

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**KATARAKT ETYOPATOGENEZİNDE OKSİDATİF
HASARIN ROLÜ**

**HAZIRLAYANIN ADI
ENES ATALAY**

UZMANLIK TEZİ

**KIRIKKALE
2021**

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KATARAKT ETYOPATOGENEZİNDE OKSİDATİF
HASARIN ROLÜ**

**HAZIRLAYANIN ADI
ENES ATALAY**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. TEVFİK OĞUREL**

**KIRIKKALE
2021**

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde Doç. Dr. Tefik Oğurel danışmanlığında yürütölmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Enes Atalay'ın "Katarakt etyopatogenezinde oksidatif hasarın rolü" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Enes Atalay uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 24/02/2021

ÜYE

Doç. Dr. Tefik Oğurel

ÜYE

Doç. Dr. Nesrin B. Gökçınar

ÜYE

Doç. Dr. Murat Atabey Özer

Kurum Dışı Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini yanımda hissettiğim, bilgi birikimi ve örnek kişiliği ile her zaman bizlere rehber olan, Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Doç. Dr. Zafer Onaran'a, iyi bir oftalmolog ve iyi bir cerrah olarak yetişmemin yanı sıra sağlam bir hekimlik nosyonu kazanmamda, ilham verici fikirleriyle tez çalışmamın konusunun belirlenmesinde ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde büyük katkıları bulunan, tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Tevfik Oğurel'e, engin tecrübelerini ve bilgi birikimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Güngör Sobacı'ya, Doç. Dr. Nurgül Örnek'e ve Doç. Dr. Nesrin Büyüktortop Gökçınar'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin konu seçiminden itibaren her aşamasında, oluşumunda ve yönlendirilmesinde yardım eden değerli tez hocam Doç. Dr. Mehmet Kürşat Derici'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince çok şey paylaştığım değerli tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan hemşirelere ve personellerimize teşekkür ederim.

Varlığını büyük bir nimet bildiğim, tez yazım sürecinde bana destek olan, sevgili eşim Emine Sümeyye Atalay'a, hayatıma neşe saçan biricik oğlum İbrahim Atalay'a ve özveriyle beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme minnettarım.

Dr. Enes Atalay

Kırıkkale 2021

ÖZET

Atalay, E., Katarakt etyopatogenezinde oksidatif hasarın rolü, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2021.

Amaç: Bu çalışmada katarakt hastalarının hümör aköz örneklerinde total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve arilesteraz (ARE) düzeyi ile serum albümin düzeyi incelenerek katarakt etyopatogenezinde oksidatif stresin etkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planlanan çalışmada, olgular Haziran 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında katarakt cerrahisi planlanan hastalar(n:51) arasından seçildi. Hastalar katarakt özelliğine ve sistemik hastalık varlığına göre gruplandırıldı. Nondiyabetik hastalar grup 1 (n=27), diyabetik hastalar grup 2 (n=24) olarak ayrıldı. Hastalardan katarakt cerrahisi başlangıcında hümör aköz örneği alındı. Örneklerdeki TOS, TAS ve ARE düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: TOS ve OSİ arka subkapsüler katarakt (ASK) grubunda, nükleer katarakt grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). TAS düzeyleri grade 2 grubunda, grade 3 ve grade 4 gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,006$). Albümin düzeyleri grade 2 grubunda, grade 4 grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,012$). Katarakt derecesi ile TAS ve serum albümin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=-0,395$; $p=0,004$; $r=-0,381$; $p=0,006$). Nondiyabetik ve diyabetik hastalar arasında TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Nondiyabetik hasta grubunda TOS düzeyi kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,017$). Diyabetik katarakt hastalarında glukoz ve HbA1c düzeyi ile TAS düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,421$; $p=0,041$, $r=-0,451$; $p=0,027$).

Sonuç: Oksidatif stres, katarakt tiplerinden ASK'da daha yüksek saptandığı için katarakt oluşum mekanizmasının alt tipler arasında farklılık gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Katarakt derecesi arttıkça antioksidan kapasitedeki azalma, lens

saydamlığını koruma girişiminde antioksidan tüketimini yansıtabilir. Kronik hiperglisemi, antioksidan kapasitenin azalmasına yol açarak katarakt gelişimine katkıda bulunabileceğinden diyabet hastalarında, kan şekeri regülasyonu sağlanarak katarakt önlenabilir veya geciktirilebilir. Antioksidan fonksiyonu olan östrojenin ileri yaşlarda ani olarak azalmasına bağlı oksidatif stres artışı, kadınlarda kataraktın daha sık görülmesi ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Katarakt, diyabetes mellitus, hümör aköz, oksidatif stres, arilesteraz



ABSTRACT

Atalay, E., The role of oxidative damage in cataract etiopathogenesis, Medical Specialty Thesis, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kırıkkale, 2021.

Objective: In this study, the effect of oxidative stress on cataract etiopathogenesis was evaluated by examining total oxidant level (TOS), total antioxidant level (TAS), oxidative stress index (OSI) and arylesterase (ARE) levels and serum albumin levels in the aqueous humor samples of cataract patients.

Materials and Methods: In this prospective study, the cases were selected among the patients (n: 51) scheduled for cataract surgery between June 2020 and December 2020. Patients were grouped according to cataract characteristics and presence of systemic disease. Nondiabetic patients were divided into group 1 (n=27) and diabetic patients as group 2 (n=24). At the beginning of cataract surgery, aqueous humor samples were collected from the patients. TOS, TAS and ARE levels in the samples were measured spectrophotometrically and compared between groups.

Results: TOS and OSI were significantly higher in the posterior subcapsular cataract (PSC) group compared to the nuclear cataract group ($p < 0.05$). TAS levels were significantly higher in grade 2 group than grade 3 and grade 4 groups ($p = 0.006$). Albumin levels were found to be significantly higher in the grade 2 group compared to the grade 4 group ($p = 0.012$). There was a significant negative correlation between the degree of cataract and TAS and serum albumin levels (respectively, $r = -0.395$; $p = 0.004$; $r = -0.381$; $p = 0.006$). There was no significant difference between nondiabetic and diabetic patients in terms of TAS, TOS, OSI, ARE and serum albumin levels ($p > 0.05$). In the nondiabetic patient group, the TOS level was significantly higher in women ($p = 0.017$). A significant negative correlation was found between glucose and HbA1c levels and TAS levels in diabetic cataract patients (respectively, $r = -0.421$; $p = 0.041$, $r = -0.451$; $p = 0.027$).

Conclusion: As oxidative stress is detected higher in PSC among cataract types, it was concluded that the mechanism of cataract formation may differ between subtypes. As the degree of cataract increases, the decrease in antioxidant capacity

may reflect antioxidant consumption in an attempt to maintain lens transparency. Since chronic hyperglycemia may contribute to the development of cataracts by causing a decrease in antioxidant capacity, cataracts can be prevented or delayed by regulating blood sugar in diabetic patients. An increase in oxidative stress due to a sudden decrease in estrogen, which has an antioxidant function, in old age, can be associated with a more frequent occurrence of cataracts in women.

Keywords: Cataract, diabetes mellitus, aqueous humor, oxidative stress, arylesterase



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER.....	IX
TABLolar	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lensin Embriyolojisi	3
2.2. Lensin Anatomisi.....	5
2.3. Lensin Histolojisi	6
2.3.1. Lens Kapsülü	6
2.3.2. Lens Epiteli	6
2.3.3. Nükleus ve Korteks.....	7
2.3.4. Zonüler Lifler.....	7
2.4. Lensin Biyokimya ve Fizyolojisi.....	9
2.4.1. Protein Metabolizması	9
2.4.2. Karbonhidrat ve Enerji Metabolizması.....	10
2.4.3. Lipid Metabolizması	11
2.4.4. Su ve Elektrolit Dengesi	12
2.4.5. Refraksiyon ve Akomodasyon.....	13
2.5. Hümör Aköz	14
2.6. Katarakt	15
2.6.1. Epidemiyoloji.....	15
2.6.2. Risk Faktörleri	16
2.6.3. Katarakt Sınıflandırması	17
2.6.3.1. Nükleer Katarakt	18
2.6.3.2. Kortikal Katarakt.....	19
2.6.3.3. Arka Subkapsüler Katarakt	20
2.6.3.4. Miks Katarakt.....	20

2.7. Oksidatif Stres	21
2.7.1. Serbest Radikaller	21
2.7.2. Serbest Radikallerin Kaynakları	21
2.7.3. Reaktif Oksijen Türleri	22
2.7.4. Reaktif Nitrojen Türleri	24
2.7.5. Serbest Radikallerin Etkileri	24
2.7.5.1. Lipidlere Etkileri	24
2.7.5.2. Proteinlere Etkileri	25
2.7.5.3. DNA Üzerindeki Etkisi	25
2.7.6. Antioksidanlar	26
2.7.6.1. Enzimatik Antioksidanlar	26
2.7.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	28
2.7.6.3. Eksojen Antioksidanlar	30
2.8. Paraoksonaz / Arilesteraz	30
2.8.1. PON Gen Ailesi	31
2.8.2. PON 1'in Biyokimyasal Yapısı	31
2.8.3. PON 1'in Fonksiyonları	32
2.9. Total Oksidan Seviye	33
2.10. Total Antioksidan Seviye	33
2.11. Oksidatif Stres İndeksi	34
2.12. Albümin	34
2.13. Diyabetes Mellitus, Oksidatif Stres ve Katarakt	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	64
EKLER	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

%İMDA: Malondialdehitin indüklenen yüzdesi

8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

ADP: Adenozin difosfat

AGEs: İleri glikasyon son ürünleri

ARE: Arilesteraz

AREDS: Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışması

ASK: Arka subkapsüler satarakt

ATP: Adenozin trifosfat

D: Diyoptri

DM: Diyabetes mellitus

ETZ: Elektron taşıma zinciri

GADPH: Gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenaz

GPx: Gulutasyon peroksidaz

GR: Glutasyon redüktaz

GSH: Redükte glutasyon

GSSG: Glutasyon disülfit

HbA1c: Hemoglobin A1c

HMP: Hekzoz monofosfat

MDA: Malondialdehit

OSİ: Oksidatif stres indeksi

PKC: Protein kinaz C

PON: Paraoksonaz

ROS: Reaktif oksijen türleri

SOD: Süperoksit dismutaz

TAS: Total antioksidan seviye

TOS: Total oksidatif seviye

XOD: Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Lensin embriyolojik gelişimi

Şekil 2.2 Lensin yapısı ve sütünler

Şekil 2.3 Lensin ve ilgili yapıların sagittal görünümü

Şekil 2.4 Lens yapılarının özellikleri ve farklı katarakt türleri

Şekil 2.5 Glutatyon döngüsü

Şekil 2.6 Paraoksonaz Enziminin Yapısı

Şekil 2.7 Hiperglisemi ile glikoliz, polyol yolu, AGE oluşumu, protein kinaz aktivasyonu ve ROS üretimi arasındaki ilişki

Şekil 4.1 Matürite alt gruplarının albümin düzeyi dağılımı

Şekil 4.2 Katarakt morfolojisine göre TOS ($\mu\text{mol/L}$) ve OSI dağılım grafiği

Şekil 4.3 Grade alt gruplarında TAS (mmol/L) ve serum albümin(g/dl) dağılımı

Şekil 4.4 Grade ile TAS düzeyi arasında korelasyon grafiği

Şekil 4.5 Grade ile serum albümin düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

Şekil 4.6 Diyabetik katarakt hastalarında glukoz düzeyi ile TAS düzeyi arasında korelasyon

Şekil 4.7 Diyabetik katarakt hastalarında HbA1c düzeyi ile TAS düzeyi arasında korelasyon

TABLULAR

Tablo 4.1 Cinsiyete göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin değerleri

Tablo 4.2 Katarakt matüritesine göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri

Tablo 4.3 Katarakt morfolojisine göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri

Tablo 4.4 Grade alt gruplarına göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri

Tablo 4.5 Grade ile değişkenler arasındaki korelasyonlar

Tablo 4.6 Katarakt hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4.7 Katarakt hastalarının biyokimyasal sonuçları

Tablo 4.8 Hastaların katarakt özelliğine göre dağılımı

Tablo 4.9 Diyabet varlığına göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri

Tablo 4.10 Nondiyabetik ve diyabetik gruplarda cinsiyete göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin değerleri

Tablo 4.11 Diyabetik katarakt hastalarında değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları ve p değerleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Katarakt, dünya çapında görme bozukluğunun ve tedavi edilebilen körlüğün başlıca nedenlerinden biridir ve en basit şekilde kristalin lensin saydamlığını kaybetmesi olarak tanımlanır [1], [2]. En sık görülen belirtileri görme bozukluğu, kontrast duyarlılığının azalması, renkli görmede bozulma ve kamaşmadır. Yetişkinlerde kataraktın en sık nedenlerinden bazıları yaş, diyabet, steroid kullanımı, aile öyküsü ve travmadır [3]. Diyabet, katarakt sürecini etkileyen en başta gelen kronik hastalıktır ve katarakt oluşumu ile arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar diyabetik bireylerde katarakt oluşumunun daha erken yaşlarda ortaya çıktığını ve diyabetik olmayanlara göre çok daha hızlı ilerlediğini göstermiştir [4], [5]. Diyabetik hastalarda katarakt oluşumu insidansı daha yüksek olmasına rağmen, yaşlılığın en büyük risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir [6].

Katarakt multifaktöryel bir hastalıktır ve oluşum mekanizması halen açık bir şekilde tanımlanmamıştır [7]. Çeşitli nedenler arasında, oksidatif stresin katarakt oluşumunun moleküler mekanizmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir [8]. Oksidatif stres; süperoksit anyonu, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi reaktif bileşikler, katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler ve savunma sistemleri tarafından etkisizleştirilemediğinde oluşur. Reaktif oksijen türevlerinin seviyelerinin artması lens nükleik asitlerini, proteinleri ve lipitleri denatüre ederek mutasyonlara ve hücre apoptozisine yol açar [3].

Oksidatif stres sadece katarakt etiyojisinde değil, aynı zamanda diyabet, ateroskleroz, obezite, metabolik sendromlar, artrit, osteoporoz, demans ve kanser gibi yaşa bağlı hastalıkların gelişiminde rol oynar [9]. Serbest radikallerin ilişkisi nedeniyle, oksidatif stres biyobelirteçlerini tanımlamak için kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Yaygın biyolojik belirteçler, SOD, GPx, glutatyon redüktaz (GR) ve katalaz gibi antioksidan enzimleri içerir. Katarakt hastalarında bu enzimlerin aktivitelerinde azalma bildirilmiştir [10]. Son zamanlarda ise Paraoksonaz (PON) ve Arilesteraz (ARE) antioksidan özelliklerinin ortaya konması nedeniyle önem kazanmıştır. İnsanlarda PON gen ailesi, kromozom 7q21.3-22.1'in uzun kolunda yan yana hizalanmış PON1, PON2 ve PON3 adında üç üyeye sahiptir [11]. PON1 ve

ARE, aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik değişim göstermemektedir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yetenekleridir. PON1, LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir [12].

Oksidatif stres durumunu ölçmek için kullanılan çeşitli parametreler arasında, total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres düzeylerinin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan ve güvenli belirteçlerdir [13], [14]. Oksidatif stres maruziyetine karşılık vücudun antioksidan yanıtı hakkında fikir veren oksidatif stres indeksi (OSİ), TOS'un TAS'a oranıdır [15]. Albümin ise oksidatif strese sürekli maruz kaldığı bilinen plazmadaki başlıca ve baskın antioksidandır. Toplam serum antioksidan özelliklerinin büyük bir kısmı albümine bağlanabilir [16].

Hümör aköz, lensin metabolizması için gereklidir. Sentez, transport ve diğer işlemler için gerekli enerjiyi sağlar. Glukozun yanı sıra, lens metabolizması ve şeffaflığın korunması için gerekli olan protein sentezi için amino asitler, glutatyon, vitaminler ve hormonlar içerir, ancak oksidatif ürünler ve inflamatuvar mediatörler gibi bileşenleri ile lensteki süreçleri olumsuz etkileyebilir. Bununla birlikte, hümör aköz içeriği hem lens metabolizmasını hem de değişimlerini yansıtır [17].

Biz bu çalışmada katarakt hastalarının hümör aköz TAS, TOS, OSİ ve ARE düzeyleri ile serum albümin düzeylerini inceleyerek katarakt etyopatogenezinde oksidatif hasarın etkisini araştırmayı amaçladık.

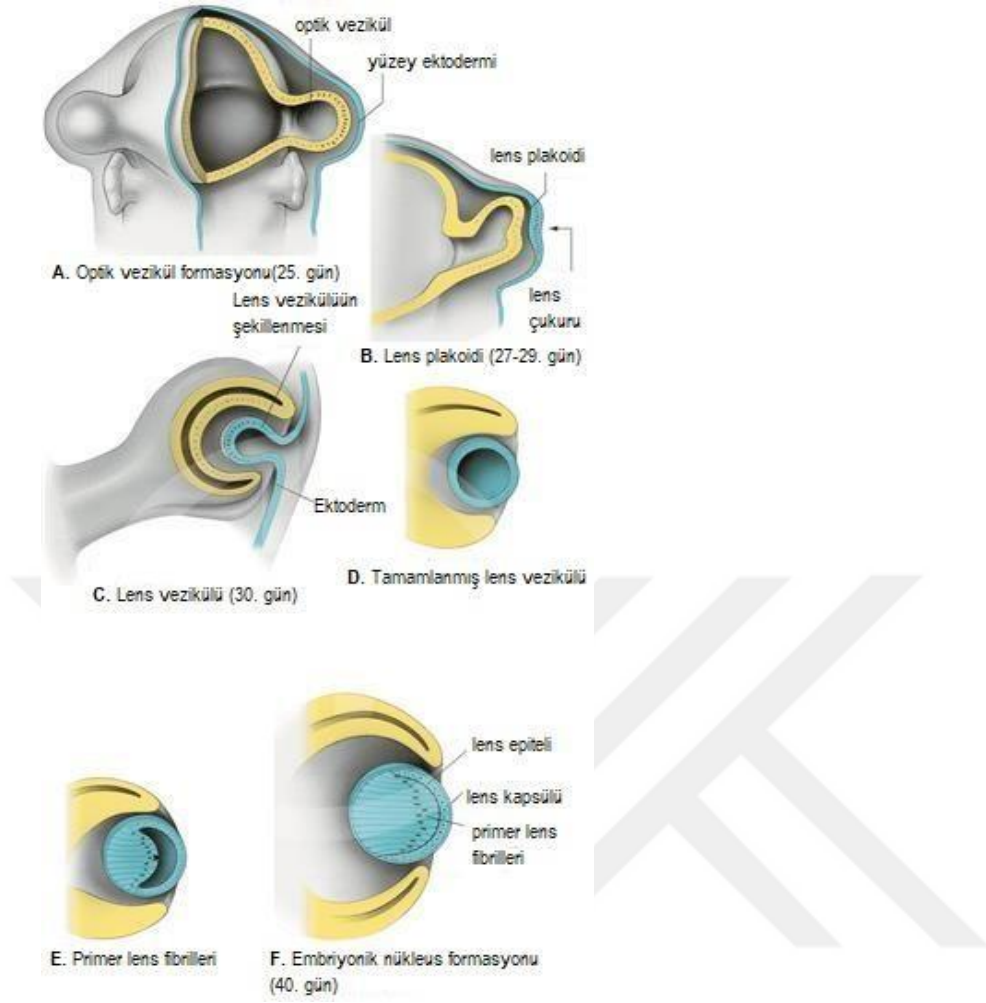
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lensin Embriyolojisi

Kristalin lensin oluşumu embriyogenezde çok erken başlar. Gebeliğin yaklaşık 25. gününde ön beyin veya diensefalondan optik vezikül adı verilen iki adet lateral çıkıntı oluşur. Optik veziküller yana doğru uzadıkça ve genişledikçe, başın her iki tarafında tek sıra küboidal hücre tabakası olan yüzey ektodermine bağlanırlar. Optik vezikülleri örten ektoderm hücreleri, gebeliğin yaklaşık 27. gününde kolumnar hale gelir, bu alana lens plakoidi denir. Lens çukuru, 29. gebelik gününde lens plakoidinde bir girinti olarak görünür. Lens çukuru derinleşerek invajinasyon yapar. Lens çukurunu yüzey ektodermine bağlayan hücreler apoptoz ile dejenere olur, böylece lens hücreleri yüzey ektoderminden ayrılır. Bazal membran (lens kapsülü) ve içine yerleşmiş tek katlı küboidal hücre tabakasından oluşan küre, lens vezikülü olarak adlandırılır. Gebeliğin 30. gününde lens vezikülü yaklaşık 0,2 mm çapındadır. Lens vezikülü oluşurken, optik vezikül, iki katmanlı optik çukuru oluşturmak için invajine haldedir.

Lens vezikülünün arka tabakasındaki hücreler uzayarak lens vezikülünün lümenini doldurmaya başlarlar ve 40. günde lens vezikülünün lümeni tıkanır. Primer lens lifleri olarak adlandırılan bu uzamış hücreler, ışık saçılımını azaltmak için nükleus ve organellerini kaybederek olgunlaşır ve yetişkin lensin merkezindeki embriyonik nükleusu oluşturur (Şekil 2.1).

Ön lens vezikülünün hücreleri tek tabakalı küboidal hücreler olarak kalır ve lens epitelini oluştururlar. Lens büyümesi, bu hücrelerin çoğalmasıyla olur. Lens kapsülü, önde lens epiteli ve arkada lens lifleri tarafından oluşturulan zardır. Lens ekvatorunun yakınındaki epitel hücreleri çoğaldıktan sonra uzar ve sekonder lens liflerini oluşturur. Gelişmekte olan her lens lifinin ön tarafı, lens epitelinin altında, lensin ön kutbuna arka tarafı ise kapsül boyunca lensin arka kutbuna doğru uzanarak tabakalar halinde lens liflerini oluşturur. Her sekonder lif hücresi, kapsülden ayrıldıkça nükleusunu ve membrana bağlı organellerini kaybeder. Gebeliğin 2. ve 8. ayları arasında oluşan sekonder lens lifleri fetal nükleusu oluşturur [18].



Şekil 2.1 Lensin embriyolojik gelişimi [18].

Lens lifleri öne ve arkaya doğru büyüdükçe, liflerin uçlarının birleştiği yerlerde sütün adı verilen birleşme paterni ortaya çıkar. Önde düz, arkada ters Y-şekilli sütünler yaklaşık gebeliğin 8. haftasında görülür.

Gebeliğin 1. ayında, optik diskten göze giren hyaloid arter, dallanarak tunika vasculosa lentis olarak adlandırılan kapiller ağı oluşturur. Bu ağ, lensin ekvatoruna doğru büyür. Siliyer damarlardan kaynaklanan ve lensin ön yüzeyini kaplayan, ön pupiller membran olarak adlandırılan ikinci bir kapiller ağ ile anastomoz yapar.

Altıncı ayda, intrauterin yaşamın sekizinci ayında tıkanan hyaloid arter hariç tüm damarlar atrofiye uğrar, ancak proksimal kısmı erişkinlerde santral retinal arter olarak devam eder. Hyaloid arter ve pupiller membran da doğumdan önce atrofiye uğrar. Hyaloid arterin normal regresyonu gerçekleşmediğinde, görme bozukluğuna neden olan primer hiperplastik vitreus ortaya çıkar. Tunika vasculosa lentis'in

kalıntısı olarak, lensin arka tarafında devam eden opasite Mittendorf lekesi olarak adlandırılır. Bazen de pupiller membran doğumda devam eder ve pupilin konjenital atrezisine neden olur. Kan damarlarının kaybı ile vasküler kapsül kaybolur ve lens, hümör aköz ve vitreustan difüzyon yoluyla beslenmeye bağımlı hale gelir. Deneysel veriler, zonüler liflerin siliyer epitel tarafından salgılandığına işaret etmektedir. Zonüler lifler, gebeliğin üçüncü ayının sonunda gelişmeye başlar [18], [19].

2.2. Lensin Anatomisi

Lens şeffaf, vaskülarizasyonu ve inervasyonu olmayan optik bir organdır. Bu yüzden metabolik ihtiyaçların karşılanması ve atıkların uzaklaştırılması için hümör aköze bağımlıdır.

Lens, irisin arkasında ve vitreusun önünde patellar fossada yer almaktadır. Ön yüzde en tepe noktaya ön kutup, arka yüzde en tepe noktaya ise arka kutup denir. Lensin ön kutbu ile korneanın ön kısmı birbirinden yaklaşık 3.5 mm uzaklıktadır. Arka yüzey ise, ligamentum hyaloidokapsülare olarak adlandırılan bir alanda vitreus ile temas halindedir. Vitreusun hyaloid yüzü ile lens kapsülü arasında Berger alanı olarak adlandırılan potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Lens, ön yüz eğimi arka yüz eğiminden daha düz olan bikonveks yapıdadır. Lensin ön ve arka yüzünün birleştiği yere ekvator denir. Lens, zonüller aracılığı ile ekvator bölgesinden siliyer proseslere tutunmuştur. Ön ve arka zonül lifleri ise lens ekvatorunun 1-2 mm ön ve arkasına, lens içine 2 mikron girerek yapışırlar. Ön lifler, arka liflere göre 1 mm daha önden yapışırlar. Ekvatoryal zonüllerin uzalıp kısılması akomodasyonu sağlar [20].

Lens, hümör aköz ve vitreustan farklı kırıcılık indeksine sahip olduğu için ışığı kırabilir. Kırıcılık indeksi normalde merkezde yaklaşık 1,4, periferde 1,36'dır. Lens, akomodasyon yapılmadığında, gözün 60.00 diyoptri (D)'lik konjervans kırılma gücünün yaklaşık 20.00 D'sine katkıda bulunur.

Lens yaşam boyunca büyümeye devam eder. Doğumda, ekvatoryal çapı yaklaşık 6,4 mm, anteroposterior çapı 3,5 mm'dir ve yaklaşık 90 mg ağırlığındadır. Yetişkin lensinin ekvatoryal çapı 9-10 mm, anteroposterior çapı 5 mm ve ağırlığı yaklaşık 255 mg'dır [21].

Lens, sinir liflerinden veya saydamlığını etkileyebilecek diğer yapılardan yoksundur. Yüzeyi, immün sisteminin hücrelerinin invazyonuna karşı çok etkili bir bariyer oluşturur ve böylece immünolojik olarak sekestre edilmiş bir ortam yaratır. Lens eşsiz bir yapıdadır, çünkü ömrü boyunca oluşan tüm hücreleri korur [19].

2.3. Lensin Histolojisi

2.3.1. Lens Kapsülü

Lens kapsülü epitel hücreleri tarafından döşeli olan ve tip 4 kollajen, laminin, heparan sülfat, proteoglikan ve entaktinden oluşan saydam elastik bir bazal membrandır [22]. Kutuplarda ve ekvatorunda en ince, ön kutbun etrafındaki halka şeklindeki bir alanda ise en kalındır. Kapsül kollajen liflerden oluşur, elastik lif içermez, ancak liflerin lamel düzeninden dolayı oldukça esnektir. Tüm lens bileşenlerini çevreler ve lensin şekillenmesine yardımcı olur. Kapsül normalde küresel bir şekil almaya eğilimlidir, ancak bu eğilim zonüler liflerin gerginliği ile engellenir. Zonüler lifler, ekvatorundan her iki kutbun yakınına kadar bir alanda birleşerek kapsüle girer. Kapsülün bu yüzeysel bölgesine zonüler lamel denir. Lens kapsülü, albümin ve hemoglobün gibi büyük moleküllerin lense girmesini önleyen bir bariyer işlevi görür. Anterior lens kapsülü, anterior epitel tarafından üretilir ve yaşla birlikte kalınlaşır. Posterior lens kapsülüne, lens liflerinin bazal membranı katılabilir, ancak posterior kapsülün kalınlığı hayat boyu minimum düzeyde değişir [23].

2.3.2. Lens Epiteli

Lens epiteli, anterior lens kapsülünün hemen arkasındaki tek sıra küboidal epitel hücre tabakasından oluşur. Bu hücreler metabolik olarak aktiftir ve DNA, RNA, protein ve lipit biyosentezi dahil olmak üzere tüm normal hücre aktivitelerini gerçekleştirir ve lensin enerji gereksinimini karşılar. Epitel hücreleri mitotiktir, en yüksek mitotik aktivite, germinatif zon olarak bilinen anterior lens kapsülünün preekvatoryal bölgesindeki bir halkada meydana gelir. Yeni oluşan hücreler, ekvatora doğru göç ederek liflere ayrılırlar. Epitel hücreleri, lens liflerini oluşturmak için uzamaya başladığında, hücre zarındaki proteinlerin kütlelerinde muazzam bir artış gerçekleşir. Aynı zamanda hücreler nükleus, mitokondri ve ribozomlar dahil olmak üzere organellerini kaybeder. Bu organellerin kaybı optik olarak avantajlıdır, çünkü

lensten geçen ışık artık bu yapılar tarafından emilmez veya saçılmaz. Bununla birlikte, bu yeni lens lifleri, daha önce organeller tarafından gerçekleştirilen metabolik fonksiyonlardan yoksun oldukları için, enerji üretimi için glikolize bağımlı hale gelir [21].

Hücre bölünmesi yaşam boyunca devam ettikçe, her yeni oluşan hücre uzar; bazal taraf posterior kutba, apikal taraf ise ön kutba doğru uzanır. Bu işlem ekvatorun her yerinde meydana gelir ve lifler lens çevresinin tüm yönlerinden kutuplara doğru uzanır ve lens lifinin apikal tarafı epitel tabakası ile alttaki lens lifleri arasına yerleşir. Yüzeysel lifler, derin liflerden daha uzundur ve en genç hücreler epitel ve kapsülün hemen altında bulunur. Germinatif zonda mitozla oluşan tüm liflere sekonder lens lifleri denir. Olgun lens lifi nükleusunu kaybettiğinde, bazal membran ile olan bağlantısını da kaybeder [23].

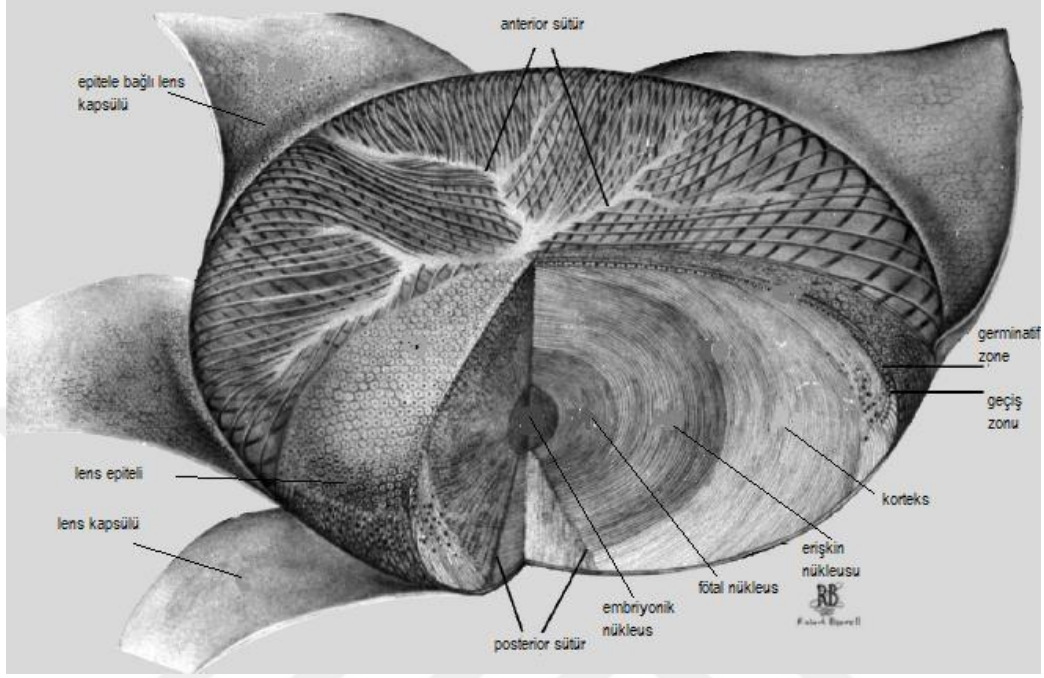
2.3.3. Nükleus ve Korteks

Lenste hiçbir hücre kaybolmaz. Yeni oluşanlar en dışta iken, eski üretilen lifler merkezde sıkıştırılmış halde kalırlar. Lensin merkezinde kalan en eski lifler, embriyonik ve fetal nükleusu, en son oluşan dıştaki lifler ise lensin korteksini oluşturur. Apikal hücrelerin uzantılarının birleşimi anterior Y sütürünü, bazal hücrelerin uzantılarının birleşimi ise posterior Y sütürünü oluşturur (Şekil 2.2). Korteks ve nükleus arasında morfolojik bir ayrım yoktur, aralarındaki geçiş kademelidir. Bazı cerrahi metinler nükleus, epinükleus, endonükleus ve korteks ayrımı yapsa da bu terimler sadece cerrahi prosedürler sırasında materyalin davranışı ve görünümündeki potansiyel farklılıklar ile ilgilidir. Tüm bu değişiklikler neticesinde 65 yaşındaki bir insan lensinin %65'i nükleus, %35'i korteks haline dönüşür [21].

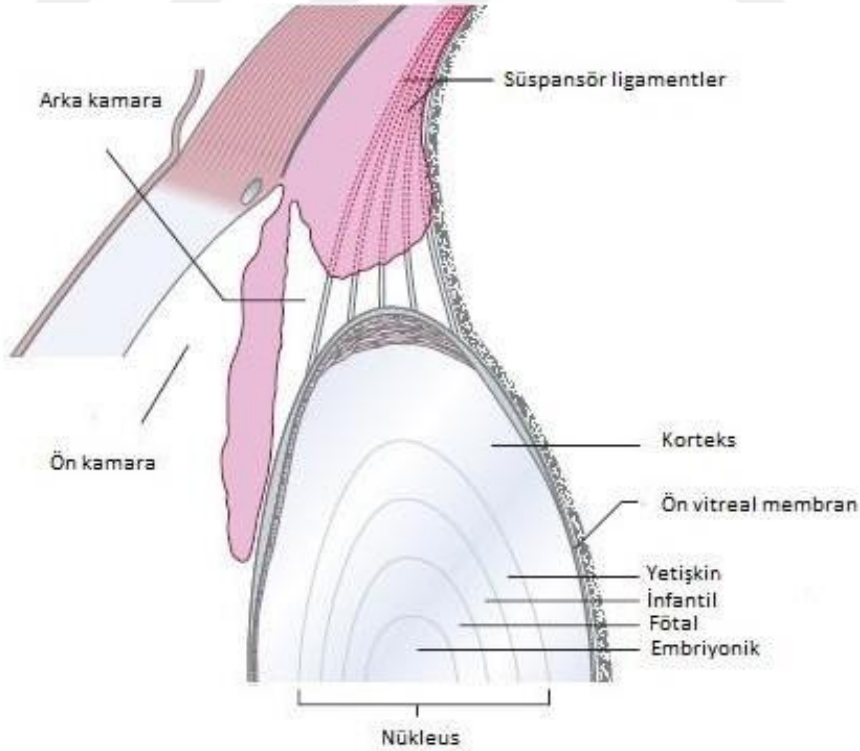
2.3.4. Zonüler Lifler

Lens, pars plananın nonpigmente epitelinin bazal laminasından ve silyer cismin pars plikatasından kaynaklanan zonüler lifler tarafından desteklenir. Zonüler lifler ekvatorun 1,5 mm önünde ve 1,25 mm arkasında lens kapsülü üzerinde ayrı noktalara yapışırlar (Şekil 2.3). Yaşla birlikte, ekvatoryal zonüler lifler gerilir. Liflerin çapı 5-30 µm olup, ışık mikroskobu bunların periyodik asit-schiff pozitif

olan eozinofilik yapılar olduğunu gösterir. Ultrastrüktürel olarak, lifleri oluşturan mikrofibriller, 12–14 nm bantlama ile 8-10 nm çapındadır [21].



Şekil 2.2 Lensin yapısı ve sütürler (Worgul'dan uyarlanmıştır, 1982).



Şekil 2.3 Lensin ve ilgili yapıların sagittal görünümü (Grays anatomi 41. Baskı) [19].

2.4. Lensin Biyokimya ve Fizyolojisi

2.4.1. Protein Metabolizması

Lensin yaklaşık %66'sı su, %33'ü protein, %1'i karbonhidrat, lipid, aminoasit ve elektrolitlerden oluşmaktadır. Lens diğer dokulardan daha fazla protein içerir. Bu yüksek bir refraktif indeks oluşumu için gereklidir [20].

Lensin majör proteini, suda eriyen kristalin proteindir ve lensteki proteinlerin %90'ından fazlasını oluşturur. Lensin kırıcılık gücü ile refraktif indeksinin oluşmasında oldukça önemlidir. Aynı zamanda lensin saydamlığına da katkı sağlar. Lenste 3 farklı kristalin proteini mevcuttur. Bunlar α -, β - ve γ - kristalin proteinleridir. Bu ayırım protein monomerlerinin moleküler ağırlıklarına göre yapılmıştır. α -kristalin, lensteki proteinlerin kütleli olarak yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. β - ve γ -kristalin proteinin aksine göz dışında da bulunur. α -A ve α -B olarak iki ayrı α -kristalin alt ünitesi mevcuttur. α -kristalin proteininin öncelikli fonksiyonu yüksek refraktif indeks oluşturmaktır. Aynı zamanda bu protein ısı şok proteini benzeri bir özelliğe de sahiptir. Bu özelliği sayesinde denatüre olmuş proteinlere bağlanarak, ışık saçılmasına yol açabilen protein agregatlarının oluşmasını engeller. Lens saydamlığını, α -kristalin proteinlerinin düzenli dizilimlerine ve denatüre proteinleri kendilerine bağlamalarına borçludur. β -kristalin formun molekül ağırlığı 50000-200000 dalton aralığında değişir ve 22000- 28000 dalton molekül ağırlığına sahip yedi farklı gen tarafından kodlanan, yedi farklı alt birimden oluşur. Bu form, lens içerisinde diğer proteinler ile kimyasal olarak bağlı şekilde bulunur. γ -kristalin proteinler, moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 20000 dalton olan yedi farklı protein alt yapısından oluşurlar. γ - kristalin proteinleri, β -kristalin proteinlerinin aksine diğer proteinler ile kompleks yapı oluşturmazlar ve monomer halde lens içerisinde bulunurlar [24].

Lens proteinlerinin suda çözünmeyen kısmı, ürede çözünen ve çözünmeyen olmak üzere iki fraksiyona bölünebilir. Lensin ürede çözünen fraksiyonu, lens hücrelerinin yapısal çerçevesini sağlayan hücre iskelet proteinlerini içerir. Lens hücrelerinde bulunan mikofilamentler ve mikrotübüller, diğer hücre tiplerinde bulunanlara benzerdir. Bununla birlikte lens, alışılmadık iki tür ara filament içerir. İlki genellikle epitel hücrelerinde bulunmayan vimentin proteindir. Diğer sınıf ise

boncuklu filamentler olarak adlandırılan, lense özgü olan, phakinin ve filensin proteinlerinden oluşur. Boncuklu filamentlerin yapısının genetik olarak bozulması, lens liflerinin yapısının bozulmasına ve katarakt oluşumuna yol açar. Lensin ürede çözünmeyen fraksiyonu, hücre membran proteinlerini içerir. Aquaporin 0 olarak da bilinen majör intrinsik protein, membran proteinlerinin neredeyse %50'sini oluşturur. Majör intrinsik protein ilk olarak, lifler uzamaya başladığında lenste görünür [25].

Gelişimini tamamlamış avasküler lenste, hücreler arası iletişim ve metabolik aktivitede görev yapan konneksin proteinleri bulunmaktadır [26]. Bu bağlantılar hücreler arası Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- gibi iyonların geçişini sağlar. Aynı zamanda ikincil haberciler olan cAMP, cGMP ve IP3 ile glikoz ve aminoasit gibi küçük moleküllerin hücreler arasındaki geçişini sağlar. Konneksin proteini 1 ve konneksin proteini 8, epitelyal hücreler tarafından sentezlenir [27].

2.4.2. Karbonhidrat ve Enerji Metabolizması

Lens metabolizmasının amacı, şeffaflığın korunmasıdır. Lenste enerji üretimi büyük ölçüde glikoz metabolizmasına bağlıdır. Glikoz, hümör aközden lense basit difüzyon ve kolaylaştırılmış difüzyon ile alınmaktadır. Lense taşınan glikozun çoğu, heksokinaz enzimi tarafından glikoz-6-fosfata fosforile edilir. Bu reaksiyon, lens glikolizinde rol oynayan diğer enzimlerden daha yavaş olduğu için hız sınırlayıcı basamaktır. Glikoz-6-fosfat iki metabolik yoldan birine girer. Bu iki yolun daha aktif olanı, lens metabolizması için gereken yüksek enerjili fosfat bağlarının çoğunu sağlayan anaerobik glikolizdir.

Adenozin difosfatın (ADP) adenozin trifosfata (ATP) substrata bağlı fosforilasyonu, glikoz metabolizmasından laktata giden yol boyunca 2 adımda gerçekleşir. Hız sınırlayıcı basamak, glikolitik yolun metabolik ürünleri tarafından feed-back kontrolüyle düzenlenen fosfofruktokinaz enzimi seviyesindedir. Bu yol ile yalnızca 2 molekül net ATP elde edilir. Aerobik glikoliz, sitrik asit döngüsünde metabolize olan her bir glikoz molekülünden ilave 36 ATP molekülü üretir. Lensteki düşük oksijen konsantrasyonu nedeniyle, lens glikozunun yalnızca yaklaşık %3'ü, ATP üretmek için sitrik asit döngüsünden (trikarboksilik asit döngüsü veya Krebs döngüsü olarak da adlandırılır) geçer. Bu düşük aerobik metabolizma seviyesi bile, lens ATP'sinin yaklaşık %25'ini karşılar. Lenste glikoz-6-fosfat kullanımı için daha

az aktif yol hekzoz monofosfat (HMP) yoludur ve glikozun yaklaşık %5'i bu yolla metabolize edilir. HMP yolu yüksek glikoz seviyelerinin varlığında uyarılır.

Glikoz-6-fosfata fosforile edilmeyen glikoz, başka bir yol olan sorbitol yoluna girer veya glukonik aside dönüştürülür. Aldoz redüktaz, bu yoldaki anahtar enzimdir ve "şeker" kataraktlarının gelişiminde çok önemli bir rol oynar. Hekzokinaza kıyasla aldoz redüktaz, glikoz için çok düşük bir afiniteye sahiptir. Lens glikozunun %4'ünden fazlası normalde sorbitole dönüştürülür. Hiperglisemik durumlarda lensteki glikoz miktarı artar ve sorbitol yolu, glikolitik yoldan nispeten daha fazla aktive olur. Sorbitol, polyol dehidrogenaz enzimi tarafından fruktoza metabolize edilir. Ancak enzimin afinitesinin düşük olması ve lensin geçirgenliğinin zayıf olması sebebiyle sorbitol birikir. Sorbitol yolunun aktivasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan NADP birikimi ve yüksek lens glikoz seviyesinin varlığında gözlenen HMP şanti uyarılmasıyla, sorbitole ek olarak fruktoz seviyeleri de artar. Her ikisi de lens içindeki ozmotik basıncı artırarak suyu çeker. Sonuç olarak lifler şişer, hücre iskelet yapısı bozulur ve lens opaklaşır.

Hayvanlarda kataraktogeneizde aldoz redüktazın temel rolü, çeşitli hiperglisemik hayvan türlerinde katarakt gelişimi üzerine yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır. Aldoz redüktaz aktiviteleri yüksek olan türler lens opasiteleri geliştirirken, aldoz redüktaz içermeyen türlerde katarakt oluşmaz. Ek olarak, sistemik veya topikal olarak uygulanan bu enzimin spesifik inhibitörleri, deneysel çalışmalarda glikoz kataraktlarının başlangıç oranını ve şiddetini azaltır [25].

2.4.3. Lipid Metabolizması

Lens liflerinin membranı, fizyolojik işlevleri sürdürmek için, benzersiz biyokimyasal özelliklere sahiptir. İnsanlarda, lens lifi hücre membranınin kolesterol seviyesi son derece yüksektir ve lens korteksinde kolesterol-fosfolipid oranı 2 iken nükleusta 4'e kadar yükselir ve yaşla birlikte bu oran giderek artar [28], [29]. Yetişkin lenslerinin membranları, insan vücudundaki en doymuş, düzenli membranlardan biridir ve yüksek kolesterol seviyeleri, saf kolesterol çift katmanların oluşumuna yol açar. Ayrıca, lipidlerin çoğu proteinlere bağlıdır, dolayısıyla hareketlilikleri sınırlanır. İnsan lenslerinde en fazla bulunan ve oldukça stabil bir fosfolipid olan

dihidrosfingomiyelindir [30]. Hücre membranı, %50'den fazla sfingomiyelin ve sfingomiyelin türevlerini ve sadece eser miktarda çoklu doymamış yağ asitlerini içerir [31],[32].

2.4.4. Su ve Elektrolit Dengesi

Lens saydamlığının korunmasında hücre içi iyon ve su dengesi son derece önemlidir. Lens, iyon ve su transport mekanizmaları ile aynı zamanda ışığın retina üzerine düşmesi için gerekli kırma gücünün de korunmasını sağlar [33]. Lens hacminin yaklaşık %5'i, lens lifleri arasındaki hücre dışı boşluklarda bulunan sudur. Lens korteksi, nükleusa göre daha hidratedir. Su ve elektrolit dengesinin bozulmasıyla lens su içeriğinin önemli ölçüde artması, kortikal kataraktlara özgü bir özelliktir.

Lens, kendisini çevreleyen hümör aköz ve vitreustan daha yüksek potasyum iyonu ve amino asit seviyelerine sahiptir. Tersine, lens, çevreleyen ortama göre daha düşük seviyelerde su, sodyum ve klor iyonu içerir. Lensin içi ve dışı arasındaki katyon dengesi, lens hücre zarlarının geçirgenlik özellikleri ve sodyum-potasyum pompalarının faaliyetinin sonucudur. Sodyum-potasyum pompaları, potasyum iyonlarını içeri alırken sodyum iyonlarını dışarı pompalayarak çalışır. Bu mekanizma ATP parçalanmasını kontrol eden Na-K-ATPaz enzimi tarafından düzenlenir. Bu enzimin inhibisyonu, lens içinde katyon dengesi kaybına ve su içeriğinin yükselmesine neden olur.

Aktif taşıma ve membran geçirgenliği birlikte lensin pompa-sızıntı sistemi olarak adlandırılır. Pompa sızıntı teorisine göre, potasyum ve diğer çeşitli moleküller, epitel yoluyla lensin ön bölümüne aktif olarak taşınır. Daha sonra, aktif taşıma mekanizmalarının olmadığı lensin arka bölümüne konsantrasyon farkına bağlı olarak dağılırlar. Sodyum da konsantrasyon farkı nedeniyle lensin arka bölümüne akar ve daha sonra epitel tarafından aktif olarak potasyum ile değiştirilir. Lensin ön bölümünde potasyum, arka bölümünde ise sodyumun fazla olduğu, anteroposterior konsantrasyon farkının bulunması, bu teoriyi desteklemektedir [25]. Lens Na-K-ATPaz enziminin çoğu, anterior epitelyal hücrelerin apikolateral membranlarında bulunur, ancak anterior kortekste ve sütürlere bitişik lif membranlarında da bir miktar aktivite vardır [34].

İnsanlarda hümör aköz içerisindeki Ca^{+2} konsantrasyonu 1,34 milimolar olarak tespit edilmiştir. Lens epitelinde hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu ise yaklaşık olarak 100 nanomolardır. Lens lifi hücrelerindeki Ca^{+2} miktarı ise epitel hücreleri içerisindeki Ca^{+2} miktarına göre oldukça fazladır. Lif hücrelerindeki Ca^{+2} miktarı yaklaşık olarak 10 mikromolar seviyesindedir [35]. Bu yüksek farklılık hücre zarında bulunan Ca^{+2} -ATPaz pompası ile sağlanmaktadır. Hücre içerisindeki Ca^{+2} miktarı hücre membranında bulunan bu pompa sayesinde hümör aköze oranla çok daha az miktarda tutulmaya çalışılmaktadır. Ca^{+2} iyonu, hücre içi ikincil habercilerin işlevleri açısından da son derece önemlidir. Bununla birlikte artan hücre içi Ca^{+2} oranları, lens hücreleri içerisinde glikoliz basamaklarının bozulmasına, protein yıkımına neden olan proteaz enzimi aktivasyonuna, protein yapılarının bozulmasına ve tüm bunların sonucunda lensin saydamlığının kaybolmasına sebep olabilir. Bu hassas denge lensin saydamlığı için son derece önemlidir [36].

2.4.5. Refraksiyon ve Akomodasyon

Lens, korneal sferik aberasyonu düzeltir, akomodasyonu oluşturur ve refraksiyonun yaklaşık 20 D'sini oluşturur. Bir D, lensin refraktif gücünün, metre (1 / metre) cinsinden ölçülen odak uzaklığının birimidir. Refraktif indeksi, lensin temel geometrik özellikleri, ön ve arka yüzey eğrilikleri ve su/protein oranı belirler. Refraktif indeks, lens periferinde en düşük, santralinde ise en yüksektir. Lensin optik akstaki konumu, lensi siliyer cisme bağlayan zonüler lifler tarafından korunur. En fazla kabul gören akomodasyon teorisi olan Helmholtz teorisine göre, akomodasyon sırasında siliyer kasın kasılması, zonüler liflerin ve siliyer proseslerin ileri ve içe doğru hareket etmesine neden olur, böylece lensi çevreleyen kapsül yeniden şekillenir. Lens küresel bir şekil alarak refraktif gücünü artırır ve yakındaki nesnelere odaklanmayı sağlar. 20 yaşındaki bir insan lensi, 10-12 D civarında akomodasyon amplitüdüne sahiptir. Presbiyopi, yaşla birlikte akomodasyon amplitüdünün kademeli olarak kaybedilmesinden kaynaklanan yakın görme fonksiyonunun kaybıdır. Presbiyopi semptomları, emetrop gözlerde yaklaşık 40-50 yaşlarında başlar. Yaşa bağlı bu görme performansının kaybı hem uzak hem de yakın refraktif düzeltmeyi gerektirir. Presbiyopinin nedeni hala tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşla birlikte

akomodatif kapasitenin nasıl kaybolduğunu açıklamak için ekstralentiküler, geometrik, lens ve kapsül teorisi gibi teoriler öne sürülmüştür [37].

2.5. Hümör Aköz

Hümör aköz, arka kamarada siliyer cisim tarafından üretilen biyolojik sıvıdır ve her iki kamarayı da doldurur [38]. Posterior kornea, lens ve anterior vitreustan metabolik atıkları ve toksik maddeleri uzaklaştırır, besin ve oksijen sağlar [39]. Optik olarak berrak bir ortam sağlar, göz içi basıncına katkı sağlayarak globun yapısal bütünlüğünü korur, ultraviyole ışığa karşı koruyucu bir role sahiptir [40]. Gözün inflamasyon ve enfeksiyona karşı hücrel ve humoral cevabına katkıda bulunur [41]. Ayrıca ilaçların oküler yapılara dağılmasını sağlar [42].

Siliyer proseslerdeki kapiller ağdan stromaya sızan plazma, pigmente ve non-pigmente epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda birikir. Hümör aköz, siliyer epitelden difüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif transport yoluyla üretilir. Difüzyon, yağda eriyen maddelerin membrandan konsantrasyon farkına bağlı olarak geçmesidir. Ultrafiltrasyon, su ve suda eriyen maddelerin, arka kamara ile siliyer çıkıntılarının kapilleri arasındaki hidrostatik basınç farkına ve ozmotik gradiyentine bağlı olarak siliyer epitelden geçmesidir. Aktif transport, çeşitli enzimatik mekanizmalar ile oluşan aktif metabolik olaylar sonucu aközün non-pigmente siliyer epitelden salgılanmasıdır. Elektriksel gücü yüksek olan ve suda çözünen büyük maddeler, hücre membranından aktif olarak taşınır. Enerjiye bağımlı bir sistem olup, basınçtan bağımsızdır. Karbonik anhidraz, Na⁺/K⁺ ATPaz gibi enzimler yoluyla aktif transport sağlanır [43].

Hümör aközün tüm fizyolojik özellikleri (refraktif indeksi 1,336, pH 7.3) oküler sistemin işlevselliğini devam ettirebilmesi için uygundur [44]. Plazmaya göre daha fazla askorbat, hidrojen ve klorür iyonu içerir. Bikarbonat ise plazmadan daha düşüktür. Hümör aköz esasen protein içermez (plazmada bulunan proteinin 1 / 200-1 / 500'ü), bu optik netliğe izin verir ve kan-aköz bariyerinin bütünlüğünü yansıtır. Albümin, toplam proteinin yaklaşık yarısını oluşturur. Hümör aközün diğer bileşenleri arasında karbonik anhidraz, lizozim, diamin oksidaz, plazminojen aktivatörü, dopamin p-hidroksilaz ve fosfolipaz A2 gibi birkaç enzim, büyüme

faktörleri, prostaglandinler, siklik adenozin monofosfat, katekolaminler, steroid hormonlar ve hyaluronik asit bulunur [45].

Hümör aköz tam olarak anlaşılabilen konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan iki drenaj yolu ile gözden boşaltılır. Sentezinden sonra pupil aralığından geçerek ön kamaraya ulaşır [46]. Hümör aközün açıda bulunan trabeküler ağ örgüsü, schlemm kanalı, toplayıcı kanalları ve episkleral venöz sistemi takip ederek drene olduğu yol, konvansiyonel yoldur. Trabeküler ağda akış tamamen pasiftir. Schlemm kanalındaki drenajın, intraselüler ve paraselüler porlar vasıtasıyla olduğu gösterilmiştir. Dışa akıma karşı direncin büyük bölümünün trabeküler ağ ve Schlemm kanalında olduğu gösterilmiştir ancak kesin mekanizmalar tartışılmaktadır [47]. Konvansiyonel olmayan yolda hümör aköz, üveal ağ yoluyla siliyer kas interstisyumuna akar. Bu yol, ilgili vasküler sonlanım noktaları sırasıyla orbital damarlar, vorteks damarları ve siliyer lenfatikler olan üveoskleral, üveovorteks ve üveolenfatik yollara bölünür. Bunların her biri sistemik kardiyovasküler dolaşıma katılır. Bu yoldaki direnç kaynağı muhtemelen siliyer kas tonusudur [48].

2.6. Katarakt

Katarakt progresif olarak lensin saydamlığını yitirmesidir. Oluşan opasitelerin bir kısmı sabit ve lokalize iken bir kısmı da ilerleyici ve yaygın şekildedir. Katarakt tedavi edilebilir körlük nedenlerinin başında yer alır. Etiyolojide birçok neden sayılmakla birlikte katarakt oluşumu sırasında oluşan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nedenle de oluşumunun engellenmesinde henüz başarılı olunamamış ve günümüzde cerrahi tedavi tek seçenek olarak ortaya çıkmıştır [49].

2.6.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü, 2014 yılında katarakt nedeniyle 95 milyon kişinin görme engelli olduğunu bildirmiştir [50]. Popülasyon tabanlı bazı büyük ölçekli araştırmalar, katarakt prevalansının, 55-64 yaş aralığında %3,9 iken, 80 yaş ve üstünde %92,6'ya çıktığını ve yaşla birlikte yükseldiğini bildirmiştir [51]. Son yirmi yıldır, katarakt cerrahisi oranları arttığı için katarakt prevalansı düşmektedir. Gelişmiş teknikler ve aktif cerrahi girişimler nedeniyle her yıl ek olarak bir milyon kişiye katarakt cerrahisi yapılmaktadır [52]. Bununla birlikte katarakt, gelişmekte

olan ülkelerde körlüğün %50'sinden sorumluyken, gelişmiş ülkelerde körlüğün yalnızca %5'inden sorumludur ve hala orta ve düşük gelirli ülkelerde körlüğün önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir [53].

2.6.2. Risk Faktörleri

Cinsiyet: Kadınlarda katarakt insidansı erkeklerden daha yüksektir ve bu fark muhtemelen postmenopozal yıllardaki östrojen eksikliğinden kaynaklanmaktadır [54].

İrk: Siyahlarda beyazlara göre nükleer ve kortikal katarakt daha sık görülmektedir [55].

Yaş: Yaşlanma, katarakt gelişiminde en önemli risk faktörüdür. 70 yaşında katarakt gelişme riski, 50 yaşındaki riske göre yaklaşık 13 kat fazladır. [56].

Sigara ve alkol: Çeşitli çalışmalar sigara içenlerde katarakt riskinin 2-3 kat arttığını göstermiştir. Sigara dozundaki artış, nükleer opasitelerin şiddetinin artması ile ilişkilidir. Sigara dumanında bulunan aromatik bileşikler, lentiküler bileşenlerde oksidasyona neden olur. Lens, oksidatif strese ve alkolün doğrudan toksik etkilerine duyarlı olduğu için alkol kullanımı da katarakta neden olabilmektedir [54].

Beslenme: A vitamini, niasin, tiamin ve riboflavin gibi vitamin eksiklikleri ve düşük protein alımı, katarakt riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir [57], [58]. Antioksidan özelliği olan C ve E vitamini ile antioksidan enzimlerin aktivitesi için gerekli olan bakır, çinko ve selenyum gibi minerallerin diyetle alınması da kataraktı önlemede önemli role sahiptir [59].

İlaçlar: Kortikosteroidler, sedatifler, kinolin, metotreksat, ergot, sülfanilamid, streptozotosin, metoksalen, miyotikler, oral kontraseptifler ve tiyazid diüretikler dahil olmak üzere birçok ilaç katarakta neden olabilir. Sistemik steroidlere ek olarak topikal steroidler, inhale steroidler ve steroid kremler de katarakt ile ilişkilendirilmiştir. Kortikosteroid kaynaklı katarakt mekanizması bilinmemektedir, ancak ozmotik dengesizlik, oksidatif hasar ve lens büyüme faktörlerinin azalmasına bağlı olabilir [54].

Radyasyon ve elektromanyetik dalgalar: Birçok çalışmada ultraviyole radyasyon senil katarakt ile ilişkilendirilmiştir. Kızılötesi ışınlarla uzun süre maruz

kalma, tipik olarak cam endüstrisi işçilerinde görülen diskoid arka subkapsüler opasitelere ve eksfoliyasyon sendromuna neden olabilir. Mikrodalga radyasyonuna maruz kalmak katarakta neden olabilir. X ışınlarına, gama ışınlarına veya nötronlara maruz kalma katarakt ile ilişkilendirilebilir. Kataraktın gelişmesine kadar genellikle 6 aydan birkaç yıla kadar değişen latent bir dönem vardır. Yetersiz korunan teknisyenler, malign tümörler için tedavi edilen hastalar ve atom enerjisi santrallerinde çalışanlarda katarakt gelişme riski daha yüksektir [54].

2.6.3. Katarakt Sınıflandırması

A- Seyrine Göre

1- Doğumsal

2- Edinsel

B- Anatomik Lokalizasyonuna Göre

1- Kortikal

2- Nükleer

3- Subkapsüler

4- Mikst

C- Etiyolojisine Göre

1- Konjenital ve İnfantil

2- Senil

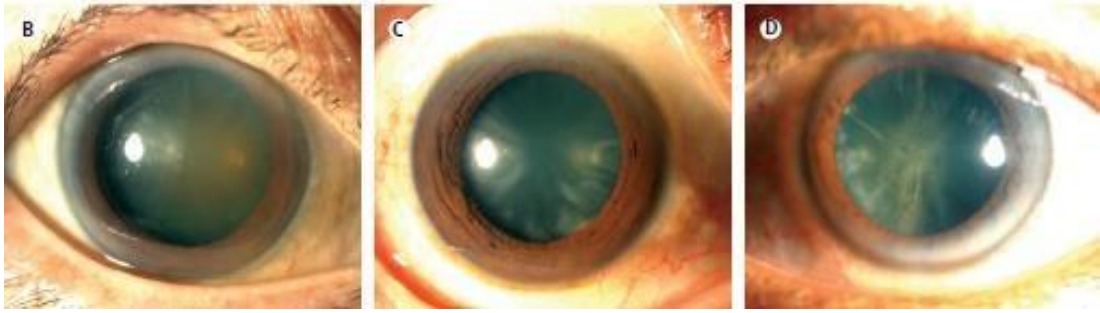
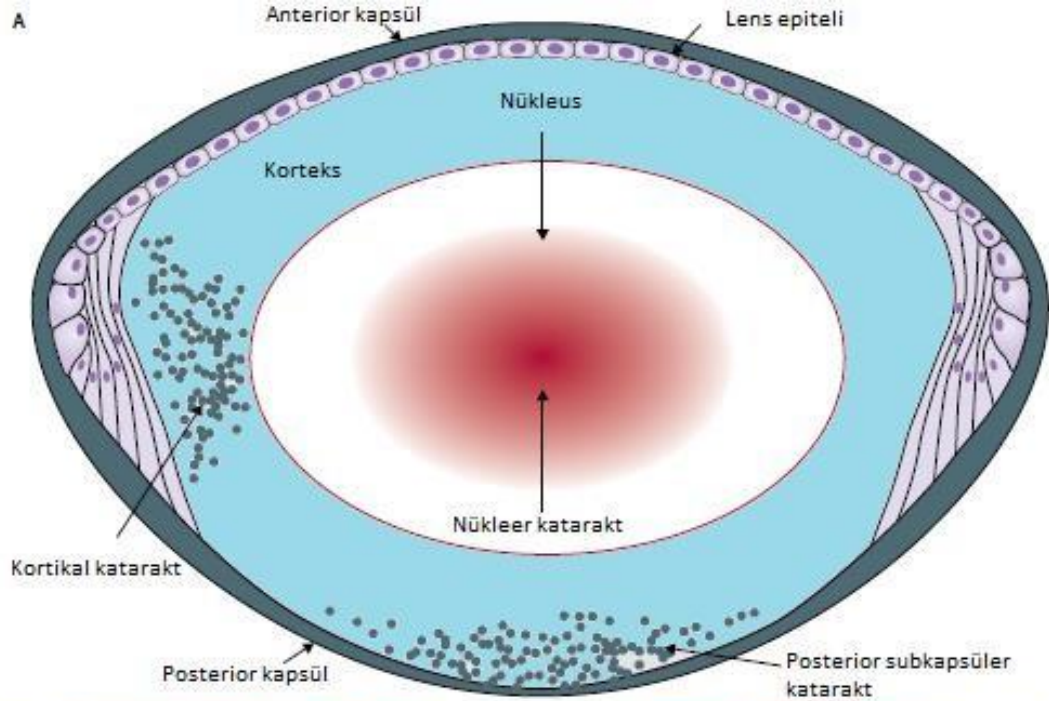
3- Travmatik

4- Komplike

5- Patolojik

6- Sekonder [20]

Senil katarakt yaşlılarda görme bozukluğunun en yaygın nedenlerinden biridir ve patogenezi tam olarak anlaşılamayan multifaktöriyel bir katarakt çeşididir. Senil kataraktların nükleer, kortikal ve arka subkapsüler olmak üzere üç ana türü vardır ancak birçok hastada birden fazla tip bir arada bulunur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Lens yapılarının özellikleri ve farklı katarakt türleri
 (A) Lens yapılarının ve karşılık gelen katarakt türlerinin şematik bir görünümü. (B) Nükleer katarakt, (C) kama şeklindeki kortikal katarakt ve (D) Arka subkapsüler kataraktı (ASK) gösteren biyomikroskop fotoğrafları [60].

2.6.3.1. Nükleer Katarakt

50 yaşın üzerindeki hastalarda bir dereceye kadar nükleer skleroz ve sararma normaldir. Genel olarak, bu durum görmeyi minimum düzeyde etkiler. Lens yaşlandıkça kütle ve kalınlık olarak artar ve akomodatif güç azalır. Yeni kortikal lif katmanları eş merkezli olarak oluştuğunda, nükleus sıkışır ve sertleşir. Nükleer katarakt yavaş ilerleme eğilimindedir. Genellikle iki taraflıdır ancak asimetrik olabilir. Nükleer katarakt, tipik olarak uzağı görmeyi daha fazla etkiler. Katarakt gelişiminin erken aşamalarında, lens nükleusunun aşamalı olarak sertleşmesi, sıklıkla lensin refraktif indeksinde bir artışa ve miyopik şifte neden olur. Hipermetrop ve

emetropik gözlerde miyopik şift, presbiyopik bireylerin gözlüksüz okumasına olanak tanır, bu durum "ikinci görüş" olarak adlandırılır. Bazen, sklerotik nükleus ile korteksin kırılma indeksi arasındaki ani değişiklikler monoküler diplopiye neden olabilir. Kristallerin kimyasal modifikasyonu ve proteolitik bölünmesi, yüksek molekül ağırlıklı protein agregatlarının oluşumuyla sonuçlanır. Bu agregatlar, lensin lokal refraktif indeksinde ani fluktuasyonlara neden olacak kadar büyük hale gelebilir, böylece ışık saçılmasına neden olur ve şeffaflığı azaltır. Nükleer proteinlerin kimyasal modifikasyonu opaklığı artırır ve lens ilerleyen yaşla birlikte giderek sarı veya kahverengi hal alır. Histolojik olarak, bir nükleer katarakttaki nükleusu normal, yaşlı bir lensin nükleusundan ayırt etmek zordur. Elektron mikroskobu ile yapılan araştırmalar, bazı nükleer kataraktlarda artan sayıda lameller membran kıvrımlarını tespit etmiştir [61].

2.6.3.2. Kortikal Katarakt

En yaygın görülen katarakt tipidir [62]. Lens, sıvıyı hümör aközden absorbe eder. Bu, lens protein moleküllerinde ve amino asit komponentlerindeki yıkıma veya lens kapsülündeki permeabilite artışına bağlı olarak ortaya çıkar. Erken bulgular lenste vakuollerin izlenmesi ve lens liflerindeki ayrılımdır. Biyomikroskopik olarak ileri dönemlerde periferik kama şeklinde opasiteler ve lens içinde lameller ayrılmalar dikkati çeker. Yarıklar pupil aralığına geldiğinde beyaz gri renkli radial opasiteler izlenir. Sonuçta korteks bulanıklaşır, takiben proteinler koagüle olur, opasiteler şekillenir ve değişik kortikal katarakt tipleri ortaya çıkar. Güneş ışığındaki UV ışınların gözün supraorbital yapıları tarafından korunan lensin üst yarısına ulaşamaması neticesinde özellikle alt kadranda ortaya çıktığı düşünülmektedir [63]. Yaşa bağlı diğer değişiklikler arasında glutatyon ve potasyum konsantrasyonlarının azalması ve lens hücrelerinin sitoplazmasında sodyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının artması yer alır. Nükleer katarakt gibi, kortikal katarakt da genellikle iki taraflıdır ancak genellikle asimetriktir. Görme üzerindeki etkileri, görsel eksene göre opasitenin konumuna bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Kortikal kataraktların en yaygın semptomu, araba farları gibi yoğun ışık kaynaklarına bağlı parlamadır. Monoküler diplopiye de neden olabilir. Matür opasitelerde, lens suyu absorbe eder, şişer ve genişler. Entümesan katarakt olarak adlandırılan bu tür

kataraktlar açılı kapanması glokomuna yol açabilir. Dejenere kortikal materyal lens, kapsülünden sızdığında, kapsülü buruşuk ve büzölmüş halde bırakır ve hipermatür katarakt olarak adlandırılır. Korteksin daha fazla sıvılaşması, kapsöler bag içindeki nükleusun serbest hareketine izin verir, bu da morgagnian katarakt olarak tanımlanır. Histolojik olarak kortikal katarakt, lokalize şişlik ve lens lifi hücrelerinin bozulması ile karakterizedir. Eozinofilik materyal globülleri (morgagnian globüller), lens lifleri arasındaki yarık benzeri boşluklar olarak gözlenir [61].

2.6.3.3. Arka Subkapsöler Katarakt

Yaşa bağılı nükleer veya kortikal kataraktlardan daha az görülür ve tipik olarak insanlarda kataraktların yüzde 10'undan daha azını oluşturur [44]. ASK'sı olan hastalar genellikle nükleer veya kortikal katarakt ile başvuranlardan daha gençtir. ASK, arka kortikal tabakada bulunur ve yalnızca görme aksını tuttuğunda santral görmeyi etkiler. ASK oluşumunun ilk göstergesi, biomikroskop ışığının hareketi ile görölebilen arka kortikal tabakalardaki belli belirsiz parıltılardır. Daha sonraki aşamalarda, granöler opasiteler ve arka subkapsöler kortekste plak benzeri opasiteler ortaya çıkar. Hasta genellikle parlak ışıkta kamaşma ve zayıf görmeden şikayetçidir. Çünkü ışıklar miyozisi indükler ve pupil aralığı daralır. Böylece santral yerleşimli bir ASK, pupil açıklığının büyük kısmını kapatır hale gelir. Yakın görmeyi, uzak görmeden daha fazla etkiler. Bazı hastalar monoköler diplopi yaşar. ASK'lar yaşlanmayla ilgili ana katarakt türlerinden biridir. Ancak sistemik, topikal veya intraoköler kortikosteroid kullanımı, inflamasyon, iyonize radyasyon, uzun süreli alkol bağımlılığı ve travmanın bir sonucu olarak da ortaya çıkabilirler. Histolojik olarak ASK'lar, lens epitel hücrelerinin lens ekvatorundan arka kapsölün iç yüzüne göçü ile ilişkilidir. Arka eksene göçleri sırasında veya sonrasında hücreler anormal genişlemeye uğrar. Bu şişmiş hücrelere Wedl hücreleri denir [61].

2.6.3.4. Miks Katarakt

Katarakt hastalarında bazen nükleer, kortikal ve ASK kombinasyonu bulunur. Miks kataraktlarda, bir tür katarakt oluşumuna neden olan faktörlerin ikinci veya üçüncü tipin oluşumuna da katkıda bulunması mümkündür. Total katarakt için spesifik bir

etiyojoloji yoktur. Bunlar basitçe, daha lokal kataraktın tüm lensi etkilediği noktaya ilerlemesinin sonucudur [44].

2.7. Oksidatif Stres

2.7.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngesinde, bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron içeren atomlara, organik veya inorganik moleküllere verilen isimdir. Bu moleküller oksidan moleküller veya reaktif oksijen türevleri (ROS) olarak da adlandırılabilir. Serbest radikallerin elektron yapıları onları kararsız ve kimyasal olarak yüksek derecede reaktif hale getirir. Etrafındaki herhangi bir molekül ile etkileşime girer ve bu molekülden elektron alarak veya ona elektron vererek yapısını bozar [64].

2.7.2. Serbest Radikallerin Kaynakları

Hücreler hayat boyu ekzojen ve endojen kökenli serbest radikal oluşturan etkenlerle karşı karşıyadır. Sigara ve egzoz dumanı, hava kirliliği, iyonizan radyasyon, endüstriyel atıklar ve ilaçlar ekzojen kökenli kaynakların bazılarıdır. Endojen kaynaklar ise hücresel metabolik yollar sonucu oluşur. Bunlardan bazıları mitokondriyal elektron taşıma zinciri, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri, otooksidasyon reaksiyonları, lipid peroksidasyonu, prostaglandin sentezi gibi hücre membran olayları, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz (XOD), miyeloperoksidaz, aminoasit oksidaz gibi oksidan enzimler, fagosit hücreler, peroksizomlar ve oksidatif strese yol açan iskemi, travma, metal intoksikasyonları, enflamasyon, kanser ve yaşlanma gibi olaylardır [65].

Mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETZ)'nde ara ürün olarak H_2O_2 , O_2^- ve OH^- radikali salınmaktadır. Moleküler oksijenin %98'i mitokondriyal enzim olan sitokrom C oksidaz tarafından H_2O_2 'ye redüklenir. Buradaki elektron sızıntısı, hücrelerdeki en büyük serbest radikal kaynağıdır. Radikalın oluştuğu iç mitokondriyal membranda lokalize oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenlerinin büyük oranda indirgenmesiyle mitokondriyal O_2^- radikal üretimi artmaktadır. Sağlam mitokondri H_2O_2 'i sitoplazmaya verdiği halde, O_2^- radikali için durum farklıdır. Süperoksit

radikali, mitokondri içindeki SOD aracılığı ile H_2O_2 ve OH^\cdot 'e dönüştürülerek bir yere kadar hücreler oksidatif hasardan korunmaktadır [66].

Endoplazmik retikulum ve nükleus membranları, sitokrom P450 yönünden zengindir. Serbest radikal üretimi, membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanmaktadır [67]. Bu sistem doymamış yağ asitlerini ve ksenobiyotikleri okside edebilmekte, flavoprotein içeren sitokrom redüktazlar ise otooksidasyonla H_2O_2 ve O_2^\cdot radikalini oluşturmaktadır [68].

Otooksidasyon, doymamış yağ asitlerinin yapısında bulunan H'in ayrılmasıyla oluşan serbest radikalın, O_2 ile birleşip ROOH radikali meydana getirerek başlattığı ve oksidasyonun sürekli devam ettiği radikal zincir reaksiyonudur. Katekolaminler, tiyoller, hidrokinonlar ve flavinlerin otooksidasyonu ile O_2^\cdot radikalleri meydana gelmektedir.

XOD, pürin katabolizmasında bir ara bileşik olan hipoksantini önce ksantine daha sonra da ürik aside okside ederken NAD^+ 'ye elektron transferini gerçekleştiren bir dehidrogenaz enzimi olmasına karşın, dokuda belli stres koşulları altında tiyol gruplarını okside eden ve proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüşür. XOD'ın faaliyeti sonucunda süperoksit anyonu ve hidroperoksit radikalleri oluşmaktadır [69].

Nötrofil, makrofaj ve monositleri içeren fagositik hücrelerin membranlarında bulunan NADPH oksidaz, O_2 alımının artması ile aktif hale gelir ve oksijeni süperoksit anyonuna dönüştürerek ekstraselüler sıvılardaki miktarını artırır [70]. Nötrofil miyeloperoksidaz ise hidrojen peroksit tarafından klorid iyonlarının oksidasyonu yoluyla hipoklorik asit üretimini sağlar. Bu reaksiyonların toksisitesi, savunma sisteminde bakterilerin öldürülmesine katkıda bulunur. Buna karşılık, oluşan hipoklorik asit aynı zamanda $\alpha 1$ -antiproteinaz'ı inaktive etmekte ve sağlıklı insan dokusunda inflamasyona neden olmaktadır [69]. Serbest radikaller ROS ve reaktif nitrojen türleri olarak iki grup altında incelenir.

2.7.3. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen, enerji metabolizmasından konak savunmasına, sinyal iletiminden apoptozise kadar pek çok reaksiyon için gerekli bir moleküldür ancak fizyolojik koşullar dışına

çıkıldığı zaman oluşan oksijen radikalleri hücrelere toksik etki yapabilir. Serbest oksijen radikalleri, hücrede oksijenin girdiği birçok biyokimyasal reaksiyon sonucunda oluşabilir [64].

2.7.3.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

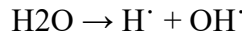
Mitokondride ETZ, oksijenin elektron alarak suya indirgenmesiyle ATP üretiminin yapıldığı yerdir. Ancak bu olay esnasında oksijenin ortalama %1-3'ü tam anlamıyla suya dönüşmez, ETZ'den sızan elektronlar ile oksijenin bir elektron alması ve indirgenmesi sonucu süperoksit radikali meydana gelir [71]. Süperoksit radikalının kendisi direkt olarak zarar vermez, bu radikalın asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Nitrik oksit ile birleşerek, nitrit oksitin zararlı etkilerinden sorumlu peroksinitriti oluşturur [72].

2.7.3.1. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

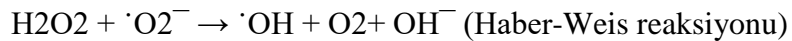
Oksijenin 2 elektron alıp indirgenmesiyle oluşan H₂O₂, bünyesinde paylaşılmamış elektron barındırmadığı için aslında radikal değildir [73]. Hidroksil radikalının öncülü olduğu için radikal olmamasına rağmen ROS içerisinde değerlendirilir [71].

2.7.3.2. Hidroksil Radikali (OH[·])

Hidroksil radikali, en reaktif ve hasar verici olan serbest oksijen radikalidir [71]. Suyun yüksek enerjili radyasyona maruziyeti, OH[·] radikalının oluşmasına neden olur [74].



Hidrojen peroksitten endojen olarak Fenton ve Haber-Weis reaksiyonları ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir [75].



2.7.3.3. Singlet Oksijen (1O₂)

Ortaklanmamış elektronu bulunmadığı için aslında gerçek bir serbest radikal olarak kabul edilmez. DNA, RNA, proteinler ve lipitleri içine alan pek çok molekülle reaksiyona girerek dokulara zarar verir [76].

2.7.4. Reaktif Nitrojen Türleri

2.7.4.1. Nitrik Oksit (NO)

Bir N ile bir O₂'in eşleşmemiş elektronlarının birleşmesi ile oluşur. Damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentetaz enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenen NO'nin yarı ömrü 20-30 saniyedir. Nitrit oksit düz kaslarda siklik guanozin monofosfat sentezini uyararak damar gevşemesini sağlamaktadır [77]. Nitrik oksit, hücreler için koruyucu özelliğe sahip olmasına rağmen oksidatif stres altında süper oksit ile reaksiyona girerek çok etkili bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit, biyolojik bileşenleri etkilemesinin yanında protein yapısında bulunan tirozini nitratlaştırarak birçok hastalığın patogenezinde rol oynar. NO, vazomotor tonusun sağlanması, enflamasyon oluşumu, homeostazi ve hücre büyümesinde etkilidir. Fizyolojik koşullarda SOD'un ortamda bulunması nedeniyle peroksinitrit oluşmazken, patolojik durumlarda süper oksit ve peroksinitrit miktarları artabilir [78].

2.7.5. Serbest Radikallerin Etkileri

2.7.5.1. Lipidlere Etkileri

Membran fosfolipidleri ve LDL'de bulunan trigliseritler serbest radikallere karşı oldukça duyarlıdır. Bir hidrojen atomunun metilen grubundan ayrılması sonucu karbon merkezli bir radikal oluşur. Bu reaksiyonlar oksijenin yüksek konsantrasyonlarında peroksil radikalinin oluşmasıyla sonuçlanır. Peroksil radikalleri de fosfolipid veya trigliserit bağlantılı yağ asitleri ile reaksiyona girerek karbon merkezli yeni radikalleri ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Lipid hidroperoksitleri de siklik endoperoksit, siklik peroksit ve aldehitleri oluşturur. Aldehitler arasında en bilineni malondialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenal'dir. ROS'ların lipidler ile bu reaksiyonları lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır [79]. Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu, hücre membran akışkanlığında ve permeabilitesinde değişikliklere yol açmaktadır [80].

2.7.5.2. Proteinlere Etkileri

Serbest radikaller, proteinleri doğrudan etkilerken proteinlerin etkilenme derecesi amino asit içeriklerine göre değişir. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller, serbest radikaller ile daha yüksek reaktiviteye sahip olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girer [81]. Ayrıca protein tiyol gruplarının oksidasyonu, enzim fonksiyonunda kayıpların yanı sıra, membran iyon ve metabolit transportunda aksama ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmaya sebep olur [82]. Proteinler, genellikle sistein, histidin, lizin ve arjinin kalıntıları olmak üzere nükleofilik amino asitleriyle oksidatif stres varlığında şeker ve lipit oksidasyon yan ürünleri olan reaktif karbonil türleri ile kovalent bağlar oluşturarak birçok hastalığın patolojik süreçlerinde yer alan ve oksidatif hasar belirteci olan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve lipoksidasyon son ürünlerini (ALEs) oluştururlar [83].

2.7.5.3. DNA Üzerindeki Etkisi

DNA, iyi korunan bir molekül olmasına rağmen, hidroksil radikali DNA üzerine de etki eder. Bu etki hidroksil radikalının DNA bazları içindeki çift bağlara H atomu eklemesiyle ya da 2-deoksiribozun C-H bağlarından H atomu çıkararak DNA ile tepkimeye girmesiyle oluşur [84]. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyon ürünleri DNA oksidasyonuna sebep olup baz modifikasyonlarına, tek ve çift zincirde kırılmalara, DNA-protein çapraz bağında ve deoksiriboz şekerinde hasara yol açabilir. Hidrojen peroksit, zardan hızlıca geçerek hücrede fonksiyon kaybına ve hücre ölümüne neden olabilecek DNA hasarı oluşturabilir. İyonizan radyasyonla meydana gelen serbest radikaller ise DNA'yı tahrip ederek hücrede mutasyona ve ölüme sebep olabilir. Hidroksil radikali, hücrenin tüm bileşenlerinde hasar oluşturur ve membrandan geçerek diğer hücrelerde de değişikliklere neden olabilir. DNA baz mutasyonlarından en çok görüleni 8 hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)'dir. Hidroksil radikalleri, guanin molekülünde 8. pozisyonda etkileşime girerek oksidasyona neden olur. Modifikasyona uğramış DNA'da oluşan oksidatif hasarın neticesinde 8-OHdG oluşur. 8-OHdG formunda oksidatif transformasyona uğrayan DNA, hasar miktarının ölçülmesinde kullanılmaktadır [85].

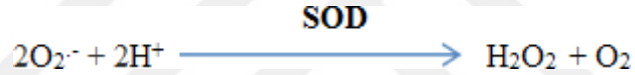
2.7.6. Antioksidanlar

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir. Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikallerden vücudu korur ve serbest radikalleri etkisizleştirmek için kullanılırlar. Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak iki alt grupta sınıflandırılabilir [86].

2.7.6.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.7.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

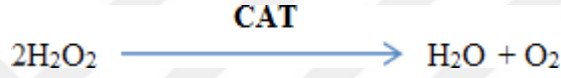
SOD, ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir. SOD, bir süperoksit radikalini O₂ molekülüne yükseltgeyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif bir molekül olan hidrojen perokside indirgenmesini katalize eder [87].



İnsanlarda SOD'un üç formu bulunur. Bunlardan bakır ve çinko içeren Cu/Zn SOD sitozolde, manganez içeren Mn SOD mitokondride ve ekstrasellüler EC SOD hücre dışı sıvılarda bulunur [88]. SOD izoenzimlerinden sitozolik dimerik Cu/Zn SOD, 32 kDa molekül ağırlığına sahiptir ve iki eşit alt üniteden oluşur. Her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu içerir. Hücrelerde en bol bulunan SOD formudur [89]. Bir diğer SOD izoenzimi olan Mn SOD, 80 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Mitokondriyal bir enzim olup dört eşit alt üniteye sahiptir. Aktif bölgesinde Mn⁺³ bulundurmaktadır. Farklılıklara rağmen Cu/Zn SOD ile aynı reaksiyonu katalizlemektedir [90]. EC SOD, 135,000 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. EC SOD, her bir alt ünitesinde bir Cu ve Zn atomu içerir. Bakır ve çinko enzimatik aktivite için gereklidir. EC SOD, fibroblast hücreleri, glia hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Ekstrasellüler düzeyde enzimatik olarak süperoksitleri etkisizleştirebilen tek antioksidan olması sebebiyle, EC SOD oksidan hasar, inflamasyon ve fibrozise karşı korunmada çok önemli bir role sahiptir [91].

2.7.6.1.2 Katalaz

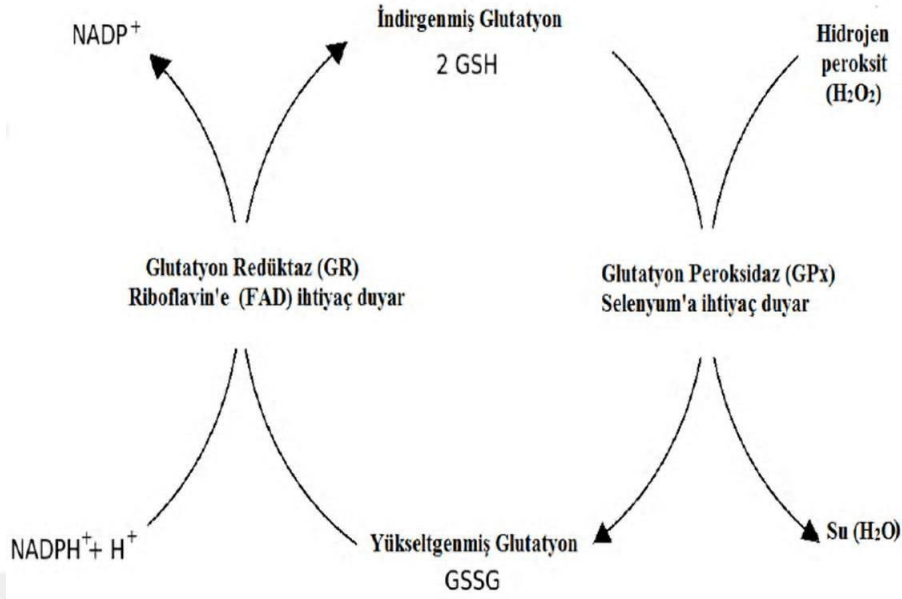
Katalaz, 4 hem grubu içeren bir hemoproteindir. Her subünitte bir hem grubu ve NADPH molekülü bulunur. Birçok katalazda NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkıca bağlıdır. NADPH, peroksitin oksijene dönüşümünde katalazın aktivasyonunu korur ve etkisini artırır [92]. Katalaz, büyük ölçüde peroksizomlar gibi hücre içi organellerde ve daha az olarak mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunur. Hidrojen peroksitin, H₂O ve O₂'ye dönüşümünü katalize eder [93]. GPx'in H₂O₂'e karşı Km'si (Michaelis- Menten Sabiti) katalaza göre daha düşüktür. Yani, GPx daha düşük konsantrasyonlarda H₂O₂'i parçalar. Katalaz bir saniyede milyonlarca H₂O₂ molekülünü parçalayabilir [94].



2.7.6.1.3. Glutasyon Peroksidaz ve Glutasyon Redüktaz

GPx mitokondri ve bazen de sitozolde hidrojen peroksidi suya parçalayan önemli bir antioksidandır [95]. Çoğu zaman aktivitesi selenyuma bağlıdır. Bu nedenle selenyuma bağlı olan GPx ve selenyuma bağlı olmayan GPx olarak ayrılabilir. GPx'in asıl önemli rolü oksidatif strese karşı hücreyi korumadır [96]. GPx enzimi, lipitleri peroksidasyondan koruyan önemli bir enzimdir. GPx, redükte glutasyonu (GSH) yükseltirken H₂O₂'i de suya çevirir ve böylece membran lipitlerini ve hemoglobini oksidatif strese karşı korur [97]. Bu reaksiyon sırasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiğinden dolayı H₂O₂ indirgenirken GSH okside olur. Okside glutasyon, glutasyon disülfittir (GSSG) [98].

GR, flavin adenin dinükleotid içeren flavoprotein yapısında bir enzimdir. GR, okside glutasyonu NADPH'nin bir elektronunu disülfid bağlara aktararak yeniden GSH'ye dönüştürür. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarını engellemek için gereklidir ve en önemli kaynağı HMP yoludur (Şekil 2.5) [86].



Şekil 2.5 Glutatyon döngüsü

2.7.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar arasında glutatyon, melatonin, ürik asit, bilirübin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin sayılabilir [99], [100].

2.7.6.2.1. Glutatyon

Glutatyon, neredeyse tüm hücrelerde yüksek yoğunluklarda bulunur. Glutatyon bir antioksidan olarak hareket eder ve ayrıca hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında, eikosanoidlerin sentezlenmesinde, hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, gen ekspresyonunda ve apoptozisde de antioksidan olarak faaliyet gösterir [101].

2.7.6.2.2. Melatonin

Melatonin, serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltır. Bütün hücre içi bölümlerde makromolekülleri oksidatif hasardan korur. Melatonin, protein ve lipidlerin yanı sıra hem çekirdek DNA'sını hem de mitokondriyel DNA'yı korur. Hidroksil radikali, hidrojen peroksit, singlet oksijen, nitrik oksit, peroksinitrit anyonu ve peroksinitrik asit içeren reaktif türleri ve serbest radikallerin farklı formlarını temizler. Bunlara ek olarak SOD, katalaz, GPx ve GR içeren antioksidan enzimlerin bazılarını uyarır.

Ayrıca deneysel olarak melatonin, γ -glutamilsistein sentetazın uyarılmasıyla hücre içi GSH seviyesini artırır. Ek olarak melatonin, lipooksijenaz ve nitrik oksit sentaz gibi prooksidatif enzimleri baskılar. Melatonin hücrel membranları sağlamlaştırır ve böylece oksidatif hasara karşı direnmede hücre membranına yardımcı olabilir [102].

2.7.6.2.3. Ürik Asit

Ürik asitin kanın toplam antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ürik asit, hidroksil, singlet oksijen, süperoksit, peroksinitrit anyonu ve peroksinitrik asiti etkisizleştirir, geçiş metallerini bağlar ve lipit peroksidasyonunu engelleyebilir[103].

2.7.6.2.4. Koenzim Q10

Lipitlerdeki çözünürlüğü yüksektir ve hemen hemen bütün hücre membranlarında bulunmasının yanı sıra lipoproteinlerde de bulunur. Ayrıca, mitokondri iç zarında bulunan üç mitokondri enzimi (Kompleks I, II, III) için bir kofaktör olup oksidatif fosforilasyonda önemli bir rol oynar. Koenzim Q10 bir antioksidan olarak, serbest radikalleri süpürür, lipit ve protein peroksidasyonunu baskılar. İndirgenmiş formu, ubikinol, bir lipofilik antioksidan olarak hareket eder ve oksidanları nötralize etmek için elektron verir. Böylece koenzim Q10, H_2O_2 ve O_2^- gibi toksik ROS'lara karşı etkin bir koruma sağlar. Koenzim Q10, vitamin E'ye benzer oranlarda lipid peroksidasyonunu önler [104].

2.7.6.2.5. Seruloplazmin ve Transferrin

Seruloplazmin, Cu'ya geri dönüşümlü olarak bağlanır ve Cu metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca, ferroksidaz ve SOD gibi hareket eder ve eritrosit zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini, aktif oksijen türlerinin zararlarından korur. Transferrin hücrelere Fe^{+3} taşır ve aynı zamanda önemli bir büyüme faktörüdür. Ferröz iyon (Fe^{+2}), fenton reaksiyonu tarafından H_2O_2 'nin çok fazla derecede toksik olan OH^- 'ye dönüşümünü katalizleyerek oksidatif strese sebep olur. Transferrin, serbest ferröz iyon konsantrasyonu azaltarak bir antioksidan olarak hareket eder [105].

2.7.6.3. Eksojen Antioksidanlar

2.7.6.3.1. Vitamin C (Askorbik asit)

Vitamin C süperoksit, hidroperoksil, singlet oksijen, ozon, peroksinitrit, nitrojen dioksit ve hipokloröz asit gibi ROS ve reaktif nitrojen türlerini kolaylıkla temizler ve dolayısıyla oksidatif hasara karşı etkin bir şekilde koruma sağlar. Vitamin C lipitlerde çözünen radikallerin temizlenmesi yoluyla üretilen α -tokoferoksil radikallerinden α -tokoferolü yeniden oluşturarak bir koantioksidan olarak hareket edebilir [106].

2.7.6.3.2. Vitamin E

Lipidde çözünen E vitamini, hücre zarının hidrofobik iç bölgesinde yoğunlaşır ve oksidan kaynaklı membran hasarına karşı ana savunmadır. E vitamini, lipid peroksidasyonu sırasında üretilen peroksil radikale elektron verir. α -tokoferol, E vitamininin en aktif şeklidir ve hücredeki membrana bağlı major antioksidandır. E vitamini, kanser hücrelerinin apoptozunu tetikler ve serbest radikal oluşumlarını inhibe eder [107].

2.7.6.3.3. β -karoten

β -karoten, karotenoidlerin yağda çözünen bir üyesidir. Bunlar aktif A vitaminine dönüşebildikleri için provitamin olarak bilinir. β -karoten retinada retinole dönüşür ve karanlıkta görüş için gereklidir. β -karoten, güçlü bir antioksidan ve en iyi $1O_2$ temizleyicidir [73].

2.8. Paraoksonaz / Arilesteraz

PON ve ARE, aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen

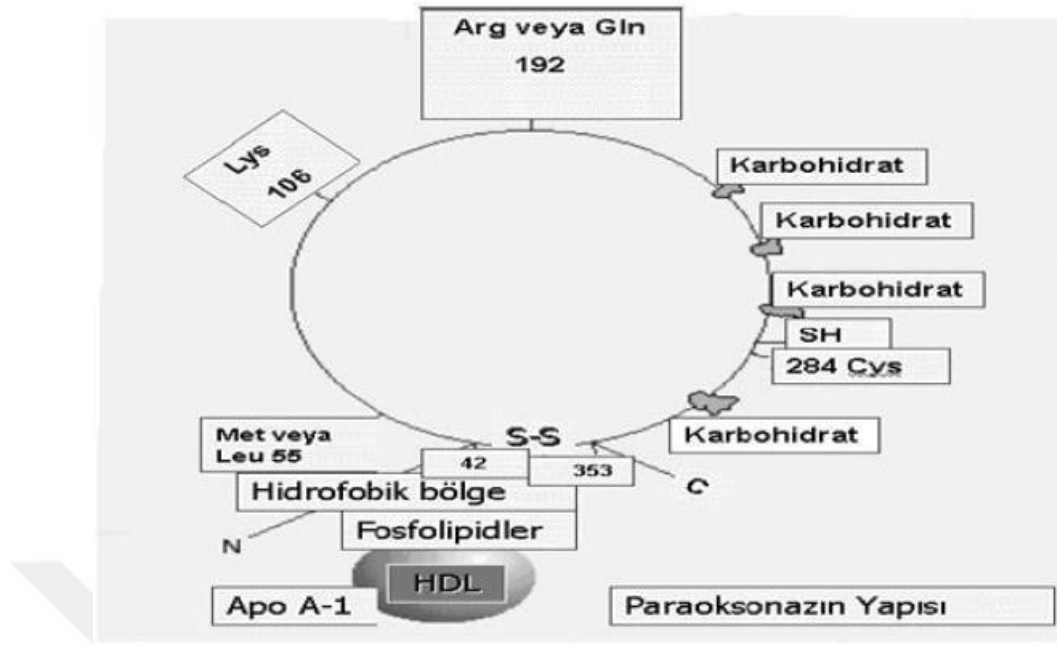
peroksit de dahil olmak üzere diğere radikalleri nötrale etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değışimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir [12].

2.8.1. PON Gen Ailesi

İnsanlarda PON gen ailesi, kromozom 7q21.3-22.1'in uzun kolunda yan yana hizalanmış PON1, PON2 ve PON3 adında üç üyeye sahiptir. PON1 karaciğerde sentezlenir ve sadece HDL ile ilişkili olduğu kana salınır. Salgılanan protein, PON1'İN HDL ile ilişkisi için yapısal bir gereklilik olan hidrofobik sekansını korur. Serumda neredeyse sadece HDL üzerinde bulunur. PON1'e benzer şekilde, PON3 çoğunlukla karaciğerde ve böbrekte düşük seviyelerde eksprese edilir. PON2 serumda saptanamaz, ancak beyin, karaciğer, böbrek ve testis dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilir [11].

2.8.2. PON 1'in Biyokimyasal Yapısı

PON1, minimum 43 kDa ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15,8'ini oluşturan karbonhidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlıdır. PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır. Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, apo A1 ve apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, apo A1 ve apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (Şekil 2.6) [108].



Şekil 2.6 Paraoksonaz Enziminin Yapısı [109](Aviram M. 1999).

PON1 enzimi, her bir yaprağı 4 β tabakası içeren 6 yapraklı β tabakalı üç boyutlu yapıdan oluşur. Enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu vardır. Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyum olup, yapıdan uzaklaştırılması irreversibl denatürasyona neden olmaktadır. Diğeri ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. Bu kalsiyum iyonu bir su molekülü ve fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir [110].

2.8.3. PON 1'in Fonksiyonları

PON1, hidrolize ettiği organofosfat substratlarına reversibl olarak bağlanabilir. Bu nedenle PON1, sinir sisteminin dolaşıma giren organofosfatların nörotoksitesine karşı korunmasında önemli rol oynar. İn vitro analizler, PON1 ve PON3'ün LDL'de lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini ve böylece aterosklerozun başlatılması ve ilerlemesinde rol oynayan oksitlenmiş lipid seviyelerini azalttığını göstermektedir. PON'lar için, platelet aktive edici faktörün yanı sıra oksitlenmiş lipidlerin hidrolizinde fosfolipaz A2 etkisi ve aterosklerotik vasküler hastalık için bilinen bir risk faktörü olan homosistein tiyolaktonun hidrolizi ve inaktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik roller de önerilmiştir. PON1'in makrofajlarda kolesterol biyosentezini inhibe ettiği ve kolesterolün dışa akışını uyardığı gösterilmiştir. PON1

ayrıca kolesteril esterlerin peroksidlerini de metabolize eder. HDL'nin aterosklerotik lezyonlarda makrofaj köpük hücrelerinden kolesterol dışı akımına aracılık etmesi ve LDL'de lipid oksidasyonunu sınırlandırması gibi koruyucu etkilerinde yapısında bulunan PON1'in önemli etkisi olduğu öne sürülmüştür. LDL oksidasyonunu önlemede PON1'in Lesitin Kolesterol Açıltransferaz veya apo AI'dan daha etkili olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır. 283. amino asit pozisyonundaki sistein grubunun, LDL'nin oksidasyona karşı korunması için gerekli olduğu tespit edilmiştir. [11].

2.9. Total Oksidan Seviye

Dolaşımdaki reaktif oksidan radikallerinin düzeyleri ayrı ayrı ölçülüp hesaplanabilmektedir. Artan reaktif oksidan radikallerinin oksidasyon etkileri birbiri üzerine eklenebilir. Aynı zamanda ayrı ayrı ölçüm yapmak yerine total ölçümün pratik olarak daha yararlı olabileceği düşünülmüş ve total oksidatif stresi gösterebilecek bir ölçüm geliştirilmiştir. Bu ölçüm metodu ile in vitro TOS hesaplanabilmektedir. Organizmada oksidan ve antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması ile ortaya çıkan patolojik durum oksidatif stres adını alır. Oksidatif stresin total değeri TOS olarak adlandırılır. Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin düzeylerindeki artış sonucu hücrede lipit, protein ve DNA gibi moleküllerde patolojik değişiklikler gözlenir [14], [111].

2.10. Total Antioksidan Seviye

Sağlıklı durumda organizmada endojen veya eksojen nedenlerle ortaya çıkan serbest radikaller ve bu radikallere bağlı olarak gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Total antioksidan kapasiteyi, büyük oranda plazmada bulunan antioksidan moleküller meydana getirir. Serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi antioksidanlar ile serbest radikalleri ortadan kaldıran zincir kırıcı antioksidanlar da plazmada yer almaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit gibi antioksidanlar ise plazmadaki total antioksidan seviyenin %85'inden fazlasını oluşturur. Antioksidanlar, plazmada birbirleri ile etkileşim halindedir ve birlikte tek başına yapacakları etkinin çok daha fazlasını gösterebilmektedirler. Glutasyonun askorbatı, askorbatın ise α -tokoferölü

yeniden aktifleştirmesi bu sinerjistik etkinin güzel bir örneğidir. Organizmada oluşan oksidan durumların tamponlanmasında kan ana rolü oynar. Kan, antioksidanların organizmaya dağılımını sağlar [112]. Farklı antioksidanların serum konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak ölçümler zaman alıcıdır, maliyetlidir ve karmaşık teknikler gerektirir. Farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığından ve bunların antioksidan etkileri aditif olduğundan, bir numunenin total antioksidan seviyesini ölçmek daha değerlidir [13].

2.11. Oksidatif Stres İndeksi

OSİ; TOS'un TAS oranı bu yöntemde OSİ olarak belirlenir. Hesaplama TAS mol/L cinsine çevrilir. Bu değer bir anlamda oksidatif stres maruziyetine karşılık vücudun antioksidan yanıtı hakkında fikir verir. OSİ ne kadar düşüğe vücut oksidatif stresten o derece az etkilenmiştir [15].

2.12. Albümin

Albümin 585 amino asit içerir ve moleküler ağırlığı 66 kDa'dır. İnsan plazmasında 3,5-5,0 g/dl arasında bulunur. Albüminin birkaç önemli fizyolojik ve farmakolojik işlevi vardır. Metalleri, yağ asitlerini, kolesterolü, safra pigmentlerini ve ilaçları taşır. Ozmotik basıncın düzenlenmesinde ve sıvının farklı bölmeler arasında dağılımında kilit bir unsurdur. Normal koşullarda, yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve plazma konsantrasyonu, sadece karaciğerdeki sentezi ile katabolizması arasındaki dengeyi değil, aynı zamanda transkapiller kaçıışı da temsil eder [113]. Genel olarak albümin, sürekli oksidatif strese maruz kaldığı bilinen bir vücut kompartmanı olan plazmadaki başlıca ve baskın antioksidanı temsil eder. Toplam serum antioksidan özelliklerinin büyük bir kısmı albümine bağlanabilir [16]. Albümin, dolaşımdaki en büyük tiyol havuzunu oluşturan indirgenmiş sistein kalıntısını (Cys34) içerir. Sağlıklı yetişkinlerde, albümin içindeki Cys34'ün yaklaşık %70-80'i serbest sülfidril grubu içerir, geri kalanı sistein, homosistein veya glutatyon gibi çeşitli bileşiklerle disülfid bağı oluşturur [114]. Albümin, indirgenmiş Cys34 sayesinde hidroksil radikallerini temizleyebilir [115].

2.13. Diyabetes Mellitus, Oksidatif Stres ve Katarakt

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ve direncine bağlı gelişen, hiperglisemi ve vasküler komplikasyonlar ile karakterize kronik endokrin ve metabolik bir bozukluktur [116]. Diyabet dünyada en fazla komplikasyona ve ölüme neden olan hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre 2014'te 20-79 yaş arasındaki yetişkinlerin %8,2'si (387 milyon kişi) diyabet hastasıdır ve bu sayının 2035'te 592 milyonu geçmesi beklenmektedir [117]. Diyabet hastalarında hipergliseminin kontrol edilememesi sonucunda diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, nöropati, damarlarda ateroskleroz ve miyokardiyal enfarktüs oluşabilmektedir [118].

Diyabetin kronik hiperglisemi ile seyretmesi vücutta inflamatuvar bir ortam oluşturarak serbest radikallerin oluşumu için önemli bir zemin oluşturur. Serbest oksijen radikallerinde artış ve antioksidanlarda azalmayla karakterize oksidatif stres, uzun dönem yüksek seyreden plazma glikoz seviyeleriyle ilişkilendirilebilmektedir [119].

Temel olarak hiperglisemik koşullarda glikolitik yolağın aktivitesinin artması, mitokondride NADH birikimiyle sonuçlanır. Mitokondri, artan NADH konsantrasyonunu düşürmek için NADH oksidasyonunu artırır. NADH'ın NAD'a yükseltgenmesi sırasında elektron kaçakları sonucunda süperoksit radikalleri oluşur. Süperoksit, ROS'un prekürsörü olup, süperoksit seviyelerinin artışı, oksidatif strese neden olur. NADH seviyelerindeki değişim sonucu oluşan ROS, daha sonra oksidatif modifikasyonlara hassas olan gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenaz (GADPH) enzim aktivitesini de bozar. GADPH enzimi glikolitik yolda görevlidir, aktivitesinde meydana gelen bozukluklar, glikoliz ve Krebs Siklusunun etkinliğini azaltır. Gliseraldehit 3 fosfatın da dahil olduğu ara metabolitler birikir ve alternatif yollar ile metabolize edilir. Hiperglisemide bu yollar, glikoz metabolizmasında baskın hale gelerek, ROS üretimi, oksidatif stres, diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde aktif rol oynar (Şekil 2.7) [120].

glikozamin-6-fosfat, biyokimyasal bir redüktan olarak görev yapan NADPH'nin başlıca üretildiği yer olan pentoz fosfat yolunun, hız sınırlayıcı enzimi olan glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesini inhibe eder [124].

Hiperglisemide NADH/NAD oranının artışına bağlı olarak artan diaçilgliserol sentezi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olarak DM'deki damar patolojilerine neden olmaktadır [97]. PKC aktivasyonu, endotel hücrelerinde NF- κ B aktivasyonunu da etkileyerek ROS oluşumuna neden olmaktadır. Prooksidanlar, PKC aktivitesini artırırken, antioksidanlar bu aktiviteyi azaltmaktadır [72].

Hiperglisemik koşullarda artan ve diyabet komplikasyonlarının patofizyolojisinde ve oksidatif stres oluşumunda etkin rol oynayan bir diğer grup da AGE'lerdir. AGE'ler enzimatik ve non-enzimatik mekanizma ile sentezlenebilir. Enzimatik olarak, gliseraldehit-3-fosfattan oluşan metilglükoksal, proteinlerin sistein, lizin ve arjinin kalıntılarıyla AGE oluşturabilir. Bunun dışında glikoz, non-enzimatik olarak proteinlerin lizin kalıntısına direk bağlanarak Schiff bazı oluşturabilir. Schiff bazları ise sonrasında daha kararlı ve stabil olan AGE'leri oluşturur [125]. Hemoglobinin, AGE oluşumuna katılan proteinlerden bir tanesidir ve HbA1c seviyelerinin artışı sıklıkla diyabet komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmektedir [126]. AGE'ler pro-oksidan moleküllerin oluşumuna katkı sağlayarak oksidatif strese neden olabilir. Hiperglisemi kaynaklı glikotoksisitenin bir ürünü olan AGE'ler, NADPH oksidazı aktifleştirerek süperoksit oluşumuna katılır. Birçok AGE inhibitörünün, oksidatif stresin azaltılması üzerine olumlu etkileri vardır [127]. Hiperglisemide artan gliseraldehit 3-P, otooksidasyona uğrar. Bu reaksiyon sonucu oluşan α -ketoaldehitler AGE oluşumuna, hidrojen peroksit ise aktif redoks metalleri varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna katılabilir [128].

Diyabetik retinopatide rol oynayan moleküler ve biyokimyasal mekanizmalar arasında, polyol ve heksozamin yollarına glikoz akışının artması, PKC yolağının aktivasyonu ve artmış AGE oluşumu sayılabilir. Özellikle polyol yolağına glikoz akışının artışı, retinada sorbitol birikimiyle sonuçlanarak ozmotik basınca sebep olur. Retinal ozmotik stres, hastalık patogenezi ve klinik tablonun oluşmasında aktif rol oynar [129].

ROS varlığında etkinliği artan gliko-oksidatif yollar, nöronlarda ve Schwann hücrelerinde, NF-κB ve mitojen-aktif protein kinazları uyararak hücre hasar ve apoptozise yol açarak nöropati oluşumunu tetikleyebilir [130].

Diyabetin, kataraktın bir nedeni olduğunu doğrudan in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar göstermektedir. Kontrolsüz DM, oküler dokularda ozmotik stres, enzimatik olmayan protein glikasyonu ve oksidatif stres ile ilişkili olan hiperglisemi ile sonuçlanır [54].

Diyabetik kataraktın ilerlemesinde rol oynayan mekanizma senil kataraktlardan farklıdır. Lens içinde poliollerin birikmesi birincil katkıda bulunan faktördür. Lens de dahil olmak üzere vücudun bazı dokuları, glikoz ve diğer basit şekerlerin girmesi için insülin gerektirmez. Diyabette, glikoz hümör aközde yüksek konsantrasyondadır ve pasif difüzyonla lense girer. Lens içindeki aldoz redüktaz enzimi glikozu sorbitole dönüştürür. Sorbitol pasif olarak lensin dışına yayılamaz ve birikmesi ozmotik gradyent ile sonuçlanır, bu da hümör aközden su difüzyonunu artırarak şişme ve elektrolit dengesizliklerine yol açar [59]. Sorbitolün lens hücresinde birikmesi lens liflerinin kollapsına, likefaksiyonuna ve epitel hücrelerinde apoptotik sürecin başlamasına neden olur, bu da sonunda katarakt oluşumuyla sonuçlanır [131]. Hümör aközde glikoz seviyelerinin artması, süperoksit radikallerinin ve AGE oluşumuyla sonuçlanan bir işlem olan lens proteinlerinin non-enzimatik glikasyonunu indükleyebilir. AGE'nin, lensin epitelinde hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimi ile süper oksit ve hidrojen peroksit üretilir [132]. Sorbitol birikiminden kaynaklanan ozmotik stres, protein sentezinin ana bölgesi olan endoplazmik retikulumda stresi indükleyerek serbest radikallerin oluşumuna neden olur [133]. Diyabetiklerin hümör aközünde yükselmiş hidrojen peroksit seviyelerinden kaynaklanan fenton reaksiyonları da hidroksil radikallerinin oluşumunu indükler [134]. Diyabetik hastaların lensinde ve hümör aközünde yükselen nitrik oksit, oksitleyici özelliklerden dolayı hücre hasarına katkıda bulunan peroksinitrit oluşumuna neden olur [135].

DM'li hastalarda lentiküler antioksidan savunmalar da azalmıştır. Cu, Zn-SOD ve katalaz aktivitesi, diyabetiklerin kataraktlı lenslerinde önemli ölçüde daha düşüktür ve lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan MDA seviyeleri önemli

ölçüde daha yüksektir. Ayrıca diyabet, hidrojen peroksitten yüksek reaktif hidroksil radikallerinin üretildiği Fenton reaksiyonlarına katılan ve oksidatif strese katkı sağlayan artmış bakır ve demir seviyeleri ile ilişkilidir [121].

DM'li hastalarda çeşitli lentiküler opasiteler gelişir. Bilateral kar tanesi tipi kortikal birikintiler ve ASK ile karakterize olabilir ve tip 1 diyabetli kişilerde kolayca oluşabilir. Bu opasiteler genellikle 'gerçek' diyabetik katarakt olarak adlandırılır, çünkü günler içinde hızlı bir şekilde gelişirler ve genellikle her iki gözde aynı anda görünürler. Bazı çalışmalar, tip 2 diyabetli hastalarda kortikal ve arka subkapsüler opasitelerin de yaygın olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, yetişkinlerde başlayan diyabetik kataraktlar, genellikle diyabetik olmayan bireylerin tipik yaşlılık kataraktlarına çok benzeyen nükleer opasiteleri de içerir [136].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi etik kurulundan onay alınarak (Tarih: 19.12.2019 Karar No: 29/01 Sayı: 2019/29), Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu yürütüldü. Haziran 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları bölümüne başvuran ve oftalmolojik muayeneleri sırasında katarakt tanısı alıp cerrahi tedavi önerilen toplam 51 hastanın 51 gözü çalışmaya dahil edildi. Başvuru anında diyabeti olmayan 27 hasta grup 1, diyabet tanısı olan ve katarakt tespit edilen 24 hasta grup 2 olarak adlandırıldı.

Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı, sistemik ve oküler hastalıkları, kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastaların göz muayenelerinde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, airpuff tonometri ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı. Hastaların dilate oftalmolojik muayenesi ve ameliyathanede alınan görüntüleriyle Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışması (AREDS) klinik lens derecelendirme sistemine göre katarakt tiplendirmesi ve derecelendirmesi yapıldı. Katarakt tipine göre hastalar nükleer, arka subkapsüler ve mikst olmak üzere üç gruba ayrıldı ve grade 2, 3 ve 4 olarak derecelendirildi. Saf kortikal katarakt ve grade 1 katarakt hastası yoktu. Hastalar katarakt matüritesine göre matür ve immatür katarakt olarak gruplandırıldı.

Tiroid, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar, son bir yıllık sürede sigara ve alkol kullanım öyküsü olan, akut enfeksiyon, akut miyokart enfarktüsü ve oküler cerrahi öyküsü olan hastalar, travmatik ve toksik katarakt tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hastalara yapılacak işlemler anlatıldı ve tüm hastaların bilgilendirilmiş onam formları alındı.

3.2. Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Standart katarakt cerrahisi başlangıcında MVR bıçak ile rutin olarak uygulanan korneal yan girişten insülin şırıngasına bağlı 27 gauge kanül ile ön kamaradan yaklaşık 0,1 cc hüner aköz aspire edilerek Eppendorf mikrotüpüne boşaltıldı.

Numuneler -80 °C'de saklanarak kısa sürede laboratuvara teslim edildi. Mindray marka BS400 model tam otomatik biyokimya cihazıyla, Relassay marka kitler kullanılarak hümör aközde TOS, TAS, OSİ ve ARE enzim aktivitesi ölçüldü.

3.3. Total Oksidan Seviye Ölçümü (µmol/L)

Yeni yöntemde, örnekteki oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyona dönüştürdü. Oksidasyon, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülü ile artırıldı. Ferrik iyonu, asidik ortamda ksilenol turuncu ile renkli kompleks oluşturdu. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkiliydi. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar litrede mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri (µmol H₂O₂ eşvalen/L) olarak verildi.

3.4. Total Antioksidan Seviye Ölçümü

Yeni otomatik ölçüm metodu, 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin oluşturduğu karakteristik rengin antioksidanlar ile açılması esasına dayanmaktadır. Test, %3'ten daha düşük olan mükemmel hassasiyet değerlerine sahiptir. Sonuçlar mmol Trolox eşvalen/L olarak verildi.

3.5. Oksidatif Stres İndeksi

TOS'un TAS'a oranı OSİ olarak kabul edildi. Hesaplama için, ortaya çıkan TAS birimi µmol / L'ye dönüştürüldü ve OSİ değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{OSİ (keyfi birim)} = \text{TOS (µmol H}_2\text{O}_2 \text{ eşvalen / L)} / \text{TAS (µmol Trolox eşvalen / L)}$$

3.6. ARE Enzim Aktivitesi Ölçümü

Fenilasetat, ARE aktivitesini ölçmek için substrat olarak kullanıldı. Enzimatik aktivite, üretilen fenolün molar absorpsiyon katsayısından $1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak hesaplandı. Bir birim ARE aktivitesi, yukarıdaki koşullar altında dakikada üretilen 1 umol fenol olarak tanımlandı.

3.7. Biyokimya Sonuçlarının Tesbiti

Katarakt tanısı konulan ve çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalardan, rutin olarak preoperatif istenen tetkik sonuçlarının, retrospektif olarak incelenmesiyle elde edilmiştir.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics, Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı ile gerçekleştirildi. Gruplara ait tanımlayıcı istatistikler, frekanslar ve grup içindeki yüzde oranları (n, %) şeklinde raporlandı. Sürekli sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi analiz edilmeden önce gruplardaki örnek sayısı göz önünde bulundurularak normallik analizleri gerçekleştirildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri'nin yanı sıra *skewness-kurtosis*, %CV değerleri, mean ve median değerleri ve histogram grafikleri incelendi. İki grup arasında sayısal değişkenler açısından fark analizi normal dağılım gösterenler için ortalamaların karşılaştırıldığı *Student's t-testi*, normal dağılım göstermeyenler için ise medyan değerlerinin karşılaştırıldığı *Mann-Whitney U testi* kullanılarak yapıldı. İki'den fazla grubun bulunduğu bağımlı değişkenlerdeki sayısal fark analizlerinde normal dağılım gösterenler için *One-way Anova testi*, normal dağılım göstermeyenler için ise *Kruskal-Wallis testi* kullanıldı. Anlamlılık tespit edilmemesi durumunda bu analizlerden elde edilen *p* değerleri raporlandı. Anlamlılık tespit edilmesi durumunda ise *post-hoc* Bonferroni düzeltmesi yapılarak ikili gruplar halinde karşılaştırıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin dağılımındaki fark, *Ki-kare testi* ile değerlendirildi. Anlamlılık için kategorilerdeki hasta sayısı göz önünde bulundurularak *Pearson Ki-Kare* ya da *Fisher's Exact Test p* değerleri kullanıldı. Gruplar arasındaki ilişkiyi incelemek için *Pearson* ve *Spearman* korelasyon analizi yapılarak korelasyon katsayıları raporlandı. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 64,43±8 yıldır. Hastaların 26'sı erkek (%51), 25'i kadındır (%49). OSİ skoru erkeklerde 0,35±0,19, kadınlarda 0,40±0,14 idi. Cinsiyet ile OSİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,371). Yine cinsiyet ile TAS, TOS, ARE ve serum albümin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 4.1). TOS düzeyi median değeri kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen fark anlamlı değildi (p=0,093) (Tablo 4.1).

Yaş arttıkça TAS düzeyi azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamadık (r=-0.282; p=0.082). Yine yaş ile TOS, OSİ ve albümin düzeyleri arasında da korelasyon yoktu (p>0,05).

Tablo 4.1 Cinsiyete göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin değerleri

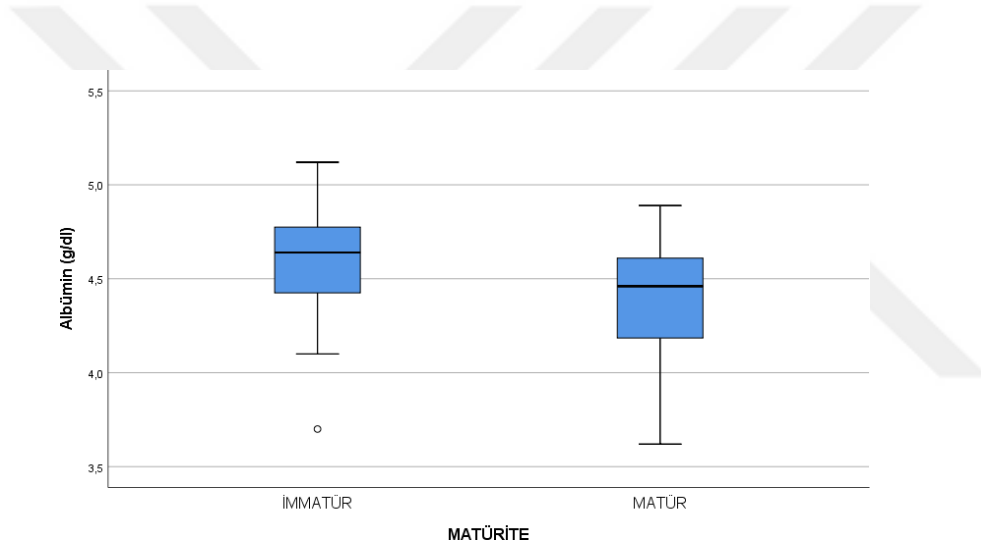
Cinsiyet medain(min-max)	Erkek	Kadın	p
TAS (mmol/L)	2,76 (1,18-3,54)	3,23 (1,63-3,54)	0,146
TOS (µmol/L)	8,69 (1,31-21,45)	12,18 (1,51-19,86)	0,093
OSİ	0,35 (0,06-0,78)	0,41 (0,09-0,71)	0,371
ARE (µmol/L)	575 (496-976)	572 (458-894)	0,113
Albümin(g/dl)	4,6 (3,6-5)	4,6 (3,7-5,1)	0,603

Hastalar katarakt olgunluğuna göre immatür (n=36) ve matür (n=15) olarak gruplandırıldığında. TAS, TOS, OSİ ve ARE düzeyleri benzerdi (p>0,05). Serum albümin düzeyi immatür katarakt grubunda matür katarakt grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p <0,05) (Tablo 4.2). Hiçbir hastada hipermatür ve morgagnian katarakt saptanmadı. Matürite alt gruplarında serum albümin düzeylerinin dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Katarakt matüritesine göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri

Matürite Median (min-maks)	İmmatür	Matür	p
n (%)	36 (70,6)	15 (29,4)	
TAS (mmol/L)	3,13 (1,18-3,54)	2,77 (1,42-3,52)	0,076
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	12,16 (2,01-21,45)	8,57 (1,31-19,86)	0,305
OSİ	0,41 (0,12-0,78)	0,36 (0,06-0,71)	0,637
ARE (umol/L)	574 (482-976)	570 (458-894)	0,772
Albümin(g/dl)	4,6 (3,7-5,1)	4,5 (3,6-4,9)	0,023*

*p <0,05



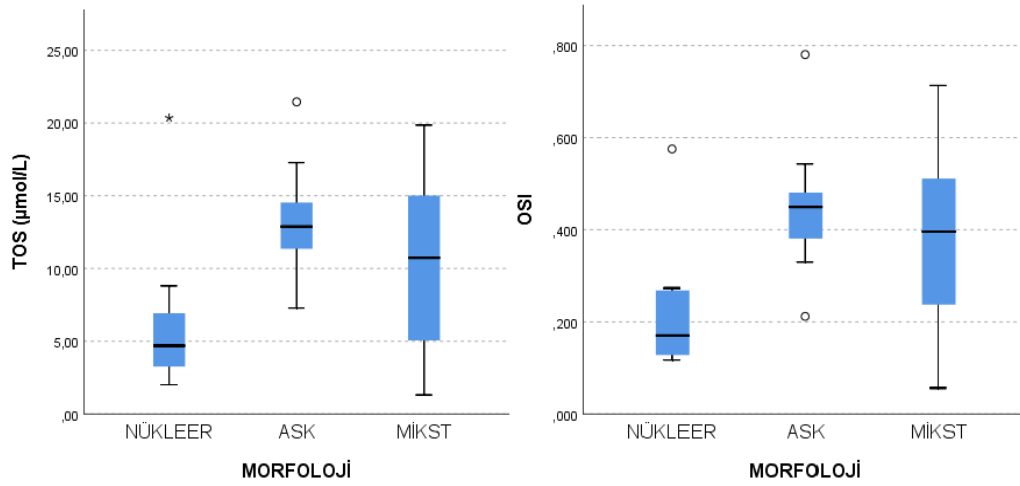
Şekil 4.1 Matürite alt gruplarının albümin düzeyi dağılımı

Hastalar kataraktın klinik tipine göre nükleer (n=7), ASK (n=15) ve mikst (n=29) olarak sınıflandırıldı. Saf kortikal katarakt hastası bulunmuyordu. Morfolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde gruplar arasında TAS, ARE ve serum albümin açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). TOS ve OSİ düzeyleri ASK grubunda, nükleer katarakt grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 4.3). Katarakt morfolojisine göre TOS ($\mu\text{mol/L}$) ve OSİ dağılımı Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Katarakt morfolojisine göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri

Morfoloji Median (min-maks)	Nükleer	ASK	Mikst	p
n (%)	7 (13,7)	15 (29,4)	29 (56,9)	
TAS (mmol/L)	3,03 (1,18-3,54)	3,19 (2,04-3,54)	2,86 (1,42-3,54)	0,502
TOS (µmol/L)	4,69 (2,01-20,35)	12,88 (7,28-21,45)	10,74 (1,31-19,86)	0,037*, 0,011**
OSİ	0,17 (0,12-0,58)	0,45 (0,21-0,78)	0,4 (0,06-0,71)	0,037*, 0,010**
ARE (umol/L)	582 (570-976)	574 (482-952)	572 (458-894)	0,214
Albümin(g/dl)	4,6 (4,3-4,8)	4,7 (4,3-5,1)	4,5 (3,6-5,1)	0,076

*Üçlü grup karşılaştırma p değeri, **İkili karşılaştırma (Nükleer-ASK arası)



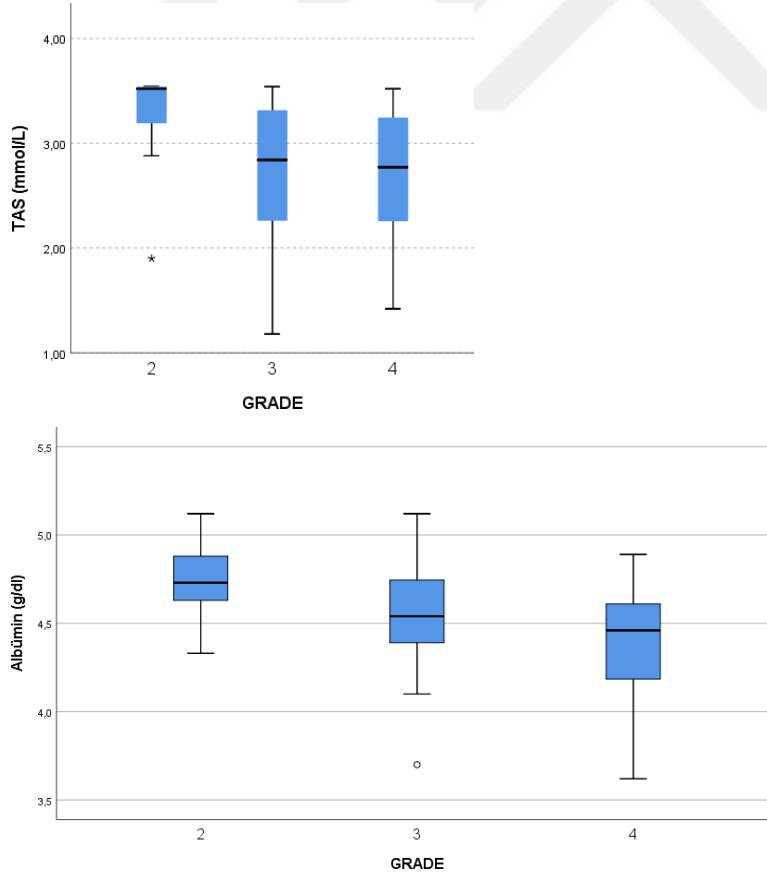
Şekil 4.2 Katarakt morfolojisine göre TOS (µmol/L) ve OSİ dağılım grafiği

Çalışmamızda grade 1 hasta bulunmamaktaydı. Grade alt grupları arasında TOS, OSİ ve ARE düzeyleri benzerdi ($p>0,05$). TAS düzeyleri grade 2 grubunda, grade 3 ve grade 4 gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,006$). Albümin düzeyleri de grade 2 grubunda grade 4 grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,012$) (Tablo 4.4). Grade alt gruplarında TAS (mmol/L) ve serum albümin(g/dl) dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Grade alt gruplarına göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri

Grade Median (min- maks)	2	3	4	p
n (%)	13 (25,5)	23 (45,1)	15 (29,4)	
TAS (mmol/L)	3,52 (1,9-3,54)	2,84 (1,18-3,54)	2,77 (1,42-3,52)	0,006*, 0,005**, 0,026***
TOS (μmol/L)	14,02 (3,7-17,28)	12,13 (2,01-21,45)	8,57 (1,31-19,86)	0,570
OSİ	0,4 (0,12-0,54)	0,41 (0,12-0,78)	0,36 (0,06-0,71)	0,721
ARE (umol/L)	574 (482-744)	574 (496-976)	570 (458-894)	0,902
Albümin(g/dl)	4,7 (4,3-5,1)	4,5 (3,7-5,1)	4,5 (3,6-4,9)	0,016*, 0,012**

* Üçlü karşılaştırma, ** .4 vs 2, ***. 3 vs 2



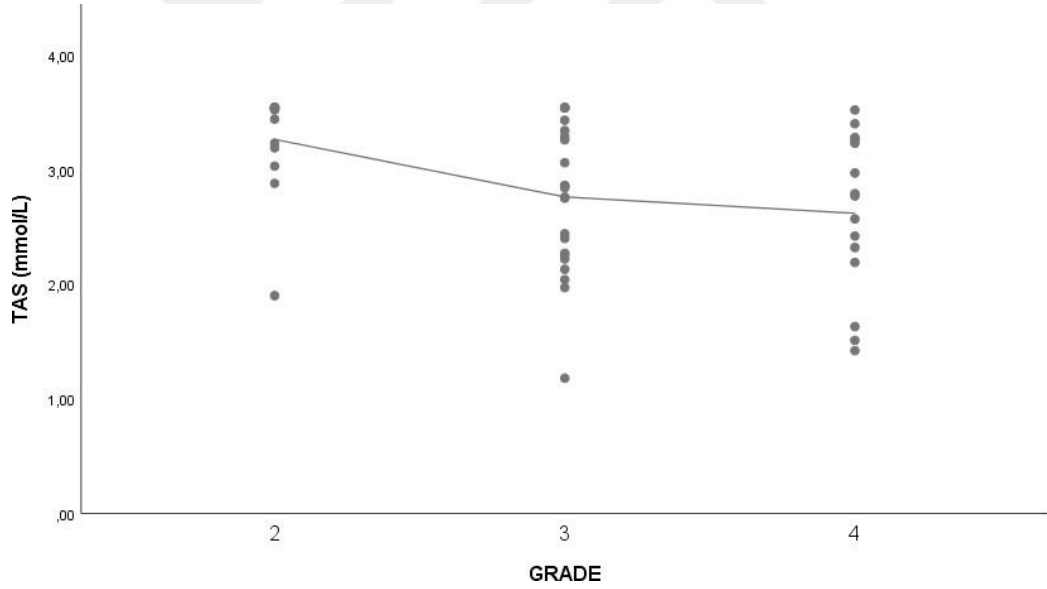
Şekil 4.3 Grade alt gruplarında TAS (mmol/L) ve serum albümin(g/dl) dağılımı

Grade ile TOS, OSİ ve ARE düzeyi arasında korelasyon yoktu. Katarakt derecesi ile TAS ve serum albümin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=-0,395$; $p=0,004$; $r=-0,381$; $p=0,006$) (Tablo 4.5). Grade ile TAS düzeyi arasındaki korelasyon Şekil 4.4'te, grade ile serum albümin düzeyi arasındaki korelasyon Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

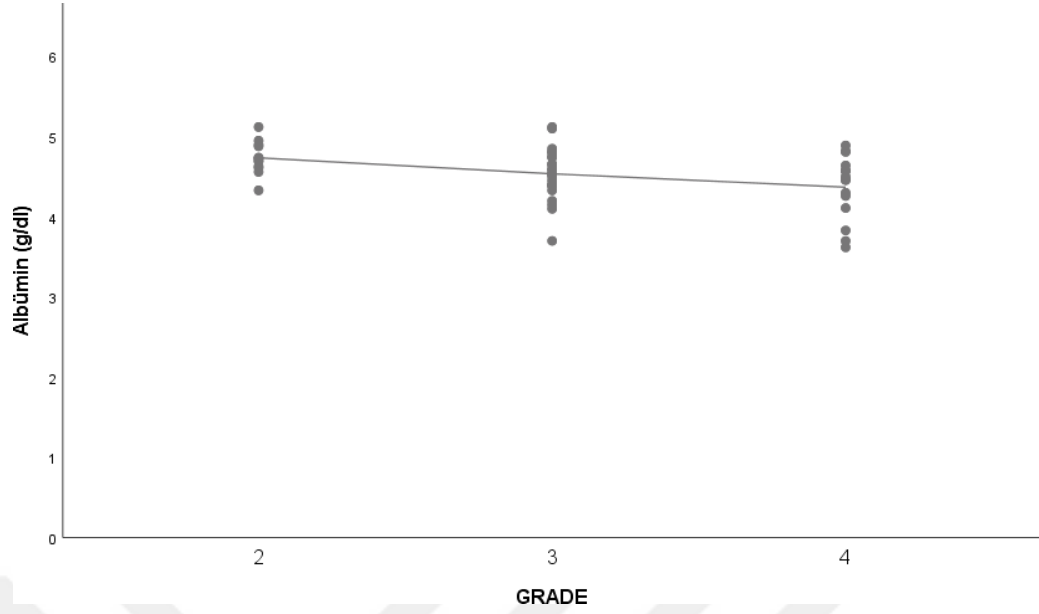
Tablo 4.5 Grade ile değişkenler arasındaki korelasyonlar

		TAS	TOS	OSİ	ARE	Albümin
GRADE		(mmol/L)	(μ mol/L)		(μ mol/L)	(g/dl)
GRADE	r	1,000	-0,395**	-0,003	-0,002	-0,381**
	p		0,004	0,981	0,988	0,006

** $p < 0.01$



Şekil 4.4 Grade ile TAS düzeyi arasında korelasyon grafiği



Şekil 4.5 Grade ile serum albümin düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

Hastalar katarakt matüritesi, morfolojisi ve derecesine göre değerlendirildikten sonra nondiyabetik (n=27) ve diyabetik (n=24) olarak iki gruba ayrıldı. Yaşları 49-87 arasında değişen hastaların ortalama yaşı nondiyabetik grupta $65,4 \pm 8,7$ (52-87) yıl, diyabetik grupta $63,3 \pm 7,3$ (49-77) yıldır ve yaş yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,365$). Nondiyabetik bireylerin 17'si erkek (%63), 10'u kadın (%37), diyabetik bireylerin 9'u erkek (%37,5), 15'i kadındır (%62,5). Cinsiyet yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,069$). Nondiyabetik ve diyabetik grup arasında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı mevcudiyeti açısından fark yoktur ($p>0,05$). Diyabetik hastalarda aspirin kullanma oranı anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,039$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Katarakt hastalarının demografik ve klinik özellikleri

n (%)	Nondiyabetik	Diyabetik	p
Yaş (Mean±SD)	$65,4 \pm 8,7$	$63,3 \pm 7,3$	0,365
Erkek	17 (63)	9 (37,5)	0,069
Kadın	10 (37)	15 (62,5)	
Hipertansiyon	9 (33,3)	13 (54,2)	0,134
KAH	7 (25,9)	12 (50)	0,076
Aspirin	8 (29,6)	14 (58,3)	0,039*

* $p < 0,05$

Gruplara ait serum kan glukoz değerleri karşılaştırıldığında nondiyabetik grupta 106,1±16,9, diyabetik grupta 239,7±133,3 idi. Glukoz değerleri, diyabet hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0,001$). Serum HbA1c değerleri ise nondiyabetik grupta 5,6±0,3, diyabetik grupta 9,3±3 idi. HbA1c değerleri de diyabet hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0,001$). Nondiyabetik hastalar ile diyabetik hastalar arasında trigliserit, kolesterol, HDL, LDL düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Katarakt hastalarının biyokimyasal sonuçları

Mean±SD	Nondiyabetik	Diyabetik	p
Glukoz (mg/dl)	106,1±16,9	239,7±133,3	<0,001*
HbA1c (%)	5,6±0,3	9,3±3	<0,001*
Trigliserit(mg/dl)	193,4±95,1	234,1±151,8	0,584
Kolesterol(mg/dl)	216,8±48,1	217,4±48,7	0,966
HDL (mg/dl)	53,9±14,1	54,7±13,6	0,836
LDL (mg/dl)	128,1±41,3	114,5±41	0,252

*p <0,05

Nondiyabetik ve diyabetik hastalar katarakt matüritesi, derecesi ve morfolojisi açısından değerlendirildiğinde birbirine benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Hastaların katarakt özelliğine göre dağılımı

n (%)		Nondiyabetik	Diyabetik	p
Matürite	İmmatür	19 (70,4)	17 (70,8)	0,971
	Matür	8 (29,6)	7 (29,2)	
Grade	2	8 (29,6)	5 (20,8)	0,730
	3	11 (40,7)	12 (50)	
	4	8 (29,6)	7 (29,2)	
Morfoloji	Nükleer	6 (22,2)	1 (4,2)	0,173
	ASK	7 (25,9)	8 (33,3)	
	Mikst	14 (51,9)	15 (62,5)	

Nondiyabetik ve diyabetik hastalar arasında TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Diyabet varlığına göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin düzeyleri

Median (min-maks)	Nondiyabetik	Diyabetik	p
TAS (mmol/L)	3,03 (1,18-3,54)	2,87 (1,42-3,54)	0,427
TOS (µmol/L)	11,99 (1,31-21,45)	11,36 (1,51-17,29)	0,817
OSİ	0,36 (0,06-0,78)	0,41 (0,09-0,59)	0,927
ARE (µmol/L)	574 (498-976)	573 (458-830)	0,174
Albümin(g/dl)	4,6 (3,7-5,1)	4,5 (3,6-5,1)	0,765

Nondiyabetik hasta grubunda TOS düzeyi kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,017$). Diyabetik hasta grubunda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri cinsiyetler arasında benzerdi. ARE düzeyleri erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen fark anlamlı değildi ($p=0,056$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Nondiyabetik ve diyabetik gruplarda cinsiyete göre TAS, TOS, OSİ, ARE ve serum albümin değerleri

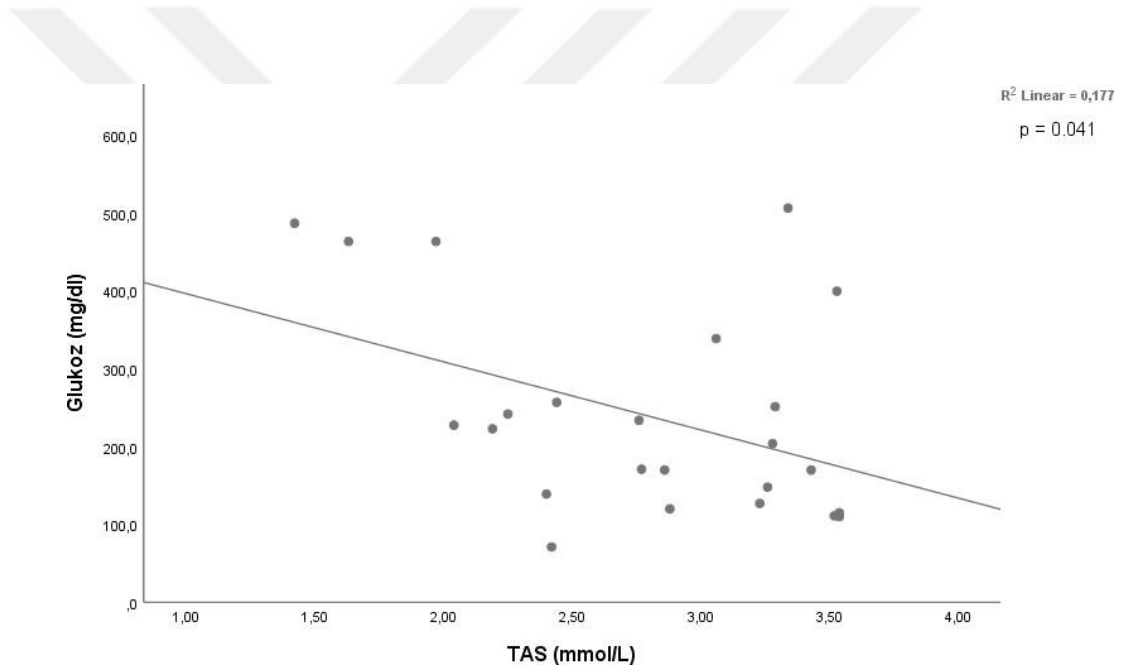
Cinsiyet Median	Nondiyabetik			Diyabetik		
	Erkek	Kadın	p	Erkek	Kadın	p
TAS (mmol/L)	2,75	3,35	0,054	2,77	3,06	0,811
TOS (µmol/L)	8,22	14,42	0,017*	12,13	10,92	0,891
OSİ	0,27	0,43	0,121	0,42	0,4	0,510
ARE (µmol/L)	574	575	0,880	588	568	0,056

Diyabetik katarakt hastalarında glukoz düzeyi ile TAS düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ($r=-0,421$; $p=0,041$). Ek olarak HbA1c düzeyi ile TAS düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. ($r=-0,451$; $p=0,027$). Glukoz ve HbA1c düzeyi ile TOS, OSİ ve ARE düzeyleri arasında korelasyon yoktu. (Tablo 4.11). Diyabetik katarakt hastalarında glukoz düzeyi ile TAS düzeyi arasında korelasyon Şekil 4.6'da, HbA1c düzeyi ile TAS düzeyi arasında korelasyon Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

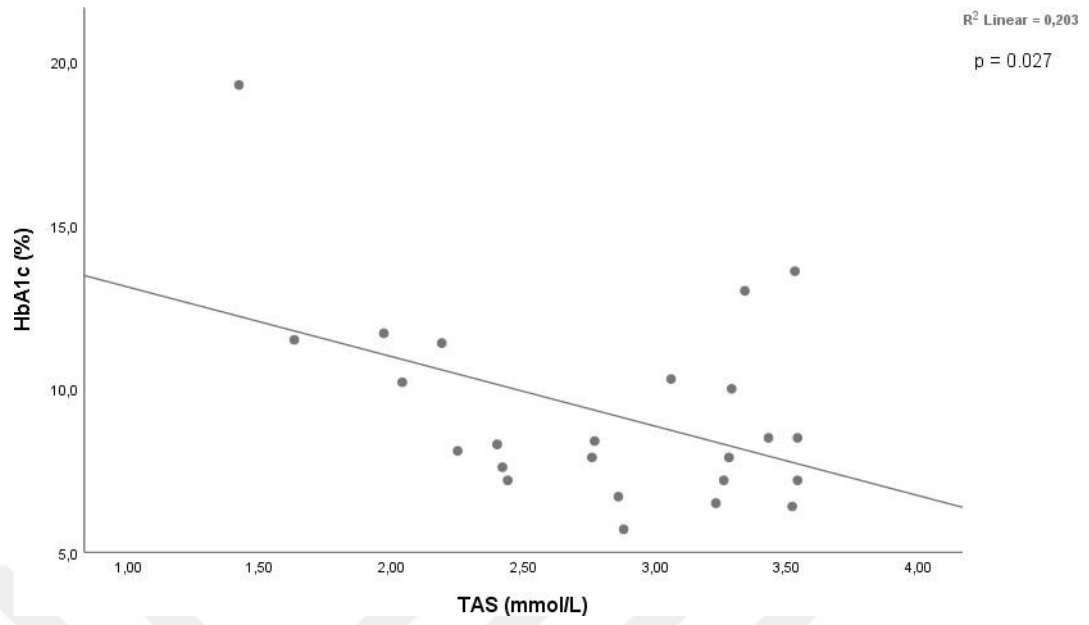
Tablo 4.11 Diyabetik katarakt hastalarında değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları ve p değerleri

		Yaş	TAS (mmol/L)	TOS (µmol/L)	OSİ	ARE (umol/L)
Glukoz (mg/dl)	r	-0,228	-0,421*	-0,33	-0,281	0,062
	p	0,285	0,041	0,115	0,184	0,772
HbA1c (%)	r	-0,054	-0,451*	-0,299	-0,156	0,123
	p	0,803	0,027	0,155	0,468	0,567

* p < 0.05



Şekil 4.6 Diyabetik katarakt hastalarında glukoz düzeyi ile TAS düzeyi arasında korelasyon



Şekil 4.7 Diyabetik katarakt hastalarında HbA1c düzeyi ile TAS düzeyi arasında korelasyon

Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı varlığı ile TAS, TOS, OSİ ve ARE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Büyükülüğü ve yaşı artan dünya nüfusu ile uyumlu olarak, kataraktın toplumlar üzerindeki sağlık ve ekonomik yükü, özellikle de kataraktın daha erken yaşta ortaya çıktığı ve katarakt ameliyatının genellikle erişilemez olduğu gelişmekte olan ülkelerde artacaktır. Bu nedenle, katarakt cerrahisi etkili bir tedavi olsa da, katarakt gelişimini geciktirmek veya önlemek için etyolojik faktörlerin ve patomekanizmaların araştırılması, 21. yüzyıl için oldukça önemlidir [137].

Yaşlanma, güneş ışığı, beslenme yetersizlikleri veya eksiklikleri, eser metaller, sigara ve ilaçlar gibi faktörlerin katarakt riskini artırdığı bilinmektedir [138]. Yaşın artması en tutarlı risk faktörüdür, ancak her yaşlı insanda katarakt olmaz ve aynı tipte gelişmez. Solar radyasyonunun dünya üzerinde sayısız yaşam formunun gelişimi ve görme duyusunun gelişmesi için sağladığı tüm faydaların yanı sıra, oksidatif stresi başlatabilir ve fotodinamik biyomoleküler değişikliklere neden olabilir. Lens, kornea tarafından yakalanmayan ultraviyole ışınlar maruz kalır ve onları absorbe eder. Retina ve diğer derin oküler dokuları bu ışınlardan korur ancak zarar görür. Güneş spektrumunun ultraviyole kısmının elektromanyetik radyasyonu ile başlatılan foto-oksidatif stres, katarakt gelişiminde rol oynamaktadır [17].

Oksidanlar, fizyolojik şartlar altında konak savunması, proliferasyon, gen ekspresyonu ve sinyal iletimi gibi hayati fonksiyonların devamı için gerekli olan moleküllerdir. Oksidanların aşırı üretimi veya yetersiz eliminasyonu sonucunda 'oksidatif stres' oluşur. Oksidatif stres artışı çeşitli doku ve hücrelerde tahribata ve yaşlanmaya yol açmaktadır. Oksidatif stresin diyabetik retinopati, katarakt, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, otoimmün üveit ve psödoeksfolyasyon sendromu gibi çeşitli oküler hastalıkların oluşumu ve progresyonunda rol oynamaktadır [139].

Serbest radikaller, katarakt gelişimine farklı mekanizmalarla katkıda bulunabilir. Lens proteinlerini oksitleyebilir ve disülfid bağlarının oluşumuna yol açabilir. Bu nedenle proteinlerin çözünürlüğü azalabilir. Na / K-ATPaz pompasına serbest radikaller tarafından verilen hasara ikincil olarak lens epitelinde iyon dengesi bozulabilir. Son olarak, membran lipidlerinin radikaller tarafından peroksidasyonuna

bağlı olarak membran stabilitesinde bozulma olabilir. Bu mekanizmalarla ilgili çalışmalar tipik olarak hayvan modelleri, doku kültürü veya lens örnekleri ile gerçekleştirilmiş, sağlıklı denekler ve katarakt hastalarının bazı plazma oksidan ve antioksidan parametrelerinin seviyeleri karşılaştırılmıştır [140].

Yaşlanma sırasında serum, lens ve hümör aközde oksidasyon son ürünleri (lipid peroksidasyon) artarken, enzimatik (SOD, GPx, katalaz) ve enzimatik olmayan (askorbat, glutatyon, sistein) antioksidan sistem aktiviteleri azalır ve senil katarakt gelişiminde rol oynar [141]–[143]. Pawar ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada, yaşa bağlı kataraktta kontrollere göre serum MDA seviyeleri anlamlı olarak yüksek, eritrositik SOD seviyeleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır [144]. Miric ve arkadaşları yaş ile diyabetik lens hasarı ve senil katarakt oluşumunda rol oynayan, prooksidan bir enzim olan serum XOD ve MDA düzeyinin arttığını, lens SOD, GPx ve GSH seviyelerinin ise azaldığını göstermiştir [145]. Maurya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yaş arttıkça SOD ve katalazın ortalama serum seviyelerinin düştüğü izlenmiştir [146]. Sawada ve arkadaşları da SOD ve katalaz düzeylerinde yaşa bağlı önemli bir farklılık saptamamıştır [147]. Geyikli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diğer çalışmaların aksine serum TAS düzeylerinin, 31-50 ve 51-70 yaş grubundaki bireylerde, 20-30 yaş grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum MDA, PON ve ARE düzeyi açısından yaş grupları arasında herhangi bir fark bulunmamıştır [148]. Biz de yaşla TOS, OSİ, ARE ve albümin düzeyleri arasında korelasyon saptamadık. Çalışmamızda yaşla birlikte TAS düzeyi azalmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak hasta sayısının artması durumunda korelasyon olacağını düşünmekteyiz.

Kadın cinsiyetin özellikle ileri yaşlarda katarakt için bir risk faktörü olduğu kabul edilebilir [54]. Kadınlarda katarakt prevalansının yüksek olması, östrojenin kataraktojenik etkisi hakkında kapsamlı araştırmalara yol açmıştır. Majör östrojen olan 17 β -estradiolün serum konsantrasyonunun erkeklerde, menopoz sonrası kadınlarla aynı seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Östrojenlerin, nöroproteksiyon, telomerlerin korunması ve antioksidatif özellikler dahil olmak üzere birkaç yaşlanma karşıtı etki gösterdiği bilinmektedir. 17 β -estradiolün kültürlenmiş insan lens epitel hücrelerini, peroksit ve süperoksit seviyelerini azaltarak ve mitokondriyal membran

potansiyelini stabilize ederek, hidrojen peroksidin neden olduğu oksidatif stresten koruduğu gösterilmiştir. Kadınlarda artan katarakt riskinin, menopozdaki östrojen seviyelerindeki dramatik düşüşe, yani erkeklerdeki daha sabit östrojen konsantrasyonunun aksine, potansiyel olarak koruyucu östrojenin geri çekilme etkisine bağlı olduğu varsayılmıştır [149]. Geyikli ve arkadaşları serum MDA, PON ve ARE düzeyi açısından kadın ve erkek cinsiyetleri arasında herhangi bir fark bulmamış, TAS düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre daha düşük olduğunu saptamıştır [148]. Biz de benzer şekilde diyabetik grupta da anlamlı olmamasına rağmen kadınlarda erkeklere göre ARE düzeylerini daha düşük bulduk ($p=0.056$). Nondiyabetik grupta, kadınlarda TOS düzeylerini erkeklere göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Bu sonuç, postmenopozal dönemde östrojen çekilmesinin oksidatif hasara neden olarak katarakt etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Postmenopozal dönemde östrojen desteğinin oksidatif stresi azaltarak katarakt gelişimini önleyebileceği veya geciktirebileceği düşünülebilir.

“Lens Opacities Casecontrol” çalışmasında, düşük plazma albümin seviyesi, mikst opasitelerle önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur [58]. Zoric ve arkadaşları katarakt hastalarında kontrol grubuna göre plazma albümin konsantrasyonunun düşük olduğunu, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir. Lens opasitesinin nükleer formu ile karşılaştırıldığında, mikst opasitesi olan hastaların serum albümin düzeyinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu saptamışlar [150]. Diğer bir çalışma ise serum albümin seviyelerinin hastalar ve kontroller arasında veya alt tipler içinde anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur [151]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde farklı katarakt tiplerinde serum albümin düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşa bağlı katarakt grubundaki serum SOD, GPx ve katalaz aktiviteleri, kontrol deneklerine kıyasla önemli ölçüde düşük, MDA, 4-hidroksinonenal, konjuge dienler, gelişmiş oksidasyon protein ürünleri, protein karbonil ve 8-OHdG gibi oksidasyon bozunma ürünleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ancak farklı alt tip kataraktı olan hastalarda antioksidatif enzimlerin ve oksidatif stres ürünlerinin konsantrasyonunda istatistiksel bir fark görülmemiştir [152]. Diğer bir çalışmada ise yaşa bağlı katarakt grubunda kontrol grubuna göre serumdaki total SH grupları düşük, MDA

konsantrasyonu ise yüksek olarak saptanmıştır. Farklı tipte yaşa bağlı kataraktı olan hastaların serum ve lenste ölçülen total SH ve MDA konsantrasyonlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [153]. Pawar ve arkadaşları, farklı morfolojik alt tipler arasında eritrositik SOD ve serum MDA düzeylerinde anlamlı bir fark bulmamıştır [144]. Pradhan ve arkadaşları SOD, katalaz, C vitamini, β karoten ve E vitamini düzeylerini farklı alt tip kataraktlar arasında benzer bulmuşlardır [154].

Katarakt morfolojisi ile oksidatif stres arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmaların aksine alt tipler arasında oksidan parametrelerin farklılığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Obara ve arkadaşları, peroksit birikimini hem diyabetik hem de senil kataraktlı lenslerde nükleer tipte daha fazla saptamışlar [142]. Zoric ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hümör aköz numunelerinde toplam antioksidan korumayı gösteren malondialdehitin indüklenen yüzdesi (%İMDA), lenslerde ise lipid peroksitler ve total sülfhidril grupları analiz edilmiş, katarakt hastaları kortikal, nükleer ve mikst (kotikonükleer ve arka subkapşüler) olarak gruplandırılmış, mikst katarakt grubunda, daha düşük antioksidan %İMDA ve total sülfhidril değerleri ve daha yüksek lipid peroksidasyon değerleri bulunmuştur. Ayrıca çalışmadaki en düşük oksidatif stres parametreleri nükleer katarakt tipinde saptanmıştır [17]. TAS, TOS, OSİ ve ARE daha önce kataraktın farklı morfolojik alt tiplerinde değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda ASK grubunda, nükleer katarakt grubuna göre TOS ve OSİ düzeyleri anlamlı olarak yüksekti

ASK'nın retinal dejenerasyonlarda ve steroid tedavisinde spesifik olarak izlenmesi etiyolojisinde oksidatif hasar mekanizmalarının daha ön planda yer alabileceğini düşündürür. Bizim çalışmamızda da ASK'da TOS ve OSİ düzeylerinin daha yüksek bulunması bunu destekler niteliktedir. Oksidatif stresin farklı katarakt tiplerinde kataraktogenezdeki rolünü gösteren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Miric ve arkadaşlarının katarakt olgunluğu ile hümör aközde lipid peroksidasyon belirteçleri ve enzimatik antioksidanlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladığı bir çalışmada matür kataraktlarda SOD azalırken, katalaz aktivitesi değişmemiştir [155]. Bizim çalışmamızda immatür ve matür katarakt gruplarında TAS, TOS, OSİ ve ARE düzeyleri benzerdi.

Kataraktın ilerlemesi ile GSH seviyesi azalır. GSH metabolizmasını düzenleyen enzimlerin aktivitesinde de belirgin değişiklikler vardır [156]. Zoric ve arkadaşları katarakt derecesi ile %İMDA arasında anlamlı negatif korelasyon saptamıştır [17]. Biz de hastaları AREDS klinik lens derecelendirme sistemine göre sınıflandırdığımızda benzer şekilde TAS düzeylerini grade 2 grubunda, grade 3 ve grade 4 gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Katarakt derecesi ile TAS düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Bu, katarakt gelişimi ile oksidatif olayların artışı ve lens saydamlığını koruma girişiminde antioksidan tüketimini yansıtabilir. Sawada ve arkadaşları ise hastaları katarakt sınıflandırmasına göre grade 1, 2 ve 3 olarak kategorize etmiş ve farklı olarak grade 3 kataraktı olan hastalarda hümör aköz SOD aktivitesi açısından önemli ölçüde yüksek seviyeler gözlemiş ve kataraktın ciddiyeti ile korelasyon saptamış, katalaz aktivitesi açısından önemli bir fark bulmamıştır [147].

Proteinden yetersiz beslenmenin belirteçleri olan düşük serum albümin ve transtiretin seviyeleri, özellikle mikst ve nükleer katarakt olmak üzere katarakt riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [157]. Virgolici ve arkadaşları, katarakt grubunda albüminin plazma konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptamıştır [158]. Literatürde katarakt matüritesi ve derecesi ile serum albümin düzeylerini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Biz immatür kataraktlarda matür kataraktlara göre serum albümin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Katarakt derecesine göre albümin düzeylerini karşılaştırdığımızda grade 2 kataraktlarda, grade 4 kataraktlara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Grade ile albümin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptadık. Hümör aközde saptadığımız TAS düzeyleri ile benzer şekilde düşük dereceli kataraktlarda serum albümin düzeylerinin yüksek bulunması, antioksidan özelliği nedeniyle albüminin katarakt progresyonunda koruyucu faktör olabileceğini düşündürmektedir. “Blue Mountains Eye Study”de, hipotezimizi destekler nitelikte yüksek protein alımının katarakt riskini azalttığı gösterilmiştir [57]. Bu nedenle cerrahi planlanmayan düşük dereceli katarakt hastalarına progresyonu yavaşlatmak amacıyla proteinden zengin diyet önerilebilir. Katarakt başlangıcını 10 yıl geciktirmenin ameliyat ihtiyacını yarıya kadar azaltabileceği tahmin edilmektedir [54].

Katarakt, esas olarak yaşa bağılı olarak ortaya çıkar, ancak hipergliseminin bir sonucu olarak mitokondrideki süperoksitin yükseldiği diyabette de yaygındır [6]. Diyabetin patofizyolojisinde oksidatif stresin rolünü gösteren önemli kanıtlar vardır. Diyabette oksidatif stres, daha az ölçüde de olsa katarakt oluşumunda da gözlemlenen glukoz otoksidasyonunun, AGE'lerin üretiminin ve polioll yolağının aktivasyonunun bir sonucu olabilir [159]. Diyabetik komplikasyonların patogeneğinde de önemli bir rol oynadığı düşünülen oksidatif stresin, diyabette oksitlenmiş DNA, protein ve lipid düzeylerinin artmasıyla kanıtlanmıştır [160]. Türk ve arkadaşları diyabetik retinopati hastalarının plazmasında oksidatif stres ürünlerinde artış ve antioksidan enzim aktivitesinde azalma bildirmişlerdir [161]. Costagliola, diyabetes mellituslu hastaların lenslerindeki MDA düzeylerinin kataraktöz değerlerin yaklaşık iki katı olduğunu göstermiştir [162]. Özmen ve arkadaşları da Cu, Zn-SOD ve katalaz düzeylerini diyabetik kataraktlı lenslerde senil kataraktlı lenslere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir [163]. Diğer bir çalışmada ise diyabetik kataraktlı lenslerde senil kataraktlı lenslere göre daha yüksek lipid peroksit seviyeleri gözlemlenmiştir [164].

Yapılan çalışmalarda oksidan moleküllerin sadece birinin veya birkaçının birlikte ölçümünün hastaların toplam oksidan düzeylerini tam olarak yansıtmadığı, oksidan moleküllerin birbirleriyle aditif etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Oksidan molekülleri tek tek ölçebilmek pratik olarak mümkün değildir, zaman ve kaynak harcanmasına da neden olmaktadır. Bunun yerine TOS düzeylerinin ölçümünün daha doğru olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda TAS düzeyi ölçümünün tüm antioksidan moleküllerin, toplam antioksidan kapasitesini yansıttığını bildirmişlerdir [13], [14].

Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, diyabetik katarakt hastalarıyla nondiyabetik katarakt hastalarının hümor aközlerinde TAS ve ürik asit düzeylerine bakılmış ve diyabetik katarakt hastalarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük ürik asit ve TAS'a sahip olduğu bulunmuştur [165]. Beyazyıldız ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hümor aköz TOS düzeyinin diyabetik hastalarda, sadece kataraktı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hümor aköz TAS düzeyinin, retinopati eşlik eden diyabetik hastalarda daha fazla olmakla birlikte tüm diyabetik hastalarda azaldığı görülmüştür [166]. Kırboğa ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada, diyabetik retinopati

hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum TAS düzeyi için anlamlı fark bulunamazken, diyabetik retinopatili grupta TOS düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. İki grubun hümör aköz örneklerinde TAS ve TOS açısından anlamlı fark bulunmamıştır. [167]. Caner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar diyabeti olup retinopatisi olmayan hastalar, diyabetik retinopatili hastalar ve katarakt tanısı dışında ek bir hastalığı olmayan hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu hastaların venöz kan serum ve hümör aközlerinde TOS, TAS, PON1 ve ARE değerlerine bakılmıştır. Diyabetik retinopatili grupta, retinopatisi olmayan diyabetik grup ile katarakt tanısı dışında ek sistemik hastalığı olmayan gruba göre serum TAS değerleri düşük, TOS değerleri ise yüksek bulunmuştur. Hümör aköz TAS ve TOS düzeyleri açısından diyabetik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [168]. Bizim çalışmamızda da diyabetik ve nondiyabetik katarakt hastaları arasında hümör aköz TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

PON'lar, antioksidan enzim ailesine yeni eklenmiştir. Azalmış PON aktivitesi, DM, aterosklerotik kalp hastalığı, romatoid artrit, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve kronik böbrek yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda bildirilmiştir [159]. Serum PON ve ARE düzeylerinin diyabet ve katarakt ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Uğurlu ve arkadaşları plazma PON1 seviyelerini diyabetik katarakt hastalarında kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük bulmuşlardır [169]. Hashim ve arkadaşları yaşlanma ve diyabet varlığıyla oksidatif stresin kataraktla olan ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada hastalar dört gruba ayrılmıştır. Bunlar; senil kataraktı olanlar, kataraktı olmayanlar (kontrol grubu), diyabet ve kataraktı olanlar, kataraktı olmayan diyabetik hastalardan oluşan grup (kontrol grubu) şeklindedir. Serum MDA ve okside LDL düzeyi senil ve diyabetik katarakt grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ARE ve PON düzeyleri senil katarakt grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diyabet hastalarında katarakt olanlar ile diyabetik kontrol grubunda serum PON düzeyleri istatistiksel olarak düşük tespit edilmiş olup katarakt eşlik edenlerde kontrol grubuna göre daha da azaldığı belirtilmiştir. Bulgular diyabette oksidatif stresin arttığını destekler niteliktedir. Bu çalışmada yaşlanmanın PON1 düzeyinde azalmaya neden olduğu vurgulanmış, yaşla

birlikte oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir [10]. Bu çalışmalara göre serum PON değerleri diyabet ve katarakta azalıyor gibi görünmektedir. Bunu destekler şekilde Caner ve arkadaşları da retinopatili ve retinopati eşlik etmeyen diyabetik hastalardan oluşan gruplardaki serum PON1 değerlerini, katarakt dışında ek sistemik hastalığı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulmuştur. Ancak aynı çalışmada gruplara ait hümör aköz ARE ve PON1 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır [168]. Biz de hümör aközde ARE düzeyleri açısından diyabetik ve nondiyabetik katarakt hastaları arasında fark saptamadık. Yeni bir antioksidan enzim olan ARE aktivitesini hümör aközde değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürün aksine bazı çalışmalarda diyabetik katarakt hastalarında enzimatik ve nonenzimatik antioksidanların arttığı gösterilmiştir [170]–[172]. Bu antioksidan ve oksidan parametrelerin her iki yönde de karmaşık ilişkisi ile ilgili olabilir.

Kronik hiperglisemi, diyabetik katarakt dahil olmak üzere, diyabetin ikincil komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir belirleyicidir. Çalışmalar hipergliseminin ve diyabet süresinin katarakt gelişme riskini artırdığını göstermektedir [173]. Diyabette, proteinlere enzimatik olmayan yollarla glikoz bağlanır (glikozilizasyon), glikozillenen proteinlerin oksidasyonu sonucu serbest radikaller meydana gelir. Metabolik stres sonucunda diyabetin komplikasyonları oluşmakta ve bu metabolik stres oksidatif olayların artmasına neden olmaktadır. Bu durum diyabet komplikasyonlarının gelişimini kolaylaştıran yapısal ve fonksiyonel hasarı oluşturmaktadır. Normalde çok düşük olan HbA1c düzeyi, yüksek kan glukozu ile seyreden kişilerde total hemoglobinin %12 kadarına veya daha üzerine çıkabilmektedir. Ortalama eritrosit ömrü 120 gün olduğundan HbA1c düzeyleri son dört aylık süreyi kapsayacak şekilde dolaşımdaki kan şeker düzeyi için iyi bir gösterge olmaktadır [174]. HbA1c değerlerinin oksidatif ve antioksidan parametreler ile korelasyonunun olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, 60 tip 2 DM hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınarak diyabet hastaları HbA1c seviyesine göre 4 gruba ayrılmış ve olgulardan kan glukozu, HbA1c, lipit profili, hemolize plazmada antioksidan belirteçlerden SOD, katalaz, GPx ve glutatyon, oksidatif belirteçlerden ise MDA düzeylerine bakılmıştır. HbA1c değerleri ile SOD, katalaz, GPx ve glutatyon seviyeleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. MDA

düzeyi ile HbA1c arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır [175]. Miric ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HbA1c konsantrasyonu ile lens ve serum XOD aktivitesi pozitif korelasyon göstermiştir [145]. Alloksan ile indüklenen hiperglisemik tavşanların hümör aközünde TAS seviyeleri, kontrol hayvanlarına göre %66 oranında azalmış ve oral antidiyabetik ile tedavi edilen tavşanlarda TAS seviyeleri kontrol değerlerinin üzerine çıkmıştır [176]. Biz de çalışmamızda diyabetik katarakt hastalarında glukoz ve HbA1c düzeyi ile TAS düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon bulduk. Bu sonuçlar, zayıf glisemik kontrolün muhtemelen daha erken katarakt başlangıcına katkıda bulunan oküler oksidatif aktiviteleri düzenleyebileceğini göstermektedir. Diyabet hastalarında katarakt gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi için kan şekeri regülasyonunun sağlanması gerekmektedir. Ancak bu çalışmaya katılan diyabetik kişilerin HbA1c düzeylerinin hedeflenen üst düzey olan %7'den yüksek olduğu tespit edildi. HbA1c düzeylerinden diyabetik kişilerin tedaviye yeteri kadar önem vermedikleri veya aksattıkları anlaşılmaktadır. Bu durumun önlenmesi için bu kişilerin eğitilmelerinin yararlı olacağı düşüncesindeyiz. Bunun için hekimlerin, dikkat edilmediği zaman hastanın uzun dönemde karşılaşılabileceği komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi vermeleri büyük önem taşımaktadır.

Diyabet serbest radikallerin arttığı ve antioksidan mekanizmaların inhibe olduğu oksidatif stres durumlarından birisidir. Çeşitli yayınlarda bazı antioksidan enzimlerin azaldığı, arttığı veya değişmediği rapor edilmişse de araştırmacıların kesinlikle fikir birliğine vardıkları konu diyabette lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulmuş olduğudur. Bu yüzden diyabet tedavisinde antidiyabetiklere ek olarak antioksidan maddelerin veya antioksidan özellikleri olan antidiyabetiklerin kullanılması, oksidatif stresle başa çıkabilmek için tavsiye edilmektedir [97].

Hipertansiyonun katarakt için önemli bir risk faktörü olduğu son zamanlarda öne çıkan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [177], [178]. Yüksek tansiyon ile ROS ile ilişkili çeşitli parametreler arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, hipertansif insanlardan alınan arterlerin kültürlenmiş vasküler düz kas hücrelerinde artan ROS üretimi ve azalmış antioksidan aktivite görülmüştür [179]. Hipertansif hayvan modellerinin serum ve lenslerinde GPx, katalaz, SOD, glutatyon gibi

antioksidanların tükendiği ve MDA'nın yükseldiği gösterilerek yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncının oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir [180]. Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipertansiyon varlığı ile hümör aköz TAS ve TOS değerleri arasında ilişki bulmamıştır [181]. Biz de benzer şekilde hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların hümör aközünde TAS, TOS, OSİ ve ARE düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Bunun, antihipertansif ilaç kullanımına bağlı hipertansiyonu olan hastalarda da kan basıncının regüle olmasından kaynaklanabileceğini düşündük ancak çalışmamızda hastaların kan basıncı monitörizasyonu yapılmamıştır. Ayrıca hipertansiyonun oksidatif stres artışı dışında farklı mekanizmalarla etkili olabileceği düşünülebilir. Ancak hipertansiyonun katarakt gelişimindeki rolünün değerlendirilmesi için eş zamanlı kan basıncı monitörizasyonunun yapıldığı ve biyomoleküler etkilerin ölçüldüğü daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Katarakt tüm dünyada çok sık görülen ve körlüğe yol açan önemli bir morbitide nedenidir. Kataraktın gelişiminde birçok risk faktörü tanımlanmış ancak etyopatogenezi hala aydınlatılamamıştır. Kataraktın oluşumunda pek çok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri de özellikle yaşlanma ile ortaya çıkan, dejeneratif hastalıkların gelişiminde rol oynayan oksidatif hasar mekanizmasıdır. Biz de katarakt etyopatogenezinde oksidatif hasarın rolünü araştırdık.

1. Katarakt daha çok yaşlı popülasyonda görülür ve bunun nedeni muhtemelen yaşla birlikte azalan antioksidan kapasitedir.
2. Kadınlarda kataraktın daha sık görülmesi, oksidatif stres artışından kaynaklanabilir. Oksidatif stres artışı, antioksidan fonksiyonu olan östrojenin ileri yaşlarda ani olarak azalmasına bağlı olabilir.
3. Morfolojik alt tiplerde katarakt oluşum mekanizması farklı olabilir. Oksidatif stres artışı daha çok ASK ile ilişkilendirilebilir. Oksidatif stresin farklı katarakt tiplerinde kataraktogenezdeki rolünü gösteren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. Katarakt derecesi arttıkça antioksidan kapasite azalır. Bu, katarakt gelişimi ile oksidatif yükün artışı ve lens saydamlığını koruma girişiminde antioksidan tüketimini yansıtabilir.
5. Kronik hiperglisemi antioksidan kapasitenin azalmasına yol açarak katarakt gelişimine katkıda bulunabilir. Diyabet hastalarında, kataraktın önlenmesi veya geciktirilmesinde en önemli faktör kan şekeri regülasyonunun sağlanmasıdır.

7. KAYNAKLAR

- [1] J. F. Hejtmancik and M. Kantorow, "Molecular genetics of age-related cataract," *Exp. Eye Res.*, vol. 79, no. 1, pp. 3–9, 2004, doi: 10.1016/j.exer.2004.03.014.
- [2] D. Pascolini and S. P. Mariotti, "Global estimates of visual impairment: 2010.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 96, no. 5, pp. 614–8, May 2012, doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539.
- [3] D. Tewari *et al.*, "Medicinal plants and natural products used in cataract management," *Front. Pharmacol.*, vol. 10, no. JUN, pp. 1–22, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00466.
- [4] B. E. K. Klein, R. Klein, and S. E. Moss, "Prevalence of Cataracts in a Population-based Study of Persons with Diabetes Mellitus," *Ophthalmology*, vol. 92, no. 9, pp. 1191–1196, Sep. 1985, doi: 10.1016/S0161-6420(85)33877-0.
- [5] N. V. Nielsen and T. Vinding, "The prevalence of cataract in insulin-dependent and non-insulin-dependent-diabetes mellitus," *Acta Ophthalmol.*, vol. 62, no. 4, pp. 595–602, May 2009, doi: 10.1111/j.1755-3768.1984.tb03972.x.
- [6] J. A. Vinson, "Oxidative stress in cataracts," *Pathophysiology*, vol. 13, pp. 151–162, 2006, doi: 10.1016/j.pathophys.2006.05.006.
- [7] S. Kulaksizoglu and A. Karalezli, "Aqueous Humour and Serum Levels of Nitric Oxide, Malondialdehyde and Total Antioxidant Status in Patients with Type 2 Diabetes with Proliferative Diabetic Retinopathy and Nondiabetic Senile Cataracts," *Can. J. Diabetes*, vol. 40, no. 2, pp. 115–119, 2016, doi: 10.1016/j.jcjd.2015.07.002.
- [8] M. C. Ho, Y. J. Peng, S. J. Chen, and S. H. Chiou, "Senile cataracts and oxidative stress," *J. Clin. Gerontol. Geriatr.*, vol. 1, no. 1, pp. 17–21, 2010, doi: 10.1016/j.jcgg.2010.10.006.
- [9] B. L. Tan, M. E. Norhaizan, W. P. P. Liew, and H. S. Rahman, "Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases," *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. OCT, pp. 1–28, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01162.
- [10] Z. Hashim and S. Zarina, "Assessment of paraoxonase activity and lipid peroxidation levels in diabetic and senile subjects suffering from cataract," vol. 40, pp. 705–709, 2007, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.015.
- [11] B. Goswami, D. Tayal, N. Gupta, and V. Mallika, "Paraoxonase: A multifaceted biomolecule," *Clin. Chim. Acta*, vol. 410, no. 1–2, pp. 1–12, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.cca.2009.09.025.
- [12] S. Türkoğlu, F. Gülcü, A. Parmaksız, Y. Özkan, and F. Gürsu, "Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri," *Fırat Tıp Derg.*, vol. 13, no. 2, pp. 110-115–115, 2008.
- [13] O. Erel, "A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions," *Clin. Biochem.*, vol. 37, no. 2, pp. 112–119, 2004, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014.
- [14] O. Erel, "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status," *Clin. Biochem.*, vol. 38, no. 12, pp. 1103–1111, 2005, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.

- [15] M. Yumru, H. A. Savas, A. Kalenderoglu, M. Bulut, H. Celik, and O. Erel, "Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 33, no. 6, pp. 1070–1074, Aug. 2009, doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.06.005.
- [16] E. Bourdon and D. Blache, "The Importance of Proteins in Defense Against Oxidation," *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 3, no. 2, pp. 293–311, Apr. 2001, doi: 10.1089/152308601300185241.
- [17] L. Zoric *et al.*, "Oxidative stress intensity in lens and aqueous depending on age-related cataract type and brunescence," *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 18, no. 5, pp. 669–674, 2008, doi: 10.1177/112067210801800501.
- [18] The Eye M.D Association, "Chapter 4," in *Basic and Clinical Science Course, Section 11, Lens and Cataract*, 2016th–2017th ed., San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2016.
- [19] S. Standring, Ed., "Eye," in *Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 41st ed., Oxford: Elsevier, 2016.
- [20] F. Karel, "Lens Hastalıkları," in *Temel Göz Hastalıkları*, Aydın A.Y. and A. O. P, Eds. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2001.
- [21] The Eye M.D Association, "Chapter 2," in *Basic and Clinical Science Course, Section 11, Lens and Cataract*, 2016th–2017th ed., San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2016.
- [22] H. Özçetin, Ed., "Lens ve Hastalıkları," in *Klinik Göz Hastalıkları*, Nobel Kitapevi, 2003, p. 104.
- [23] L. A. Remington, "Chapter 5," in *Clinical Anatomy of the Visual System*, Elsevier Inc., 2005.
- [24] M. S. Alıkma, S. Erkul, and E. Ünsal, "Lens Proteinleri ve Fizyolojisi - Derleme," *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.*, no. December, 2018, doi: 10.17343/sdutfd.325543.
- [25] The Eye M.D Association, "Chapter 3," in *Basic and Clinical Science Course, Section 11, Lens and Cataract*, 2016th–2017th ed., San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2016.
- [26] R. T. Mathias, T. W. White, and X. Gong, "Lens gap junctions in growth, differentiation, and homeostasis," *Physiol. Rev.*, vol. 90, no. 1, pp. 179–206, 2010, doi: 10.1152/physrev.00034.2009.
- [27] L. S. Musil, E. C. Beyer, and D. A. Goodenough, "Expression of the gap junction protein connexin43 in embryonic chick lens: Molecular cloning, ultrastructural localization, and post-translational phosphorylation," *J. Membr. Biol.*, vol. 116, no. 2, pp. 163–175, 1990, doi: 10.1007/BF01868674.
- [28] L. K. Li, L. So, and A. Spector, "Membrane cholesterol and phospholipid in consecutive concentric sections of human lenses," *J. Lipid Res.*, vol. 26, no. 5, pp. 600–609, 1985.
- [29] R. J. W. Truscott, "Age-related nuclear cataract: A lens transport problem," *Ophthalmic Res.*, vol. 32, no. 5, pp. 185–194, 2000, doi: 10.1159/000055612.
- [30] D. Borchman and M. C. Yappert, "Lipids and the ocular lens," *J. Lipid Res.*, vol. 51, no. 9, pp. 2473–2488, 2010, doi: 10.1194/jlr.R004119.
- [31] W. C. Byrdwell, D. Borchman, R. A. Porter, K. G. Taylor, and M. C. Yappert, "Separation and characterization of the unknown phospholipid in human lens membranes," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 35, no. 13, pp. 4333–4343, Dec. 1994, Accessed: Nov. 01, 2020. [Online]. Available:

- <https://europepmc.org/article/med/8002253>.
- [32] R. M. Broekhuysen and W. J. Soeting, "Lipids in tissues of the eye XV. Essential fatty acids in lens lipids," *Exp. Eye Res.*, vol. 22, no. 6, pp. 653–657, Jun. 1976, doi: 10.1016/0014-4835(76)90010-5.
- [33] E. Vaghefi, D. T. K. Malcolm, M. D. Jacobs, and P. J. Donaldson, "Development of a 3D finite element model of lens microcirculation," *Biomed. Eng. Online*, vol. 11, 2012, doi: 10.1186/1475-925X-11-69.
- [34] M. H. Garner and Y. Kong, "and Localization by Immunocytochemistry," no. February, pp. 2291–2298, 1999.
- [35] A. Ringvold, E. Sagen, K. S. Bjerve, and I. Förlling, "The calcium and magnesium content of the human lens and aqueous humour A study in patients with hypocalcemic and senile cataract," *Acta Ophthalmol.*, vol. 66, no. 2, pp. 153–156, 1988, doi: 10.1111/j.1755-3768.1988.tb04002.x.
- [36] J. D. Rhodes and J. Sanderson, "The mechanisms of calcium homeostasis and signalling in the lens," *Exp. Eye Res.*, vol. 88, no. 2, pp. 226–234, 2009, doi: 10.1016/j.exer.2008.10.025.
- [37] P. J. Donaldson, A. C. Grey, B. Maceo Heilman, J. C. Lim, and E. Vaghefi, "The physiological optics of the lens," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 56, pp. e1–e24, 2017, doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.09.002.
- [38] C. Rosenfeld, M. O. Price, X. Lai, F. A. Witzmann, and F. W. Price, "Distinctive and pervasive alterations in aqueous humor protein composition following different types of glaucoma surgery," *Mol. Vis.*, vol. 21, pp. 911–918, Aug. 2015, Accessed: Nov. 01, 2020. [Online]. Available: <http://www.molvis.org/molvis/v21/911>.
- [39] K. Pietrowska *et al.*, "LC-MS-Based Metabolic Fingerprinting of Aqueous Humor," *J. Anal. Methods Chem.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/6745932.
- [40] A. Ringvold, "The significance of ascorbate in the aqueous humour protection against UV-A and UV-B," *Exp. Eye Res.*, vol. 62, no. 3, pp. 261–264, 1996, doi: 10.1006/exer.1996.0031.
- [41] M. Civan, D. Benos, and S. Simon, Eds., *The eye's aqueous humor*, 2nd ed. San Diego: Elsevier, 2008.
- [42] B. Sires, "Orbital and ocular anatomy," in *Textbook of ophthalmology*, K. Wright, Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- [43] N. Yıldırım, "Glokom," in *Jack J Kanski Brad Bowling Klinik oftalmoloji Sistemik Yaklaşım*, Y. A Akova, Ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013, pp. 312–313.
- [44] L. Levin, *Adler's physiology of the eye.*, 11th ed. / . Edingburg: Saunders/Elsevier, 2011.
- [45] The Eye M.D Association, "Chapter 2," in *Basic and Clinical Science Course, Section 10, Glaucoma*, 2016th–2017th ed., San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2016.
- [46] C. Costagliola *et al.*, "How many aqueous humor outflow pathways are there?," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 65, no. 2, pp. 144–170, 2020, doi: 10.1016/j.survophthal.2019.10.002.
- [47] T. Carreon, E. van der Merwe, R. L. Fellman, M. Johnstone, and S. K. Bhattacharya, "Aqueous outflow - A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 57, pp. 108–133, 2017, doi:

- 10.1016/j.preteyeres.2016.12.004.
- [48] M. Johnson, J. W. McLaren, and D. R. Overby, “Unconventional aqueous humor outflow: A review,” *Exp. Eye Res.*, vol. 158, pp. 94–111, 2017, doi: 10.1016/j.exer.2016.01.017.
- [49] F. Karel and B. Aslan, “Lens,” in *Temel Göz Hastalıkları*, P. Aydın and Y. Akova, Eds. Ankara: Güneş Kitabevi, 2010, pp. 347–397.
- [50] “WHO. Visual impairment and blindness. 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/> (accessed May 14, 2016).” .
- [51] P. Mitchell, R. G. Cumming, K. Attebo, and J. Panchapakesan, “Prevalence of cataract in Australia: The Blue Mountains Eye Study,” *Ophthalmology*, vol. 104, no. 4, pp. 581–588, 1997, doi: 10.1016/S0161-6420(97)30266-8.
- [52] V. C. Lansingh, M. J. Carter, and M. Martens, “Global Cost-effectiveness of Cataract Surgery,” *Ophthalmology*, vol. 114, no. 9, pp. 1670–1678, 2007, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.12.013.
- [53] R. Khanna, S. Pujari, and V. Sangwan, “Cataract surgery in developing countries,” *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 22, no. 1, pp. 10–14, 2011, doi: 10.1097/ICU.0b013e3283414f50.
- [54] V. Gupta, M. Rajagopala, and B. Ravishankar, “Etiopathogenesis of cataract: An appraisal,” *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 62, no. 2, pp. 103–110, 2014, doi: 10.4103/0301-4738.121141.
- [55] R. Hiller, R. D. Sperduto, and F. Ederer, “Epidemiologic associations with nuclear, cortical, and posterior subcapsular cataracts,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 124, no. 6, pp. 916–925, 1986, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114481.
- [56] R. Hiller, R. D. Sperduto, and F. Ederer, “Epidemiologic associations with cataract in the 1971–1972 national health and nutrition examination survey1,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 118, no. 2, pp. 239–249, Aug. 1983, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113631.
- [57] R. G. Cumming, P. Mitchell, and W. Smith, “Diet and cataract: The Blue Mountains Eye Study,” *Ophthalmology*, vol. 107, no. 3, pp. 450–456, Mar. 2000, doi: 10.1016/S0161-6420(99)00024-X.
- [58] M. C. Leske, “Biochemical Factors in the Lens Opacities Case-Control Study,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 113, no. 9, p. 1113, Sep. 1995, doi: 10.1001/archophth.1995.01100090039020.
- [59] S. K. Gupta, V. K. Selvan, S. S. Agrawal, and R. Saxena, “Advances in pharmacological strategies for the prevention of cataract development,” *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 57, no. 3. Wolters Kluwer -- Medknow Publications, pp. 175–183, Sep. 01, 2009, doi: 10.4103/0301-4738.49390.
- [60] Y. C. Liu, M. Wilkins, T. Kim, B. Malyugin, and J. S. Mehta, “Cataracts,” *Lancet*, vol. 390, no. 10094, pp. 600–612, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5.
- [61] The Eye M.D Association, “Chapter 5,” in *Basic and Clinical Science Course, Section 11, Lens and Cataract*, 2016th–2017th ed., San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2016.
- [62] G. Maraini *et al.*, “Distribution of Lens Opacities in the Italian-American Case-control Study of Age-related Cataract,” *Ophthalmology*, vol. 97, no. 6, pp. 752–756, 1990, doi: 10.1016/S0161-6420(90)32514-9.
- [63] O. D. Schein *et al.*, “Cortical lenticular opacification: Distribution and location in a longitudinal study,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 35, no.

- 2, pp. 363–366, 1994.
- [64] Ç. C, S. A, and Ç. T, “Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma,” *Türk Nefroloji Diyal. ve Transplant. Derg.*, vol. 3–4, no. Tablo 1, pp. 92–95, 1997.
- [65] E. Cemeli, A. Baumgartner, and D. Anderson, “Antioxidants and the Comet assay,” *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, vol. 681, no. 1. pp. 51–67, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.mrrev.2008.05.002.
- [66] A. Mansouri *et al.*, “Alterations in mitochondrial function, hydrogen peroxide release and oxidative damage in mouse hind-limb skeletal muscle during aging,” *Mech. Ageing Dev.*, vol. 127, no. 3, pp. 298–306, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.mad.2005.11.004.
- [67] T. Liu, A. Stern, L. J. Roberts, and J. D. Morrow, “The isoprostanes: Novel prostaglandin-like products of the free radical- catalyzed peroxidation of arachidonic acid,” *J. Biomed. Sci.*, vol. 6, no. 4, pp. 226–235, 1999, doi: 10.1007/BF02253564.
- [68] Ö. Kavas, “Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri,” *Türkiye Klin.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–8, 1989.
- [69] V. Lavelli, C. Peri, and A. Rizzolo, “Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using xanthine oxidase, myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 48, no. 5, pp. 1442–1448, May 2000, doi: 10.1021/jf990782j.
- [70] G. G. Duthie, K. W. J. Wahle, and W. P. T. James, “Oxidants, Antioxidants and Cardiovascular Disease,” *Nutr. Res. Rev.*, vol. 2, no. 1, pp. 51–62, Jan. 1989, doi: 10.1079/NRR19890007.
- [71] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, and J. Telser, “Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease,” *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, vol. 39, no. 1. Int J Biochem Cell Biol, pp. 44–84, 2007, doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
- [72] A. M. Vincent, J. W. Russell, P. Low, and E. L. Feldman, “Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy,” *Endocrine Reviews*, vol. 25, no. 4. pp. 612–628, Aug. 2004, doi: 10.1210/er.2003-0019.
- [73] L. A. Pham-Huy, H. He, and C. Pham-Huy, “Free radicals, antioxidants in disease and health,” *International Journal of Biomedical Science*, vol. 4, no. 2. pp. 89–96, Jun. 2008.
- [74] J. Nordberg and E. S. J. Arnér, “Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 31, no. 11, pp. 1287–1312, 2001, doi: 10.1016/S0891-5849(01)00724-9.
- [75] R. Delibaş, N.Özcankaya, “Serbest Radikaller.Pdf.” 1995.
- [76] S. W. Ryter and R. M. Tyrrell, “Singlet molecular oxygen (1O₂): A possible effector of eukaryotic gene expression,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 24, no. 9, pp. 1520–1534, 1998, doi: 10.1016/S0891-5849(97)00461-9.
- [77] P. Pacher, J. S. Beckman, and L. Liaudet, “Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease,” *Physiol. Rev.*, vol. 87, no. 1, pp. 315–424, 2007, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237348> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237348>.
- [78] E. S. Henle and S. Linn, “Formation, prevention, and repair of DNA damage

- by iron/hydrogen peroxide,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 272, no. 31. pp. 19095–19098, 1997, doi: 10.1074/jbc.272.31.19095.
- [79] H. R. Griffiths *et al.*, “Biomarkers,” *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 23, no. 1–3. Mol Aspects Med, pp. 101–208, 2002, doi: 10.1016/S0098-2997(02)00017-1.
- [80] A. Yiğit and M. Yurdakok, “Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar,” *Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg.*, vol. 39, 1997.
- [81] T. P. A. Devasagayam, K. K. Bolor, and T. Ramasarma, “Methods for estimating lipid peroxidation: An analysis of merits and demerits,” *Indian J. Biochem. Biophys.*, vol. 40, no. 5, pp. 300–308, 2003.
- [82] E. Shacter, “Protein oxidative damage,” *Methods Enzymol.*, vol. 319, pp. 428–436, 2000, doi: 10.1016/s0076-6879(00)19040-8.
- [83] G. Vistoli, C. Mantovani, S. Gervasoni, A. Pedretti, and G. Aldini, “Key factors regulating protein carbonylation by α,β unsaturated carbonyls: A structural study based on a retrospective meta-analysis,” *Biophys. Chem.*, vol. 230, pp. 20–26, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.bpc.2017.08.002.
- [84] A. P. Breen and J. A. Murphy, “Reactions of oxyl radicals with DNA,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 18, no. 6. pp. 1033–1077, 1995, doi: 10.1016/0891-5849(94)00209-3.
- [85] V. A. Bohr, “Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 32, no. 9, pp. 804–812, May 2002, doi: 10.1016/S0891-5849(02)00787-6.
- [86] H. Karabulut and M. Ş. Gülay, “Antioksidanlar,” *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.*, vol. 1, no. 1, pp. 65–65, 2016, doi: 10.24880/maevfd.260790.
- [87] R. Aslankoç *et al.*, “Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX),” *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 26, no. 3, pp. 362–369, 2020, doi: 10.17343/sdutfd.566969.
- [88] S. Sen and R. Chakraborty, “The role of antioxidants in human health,” *ACS Symp. Ser.*, vol. 1083, pp. 1–37, Nov. 2011, doi: 10.1021/bk-2011-1083.ch001.
- [89] D. D. Mruk, B. Silvestrini, M. Y. Mo, and C. Y. Cheng, “Antioxidant superoxide dismutase - A review: Its function, regulation in the testis, and role in male fertility,” *Contraception*, vol. 65, no. 4. Contraception, pp. 305–311, 2002, doi: 10.1016/S0010-7824(01)00320-1.
- [90] I. Fridovich, “Superoxide Radical and Superoxide Dismutases,” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 64, no. 1, pp. 97–112, Jun. 1995, doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.000525.
- [91] F. Gao, V. L. Kinnula, M. Myllärniemi, and T. D. Oury, “Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis,” *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 10, no. 2. pp. 343–354, Feb. 01, 2008, doi: 10.1089/ars.2007.1908.
- [92] M. Zámocký and F. Koller, “Understanding the structure and function of catalases: Clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 72, no. 1, pp. 19–66, 1999, doi: 10.1016/S0079-6107(98)00058-3.

- [93] J. Limón-Pacheco and M. E. Gonsebatt, "The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress," *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 674, no. 1–2. Mutat Res, pp. 137–147, Mar. 31, 2009, doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.09.015.
- [94] O. M. Ighodaro and O. A. Akinloye, "First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid," *Alexandria J. Med.*, vol. 54, no. 4, pp. 287–293, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
- [95] C. L. Fattman, L. M. Schaefer, and T. D. Oury, "Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 35, no. 3, pp. 236–256, Aug. 2003, doi: 10.1016/S0891-5849(03)00275-2.
- [96] N. H. P. Cnubben, I. M. C. M. Rietjens, H. Wortelboer, J. Van Zanden, and P. J. Van Bladeren, "The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense," *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 10, no. 4, pp. 141–152, 2001, doi: 10.1016/S1382-6689(01)00077-1.
- [97] R. Memişoğulları, "Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi The Role of Free Radicals and the Effect of Antioxidants in Diabetes," *Diyabette Serbest Radikaller ve Antioksidanlar*, vol. 3, no. 3, pp. 30–39, 2005.
- [98] R. J. Reiter *et al.*, "A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant," *J. Pineal Res.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–11, 1995, doi: 10.1111/j.1600-079X.1995.tb00133.x.
- [99] L. Packer, K. Kraemer, and G. Rimbach, "Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications," *Nutrition*, vol. 17, no. 10. Nutrition, pp. 888–895, 2001, doi: 10.1016/S0899-9007(01)00658-X.
- [100] Z. K. Binienda and S. F. Ali, "Neuroprotective role of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity," *Toxicol. Lett.*, vol. 125, no. 1–3, pp. 67–73, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0378-4274(01)00415-5.
- [101] D. M. Townsend, K. D. Tew, and H. Tapiero, "The importance of glutathione in human disease," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 57, no. 3. Elsevier Masson SAS, pp. 145–155, May 01, 2003, doi: 10.1016/S0753-3322(03)00043-X.
- [102] R. J. Reiter, D. Acuña-Castroviejo, D. X. Tan, and S. Burkhardt, "Free radical-mediated molecular damage: Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system," in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, vol. 939, pp. 200–215, doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03627.x.
- [103] amar kumar, "Review of Concepts and Controversies of Uric Acid as Antioxidant and Pro-Oxidant." Accessed: Nov. 04, 2020. [Online]. Available: https://www.academia.edu/9398988/Review_of_Concepts_and_Controversies_of_Uric_Acid_as_Antioxidant_and_Pro_Oxidant.
- [104] A. S. Gürkan and O. B. DüNDAR, "Coenzyme q10: koenzim q10," *Ankara Univ. Eczac. Fak. Derg.*, vol. 34, no. 2, pp. 001–027, Jun. 2005, doi: 10.1501/eczfak_0000000022.
- [105] A. Chauhan, V. Chauhan, W. T. Brown, and I. Cohen, "Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - The antioxidant proteins," *Life Sci.*, vol. 75,

- no. 21, pp. 2539–2549, Oct. 2004, doi: 10.1016/j.lfs.2004.04.038.
- [106] A. C. Carr and B. Frei, “Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 69, no. 6. American Society for Nutrition, pp. 1086–1107, 1999, doi: 10.1093/ajcn/69.6.1086.
- [107] E. White, J. S. Shannon, and R. E. Patterson, “Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer,” *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 6, no. 10, pp. 769–774, 1997.
- [108] G. Başkol and K. Köse, “Paraoxanase: Biochemical features, functions and clinical importance,” vol. 26, no. 2, pp. 2003–2004, 2004.
- [109] M. Aviram, “Does paraoxanase play a role in susceptibility to cardiovascular disease?,” *Mol. Med. Today*, vol. 5, no. 9, pp. 381–386, 1999, doi: 10.1016/S1357-4310(99)01546-4.
- [110] M. Harel *et al.*, “Structure and evolution of the serum paraoxanase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes,” *Nat. Struct. Mol. Biol.*, vol. 11, no. 5, pp. 412–419, May 2004, doi: 10.1038/nsmb767.
- [111] A. Işık and S. Selek, “Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Rheumatoid Arthritis,” *F Ü Sağ Bil Tıp Derg*, vol. 21, no. 2, pp. 67–73, 2007.
- [112] J. K. Yao, R. Reddy, L. G. McElhinny, and D. P. Van Kammen, “Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, vol. 32, no. 1, pp. 1–8, Jun. 1998, doi: 10.1016/S0920-9964(98)00030-9.
- [113] M. Roche, P. Rondeau, N. R. Singh, E. Tarnus, and E. Bourdon, “The antioxidant properties of serum albumin,” vol. 582, pp. 1783–1787, 2008, doi: 10.1016/j.febslet.2008.04.057.
- [114] K. Oetl and R. E. Stauber, “Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 151, no. 5, pp. 580–590, Jul. 2007, doi: 10.1038/sj.bjp.0707251.
- [115] J. M. C. Gutteridge, “Antioxidant properties of the proteins caeruloplasmin, albumin and transferrin. A study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis,” *Biochim. Biophys. Acta - Protein Struct. Mol. Enzymol.*, vol. 869, no. 2, pp. 119–127, Jan. 1986, doi: 10.1016/0167-4838(86)90286-4.
- [116] O. M. Ighodaro, “Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 108, pp. 656–662, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.
- [117] J. da Rocha Fernandes *et al.*, “IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 117, pp. 48–54, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.016.
- [118] S. L. Jeffcoate, “Diabetes control and complications: The role of glycated haemoglobin, 25 years on,” *Diabetic Medicine*, vol. 21, no. 7. Diabet Med, pp. 657–665, Jul. 2004, doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01065.x.
- [119] E. Wright, J. L. Scism-Bacon, and L. C. Glass, “Oxidative stress in type 2 diabetes: The role of fasting and postprandial glycaemia,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 60, no. 3, pp. 308–314, 2006, doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00825.x.
- [120] L. J. Yan, “Pathogenesis of chronic hyperglycemia: From reductive stress to oxidative stress,” *J. Diabetes Res.*, vol. 2014, 2014, doi:

- 10.1155/2014/137919.
- [121] P. F. Kador, *Diabetes-associated cataracts*, Second Edi. Elsevier Inc., 2010.
- [122] M. Lorenzi, “The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: Attractive, elusive, and resilient,” *Experimental Diabetes Research*, vol. 2007. Exp Diabetes Res, 2007, doi: 10.1155/2007/61038.
- [123] W. H. Tang, K. A. Martin, and J. Hwa, “Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus,” *Front. Pharmacol.*, vol. 3 MAY, 2012, doi: 10.3389/fphar.2012.00087.
- [124] M. Horal, Z. Zhang, R. Stanton, A. Virkamäki, and M. R. Loeken, “Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: Involvement in diabetic teratogenesis,” *Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol.*, vol. 70, no. 8, pp. 519–527, Aug. 2004, doi: 10.1002/bdra.20056.
- [125] X. Luo, J. Wu, S. Jing, and L. J. Yan, “Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity,” *Aging Dis.*, vol. 7, no. 1, pp. 90–110, Feb. 2016, doi: 10.14336/AD.2015.0702.
- [126] M. Lind, A. Odén, M. Fahlén, and B. Eliasson, “The true value of HbA1c as a predictor of diabetic complications: Simulations of HbA1c variables,” *PLoS One*, vol. 4, no. 2, pp. 1–6, 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0004412.
- [127] R. Nagai, D. B. Murray, T. O. Metz, and J. W. Baynes, “Chelation: A fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications,” *Diabetes*, vol. 61, no. 3. Diabetes, pp. 549–559, Mar. 2012, doi: 10.2337/db11-1120.
- [128] A. P. Robertson, “Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, no. 41. J Biol Chem, pp. 42351–42354, Oct. 08, 2004, doi: 10.1074/jbc.R400019200.
- [129] S. Z. Safi, R. Qvist, S. Kumar, K. Batumalaie, and I. S. Bin Ismail, “Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets,” *BioMed Research International*, vol. 2014. Hindawi Publishing Corporation, 2014, doi: 10.1155/2014/801269.
- [130] V. Preedy, Ed., *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. UK: Elsevier, 2014.
- [131] N. Sayin, N. Kara, and G. Pekel, “Ocular complications of diabetes mellitus,” *World J. Diabetes*, vol. 6, no. 1, pp. 92–108, Feb. 2015, doi: 10.4239/wjd.v6.i1.92.
- [132] A. Pollreis and U. Schmidt-Erfurth, “Diabetic Cataract—Pathogenesis, Epidemiology and Treatment,” *J. Ophthalmol.*, vol. 2010, pp. 1–8, 2010, doi: 10.1155/2010/608751.
- [133] M. L. Mulhern, C. J. Madson, P. Kador, J. Randazzo, and T. Shinohara, “Cellular osmolytes reduce lens epithelial cell death and alleviate cataract formation in galactosemic rats,” *undefined*, 2007.
- [134] A. J. Bron, J. Sparrow, N. A. P. Brown, J. J. Harding, and R. Blakytyn, “The lens in diabetes,” *Eye*, vol. 7, no. 2, pp. 260–275, 1993, doi: 10.1038/eye.1993.60.
- [135] H. Kiziltoprak, K. Tekin, M. Inanc, and Y. S. Goker, “Cataract in diabetes mellitus,” *World J. Diabetes*, vol. 10, no. 3, pp. 140–153, 2019, doi: 10.4239/wjd.v10.i3.140.

- [136] R. D. Sperduto, R. C. Milton, A. S. Lindblad, B. E. K. Klein, F. L. Ferris, and T. E. Clemons, "Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract: A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study, AREDS report no. 5," *Ophthalmology*, vol. 108, no. 8, pp. 1400–1408, 2001, doi: 10.1016/S0161-6420(01)00626-1.
- [137] G. Brian and H. Taylor, "Cataract blindness - Challenges for the 21st century," *Bull. World Health Organ.*, vol. 79, no. 3, pp. 249–256, 2001, doi: 10.1590/S0042-96862001000300015.
- [138] P. Suryanarayana, M. Saraswat, T. Mrudula, T. P. Krishna, K. Krishnaswamy, and G. B. Reddy, "Curcumin and turmeric delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 46, no. 6, pp. 2092–2099, 2005, doi: 10.1167/iovs.04-1304.
- [139] O. A. Oduntan and K. P. Masige, "A review of the role of oxidative stress in the pathogenesis of eye diseases," *African Vis. Eye Heal.*, vol. 70, no. 4, pp. 191–199, 2011, doi: 10.4102/aveh.v70i4.116.
- [140] A. Elbay *et al.*, "A novel tool reflecting the role of oxidative stress in the cataracts: thiol/disulfide homeostasis," *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 77, no. 3, pp. 223–227, 2017, doi: 10.1080/00365513.2017.1292539.
- [141] M. A. Babizhayev, A. I. Deyev, and L. F. Linberg, "Lipid peroxidation as a possible cause of cataract," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 44, no. 1, pp. 69–89, 1988, doi: 10.1016/0047-6374(88)90080-2.
- [142] Y. Obara, "The oxidative stress in the cataract formation," *J. Japanese Ophthalmol. Soc.*, vol. 99, no. 12, pp. 1303–1341, 1995.
- [143] L. G. Chandrasena, S. Chackrewarthy, P. T. M. J. Perera, and D. De Silva, "Brief communication: Erythrocyte antioxidant enzymes in patients with cataract," *Ann. Clin. Lab. Sci.*, vol. 36, no. 2, pp. 201–204, 2006.
- [144] V. S. Pawar, "Assessment of Oxidative Stress Markers In Cataract," vol. 10, no. 12, pp. 5683–5688, 2020, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(12).5683-88.
- [145] D. J. Miric, B. B. Kisic, L. D. Zoric, R. V. Mitic, B. M. Miric, and I. M. Dragojevic, "Xanthine oxidase and lens oxidative stress markers in diabetic and senile cataract patients," *J. Diabetes Complications*, vol. 27, no. 2, pp. 171–176, 2013, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.09.005.
- [146] O. P. S. Maurya, L. Mohanty, G. Bhaduri, and A. Chandra, "Role of anti-oxidant enzymes superoxide dismutase and catalase in the development of cataract: Study of serum levels in patients with senile and diabetic cataracts," *J. Indian Med. Assoc.*, vol. 104, no. 7, pp. 394–397, Jul. 2006, Accessed: Feb. 03, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240813/>.
- [147] H. Sawada, T. Fukuchi, and H. Abe, "Oxidative stress markers in aqueous humor of patients with senile cataracts," *Curr. Eye Res.*, vol. 34, no. 1, pp. 36–41, 2009, doi: 10.1080/02713680802500960.
- [148] I. Geyikli, M. Akan, and M. Tarakçioğlu, "The relationship of antioxidants with aging," *Turkish J. Biochem.*, vol. 38, no. 1, pp. 18–24, 2013, doi: 10.5505/tjb.2013.21939.
- [149] M. Zetterberg and D. Celojovic, "Gender and Cataract – The Role of Estrogen," *Curr. Eye Res.*, vol. 40, no. 2, pp. 176–190, Feb. 2015, doi: 10.3109/02713683.2014.898774.
- [150] L. Zoric, D. Miric, T. Novakovic, A. Pavlovic, G. Videnovic, and G.

- Trajkovic, "Age-related cataract and serum albumin concentration," *Curr. Eye Res.*, vol. 33, no. 7, pp. 587–590, 2008, doi: 10.1080/02713680802213622.
- [151] M. Mirsamadi and I. Nourmohammadi, "Correlation of human age-related cataract with some blood biochemistry constituents," *Ophthalmic Res.*, vol. 35, no. 6, pp. 329–334, 2003, doi: 10.1159/000074072.
- [152] D. Chang *et al.*, "Serum antioxidative enzymes levels and oxidative stress products in age-related cataract patients," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/587826.
- [153] S. Cekić, G. Zlatanović, T. Cvetković, and B. Petrović, "Oxidative stress in cataractogenesis," *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, vol. 10, no. 3, pp. 265–269, 2010, doi: 10.17305/bjbms.2010.2698.
- [154] A. K. Pradhan, A. K. Shukla, M. V. R. Reddy, and N. Garg, "Assessment of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Age Related Cataract in Arural population," vol. 19, no. 1, pp. 83–87, 2004.
- [155] D. J. Miric, B. M. Kisic, L. D. Zoric, B. M. Miric, M. Mirkovic, and R. Mitic, "Influence of cataract maturity on aqueous humor lipid peroxidation markers and antioxidant enzymes," *Eye*, vol. 28, no. 1, pp. 72–77, 2014, doi: 10.1038/eye.2013.207.
- [156] R. J. W. Truscott, "Age-related nuclear cataract - Oxidation is the key," *Exp. Eye Res.*, vol. 80, no. 5, pp. 709–725, 2005, doi: 10.1016/j.exer.2004.12.007.
- [157] C. Delcourt, A. M. Dupuy, I. Carriere, A. Lacroux, and J. P. Cristol, "Albumin and transthyretin as risk factors for cataract: The POLA study," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 123, no. 2, pp. 225–232, 2005, doi: 10.1001/archophth.123.2.225.
- [158] B. Virgolici, I. Stoian, C. Muscurel, M. Mărăcine, C. Moraru, and V. Dinu, "Plasma redox status and premature onset of senile cataract.," *Rom. J. Intern. Med.*, vol. 45, no. 1, pp. 59–65, Jan. 2007, Accessed: Feb. 08, 2021. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/17966444>.
- [159] Z. Hashim, A. Ilyas, A. Saleem, A. Salim, and S. Zarina, "Expression and activity of paraoxonase 1 in human cataractous lens tissue," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 46, no. 8, pp. 1089–1095, 2009, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.012.
- [160] S. S. M. Chung, "Contribution of Polyol Pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. 90003, pp. 233S – 236, Aug. 2003, doi: 10.1097/01.ASN.0000077408.15865.06.
- [161] H. M. Turk *et al.*, "Plasma lipid peroxidation products and antioxidant enzyme activities in patients with type 2 diabetes mellitus," *Acta Diabetol.*, vol. 39, no. 3, pp. 117–122, Sep. 2002, doi: 10.1007/s005920200029.
- [162] C. Costagliola, G. Iuliano, M. Menzione, A. Nesti, F. Simonelli, and E. Rinaldi, "Systemic Human Diseases as Oxidative Risk Factors in Cataractogenesis," *Ophthalmic Res.*, vol. 20, no. 5, pp. 308–316, 1988, doi: 10.1159/000266734.
- [163] B. Özmen, D. Özmen, E. Erkin, I. Güner, S. Habif, and O. Baymdir, "Lens superoxide dismutase and catalase activities in diabetic cataract," *Clin. Biochem.*, vol. 35, no. 1, pp. 69–72, 2002, doi: 10.1016/S0009-9120(01)00284-3.
- [164] D. Özmen, I. Mutaf, B. Özmen, J. Menten, and O. Bayindir, "Lens Lipid Peroxides and Glutathione Concentrations in Diabetic Cataract," *Ann. Clin.*

- Biochem. Int. J. Lab. Med.*, vol. 34, no. 2, pp. 190–192, Mar. 1997, doi: 10.1177/000456329703400211.
- [165] H. Aksoy, S. Keles, I. Koçer, and F. Akçay, “Diabetic cataract and the total antioxidant status in aqueous humor,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 39, no. 2, pp. 143–145, 2001, doi: 10.1515/CCLM.2001.024.
- [166] E. Beyazyildiz *et al.*, “Changes of total antioxidant capacity and total oxidant status of aqueous humor in diabetes patients and correlations with diabetic retinopathy,” *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 6, no. 4, pp. 531–536, 2013, doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.04.23.
- [167] K. Kirboga *et al.*, “The Association between Diabetic Retinopathy and Levels of Ischemia-Modified Albumin, Total Thiol, Total Antioxidant Capacity, and Total Oxidative Stress in Serum and Aqueous Humor,” *J. Ophthalmol.*, vol. 2014, pp. 1–6, 2014, doi: 10.1155/2014/820853.
- [168] C. Caner *et al.*, “Comparison of total oxidative stress, total antioxidant capacity, and paraoxonase, arylesterase, and lipid peroxidase levels in aqueous humor and serum of diabetic and non-diabetic patients with cataract,” *Turk Oftalmoloji Derg.*, vol. 42, no. 1, pp. 47–52, 2012, doi: 10.4274/tjo.42.74318.
- [169] N. Uğurlu, “Investigation of oxidative and antioxidative status in patients with diabetic cataracts,” *Turkish J. Med. Sci.*, vol. 43, pp. 678–683, 2013, doi: 10.3906/sag-1206-22.
- [170] A. A. Fulgêncio Cunha, A. A. Bosco, C. A. Veloso, C. M. O. Volpe, M. M. Chaves, and J. A. Nogueira-Machado, “Suppressive effect of aqueous humor from person with Type 2 diabetes with or without retinopathy on reactive oxygen species generation,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 100, no. 1, pp. 69–73, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.018.
- [171] Z. Yildirim, F. Yildirim, N. I. Ucgun, and N. Kilic, “The evaluation of the oxidative stress parameters in nondiabetic and diabetic senile cataract patients,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 128, no. 2, pp. 135–143, 2009, doi: 10.1007/s12011-008-8258-9.
- [172] J. Shahinfar, Z. Keshavarzi, M. Ahmadi, S. Barzegar, G. Asieh, and A. Abbaspour, “Serum oxidative stress markers in patients with senile cataract and healthy controls,” *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan*, vol. 28, no. 6, pp. 448–451, 2018, doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.448.
- [173] P. K. Nirmalan *et al.*, “Risk factors for age related cataract in a rural population of southern India: The Aravind Comprehensive Eye Study,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 88, no. 8, pp. 989–994, Aug. 2004, doi: 10.1136/bjo.2003.038380.
- [174] K. Araştırma, İ. Halifeoğlu, F. Karataş, R. Çolak, H. Canatan, and S. Telo, “Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum,” *Fırat Tıp Derg.*, vol. 10, no. 3, pp. 117–122, 2005.
- [175] T. Annadurai, A. Vasanthakumar, P. Geraldine, and P. A. Thomas, “Variations in erythrocyte antioxidant levels and lipid peroxidation status and in serum lipid profile parameters in relation to blood haemoglobin A1c values in individuals with type 2 diabetes mellitus,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 105, no. 1, pp. 58–69, 2014, doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.018.
- [176] A. Gumieniczek, B. Owczarek, and B. Pawlikowska, “Oxidative/nitrosative stress and protein damages in aqueous humor of hyperglycemic rabbits: Effects of two oral antidiabetics, pioglitazone and repaglinide,” *Exp. Diabetes*

- Res.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/653678.
- [177] X. Yu, D. Lyu, X. Dong, J. He, and K. Yao, “Hypertension and risk of cataract: A meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 9, no. 12, Dec. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0114012.
- [178] I. Mylona, M. Dermenoudi, N. Ziakas, and I. Tsinopoulos, “Hypertension is the prominent risk factor in cataract patients,” *Med.*, vol. 55, no. 8, 2019, doi: 10.3390/medicina55080430.
- [179] R. M. Touyz and E. L. Schiffrin, “Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways,” *J. Hypertens.*, vol. 19, no. 7, pp. 1245–1254, Jul. 2001, doi: 10.1097/00004872-200107000-00009.
- [180] S. A. Khan, R. Choudhary, A. Singh, and S. H. Bodakhe, “Hypertension potentiates cataractogenesis in rat eye through modulation of oxidative stress and electrolyte homeostasis,” *J. Curr. Ophthalmol.*, vol. 28, no. 3, pp. 123–130, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.joco.2016.05.001.
- [181] M. Yılmaz, “Diyabetik Hastalarda Ön Kamara Sıvısında Total Antioksidan Kapasite Ve Total Oksidatif Stres Düzeyleri,” Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015.

OLGU RAPOR FORMU

Dosya numarası:

Hasta kodu:

Adı Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Diyabetes mellitus:

Ek sistemik hastalık	Oküler hastalık	Matürite
Hipertansiyon	SMD	İmmatür
Koroner arter hastalığı	RVT	Matür
KBY	Glokom	Renk
	Üveit	Beyaz
	Diğer	Kahverengi

Katarakt tipi	Grade	Ek özellik
Nükleer	1	Pex
Kortikal	2	
Arka subkapsüler	3	
Mikst	4	

Serum biyokimya	
Glukoz	
Üre	mg/dL
Kreatinin	mg/dL
Albümin	g/dL
AST	U/L
ALT	U/L
Trigliserit	mg/dL
Kolesterol	mg/dL
LDL	mg/dL
HDL	mg/dL
HbA1c	%

Hümör aköz	
Total Oxidant Status (TOS)	mmol/L
Total Antioxidant Status (TAS)	µmol/L
Oxidative Stress Index (OSI)	
Arylesterase (ARES)	µmol/L





