



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DİYABETİK RATLARIN LENSLERİNDE AQUAPORİN
MOLEKÜLLERİNİN EXPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ASİYE YANCI

Danışman: Prof. Dr. FİKRET GEVREK

TOKAT- 2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Fikret GEVREK danışmanlığında hazırlamış olduğum “Diyabetik Ratların Lenslerinde Aquaporin Moleküllerinin Ekspresyonunun Araştırılması” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

.../.../...

Asiye YANCI



JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

ASIYE YANCI tarafından hazırlanan “Diyabetik Ratların Lenslerinde Aquaporin Moleküllerinin Expresyonunun Araştırılması” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 29.04.2025 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı).....

İmzası

Üye (Başkan) :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

ONAY

...../...../.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktaran, tez çalışmama yön veren, manevi desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Fikret GEVREK'e

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım, çalışmalarında yardım ve desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Seda OCAKLI'ya , Dr. Öğr. Üyesi Nilgün ÖKSEL'e ve Dr. Öğr. Üyesi Semir GÜL'e,

Bu süreçte manevi desteğiyle yardımlarını esirgemeyen birlikte motive olduğum çalışma arkadaşım yüksek lisans öğrencisi Bağdat Zeynep SEVER'e,

Tüm hayatım boyunca bana yol gösteren ve her zaman yanımda olduklarını bildiğim canım aileme,

Çalışmalarımın yürütülebilmesi için 2023/101 no'lu proje ile maddi destek sağlayan Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna,
Sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET
DİYABETİK RATLARIN LENSLERİNDE AQUAPORİN MOLEKÜLLERİNİN
EXPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Yancı, Asiye
Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fikret GEVREK
Haziran 2025 , xii + 85 sayfa

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunun, insülin fonksiyonunun veya her ikisinin bozulması sonucuyla oluşan ve karbonhidrat metabolizmasında anormalliklere sebep olan klinik bir sendromdur. Bu hastalık, farklı organların, özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarının uzun vadeli hasarı ile ilişkili kronik hiperglisemi ile karakterizedir. DM hastalığının ilerlemesi sırasında görsel kaliteyi korumaktan sorumlu olan gözyaşı tabakası, kornea, lens, vitreus ve retina gibi oküler yapılar çok sayıda morfolojik, yapısal ve fizyolojik değişikliğe uğramaktadır. Lens biyokimyasında ve fizyolojisinde meydana gelen değişikliklere neden olan moleküler değişiklikler tamamen anlaşılamamıştır. Akuaporin (AQP) moleküllerinin göz organında ifade edildiğini ve anormal fonksiyonlarının katarakt, keratokonus, glokom, psödo fakik/afakik büllöz keratopati (PBK/ABK) ve Fuchs distrofisi korneaları gibi birçok göz hastalığıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. AQP moleküllerinin (AQP-1, AQP-5, AQP-7) lenste hücre içi ve hücreler arası koordinasyonu, DM'un lens organında oluşturduğu değişikliklere adaptasyon sürecinde önemli bir role sahip olabilmektedir. Çalışmamızda 14 adet winstar albino cinsi sıçanlar her grupta 7 adet olacak şekilde kontrol ve diyabet olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı. Diyabet grubundaki ratlara Tip II diyabet oluşturmak için streptozosin (STZ) 100 mg/kg/ip dozda enjekte edildi. STZ uygulamasından bir hafta sonra, plazma glukoz seviyesi ≥ 250 mg/olan ratlar Tip-2 DM olarak değerlendirildi. Alınan lens dokularına histokimyasal, immunohistokimyasal ve immunofloresan teknikler uygulandı ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Lens epitel hücrelerinde AQP-1 molekülünün ekspresyonunun kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı bulundu ($p < 0,001$). AQP-5 ve AQP-7 moleküllerinin lens epiteli ve lens lifi hücrelerinde ekspresyonlarının kontrol grubuna kıyasla diyabet grubunda belirgin olarak azalmış olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). Sonuçlarımız diyabetin lens dokusundaki AQP moleküllerinin ekspresyon karakterini olumsuz etkileyip lens organının fonksiyonunun bozulabileceğine işaret etmektedir. Kesin kanılar için bu konu ile ilgili ileri üst düzey tekrarlı çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Aquaporin, Diyabet, İmmunexpresyon, Lens

ABSTRACT
INVESTIGATION OF AQUAPORIN MOLECULE EXPRESSION IN THE LENSES OF
DIABETIC RATS

Yancı, Asiye
Department of Histology and Embryology
Advisor: Prof. Dr. Fikret GEVREK
June 2025, xii + 85 page

Diabetes mellitus (DM) is a clinical syndrome characterized by abnormalities in carbohydrate metabolism resulting from impaired insulin secretion, insulin action, or both. It is associated with chronic hyperglycemia, which can lead to long-term damage to various organs, particularly the eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels. During the progression of DM, ocular structures responsible for maintaining visual quality such as the tear film, cornea, lens, vitreous body, and retina undergo numerous morphological, structural, and physiological changes. However, the molecular mechanisms underlying these alterations, particularly those affecting lens biochemistry and physiology, are not yet fully understood.

Aquaporins (AQPs), a family of water channel proteins, are expressed in various ocular tissues and have been implicated in several eye disorders, including cataracts, keratoconus, glaucoma, pseudophakic/aphakic bullous keratopathy (PBK/ABK), and Fuchs' endothelial dystrophy. AQPs, specifically AQP-1, AQP-5, and AQP-7, play essential roles in intracellular and intercellular water transport coordination within the lens. Their dysregulation may contribute to the pathophysiological changes observed in the lens due to DM.

In this study, 14 male Wistar albino rats were randomly divided into two groups: control (n=7) and diabetic (n=7). Type 2 diabetes mellitus was induced in the diabetic group via a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 100 mg/kg. Rats with plasma glucose levels ≥ 250 mg/dL one week after STZ injection were classified as diabetic. Lens tissues were collected and analyzed using histochemical, immunohistochemical, and immunofluorescence techniques. The results were statistically compared between groups.

The expression of AQP-1 in lens epithelial cells was significantly reduced in the diabetic group compared to the control group ($p < 0.001$). Similarly, the expression levels of AQP-5 and AQP-7 in both lens epithelial and fiber cells were markedly decreased in diabetic rats ($p < 0.001$). These findings suggest that diabetes adversely affects the expression profile of AQP molecules in the lens, potentially impairing lens function. Further advanced and repeated studies are recommended to establish definitive conclusions.

Keywords: Aquaporin, Diabetes, Immunoexpression, Lens

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	4
2.2. DM’NİN EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.3. DM’NİN SINIFLANDIRILMASI	4
2.3.1. Tip 1 diyabet (T1D).....	5
2.3.1.1. İmmün Aracılı Diyabet (Fulminant T1D).....	5
2.3.1.2. İdiyopatik Diyabet	6
2.3.2. Tip 2 Diyabet (T2D).....	6
2.3.3. Gestasyonel Diyabet (GDM).....	7
2.3.4. Diğer Diyabet Türleri	8
2.3.4.1. β -hücre Fonksiyonundaki Monogenik Defektlerden Kaynaklanan Diyabet.....	8
2.3.4.2. Gençlerde Olgunluk Başlangıçlı Diyabet (MODY):	8
2.3.4.3. Neonatal Diabetes Mellitus (NDM)	9
2.3.4.4. İnsülin Etkisindeki Genetik Kusurlardan Kaynaklanan Diyabet	9
2.3.4.5. Endokrinopatiler	10
2.3.4.6. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	10
2.3.4.7. Enfeksiyonlar.....	11
2.3.4.8. İlaç Veya Kimyasal Kaynaklı Diyabet.....	11
2.3.4.9. Bağışıklık Aracılı Diyabetin Nadiren Rastlanan Çeşitleri	11
2.3.4.10. Diyabetle Bağlantılı Diğer Genetik Sendromlar	12
2.4. DM TANI KRİTERLERİ.....	12
2.5. DM RİSK FAKTÖRLERİ.....	13
2.6. DM İLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR.....	13
2.6.1. Kardiyovasküler hastalık.....	14
2.6.2. Diyabetik Retinopati	14
2.6.3. Diyabetik Nefropati.....	15
2.6.4. Diyabetik Nöropati.....	16
2.6.5. Alt Ekstremitte Ampütasyonları	17
2.6.6. DM'nin Diğer Komplikasyonları.....	17
2.7. DM’YE BAĞLI GÖZ KOMPLİKASYONLARI.....	18
2.7.1. DM'nin Gözün Kırılma Gücüne Etkisi.....	18
2.7.2. Gözyaşı Filmi Tabakası	19
2.7.3. Kornea	19
2.7.4. Vitreus Cisim.....	20
2.7.5. Optik Kalite	21
2.7.6. Lens	21
2.8. GÖZ ORGANININ YAPISI.....	23

2.8.1. Linsen Yapısı ve Hücreleri	28
2.8.2. Lens Mikrosirkülasyon Sistemi.....	30
2.9. AQUAPORİN MOLEKÜLLERİ	32
2.9.1. Aquaporin Moleküllerinin Yapısı	34
2.9.2. Aquaporin Moleküllerinin Fizyolojik Fonksiyonları	35
2.9.3. Memelilerde Farklı Dokularda AQP Moleküllerinin Ekspresyonu.....	39
2.9.4. Gözde AQP Moleküllerinin Ekspresyonu.....	40
2.9.5. Lenste AQP Molekülleri.....	43
3. YÖNTEM.....	48
3.1. RATLARDA DİYABET MODELİ OLUŞTURMA	48
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Malzemeler	49
3.2. HİSTOLOJİK İŞLEMLER	51
3.2.1. Hematoksilen & Eozin Boyama	51
3.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama.....	52
3.2.3. İmmünofloresan Boyama	54
3.2.4. İmmünohistokimya ve İmmünofloresan Analizler	55
3.2.5. İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
4.1. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA SONUÇLARI.....	60
4.2. İMMUNOFLORESAN BOYAMA SONUÇLARI	62
5. TARTIŞMA	69
6. KAYNAKÇA	73
7. ÖZGEÇMİŞ	80

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Oküler Bileşenlerde Aquaporinlerin Expresyonu	42
Tablo 4. 1. Ağırlık Ve Akş Değerleri	56
Tablo 4. 2. Grup 1 (Kontrol) Akş Ağırlık Ölçümü	57
Tablo 4. 3. Grup 2 (Diyabet)Ağırlık ve Akş Değerleri.....	58
Tablo 4. 4. AQP-1 molekülünün lens epiteli hücrelerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri.....	62
Tablo 4. 5. AQP-5 molekülünün lens lifleri, lens epiteli ve lensin totalindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri	64
Tablo 4. 6. AQP-7 molekülünün lens lifleri, lens epiteli ve lensin totalindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. DM Sınıflandırması.....	5
Şekil 2. 2. Diyabet Mellitus da Tanı Kriterleri	12
Şekil 2. 3. Diyabetik Retinopatide Perisit Ayrılması Ve Sıkı Bağlantı Bozulmasının Mekanizmalarının Şematik Gösterimi	15
Şekil 2. 4. Göz Organının Anatomik Yapısı	26
Şekil 2. 5. Göz organının hematoksilin eozin ile boyanmış histolojik görüntüsünün şematize görüntüsü	26
Şekil 2. 6. Göz organında lensin yapısı	27
Şekil 2. 7. Lens organının H&E boyama ile gösterilen şematik yapısı.....	27
Şekil 2. 8. Lens Mikrosirkülasyon Sisteminin Şematize Gösterimi.....	29
Şekil 2. 9. Lenste Na ⁺ iyonunun mikrosirkülasyon sistemi boyunca izlediği yolun şematik gösterimi.....	30
Şekil 2. 10. Suyun Lens İçerisindeki Dolaşımında AQP-0, AQP-1 ve AQP-5'in Rolü	31
Şekil 2. 11. AQP molekül yapısının şematize gösterimi	34
Şekil 2. 12. AQP molekül yapısının üç boyutlu şematize gösterimi	35
Şekil 2. 13. Aquaporinlerin Fizyolojik Fonksiyonları.....	38
Şekil 2. 14. Memeli AQP Moleküllerinin Dokularda Dağılımı	40
Şekil 2. 15. Gözde sıvı taşınımı ve AQP moleküllerinin ekspresyonu	41
Şekil 2. 16. Lenste AQP moleküllerinin dağılımı	46
Şekil 3. 1. STZ Uygulaması	49
Şekil 4. 1. Kontrol grubu sıçan vücut ağırlıkları tartımı ve AKŞ ölçümleri örnek resim.....	57
Şekil 4. 2. Diyabet grubu sıçan vücut ağırlıkları tartımı ve AKŞ ölçümleri örnek resim.	58
Şekil 4. 3. Çalışma grubu sıçanların lenslerinden temsili mikroskobik resimler görüntüleri.	59
Şekil 4. 4. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-1 molekülü immunohistokimyasal ekspresyonu temsili mikroskobik görüntüleri.....	60
Şekil 4.5. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-5 molekülünün immunohistokimyasal ekspresyonu temsili mikroskobik görüntüleri..	61
Şekil 4.6. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-7 molekülü immunohistokimyasal ekspresyonu temsili mikroskobik görüntüleri.	61
Şekil 4.7. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-1 molekülü immunofloresan boyanması temsili mikroskobik görüntüleri.....	62

Şekil 4. 8. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-5 molekülü immunofloresan boyanması temsili mikroskopik görüntüleri.	62
Şekil 4. 9. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-7 molekülü immunofloresan boyanması temsili mikroskopik görüntüleri.....	63
Şekil 4. 10. AQP-1 molekülünün lens epiteli hücrelerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü.	65
Şekil 4. 11. AQP-5 molekülünün lens epiteli hücrelerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü.	65
Şekil 4. 12. AQP-5 molekülünün lens liflerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü.	66
Şekil 4. 13. AQP-5 molekülünün lens totalinde immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü.	66
Şekil 4. 14. AQP-7 molekülünün lens epiteli hücrelerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü.	67
Şekil 4. 15. AQP-7 molekülünün lens liflerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü	67
Şekil 4. 16. AQP-7 molekülünün lens totalinde immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü.	68

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

Simgeler

AGE	: Glikasyon Son Ürünleri
AH	: Asteroid Hyalosis
AIRA	: Anti-İnsülin Reseptör Antikorları
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AQP	: Aquaporin
ARC	: Yaşa Bağlı Katarakt
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CIN	: Kontrast Kaynaklı Nefropati
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
CSF	: Kan-Serebrospinal Sıvı
DETAB	: Deney Hayvanları laboratuvarı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
Dİf	: Farklılaşan Çekirdekli Lens Lifleri
DM	: Diabetes Mellitus
DR	: Diyabetik Retinopati
FPG	: Açlık Plazma Glikozu
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HLEC	: İnsan Lens Epitel Hücreleri
IAS	: İnsülin Otoimmün Sendromu
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IOP	: Göz İçi Basıncı
IR	: İnsülin direnci
LC	: Lens Kapsül ,
LE	: Lens Epitel
LEA	: Alt Ekstremitte Amputasyonları
MCS	: Mikrodolaşım Sistemi
MIP	: Ana İntrinsik Protein
MLF	: Olgunlaşmış Çekirdeksiz Lens Lifleri
MODY	: Genç Yaşta Başlayan Diyabet
NDI	: Nefrojenik diabetes insipidus

NDM	: Neonatal Diabetes Mellitus
NGF	: B-Sinir Büyüme Faktörü
NT-3	: Nörotrofik Faktör-3
NTR	: Nörotrofik Reseptör
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PNDM	: Kalıcı Neonatal Diyabet Mellitus
RMS	: Rabson-Mendenhall Sendromu
SPS	: Stiff-Person Sendromu
STZ	: Streptozosin
T1D	: Tip 1 diyabet
T2D	: Tip 2 diyabet
TBUT	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
VSMC	: Damar Düz Kas Hücreleri

Kısaltmalar

Mg/dl	: Miligram/Desilitre
Dk	: Dakika
°C	: Santigrat
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); insülin direnci, yetersiz insülin sekresyonu veya aşırı glukagon sekresyonundan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir grup fizyolojik işlev bozukluğudur(Blair, 2016). Hiperglisemi veya yüksek kan şekeri, kontrolsüz diyabetin yaygın bir etkisidir ve zamanla(K ve ark., 2014) makrovasküler (kardiyovasküler hastalık) ve mikrovasküler (diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati) diyabet komplikasyonlarına, diyabetli bireylerde artan mortaliteye, körlüğe, böbrek yetmezliğine ve genel olarak yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (Cole ve Florez, 2020).

DM birçok tipe ayrılmaktadır ancak en yaygın iki türü, tip 1 diyabet (T1D) ve tip 2 diyabet (T2D). T1D, pankreas beta hücrelerinin yok olmasına neden olan otoimmün bir hastalıktır ve genellikle çocuklar ile genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Çok daha yaygın olan T2D ise, bozulmuş pankreas beta hücreleri ile insülin direncinin birlikte etkili olması sonucu gelişen ve zamanla kötüleşen glikoz düzenleme bozukluğudur(Al-Awar ve ark., 2016; Blair, 2016).

Diyabetle ilişkili her iki tür endokrin bozukluk, vücut sistemleriyle ilişkili farklı hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir(Al-Awar ve ark., 2016). Diyabet hastalarının bir kısmı, özellikle T2D hastaları hastalığın ilk yıllarında asemptomatiktir. Belirgin hiperglisemisi olan bireylerde, özellikle insülin eksikliği yaşayan çocuklarda; sık idrara çıkma (poliüri), aşırı susama (polidipsi), aşırı yeme isteği (polifaji), kilo kaybı ve bulanık görme gibi belirtiler görülebilir. Kontrol altına alınmayan diyabet, ketoasidoza veya ketotik olmayan hiperozmolar sendroma bağlı olarak uyuşukluk, koma ve tedavi edilmediği takdirde ölüme yol açabilecek ciddi sorunlara neden olabilmektedir(AT ve HM, 2015).

DM, göz dokularında da yapısal, morfolojik ve fizyolojik değişikliklere neden olan metabolik bir hastalıktır. Katarakt, glokom, keratopati, kırılma değişiklikleri, okülomotor sinir felci, göz kapaklarının kronik iltihabı ve diyabetik retinopati (DR) dahil olmak üzere çeşitli oküler komplikasyonlarla ilişkilidir(Calvo-Maroto ve ark., 2016a).

Odaklanma ve ışığa uyumu sağlayan gözün lens organı tamamen kalın, kollajen bir kapsülle çevrili, özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşan avasküler, oblate, sferoit yapıdadır(Beebe ve ark., 2011; Schey ve ark., 2017a). Göz merceği olarak da görev yapan lensin korneaya bakan tarafında kapsülün altındaki tek katlı epitel hücre tabakası, merceğin ön yüzeyini çevrelemekte olup, lensin ekvatorial bölgesinde kortikal ve nükleer lens lifi hücrelerine dönüşmektedir(Beebe ve ark., 2011). Lensin büyük bir bölümü, farklılaşmanın çeşitli evrelerindeki fiber hücrelerden meydana gelir ve en eski ile en fazla farklılaşmış fiber hücreler lensin merkezi ya da çekirdek kısmında yer alır(Schey ve ark., 2017a).

Lens damarsız bir yapıya sahip olduğu için oksijen, besin ve iyonların taşınması; aköz hümörden epitel tabakası boyunca difüzyon ve aktif taşıma yoluyla sağlanmaktadır(Tran ve ark., 2017a). Lensin su ve iyonik ortamı, ekvatorial kısmın ön tarafında epitelde kümelenmiş Na^+/K^+ ATPaz ve Ca^{2+} ATPaz gibi iyon pompaları tarafından sağlanmaktadır. İyonik denge, diğer türlere kıyasla insan merceğinde zarların küçük bir kısmını işgal eden boşluklu bağlantılar ile kolaylaştırılır (Michael ve Bron, 2011). Lens, hücresel bütünlüğünü sürdürebilmek için özgün bir iç mikrosirkülasyon sistemine sahiptir. Bu sistem, damar yapısı bulunmaksızın besinlerin taşınmasını sağlar, metabolik atıkların atılımını gerçekleştirir ve derinlerde yer alan lens hücrelerinin iyon dengesini düzenler. Bu mikrodolaşımın lens içinde dolaşan bir su akışını içerdiği göz önüne alındığında, farklı lens bölgelerindeki su kanalları ailesi üyelerinden olan AQP(Aquaporin) molekülleri ailesinin farklı ifadelerinin bu mikrodolaşımın oluşturulmasında önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Schey ve ark., 2017a).

AQP molekülleri hücre içi ve hücreler arası su geçişini düzenleyen membran protein ailesine ait yapılardır. Günümüze kadar insanlarda farklı doku ve organlardaki çeşitli hücre tiplerinde yaygın olarak bulunan on üç farklı AQP tanımlanmıştır(Li ve Wang, 2017a). Memeli AQP'lerin 2 ana ailesinden biri olan klasik AQP'lerin (AQP-0, AQP-1, AQP-2, AQP-4 ve AQP-5) rolü, temel olarak suyun taşınmasıdır. Aquagliseroporin ailesi ise AQP-3, AQP-6, AQP-7, AQP-8, AQP-9 ve AQP-10'dan oluşmaktadır. Bu kanal molekülleri suyun transferinin yanı sıra aynı zamanda gliserol, üre, amonyak ve hidrojen peroksit gibi küçük yüksüz moleküllerin taşınmasını da gerçekleştirir(Galli ve ark., 2021a).

Her biri, merkezi bir su taşıyan gözeneğe sahip, zarı kateden altı alfa sarmaldan oluşan dört AQP monomer, zardaki işlevsel birimleri oluşturan tetramerler oluşturmak üzere bir araya gelir. Bu yapısıyla AQP'ler, plazma zarları boyunca ozmotik su taşınımını ve böylece transselüler sıvı hareketini kolaylaştırmaktadır(Li ve Wang, 2017a). AQP molekül ailesinin yapısal biyolojisi belirlenmiştir ve sayısız hastalıkta rol oynamakla birlikte AQP'ler için birçok işlev bilinmektedir. AQP protein ailesinin ekspresyonu; tümör metastazı, sıvı dengesizlikleri ve travmatik hasarlar gibi pek çok hastalık durumu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, AQP'lerin hedefe yönelik olarak düzenlenmesi, çeşitli hastalıklar için yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayabilir (Abir-Awan ve ark., 2019a).

AQP-1 ilk kez kırmızı kan hücrelerinde tanımlanmış olup; kanser, idrar konsantrasyon yetmezliği ve değişen ağrı algısı gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Agresif melanomların daha yüksek AQP-1 ifadesine sahip olduğu gösterilmiştir(Abir-Awan ve ark., 2019a). AQP-1, insan ve rodent merceğinin epitel hücrelerinde de ifade edilen, bir su kanalı proteindir. AQP-1 nakavt fare lenslerinin epitelinde AQP-1'in eksprese edilememesinden

dolayı su geçişinde yaklaşık üç kat azalmanın olduğu görülmüştür.(Schey ve ark., 2017a). AQP-2, özellikle böbreklerdeki toplayıcı kanal hücrelerinde bulunur. Nefrojenik diabetes insipidus (NDI), genellikle bu hücrelerdeki vazopressin reseptörüyle ilgili bir bozukluktan kaynaklanır ve bu durum AQP-2 gen ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. AQP-3 ise, suyun yanı sıra gliserol geçişine de olanak sağlayan bir aquagliseroporin olarak görev yapar. Bu protein, böbrek toplayıcı kanalları, idrar yolları, sindirim ve solunum yolları epitelinde bulunur. AQP-3'ün aşırı üretimi, melanom gibi deri kanserleriyle ilişkilendirilmiştir. AQP-4 ise bilinen AQP'ler arasında en yüksek su geçirgenliğine sahip olanıdır ve merkezi sinir sisteminde (MSS) başlıca aquaporin olarak görev yapar. Bu rolü, MSS'in hassas su dengesini koruma ihtiyacıyla örtüşmektedir (Abir-Awan ve ark., 2019a).

AQP-0, AQP-1 ve AQP-5, tüm memeli lenslerinde eksprese edilen aquaporinlerdir. Aquagliseroporin AQP-7 insan merceğinde saptanmıştır, çeşitli hücre tiplerinde ve oküler lenste enerji metabolizmasını düzenlemektedir. AQP-5, hem lensin epitel hücrelerinde hem de lif hücrelerinde ifade edilmektedir. AQP-5'in yakın zamanda, kataraktlı hastalarda lens epitel hücrelerinin zarlarına diferansiyel olarak translokasyon yaptığı bulunmuştur ve bunun kataraktın şiddetini azaltmak için telafi edici bir mekanizma olarak rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Schey ve ark., 2017a). MIP(ana içsel protein) olarak da bilinen AQP-0, ilk olarak lens fiber hücrelerinde tanımlanmıştır (Abir-Awan ve ark., 2019a). Yapılan son çalışmalarda retina, karaciğer ve testislerde de eksprese edildiği bulunmuştur Schey vd., 2017). Rolü sadece su kanalı olarak değil, aynı zamanda merceğin şeffaflığını ve yapısını korumaktır (Abir-Awan ve ark., 2019a). AQP-0 genindeki mutasyonların hem insanlarda hem de farelerde genetik katarakt başlangıcını getirdiği gösterilmiştir (Galli ve ark., 2021a).

AQP'lerin göz fonksiyonlarında mercek ve kornea saydamlığının korunmasından, aköz humorun üretilmesine, hücrel homeostazın sürdürülmesine ve retinada sinyal iletiminin düzenlenmesine kadar hayati roller oynadığı belirlenmiştir (Schey ve ark., 2013a). AQP'lerin bozulmuş fonksiyonu, konjenital katarakt veya nefrojenik diabetes insipidus gibi çeşitli insan hastalıklarıyla da ilişkilendirilmiştir (Verkman, 2012). Bu çalışmamızdaki amacımız diyabetli ratların lenslerinde aquaporin moleküllerinin ekspresyonunu analiz ederek hastalığın lenste bulunan aquaporin molekülleri ile olası ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

DM, insülin salınımı, insülinin etkisi ya da her ikisindeki bozukluklara bağlı olarak gelişen ve sürekli yüksek kan şekeri (kronik hiperglisemi) ile tanımlanan bir grup metabolik hastalıktır. İnsülinin anabolik bir hormon olarak taşıdığı önem nedeniyle, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında çeşitli bozukluklar meydana gelir.

Bu metabolik anormalliklerden, yeterli yanıtı sağlamak için düşük insülin seviyeleri veya hedef dokuların başlıca iskelet kasları, yağ dokusu ve daha az ölçüde karaciğer insülin reseptörleri, sinyal iletim sistemi ve/veya efektör enzimler ya da genler düzeyinde insülin direnci sorumludur. Semptomların şiddeti, diyabetin türüne ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Özellikle T2D'li bazı hastalar, hastalığın ilk yıllarında belirgin bir semptom göstermez. Diğer hastalarda ise şiddetli hiperglisemi görülebilir ve özellikle insülin eksikliği yaşayan çocuklarda, poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve bulanık görme gibi belirtiler görülebilir. Kontrolsüz diyabet, ketoasidoz veya nadir olarak nonketotik hiperozmolar sendrom nedeniyle baygınlıklar, koma ve tedavi edilmezse ölüme yol açabilir.(AT ve HM, 2015).

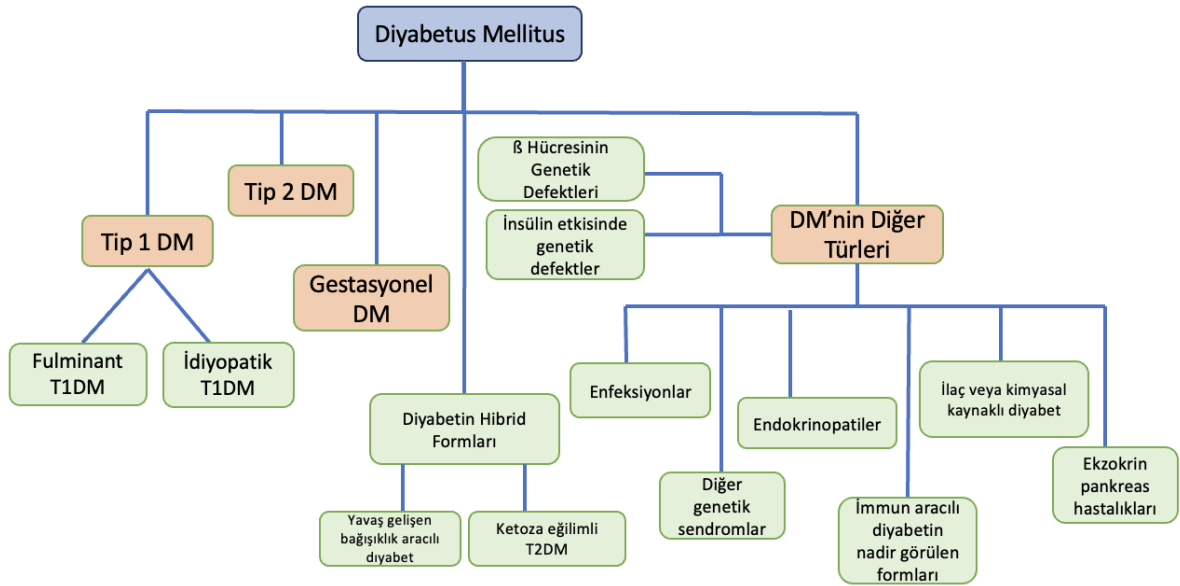
2.2. DM'NİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Artan yaygınlığa sahip dünyadaki en sistemik hastalıklardan biri olan DM, yaygınlığı ve yüksek ölüm oranı nedeniyle toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen bir metabolik sendromdur. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, dünya genelinde nüfus artışı, yaşlanma, obezite artışı ve fiziksel aktivite eksikliği gibi nedenlerle yaklaşık 415 milyon kişinin diyabet hastası olduğu, 2030 ve 2040 yılına kadar >555 ve 640 milyon insanı etkileyeceği tahmin ediliyor(Han ve ark., 2018a).

2.3. DM'NİN SINIFLANDIRILMASI

Hastaya bir diyabet türü belirlemek genellikle tanı anında mevcut koşullara bağlıdır ve bireyler mutlaka tek bir kategoriye net bir şekilde uymayabilir. (2. Classification and Diagnosis of Diabetes, 2016). Örneğin, gebelik diyabeti mellitusu (GDM) tanısı konmuş bir kişi, doğum sonrasında hiperglisemi yaşamaya devam edebilir ve T2D tanısı alabilir.(Association, 2014)Bazı hastalar, T1D ya da T2D olarak kesin bir şekilde sınıflandırılmaz. Her iki diyabet

türünde de klinik durum ve hastalığın ilerlemesi önemli ölçüde farklılık gösterebilir. T2D'nin yalnızca yetişkinlerde, T1D'in ise yalnızca çocuklarda görüldüğüne dair eski sınıflandırmalar artık geçerli değildir, çünkü her iki hastalık da her yaş grubunda görülebilir. Bazen T2D'li hastalar, diyabetik ketoasidoz (DKA) ile hastaneye başvurabilir. T1D'li çocuklar tipik olarak poliüri/polidipsi ve bazen DKA'nın belirgin semptomları ile ortaya çıkarlar. T1D'in başlangıcı yetişkinlerde değişken olabilir ve çocuklarda görülen klasik semptomlarla ortaya çıkmayabilir. Ancak çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde tanı koymada zorluklar ortaya çıkar ve gerçek tanı zamanla daha belirgin hale gelmektedir ("2. Classification and Diagnosis of Diabetes", 2016)



Şekil 2. 1. DM Sınıflandırması
(Antar ve ark., 2023)

2.3.1. Tip 1 diyabet (T1D)

2.3.1.1. İmmün Aracılı Diyabet (Fulminant T1D)

Bu diyabet türü, ilk olarak 2000 yılında tanımlanan T1D türüdür (Antar ve ark., 2023). Diyabetlilerin yalnızca %5-10'unu oluşturan ve insüline bağımlı diyabet, T1D veya çocukluk çağı diyabeti olarak bilinen bu diyabet türü, pankreasın β -hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımı sonucunda gelişir.

Bu diyabet türünde β -hücre yıkımının hızı oldukça değişkendir; bazı bireylerde (çoğunlukla bebekler ve çocuklar) hızla, diğerlerinde ise (çoğunlukla yetişkinler) daha yavaş

gerçekleşir. Bazı hastalar, özellikle çocuklar ve ergenler, hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz ile teşhis edilebilirler. Diğer hastalarda ise, enfeksiyon veya stres gibi durumlar sonucu, orta düzeyde açlık hiperglisemisi hızla şiddetli hiperglisemi ve/veya ketoasidoza dönüşebilir. Özellikle yetişkinlerde, β -hücre fonksiyonunu koruyarak ketoasidozu önlemek mümkün olabilir ve bu kişiler hayatta kalabilmek için insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz riski taşır. Hastalığın bu son aşamasında, düşük veya saptanamayan plazma C-peptid seviyeleriyle kendini gösteren çok az veya hiç insülin salgılanmaması durumu ortaya çıkmaktadır (Association, 2010).

β -hücrelerinin otoimmün yıkımı genetik yatkınlıklara sahiptir ve ayrıca hala yeterince tanımlanmamış çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Hastalar bu tip diyabetle başvurdıklarında nadiren obez olsalar da, obezitenin varlığı da tanı ile uyumsuz değildir. Bu hastalar ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, miyastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklara da yatkın olmaktadır (Association, 2010).

2.3.1.2. İdiyopatik Diyabet

T1D'nin nadir bir varyantı "idiyopatik diyabet" olarak bilinir (Antar ve ark., 2023). Bu hastaların bazıları kalıcı insülin eksikliği yaşar ve ketoasidoza yatkındır, ancak otoimmüniteye dair herhangi bir kanıt bulunmaz. T1D'li hastaların yalnızca küçük bir kısmı bu grupta yer alsa da, bu hastaların çoğunluğu Afrika veya Asya kökenlidir. Bu diyabet türüne sahip bireyler, epizodik ketoasidoz atakları yaşar ve ataklar arasında değişken derecelerde insülin eksikliği gösterirler.(Association, 2010)

2.3.2. Tip 2 Diyabet (T2D)

İnsüline bağımlı olmayan diyabet olarak bilinen T2D, diyabet hastalarının yaklaşık %90-95'ini kapsayan en yaygın diyabet türüdür. Bu diyabet türünde, genetik veya çevresel faktörlerden kaynaklanan göreceli insülin eksikliği ve insülin direnci görülmektedir.(Ng ve Gupta, 2020)

Bu diyabet türüne sahip hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi bir dereceye kadar insülin direncine sebep olmaktadır. Geleneksel kilo kriterlerine göre obez olmayan hastalarda, vücut yağı genellikle karın bölgesinde yoğunlaşarak artabilir. Bu diyabet türünde ketoasidoz

nadiren kendiliğinden meydana gelir ve görüldüğünde genellikle enfeksiyon gibi başka bir hastalığın yarattığı stresle ilişkilidir. T2D genellikle yıllarca teşhis edilmeden kalır çünkü hiperglisemi yavaş bir şekilde gelişir ve hastanın erken evrelerde diyabetin klasik semptomlarını fark etmesi için yeterince belirgin değildir. Ancak, bu hastalar daha yüksek bir makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski taşır. Bu tür diyabete sahip hastalarda insülin seviyeleri normal veya yüksek görünebilir ve bu hastalardaki β -hücre fonksiyonları normal olsaydı, yüksek kan glukoz seviyesinin daha yüksek insülin seviyelerine yol açması beklenirdi. Bu nedenle, bu hastalarda insülin salınımı bozulmuştur ve insülin direncini kontrol altına almak için yeterli değildir. İnsülin direnci, hastada kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile iyileşebilir, ancak nadiren tamamen normale döner. Bu diyabet türünü geliştirme riski; yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artmaktadır (Association, 2011).

2.3.3. Gestasyonel Diyabet (GDM)

Gestasyonel Diyabet (GDM), gebelikte ilk kez ortaya çıkan hiperglisemi olarak tanımlanır. Bu durum, artan insülin direnciyle birlikte çok sayıda hormonal değişikliklerle karakterize edilen diyabetojenik bir durumdur (Xie ve ark., 2018).

Gebelikte ilişkili hiperglisemi, anne, fetüs ve yenidoğan için olumsuz sonuçların riskini arttırmaktadır. Bu risk, hipergliseminin gebelik öncesinde veya esnasında teşhis edilen T2D formuna dönüşmesi durumunda da geçerlidir. Gebelik diyabeti olan annelerden doğan yenidoğanlarda yetişkinlikte diyabet geliştirme riski yüksektir. Prematüre doğum, gebelik yaşına göre büyük doğumlar, makrozomi (doğum ağırlığı > 4,5 kg), sezaryen ile doğum ve preeklampsi gibi gebelikte ilişkili komplikasyonların artan insidansı, esas olarak gebelik sırasında ortaya çıkan hiperglisemiden kaynaklanmaktadır. GDM, ailede bu hastalığın geçmişi, obezite, ileri anne yaşı, polikistik over sendromu, hareketsiz yaşam tarzı ve çevresel kirleticilere maruz kalma gibi çeşitli risk faktörlerinden etkilenebilir. GDM'nin teşhisi, bazı kriterlere dayanır ve bu kriterler, açlık kan şekeri seviyelerinin, 75 g oral glukoz yüklemesinden sonraki kan şekeri seviyelerinin ve diğer ilgili parametrelerin değerlendirilmesini içermektedir (Antar ve ark., 2023).

2.3.4. Diğer Diyabet Türleri

T1DM, T2DM ve GDM'nin yanı sıra, genel diyabet insidansı içinde daha küçük bir yüzdeye sahip olmakla birlikte, çeşitli diğer diyabet türlerinin, belirli patolojiler ve/veya çeşitli bozukluklar dahil olmak üzere bazı spesifik durumlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu diyabet türleri arasında öne çıkanlar, β -hücre fonksiyonundaki monogenik defektlerden kaynaklanan diyabet ile insülin etkisindeki genetik anormallikler, endokrinopatiler, ekzokrin pankreas patolojileri ve diğer bazı spesifik durumlardan kaynaklanan diyabeti içermektedir.(Banday ve ark., 2020a)

2.3.4.1. β -hücre Fonksiyonundaki Monogenik Defektlerden Kaynaklanan Diyabet

Tüm diyabet vakalarının yalnızca %0,6–2'sini oluşturmakta ve genç yaşta başlayan diyabet (MODY) ile neonatal diyabeti, ayrıca diğer nadir diyabet türleri de içermektedir (Banday ve ark., 2020a).

2.3.4.2. Gençlerde Olgunluk Başlangıçlı Diyabet (MODY):

Bu diyabet türü, β -hücre fonksiyonundaki monogenetik anormalliklerle ilişkili bulunmuştur. Genellikle 25 yaşından önce, genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve insülin etkisinde çok az veya hiç anormallik olmaksızın, azalmış insülin salgılanması ile karakterizedir. Bu durum otozomal dominant olarak kalıtılır; yani ebeveynlerden birinden alınan mutasyonlu genin yalnızca bir kopyası hastalığın ortaya çıkması için yeterlidir. MODY'ye, hepatik transkripsiyon faktörü (HNF)-1, glukokinaz, HNF-4, HNF-1 α , IPF-1 ve NeuroD1 gibi çeşitli genlerdeki mutasyonların neden olduğu belirlenmiştir (Antar vd., 2023). Bu diyabet grubunun en yaygın formları MODY2 ve MODY3 olarak adlandırılır ve birlikte bu tür diyabet vakalarının %80'inden fazlasını oluşturur (Banday ve ark., 2020a).

2.3.4.3. Neonatal Diabetes Mellitus (NDM)

Neonatal diabetes mellitus (NDM), doğumdan sonraki ilk 6 ay içinde tanı konan, erken yaşta ya da konjenital olarak ortaya çıkan diyabet çeşididir. Küresel insidans oranı, 500.000–300.000 doğumda bir (1:500.000–1:300.000) gibi nadir bir bozukluktur; ancak İtalya’da yapılan bir çalışmada, insidansın 90.000 doğumda bir (1:90.000) olduğu bildirilmiştir. NDM, genetik kökenli bir hastalık olup vakaların %80–85’inin monogenik defektlerden kaynaklandığı ve şiddetli kontrolsüz hiperglisemi ile birlikte hipoinsülinemiye yol açtığı, bu nedenle insülin tedavisi gerektirdiği bir durumdur. NDM, erken başlangıçlı T1DM’den belirgin şekilde farklıdır ve hem kökeni hem de doğuştan gelen pankreas bozukluğunun türü açısından ondan ayrılır; neonatal diyabet genellikle hayatın ilk 6 ayında gelişirken, T1DM genellikle 6 aydan sonra ortaya çıkar. Klinik özelliklere dayanarak, NDM genellikle geçici neonatal diyabet mellitus (TNDM) veya kalıcı neonatal diyabet mellitus (PNDM) olarak iki farklı formda görülür. TNDM, neonatal diyabet vakalarının yaklaşık %55–60’ını oluşturan daha yaygın bir formdur. Genellikle doğumdan sonraki 12–18 ay içinde düzelir, ancak vakaların çoğunda NDM, yaşamın sonraki yıllarında, geç çocukluktan erken ya da geç yetişkinliğe kadar nüks eder ve T2DM olarak kendini gösterir.

PNDM, NDM’nin daha nadir bir formudur ve TNDM’nin aksine, iyileşme göstermez ve sürekli olarak devam eder. Ayrıca, bu tür neonatal diyabet, bağışıklık sistemi bozuklukları, polendokrinopati, enteropati, X-bağılantılı (IPEX) sendromu ve Wolcott–Rallison sendromu gibi birkaç sendromla ilişkilendirilmiştir. Klinik olarak, belirli bir neonatal glukoz homeostazı bozukluğunun TNDM veya PNDM’ye dönüşüp dönüşmeyeceğini öngörmek mümkün değildir. Bu durum, doğru tanı koymayı ve bozukluğun altında yatan nedeni, genetik faktörleri değerlendirerek yönetimini sağlamayı önemli bir unsur haline getirmektedir (Banday ve ark., 2020a).

2.3.4.4. İnsülin Etkisindeki Genetik Kusurlardan Kaynaklanan Diyabet

İnsülin reseptörlerinde belirli gen mutasyonları, insülin etkisinde anormalliklere yol açabilir. Bu mutasyonlar, insülinle ilişkili olarak, yüksek insülin seviyeleri ve hafif yüksek kan şekeri gibi durumlardan şiddetli diyabete kadar çeşitli metabolik anormalliklere neden olabilmektedir. Bazı durumlarda, bu mutasyonlara sahip bireylerde, akantoz nigrikans (deri kararması), virilizasyon (erkek özelliklerinin gelişimi) ve kadınlarda genişlemiş kistik overler

gibi ek semptomlar görülebilir. Mutant insülinin varlığına rağmen, bu moleküllerin insülin reseptörüne bağlanmasındaki bozulma, hafif veya normal glikoz metabolizmasına yol açabilir (Antar ve ark., 2023).

Ayrıca, insülin reseptör genindeki mutasyonlar, her ikisi de bebeklikte ortaya çıkan Donohue sendromuna (cinsel organ yetmezliği sendromu) ve RMS'ye (Rabson-Mendenhall sendromu) de yol açabilir ve bu sendromlardaki diyabet, güçlü insülin direnci ve şiddetli hiperglisemi ile karakterizedir (Banday ve ark., 2020).

2.3.4.5. Endokrinopatiler

Çeşitli hormonların anormal işlevinden kaynaklanan veya bu işlevleri bozan birkaç endokrinopati diyabete yol açabilir. Bunlar, insülinin işlevini kısmen veya tamamen antagonize eden hormonların aşırı aktivitesini içeren endokrinopatilerdir. Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma, glukagonoma ve hipertiroidizm, sırasıyla kortizol, büyüme hormonu, norepinefrin (ve epinefrin), glukagon ve tiroid hormonlarının aşırı aktivitesinden kaynaklanır ve diyabete neden olabilir. Bu endokrin bozukluklarla ilişkili diyabet genellikle, insülin salgılanması ve/veya insülin etkisinde bir bozukluk mevcut olduğunda ortaya çıkmaktadır (Banday ve ark., 2020).

2.3.4.6. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

Diyabet, pankreasta yaygın hasara neden olabilen çeşitli durumlardan kaynaklanabilir. Bu durumlar arasında enfeksiyon, pankreatit, pankreas kanseri, travma ve pankreatektomi (pankreasın cerrahi olarak çıkarılması) bulunmaktadır. Genellikle, diyabetin gelişebilmesi için pankreasta önemli ölçüde hasar meydana gelmesi gerekmektedir; ancak pankreasın küçük, etkilenmiş bölgeleri bile adenokarsinomlar nedeniyle diyabetle ilişkilendirilebilir. Ayrıca, kistik fibrozis, hemokromatoz ve fibrokalkülöz pankreatopati gibi bazı hastalıklar da insülin salgısını bozabilir ve β -hücrelerine zarar verebilir (Antar ve ark., 2023).

2.3.4.7. Enfeksiyonlar

Bazı virüsler, β -hücre yıkımı ile ilişkilendirilmiştir. Doğumsal kızamıkçık hastalarında diyabet gelişebilir; ancak bu hastaların çoğunda T1D'e özgü HLA ve bağışıklık belirteçleri bulunur. Ayrıca, Cocksackievirus B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak virüsü de hastalığın bazı vakalarını tetiklemekle ilişkilendirilmiştir (Gavin ve ark., 2003).

2.3.4.8. İlaç Veya Kimyasal Kaynaklı Diyabet

Birçok ilaç, insülin salgısını bozabilir. Bu ilaçlar tek başına diyabete neden olmasa da, insülin direnci olan bireylerde diyabeti tetikleyebilir (Gavin ve ark., 2003). Örneğin, nikotinik asit ve glukokortikoidler gibi ilaçlar, insülin etkisini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca, Vacor ve intravenöz pentamidin gibi belirli toksinler, β -hücrelerine kalıcı zarar verebilir (Antar ve ark., 2023). Bu tür durumlarda sınıflandırma belirsizdir çünkü β -hücre fonksiyon bozukluğu ile insülin direncinin sırası veya göreceli önemi tam olarak bilinmemektedir (Gavin ve ark., 2003).

2.3.4.9. Bağışıklık Aracılı Diyabetin Nadiren Rastlanan Çeşitleri

Nadir görülen bağışıklık aracılı diyabet türleri oldukça enderdir ve başlıca Moersch-Woltman sendromu (stiff-person sendromu [SPS]), anti-insülin reseptör antikoru (AIRA) ve insülin otoimmün sendromu (IAS; Hirata hastalığı) ile ilişkili diyabeti kapsamaktadır. (Banday ve ark., 2020a)

Moersch-Woltman sendromu (SPS):

Bu durum, ekstenel kaslarda ağrılı spazmlar ve sertlik ile kendini gösteren, merkezi sinir sistemini etkileyen bir otoimmün hastalıktır. Bu sendroma sahip bireylerde tipik olarak yüksek glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikor seviyeleri görülür ve diyabet geliştirme riski yüksektir (Antar ve ark., 2023).

İnsülin reseptörü antikoru ile ilişkili diyabet:

İnsülin reseptörüne karşı gelişen antikoru, insülin bağlanmasını engelleyerek diyabete yol açabilir. Bazı durumlarda ise bu antikoru insülin agonisti gibi davranarak hiperglisemi yerine hipoglisemiye neden olabilir (Antar ve ark., 2023).

İnsülin otoimmün sendromu:

IAS veya Hirata hastalığı, eksojen insüline maruz kalma geçmişi olmaksızın, endojen insüline (IAA) karşı otoantikorların varlığıyla tanımlanan bir durumdur. Bu hastalık, pankreas

adacıklarında herhangi bir patolojik anormallik olmadan ortaya çıkar ve endojen hiperinsülinemiye bağlı hipoglisemi şeklinde kendini gösterir.(Banday ve ark., 2020a)

2.3.4.10. Diyabetle Bağlantılı Diğer Genetik Sendromlar

Birçok genetik sendrom, artmış diyabet insidansı ile ilişkilidir. Bunlar arasında Down sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromu gibi kromozomal anormallikler bulunmaktadır. Wolfram sendromu, insülin eksikliği diyabeti ve otopside β -hücrelerinin kaybıyla karakterize edilen otozomal resesif bir bozukluktur. Bu sendromla ilişkili diğer klinik bulgular arasında diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırılık yer alır (Banday ve ark., 2020a).

2.4. DM TANI KRİTERLERİ

DM tanısı genellikle hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinin ölçülmesi, plazma glikoz seviyelerinin değerlendirilmesi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya açlık plazma glikozu (FPG) ile konulmaktadır. DM, açlık plazma glikoz düzeyi 126 mg/dL'nin (7.0 mmol/L) üzerinde, 2 saatlik OGTT plazma glikoz düzeyi 200 mg/dL'nin (11.1 mmol/L) üzerinde, HbA1c düzeyi %6.5'in (48 mmol/mol) üzerinde veya rastgele plazma glikoz düzeyi 200 mg/dL'nin (11.1 mmol/L) üzerinde olduğunda teşhis edilir (Calvo-Maroto ve ark.,)

Şeker hastalığı	Açlık plazma glikozu (FPG) ≥ 126 mg/dl Oral glikoz testi toleransından (OGTT) 2 saat sonra plazma glikoz seviyesi ≥ 200 mg/dl Hiperglisemi belirtileri ve glikoz seviyesi ≥ 200 mg/dl
Bozulmuş glikoz toleransı	2 saat sonra OGTT değerleri ≥ 140 ve < 200 mg/dl
Bozulmuş açlık glikozu	FPG ≥ 110 ve < 126 mg/dl

Şekil 2. 2. DM Tanı Kriterleri (A. Calvo-Maroto ve ark.,2014)

2.5. DM RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetin patogenezi karmaşık olmakla birlikte, hastalık riskini artıran bir dizi faktör tanımlanmıştır. T1D için risk faktörleri arasında aile öyküsü, ırk (beyazların diğer ırksal veya etnik gruplara göre daha yüksek risk taşıması) ve çocukluk döneminde geçirilen belirli viral enfeksiyonlar bulunmaktadır. T2D'in risk faktörleri ise daha çeşitlidir. T2D için değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yaş, ırk veya etnik köken, aile geçmişi (genetik yatkınlık), gebelik diyabeti geçmişi ve düşük doğum ağırlığı yer alır. Değiştirilebilir veya yaşam tarzı risk faktörleri arasında yüksek vücut kitle indeksi (BMI), fiziksel hareketsizlik, kötü beslenme alışkanlıkları, hipertansiyon, sigara içme ve alkol kullanımı gibi faktörler bulunmaktadır. Artmış BMI, diyabet gelişiminin en güçlü risk faktörlerinden biri olarak sürekli olarak belirlenmiştir. Ayrıca, vücut yağının dağılımı ve özellikle yüksek bel-kalça oranı, kişinin diyabet riskini artırmaktadır. Farklı çalışmalar, düşük fiziksel aktivite düzeylerinin bir kişinin diyabet riskini yükselttiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, toplam kalori alımı ve özellikle rafine karbonhidratlar ile yağlar gibi belirli diyet bileşenlerinin diyabet gelişimiyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Depresyon, artan stres, düşük sosyal destek ve kötü ruh sağlığı gibi psikososyal faktörler de diyabetin gelişmesi için daha yüksek bir riskle ilişkilendirilmiştir (Deshpande ve ark.,2008).

2.6. DM İLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Diyabet, vücuttaki çeşitli organ sistemlerini etkileyebilir ve zaman içinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Diyabetle ilişkili komplikasyonlar, mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar sinir sistemi hasarını (nöropati), böbrek sistemi hasarını (nefropati) ve göz hasarını (retinopati) içerirken, makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalıklar, inme ve periferik vasküler hastalıkları kapsar. Periferik vasküler hastalık, morarmalar, iyileşmeyen yaralar, kangren ve nihayetinde amputasyona neden olabilir. 1999–2004 yılları arasındaki NHANES verileri, mikrovasküler komplikasyonların prevalansının kronik böbrek hastalığı (mikroalbuminüri), ayak problemleri (ayak/ayak parmağı amputasyonu, ayak lezyonu veya uyuşma) ve göz hasarı (diyabetin gözleri etkileri veya retinopati) makrovasküler komplikasyonlara (kalp krizi, göğüs ağrısı, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve inme) göre çok daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Komplikasyonlar, tedavi edilebilen ve birden çok kez nüksedebilen episodik (örneğin, ayak ülserleri veya enfeksiyonlar) ya da genellikle başlangıçta nispeten hafif olup, zamanla organlarda daha fazla hasara yol açarak fonksiyon kaybına ve çoğunlukla geri dönüşümsüz sonuçlara neden olan progresif (nefropati) olabilir. Diğer komplikasyonlar arasında diş hastalıkları, grip ve zatürre gibi enfeksiyonlara karşı artan hassasiyet ve diyabetli gebelerde makrozomi ve diğer doğumla ilgili sorunlar bulunmaktadır. Komplikasyonlar, T1D ve T2D hastalarında benzer olmasına rağmen, bunların ortaya çıkma sıklığı veya zamanı farklılık gösterebilir (Deshpande ve ark.,2008).

2.6.1. Kardiyovasküler hastalık

Kardiyovasküler hastalık, diyabetli bireylerde tüm ölümlerin %65'ine kadar sebep olabilir. İskemik kalp hastalığı ve inme, diyabetle bağlantılı en yaygın morbidite nedenleridir. Diyabetli kişilerin kalp hastalığı nedeniyle ölüm oranları, diyabeti olmayanlara kıyasla 2 ila 4 kat daha fazladır (Deshpande ve ark.,2008).

Ateroskleroz, arterlerde plak oluşumu ile karakterize edilen, diyabette yaygın bir kardiyovasküler hastalık türüdür. Hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) üretimiyle endotel disfonksiyonuna ve damar düz kas hücrelerinin (VSMC'ler) aktive olmasına katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, arter duvarında yağlı birikintilerin oluşumuna da katkı sağlar. Diyabetli kişilerin %70'inden fazlasında yüksek tansiyon vardır veya hipertansiyon ilaçları ile tedavi edilmektedir.

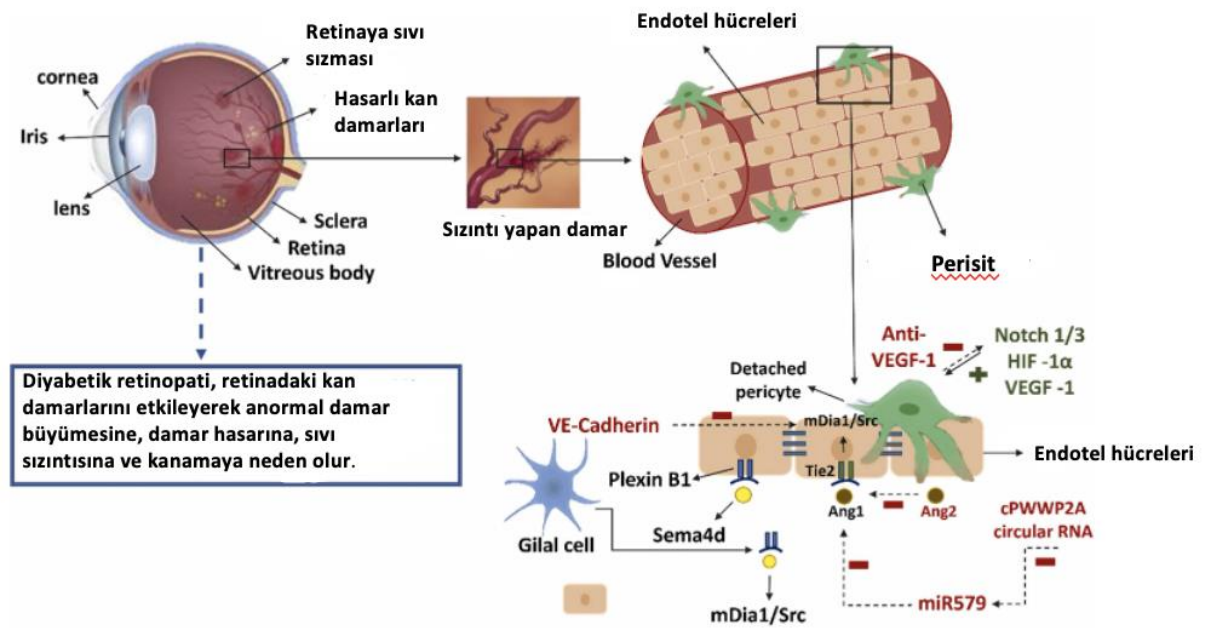
Diyabetli kişilerde kardiyovasküler hastalık risk faktörleri diyabetsiz kişilerdekine benzerdir ve hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara içmeyi içerir. Ancak, bu risk faktörlerinden birinin bile varlığının diyabetli kişilerde diyabetsiz kişilere kıyasla daha kötü sonuçlara yol açtığı görülmektedir (Deshpande ve ark.,2008).

2.6.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), diyabetin önemli bir mikrovasküler komplikasyonudur ve diyabet tanısı konan hastaların yaklaşık %20'sinde ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde yaklaşık %40-45'inde görülmektedir (Antar ve ark., 2023). Retinopati uzun süreli hiperglisemiyle ilişkilidir, gelişimi yavaştır ve tip 2 diyabetin klinik tanısından 7 yıl kadar önce gelişmeye başlayabileceğine dair çalışmalar vardır (Deshpande ve ark., 2008). Bu durum,

retinadaki kan damarlarının yapısını oluşturan endotel hücreleri ile bu hücrelerin işlevlerini düzenleyen ve destekleyen perisitlerin bozulmuş işleviyle karakterizedir.

Hiperglisemi, AGE'ler gibi zararlı bileşiklerin birikimi ve artan oksidatif stres, retinadaki kan damarlarında yer alan endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozulmasına yol açar. Bu durumun bir sonucu olarak, endotel hücrelerini destekleyen ve düzenleyen perisitler ayrılarak apoptozla yani programlanmış hücre ölümüyle kaybedilir. Perisitlerin ayrılması ve apoptozu, kan-retina bariyerinin geçirgenliğinin artmasına neden olarak zararlı maddelerin retinaya sızmasına ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (Antar ve ark., 2023).



Şekil 2. 3. DR’de Perisit Ayrılması ve Sıkı Bağlantı Bozulmasının Mekanizmalarının Şematik Gösterimi (Schey ve ark., 2014a).

2.6.3. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), idrar yolu enfeksiyonu veya proteinüriye neden olan başka bir hastalığı olmayan hastalarda, kalıcı proteinüri (24 saatte 500 mg’dan fazla protein veya 300 mg’dan fazla albümin) olarak tanımlanmaktadır. T1D’li bireylerde klinik nefropati genellikle daha geç evrelerde gelişirken, T2D’li hastalarda tanı anında diyabetik proteinüriye rastlanabilmektedir (Deshpande ve ark.,2008).

DM, böbrekler ve idrar sistemi üzerinde ciddi olumsuz etkiler oluşturarak böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Diyaliz tedavisi gören hastaların yaklaşık %40'ında temel neden diyabettir. Diyabete bağlı glomerüler hasar, ekstrarenal ve intrarenal ateroskleroz gibi faktörler kronik böbrek yetmezliğinin gelişiminde rol oynamaktadır. Diyabet, aynı zamanda böbreklerde ciddi interstisyel inflamasyona yol açar. Bu durumdaki hastalarda kontrast maddeye bağlı nefropati (CIN) gelişme riski artmakta olup, genellikle idrar yolu ve böbrek dokusunu etkileyen bakteriyel enfeksiyonlarla karşılaşmaktadır. Diyabetik böbrek hastalığı, böbreklerin yapısal ve işlevsel olarak önemli derecede değişime uğramasıyla karakterizedir. Bu değişimler arasında podosit fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda podositlerin glomerüler bazal membrandan ayrılması yer alır. Aynı zamanda, ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimine bağlı olarak glomerüler bazal membran kalınlaşır. Bu patolojik süreçler, tübülo-interstisyel fibrozis, glomerüler skleroz ve böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olur; bu da klinik olarak albuminüri ve düşmüş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile kendini gösterir (Antar ve ark., 2023).

2.6.4. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diyabetli bireylerin yaklaşık yarısında ortaya çıkan bir komplikasyondur ve hem otonom hem de periferik sinir sistemini etkiler. Genellikle ellerde ve alt ekstremitelerdeki duyuşal sinir uçlarını hedef alarak ağrı, yanma, karıncalanma ve uyuşma gibi belirtilere neden olur. Bu durum ilerledikçe, aynı zamanda alt ekstremitelerdeki motor sinir uçlarını da etkileyebilir, bu da denge problemlerine ve ayaklarda his kaybına yol açabilir (Schwarz ve ark., 2020).

Hem insülin eksikliği hem de duyuşal sinirlerdeki insülin direncinin, diyabetik nöropatinin gelişiminde önemli etkisi olduğu düşünülmektedir. İnsülin, normal sinir fonksiyonunun sürdürülmesi için hayati öneme sahip bir nörotrofik hormondur. Diyabette, yetersiz insülin sinyalleme; sinir yenilenme kapasitesinin azalması, nörokimyasal sentezin bozulması ve mitokondriyal disfonksiyon gibi çeşitli sorunlara yol açabilmektedir. Bu etmenler, diyabetik nöropatinin ortaya çıkışına ve ilerlemesine katkı sağlamaktadır (Grote ve Wright, 2016).

Diyabette görülen hiperglisemi, periferik sinir sisteminde duyuşal aksonları saran ve destekleyen Schwann hücrelerini de olumsuz etkiler. Schwann hücrelerinin işlev bozukluğu, miyelin kılıfın zarar görmesine, aksonal iletimin zayıflamasına ve sinirlerin yenilenme

kapasitesinin azalmasına neden olur. Bu da diyabetik nöropatinin daha da kötüleşmesine sebebiyet verir. Ayrıca schwann hücresi disfonksiyonu nedeniyle, MAPK, p75 nörotrofik reseptör (NTR), nörotrofik faktör-3 (NT-3) ve β -sinir büyüme faktörü (NGF) gibi birkaç moleküler hedef düzensiz hale gelerek diyabetik nöropatinin patofizyolojisine katkıda bulunur (Antar ve ark., 2023).

2.6.5. Alt Ekstremitte Ampütasyonları

Diyabetin trajik olmayan alt ekstremitte amputasyonları (LEA), diyabetin yıkıcı bir komplikasyonudur. Diyabetli bireylerin yaklaşık %15'i yaşamları boyunca bu tür amputasyonlara maruz kalabilir. Diyabeti olan kişiler, diyabeti olmayanlara kıyasla alt ekstremitte ampütasyonu (LEA) geçirme açısından 10 ila 20 kat daha yüksek risk altındadır. Diyabet süresi 30 ayı aşan bireylerde gerçekleşen LEA vakalarının yaklaşık %85'inin, öncesinde gelişen kronik ve iyileşmeyen bir ayak ülseriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabetik ayak ülserleri oldukça yaygındır ve diyabetli bireylerin yaklaşık %15'ini yaşamlarının bir döneminde etkilediği tahmin edilmektedir (Deshpande ve ark.,2008).

2.6.6. DM'nin Diğer Komplikasyonları

DM'in iyi bilinen komplikasyonlarının yanı sıra, son dönemdeki araştırmalar, diyabetli bireylerde akciğer fibrozisi gibi restriktif akciğer hastalıklarının da gelişebileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmalar, yüksek kan şekeri düzeyleri ile oksidatif stresin DNA hasarına neden olabileceğini ve bunun da diyabete bağlı akciğer fibrozisinin oluşumuna katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Diyabetli bireylerin yaklaşık %13-24'ü, demans, azalmış sözel bellek, dikkat eksiklikleri ve yürütücü işlev bozuklukları gibi çeşitli bilişsel işlev bozukluklarından etkilenmektedir. Alzheimer hastalığı ile T2D arasında önemli bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Diyabeti olan kişiler, Alzheimer hastalığına yakalanma konusunda daha yüksek bir risk taşımaktadır. T2D ile ilişkili diğer komplikasyonlar; Alzheimer hastalığı, Polikistik over sendromu (PKOS), Cushing sendromu, Pankreas kanseri

T1D ve ilişkili otoimmün durumlar; Çölyak hastalığı, Romatoid artrit, Addison hastalığı, Otoimmün tiroid hastalığıdır (Antar ve ark., 2023).

2.7. DM'YE BAĞLI GÖZ KOMPLİKASYONLARI

Diyabet, gözde çeşitli komplikasyonların gelişmesiyle ilişkilidir. Bu komplikasyonlar arasında;

Katarakt: diyabetli bireylerde katarakt gelişme riski, sağlıklı bireylere kıyasla 2-4 kat daha fazladır. Katarakt, göz merceğinin bulanıklaşmasıyla karakterizedir ve görme kaybına neden olabilir (Williams ve ark., 2004).

Glokom: DM, glokom riskini artırabilir. Glokom ise göz içi basınç artışı nedeniyle optik sinirde hasara yol açabilir ve görme kaybına neden olabilir (Şahin ve ark., 2009).

Keratopati: Diyabetli hastalarda kornea sorunları, özellikle keratopati durumları sık görülür (Inoue ve ark., 2001).

Refraksiyon değişiklikleri: Kan şekeri seviyelerindeki dalgalanmalar, gözdeki kırılma gücünü etkileyerek bulanık görmeye neden olabilir.

Okülomotor sinir felci: Diyabet, okülomotor sinir felci riskini artırabilir. Bu durum, göz hareketlerinde kısıtlamalara, çift görmeye ve göz kapağı düşüklüğüne neden olabilir.

Göz kapaklarının kronik iltihabı: Göz kapağı kenarlarının kronik inflamasyonu, diyabetli hastalarda daha yaygın olarak görülebilir ve rahatsızlık yaratabilir.

DR: Diyabetin en bilinen göz komplikasyonlarından biridir ve retina kan damarlarında hasara yol açmaktadır. Erken dönemde hafif semptomlarla başlayabilir ancak zamanla ciddi görme kaybına neden olabilir.

DM'nin bu komplikasyonları görme kaybı ve yaşam kalitesinde düşüğe neden olmaktadır (Calvo-Maroto ve ark.,2014).

2.7.1. DM'nin Gözün Kırılma Gücüne Etkisi

Optik bir perspektiften bakıldığında, gözün genel kırma gücünde doğrudan rol oynayan ve optik kalitesini bozabilecek yapılar şunlardır:

Gözyaşı filmi tabakası,

Kornea,

Kristalin lens ve

Vitreus

Bu yapılar, gözün ışığı doğru bir şekilde odaklama yeteneğinde kritik bir öneme sahiptir. (Calvo-Maroto ve ark.,2014)

2.7.2. Gözyaşı Filmi Tabakası

Diyabetin göz yüzeyi üzerindeki önemli etkisi ve normal bir göz yüzeyinin retina görüntü kalitesinin korunması açısından hayati rol oynaması nedeniyle, diyabetin gözyaşı tabakasındaki değişiklikler incelenmiştir (Goebbels, 2000). Diyabetin bazı oküler belirtileri, gözyaşı bezi disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur ve kuru göz hastalığına neden olabilmektedir. Birçok klinik çalışma, diyabetli bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla kuru göz hastalığına daha yatkın olduğunu göstermiştir. Bu durum, gözyaşı üretimindeki azalma, gözyaşı bileşimindeki değişiklikler ve göz yüzeyinin korunmasındaki zorluklarla bağlantılıdır (Dogru ve ark., 2001).

Diyabetin göz yüzeyinde neden olduğu değişimlerin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, bazı çalışmalar diyabetik nöropatinin gözyaşı bezinin innervasyonunu etkilediğini öne çıkarmaktadır. Ayrıca, glisemik kontroldeki dalgalanmaların göz yüzeyini ve gözyaşı bezinin salgılama fonksiyonunu etkileyebileceği, bu durumun bazal gözyaşı salgısında azalmaya ve gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) değerlerinin düşmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bazı çalışmalar, bazal gözyaşı salgısının ve TBUT değerlerinin değişmediğini, ancak DM'li bireylerde toplam ve refleks gözyaşı salgılarının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (Ozdemir ve ark., 2003). Bu durum, azalmış refleks gözyaşı üretiminin kornea ve konjonktivadaki duyarlılığın azalmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Diyabet, genellikle artan oksidatif stres ve serbest radikal üretimi ile ilişkilendirilir; bu durum, konjonktiva ve gözyaşı bezleri gibi epitel dokularda hasara yol açabilir. (Calvo-Maroto ve ark., 2014)

2.7.3. Kornea

DM, her korneal yapı üzerinde önemli etkiler yapmakta ve epitel defektleri, nüks eden epitel hasarları, gecikmiş reepitelizasyon, yavaş yara iyileşmesi, artmış epitel kırılabilirliği, azalmış hassasiyet, artmış otofloresans, ve endotel bariyer fonksiyonları, ülserler, ödem ve yaralanmalara karşı artmış duyarlılık gibi önemli, karakteristik belirtiler göstermektedir. Tüm bu durumlar, korneanın morfolojik, metabolik, fizyolojik ve klinik yönlerini etkilemektedir (clinics.,1998).

Kornea epitelinin, su veya iyonlar gibi polarize olmuş maddelerin geçişini engelleyen bir difüzyon bariyeri olarak işlev gördüğü ve korneal stromanın dehidrate halinin korunmasına

katkıda bulunduğu bilinmektedir. Florofotometri ile yapılan bazı çalışmalarda, bu bariyer fonksiyonunun DM’de zayıfladığı ve bunun sonucunda floresana karşı geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir.

Kornea epitel hücrelerinde gözlemlenen anormallikler arasında hücre sayısının azalması, büller, polimorfizm, polimegatzim, hücresel varyasyon katsayısındaki değişiklikler, glikojen granüllerinin birikimi ve epitel hücre dejenerasyonu bölgeleri yer almaktadır (Rehany ve ark., 2000).

Epitel bazal membranındaki değişiklikler açısından, DM’li kişilerde epitel hücreleri ile Bowman membranı arasında fibriler ve granüler materyalin birikimi, bazal membranın kalınlaşması ve çok katmanlı hale gelmesi ile AGE birikimi gözlemlenmektedir. Buna rağmen, Quadrado ve arkadaşları, diyabetli bireylerde bazal membranın sağlıklı bireylere göre daha düşük yoğunlukta olduğunu belirlemişlerdir. Bu durumu, alt bazal sinir pleksusunda azalmış innervasyon, bazal membran değişiklikleri ve bazal epitel hücrelerinde daha hızlı bir dönüşüm oranı gibi farklı mekanizmaların birleşimiyle açıklamışlardır (Calvo-Maroto ve ark., 2014).

2.7.4. Vitreus Cisim

Vitreus cisim, tip II, V, IX ve XI kollajen türleri, fibriller ve su tutma kapasitesine sahip glikozaminoglikan olan hyaluronanın karmaşık bir çapraz bağlı yapısı ile oluşturulmuş su içeren bir jel matriksidir. Yaşlanma veya hastalığın gelişmesiyle, biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle kollajen ve hyaluronanın ayrışmasına bağlı olarak vitreus jelinde sıvılaşma meydana gelebilir. Bu bozuklukların birçoğu, normalde şeffaf olan optik bir yapıda bulanıklıklar olarak ortaya çıkmaktadır.

Bu bozukluklardan biri olan asteroid hyalosis (AH), küçük, beyaz vitreous bulanıklıklarla sonuçlanan, kalsiyum fosfat ve kompleks, katmanlı lipid birikintilerinden oluşan dejeneratif bir süreçtir. Bu, diyabetik olmayanlara göre diyabeti olan hastalarda daha erken başlamaktadır (Stitt ve ark.,1998; Calvo-Maroto ve ark., 2014). Hiperglisemi, kolajen ağ yapısının artan glikasyon (enzimsiz glikosilasyon) ve kollajen fibrillerinin anormal çapraz bağlanması yoluyla yapısını ve fonksiyonunu değiştirerek vitreus patolojisinde doğrudan rol oynayabilir. Bu süreç, vitreousun stabilizasyonunun bozulmasına yol açar (Stitt ve ark., 1998) AGE, diyabetin serum ve dokularda artan bir özelliğidir ve göziçi sıvısının dengesizleşmesinde, erken sıvılaşmasında ve karmaşık arka vitreus dekolmanında önemli bir rol oynayabilir. eker hastalığına sahip bireylerde vitreus, DR gelişimine yol açan retinal mikrodamarlardaki

anormalliklerle uyumlu olarak, anjiyogenik ve metabolik faktörlerdeki değişiklikleri yansıtmaktadır. Retinal neovaskülarizasyon vitreus boşluğuna doğru ilerler ve bu süreçte hücreler arka vitreus korteksi üzerinde mikroproliferasyon yapar ve göç eder (Cohen ve ark., 2008) Hastalık ilerledikçe, yeni retinal damarların oluşumunu (neovaskülarizasyon) tetikleyen anjiyogenik faktörler salgılanır. Diyabetik vitrözdeki bu anormallikler, vitröz kortekse bağlı olan yapılar üzerinde bir çekiş oluşturur. Örneğin PDR'de (Proliferatif Diyabetik Retinopati) bulunan yeni damarlar gibi, ve retinopatinin ilerlemesine ya yeni damarlar üzerinde çekiş yaparak ya da yeni damarların yırtılmasını teşvik ederek katkıda bulunur ve bu da vitröz kanamasına neden olur (Calvo-Maroto ve ark., 2014)

2.7.5. Optik Kalite

Günümüzde, gözün optik kalitesinin objektif olarak değerlendirilmesi, klinik uygulamalarda önemli bir ilgi alanı haline gelmiştir. Gözün optik sistemi, yapısı ve ortamlarının birleşimi nedeniyle bazı sınırlamalarla karşı karşıyadır. Gözdeki kırınım, aberasyonlar ve saçılma, iç retinal görüntü kalitesini etkiler, böylece kişinin görsel performansını da etkiler. İnsan gözlerinde, aberasyonlar ve göz içi saçılmalar minimuma indirilerek görüntü kalitesi iyileştirilebilir; ancak kırınım sınırlarını aşmak mümkün değildir. Hem aberasyonlar hem de gözdeki dağılma ve dolayısıyla retinal görüntünün optik kalitesi DM'den etkilenir (Calvo-Maroto ve ark., 2014)

2.7.6. Lens

Diyabetli bireyler, okuma ya da araba kullanma gibi bazı aktivitelerde görsel rahatsızlık yaşayabilir ve kendi gözlükleriyle bile bulanık görme şikayetinde bulunabilirler. Diyabetli hastalarda, kan şekerinin hızlı bir şekilde düşmesi, retinopati durumu ve kırılma değişikliklerinin kötüleşmesine neden olabilir, bu da görme keskinliğinin genellikle düşmesine yol açar. Diyabetli kişilerde kırılma değişiklikleri sıkça görülür ve bu değişiklikler akut ya da uzun vadeli olabilir.

Duke-Elder 1925'te hipergliseminin miyopi gelişimine yol açtığını, başlangıçtaki hiperglisemik duruma göre göreceli hipogliseminin ise hipermetropik değişikliklere yol açtığını açıklamıştır. Gwinup ve Villareal, 50 yıl sonra hem akut hem de kronik değişikliklerde bu

teoriyi desteklemiş ve hipermetropik değişikliklerin çoğunlukla lens kaynaklı olduğunu göstermiştir (Calvo-Maroto ve ark., 2014)

Akut değişiklikte , plazma glukoz seviyelerinin düşmesi, hipermetropik refraktif değişikliklere yol açmakta ve hiperglisemi, DM’li kişilerde lensin kırılma indeksinde değişikliklere neden olarak katarakt gelişimine yol açabilmektedir. Bununla birlikte, hipermetropik değişikliklerin, plazma glukoz seviyesinin artması ya da azalması fark etmeksizin meydana geldiği de bildirilmiştir. Bu nedenle, DM’li bireylerde plazma glukoz konsantrasyonu ile refraktif değişiklik arasındaki ilişkiyi açıklayan temel mekanizma henüz kesin olarak belirlenmemiştir (Eva ve ark., 1982; Saito ve ark., 1993a).

DM’li bireylerde geçici hipermetropik değişiklikler sırasında göz merceğinde neler olduğunu açıklamak için yapılan bir hipotezde, vücudun hızla hiperglisemik durumdan hipoglisemik duruma geçmesiyle lensde biriken fazla glukozun göz sıvısına (aköz humor) geçerek hücre içi alana serbestçe girmesi ve daha az geçirgen olan sorbitol lensde daha uzun süre kalması olabileceği düşünülmüştür. Bu süreç, osmotik basınçta bir fark yaratır ve bu da göz sıvısından (aköz humor) merceğe su akışına yol açar. Sonuç olarak, mercek kalınlaşır ve hipermetropik refraktif değişiklikler meydana gelir (Steinmetz ve ark., 1973).

Bazı araştırmacılar bu hipotezi desteklemektedir. Örneğin, Saito ve arkadaşları, DM’li 5 hastanın 10 gözünde geçici hipermetropi sırasında mercek kalınlığının arttığını ve ön odacık derinliğinin önemli ölçüde azaldığını bulmuştur. Ancak diğer araştırmacılar, hipermetropik değişiklikler sırasında mercek kalınlığında belirgin bir artış ve ön odacık derinliğinde belirgin bir azalma gözlememiştir. Bu nedenle, merceğin gücünü etkileyen her bir faktörün (mercek kalınlığı, ön ve arka yüzeylerin eğriliği, aköz humor lensinin kırılma indisi ve vitreus cismi etkileri bilinmeden bu hipotez doğrulanamamaktadır, çünkü mercek kalınlığındaki bir artış, eğrilik yarıçapını azaltarak miyopik değişikliklere yol açabilmektedir (Saito ve ark., 1993b; Okamoto ve ark., 2000).

İnsan göz merceği, hayat boyu yeni liflerin oluşması nedeniyle büyümeye devam eder ve daha kalın ve daha konveks hale gelir; ayrıca, yaşlanma ve katarakt gelişimi nedeniyle merceklerin kırılma indisi değişikliklere uğrar. DM hastalarında, lensin sağlıklı bireylere kıyasla daha kalın ve daha konveks olduğu bulunmuştur. Wiemer ve arkadaşları, hem diyabetli hastalar hem de kontrol grubundaki bireylerde ortalama lens kalınlığının 0,2 mm arttığını ve yaşla birlikte karşılaştırılabilir kırılma indeksinde belirgin bir düşüş yaşandığını gözlemlemişlerdir (Wiemer, Dubbelman, Hermans, ve ark., 2008; Wiemer, Dubbelman, Kostense, ve ark., 2008). Ancak, T1D’li hastalarda bu azalma daha belirgin olmuştur. Diyabetli bireylerde gözlemlenen lens kalınlaşması, yalnızca lensin büyümesindeki anormallikler, artan

kortikal kalınlık veya osmotik şişlikten kaynaklanmamakta, aynı zamanda hücre zarı geçirgenliğindeki artış ya da iyon pompasındaki eksikliklerden de etkileniyor olabilir. Sparrow ve arkadaşları, T1D'li kişilerde hastalığın süresinin lens biyometrisi üzerinde belirleyici bir etkisi olduğunu, T2D'nin lens kalınlığı, şekli veya eşdeğer kırılma indeksi üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir (Sparrow ve ark., 1990; Calvo-Maroto ve ark., 2014).

2.8. GÖZ ORGANININ YAPISI

Göz, insan vücudunun en karmaşık organlarından biri olup, üç ana katmandan oluşur. Dış tabaka, Tunika Fibroza (Fibröz tabaka), Orta tabaka, Tunika Vaskuloza (Vasküler tabaka), İç tabaka, Tunika Nervoza (Nöral Tabaka).

Dış kısmı, kornea ve sklerayı içermektedir.

Kornea fibröz tabakanın ön 1/6 sını oluşturan tranparan, damarsız ve zengin innervasyonu olan renksiz bölümdür. Skleradan biraz daha kalındır. Kornea, ışığı kırarak lens ve retina yönündedir ve gözün iç kısmını enfeksiyonlar ve yapısal hasarlardan korur.

Kornea histolojik olarak 5 tabakadan oluşur: Kornea epiteli, Bowman membranı, Kornea stroması, Descemet membranı, Kornea endoteli. Kornea epiteli yaklaşık 50µm kalınlıktadır. Çok katlı yassı keratinleşmeyen epitel sahiptir. 5-7 kat hücre tabakası korneanın ön yüzünü örtmektedir. 3 farklı hücre türü bulunmaktadır. Yüzeyde 2-3 kat yassı şekilli, ortada 2-3 kat kanat hücreler ve en altta da tek katlı prizmatik şekilli bazal hücreler bulunmaktadır. Bowman Membranı, epitelin oturduğu homojen 8-10µm kalınlıkta fibriler bir laminadır. Tip I kollajenler homojen görünümlü olarak bulunur. Stroma, korneanın en kalın tabakasıdır. Kalınlığının %90 ını oluşturur. Tip I kollajenlerden oluşan 200-250 kadar lamelden oluşmaktadır. Descemet membranı; 10µm kalınlıkta, stroma ve altındaki endotel arasında yer alan kalın bazal membrandır. Kornea Endoteli, tek katlı yassı epitelden oluşmaktadır.

Sklera arka 5/6 bölümü oluşturan beyaz, opak görünümlü, düzensiz sıkı bağ dokusu (1 mm kalınlıkta) yapısındadır. Gözü iç ve dış etkilerden koruyarak şeklini koruyan bağ dokusu tabakasını oluşturur. Kan damarları azdır. Ekvator bölgesinde incelik ve korneayla birleşme yerinde tekrar kalınlaşır. Kornea ve sklera, limbus adı verilen bölgede birleşir. Skleranın dış yüzeyi ise, konjonktiva adı verilen şeffaf bir mukoz membranla kaplanmıştır.

Gözün orta katmanı Tunika Vaskuloza (Uvea); iris, siliyer cisim ve koroidden meydana gelir.

İris, siliyer cismin ön kenarından uzanmaktadır. Gözün ön ve arka kamarası arasında uzanır ve lensi sadece pupiller açıklık bölgesi (pupilla) bölgesi dışında tamamiyle çevreler. göz

bebeğinin boyutunu ve dolayısıyla retinaya ulaşan ışık miktarını kontrol eder. Lensin gücünü ve şeklini ayarlayarak göz aköz hümörünün üretim yeridir. İrisin en kalın bölümü ortasıdır. Siliyer cisimle birleşme yerinde ve pupil çevresinde incedir. İris stroma ve epitelinde yer alan çok bol miktardaki melanosit hücreleri pupil dışındaki bölgeden ışığı geçirmemenin yanı sıra gözün rengini de oluşturur. Melanosit sayısı çoksa gözler koyu renktir melanositler azsa mavi renktir (Willoughby ve ark., 2010.,).

Siliyer Cisim: Siliyer cisim koroidin öne doğru devamıdır ve kama şeklinde bir genişlemedir. Siliyer cismin bir yüzü sklerokorneal bölgede skleraya bakar diğer yüzü vitreusa bakar , mediyal yüzü ise parmak şeklindeki siliyer uzantılarla lense uzanır. Siliyer cisim gevşek bağ dokusu görünümündedir. Çok sayıda elastik lif, kan damarları ve melanositler içerir. Siliyer cismin 1/3 ön bölümünde 70 kadar siliyer uzantı vardır. Siliyer uzantıdan lens kapsülüne uzanan fibriller lensin suspensor ligamanını yapar ve lensi yerinde tutar.

Koroid ise dış retinal katmanlara oksijen ve besin sağlayan damarsal bir tabakadır. Koroid: tunika fibrozanın arka kısmına gevşek bir şekilde bağlı, damardan zengin pigmentli bir tabakadır. Gevşek bağ dokusu özelliğindedir. Çok sayıda fibroblast hücreleri düzgün yerleşmiş kollajen teller, elastin lameller ve bol kan damarları içermektedir. Çok sayıda melanosit içermesi nedeniyle siyah renktedir. Koroidin iç yüzeyi koryokapiller tabaka olarak adlandırılır; küçük kan damarlarından zengindir ve bu bölge retinanın beslenmesiyle görevlidir. Koryokapiller tabaka ile retinanın pigment epiteli arasında (koroid ve retina arasında) Bruch membranı vardır. (<https://acikders.ankara.edu.tr/>)

Gözün iç tabakası retina olup, ışığı yakalayan ve işleyen karmaşık, katmanlı bir sinir hücresi yapısıdır. Retina, gözün üçüncü ve en iç tabakasıdır. Nöral tabaka adı da verilen bu tabaka dıştan içe doğru 10 tabakadan oluşur. Bunlar; 1. pigment epiteli , 2. çubuk ve koni hücre tabakası, 3. dış sınırlayıcı membran, 4. dış nükleyer tabaka, 5. dış pleksus tabakası, 6. iç nükleyer tabaka, 7. iç pleksus tabakası, 8. gangliyon hücresi tabakası, 9. optik sinir uzantıları tabakası, 10. iç sınırlayıcı membrandır.

1. **Pigment epiteli:** Kübik prizmatik hücrelerden oluşur. Çekirdekleri bazalde yerleşmiştir. Bu hücreler koroid ile aralarında yer alan Bruch membranı üzerinde yer alırlar. Hücrelerin yan yüzlerinde dezmozomlar, zonula okludensler ve zonula aderensler vardır ve bunlar kan-retina bariyerini oluşturur.
2. **Çubuk ve Koni Hücreleri Tabakası :** İki tip fotoreseptör hücre içermektedir. Bunlar çubuk ve koni hücreleridir. Her iki hücrenin de iki kutbu vardır. Bunlardan apikal bölümlerine dış segment denir ve bir çeşit özelleşmiş dendrit yapısındadır. Koni ve çubuk hücrelerinin her

ikisinin de dış segmentleri pigment epitel hücreleriyle çevrelenmiştir. Her ikisi de görme işleminde kullanılan enerji için gereklidir.

3) Dış sınırlayıcı (limitan) membran: Membran olarak isimlendirilse de gerçekte bir membran değildir. Elektron mikroskopuyla incelemelerde bu bölgenin Müller hücreleri ve fotoreseptör hücreleri arasındaki zonula adherensler olduğu gösterilmiştir.

4) Dış nükleer tabaka: Çubuk ve koni hücrelerinin çekirdeklerini içeren tabakadır. Histolojik kesitlerde Çubuk hücrelerinin çekirdekleri konilerden daha küçük, daha yuvarlak ve daha koyu olarak boyanır.

5) Dış pleksus tabakası (pleksiform tabaka) : Fotoreseptör hücreler ve bipolar nöronlar arasındaki sinaps bölgesidir.

6) İç nükleer tabaka: Bipolar nöronların çekirdeklerinin olduğu tabakadır. Bu bölgede yer alan diğer hücrelerse amakrin hücreler, horizontal hücreler ve Müller hücreleridir.

7) İç pleksus tabakası: Aksodendritik sinaps bölgesidir. Bipolar nöronların aksonları ve gangliyon hücrelerinin dendronları arasındaki sinapslardır.

8) Gangliyon hücre tabakası: Çapları 30µm'a varan büyük multipolar nöronlardır. Bu hücrelerin aksonları optik sinir lifleri tabakasına uzanır.

9) Optik sinir lifleri tabakası: Gangliyon hücrelerinin miyelinsiz aksonlarından oluşur. Sinir sklerayı geçerken miyelinlenir.

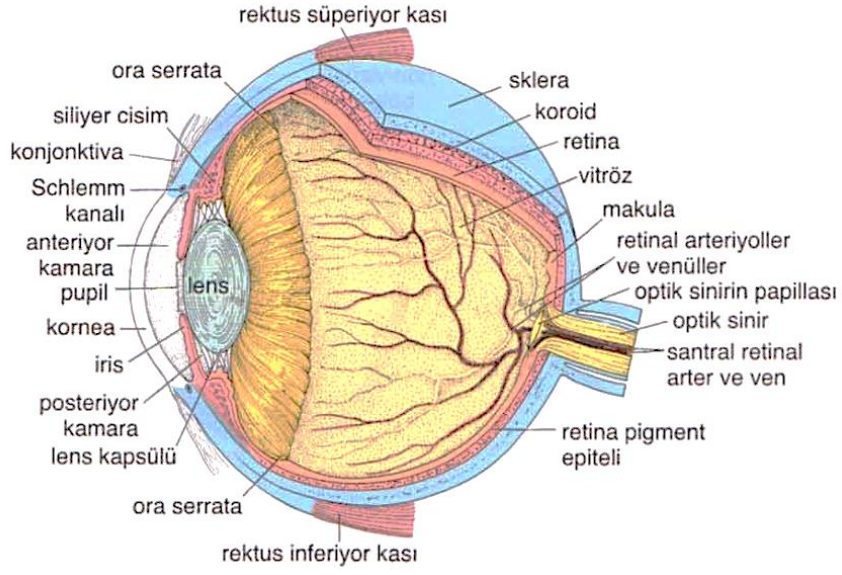
10) İç sınırlayıcı membran: Müller hücrelerinin bazal laminası iç sınırlayıcı membranı oluşturur.

Gözün Yardımcı Yapıları:

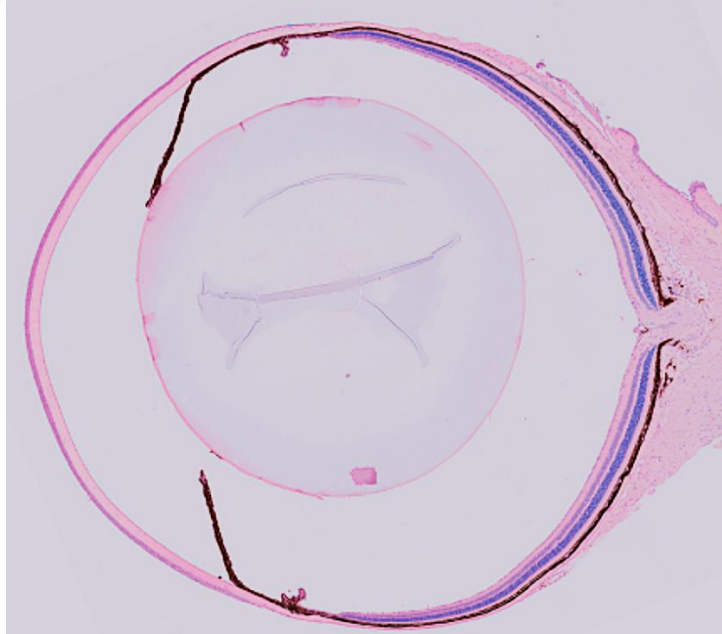
Konjonktiva: Transparan bir membran olan konjonktiva göz kapaklarının iç yüzeyini (palpebral konjonktiva) ve gözün ön tarafındaki sklerayı (bulber konjonktiva) kaplamaktadır.

Göz kapakları: Göz kapaklarının dış yüzeyini derinin çok katlı yassı epiteli örter. İç yüzey ise Palpebral konjontiva ile örtülüdür. Göz kapaklarını destekleyen tarsal bir çatı vardır. Göz kapağı ter bezleri, yağ bezleri ve ince tüyler içerir.

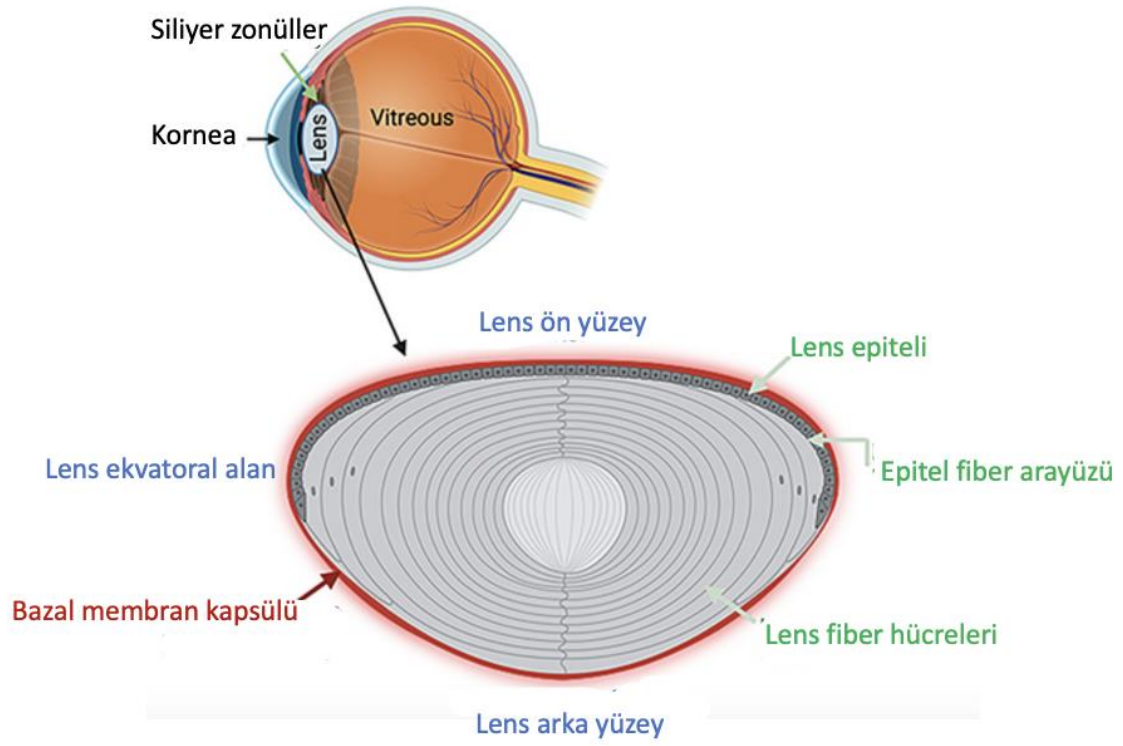
Göz tabakalarıyla çevrili üç şeffaf yapı ise aköz, vitreus ve lens olarak adlandırılır. (Willoughby ve ark., 2010).



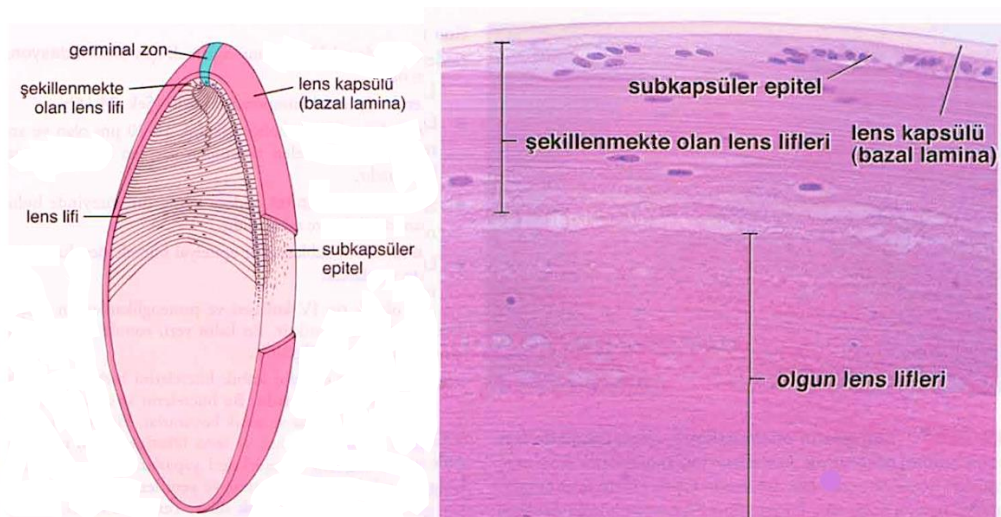
Şekil 2. 4. Göz Organının Anatomik Yapısı (ROSS & Pawlina, 2014)



Şekil 2. 5. Göz organının H&E ile boyanmış temsili görüntüsü(Pang ve ark., 2021)



Şekil 2. 6. Göz organında lensin yapısı (Stepp ve Menko, 2024)



Şekil 2. 7. Lens organının H&E boyama ile gösterilen şematik yapısı (ROSS & Pawlina, 2014)

2.8.1. Lensin Yapısı ve Hücreleri

Kristalin lens, lens epitelyal hücreleri (LEC'ler) ve lens liflerinden oluşan, saydam ve ışığı kırıcı bikonveks bir yapıdır. Göze gelen ışığın retinaya odaklanmasını sağlayarak net bir görüntü oluşmasını sağlar(Liu ve ark., 2023a)

Doğumda yaklaşık 65 mg ağırlığında olan insan lensi, 10 yaşına kadar yaklaşık 160 mg ağırlığa ulaşır ve bu yaştan sonra büyümesi önemli ölçüde yavaşlayarak 90 yaşında yaklaşık 250 mg ağırlığa ulaşır. Lensin toplam kütlelerinin %60'ı kadar bir bölümü proteinlerden oluşabilir, bu da neredeyse diğer dokuların tamamından çok daha yüksektir. Lens, epitelyal hücrelerin ön tarafa bakan bazal kutupları ile arka tarafa bakan lif hücrelerinin bazal kutuplarının üzerine tutunduğu, kolajen yapısına sahip bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsül, difüzyona karşı bariyer işlevi görür ve akomodasyon sırasında lensin şekil değişimine yardımcı olur. Lens kapsülünün ana bileşenleri arasında tip IV kollajen, laminin, entaktin, perlekan, tip XVIII kollajen, heparin sülfat proteoglikanı ve fibronektin bulunur. Bu bileşenlerin ilk dört tanesi, kendiliğinden bir araya gelerek bir matriks oluşturan temel yapısal moleküllerdir. Kapsüller filamentler, uniform boyutlarda ve paralel bir düzen içinde sıralanmış olup, arka kutup bölgesinde en ince haldedir ve lens zonüllerinin bağlandığı ekvator bölgesinde en kalın şekle ulaşır. Ayrıca, fibrillin ve elastin lifleri, özellikle dış zonüler bölgede olmak üzere, ekvator bölgesine entegre olmuştur. Lens kapsülü, insanlarda gebeliğin 5-6. haftalarında ilk kez tespit edilebilir ve yaşam boyunca ön kısımda küboidal epitel hücreleri, arka kısımda ise daha yavaş bir şekilde lif hücreleri tarafından sürekli olarak üretilir.

Lens içinde mitotik bölünme, ekvatora yakın olan ön epitelin germinatif bölgesinde meydana gelir. Lensin ön epitel hücreleri, düşük moleküler ağırlıklı metabolitlerin ve iyonların alışverişine olanak tanıyan gap junction'larla birbirine bağlıdır.

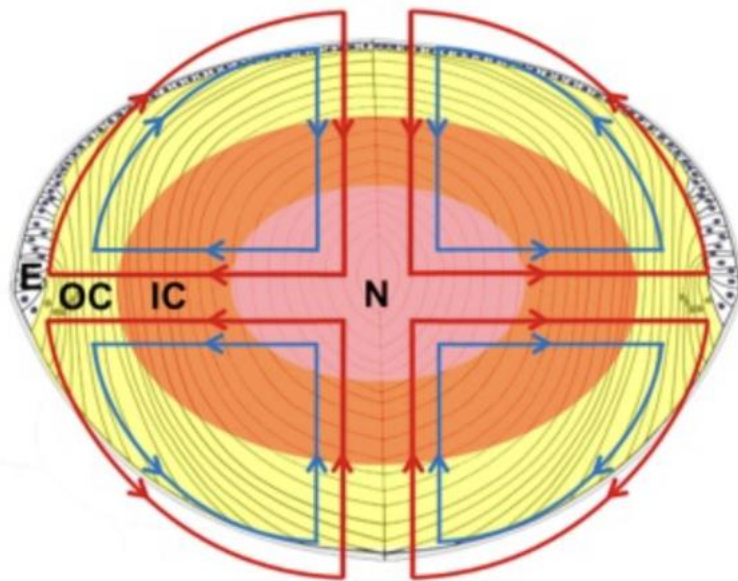
Bu hücrelerde, bu moleküllerin dış hücre alanlarına geçişini engelleyecek sıkı bağlantılar (tight junctions) çok azdır veya hiç yoktur.

Ön kuboidal epitel hücreleri, organeller açısından zengin olup, mikrotübüller, spektrin, α -aktinin, aktin, miyosin ve vimentin gibi büyük miktarda sitoskeletal protein içerir. Bu proteinlerin, akomodasyon sırasında hücre yapılarının stabilizasyonuna yardımcı olması beklenmektedir.

Lens epitelyum hücreleri ve lif hücreleri, yüksek miktarda kristalin içerir. Lif hücreleri, lensin çekirdeğini oluşturur. Çekirdekli kortikal lif hücrelerinin katmanları, çekirdekten yoksun merkezi lif hücrelerinin etrafında düzenli bir şekilde konsantrik kabuklar oluşturur; bu hücreler fetal çekirdeği meydana getirir ve periferik lif hücrelerinin uçları, anterior ve posteriorda

birleşir. Lif hücrelerinin düzenli yerleşimi, süturları ve hücre içi yapıları, ışık iletimi ve lensin şeffaflığı için önemlidir. Komşu lif hücreleri arasındaki bağlantı kompleksleri, metabolitlerin geçişine imkân sağlar. Lif hücrelerinin başlıca çözünebilir bileşenleri olan lens kristalinleri, suya çözünebilir proteinlerin yaklaşık %90'ını oluşturur. Ayrıca, aktin, miyozin, vimentin, α -aktinin ve mikrotübüller gibi iskelet sistemi bileşenlerini de içerirler.

Lens, fiber hücre kütesinin üzerini örten ön epitel hücrelerinin tek katmanındaki germinatif bölgede yer alan bir hücre tipi olarak gelişimsel bir düzen içindedir. Epitel hücreleri daha sonra ekvatora doğru yanlara göç eder ve burada uzamaya başlayarak ikincil lifleri oluşturmak üzere şekil değiştirirler. Işık iletimini artırmak amacıyla, mitokondri, Golgi cisimcikleri, ER gibi organeller farklılaşan lens lif hücrelerinde parçalanır, böylece bu organeller çekirdek lif hücrelerinde bulunmaz. Hücre zarlarının yoğunluğu artar ve sitoplazmanın yoğunluğuna yaklaşır, bu da ışık saçılmasını azaltır. Hücreler uzadıkça, üzerlerine yeni kortikal lif hücreleri eklenir, böylece bu hücreler lens çekirdeğine doğru hareket eder. Ön tarafta küboidal epitel hücrelerinden, arka tarafta ise arka kapsüle kadar uzanırlar (Hejtmancik ve Shiels, 2015). Sonuç olarak lens, ön kutupta bulunan tek katmanlı bir epitel hücre tabakası (E) ve lensin çoğunu oluşturan uzun lif hücrelerinden meydana gelir. Ekvator çevresinde dar bir alanda, epitel hücreleri farklılaşarak lif hücrelerine dönüşür ve simetrik büyüme tabakalarına organize olarak yaşam boyu canlı kalırlar. Yaşlı hücreler lensin merkezi yani çekirdek (N) kısmında yer alırken, yeni oluşan ve farklılaşmış lif hücreleri lensin dış kısmı ya da korteksin dış bölgesine (OC) doğru yerleşir (Schey ve ark., 2017b).



Şekil 2. 8. Lens Mikrosirkülasyon Sisteminin Şematize Gösterimi (Schey ve ark., 2017b).

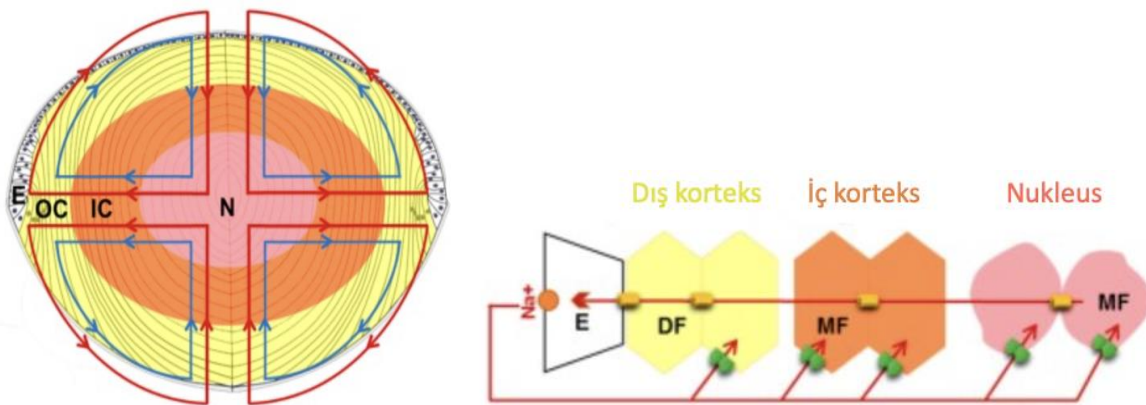
2.8.2. Lens Mikrosirkülasyon Sistemi

Lens, hücresel yapısını koruyabilmek için benzersiz bir iç mikro dolaşım sistemine sahiptir. Bu sistem, kan dolaşımının olmadığı durumda, besinlerin taşınmasını, metabolik atıkların uzaklaştırılmasını ve lensin derin hücrelerindeki iyon dengesinin sağlanmasını kontrol etmektedir.

Lens mikrodolaşımının, Na^+ akışının lensin ön ve arka kutuplarından bitişik fiber hücreler arasındaki hücreler arası boşluk yoluyla lens içine girmesiyle oluştuğu öne sürülmüştür. Bu doğrultuda, Na^+ iyonları fiber hücre zarlarını geçtikten sonra, hücre içindeki bir yol boyunca gap junction kanalları aracılığıyla lensin yüzeyine geri taşınır. Lensin dış korteksindeki gap junctionların ekvator bölgesinde daha yoğun bulunması, bu hücre içi akışın lens ekvatoruna yönelmesini sağlar. Bu bölgede, kutuplara oranla daha yüksek yoğunlukta bulunan Na^+/K^+ pompaları, Na^+ 'yı aktif olarak lens dışına taşıyarak bu dolaşımı tamamlar.

Na^+/K^+ pompalarının epitelde ve yeni gelişen DF(farklılaşan fiber) hücrelerinde bulunması, elektromotor Na^+ akımının oluşumunu sağlayarak bu gücü sürekli olarak korumaktadır.

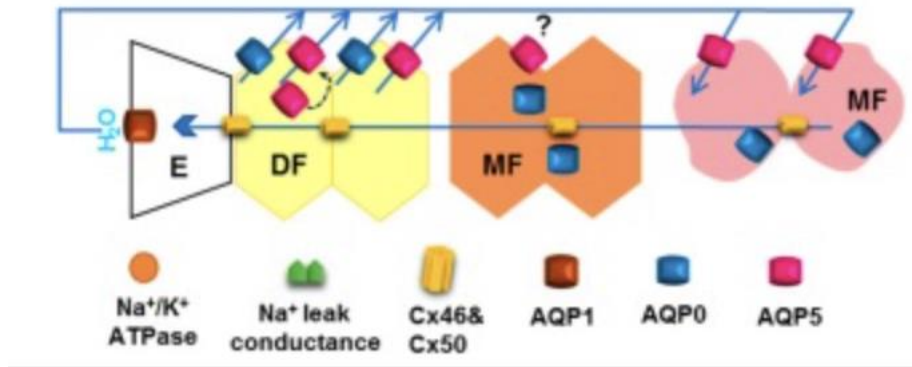
Daha derin fiber hücrelerinde, Na^+/K^+ pompaları ve K^+ kanalları işlevsel değildir ve bu hücrelerdeki negatif membran potansiyeli, yüzeydeki hücrelerle gap junctions (bağlantı noktaları) aracılığıyla bağlantı kurarak korunmaktadır. Bu elektriksel bağlantı, yüzeysel ve derin fiber hücrelerinin membran proteinlerinin farklı ifadeleriyle birlikte, sabit akımın hareket etmesini sağlar.



Şekil 2. 9. Lenste Na^+ iyonunun mikrosirkülasyon sistemi boyunca izlediği yolun şematik gösterimi (Schey ve ark., 2017a).

Bu modele göre, dolaşan akım; ekstrasellüler boşluk yoluyla lensin içine yönlendirilip, ardından hücre içi bir yol aracılığıyla dışarı taşınan izotonik bir sıvı akışı meydana getirir. Suyun ekstrasellüler akışının, derinlerdeki fiber hücrelere besin maddelerini taşıdığı, hücre içindeki akışın ise atıkları uzaklaştırarak merceği iyi karıştırılmış bir bölmeye dönüştürdüğü öne sürülmektedir. Bu şekilde, yüzey hücreleri tarafından oluşturulan Na^+ iyonlarının elektrokimyasal gradyanı, besinlerin taşınmasından sorumlu olmanın yanı sıra, iç fiber hücrelerinin hacminin dengede kalabilmesi için gereken negatif zar potansiyelini de sağlamaktadır.

İzotonik sıvının akışı, membranın suya yüksek geçirgenliğini gerektirir ve bu geçirgenlik özelliğinin, su kanalları ailesine ait AQP tarafından sağlandığı bilinmektedir. AQP su kanalları ailesi üyelerinin lensin farklı bölgelerinde farklı şekilde ifade edilmesinin, mikrosirkülasyonun oluşumunda ve devamlılığında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.(Schey ve ark., 2017b)



Şekil 2. 10. Suyun Lens İçerisindeki Dolaşımında AQP-0, AQP-1 ve AQP-5'in Rolü (Schey ve ark., 2017a).

Su, her iki kutuptan lens içine giren Na^+ akımını takip etmektedir. Ekstrasellüler boşluk aracılığıyla lensin içine girdikten sonra, AQP-0/5 su kanalları aracılığıyla fiber hücrelere geçer ve gap junctions yoluyla yüzeye geri akarak epitelde bulunan AQP-1 kanalları aracılığıyla lense terk eder.(Schey ve ark., 2017b)

2.9. AQUAPORİN MOLEKÜLLERİ

Canlı hücrelerin en temel özelliklerinden biri, dış ortamla kontrollü bir etkileşim yüzeyi oluşturma yeteneğidir. Çok hücreli organizmalarda her bir hücre, çevresiyle olan iletişimini membran üzerindeki iyon pompaları, reseptörler, kanal proteinleri ve hücresel temas noktaları gibi integral membran proteinleri aracılığıyla sağlar. Hücreler, biyosentetik süreçleri sürdürebilmek için ihtiyaç duydukları enerjiyi sağlamak amacıyla besin maddelerini dış çevreden almak zorundadır. Aynı zamanda, metabolizma sonucu oluşan atık ürünlerin de hücre dışına atılması gerekir. Ancak, yalnızca bazı küçük ve apolar moleküller lipid çift tabakayı kendiliğinden geçebildiğinden, hücreler bu madde alışverişini etkili biçimde gerçekleştirebilmek için özel taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyar (Galli ve ark., 2021a).

İntegral membran proteinleri çoğunlukla transmembran yapıdadır ve temel görevleri, iyonlar ile polar ya da yüklü moleküllerin plazma zarı boyunca kontrollü bir şekilde taşınmasına aracılık etmektir. Aslında çoğu durumda, bu proteinler pasif taşıyıcılar olarak işlev görerek, transmembran konsantrasyon gradyanını takip eden taşımayı kolaylaştırır. Ancak genellikle taşıma, konsantrasyon veya elektriksel gradyana karşı yapılması gerekir. Bu durumda, taşıma aktif bir süreçtir ve hücrelere molekülleri veya iyonları pompalamak için ATP enerjisi gerektirir (Martens ve Politis, 2020).

Taşıyıcılar, ATP'yi doğrudan kullanabilir veya kendi gradyanı boyunca membran üzerinden hareket eden başka bir çözücünün elektrokimyasal gücünden elde edilen enerjiyi kullanabilir.

İki ana taşıyıcı kategorisi vardır: taşıyıcılar ve kanallar. Taşıyıcılar aktif veya pasif olabilir. Kanallar, bileşenlerin membranı çok daha hızlı bir şekilde geçmesine olanak tanır ve bu hız serbest difüzyona oldukça yakındır. (Galli ve ark., 2021b)

Su homeostazı, tüm yaşayan hücrelerin fizyolojisi için merkezi bir öneme sahiptir. Hücre zarlarından su geçişini kolaylaştıran kanallar, günümüzde AQP'ler olarak bilinir (Direito ve ark., 2016a).

AQP'ler transmembran kanallar ailesinin bir parçası olmakla birlikte su taşınmasına özelleşmiş integral membran proteinleridir. Bazıları aynı zamanda gliserol, amonyak, üre ve hidrojen peroksit gibi diğer çözücüler için de seçici olabilmektedir. Çeşitli tetikleyici mekanizmalarla, açık ve kapalı durum arasında döngüye girebilirler, böylece su, iyon veya diğer çözücülerinin girişini düzenlerler (Galli ve ark., 2021b).

İlk olarak 1950'lerin sonlarında eritrositlerde, daha sonra ise böbrek epitellerinde tanımlanmıştır. İlk tanımlanan su kanalı, başlangıçta 28 kDa'lık kanal benzeri integral protein

(CHIP28) olarak adlandırılmış olup, 1987 yılında Agre ve çalışma arkadaşları tarafından eritrosit zarlarından Rh kan grubu antijeni ile birlikte tesadüfen izole edilmiş ve saflaştırılmıştır.

Elde edilen protein dizilimi, bu proteinin sıgır lens hücrelerinden ana intrinsik protein (MIP) ile bir homologluk taşıdığını ortaya koymuş ve bu proteinin MIP ailesine ait transmembran kanal proteinlerinden biri olduğunu düşündürmüştür. 2003 yılında Agre ve çalışma arkadaşları, CHIP28'in tanımlanması ve karakterizasyonu üzerine çalışmalarından dolayı Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür. CHIP28 daha sonra aquaporin-1 (AQP-1) olarak adlandırılmıştır.

AQP-1'in keşfinden bu yana, MIP ailesinin birçok başka üyesi de bulunmuştur. Günümüzde, bu aile, neredeyse tüm canlı organizmalarda bulunan 1700'den fazla integral membran proteini içermektedir (Direito ve ark., 2016a).

AQP'ler, biyolojik sistemlerde neredeyse tüm dokulara yaygın bir şekilde dağılmıştır (Moon ve ark., 2022).

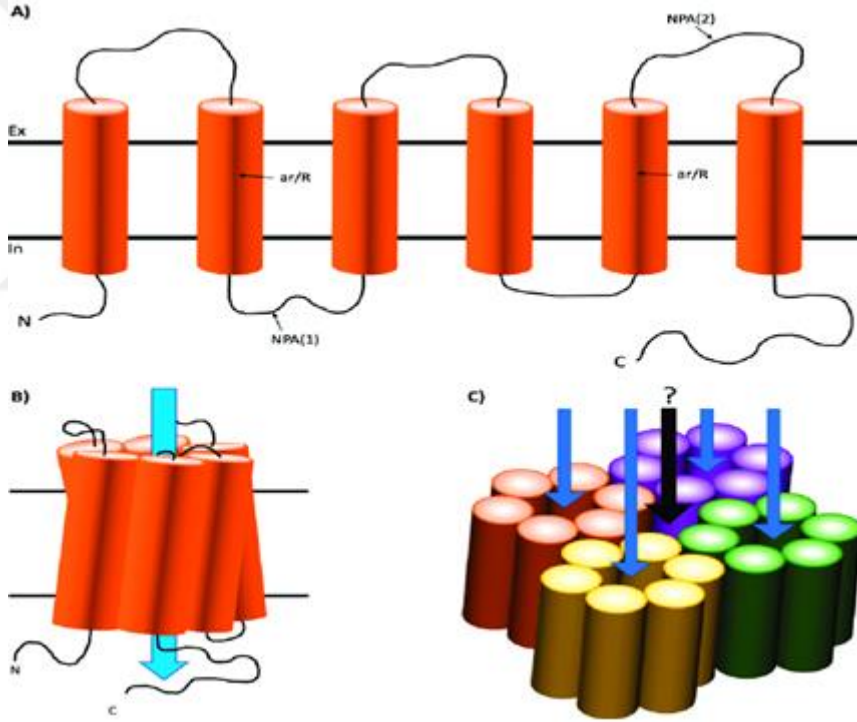
Memelilerde AQP-0 dan AQP-12'ye kadar 13 farklı AQP molekül türü bulunmakta olup, yapısal ve işlevsel özelliklerine göre üç alt gruba ayrılmaktadır:

1. Klasik Aquaporinler (AQP-0, AQP-1, AQP-2, AQP-4, AQP-5, AQP-6 ve AQP-8), yalnızca su moleküllerinin taşınmasında görev alırlar.
2. Aquagliseroprinler (AQP-3, AQP-7, AQP-9 ve AQP-10) ise suya ek olarak gliserol ve üre gibi küçük çözünebilen maddeleri de geçirebilirler.
3. Süper AQP'ler (AQP-11 ve AQP-12)den, AQP-11'in hem su geçirgenliği gösterdiği hem de hidrojen peroksit (H_2O_2) taşıdığı belirlenmiştir. Ancak bu iki AQP'in kesin işlevleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. (Zhang ve ark., 2023)

AQP'ler, ana işlevlerine dayalı olarak üç fonksiyonel alt gruba da ayrılabilir: aquaporinler, glyceroprinler ve peroksiporinler. (Galli ve ark., 2021b). Peroksiporinler, AQP-1, AQP-3, AQP-5, AQP-8, AQP-9 ve AQP-11'i içeren ve hücre zarlarından H_2O_2 taşımalarını kolaylaştıran, son zamanlarda tanımlanan AQP'ler alt grubudur (Zhang ve ark., 2023)

2.9.1. Aquaporin Moleküllerinin Yapısı

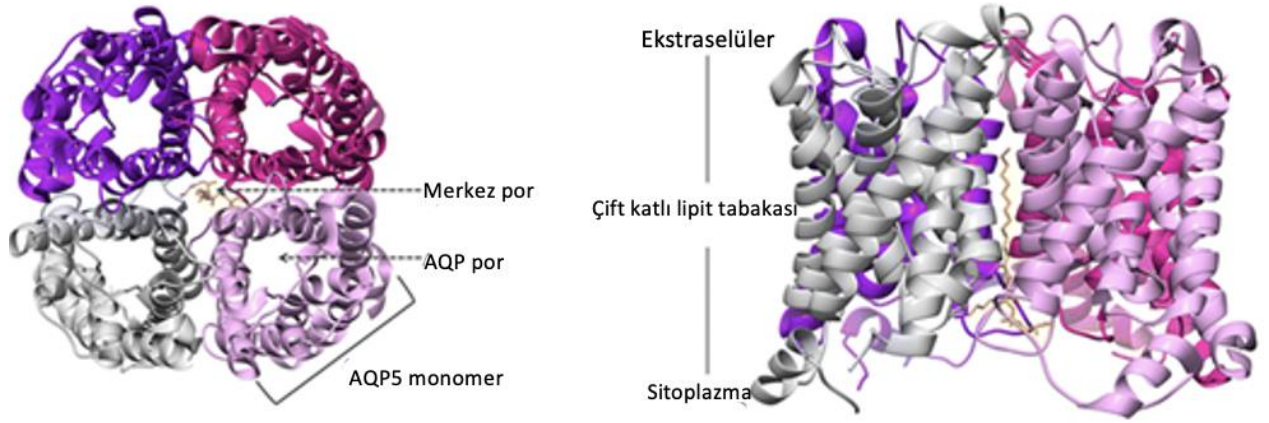
Günümüzde, her biri altı membran geçişli heliks içeren bir yapıya sahip 13 AQP bilinmektedir. AQP'lerin amino ve karboksil uçları hücre içinde yer alır. Birbirine zıt yönlerde yer alan iki kısa heliks, tüm membranı geçmez, ancak gözenek yapısını oluşturur. Bu yarım heliksler, aileye özgü olan NPA (Asn-Pro-Ala) üçlü amino asit motifini ve beşinci α -heliksleri ar/R aromatik/arginin motiflerini içerir. Bu motifteki amino asit kalıntıları, protonların kanala girmesini engellemek için su moleküllerini yönlendirir ve aynı zamanda su moleküllerinin geçişini kolaylaştıran hidrojen bağı donörleri ve alıcıları olarak işlev görür. AQP kanalının en dar kısmı, gözeneklerin transmembran bölgesinde yer alır. AQP-1 için bu dar bölgenin çapı 2.8 Å civarındadır ve bu çap, bir su molekülünün boyutuna çok yakındır. Bu durum, su moleküllerinin AQP'lerden tek sıra halinde geçmesini sağlar.



Şekil 2. 11. AQP molekül yapısının şematize gösterimi (Halsey ve ark., 2018)

AQP'ler, plazma membranı içinde homotetramerler oluşturur. Her bir homotetramer, dört su kanalından oluşmaktadır (Li ve Wang, 2017b; Abir-Awan ve ark., 2019b) Monomerler yaklaşık 30 kDa büyüklüğündedir. Her bir monomer, 5 bağlayıcı halka ile birbirine bağlı 6 transmembran α -heliks alandan oluşur ve bu yapı, 'kum saati' şekline benzemektedir (Galli ve

ark., 2021b) ve her su kanalı işlevsel olarak birbirinden bağımsızdır. (Abir-Awan vd., 2019b). Ek olarak, “aquaglyceroporinler” olarak adlandırılan bazı AQP’ler, gliserol ve üre gibi küçük polar moleküller için de seçiciliğe sahiptir. Bu AQP’ler, yani AQP-3, AQP-7, AQP-9 ve AQP-10, daha büyük moleküllerin taşınmasını sağlayabilecek şekilde daralmış bölgede değişmiş bir mimariye ve polariteye sahiptir. Bu nedenle, yaklaşık 3.8 Å genişliğinde biraz daha büyük bir gözenek yapısına sahiptirler ve ek yük taşımak için daha hidrofobik kalıntılarla kaplanmıştır (Halsey vd., 2018).



Şekil 2. 12. AQP molekül yapısının üç boyutlu şematize gösterimi
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (20.01.2025)

2.9.2. Aquaporin Moleküllerinin Fizyolojik Fonksiyonları

Epitel sıvı taşınması:

Böbrek tübüllerinde ve mikrodamarlarında, idrar yoğunlaştırma işlevi için proksimal tübül, Henle kulpunun ince inen kolu, vasa recta ve toplayıcı kanalda yüksek trans-epitelyal su geçirgenliği gereklidir (Verkman ve ark., 2014). AQP-2, AQP-3 ve AQP-4, böbrek toplayıcı kanal epitel hücrelerinde ifade edilir. Vazopressin tarafından uyarılan AQP-2’nin hücre içindeki veziküler bir bölmeden hücrenin apikal plazma membranına taşınmasıyla sağlanır (Sasaki, 2012). AQP-3 ve AQP-4, bazolateral hücre membranlarında sürekli aktif su taşıyıcıları olarak görev yapar. AQP-2, AQP-3 veya AQP-4 eksikliği bulunan farelerde, idrarın konsantre edilmesinde farklı düzeylerde bozukluklar gözlemlenmiştir. AQP-11’in işlevi tam olarak anlaşılamasa da, bu aquaporinin yokluğunda farelerde böbrek ve karaciğer kistleri gelişmektedir, ancak bu duruma neyin sebep olduğu henüz bilinmemektedir (Ma ve ark., 2000a; Yang ve ark., 2009)

AQP'ler, çözeltilerin aktif salgılanmasıyla oluşan osmotik gradyanın ardından, bezlerin asinüslerine suyun salgılanmasını kolaylaştırır. Tükürük ve hava yolu submukozal bezlerinde ifade edilen AQP-5 eksikliği olan fareler, tükürük ve hava yolu mukus salgısında bozukluklar göstermektedir. Yani, salgılar hiperozmolar olur ve daha düşük seviyelerde gerçekleşir, çünkü AQP-5'in yokluğunda bez asinuslarının düşük su geçirgenliği epitel boyunca osmotik dengeyi engeller. Ayrıca, AQP-1, oküler siliyer epitel tarafından sulu sıvı ve koroid pleksus tarafından beyin omurilik sıvısının salgılanmasını destekler. Bu sebeple, AQP-1 inhibe edildiğinde glokomda göz içi basıncını ve beyin travması ya da felç gibi durumlarda kafa içi basıncını düşürürken, AQP-5 inhibisyonu anestezi sırasında tükürük üretimini ve hava yolu mukus salgısını azaltabilir. Epitelyal hücrelerin sıvı salgıladığı süreçte, yüksek trans-epitelyal su geçirgenliği, izo-osmolar sıvıların aktif salgılanmasını kolaylaştırır. AQP aracılı hücre migrasyonu, hareket halindeki hücrelerde lamellipodia adı verilen çıkıntılara suyun girmesini içermektedir (Verkman ve ark., 2014)

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Fonksiyonları:

Kan-beyin bariyeri ve kan-serebrospinal sıvı (CSF) bariyerinden (yani endimya ve sagittal sinüs) su geçişi, suyun beyin içine ve dışına hareket etmesini sağlar (Verkman ve ark., 2014). AQP-4, CNS boyunca özellikle kan-beyin bariyerindeki ve endimyal-beyin omurilik sıvısı bariyerindeki astrositlerin uç kısımlarında ifade edilen başlıca su kanalıdır (Rash ve ark., 1998). AQP-4, kan-beyin bariyerinden su hareketini kolaylaştırdığı için, AQP-4 eksikliği olan fareler, sitotoksik beyin ödemi modellerinde (yani hücre şişmesi ile ilgili modellerde) vahşi tip farelere kıyasla daha iyi hayatta kalma oranına ve daha az su birikimine sahiptir (Manley ve ark., 2000).

AQP-4'ün astrositlerde nöroeksitasyon sonrası potasyumun geri alınması sırasında su taşınmasını sağlaması, hücreler arası boşluğun daralmasına yol açarak, potasyumun geri alımını sağlamak için gerekli itici gücün korunmasına yardımcı olur (Binder ve ark., 2006). AQP-4 modülatörlerinin, beyin ödemi (çeşitli etyolojilerden kaynaklanan), epilepsi ve sinir rejenerasyonu ile beyin ve omurilik travmalarının tedavisinde terapötik potansiyele sahip olabileceği öne sürülmüştür. AQP-4 eksikliği olan farelerde, vasojenik beyin ödemi modellerinde, intraparenkimal sıvı infüzyonu, kortikal donma yaralanması, beyin tümörü, beyin apsesi, subaraknoid kanama ve obstrüktif hidrosefalus gibi modellerde daha fazla su birikimi gözlemlenmektedir. AQP-4'ün omurilikte de benzer bir rolü olduğu düşünülmektedir; AQP-4'ün silinmesi, bir fare modelinde sitotoksik şişmeyi azaltır ve klinik sonuçları iyileştirirken, omurilik kontüzyon yaralanması modelinde vasojenik şişmeyi artırmaktadır.

AQP-1, dorsal kök ganglion nöronlarında ve nosiseptif C-liflerinde ifade edilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, AQP-1 eksikliği olan farelerin ağrı hassasiyetinin azaldığını bildirmiştir, ancak başka bir çalışma, AQP-1 silinmesinin ağrı algısı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuştur. Farelerde AQP-1 silinmesi, termal iltihaplı ağrı ve soğuk kaynaklı ağrının seçici olarak azalmasına yol açmaktadır. Bu durum, AQP-1 ile voltajla açılan sodyum kanalının bir etkileşimini içerebilir. Bu bulgular, AQP-1 inhibitörlerinin yeni, narkotik olmayan ağrı kesiciler olarak kullanılma olasılığını gündeme getirmektedir (Verkman ve ark., 2014).

Tümör anjiyogenezi ve yayılması:

AQP'ler, tümör anjiyogenezi (yeni kan damarlarının oluşumu), invazyonu, metastazı ve büyümesinde de rol oynamaktadır. AQP-1, tümörle ilişkili mikrodamar endotelial hücrelerinde yüksek oranda ifade edilmektedir (Endo ve ark., 1999). Birçok araştırma, AQP'lerin farklı tümör hücre tiplerinde yüksek seviyelerde eksprese edildiğini ortaya koymuştur. Bazı tümörlerde, aynı AQP'ler, tümörün ortaya çıktığı normal olmayan hücrelerde de ifade edilmektedir (Saadoun ve ark., 2005; Verkman ve ark., 2008). Örneğin, normal astrositlerde bulunan AQP-1, AQP-4 ve AQP-9, insan astrositlerinde da yaygın şekilde eksprese edilir ve AQP-4 ekspresyonunun, tümörün şiddetiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. AQP-1 eksikliği olan farelerde, tümör anjiyogenezindeki bozukluk nedeniyle implante edilen ve kendiliğinden oluşan tümörlerin büyümesi azalmıştır. Ayrıca, AQP-1 eksprese eden tümörler, AQP bulunmayan tümörlere kıyasla daha fazla lokal invazyon ve daha fazla metastaz göstermektedir (Saadoun ve ark., 2005). Çeşitli çalışmalar, AQP'nin bazı tümör hücre türlerinin çoğalmasını kolaylaştırdığını ve bunun değiştirilmiş sinyal yollarını içerebilecek mekanizmalarla gerçekleşebileceğini göstermektedir (Verkman ve ark., 2014).

AQP tarafından kolaylaştırılan gliserol taşımanın fonksiyonları:

AQP-3, proliferasyon gösteren epidermal keratinositlerin bazal katmanında ifade edilir. AQP-3 eksikliği olan farelerde, stratum korneumunun nemi azalmış ve cilt elastikiyeti düşmüştür (Tonghui ve ark., 2002). AQP-3 eksikliği, epidermal hücrelerin gliserole karşı geçirgenliğini düşürür ve bu durum, AQP-3'ün normalde su tutan bir "nemlendirici" olarak işlev gördüğü stratum korneumunun ve epidermisin gliserol seviyelerinin azalmasına yol açar (Hara ve Verkman, 2003). AQP-3, deri tümörlerinde yüksek düzeyde ifade edilmektedir ve farelerde AQP-3 eksikliği, bu tümörlerin gelişimini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle, AQP-3 ekspresyonunun artırılması, deri tümörlerinin oluşumunu teşvik edebilir. Ayrıca, AQP-3 eksikliği, farelerde korneal ve deriye bağlı yaraların iyileşmesinin bozulmasıyla ve kolit fare

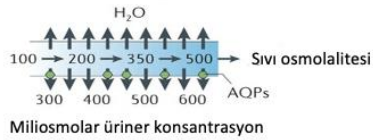
modelinde kolon epitelyal hücre proliferasyonunun bozulmasıyla ilişkilidir (Levin ve Verkman, 2006; Thiagarajah ve ark., 2007).

AQP-3 aynı zamanda bağışıklık hücrelerinde de ifade edilir ve bu hücrelerden farelerde silinmesi, makrofajların ve T hücrelerinin fonksiyonlarını bozar. AQP-3'ün hem faydalı hem de zararlı birçok rolü olduğu için, bir AQP-3 modülatörü için kabul edilebilir bir terapötik pencere belirlemek zor olacaktır (Zhu ve ark., 2011).

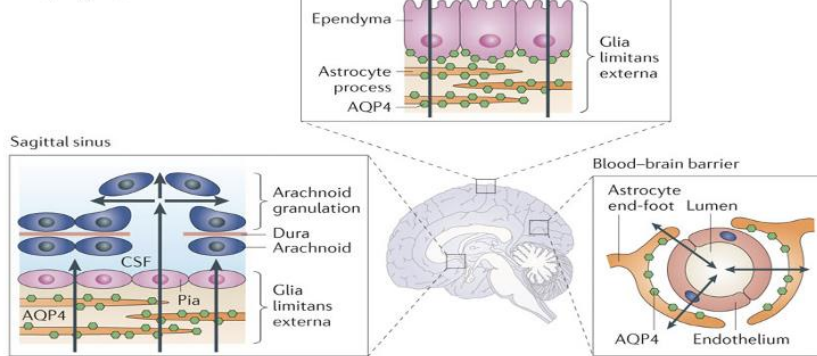
Aquagliseroprinler AQP-7 (özellikle adipositlerde ifade edilir) ve AQP-9 (hepatositlerde ifade edilir), adipöz metabolizma ile ilgilidir. AQP-7 eksikliği, plazma zarının gliserole karşı geçirgenliğini düşürür, bu da hücre içinde gliserol ve trigliserit birikimine yol açar ve aynı zamanda gliserol kinaz ekspresyonunun artmasına neden olur. İnsanlarda, obezite durumunda adipositlerde AQP-7 ekspresyonu azalır (Verkman ve ark., 2014)

Aquaporin su taşıma fonksiyonu

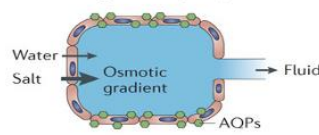
a. Böbrek tübül su taşıma İdrarı yoğunlaştırma fonksiyonu



d. Beyin su transportu Beyin şişmesi



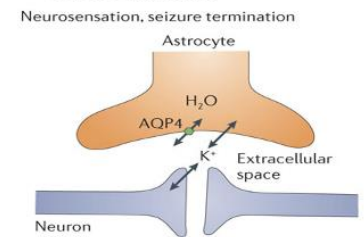
b. Epitel sıvı salgısı Tükürük salgılanması, CSF, Aköz humor



c. Hücre göçü



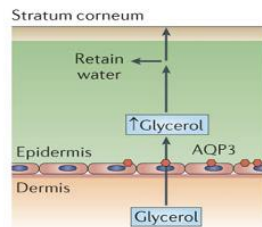
e. Nöroeksitasyon



Aquagliseroprin gliserol taşıma fonksiyonu

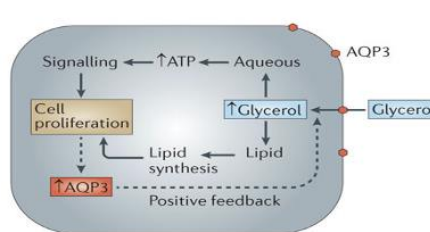
f. Cilt nemlendirme

Epidermal gliserolün bakımı



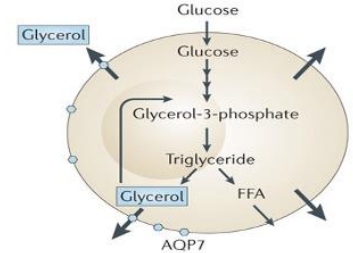
g. Hücre çoğalması

Tümör hücre büyümesi, yara iyileşmesi



h. Adiposit metabolizması

Yağ birikimi sınırlaması



Şekil 2. 13. Aquaporinlerin Fizyolojik Fonksiyonları (Verkman ve ark., 2014)

2.9.3. Memelilerde Farklı Dokularda AQP Moleküllerinin Ekspresyonu

AQP'ler, vücutta geniş bir şekilde ifade edilir ve özellikle sıvı taşınımı yapan hücre türlerinde, örneğin çeşitli organlardaki epitel hücrelerinde bulunur. Ayrıca, sıvı taşınımında belirgin bir rolü olmayan, örneğin adipositler gibi bazı hücre tiplerinde de ifade edilirler. CNS'de, AQP-1 koroid pleksusta ifade edilirken, AQP-4 astrosit uç ayaklarında ve glia limitansta ifade edilir (Verkman ve ark., 2014).

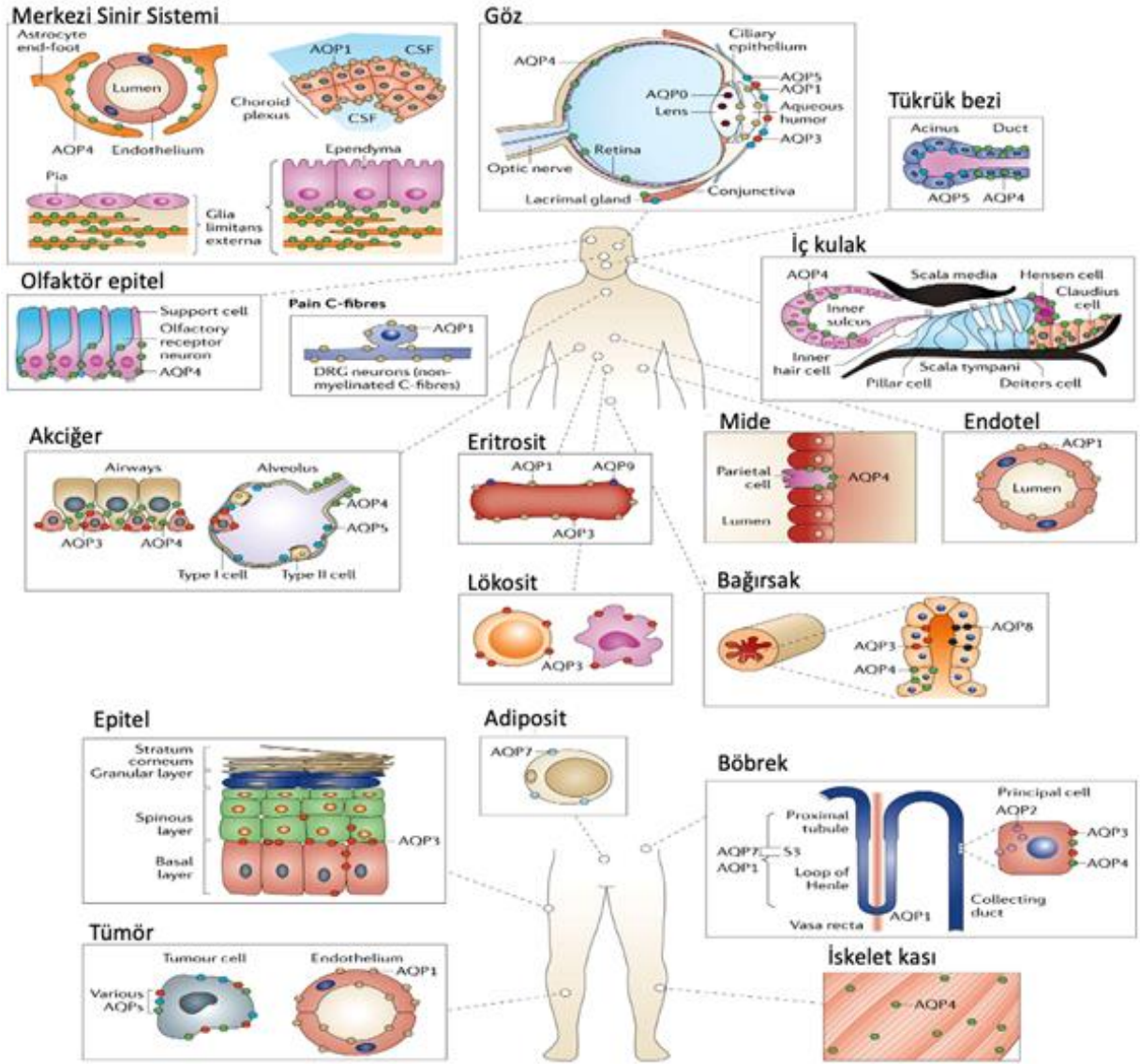
Gözde, AQP-0 lensde, AQP-1 kornea endotelyumunda, AQP-3 konjonktiva ve kornea epitelinde, AQP-4 retina Müller hücrelerinde ve lakrimal bezde, AQP-5 ise kornea epitelinde ve lakrimal bezde ifade edilir (Zhang ve ark., 2002; Chepelinsky, 2009).

Tükürük bezlerinde AQP-4, kanallarda; AQP-5 ise bez asinüslerinde bulunur. İç kulakta AQP-4, Claudius hücrelerinde, Hensen hücrelerinde ve iç sulkus hücrelerinde ifade edilir. Ayrıca AQP-4, koku epiteli hücrelerinde de yer alır (Verkman ve ark., 2014).

AQP-1, omurilik dorsal boynuzunda ağrı işleme görevini üstlenen C-liflerinde eksprese edilir. Ayrıca, AQP-1, merkezi sinir sistemi dışında tüm vasküler endotelial hücrelerde bulunur. AQP-4, midenin asit salgılayan paryetal hücrelerinde ifade edilir. Akciğerde ise AQP-3, submukozal bezlerde; AQP-4, hava yolu hücrelerinde; AQP-5 ise alveolar tip I hücrelerinde eksprese edilir (Zhang ve ark., 2009; Verkman ve ark., 2014). Eritrositlerde AQP-1, AQP-3 ve AQP-9 eksprese edilir. Böbrekte, AQP-1 proksimal tübüllerde, Henle kulpunun ince inen kolunda ve vasa rectada bulunur. AQP-2, toplayıcı kanalın ana hücrelerinin lümenal tarafında bulunur; AQP-3 ve AQP-4, toplayıcı kanalın ana hücrelerinin bazolateral tarafında yer alır; AQP-7, proksimal tübülün S3 segmentinde eksprese edilir. AQP-3, makrofajlar ve T hücrelerinde de ifade edilir (Ma ve ark., 2000b).

Deride, AQP-3, esas olarak stratum basale'deki epidermal hücrelerde ifade edilir. Adipositler (yağ hücreleri), AQP-7'yi eksprese eder. Tümör hücreleri, farklı AQP türlerini ifade eder; örneğin, glioblastom hücreleri AQP-1, AQP-4 ve AQP-9'u ifade ederken, AQP-1 genellikle tümörlerin mikrodamar endotel hücrelerinde bulunur.

AQP-4, iskelet kaslarının hızlı kasılan liflerinde bulunur. AQP-3, AQP-4 ve AQP-8 ise bağırsaklardaki epitel hücrelerinde yer alır (Verkman ve ark., 2014).



Şekil 2. 14. Memeli AQP Moleküllerinin Dokularda Dağılımı (Verkman ve ark., 2014).

2.9.4. Gözde AQP Moleküllerinin Ekspresyonu

Görme fonksiyonunun optimize edilmesi için göz sıvılarının hassas bir şekilde düzenlenmesi gereklidir, çünkü gözün büyük bir kısmı sudan oluşur. Göz bölmeleri arasında ve sistemik dolaşıma su ve iyonların sürekli hareketi gereklidir. Suyun hareketi, kornea, silier cisim, lens ve retina metabolizmasının birçok metabolik ürününün uzaklaştırılmasını sağlar, tüm bunlar optik bölmelerdeki saydamlığın korunmasıyla birlikte gerçekleşir. Su taşıması, korneal epitel ve endotel boyunca gerçekleşerek korneanın saydamlığını korur. İris stroma su

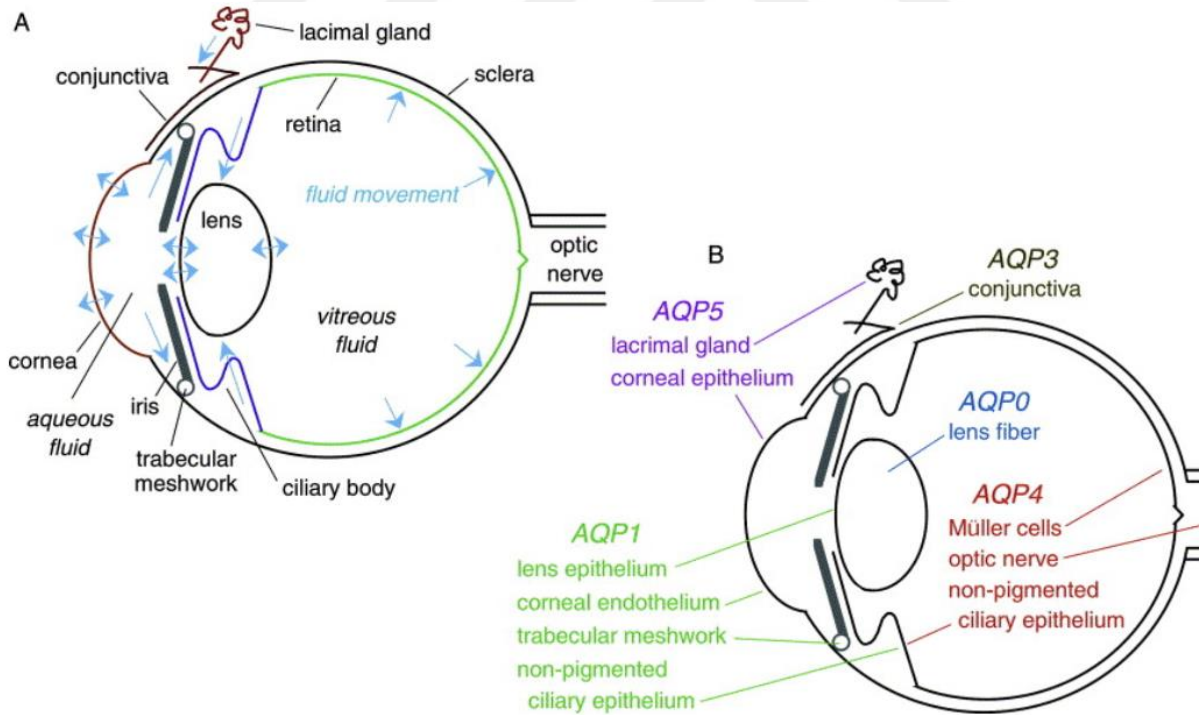
içeriğindeki hızlı değişiklikler, pupil kasılması ve genişlemesi sırasında şekil değişikliklerini kolaylaştırır.

Retinada, su, retina pigment epitelinden transselüler olarak koroide taşınır, bu da subretinal ödemi ve retina dekolmanını engeller. AQP'ler , bu yapıların birçoğunda ifade edilir ve suyun taşınmasını kolaylaştırır.(Tran ve ark., 2017b)

AQP molekülleri gözdeki tüm dokularda önemli roller oynamaktadır. AQP'lerin gözdeki lokalizasyonu ve fonksiyonu, Verkman tarafından 2003 ve 2008'de, Fischbarg tarafından ise 2012'de incelenmiştir.(Schey ve ark., 2014)

AQP molekülleri ekspresyonunun oküler dokulardaki lokalizasyonu ve oküler patolojiler ve/veya hastalıklardaki olası rolleri Şekil 2.15'de gösterilmiştir.

AQP molekülleri ifade modelleri, göz içi basıncı (IOP) düzenlemesinde (AQP-1 ve AQP-4), kornea ve lens şeffaflığında (AQP-0, AQP-1 ve AQP-5), görsel sinyal iletiminde (AQP-4), korneal ve konjunktival bariyer fonksiyonunda (AQP-3,AQP-5) ve lakrimal bezler tarafından gözyaşı üretiminde (AQP-5,AQP-1), retina su dengesinin korunmasında(AQP-4) önemli bir rol oynamaktadır.(Verkman, 2003; Tran ve ark., 2017b)



Şekil 2. 15. Gözde sıvı taşınımı ve AQP moleküllerinin ekspresyonu (Verkman, 2003). A) Sıvı hareketi, lakrimal bez ve siliyer cisim tarafından salgılanırken, trabeküler ağ ve retina pigment epiteli tarafından emilir ve kornea ile lens arasında çift yönlü bir hareket gerçekleştirir. (B) Oküler dokularda AQP su kanalı ekspresyonunun bulunduğu bölgeler.

Tablo 2. 1. Oküler Bileşenlerde Aquaporin Moleküllerinin Ekspresyonu (Schey ve ark., 2014)

Oküler bileşen	AQP ekspresyon	İlişkili patoloji/hastalık
Kornea		
Epitel	AQP-3,AQP-5	Fuchs distrofisi
Stroma	AQP-1	Psödo fakik büllöz
Endotelyum	AQP-1,AQP-4	Keratopati Kornea yara onarımı
Gözyaşı bezi		
Acini	AQP-3,AQP-4,AQP-5	Sjögren sendromu
Kanallar	AQP-4	
Siliyer epitel	AQP-1, AQP-4	
Trabeküler ağ	AQP-1, AQP-4	
Lens		
Epitel	AQP-1,AQP-5,AQP-7	Katarakt
Lif hücreleri	AQP-0, AQP-5	
Retina		
İç sınırlayıcı membran	AQP-2,AQP-7,AQP-11	Diyabetik retinopati
Sinir lifi tabakası		Glokom
Ganglion hücre tabakası	AQP-0, AQP-5, AQP-9	Üveit
İç pleksiform tabaka	AQP-1, AQP-4, AQP-5	Retina dekolmanı
İç nükleer tabaka	AQP-0, AQP-1, AQP-4, AQP-5, AQP-9	Mavi ışık yaralanması İskemi / reperfüzyon
Dış pleksiform tabaka	AQP-1, AQP-4, AQP-6	
Dış nükleer tabaka	AQP-1, AQP-5	
Dış sınırlayıcı membran		
Fotoreseptör tabakası		
Retina pigment epiteli	AQP-1,AQP-2, AQP-3, AQP-5, AQP-7, AQP-9	

2.9.5. Lenste AQP Molekülleri

Lens, gözdeki diğer önemli ışık kırıcı yapılardan biridir ve saydamlığının korunması son derece önemlidir. Lens, damar içermeyen bir yapıdır, bu nedenle oksijen, besinler ve iyonlar, epitel tabakasından göz sıvısı (aköz humor) aracılığıyla difüzyon ve aktif taşıma yoluyla taşınır. Lenste beş farklı aquaporin molekülü (AQP-0, AQP-1, AQP-5, AQP-7, AQP-8) ekspresyonunun olduğu bulunmuştur (Schey ve ark., 2022a).

AQP-0:

MIP26 olarak bilinen ancak AQP protein ailesinin keşfiyle adı değiştirilen AQP-0, lensdeki en bol bulunan integral membran proteindir ve lens membran proteomunun yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. (Donaldson ve ark., 2024)

AQP-0 molekülü, lens liflerinin yerleşimindeki değişiklikler sırasında meydana gelen moleküler değişiklikler ve sonradan yapılan protein modifikasyonlarına bağlı olarak bir su kanalı ya da yapısal bir protein olarak işlev görmektedir. Kortikal liflerde AQP-0 molekülü, konneksinler, filensin, fakinin ve kristalinler gibi diğer proteinlerle etkileşime girer ve suyun geçişini sağlar. Ancak, nükleer liflerde AQP-0 molekülünün bölünmesi, yapısal değişikliklere yol açar ve AQP-0 molekülünün su taşıyan gözeneklerini kapatır. Bu durumda, AQP-0 molekülünün işlevi su kanalı olmaktan çıkar ve artık çevresindeki proteinlerle etkileşime girmediği için bir yapışma molekülü olarak işlev görmeye başlar. Bunun yerine, AQP-0 molekülü sıkı bağlantılar oluşturur ve lifler arasındaki minimum mesafeyi korumaya yardımcı olur. Böylece, AQP-0 molekülü lens içinde mikro dolaşımı ve aynı zamanda lifler arası yapışmayı kolaylaştırır ve dolayısıyla lensin şeffaflığını korumaya katkıda bulunur (Tran ve ark., 2017b).

AQP-0 molekülü lens şeffaflığının korunmasında kritik derecede önemli rolü farelerde AQP-0 geninin silinmesi ve insanlarda AQP-0 mutasyonlarının konjenital katarakta yol açmasıyla kanıtlanmıştır. AQP-0 molekülü mutasyonlarının birçoğu, plazma zarı taşıma işlemlerindeki kusurların gelişmesiyle katarakt oluşumuna yol açmaktadır (Schey ve ark., 2022a).

AQP-1:

2003 yılında Agre ve meslektaşları, CHIP28'nin tanımlanması ve karakterizasyonu için Kimya Nobel Ödülü'ne layık görüldü. Bu protein daha sonra AQP-1 olarak adlandırıldı. (Direito ve ark., 2016b)

AQP-1 molekülü, keşfedilen ilk su kanalı olup, aynı zamanda gaz kanalı olarak işlev gören ilk AQP'dir. Vücutta yaygın olarak bulunan AQP-1 molekülü, su taşınımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Li ve Wang, 2017b). AQP-1 molekülünün bazı tümör tiplerinde ekspresyonu, artan anjiyogenez, invazyon, metastaz ve büyüme ile ilişkilidir.(Abir-Awan ve ark., 2019b)

AQP-1 molekülü, gözlerde yaygın olarak ifade edilir; lensde ise lens epitelial hücrelerinde (LEC'ler) ifade edilir ve bu hücrelerin ana membran proteinidir. LEC'lerdeki AQP-1, suyun hücre zarından geçişini düzenler ve LEC'lerde su/elektrolit dengesini koruyarak lensin homeostazını, şeffaflığını ve kataraktlara karşı direncini sağlamak için önemli bir rol oynayabilir. Bazı araştırmacılar, ARC(yaşa bağlı katarakt) LEC'lerinde AQP-1 molekülü ifadesinin, şeffaf lensin epitel hücrelerine kıyasla önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir. Bu da, AQP-1'in kataraktın gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.(Zheng ve ark., 2016)

AQP-1'in fonksiyonel etkisinin lens şeffaflığında önemli olduğu bilinmektedir ve AQP-1 molekülü silinmiş farelerin lenslerinde, epitel hücre su geçirgenliği, normal lenslere kıyasla yaklaşık üç kat daha düşük bulunmuştur (Barandika vd., 2016).

AQP-5:

AQP-5 molekülü, salgı bezleri epitelyumu, alveolar epitel ve salgı bezlerinde ifade edilir ve burada tükürük, gözyaşı ve akciğer salgılarının oluşumunda rol oynar(Li ve Wang, 2017b).

AQP-5 molekülü, lensin tamamında dağılmış bir şekilde epitel hücrelerinde ve hem farklılaşan hem de olgun lif hücrelerinde ifade edilir. Ancak, lensin farklı bölgelerinde alt hücrel lokalizasyonunda farklılık gösterdiği belirlenmiştir.(Donaldson ve ark., 2024)

AQP-5 molekülü, vimentin ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla lensin şeffaflığını korumada rol oynayabilmektedir. Ayrıca su geçirgenliğini artırarak membran taşınımını destekler, böylece lensin opaklaşmasını engelleyebilir ve lensin şeffaflığını sürdürebilir (Tang ve ark., 2021).AQP-5 silinmiş farelerde otofajik lizozomların birikimi, anormal lens gelişimine neden olan faktörlerden biri olabilir. AQP-5'in lensin şeffaflığını korumak için halkasal RNA'lar (circRNA'lar) aracılığıyla lizozomal yolu düzenleyebileceği önerilmiştir (Shaohua ve ark., 2023). Yaşlanma süreciyle birlikte, AQP molekülü de dahil olmak üzere çoğu lens proteini modifiye olur, bu da fonksiyonel değişikliklere ve/veya kayba yol açar. Küçük molekül bileşiklerle AQP-5 molekülünün defosforilasyonu, AQP-5 su kanallarının plazma membranındaki kullanılabilirliğini artırarak, membran su geçirgenliğini artırır ve lens homeostazının korunmasına yardımcı olur (Kumari ve ark., 2012).

Katarakt, yaygın bir körlük hastalığı olup, lensin opaklaşması nedeniyle şeffaflığın kaybolmasıdır. AQP-5'teki p.L51P mutasyonunun, otozomal dominant konjenital kataraktla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tang ve ark., 2021)

Kataraktlı hastaların insan lens epitelyum hücrelerinde, yaş ve cinsiyet fark etmeksizin AQP-5'in membran ekspresyonu arttığı görülmüştür. Hiperglisemik koşullarda, AQP-5 silinmiş farelerde, sağlıklı farelere kıyasla lens şeffaflığı belirgin şekilde azalmış ve H₂O₂ seviyeleri artmıştır.

AQP-5 molekülünün lensde su taşıma düzenlemedeki rolüne rağmen, 4 aylık AQP-5'i silinmiş fareleri katarakt gelişimi göstermemiş, ancak hiperglisemik stres koşullarında katarakt gelişmiştir. Hiperglisemi nedeniyle tetiklenen AQP-5 molekülü knockout lens kataraktı, AQP-5'in fibroblastlarda önemli bir su kanalı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte AQP-5'in varlığı, hücrel düzenleme için önemli olup, AQP-5'in hiperglisemi gibi stresli koşullarda koruyucu etkiler göstererek lensin şeffaflığını ve homeostazını korumada rol oynayabileceğini göstermektedir (Zhang ve ark., 2023).

Lens AQP moleküllerinin farklı ifade kalıpları ve fonksiyonel özellikleri, lensin farklı bölgelerinde su taşınımını düzenleyen özgün bir hücrel fizyoloji tarafından yönlendirilen iç mikro dolaşım sistemi oluşturan lensin optik özelliklerini kontrol eden belirli katkılar sağladıklarını düşündürmektedir (Donaldson ve ark., 2024).

AQP-7:

AQP-7 molekülü, su, gliserol, üre, amonyak, arsenit ve NH₃ moleküllerinin taşınmasını kolaylaştırmaktadır. AQP-7 molekülü, yeni üretilen gliserolün dışarı taşınmasını sağladığı yağ dokusunda yüksek oranda ifade edilir. Gliserolün anormal düzenlenmesi, metabolik hastalıkların gelişimine önemli ölçüde sebep olan bir faktördür. Bu nedenle, AQP-7 eksikliğinin obeziteye ve insülin direncine neden olması muhtemeldir.(Li ve Wang, 2017b)

AQP-7 molekülü eksikliği olan farelerde, yaşlandıkça yağ kütlesinde ilerleyici bir artış ve adiposit hipertrofisi gözlemlenir; bu durum adipositlerde gliserol ve trigliserit birikimi ile ilişkilidir. Yapılan biyokimyasal çalışmalar, AQP-7 molekülü eksikliğinin adiposit hipertrofisine, plazma zarındaki azalmış gliserol geçirgenliği nedeniyle yol açtığını göstermektedir. Bu bulgular, adiposit gliserol geçirgenliğinin, adiposit metabolizması ve toplam vücut yağ kütlesinin yeni bir düzenleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, yağ kütlesini değiştirmek amacıyla adiposit AQP-7 molekülü ekspresyonunun ve/veya işlevinin modüle edilmesi olasılığını akla getirmektedir. Ayrıca, AQP-7 ve AQP-9'un diyabet ve

obezitede metabolik düzenleyiciler olduğu düşünülmektedir. Ancak, bu konuda güçlü deneysel kanıtlar henüz mevcut değildir. (Verkman, 2012b)

AQP-7, AQP-9 ve AQP-11 molekülleri mRNA transkriptleri, gözün farklı yapılarında saptanmıştır. AQP-7 molekülü ekspresyonu, korneal epitel ve endotelde gözlemlenirken, lens epitelinde ve trabeküler ağ endotelinde de ifade edilmektedir. Siliyaris pigmentlenmemiş epitelinde ise AQP-7, AQP-9 ve AQP-11'in hepsi ifade edilir (Tran ve ark., 2017b).

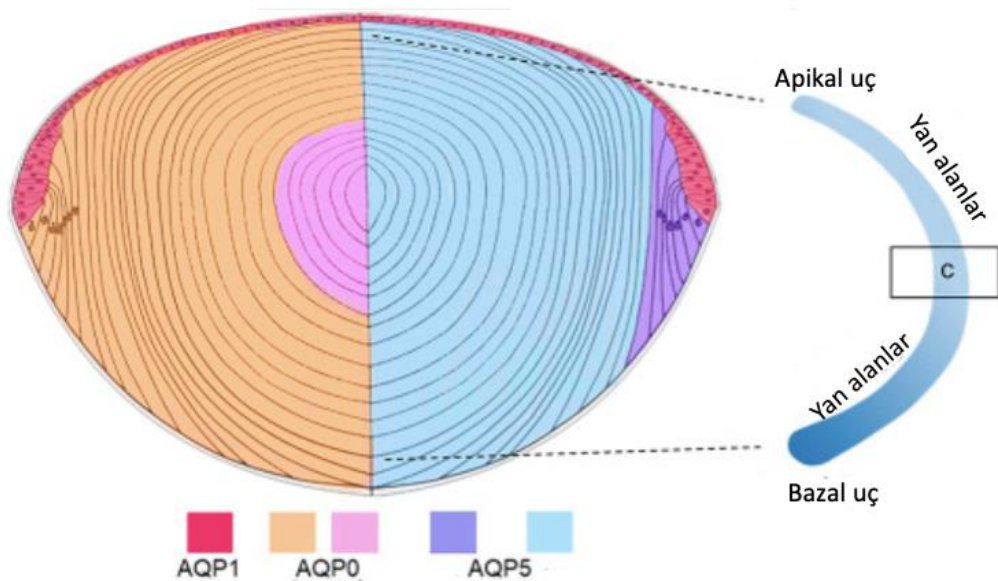
AQP-8:

AQP-8 molekülü, ilk olarak proksimal tübül ve toplayıcı kanal hücrelerinin hücre içi bölgelerinde bulunan bir su kanalı proteinidir. (Li ve Wang, 2017b)

Ayrıca beyin, ince bağırsak, testis ve tükürük bezlerinde de tespit edilmiştir. Fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır ancak AQP-8'in suyun yanı sıra amonyağı taşıdığı ve amonyak taşımamanın ana fonksiyonu olabileceği, böylece asit-baz dengesinin korunmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. (Abir-Awan ve ark., 2019b)

Böbrekte, mitokondriyal AQP-8 molekülünün, proksimal tübüldeki asidoza adaptif yanıtında önemli bir rol oynadığı yakın zamanda gösterilmiştir. (Li ve Wang, 2017b)

Lenste AQP-8 molekülü ekspresyonuyla ilgili çok az sonuç bulunmaktadır ve yalnızca lens epitelial hücrelerinde ifade edilmektedir. AQP-8 molekülü, bilinen bir peroksiporin olmasına rağmen, lenste AQP-8 molekülünün özgül fonksiyonu henüz belirlenmemiştir (Schey ve ark., 2022b).



Şekil 2. 16. Lenste AQP moleküllerinin dağılımı (Schey ve ark., 2022b)

AQP molekülülleri, integral membran proteinleri ailesinin bir parçasıdır. AQP molekülüllerinin fonksiyonları, biyolojik membranlar üzerinden su, gliserol, amonyak, üre, H₂O₂ ve diğer küçük moleküllerin taşınmasını sağlamaya yöneliktir. Uzun bir süre göz ardı edilmesine rağmen, AQP'ler pek çok hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Son çalışmalar, AQP'lerin yağ birikimi ve oksidatif stresin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu iki süreç, insülin direnci ve T2D gelişiminde kritik bir öneme sahiptir. İnsülin direnci (IR) ve T2D, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi diğer komorbiditelerle sıkı bir şekilde bağlantılı olan, karmaşık ve çok yönlü sistemik hastalıklardır. Hem IR hem de T2D, yağ dokusu, iskelet kası, karaciğer ve diğer insülin duyarlı organlar arasında karşılıklı etkileşimler oluşturur ve farklı dokuları ve organları etkiler. AQP'ler heterojen özellikleri, belirgin doku dağılımı ve hem lipid metabolizmasındaki hem de oksidatif stresin düzenlenmesindeki bilinen rolleriyle, DM'i açıklama arayışında önemli adaylar olarak görünmektedir.(Galli vd., 2021b)

Dünya genelinde DM, 285 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve metabolik bozukluklar, çeşitli organlarda değişikliklere neden olabilir. Göz organında ve lenste de çeşitli değişikliklere ve bir takım bozukluklara sebep olabilmektedir.(Pont ve ark., 2020)

Diyabet hastalarında lens kalınlığı, özellikle kortikal kalınlaşma normal bireylere göre daha fazladır. Diğer biyometrik değişiklikler, lensin ön ve arka eğriliğinin artması ve ön odanın sıkışmasını içermektedir. Bu değişiklikler en belirgin olarak insülin bağımlı (tip 1) diyabetlilerde görülür ve diyabetin süresi ciddi bir etkiye sahiptir. Lensin sagittal genişliğinin artışı yaklaşık %70 oranında hızlanmıştır. Ayrıca, anterior bölge (C1 alfa), T1D ve T2D bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla genişlemiştir. Her iki tip diyabet tipi arasında, yaş veya diyabet süresi bu genişlemede bir rol oynamıyor gibi görünmektedir. Diyabetik retinopati varlığı, T1D'li hastalarda bu artışta bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Lensin, hücre zarının geçirgenliğindeki artış veya yetersiz iyon pompalama nedeniyle, büyük veya odaklanmış bir şeffaflık kaybı olmadan küçük bir dereceye kadar şişmiş olması mümkün olabilir. Kompaktlaşma hızındaki azalma da artmış büyüme izlenimi verebilir.(Bron ve ark., 1993)

DM birçok doku ile birlikte gözün lens dokusunda da bir takım değişikliklere ve hasara sebep olmaktadır. Lens dokusunda ifade olan AQP'lerin bu organın işleyişinde ve görevlerini yerine getirmesinde katkısı oldukça fazladır. Bu sebeple DM'un lens dokusunda ortaya çıkardığı bozuklukların AQP molekülüllerinin yapısal bozukluğa uğramasından veya ekspresyon düzeyindeki değişikliklerden kaynaklı olabileceği düşünülebilir.

3. YÖNTEM

Çalışmaya HADYEK'in 24.07.2023 tarihli 2023 HAYDEK-10 numaralı etik kurul onaylı izni alındıktan sonra başlandı. Araştırmalar Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Biriminden (DETAP) tedarik edilen Wistar albino cinsi yetişkin sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hayvanların bakımı ve tüm cerrahi müdahaleleri ve deney sonrası sakrifikasyon işlemleri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi DETAP laboratuvarlarında yapılmıştır. Deney hayvanları çalışmanın başlangıcından sonuna kadar DETAB Laboratuvar şartlarında; sıcaklık $25\pm 12^{\circ}\text{C}$, %50 nem ve 12 saatlik gece-gündüz siklusunda kaldılar.

Çalışma toplamda 14 adet rat ile gerçekleştirildi.

Çalışmanın hemen başında tüm gruplardaki ratlar 12 saat boyunca aç bırakıldı. 12 saat sonunda ratların açlık kan şekeri ölçümü yapıldı ve değerler kaydedildi.

Ratlar rastgele seçilerek aşağıda belirtildiği gibi her grupta 7 adet hayvan olacak şekilde iki eşit gruba ayrıldı.

1.Grup: Kontrol grubu (n=7)

2.Grup: Diyabet grubu (n=7)

İkinci gruptaki ratlara Tip-II diyabet oluşturmak üzere Srinivasan ve arkadaşlarının uyguladıkları metoda göre streptozosin (STZ) intraperitoneal olarak 100 mg/kg/ip dozda enjekte edildi. STZ uygulamasından bir hafta sonra, plazma açlık glukoz seviyesi tekrar ölçülerek ≥ 250 mg/dl olan ratlar T2D olarak değerlendirildi. Tüm gruplardaki hayvanların deney başlangıç ve sonucunda ölçülen açlık kan glukoz değerleri ile birlikte ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Deney sonrasında ratlar anestezik hale getirilerek göz organları çıkarılarak lensleri ayrıldı ve sıçanlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildiler.

3.1. RATLARDA DİYABET MODELİ OLUŞTURMA

Ratların ağırlıkları tartılarak STZ doz ayarlaması yapıldı. Bunun için önce STZ stok solüsyonu hazırlandı. Bu stok solüsyondan her bir rat için 1cc (100mg/kg/ip.) enjekte edildi. Bir hafta boyunca sıçanlar takip edildi ve sonrasında 12 saatlik açlık kan glukoz düzeyleri ölçülerek kayıt edildi. Açlık kan şekeri ölçümü sonucu ≥ 250 mg olan ratlar T2D olarak değerlendirildi.

STZ solüsyonu:

300 mg STZ, 10cc phosphat buffered saline (PBS) tampon solüsyonunda çözüldü.

PBS solüsyonu:

1,37gr Sodium dihydrogen phosphate monohydrate ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; K.N:3090, Merck)

1,56gr Sodium dihydrogen phosphate dihydrate ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; K.N: 6345, Merck)

8,76gr Sodium chloride (NaCl ; K.N: 6048, Merck)

1000ml Distile suda çözüldü.



Şekil 3. 1. STZ Uygulaması

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Malzemeler

Sarf malzemeler:

- Etüv
- Buzdolabı
- Lam, Lamel
- Benmari

- Mikroton
- Mikroton bıçağı
- Çeker ocak
- Otomatik pipet
- Preparat saklama kabı
- Mikroskoplar
- Santrifüj
- Enjektör
- Su banyosu
- Otoklav
- Hassas Terazî

Kimyasallar:

- STZ (CAYMAN)
- Ksilazin
- Ketamin
- Formaldehit
- Alkol
- Ksilen
- Parafin
- Hematoksilen
- Eozin
- Aquaporin Primer Antikorları ((AQP-1 (Santa Cruz Biotechnology, sc-32737), AQP-5(Santa Cruz Biotechnology, sc-514022), AQP-7(Proteintech,25131-I-AP))
- İmmunohistokimyasal Doku Boyama Setleri (PatoLab (donkey serum, biyotinli sekonder antikor, streptavidin-horseradish peroxidase conjugated reagent (HRP))
- AEC Kromojen(PatoLab)
- Aquoz Vision Mount (Thermo Scientific)
- Entellan
- Sekonder antikorlar(IF), (Donkey Anti Mouse IgG H&L(Alexa Fluor 488) , Donkey Anti-Rabbit IgG H&L(Alexa Fluor 594))
- Donkey Serum (GeneTex)
- DAPI'Kapama medyumı (Genetex)

3.2. HİSTOLOJİK İŞLEMLER

Histolojik işlemlerin tamamı Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalımız Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Sakrifiye edilen ratlardan alınan lens dokuları hemen %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu. Fiksasyonu gerçekleşen lens dokuları rutin histolojik doku takibinden geçirildi.

Tablo 3. 1. Doku Takip Çizelgesi

Yapılan işlemler	Süre
Akar su	7 saat
%70'lik Etil Alkol	1 gece
%80-90-96-100'lük Etil Alkol	1'er saat
Ksilen I	10 dk
Ksilen II	20 dk
Ksilen III	40 dk
Parafin I-II-III	1'er saat
Parafin bloklara gömme	

Parafin bloklardaki lenslerden mikrotomla 3-4 µm kalınlığında ince kesitler alınarak lamlara yerleştirildi. Lamlara alınan doku örnekleri 60°C etüvde 1 gece bekletildi. Histokimyasal, immünohistokimyasal ve immünofloresan teknikler uygulanmak üzere uygun preparat seçimi yapıldı.

3.2.1. Hematoksilen & Eozin Boyama

Hematoksilen & Eozin boyama için kontrol ve dm grubundaki ratların lens dokularından rotary mikrotom (Leica RM2135, Germany) ile alınan 3-4 µm kalınlıkta ince doku kesitleri polizinli (adhesivli) lamlara alınarak 60°C derece etüvde 6 saat bekletildi. Formalinle fikse edilmiş parafine gömülü doku kesitlerine uygulanan Hematoksilen & Eozin boyama protokolü uygulanarak lens doku kesitleri boyandı. Bu boyama protokolü aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi uygulandı.

Hematoksilen eozin boyama protokolüne uygun olarak boyaması yapılan preparatlar ışık mikroskobunda görüntülenebilir hale getirildi.

Tablo 3. 2. Hematoksilen & Eozin Boyama Protokolü

Yapılan İşlemler	Süre
Etüv	15-20 dk
Ksilen I-II-III	10 dk
%100-96-90-80-70'lık etil alkol	5 dk
Distile Su	5 dk
Hematoksilen	10 dk
Çeşme suyu ile yıkama	3-4 dk
Eozin	1 dk
%70'lik Etil Alkol	2 dk
%80'lik Etil Alkol	2 dk
%90'lık Etil Alkol	1 dk
%100'lük etil alkol	1 dk
Ksilen I	5 dk
Ksilen II	10 dk
Ksilen III	15 dk
Entellan ile kapama	

3.2.2. İmmunohistokimyasal Boyama

İmmunohistokimyasal boyama için kontrol ve dm grubundaki ratların lens dokularından rotary mikrotom (Leica RM2135, Germany) ile alınan 3-4 µm kalınlıkta ince doku kesitleri polilizinli (adhesivli) lamlara alınarak 60°C derece etüvde 6 saat bekletildi. Sonrasında formalinle fıkse edilmiş parafine gömülü doku kesitlerine uygulanan indirekt immunohistokimyasal işaretleme protokolü uygulanarak lens doku kesitleri AQP-1, AQP-5, AQP-7 molekülleri için immunohistokimyasal olarak boyandı. Bu boyama protokolü aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi uygulandı.

Tablo 3. 3. İmmunohistokimyasal Boyama Protokolü

Yapılan İşlem	Süre
Etüv (60°C)	30 dk
Ksilen I-II-III	5 dk
%100-96-90-80-70'lik etil alkol	5 dk
Distile Su	5 dk
PBS	2 dk
Antijen Retrieval (su banyosu)	30 dk
Oda sıcaklığında soğuma	20 dk
PBS	3x5 dk
Doku etrafı pappen ile çizme	
Hidrojen Peroksit (%3'lük)	15 dk
PBS	3x5 dk
Protein Blok	10 dk
Primer Antikor (AQP-1 (1/150), AQP-5(1/200), AQP-7(1/200)) +4°C'de	1 gece
Oda sıcaklığında bekleme	30 dk
PBS	3x5dk
Sekonder Antikor(Biotinli)	30 dk
PBS	3x5dk
Streptevadin Peroksidaz (HRP)	20 dk
PBS	3x5dk
AEC Kromojen	8 dk
PBS	2 dk
Distile su	2 dk
Hematoksilen	4 dk
Çeşme suyu ile yıkama	3-4 dk
Su bazlı yapıştırıcı ile kapama	

3.2.3. İmmunofloresan Boyama

İmmunofloresan boyama için kontrol ve dm grubundaki ratların lens dokularından rotary mikrotom (Leica RM2135, Germany) ile alınan 3-4 µm kalınlıkta ince doku kesitleri polilizinli (adhesivli) lamlara alınarak 60°C derece etüvde 6 saat bekletildi. Formalinle fikse edilmiş parafine gömülü doku kesitlerine immunofloresan protokolü uygulanarak lens doku kesitleri AQP-1, AQP-5, AQP-7 molekülleri için boyandı. Bu boyama protokolü aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi uygulandı.

Tablo 3. 4. İmmunofloresan Boyama Protokolü

Yapılan İşlem	Süre
Etüv	45 dk
Ksilen I-II-III	5 dk
%100-96-90-80-70'lik etil alkol	3 dk
Distile Su	5 dk
PBS	2 dk
Antijen Retrieval (su banyosu)	30 dk
Oda sıcaklığında soğuma	20 dk
PBS	3x5 dk
Doku etrafı pappen kalem ile çizme	
PBS	3x5 dk
Protein Blok	30 dk
Primer Antikor AQP-1 (1/150) , AQP-5(1/200), AQP-7(1/200) (+4°C)	1 gece
Oda sıcaklığında bekleme	30 dk
PBS	3x3dk
Sekonder Antikor AQP-1(1/200),AQP-5(1/200), AQP-7(1/200) (karanlık ortam)	1 saat
PBS	3x10 dk
DAPI'lı kapama medyumumu ile kapama, Karanlık ortamda muhafaza etme	

3.2.4. İmmünohistokimya ve İmmunofloresan Analizler

Her bir sıçandan ardışık 7-8 adet ince lens dokusu kesitleri yukarıda açıklanan protokollere uygun olarak AQP-1, AQP-5, ve AQP-7 moleküllerinin immün ekspresyonları tespit için immünohistokimyasal ve IF olarak boyanmış preparatlar sırası ile araştırma ışık mikroskobu (Leica DM2500, Nussloch, Almanya) ve IF mikroskop (Nikon Eclipse E600) ile 40x objektif altında analiz edildi. Analizler aşağıdaki kriterler baz alınarak immün boyanma reaksiyonu derecelendirilerek grup ortalama değerleri hesap edildi. Bulunan bu değerler semikuantitatif H-skoru değerlerine dönüştürüldü.

Bu skorum sistemi hem pozitif reaksiyon gösteren hücrelerin sayısı hem de bu hücrelerin immün reaksiyon yoğunluk dereceleri ile boyanan ve boyanmayan tüm hücreler göz önünde tutularak immün boyanma şiddet değerleri $[\sum P_i(i+1)]$ formülü hesap edildi. Bu formülde i boyanma yoğunluğu skorunu, P_i boyanan hücrelerin yüzdesini göstermektedir. Gözlemler sonunda hesaplanan skorların ortalamaları alındı.

İmmün boyanma skorum kriterleri:

- 0: Herhangi bir boyanma yok,
- 1: Zayıf boyanma var,
- 2: Belirgin boyanma var,
- 3: Şiddetli boyanma var

3.2.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistik analizleri IBM SPSS-20 Windows istatistik paket programı ile gerçekleştirildi. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma (Ss) olarak ifade edildi. İHK Hskor değerleri Tests of Normality (Kolmogorov-Smirnov) sonrası Independent Samples Test ile Aqp moleküllerinin immünohistokimyasal ekspresyonları H-skor değerleri Tests of Normality (Kolmogorov-Smirnov) sonrası Independent Samples Test analizi ile yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deney başlangıç ve sonunda sıçanların açlık kan glukoz değer sonuçları ve vücut ağırlıkları tartımı sonuçları tablolar halinde verilmiştir. Çalışmanın analizlerinde elde edilen tüm veriler tablo verileri, grafiksel karşılaştırmalı veriler ve gruptan temsili örnek resimler şeklinde verilmiştir.

Sıçan vücut ağırlıkları ve açlık kan şekeri değerleri

Diyabet indüklenmesi yapılmadan sıçanların çalışmanın başlangıcındaki vücut ağırlıkları ve açlık kan şekerlerinin homojen olarak dağılım gösterdiği gözlemlendi. Her bir sıçandan elde edilen veriler ile ortalama değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

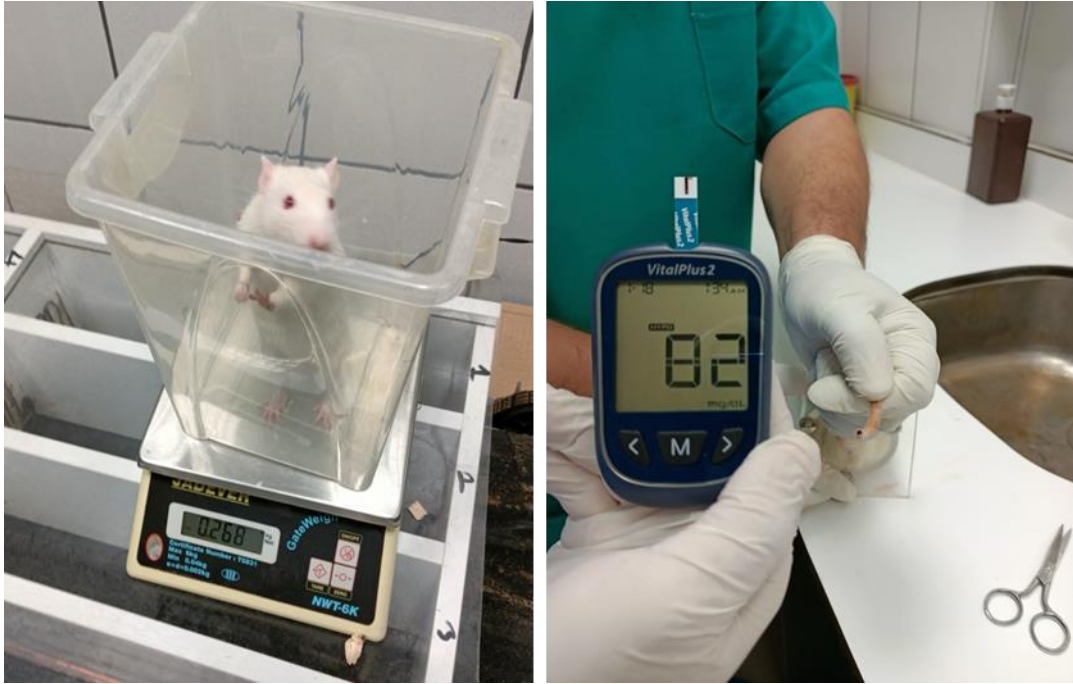
Tablo 4. 1. Sıçanların vücut ağırlıkları ve açlık kan glukoz değerleri

Ratlar	Ağırlık (gr)	AKŞ (mg/dl)
1. Rat	270	74
2. Rat	304	91
3. Rat	242	66
4. Rat	270	70
5. Rat	282	85
6. Rat	270	80
7. Rat	338	89
8. Rat	300	88
9. Rat	324	82
10. Rat	270	80
11. Rat	276	79
12. Rat	282	88
13. Rat	338	111
14. Rat	268	78
Ortalama	288	83

STZ uygulaması ile diyabet modeli oluşturma işlemi sonunda sıçanların vücut ağırlık tartımı ve açlık kan glukoz değerleri ölçüm sonuç değerlerinin kontrol grubunda dikkati çeken bir değişim görülmedi. Kontrol grubunun her bir sıçan için elde edilen değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4. 2. Kontrol grubu sıçanların vücut ağırlıkları ve açlık kan şekeri değerleri

Ratlar	Ağırlık (gr)	AKŞ (mg/dl)
1. Rat	316	82
2. Rat	242	81
3. Rat	270	82
4. Rat	280	78
5. Rat	308	75
6. Rat	272	79
7. Rat	270	88
Ortalama	280	81



Şekil 4. 1. Kontrol grubu sıçan vücut ağırlıkları tartımı ve AKŞ ölçümleri örnek resim.

STZ uygulaması ile diyabet modeli oluşturma işlemi sonunda sıçanların vücut ağırlık tartımı ve açlık kan glukoz değerleri ölçüm sonuç değerlerinin diyabet grubunda beklendiği gibi kan glukoz değerlerinin arttığı vücut ağırlıklarının ise azaldığı gözlemlendi. Deney grubunun her bir sıçan için elde edilen değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

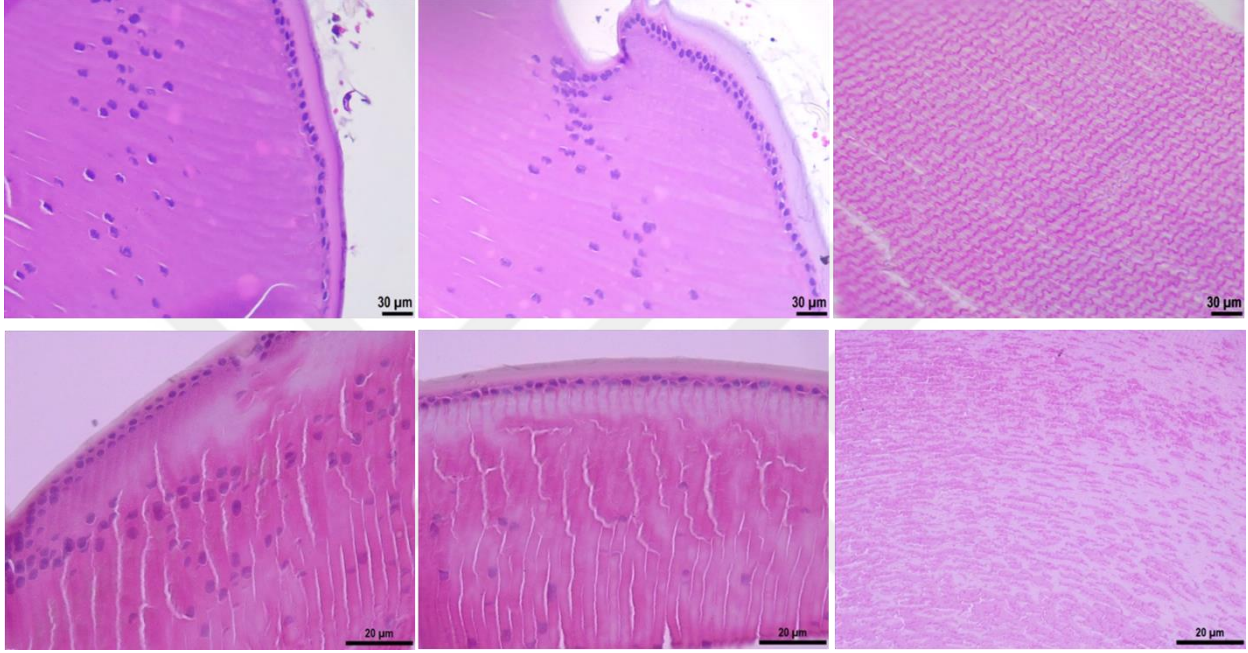
Tablo 4. 3. Diyabet grubu sıçanların vücut ağırlıkları ve açlık kan şekeri değerleri

Rat	Ağırlık (gr)	AKŞ (mg/dl)
1. Rat	250	543
2. Rat	272	>500
3. Rat	182	>500
4. Rat	266	206
5. Rat	280	>500
6. Rat	274	>500
7. Rat	314	385
Ortalama	263	500



Şekil 4. 2. Diyabet grubu sıçan vücut ağırlıkları tartımı ve AKŞ ölçümleri örnek resim.

Parafine gömülen sıçanların lenslerinden alınan ince doku kesitlerinin hematoksilin eozin boyama ile histolojik mikroskopik görüntüleri. Kontrol grubu sıçanların lenslerinin hem lens epiteli ve kapsülü bakımından hem de lens lifleri bakımından normal histolojik düzende oldukları gözlemlendi. Deney grubunda ise lens epiteli ve özellikle kapsül kalınlığının azalmış olduğu, lens lifleri düzen ve deseninin deformiteler gösterdiği gözlemlendi. Kontrol ve deney gruplarından birer temsili mikroskopik resimleri aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4. 3. Çalışma grubu sıçanların lenslerinden temsili mikroskopik resimler görüntüleri.
Üst sıra, kontrol grubu; alt sıra diyabet grubu (H&E Boyama)

4.1. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA SONUÇLARI

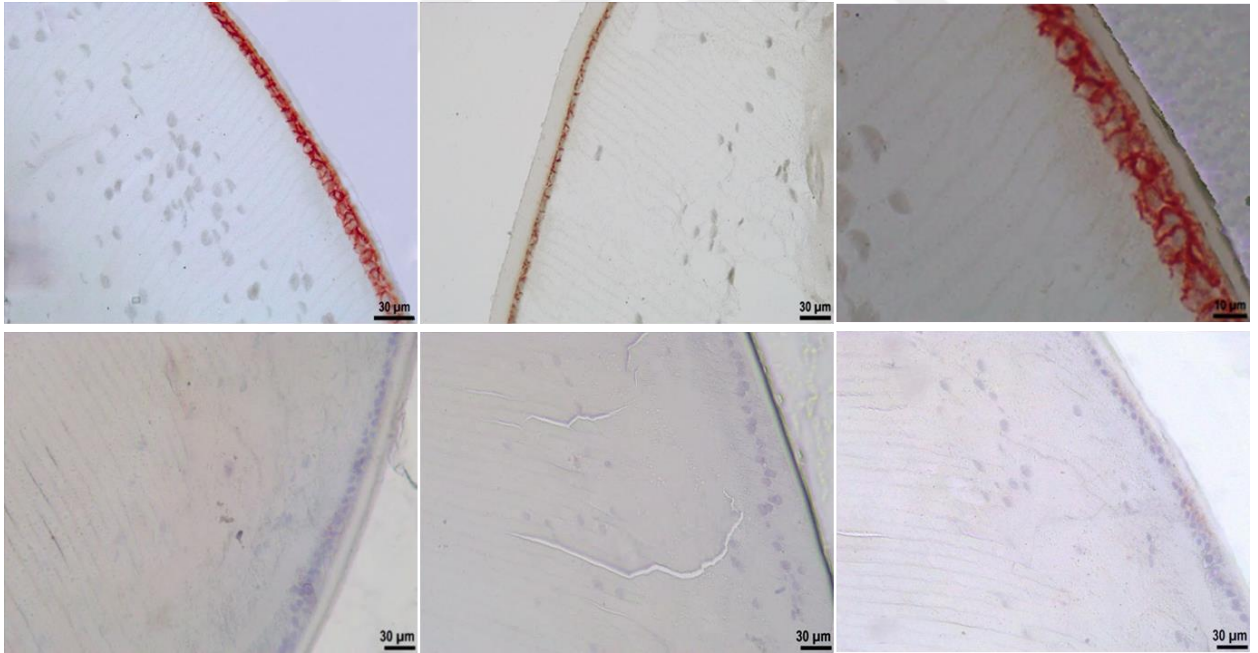
AQP-1, AQP-5, AQP-7, moleküllerinin immunohistokimyasal ve immunofloresan boyalı preparatlarının mikroskopik analizleri yöntem bölümünde anlatıldığı gibi analiz edildi ve aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

AQP-1 molekülünün ekspresyonunun lens epitel hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla diyabet grubunda azaldığı bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olduğu bulundu.

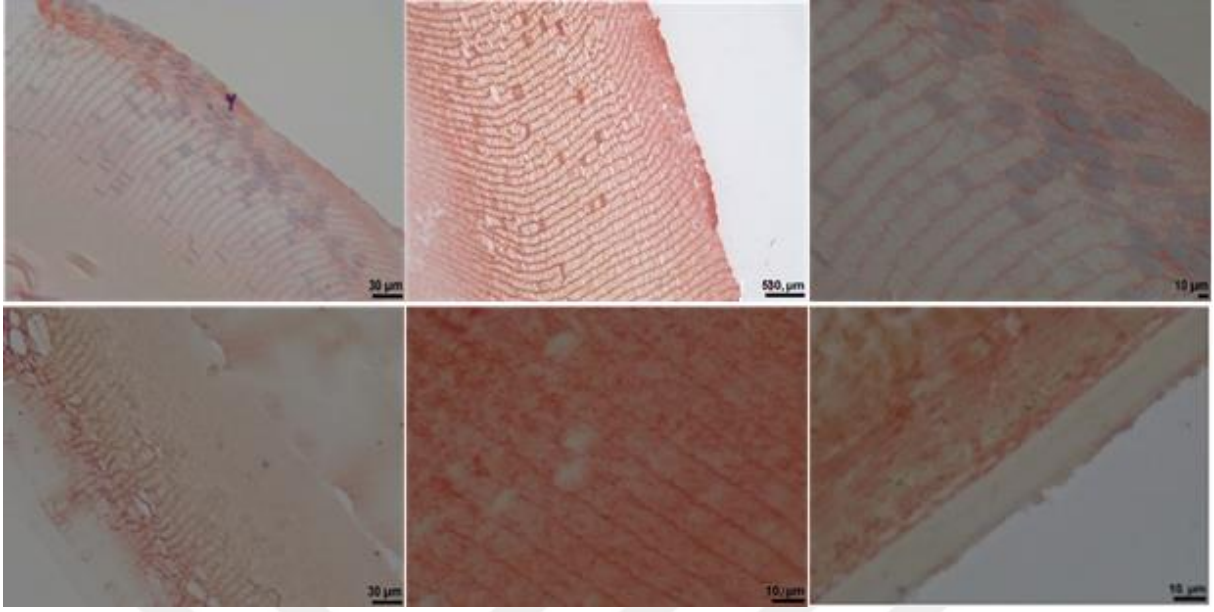
AQP-5 molekülünün ekspresyonunun lens epiteli ve lens lifleri hücrelerinde kontrol grubuna göre diyabet grubunda azaldığı bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olduğu bulundu.

AQP-7 molekülü ekspresyonunun da benzer şekilde lens epiteli ve lens lifleri hücrelerinde deney grubunda kontrole göre istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde azaldığı tespit edildi.

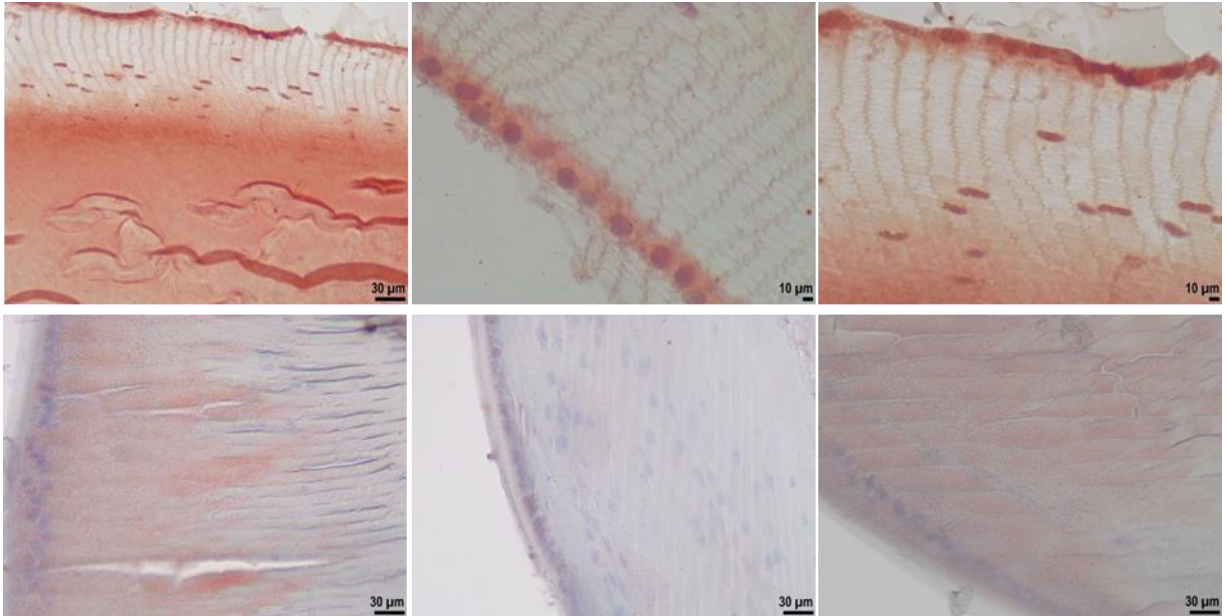
AQP-1, AQP-5, AQP-7, moleküllerinin immunohistokimyasal ve immunofloresan analiz sonuçlarımıza ait bulgular aşağıda deney gruplarımızdan mikroskopik temsili resimler, tablolar ve grafiksel karşılaştırmalı H-skoru sonuçları şeklinde gösterildi.



Şekil 4. 4. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-1 molekülü immunohistokimyasal ekspresyonu temsili mikroskopik görüntüleri. Üst sıra, kontrol grubu; alt sıra diyabet grubu (IHK-AEC).

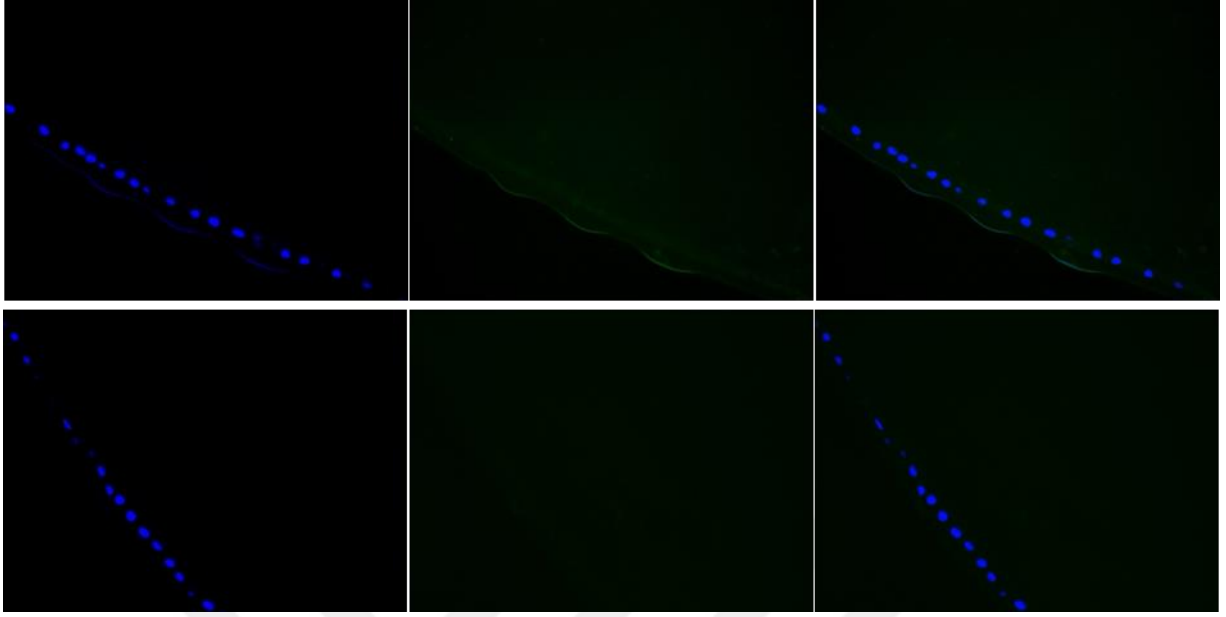


Şekil 4. 5. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-5 molekülünün immunohistokimyasal ekspresyonu temsili mikroskopik görüntüleri. Üst sıra, kontrol grubu; alt sıra diyabet grubu (IHK-AEC).

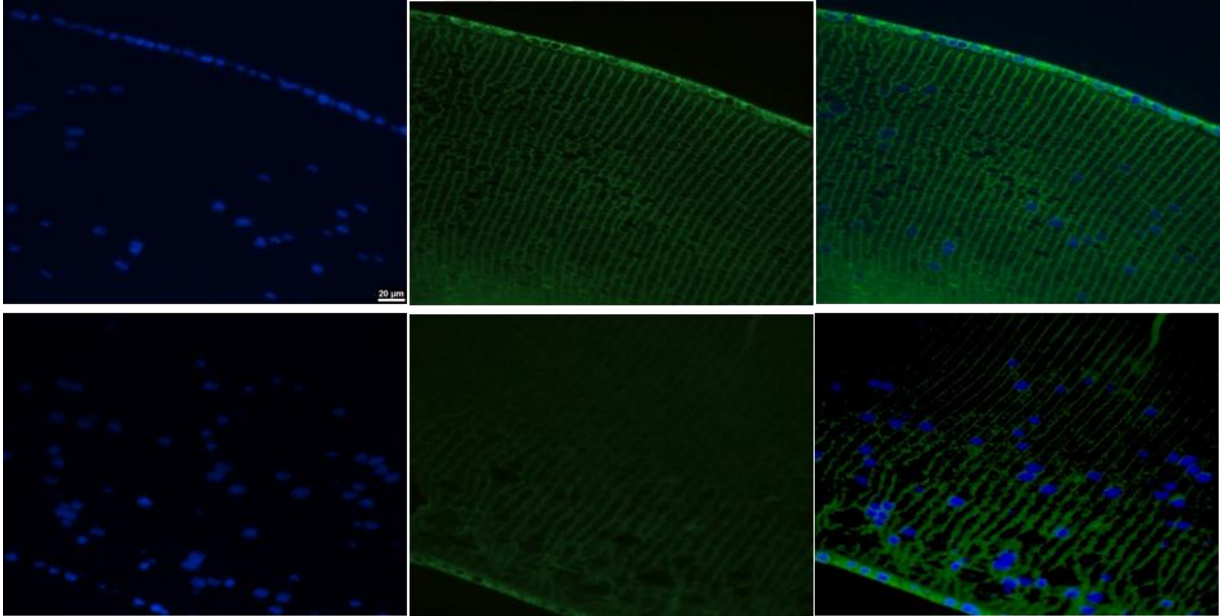


Şekil 4. 6. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-7 molekülü immunohistokimyasal ekspresyonu temsili mikroskopik görüntüleri. Üst sıra, kontrol grubu; alt sıra diyabet grubu (IHK-AEC).

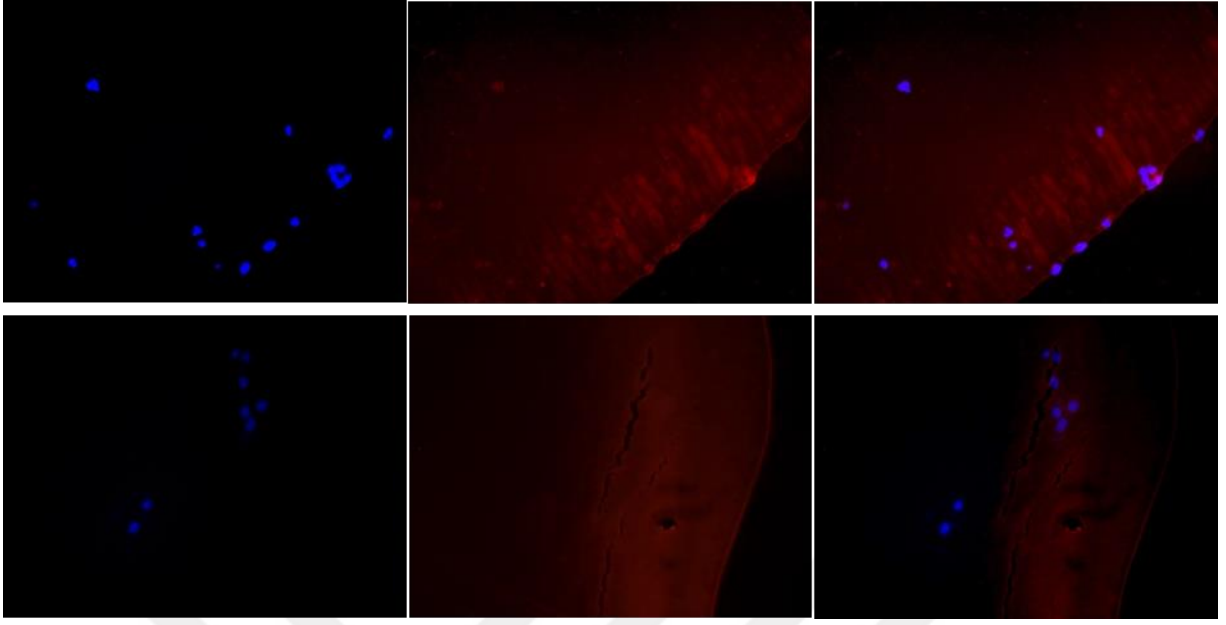
4.2. İMMUNOFORESSAN BOYAMA SONUÇLARI



Şekil 4. 7. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-1 molekülü immunofloressan boyanması temsili mikroskobik görüntüleri. Üst sıra, kontrol grubu; alt sıra diyabet grubu (IF-DAPI 40x).



Şekil 4. 8. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-5 molekülü immunofloressan boyanması temsili mikroskobik görüntüleri. Üst sıra, kontrol grubu; alt sıra diyabet grubu (IF-DAPI 40x).



Şekil 4. 9. Çalışma gruplarından sıçanların lenslerinde AQP-7 molekülü immunofloressan boyanması temsili mikroskopik görüntüleri. Üst sıra, kontrol grubu; alt sıra diyabet grubu (IF-DAPI 40x).

Tablo 4. 4. AQP-1 molekülünün lens epiteli hücrelerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri

Grup	Lens Epitel AQP-1	
	Mean	± ss
G1	264,24	± 20,88
G2	72,28	± 29,46*
	$p < 0,001$	

Mean: ortalama, ss: standart sapma, *: G1'den istatistiksel farklılık.

Tablo 4. 5. AQP-5 molekülünün lens lifleri, lens epiteli ve lensin totalindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri

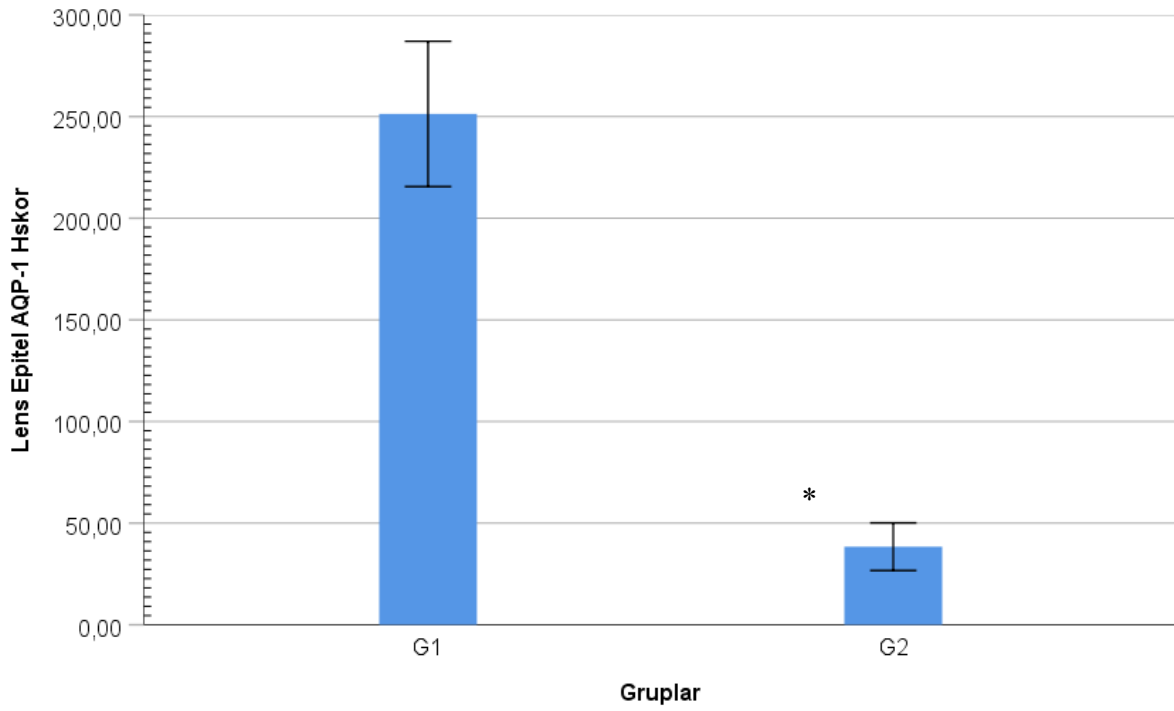
Grup	Lens Lif AQP-5		Lens Epitel AQP-5		Lens Total QP-5	
	Mean	± ss	Mean	± ss	Mean	± ss
G1	237,08	± 29,25	264,24	± 20,88	246,67	± 29,15
G2	159,08	± 34,12*	72,28	± 29,46*	119,62	± 54,62*
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$	

Mean: ortalama, ss: standart sapma, *: G1'den istatistiksel farklılık.

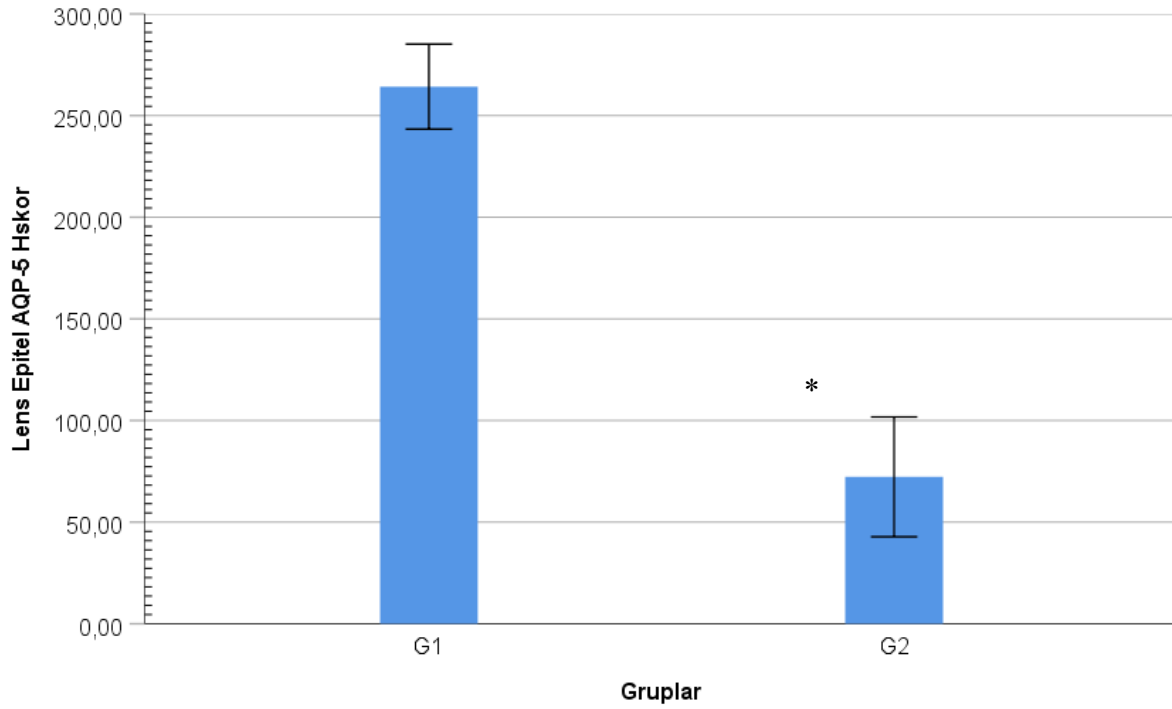
Tablo 4. 6. AQP-7 molekülünün lens lifleri, lens epiteli ve lensin totalindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri

Grup	Lens Lif AQP-7		Lens Epitel AQP-7		Lens Total QP-7	
	Mean	± ss	Mean	± ss	Mean	± ss
G1	243,8	± 22,33	241,89	± 28,13	242,97	± 24,15
G2	160,04	± 10,74*	54,28	± 22,92*	107,16	± 58,24*
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$	

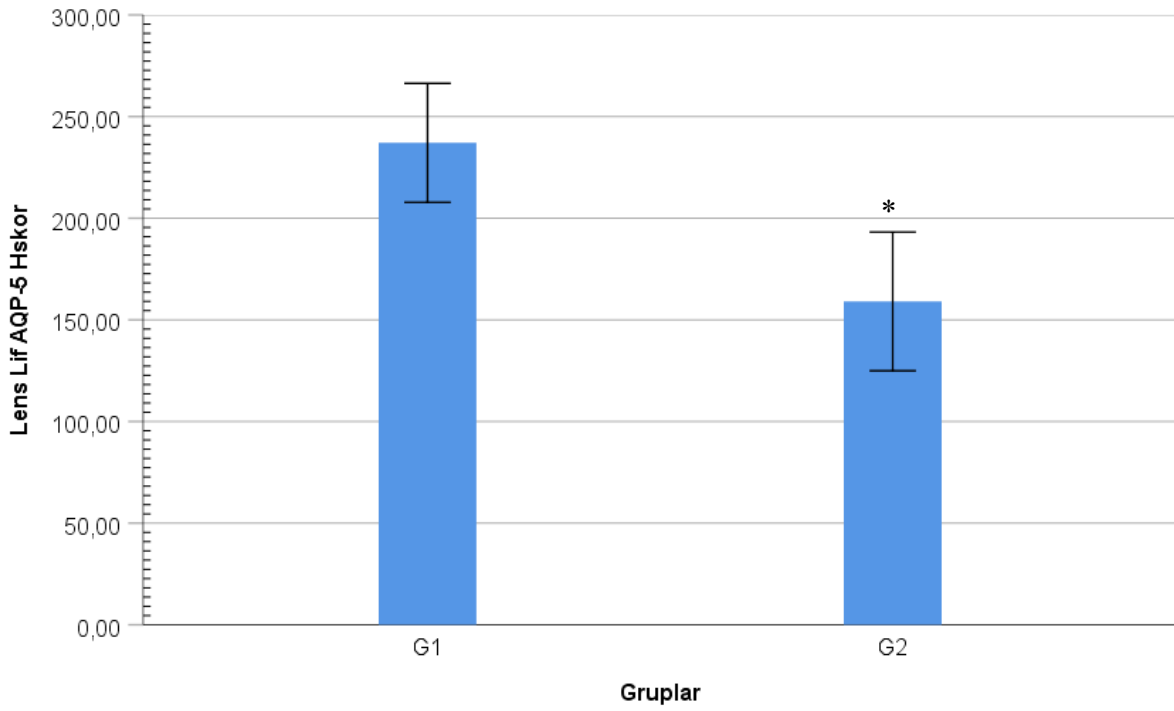
Mean: ortalama, ss: standart sapma, *: G1'den istatistiksel farklılık.



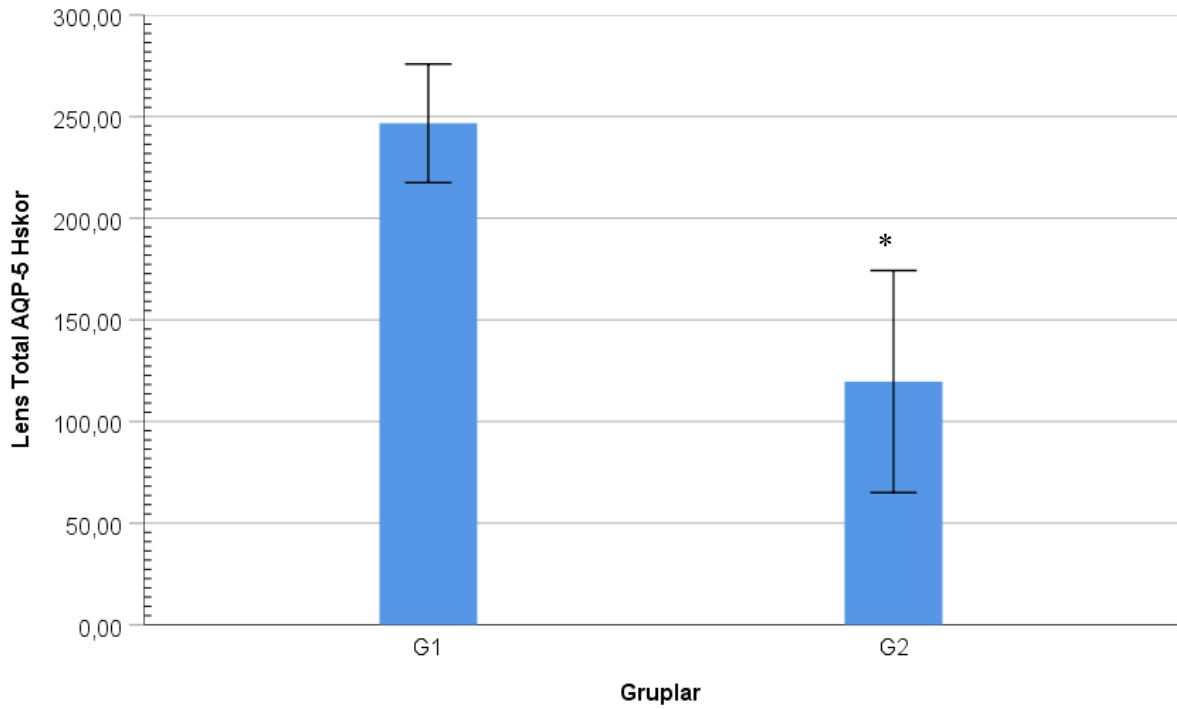
Şekil 4. 10. AQP-1 molekülünün lens epiteli hücrelerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü (*: $p < 0.001$ G2 vs G1).



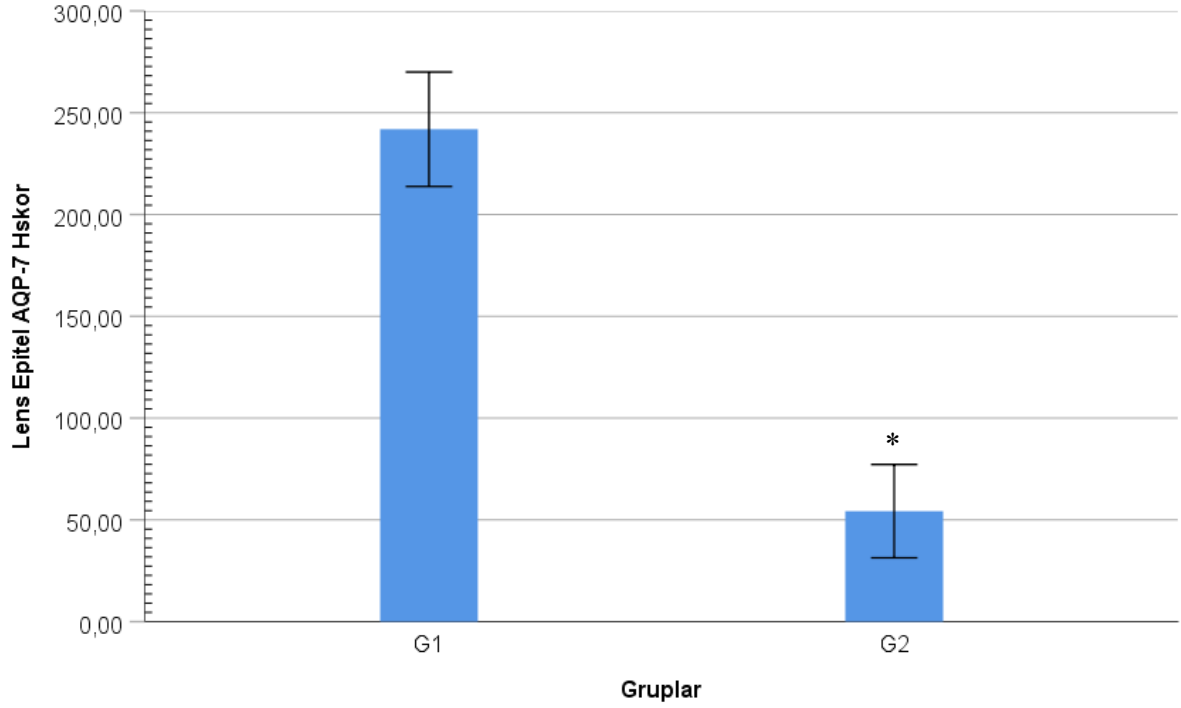
Şekil 4. 11. AQP-5 molekülünün lens epiteli hücrelerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü (*: $p < 0.001$ G2 vs G1).



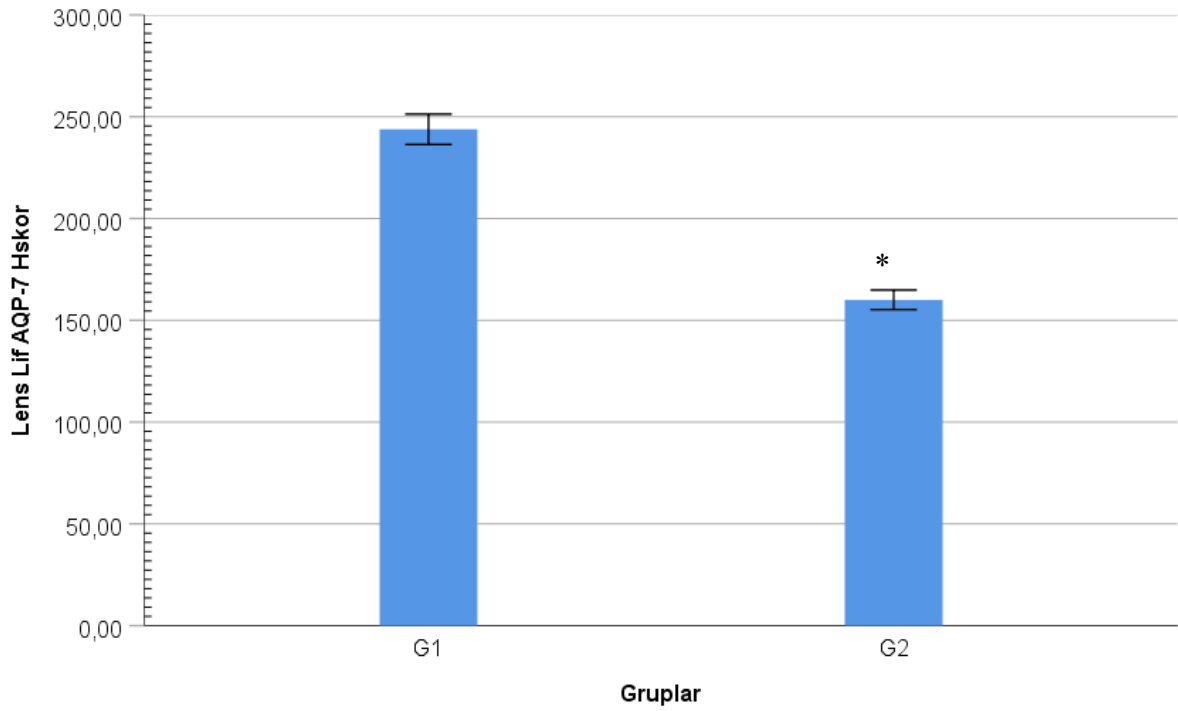
Şekil 4. 12. AQP-5 molekülünün lens liflerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü (*: $p < 0.001$ G2 vs G1).



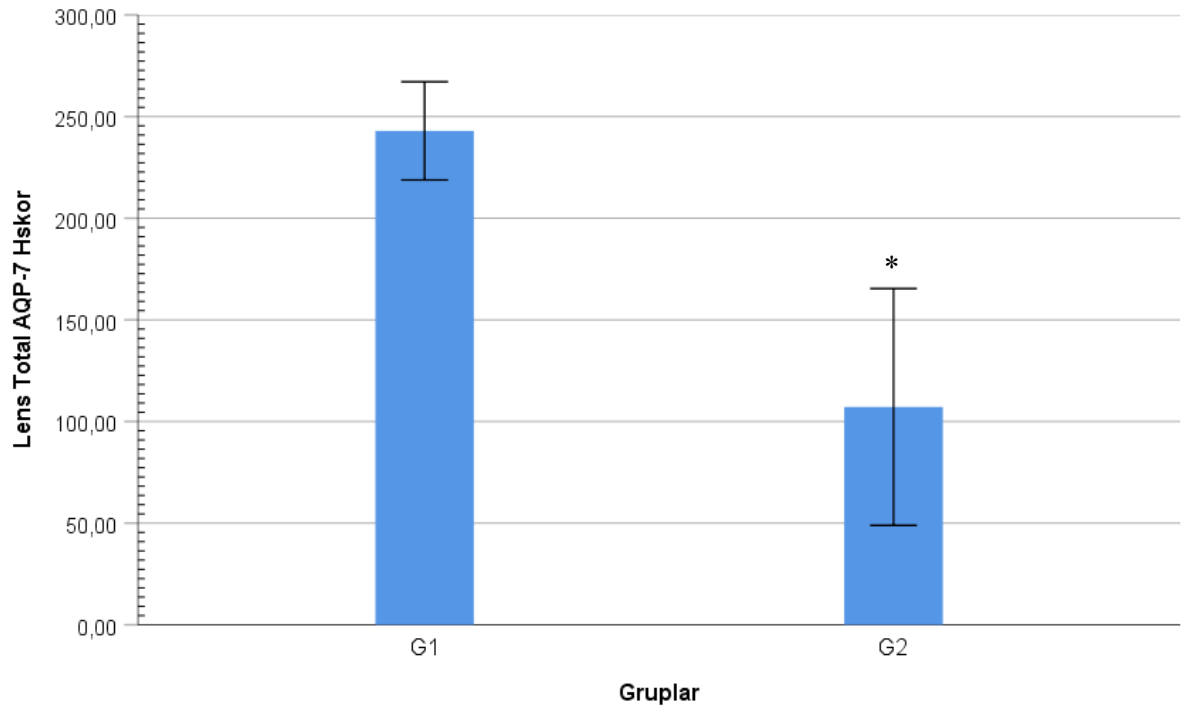
Şekil 4. 13. AQP-5 molekülünün lens totalinde immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü (*: $p < 0.001$ G2 vs G1).



Şekil 4. 14. AQP-7 molekülünün lens epiteli hücrelerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü (*: $p < 0.001$ G2 vs G1).



Şekil 4. 15. AQP-7 molekülünün lens liflerindeki immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü (*: $p < 0.001$ G2 vs G1).



Şekil 4. 16. AQP-7 molekülünün lens totalinde immün ekspresyonları H-skoru grup ortalama değerleri grafiksel karşılaştırmalı görünümü (*: $p < 0.001$ G2 vs G1).

5. TARTIŞMA

DM, artan prevalansı ve yüksek ölüm oranı nedeniyle halk sağlığı üzerinde önemli ölçüde etkisi olan bir metabolik sendromdur. IDF'ye göre, nüfus artışı, yaşlanma, obezite artışı ve fiziksel aktivite eksikliği nedeniyle dünya çapında 415 milyon insanın diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir (Calvo-Maroto ve ark., 2016b)

DM, diyabet olarak da bilinen hiperglisemi ile karakterize karmaşık bir metabolik bozukluktur. Hiperglisemi, sürekli yüksek kan şekeri seviyeleriyle karakterize edilen fizyolojik açıdan anormal bir durumdur. Hiperglisemi durumu, insülin salgılanması veya insülin etkisindeki anormalliklerden ya da her ikisinden kaynaklanır. Kronik bir şekilde karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma işlev bozuklukları olarak ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi ve buna bağlı olarak gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları, vücudun farklı organlarını etkileyerek normal işlevlerini bozar. Bu bozulmalar, genellikle hiperglisemi ve buna bağlı metabolik anomalilerin mikro ve makrovasküler yapılar üzerindeki olumsuz etkilerinin bir sonucu olarak kademeli olarak ilerlemekte ve vücutta organ yapısının ve işlevinin normal yapı ve fonksiyonlarını etkilemektedir. Organ sistemi ve damar yapısındaki yapısal ve işlevsel bozukluklar, mikro ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bu komplikasyonlar, organ hasarı, işlev bozukluğu ve ilerleyen süreçte organ yetmezliği ile karakterizedir ve özellikle gözler, böbrekler, kalp ve sinirler gibi vücut organlarını etkilemektedir (Banday ve ark., 2020b)

DM, göz organında farklı birçok bölümü etkilemektedir ve katarakt, glokom, keratopati, kırılma değişiklikleri, okülomotor sinir felci, göz kapaklarının kronik iltihabı veya DR gibi çeşitli komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir (Calvo-Maroto ve ark., 2014)

Göz, ışığı odaklayarak sinir uyarılarına dönüştüren ve bu uyarıları beynimiz tarafından yorumlanmasını sağlayan özel bir organdır. Bu organ diyabet gibi sistemik hastalıkların belirtileri ya da yerel nedenlerle ortaya çıkan çok çeşitli patolojilerden etkilenebilmektedir. Ayrıca, gözün farklı bölümleri farklı derecelerde değişikliğe uğrayabilir (Awwad ve ark., 2017)

Diyabetli insan gözünün lensinde de meydana gelen bir takım değişiklikler vardır. Bu değişiklikler arasında kırılma değişiklikleri, katarakt ve yaşla birlikte artan kalınlık, eğrilik, ışık saçma, otofloresans ve sararma bulunmaktadır (Bron ve ark., 1993).Diyabetik göz merceği normalden daha büyük olmakla birlikte, kırılma değişikliklerine eğilimlidir ve sağlıklı göz merceğine göre katarakt riski artmıştır (Bron ve ark., 1993).Lens, kollajen bir bazal membran (lens kapsülü) ile çevrelenmiş lens epitel ve lens lif hücrelerinden oluşan şeffaf bir dokudur (Liu ve ark., 2023b). DM,lif organizasyonunun ve bütünlüğünün bozulması (şişme ve ayrışma),

hücre dışı boşluğun genişlemesi ve özellikle yaygın kristalinler olmak üzere mercek proteinlerinin birikimi, kataraktı karakterize eden odaklanmış ışık saçılımının artmasına ve retinal görüntünün bozulmasına yol açabilir. Devamlı kristalin birikimi, mercek tarafından ışık iletimini azaltabilir (Bron ve ark., 1993).

Lens şeffaflığını, lens içi organizasyonu ve hücresel homeostazı korumak için iyon pompaları sayesinde su ve besinlerin lense girmesini (içeri akış) ve metabolitlerin lensin dışına çıkmasını (dışarı akış ve boşaltma) sağlayan bir mikrodolaşım sistemi (MCS) oluşturur ve bu sistemi sürdürür (Schey ve ark., 2022c).

Bu mikrodolaşım sistemi, lens boyunca dolaşan bir su akışı oluşturmayı içerdiğinden, AQP su kanalı ailesi üyelerinin lensin farklı bölgelerinde gösterdiği değişen ekspresyonlarının, mikrodolaşımın oluşumunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. AQP'lerin mikrodolaşım sisteminde oynadığı önemli rol, oküler lensin homeostazının korunmasına ve lensin genel optik özelliklerinin oluşumu ile devamlılığında etkili olmaktadır (Schey ve ark., 2022c)

AQP-1, lens epitel hücrelerinin apikal ve bazolateral zarlarında ifade edilir. Epitel hücreleri lens ekvatoruna doğru göç edip farklılaşma sürecine girdikçe, AQP-1 ekspresyonu azalır ve yerini aşamalı olarak AQP-0 almaya başlar (Schey ve ark., 2022c). AQP-1'in inaktive edildiği farelerle yapılan araştırmalar, lens epitel hücrelerinde su taşınımında AQP-1'in kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre, AQP-1 eksikliği olan lensler normal bir morfolojiye sahip olsa da, daha yüksek bazal su içeriği, hipotonik çözeltilerle inkübasyon sonrası daha zayıf yanıt verme ve hücre şişme testlerinde daha yavaş dengeye ulaşma gibi özellikler göstermiştir; bu da epitelin suya karşı geçirgenliğinin azaldığını göstermektedir (Schey ve ark., 2022c). Aynı çalışma, yüksek glikoz çözeltisinde inkübe edilen AQP-1 geninden yoksun lenslerde (in vitro organ kültürü) ve asetaminofen tedavisi uygulanarak lens kataraktı oluşturulan canlı koşullarda (in vivo), tedavi uygulanmamış normal (wild type) lenslere kıyasla hızlanmış lens opaklıklarının oluştuğunu bildirmiştir. Ayrıca, kataraktlı hastaların lens epitel hücrelerinde AQP-1'in membran ekspresyonunda artış olduğu yakın zamanda gösterilmiştir, ancak bu artmış membran ekspresyonu seviyelerinde rol oynayan spesifik moleküler mekanizmalar tanımlanmamıştır. AQP-1, özellikle hiperglisemi ve osmotik dengesizlik gibi stres koşullarına maruz kalınmasında lensin şeffaflığını korumak için gereklidir (Schey ve ark., 2017c)

Ayrıca lenste AQP ekspresyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda lens epitelinde AQP-5 ve AQP-7 etiketlemesi de gösterilmiştir; ancak ne kadar ifade edildiği bilinmemektedir (Grey vd., 2013; Tran vd., 2013).

AQP-5, hem epitel hücrelerinde hem de lens lif hücrelerinde ifade edilmektedir. Sitoplazmada bulunan AQP-5'in, kataraktlı bireylerde lens epitel hücrelerinin zarlarına farklı bir şekilde taşındığı ve bu durumun, kataraktın şiddetini azaltmaya yönelik bir telafi edici mekanizma olabileceği düşünülmektedir (Schey ve ark., 2022c). AQP-5 knockout hayvanlar için herhangi bir katarakt fenotipi bildirilmemiştir, ancak AQP-5 eksikliği yakın zamanda, katarakt oluşumunun ex vivo hiperglisemik fare modelinde kataraktogenez ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda, AQP-5 eksikliği katarakt ile ilişkilendirilmemiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, AQP-5 mutasyonlarını göz dışı fenotiplerle (palmoplantar keratoderma) ilişkilendirmiştir, ancak bu mutasyonların AQP-5'in su geçirgenliğindeki etkisi belirsizdir. Barandika ve ark. yaptığı çalışmada kataraktlı hastaların insan lens epitel hücrelerinde (HLEC'ler) AQP-1 ve AQP-5 protein ekspresyonunun arttığını, ancak mRNA seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir (Barandika ve ark., 2016b).

AQP-7, çeşitli hücre tiplerinde enerji metabolizmasını düzenler ve bu da AQP-7'nin göz merceğinde benzer bir rol oynama potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Bugüne kadar, hiçbir işlevsel çalışma, küçük moleküllerin taşınmasına izin verebilmesine rağmen, lens epitelindeki AQP-7'nin rolünü karakterize etmemiştir (Schey ve ark., 2013b).

AQP-1, AQP-5, AQP-7 birçok farklı patolojik durumla ve bozuklukla ilişkili olmakla birlikte aynı zamanda hastalık proliferasyonlarında da önemli görevler üstlenmektedirler. Son yılların en önemli hastalıklarından biri olan DM oküler komplikasyonlarla birlikte lens organında da değişikliklere sebep olmuştur. AQP'lerin (AQP-1, AQP-5, AQP-7) lenste hücre içi ve hücreler /dokular arası koordinasyonu, bu değişikliklere adaptasyon sürecinde önemli bir role sahip olabilir (Maeda ve ark., 2009).

Literatür taramamızda DM modeli oluşturulmuş ratların lenslerinde AQP-1, AQP-5, AQP-7 moleküllerinin ekspresyonlarının araştırıldığı ve analiz edildiği bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada diyabetli ve sağlıklı ratlarda lens epitel hücreleri ve lens lif hücrelerinde AQP-5 ve AQP-7'in ve lens epitel hücrelerinde AQP-1'in ekspresyonları analiz edilerek karşılaştırıldı.

AQP-1 molekülünün ekspresyonunun sadece lens epitel hücrelerinde olmasından dolayı lens lif hücrelerinde gözlemlenmemiştir ve kıyaslanamamıştır. AQP-1 molekülünün ekspresyonunun lens epitel hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla diyabet grubunda azaldığı bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olduğu bulunmuştur. Bu sonuç diyabetin lens dokusu epitel hücrelerinde eksprese olan AQP-1 molekülü yapısını bozabileceğini veya ifade düzeyinde değişikliklere yol açabileceğini düşündürülebilir.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre lens epiteli ve lens lifleri hücrelerinde AQP-5'in ekspresyonunun diyabetli ratların lenslerinde kontrol grubuna kıyasla azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olduğu bulunmuştur. Bu sonuç; diyabet hastalığının lens dokusunda AQP-5 molekülü ekspresyon düzeyinde değişikliklere yol açabileceği veya AQP-5 molekülü yapısını bozabileceğini düşündürülebilir. Ayrıca; AQP-5 molekülünün rat ve insan lens dokusu ile yapılan çalışmalarında ekspresyon analizinde değişkenlik göstermesi, insan lens dokusunda da AQP-5 ekspresyon analizinin yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda AQP-7'nin de ekspresyonunun hem lens epitel hücrelerinde hem lens lif hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla diyabetli grupta azaldığı bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olduğunun gözlemlenmiş olması AQP-7 molekülünün de diyabette olumsuz etkilenebileceğinin bir göstergesi olabilir.

Sonuç olarak araştırmış olduğumuz göz lens organında ifade edilen AQP-1, AQP-5 ve AQP-7 moleküllerinin ekspresyonları diyabet modeli oluşturulan ratlarda azalmış olarak bulundu. Bu azalma diabetes mellitus ile AQP moleküllerinin (AQP-1, AQP-5 ve AQP-7) ilişkili olabileceğini veya diyabetin patolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu sonuçlarımız diyabetin lens dokusundaki AQP'lerin (AQP-1, AQP-5 ve AQP-7) ekspresyon karakterinin bozulmasına bağlı olarak lens organının fonksiyonunun olumsuz etkileneceğine işaret etmektedir. Kesin kararlar için bu konu ile ilgili olarak ileri üst düzey tekrarlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKÇA

- Abir-Awan, M., Kitchen, P., Salman, M. M., Conner, M. T., Conner, A. C. ve Bill, R. M. (2019a) "Inhibitors of Mammalian Aquaporin Water Channels", *International journal of molecular sciences*, 20(7).
- Abir-Awan, M., Kitchen, P., Salman, M. M., Conner, M. T., Conner, A. C. ve Bill, R. M. (2019b) "Inhibitors of Mammalian Aquaporin Water Channels", *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1589.
- Al-Awar, A., Kupai, K., Veszeka, M., Szucs, G., Attieh, Z., Murlasits, Z., Török, S., Pósa, A. ve Varga, C. (2016) "Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models", *Journal of diabetes research*, 2016.
- Antar, S. A., Ashour, Nada A., Sharaky, M., Khatatb, M., Ashour, Naira A., Zaid, R. T., Roh, E. J., Elkamhawy, A. ve Al-Karmalawy, A. A. (2023) "Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168, 115734.
- Association, A. D. (2010) "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", *Diabetes Care*, 33(Supplement_1), S62-S69.
- Association, A. D. (2011) "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", *Diabetes Care*, 34(Supplement_1), S62-S69.
- Association, A. D. (2014) "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), S81-S90.
- AT, K. ve HM, D. (2015) "Diabetes mellitus: The epidemic of the century", *World journal of diabetes*, 6(6), 850.
- Awwad, S., Mohamed Ahmed, A. H. A., Sharma, G., Heng, J. S., Khaw, P. T., Brocchini, S. ve Lockwood, A. (2017) "Principles of pharmacology in the eye", *British Journal of Pharmacology*, 174(23), 4205.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S. ve Nissar, S. (2020a) "Pathophysiology of diabetes: An overview", *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), 174-188.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S. ve Nissar, S. (2020b) "Pathophysiology of diabetes: An overview", *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174.
- Barandika, O., Ezquerria-Inchausti, M., Anasagasti, A., Vallejo-Illarramendi, A., Llarena, I., Bascaran, L., Alberdi, T., De Benedetti, G., Mendicute, J. ve Ruiz-Ederra, J. (2016a) "Increased aquaporin 1 and 5 membrane expression in the lens epithelium of cataract patients", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(10), 2015-2021.
- Barandika, O., Ezquerria-Inchausti, M., Anasagasti, A., Vallejo-Illarramendi, A., Llarena, I., Bascaran, L., Alberdi, T., De Benedetti, G., Mendicute, J. ve Ruiz-Ederra, J. (2016b) "Increased aquaporin 1 and 5 membrane expression in the lens epithelium of cataract patients", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(10), 2015-2021.
- Beebe, D. C., Holekamp, N. M., Siegfried, C. ve Shui, Y. B. (2011) "Vitreoretinal influences on lens function and cataract", *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 366(1568), 1293-1300.
- Binder, D. K., Yao, X., Zador, Z., Sick, T. J., Verkman, A. S. ve Manley, G. T. (2006) "Increased seizure duration and slowed potassium kinetics in mice lacking aquaporin-4 water channels", *Wiley Online LibraryDK Binder; X Yao, Z Zador, TJ Sick, AS Verkman, GT ManleyGlia*, 2006•Wiley Online Library, 53(6), 631-636.
- Blair, M. (2016) "Diabetes Mellitus Review", *Urologic nursing*, 36(1), 27-36.
- Bron, A. J., Sparrow, J., Brown, N. A. P., Harding, J. J. ve Blakytyn, R. (1993) "The lens in diabetes", *Eye* 1993 7:2, 7(2), 260-275.

- Calvo-Maroto, A., Eye, R. P.-C.- ve 2014, undefined (2014) “Optical quality of the diabetic eye: a review”, *nature.comAM Calvo-Maroto, RJ Perez-Cambrodí, C Albarán-Diego, A Pons, A CerviñoEye, 2014•nature.com*.
- Calvo-Maroto, A. M., Perez-Cambrodí, R. J., Albarán-Diego, C., Pons, A. ve Cerviño, A. (2014) “Optical quality of the diabetic eye: a review”, *Eye*, 28(11), 1271.
- Calvo-Maroto, A. M., Perez-Cambrodí, R. J., Garcia-Lazaro, S., Ferrer-Blasco, T. ve Cerviño, A. (2016a) “Ocular autofluorescence in diabetes mellitus. A review”, *Journal of diabetes*, 8(5), 619-628.
- Calvo-Maroto, A. M., Perez-Cambrodí, R. J., Garcia-Lazaro, S., Ferrer-Blasco, T. ve Cerviño, A. (2016b) “Ocular autofluorescence in diabetes mellitus. A review”, *Journal of Diabetes*, 8(5), 619-628.
- Chepelinsky, A. B. (2009) “Structural function of mip/aquaporin 0 in the eye lens; Genetic defects lead to congenital inherited cataracts”, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 190, 265-297.
- clinics, J. S.-T.-I. ophthalmology ve 1998, undefined (1998) “The cornea in diabetes mellitus”, *journals.lww.com*.
- Cohen, M., Hud, E., ... V. W.-... ophthalmology & visual ve 2008, undefined (2008) “Amelioration of diabetes-associated abnormalities in the vitreous fluid by an inhibitor of albumin glycation”, *iovs.arvojournals.orgMP Cohen, E Hud, VY Wu, CW ShearmanInvestigative ophthalmology & visual science, 2008•iovs.arvojournals.org*, 49(11), 5089-5093.
- Cole, J. B. ve Florez, J. C. (2020) “Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications”, *Nature reviews. Nephrology*, 16(7), 377-390.
- Deshpande, A., therapy, M. H.-H.-P. ve 2008, undefined (2008) “Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications”, *academic.oup.comAD Deshpande, M Harris-Hayes, M SchootmanPhysical therapy, 2008•academic.oup.com*.
- Direito, I., Madeira, A., Brito, M. A. ve Soveral, G. (2016a) “Aquaporin-5: from structure to function and dysfunction in cancer”, *Cellular and Molecular Life Sciences 2016* 73:8, 73(8), 1623-1640.
- Direito, I., Madeira, A., Brito, M. A. ve Soveral, G. (2016b) “Aquaporin-5: from structure to function and dysfunction in cancer”, *Cellular and Molecular Life Sciences 2016* 73:8, 73(8), 1623-1640.
- Dogru, M., Katakami, C. ve Inoue, M. (2001) “Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus”, *Ophthalmology*, 108(3), 586-592.
- Donaldson, P. J., Petrova, R. S., Nair, N., Chen, Y. ve Schey, K. L. (2024) “Regulation of water flow in the ocular lens: new roles for aquaporins”, *The Journal of Physiology*, 602(13), 3041-3056.
- Endo, M., Jain, R. K., Witwer, B. ve Brown, D. (1999) “Water channel (aquaporin 1) expression and distribution in mammary carcinomas and glioblastomas”, *Microvascular Research*, 58(2), 89-98.
- Eva, P. R., Pascoe, P. T. ve Vaughan, D. G. (1982) “Refractive change in hyperglycaemia: Hyperopia, not myopia”, *British Journal of Ophthalmology*, 66(8), 500-505.
- Galli, M., Hameed, A., Żbikowski, A. ve Zabielski, P. (2021a) “Aquaporins in insulin resistance and diabetes: More than channels!”, *Redox biology*, 44.
- Galli, M., Hameed, A., Żbikowski, A. ve Zabielski, P. (2021b) “Aquaporins in insulin resistance and diabetes: More than channels!”, *Redox Biology*, 44, 102027.
- Gavin, J. R., Alberti, K. G. M. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Drash, A., Gabbe, S. G., Genuth, S., Harris, M. I., Kahn, R., Keen, H., Knowler, W. C., Lebovitz, H., Maclaren, N. K., Palmer, J. P., Raskin, P., Rizza, R. A. ve Stern, M. P. (2003) “Report of

- the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”, *Diabetes Care*, 26(suppl_1), s5-s20.
- Goebbels, M. (2000) “Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics”, *British Journal of Ophthalmology*, 84(1), 19-21.
- Grey, A. C., Walker, K. L., Petrova, R. S., Han, J., Wilmarth, P. A., David, L. L., Donaldson, P. J. ve Schey, K. L. (2013) “Verification and Spatial Localization of Aquaporin-5 in the Ocular Lens”, *Experimental eye research*, 108, 94.
- Grote, C. W. ve Wright, D. E. (2016) “A role for insulin in diabetic neuropathy”, *Frontiers in Neuroscience*, 10(DEC).
- Halsey, A. M., Conner, A. C., Bill, R. M., Logan, A. ve Ahmed, Z. (2018) “Aquaporins and their regulation after spinal cord injury”, *Cells*, 7(10).
- Han, S. B., Yang, H. K. ve Hyon, J. Y. (2018) “Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye”, *Clinical interventions in aging*, 14, 53-63.
- Hara, M. ve Verkman, A. S. (2003) “Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(12), 7360-7365.
- Hejtmancik, J. F. ve Shiels, A. (2015) “Overview of the Lens”, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 134, 119-127.
- Inoue, K., Kato, S., Ohara, C., Numaga, J., Amano, S. ve Oshika, T. (2001) “Ocular and systemic factors relevant to diabetic keratoepitheliopathy”, *Cornea*, 20(8), 798-801.
- K, H., B, K. K., J, H. G., M, B. K. ve Lado, S. F. S. (2014) “A Review on Diabetes Mellitus”, *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*, 4(6), 201-217.
- Kumari, S., Varadaraj, M., ... V. Y.-M. ve 2012, undefined (2012) “Spatial expression of aquaporin 5 in mammalian cornea and lens, and regulation of its localization by phosphokinase A”, *ncbi.nlm.nih.govSS Kumari, M Varadaraj, VS Yerramilli, AG Menon, K VaradarajMolecular vision, 2012•ncbi.nlm.nih.gov*.
- Levin, M. H. ve Verkman, A. S. (2006) “Aquaporin-3-dependent cell migration and proliferation during corneal re-epithelialization”, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(10), 4365-4372.
- Li, C. ve Wang, W. (2017a) “Molecular Biology of Aquaporins”, *Advances in experimental medicine and biology*, 969, 1-34.
- Li, C. ve Wang, W. (2017b) “Molecular Biology of Aquaporins”, *Advances in experimental medicine and biology*, 969, 1-34.
- Liu, Z., Huang, S., Zheng, Y., Zhou, T., Hu, L., Xiong, L., Li, D. W. cheng ve Liu, Y. (2023a) “The lens epithelium as a major determinant in the development, maintenance, and regeneration of the crystalline lens”, *Progress in Retinal and Eye Research*, 92, 101112.
- Liu, Z., Huang, S., Zheng, Y., Zhou, T., Hu, L., Xiong, L., Li, D. W. cheng ve Liu, Y. (2023b) “The lens epithelium as a major determinant in the development, maintenance, and regeneration of the crystalline lens”, *Progress in Retinal and Eye Research*, 92, 101112.
- Ma, T., Song, Y., Yang, B., Gillespie, A., Carlson, E. J., Epstein, C. J. ve Verkman, A. S. (2000a) “Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4386-4391.
- Ma, T., Song, Y., Yang, B., Gillespie, A., Carlson, E. J., Epstein, C. J. ve Verkman, A. S. (2000b) “Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4386-4391.
- Maeda, N., Hibuse, T. ve Funahashi, T. (2009) “Role of Aquaporin-7 and Aquaporin-9 in Glycerol Metabolism; Involvement in Obesity”, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 190, 233-249.

- Manley, G. T., Fujimura, M., Ma, T., Noshita, N., Filiz, F., Bollen, A. W., Chan, P. ve Verkman, A. S. (2000) "Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke", *Nature Medicine*, 6(2), 159-163.
- Martens, C. ve Politis, A. (2020) "A glimpse into the molecular mechanism of integral membrane proteins through hydrogen–deuterium exchange mass spectrometry", *Protein Science*, 29(6), 1285-1301.
- Michael, R. ve Bron, A. J. (2011) "The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing", *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 366(1568), 1278-1292.
- Moon, C. S., Moon, D. ve Kang, S. K. (2022) "Aquaporins in Cancer Biology", *Frontiers in Oncology*, 12, 782829.
- Ng, L. C. ve Gupta, M. (2020) "Transdermal drug delivery systems in diabetes management: A review", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 13-25.
- Okamoto, F., Sone, H., Nonoyama, T. ve Hommura, S. (2000) "Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control", *British Journal of Ophthalmology*, 84(10), 1097-1102.
- Ozdemir, M., Buyukbese, M. A., Cetinkaya, A. ve Ozdemir, G. (2003) "Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 59(3), 195-199.
- Pang, J., Thomas, N., Tsuchiya, D., Parmely, T., Yan, D., Xie, T. ve Wang, Y. (2021) "Step-by-step preparation of mouse eye sections for routine histology, immunofluorescence, and RNA in situ hybridization multiplexing", *STAR Protocols*, 2(4), 100879.
- Pont, C., Ascaso, F. J., Grzybowski, A. ve Huerva, V. (2020) "Corneal endothelial cell density during diabetes mellitus and ocular diabetes complications treatment", *Journal Français d'Ophthalmologie*, 43(8), 794-798.
- Rash, J. E., Yasumura, T., Hudson, C. S., Agre, P. ve Nielsen, S. (1998) "Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(20), 11981-11986.
- Rehany, U., Ishii, Y., Lahav, M. ve Rumelt, S. (2000) "Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: An electron- microscopy study", *Cornea*, 19(4), 534-538.
- ROSS, M., & PAWLINA, W. (2014). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*. Ankara: Palme.
- Saadoun, S., Papadopoulos, M. C., Hara-Chikuma, M. ve Verkman, A. S. (2005) "Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption", *Nature*, 434(7034), 786-792.
- Saito, Y., Ohmi, G., Kinoshita, S., Nakamura, Y., Ogawa, K., Harino, S. ve Okada, M. (1993a) "Transient hyperopia with lens swelling at initial therapy in diabetes", *British Journal of Ophthalmology*, 77(3), 145-148.
- Saito, Y., Ohmi, G., Kinoshita, S., Nakamura, Y., Ogawa, K., Harino, S. ve Okada, M. (1993b) "Transient hyperopia with lens swelling at initial therapy in diabetes", *British Journal of Ophthalmology*, 77(3), 145-148.
- Sasaki, S. (2012) "Aquaporin 2: From its discovery to molecular structure and medical implications", *Molecular Aspects of Medicine*, 33(5-6), 535-546.
- Schey, K. L., Gletten, R. B., O'Neale, C. V. T., Wang, Z., Petrova, R. S. ve Donaldson, P. J. (2022a) "Lens Aquaporins in Health and Disease: Location is Everything!", *Frontiers in Physiology*, 13, 882550.
- Schey, K. L., Gletten, R. B., O'Neale, C. V. T., Wang, Z., Petrova, R. S. ve Donaldson, P. J. (2022b) "Lens Aquaporins in Health and Disease: Location is Everything!", *Frontiers in Physiology*, 13, 882550.

- Schey, K. L., Gletten, R. B., O’Neale, C. V. T., Wang, Z., Petrova, R. S. ve Donaldson, P. J. (2022c) “Lens Aquaporins in Health and Disease: Location is Everything!”, *Frontiers in Physiology*, 13, 882550.
- Schey, K. L., Petrova, R. S., Gletten, R. B. ve Donaldson, P. J. (2017a) “The Role of Aquaporins in Ocular Lens Homeostasis”, *International journal of molecular sciences*, 18(12).
- Schey, K. L., Petrova, R. S., Gletten, R. B. ve Donaldson, P. J. (2017b) “The Role of Aquaporins in Ocular Lens Homeostasis”, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2693.
- Schey, K. L., Petrova, R. S., Gletten, R. B. ve Donaldson, P. J. (2017c) “The Role of Aquaporins in Ocular Lens Homeostasis”, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2693.
- Schey, K. L., Wang, Z., L. Wenke, J. ve Qi, Y. (2013a) “Aquaporins in the eye: Expression, function, and roles in ocular disease”, *Biochimica et biophysica acta*, 1840(5), 1513.
- Schey, K. L., Wang, Z., L. Wenke, J. ve Qi, Y. (2013b) “Aquaporins in the eye: Expression, function, and roles in ocular disease”, *Biochimica et biophysica acta*, 1840(5), 1513.
- Schey, K. L., Wang, Z., L. Wenke, J. ve Qi, Y. (2014) “Aquaporins in the eye: Expression, function, and roles in ocular disease”, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840(5), 1513-1523.
- Schwarz, D., Hidmark, A. S., Sturm, V., Fischer, M., Milford, D., Hausser, I., Sahm, F., Breckwoldt, M. O., Agarwal, N., Kuner, R., Bendszus, M., Nawroth, P. P., Heiland, S. ve Fleming, T. (2020) “Characterization of experimental diabetic neuropathy using multicontrast magnetic resonance neurography at ultra high field strength”, *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 1-12.
- Shaohua, H., Yihui, W., Kaier, Z., ... B. Y.-J. of C. ve 2023, undefined (2023) “Aquaporin 5 maintains lens transparency by regulating the lysosomal pathway using circRNA”, *Wiley Online LibraryH Shaohua, W Yihui, Z Kaier, B Ying, W Xiaoyi, Z Hui, D Guohu, C PengJournal of Cellular and Molecular Medicine, 2023•Wiley Online Library*, 27(6), 803-818.
- Sparrow, J. M., Bron, A. J., Phelps Brown, N. A. ve Neil, H. A. W. (1990) “Biometry of the crystalline lens in early-onset diabetes”, *British Journal of Ophthalmology*, 74(11), 654-660.
- Steinmetz, P. R., Balko, C. ve Gabbay, K. H. (1973) “The Sorbitol Pathway and the Complications of Diabetes”, *New England Journal of Medicine*, 288(16), 831-836.
- Stepp, M. A. ve Menko, A. S. (2024) “Clearing the light path: proteoglycans and their important roles in the lens and cornea”, *Proteoglycan research*, 2(2).
- Stitt, A. W., Moore, J. E., Sharkey, J. A., Murphy, G., Simpson, D. A. C., Bucala, R., Vlassara, H. ve Archer, D. B. (1998) “Advanced glycation end products in vitreous: Structural and functional implications for diabetic vitreopathy.”, *iovs.arvojournals.orgAW Stitt, JE Moore, JA Sharkey, G Murphy, DA Simpson, R Bucala, H Vlassara, DB ArcherInvestigative ophthalmology & visual science, 1998•iovs.arvojournals.org*.
- Şahin, A., Bayer, A., Özge, G. ve Mumcuoğlu, T. (2009) “Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements”, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 50(10), 4597-4604.
- Tang, S., Di, G., Hu, S., Liu, Y., Dai, Y., Research, P. C.-E. E. ve 2021, undefined (2021) “AQP5 regulates vimentin expression via miR-124–3p. 1 to protect lens transparency”, *Elsevier*.
- Thiagarajah, J. R., Zhao, D. ve Verkman, A. S. (2007) “Impaired enterocyte proliferation in aquaporin-3 deficiency in mouse models of colitis”, *Gut*, 56(11), 1529-1535.

- Tonghui, M., Hara, M., Sougrat, R., Verbavatz, J. M. ve Verkman, A. S. (2002) "Impaired stratum corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3", *Journal of Biological Chemistry*, 277(19), 17147-17153.
- Tran, T. L., Bek, T., Holm, L., La Cour, M., Nielsen, S., Prause, J. U., Rojek, A., Hamann, S. ve Heegaard, S. (2013) "Aquaporins 6–12 in the human eye", *Acta Ophthalmologica*, 91(6), 557-563.
- Tran, T. L., Hamann, S. ve Heegaard, S. (2017a) "Aquaporins in the Eye", *Advances in experimental medicine and biology*, 969, 193-198.
- Tran, T. L., Hamann, S. ve Heegaard, S. (2017b) "Aquaporins in the Eye", *Advances in experimental medicine and biology*, 969, 193-198.
- Verkman, A. S. (2003) "Role of aquaporin water channels in eye function", *Experimental Eye Research*, 76(2), 137-143.
- Verkman, A. S. (2012a) "Aquaporins in clinical medicine", *Annual review of medicine*, 63, 303-316.
- Verkman, A. S. (2012b) "Aquaporins in Clinical Medicine", *Annual Review of Medicine*, 63, 303.
- Verkman, A. S., Anderson, M. O. ve Papadopoulos, M. C. (2014) "Aquaporins: important but elusive drug targets", *Nature Reviews Drug Discovery* 2014 13:4, 13(4), 259-277.
- Verkman, A. S., Hara-Chikuma, M. ve Papadopoulos, M. C. (2008) "Aquaporins - New players in cancer biology", *Journal of Molecular Medicine*, 86(5), 523-529.
- Wiemer, N. G. M., Dubbelman, M., Hermans, E. A., Ringens, P. J. ve Polak, B. C. P. (2008) "Changes in the Internal Structure of the Human Crystalline Lens with Diabetes Mellitus Type 1 and Type 2", *Ophthalmology*, 115(11), 2017-2023.
- Wiemer, N. G. M., Dubbelman, M., Kostense, P. J., Ringens, P. J. ve Polak, B. C. P. (2008) "The Influence of Diabetes Mellitus Type 1 and 2 on the Thickness, Shape, and Equivalent Refractive Index of the Human Crystalline Lens", *Ophthalmology*, 115(10), 1679-1686.
- Williams, R., Airey, M., Baxter, H., Forrester, J., Kennedy-Martin, T. ve Girach, A. (2004) "Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review", *nature.com R Williams, M Airey, H Baxter, J Forrester, T Kennedy-Martin, A Girach Eye*, 2004•nature.com, 18(10), 963-983.
- Willoughby, C. E., Ponzin, D., Ferrari, S., Lobo, A., Landau, K. ve Omid, Y. (2010) "Anatomy and physiology of the human eye: effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function – a review", *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 38(SUPPL. 1), 2-11.
- Xie, F., Chan, J. C. N. ve Ma, R. C. W. (2018) "Precision medicine in diabetes prevention, classification and management", *Journal of Diabetes Investigation*, 9(5), 998-1015.
- Yang, B., Zhao, D. ve Verkman, A. S. (2009) "Hsp90 inhibitor partially corrects nephrogenic diabetes insipidus in a conditional knock-in mouse model of aquaporin-2 mutation", *The FASEB Journal*, 23(2), 503-512.
- Zhang, D., Vetrivel, L. ve Verkman, A. S. (2002) "Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production", *Journal of General Physiology*, 119(6), 561-569.
- Zhang, K., Di, G., Bai, Y., Liu, A., Bian, W. ve Chen, P. (2023) "Aquaporin 5 in the eye: Expression, function, and roles in ocular diseases", *Experimental Eye Research*, 233, 109557.
- Zheng, H. H., Xu, G. X., Guo, J., Fu, L. C. ve Yao, Y. (2016) "Aquaporin-1 down regulation associated with inhibiting cell viability and inducing apoptosis of human lens epithelial cells", *International Journal of Ophthalmology*, 9(1), 15.

Zhu, N., Feng, X., He, C., Gao, H., Yang, L., Ma, Q., Guo, L., Qiao, Y., Yang, H. ve Ma, T.
(2011) “Defective macrophage function in aquaporin-3 deficiency”, *The FASEB Journal*,
25(12), 4233-4239.



7. ÖZGEÇMİŞ

