştür [52]. Sonuçlar PES patolojisinde sistemik vasküler regülasyonun bozulduğuna işaret etmektedir. Benzer yöntemlerle yapılan diğer bir çalışmada 21 PES ve 21 sağlıklı katılımcının oluşturduğu kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. PES'li hastalarda FMD ve nitrogliserin aracılı genişlemeye verilen yanıt istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [59].

Literatürde glokom hastalığı ve sistemik vasküler sağlık arasındaki ilişki kapsamlı şekilde incelenmemiştir. Özellikle PES kaynaklı glokom hastalarında endotel fonksiyonların nasıl değiştiği konusundaki bilgiler oldukça kısıtlıdır. Dünya çapında milyonlarca insanı tehdit eden ve geri dönüşümsüz körlük gibi ciddi bir progresyona sahip bu hastalığın daha iyi anlaşılabilmesi için bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde kullanılan endotelial fonksiyon değerlendirilmesinde altın standart yöntem USG-FMD'dir. Çok farklı patolojilerde endotelial fonksiyonun değerlendirilmesi amaçlı kullanılmış ve protokol bakımından oldukça standart ve tekrarlanabilir bir hale gelmiştir. Bu yöntem altın standart yöntem olmakla birlikte bazı

dezavantajları mevcuttur. Yüksek çözünürlük kalitesinde ve oldukça maliyetli USG Doppler cihazı gereksinimi ilk büyük dezavantajdır. Diğer bir dezavantaj ise operatör tecrübesi gerektirmesidir. Ayrıca ölçüm sırasında harekete çok fazla duyarlıdır. Bu yöneme alternatif bir metot olabilecek yöntem ise PPG-FMD'dir. Her iki yönteminde ölçüm protokolleri benzerlik gösterir. Ancak PPG-FMD'yi diğer yöntemlerden ayıran en önemli faktör ise USG yerine kullanılabilecek, kolay elde edilebilir ve oldukça ucuz maliyetli PPG sensörleridir. Ayrıca PPG ölçümleri USG ye göre harekete daha az duyarlıdır. PPG-FMD ve USG-FMD yöntemiyle aynı hastalık gruplarında karşılaştırılmalı analizleri yapılmış ve korele sonuçlar elde edildiği görülmüştür [60].

PPG-FMD ile ilgili çalışmalar mevcuttur ancak bu yöneme için geliştirilmiş hali hazırda standart bir yazılım mevcut olmadığından, analiz işlemi Matlab ortamında daha önceki çalışmalarda kullanılan yazılım ile gerçekleştirildi. PPG-FMD analizi oklüzyon öncesi, sırasında ve sonrasında sınıyallerin amplitüdlerinde oluşan değışimin yüzdelik değere çevrilmesiyle endotelial fonksiyon değeri hesaplanarak yapıldı. PPG-FMD yönteminin literatürde yapılan çalışmalara göre ne kadar süre de kaydedileceğı, hangi kısmının analizde kullanılacağına dair yeterli veri yoktur. Yapılan bir çalışmada beş dakika boyunca sinyal ölçümü alıp 40 saniyelik periyodu kullanılırken, diğer bir çalışmada ise iki dakikalık ölçüp alıp tüm sinyal kullanılmıştır [61, 62]. Bir başka çalışmada ise dört dakika süren referans sinyali alınıp son 140 saniyesi analiz işleminde kullanılmıştır [63]. Yapılan bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere analiz işleminde farklı farklı metotlar kullanılmıştır. Her bir yaklaşım uygun görülebilir olsa da ortak yöntem olarak kabul edilebilir bir yaklaşıma gerek vardır. Bu tez çalışmasında 'sürekli düzeltme yaklaşımı' (continuous correction approach) kullanılmıştır [64]. Bu yöntem sinyaldeki tüm nabız dalgalarının amplitüd değeriierinin kullanıldığı bir yaklaşımdır.

Bu tez çalışmasında PPG-FMD yöntemiyle glokom hastalarında sistemik vasküler regülasyon sonuçları değerlendirildi. Demografik olarak aralarında anlamlı fark bulunmayan PES, PEG, PAAG ve kontrol katılımcılarının endotelial fonksiyon değeriierleri belirlendi. Kontrol grubunun değeriierleri diğer gruplara göre daha yüksek değeriierlerde olduğu görüldü. Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ile PAAG ve PEG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ancak PES grubu ile arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. PEG hastalarında endotel disfonksiyonundan sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da psödoeksfolyatif materyal, vasküler hasarın gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. PEG gelişiminin arter duvarı özelliklerindeki değışikliklerle ilişkisi

hakkında çok az veri vardır. Ayrıca, PPG-FMD değerlerinin gangliyon hücre kompleksi ve peripapiller sinir lifi kalınlığı ile pozitif, göz içi basınç değerleri ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Bu sonuçlar glokomatöz değişikliklerle sistemik vasküler regülasyon arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtları desteklemektedir.

Bu çalışmada, glokomlu ve özellikle PES ile ilişkili glokomlu deneklerin bozulmuş endotelial fonksiyon sergilediğini gösterdik. Bulgularımız, PEG hastalarında glokomatöz oküler hastalığın endotel disfonksiyonu ile ilişkisini göstermektedir. Bu tez çalışması ile ilk defa glokom ve PES hastalarında sistemik vasküler regülasyonun değerlendirilmesinde PPG-FMD yöntemi ile endotelial fonksiyon ölçümü yapıldı. Dolayısıyla çalışmamız PES, glokom ve sistemik vasküler sağlık ile ilgili literatüre katkı yapma potansiyeli taşımaktadır. Glokom, PES, endotelial fonksiyon ve kardiyovasküler sağlık arasındaki kesin ilişkiyi araştırmak için daha büyük hasta gruplarında tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç bulunduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Glokom, dünya çapında 60 milyondan fazla insanı etkileyen, dünya çapında geri dönüşü olmayan körlüğün önde gelen nedenidir. Glokom sadece görme kaybı ile sınırlı kalmayıp ilerde hastanın hayatını etkileyebilecek kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olabileceği çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bundan dolayı bu hastalığın tanısından sonra, kardiyovasküler açıdan da takibe alınması gerekmektedir. Bu amaçla yaptığımız tez çalışmasında;

1. Endotelyal fonksiyon ölçümü PPG-FMD yöntemiyle glokom ve PES hastalarında ilk kez yapılmıştır.
2. Gruplara dahil edilme kriterlerini sağlamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Bunların haricindeki tüm gruplar için geçerli olan hariç tutulma kriterlerine göre uygun çalışma grupları oluşturuldu.
3. PPG-FMD Dİ ortalama $\pm$ standart hata değerleri, kontrol grubunda $124,5 \pm 10,1$, PES grubunda $118,6 \pm 8,6$, PAAG grubunda $85,4 \pm 6$ ve PEG grubu için $82,5 \pm 4,3$ olarak bulundu.
4. Elde ettiğimiz sonuçlar ise glokom ve endotelyal fonksiyon ilişkisini göstermektedir. Glokomlu ve özellikle PES ile ilişkili glokomlu deneklerin bozulmuş endotelyal fonksiyon değerlerine sahip olduğu gösterildi.

Kullandığımız PPG-FMD yöntemi glokom hastalarının endotelyal fonksiyonunun değerlendirilmesinde ilk kez yapılan bir çalışma olmasından literatüre önemli katkılar sunacağı görülmektedir. PPG non-invazif ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Günümüzde giyilebilir teknolojilere entegre edilebilir çalışmalar yapılarak hasta sağlık takip sistemlerinde de kullanılabilir hale gelmektedir. Spor, uyku gibi birçok hallerde PPG sinyalleri çalışmalara uygun algoritmalar geliştirilerek kalp ve damar sağlığını etkileyen hastalıkların teşhis ve tedavisinde çalışmalar aracılığıyla kullanılabilir hale gelmektedir. Klinikte endotelyal fonksiyon ölçümünde henüz kullanılmayan bir yöntem olsa da daha büyük popülasyonlarda gerçekleştirilecek çalışmalar ile klinik açıdan daha pratik, düşük maliyetli, kullanıcı tecrübesi gerektirmeyen ve hemen sonuç veren bir yöntem haline gelecektir.

7. KAYNAKLAR

- [1] H. A. Quigley and A. T. Broman, "The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020," *British journal of ophthalmology*, vol. 90, no. 3, 2006, pp. 262-267.
- [2] G. Akar, "Psödoeksfoliyasyon sendromunda glokomatöz parametrelerin Psödoeksfoliyasyonu bulunmayan olgularla karşılaştırılması," SDÜ Tıp Fakültesi, 2008, p. 20.
- [3] C. Napoli, F. de Nigris, S. Williams-Ignarro, O. Pignalosa, V. Sica, and L. J. J. N. o. Ignarro, "Nitric oxide and atherosclerosis: an update," vol. 15, no. 4, 2006, pp. 265-279.
- [4] Y. Çay and H. Ateş, "Glokomdaki Trabeküler Ağ ve Optik Sinir Başı Değişimlerinin Patofizyolojisi," 2017, p. 5.
- [5] K. T. Chen *et al.*, "Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers," (in English), *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 120, no. 1, 2007, pp. 187-195.
- [6] J. C. Yuen and Z. L. Feng, "Reduced cost of extremity free flap monitoring," (in English), *Annals of Plastic Surgery*, vol. 41, no. 1, 1998, pp. 36-40.
- [7] I. Karaca and S. G. J. G.-K. Yılmaz, "Miyopi ve Glokom," vol. 13, no. 4, 2018, pp. 153-158.
- [8] Ş. Hacıfendioğlu, "Makine Öğrenmesi Yöntemleri İle Glokom Hastalığının Teşhisi," *Elektronik ve Bilgisayar Sistemleri Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi*, 2012, pp. 20-23.
- [9] M. Wilson, "Epidemiology of chronic open-angle glaucoma," *The glaucomas*, vol. 2, 1996, pp. 753-768.
- [10] A. Sommer *et al.*, "Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans: the Baltimore Eye Survey," *Archives of ophthalmology*, vol. 109, no. 8, 1991, pp. 1090-1095.
- [11] A. Muacevic, J. Adler, K. Allison, D. Patel, and O. Alabi, "Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future," *Cureus*, vol. 12, no. 11, 2021, p. 26.
- [12] T. O. D. G. Birimi. (2018) Glokom El Kitabı *Glokom Nedir? Glokomda Sık Sorulan Sorular? Erişim Adresi: <https://www.todnet.org/glokom/glokom-el-kitabi.pdf>*. (Erişim tarihi: 02.01.2021).
- [13] L. R. Pasquale, "Vascular and autonomic dysregulation in primary open-angle glaucoma," *Current opinion in ophthalmology*, vol. 27, no. 2, 2016, p. 94.
- [14] A. L. Coleman and S. Miglior, "Risk factors for glaucoma onset and progression," *Survey of ophthalmology*, vol. 53, no. 6, 2008, pp. 3-10.
- [15] C. Öztürker, "Trabekülektomi Ameliyatı Sonuçlarımız ve Başarı Üzerine Etkili Faktörler," *Göz Hastalıkları, T.C. Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. N. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*, 2005, pp. 6-15.
- [16] M. O. Gordon *et al.*, "The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma," vol. 120, no. 6, 2002, pp. 714-720.
- [17] G. Thorleifsson *et al.*, "Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma," vol. 317, no. 5843, 2007, pp. 1397-1400.
- [18] Ş. Hacıfendioğlu, "Makine öğrenmesi yöntemleri ile glokom hastalığının teşhisi," *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 2012, pp. 29-30.

- [19] İ. F. Çiftçi, "Primer Açık Açılı Glokom Patogenezinde Myoc Ve Optn Genlerinde Yerleşik Mutasyonların Rolü," Yüksek Lisans Tezi, Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin Üniversitesi, 2019, pp. 5-7.
- [20] H. A. Quigley, D. S. Friedman, and N. G. Congdon, "Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma," *Journal of glaucoma*, vol. 12, no. 2, 2003, pp. 167-180.
- [21] Turaçlı ME, Önol M, Yalvaç IS "Glokom," 2003, pp. 89-90.
- [22] U. Elgin, T. Şimşek, and Ö. Ocağolu, "Sekonder Açık Açılı Glokomlar." Erişim Adresi: <https://www.todnet.org/glokom/sekonder-acik-acili-glokom.htm>. (Erişim tarihi: 03.04.2021)
- [23] E. Scharfenberg and U. J. D. O. Z. d. D. O. G. Schlötzer-Schrehardt, "PEX syndrome. Clinical diagnosis and systemic manifestations," vol. 109, no. 10, 2012, pp. 952-961.
- [24] M. İrkeç, "Senil psödoeksfoliasyonunun epidemiyolojik özellikleri üzerine bir inceleme," *T Oft Gaz*, vol. 263, 1979, p. 263.
- [25] C. P. Majka and P. Challa, "Diagnosis and Management of Pseudoexfoliation Glaucoma. EyeNet Magazine," <https://www.aao.org/eyenet/article/diagnosis-management-of-pseudoexfoliation-glaucoma> (Erişim tarihi: 02.01.2021).
- [26] G. O. Naumann, U. Schlötzer-Schrehardt, and M. Kuchle, "Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations," *Ophthalmology*, vol. 105, no. 6, 1998, pp. 951-968.
- [27] R. Ritch and U. Schlötzer-Schrehardt, "Exfoliation syndrome," *Survey of ophthalmology*, vol. 45, no. 4, 2001, pp. 265-315.
- [28] A. K. Khalil, T. Kubota, A. Tawara, and H. J. C. e. r. Inomata, "Early changes in iris blood vessels in exfoliation syndrome," vol. 17, no. 12, 1998, pp. 1124-1134.
- [29] A. N. Schechter and M. T. J. N. E. J. o. M. Gladwin, "Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide," vol. 348, no. 15, 2003, pp. 1483-1485.
- [30] F. Cosentino and T. J. E. h. j. Lüscher, "Maintenance of vascular integrity: role of nitric oxide and other bradykinin mediators," vol. 16, no. suppl_K, 1995, pp. 4-12.
- [31] T. Günel Et Al. , "Molecular Mechanisms of Endothelial Function and Dysfunction in Human Diseases," *İstanbul Kanuni sultan Süleyman Tıp Dergisi* , vol.12, no.3, p, 2020, pp.201-216.
- [32] B. C. Stephan, S. L. Harrison, H. A. Keage, A. Babateen, L. Robinson, and M. Siervo, "Cardiovascular disease, the nitric oxide pathway and risk of cognitive impairment and dementia," *Current cardiology reports*, vol. 19, no. 9, 2017, pp. 1-8.
- [33] R. Mitra, G. L. O'Neil, I. C. Harding, M. J. Cheng, S. A. Mensah, and E. E. Ebong, "Glycocalyx in atherosclerosis-relevant endothelium function and as a therapeutic target," *Current atherosclerosis reports*, vol. 19, no. 12, 2017, p. 63.
- [34] J. Goveia, P. Stapor, and P. Carmeliet, "Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease," *EMBO molecular medicine*, vol. 6, no. 9, 2014, pp. 1105-1120.
- [35] Akçakoyun, M. "Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki.(uzmanlık tezi)." İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2004, pp. 15-20.

- [36] M. Y. Akkoca and U. T. D. Bengisun, "Periferik arter hastalıklarında endotel disfonksiyonunun ve klinik öneminin araştırılması," Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2009, pp. 20-22.
- [37] D. H. Endemann and E. L. J. J. o. t. A. S. o. N. Schiffrin, "Endothelial dysfunction," vol. 15, no. 8, 2004, pp. 1983-1992.
- [38] J. O. Lundberg, M. T. Gladwin, and E. J. N. R. D. D. Weitzberg, "Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease," vol. 14, no. 9, 2015, pp. 623-641.
- [39] R. Sarkar, E. G. Meinberg, J. C. Stanley, D. Gordon, and R. J. C. r. Clinton Webb, "Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells," vol. 78, no. 2, 1996, pp. 225-230.
- [40] R. J. Esper, R. A. Nordaby, J. O. Vilariño, A. Paragano, J. L. Cacharrón, and R. A. J. C. d. Machado, "Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal," vol. 5, no. 1, 2006, pp. 1-18.
- [41] Y. Yaşar, "65 Yaş ve Üstü Yaşlı Hastalarda Vitamin D Düzeyi ile Santral Kan Basıncı, Augmentasyon İndeksi ve Flow-Mediated Dilation (Fmd) Arası İlişki," 2013, p. 35.
- [42] T. Tamura, Y. Maeda, M. Sekine, and M. J. E. Yoshida, "Wearable photoplethysmographic sensors—past and present," vol. 3, no. 2, 2014, pp. 282-302.
- [43] M. Büyükaksu, "Eretil Disfonksiyon Hastalarında Endotelial Fonksiyonların Fotoplethysmografi Tekniği İle Değerlendirilmesi: Akdeniz Üniversitesi," Biyofizik Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi, 2021, p. 35.
- [44] P. Pradhapan, M. Swaminathan, H. K. S. V. Mohan, N. J. I. J. o. B. Sriraam, and C. Engineering, "A novel detection approach for cardio-respiratory disorders using ppg signals," vol. 1, no. 2, 2012, pp. 13-23.
- [45] Ö. Yıldırım, "Kalp aritmisinin çift dalgalı PPG sinyalleri kullanılarak belirlenmesi," Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2017, p. 13.
- [46] M. J. C. c. r. Elgendi, "On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals," vol. 8, no. 1, 2012, pp. 14-25.
- [47] N. D. McKay, B. Griffiths, C. Di Maria, S. Hedley, A. Murray, and J. J. R. Allen, "Novel photoplethysmography cardiovascular assessments in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a pilot study," vol. 53, no. 10, 2014, pp. 1855-1863.
- [48] Sırcan Küçüksayan Aslınur, Büyükaksu Murat, Canpolat Murat, "Non-invaziv Endotelial Fonksiyon Ölçümü," Yayın Yeri:Efe Akademi, Editör:Ayten Dinç, Basım sayısı:1, Sayfa sayısı:544, ISBN:978-625-7729-71-0, 2021, pp. 181 -198.
- [49] M. Büyükaksu, Sırcan Küçüksayan, A., & Canpolat, M., "Measurement of endothelial function using photoplethysmography with continuous correction approach a pilot study," *International Journal of Advances in Medicine*, 2021, pp. 1-4.
- [50] F. Faul, E. Erdfelder, A.-G. Lang, and A. J. B. r. m. Buchner, "G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences," vol. 39, no. 2, 2007, pp. 175-191.
- [51] D. J. W. T. O. o. t. R. Križaj and V. System, "What is glaucoma?," 2019, p. 2.
- [52] P. T. Atalar *et al.*, "Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome," vol. 47, no. 1, 2006, pp. 77-84.
- [53] U. M. Schlötzer-Schrehardt, M. R. Koca, G. O. Naumann, and H. J. A. o. o. Volkholz, "Pseudoexfoliation syndrome ocular manifestation of a systemic disorder?," vol. 110, no. 12, 1992, pp. 1752-1756.

- [54] H. Resch, G. Garhofer, G. Fuchsjäger-Mayrl, A. Hommer, and L. J. A. o. Schmetterer, "Endothelial dysfunction in glaucoma," vol. 87, no. 1, 2009, pp. 4-12.
- [55] S. Doganay, C. Evereklioglu, Y. Turkoz, and H. J. E. j. o. o. Er, "Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma," vol. 12, no. 1, 2002, pp. 44-48.
- [56] E. Henry, D. E. Newby, D. J. Webb, C. J. I. o. O'Brien, and v. science, "Peripheral endothelial dysfunction in normal pressure glaucoma," vol. 40, no. 8, 1999, pp. 1710-1714.
- [57] M. Atas *et al.*, "Systemic endothelial function in primary open-angle glaucoma," vol. 2014, pp. 2-5.
- [58] G. G. Koliakos *et al.*, "Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome," vol. 88, no. 4, 2004, pp. 523-527.
- [59] M. Naji, F. Naji, D. Suran, T. Gracner, V. Kanic, and D. J. K. M. f. A. Pahor, "Systemische Endotheldysfunktion bei Patienten mit Pseudoexfoliationssyndrom," vol. 225, no. 11, 2008, pp. 963-967.
- [60] E. Zahedi, R. Jaafar, M. M. Ali, A. Mohamed, and O. J. P. m. Maskon, "Finger photoplethysmogram pulse amplitude changes induced by flow-mediated dilation," vol. 29, no. 5, 2008, p. 625.
- [61] D. Si, L. Ni, Y. Wang, J. Liu, J. Yang, and P. J. B. c. d. Yang, "A new method for the assessment of endothelial function with peripheral arterial volume," vol. 18, no. 1, 2018, pp. 1-7.
- [62] G. Mashayekhi, E. Zahedi, H. M. Attar, and F. J. P. m. Sharifi, "Flow mediated dilation with photoplethysmography as a substitute for ultrasonic imaging," vol. 36, no. 7, 2015, p. 1551.
- [63] T. Kuznetsova *et al.*, "Association of digital vascular function with cardiovascular risk factors: a population study," vol. 4, no. 3, 2014, pp. 5-8.
- [64] M. Büyükaksu, A. Sircan Küçüksayan, and M. Canpolat "Measurement of endothelial function using photoplethysmography with continuous correction approach: a pilot study," *International Journal of Advances in Medicine*, vol. 8, no. 3, 2021, pp. 0-0.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (ALKÜ-KAEK) KARARI

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
-----------------------------	-------------------------	---

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Aşlınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Glokom Hastalarında Sistemik Vasküler Regülasyonun Değerlendirilmesi
DESTEKLEYİCİ	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 23-24	Tarih: 18/09/20
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

Dr. Öğr. Üyesi Aşlınur SIRCAN
KÜÇÜKSAYAN
Başkan Yardımcısı

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Fatumatuz Zehra KARAKUZU

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2019, Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, Lisans
- Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce (Orta)

Yayınları ve Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

- **Fatumatuz Zehra Karakuzu**, Merve Soyuğur, Ahmet Kürşad Sırcan, Ertan Küçükşayan, **Aslınur Sırcan Küçükşayan**. “Doku Mikrodolaşımının Değerlendirilmesi İçin Geliştirilen Optik Cihazın Duyarlılık Ve Kesinlik Analizi” International Aegean Symposiums On Natural & Medical Sciences, February 15-16, 2020 / Izmir, Turkey. ISBN: 978-625-7914-11-6. **Sözlü Sunum.**
- **Fatumatuz Zehra Karakuzu**, Merve Soyuğur, Ertan Küçükşayan, Ahmet Kürşad Sırcan, **Aslınur Sırcan Küçükşayan**. Doku Oksijen Saturasyonu Ölçümü İçin Geliştirilen Optik Cihazın Prob tasarımı ve Kalibrasyonu. V. International Congress on Natural and Health Sciences (ICNHS-2019) Adana, Turkey. ISBN: 978-605-7758-51-4. December 13-15, 2019. **Sözlü Sunum.**