

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**KATARAKTLI HASTALARIN LENS ÖN KAPSÜL
MATERYALİNDE AKUAPORİN – 1 (AQP - 1) VE PİGMENT
EPİTEL KAYNAKLI FAKTÖR (PEDF) DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Bahadır Utlu

Uzmanlık Tezi

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. İlknur Akyol Salman

ERZURUM – 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 07.12.2017 tarih ve 1700333275 sayılı

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Bahadır UTLU'nun **"Kataraktlı hastaların lens ön kapsül materyallerinde Akuaporin – 1 (AQP – 1) ve Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF) düzeylerinin araştırılması"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 07.12.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.



Prof. Dr. Orhan BAYKAL

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

~~Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi~~
Yrd. Doç. Dr. Yücel KARAKURT
Dip. Tes. No: 113227
Göz Hastalıkları Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Yücel KARAKURT

Erzincan Üniversitesi
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TEŞEKKÜR	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER.....	19
2.1. Lens Anatomisi	19
2.2. Lens Embriyolojisi.....	20
2.3. Lens Histolojisi	22
2.3.1. Lens Kapsülü.....	22
2.3.2. Lens Fibrilleri.....	24
2.3.3. Lens Sütürleri.....	27
2.3.4. Lens Epiteli	27
2.3.5. Lens Zonülleri	28
2.4. Lens Biyokimyası	29
2.4.1. Karbonhidrat Metabolizması.....	32
2.4.2. Protein Metabolizması	33
2.4.3. Antioksidan Mekanizmalar	34
2.4.4. Lens Lipidleri	35
2.4. Lens Fizyolojisi.....	36
2.4.2. Saydamlık ve Işık İletimi	37
2.4.3. Akomodasyon	37
2.5. Lens Muayenesi	38
2.6. Katarakt.....	39
2.6.1. Epidemiyoloji.....	39
2.6.2.Katarakt Nedenleri ve Sınıflandırılması.....	40
2.6.3. Senil Katarakt.....	42
2.6.4. Diyabet ve Katarakt.....	45

2.6.5. Psödoeksfolyatif Sendrom ve Katarakt	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. Hasta Seçim Kriterleri	49
3.2. Materyal Toplanması	50
3.3. Akuaporin – 1 (AQP - 1) Analizi.....	51
3.3.1. Reaktiflerin Hazırlanması	51
3.3.2. Standart Solüsyonların Hazırlanması	51
3.4. Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF) Analizi	52
3.4.1. Reaktiflerin Hazırlanması	52
3.4.2. Standart Solüsyonların Hazırlanması	53
3.4.3. Deney Prosedürü	53
3.5. İstatiksel Analiz	54
4. BULGULAR	55
4.1. PEDF Sonuçları	60
4.1. AQP – 1 Sonuçları	65
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇLAR.....	87
7. KAYNAKLAR.....	89

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo – 4.1. Katarakt vakalarının cinsiyete göre dağılımı

Tablo – 4.2. Etyolojik gruplara göre hasta dağılımı ve yaş ortalamaları

Tablo – 4.3. Senil katarakt vakalarının katarakt tipine göre dağılımı ve yaş ortalamaları

Tablo – 4.4. Nükleer katarakt vakalarının katarakt yoğunluğuna göre dağılımı

Tablo – 4.5. Senil katarakt vakalarının bilinen ek özellik durumuna göre dağılımı

Tablo – 4.6. Senil katarakt vakalarının PES varlığı ve yokluğuna göre dağılımı ve yaş ortalamaları

Tablo – 4.7. Etyolojik gruplara göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.8. Senil katarakt grubundaki hastaların katarakt tipine göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.9. Nükleer katarakt grubundaki hastaların nükleus yoğunluğuna göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.10. Senil katarakt grubundaki hastaların bilinen ek özellik varlığına göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.11. Senil katarakt grubundaki hastaların PES varlığına göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.12. Etyolojik gruplara göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.13. Senil katarakt grubundaki hastaların katarakt tipine göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.14. Nükleer katarakt grubundaki hastaların nükleus yoğunluğuna göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.15. Senil katarakt grubundaki hastaların bilinen ek özellik varlığına göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.16. Senil katarakt grubundaki hastaların PES varlığına göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

Tablo – 4.17. Farklı tür kataraktlı hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin farkı ve istatistiksel anlamlılığı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil – 1: Lens sütürleri

Şekil – 2: Ön ve arka kapsülün kalınlıklarının yaşıya göre değişimi

Şekil – 3: Taramalı elektron mikrografi, lens fiber hücrelerinin karakteristik altıgen kesit profilleri

Şekil – 4: Lens korteksinin fibril hücreleri

Şekil – 5: Erişkin insan lensi

Şekil – 6: İlerleyen yaşla birlikte lens ağırlığında ve hücre sayısında oluşan artış

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik – 4.1. Senil katarakt vakalarının bilinen ek özellik durumuna göre dağılımı

Grafik – 4.2. Senil katarakt grubundaki hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Grafik – 4.3. Senil katarakt grubundaki hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı



KISALTMALAR DİZİNİ

PEDF: Pigment Epitel Kaynaklı Factor

AQP – 1: Akuaporin 1

DRP: Diyabetik Retinopati

PCN: Polipoidal Koroidal Vaskülopati

FBN – 1: Fibrillin 1

MIP: Major İntrensek Protein

N: Newton

İOL: İnter Okuler Lens

mm: Milimetre

ml: Mililitre

pg: Pikogram

nm: Nanometre

µg: Mikrogram

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

CNV: Koroidal Neovakülarizyon

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Factor

FADH₂: Flavın Adenin Dinükleotid

ATP: Adenozin trinükleotid Fosfat

DNA: Deoksiribonükleik Asit

EMT: Epitelyal-Mesenkimal Transition

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

NADPH: Nikotinamid Dinükleotid Fosfat

UV: Ultraviyole

ASK: Arka Subkapsüler Katarakt

AGE: İleri Glikolizasyon Ürünleri

DM: Diabetes Mellitus

PES: Psödoeksfoliasyon Sendromu

PBS: Fosfat Buffered Salin

CRP: C Reaktif Protein

kDa: Kilo Dalton

D: Dioptri

RNA: Ribonükleik Asit

AR: Aldoz Redüktaz

PLD: Fosfolipaz D

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

GSSG: Okside Glutatyon

AMD: Yaşa Bağlı Makula Degenerasyonu

HT: Hipertansiyon

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince beni teşvik edip yönlendiren çalışmalarında her zaman destek, ilgi ve anlayışını esirgemeyen ve yetişmemde büyük katkıları olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Orhan BAYKAL, Prof. Dr. İbrahim KOÇER, Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN, Prof. Dr. Orhan ATEŞ, Yrd. Doç. Dr. Sadullah KELEŞ, Yrd. Doç. Dr. Osman ÖNDAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ'ye sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde emeğini esirgemeyen tez yöneticim Sayın Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN'a, tezimin biyokimyasal analizinde bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e sonsuz teşekkür ederim.

Göz Hastalıkları Bölümündeki bütün çalışma arkadaşlarıma, anne ve babama, kardeşlerime ve eşime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Bahadır UTLU

ÖZET

Amaç: Katarakt olan hastalarının katarakt operasyonu sırasında alınan lens ön kapsül materyalinde Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF) ve Akuaporin – 1 (AQP – 1) düzeylerini değerlendirmek ve katarakt türleri arasındaki farkları araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Haziran 2016 - Ekim 2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Göz Hastalıkları polikliniğinde katarakt tanısı alıp cerrahi yapılan 86 hastanın 90 gözü dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların 60 tanesinde senil katarakt, 10 tanesinde üveitik katarakt, 10 tanesinde travmatik katarakt ve 10 tanesinde konjenital katarakt mevcuttu. Senil kataraktlı hastaların 40 tanesinde nükleer katarakt, 10 tanesinde kortikal katarakt, 10 tanesinde de arka subkapsüler katarakt mevcuttu. Senil kataraktlı hastaların 21 tanesinde psödoeksfolyasyon varlığı mevcuttu. Nükleer kataraktlı hastaların 3 tanesi grade 1, 10 tanesi grade 2, 19 tanesi grade 3 ve 8 tanesi grade 4 nükleus sertliğine sahipti. Senil kataraktlı hastaların 11 tanesinde diyabetes mellitus, 7 hastada hipertansiyon, 4 hastada dejeneratif miyopi, 7 hastada makula dejenerasyonu, 3 hastada glokom, 2 hastada geçirilmiş ven dal tıkanıklığı öyküsü mevcuttu. PEDF ve AQP – 1 düzeyleri klasik fakoemülsifikasyon prosedüründe kapsüloreksis ile çıkartılan lens ön kapsül materyalinde ELİSA yöntemi ile ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak One Way Anova testleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Senil katarakt hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi $149,36 \pm 17,46$ pg / mL, konjenital katarakt hasta grubunda $193,28 \pm 5,74$ pg / mL, travmatik katarakt hasta grubunda $195,62 \pm 3,08$ pg / mL, üveitik katarakt hasta grubunda $193,93 \pm 7,21$ pg / mL olarak ölçüldü. Senil kataraktlı hastaların lens ön kapsülündeki PEDF düzeyleri ile diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Nükleer katarakt grubundaki hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeyi kortikal ve arka subkapsüler kataraktı olanlara göre düşük seviyede saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Bilinen ya da postoperatif yapılan muayenede saptanan ek özelliği olan kataraktlı hastalar ile herhangi bir ek özelliği olmayan kataraktlı hastalar arasında ve ek özelliği olanların kendi grupları arasında lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). PES varlığı saptanan hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi, PES varlığı saptanmayan hasta grubuna göre daha

düşük olarak saptandı. PES'li hastaların lens ön kapsülündeki PEDF düzeyindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Senil katarakt hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi $75,12 \pm 5,95$ pg / mL, konjenital katarakt hasta grubunda $93,33 \pm 6,59$ pg / mL, travmatik katarakt hasta grubunda $118,25 \pm 40,23$ pg / mL, üveitik katarakt hasta grubunda $100,54 \pm 5,10$ pg / mL olarak ölçüldü. Senil kataraktlı hasta grubu ve travmatik katarakt hasta grubu lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyleri ile diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Nükleer katarakt grubundaki hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 düzeyi kortikal ve arka subkapsüler kataraktı olanlara göre düşük seviyede saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Bilinen ya da postoperatif yapılan muayenede saptanan ek özelliği olan kataraktlı hastalar ile herhangi bir ek özelliği olmayan kataraktlı hastalar arasında ve ek özelliği olanların kendi grupları arasında lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). PES varlığı saptanan hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi, PES varlığı saptanmayan hasta grubuna göre daha düşük olarak saptandı. PES'li hastaların lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: PEDF ve AQP – 1'in katarakt patogenezinde rol oynayabileceği; alternatif tedavi modalitelerinin oluşmasını sağlayabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: AQP – 1, katarakt, lens ön kapsülü, lens epitel hücresi, PEDF

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the Pigment Epithelial Derived Factor (PEDF) and Aquaporin - 1 (AQP - 1) levels in the lens anterior capsule material taken during cataract operation of cataract patients and to investigate the differences between cataract types.

Materials and Methods: Between June 2016 and October 2016, 90 eyes of 86 patients who underwent cataract surgery and underwent surgery in Atatürk University Ophthalmology outpatient clinic were included in the study. Sixty patients with senile cataract, 10 with uveitic cataract, 10 with traumatic cataract and 10 with congenital cataract were included in the study. There were nuclear cataracts in 40 senile cataract patients, 10 cortical cataracts in 10, and a posterior subcapsular cataract in 10. Pseudoexfoliation was present in 21 of the senile cataract patients. Of the patients with nuclear cataract, 3 had grade 1, 10 had grade 2, 19 had grade 3, and 8 had grade 4 nucleus stiffness. 11 patients with senile cataracts had diabetes mellitus, 7 patients had hypertension, 4 patients had degenerative myopia, 7 patients had macular degeneration, 3 patients had glaucoma, and 2 patients had branch vein occlusion. PEDF and AQP - 1 levels were measured by the ELISA method in the lens anterior capsular material extracted by capsulorhexis in the classical phacoemulsification procedure and compared statistically with the One Way Anova tests among the groups.

Results: In the senile cataract patient group, the PEDF level in the lens anterior capsule was $149,36 \pm 17,46$ pg / mL, $193,28 \pm 5,74$ pg / mL in the congenital cataract patient group, $195,62 \pm 3,08$ pg / mL in the traumatic cataract patient group, in the uveitic cataract patients group, $193,93 \pm 7,21$ pg / mL. The difference between the PEDF levels in the lens anterior capsule of senile cataract patients and the other groups was statistically significant ($p < 0.001$). Patients in the nuclear cataract group had a lower PEDF level than the patients with cortical and posterior subcapsular cataract, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$).

There was no statistically significant difference in the distribution of PEDF levels in the lens anterior capsule between patients with cataract patients who had additional features that were known or postoperatively and cataract patients with no additional features and those with additional features ($p > 0.05$). In the patient group in which PES was detected, the PEDF level in the lens anterior capsule was lower than in the patient group without PES. The difference in PEDF level in the lens anterior capsule of patients with PES was statistically significant ($p < 0.001$).

In the senile cataract patient group, the AQP - 1 level in the lens anterior capsule was $75,12 \pm 5,95$ pg / mL, in the congenital cataract patient group $93,33 \pm 6,59$ pg / mL, in the traumatic cataract patient group $118,25 \pm 40,23$ pg / mL, and uveitic cataract patients were measured as $100,54 \pm 5,10$ pg / mL. The difference between the AQP - 1 levels in the lens anterior capsule of the senile cataract patients group and the traumatic cataract patients group was statistically significant ($p < 0.001$). Patients in the nuclear cataract group had lower levels of AQP - 1 in the lens anterior capsular material than those with cortical and posterior subcapsular cataracts, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$).

There was no statistically significant difference in the distribution of AQP - 1 levels between the cataract patients with additional features and cataract patients with no additional features, and those with additional features in the lens anterior capsule ($p > 0.05$). In the patient group in which PES was detected, the PEDF level in the lens anterior capsule was lower than in the patient group without PES. The difference in AQP - 1 level in the lens anterior capsule of patients with PES was statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion: PEDF and AQP - 1 may play a role in the pathogenesis of cataract; it has been concluded that alternative treatment modalities can be established.

Key words: AQP - 1, cataract, lens anterior capsule, lens epithelial cell, PEDF

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Katarakt terimi şelale ya da demir parmaklık anlamına gelen Latince “cataracta” ve Yunanca “katarraktes” kelimelerinden türetilmiştir(1). Yunanca şelale anlamına gelen katarakt terimi ilk defa MS. 1018 yılında Constantinus Africanus adlı bir keşiş ve adı bilinmeyen bir Arap Okülist tarafından kullanılmıştır(2). Katarakt ister küçük ve lokal bir opasite olsun, isterse lensi tamamen kesif hale getirsin, lensin herhangi bir opasitesine verilen isimdir(1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ ne göre tüm dünyada körlük ve görmede azalmanın en önde gelen nedeni kataraktır. Nüfusun yaşlanması ile lentiküler opasite sonucu oluşan görme kayıplarının sıklığı her yıl artmaktadır. 2012 yılında DSÖ’nün tahminine göre 37 milyon görme kaybı olan hastanın 17 milyonu (% 47, 8) kataraktan kaynaklanmaktadır. Yine DSÖ 2020 yılına kadar bu sayının 40 milyon kişiye ulaşacağını tahmin etmektedir. DSÖ 2020 yılına kadar nüfusun gereksinimlerini karşılamak için ameliyat sayısının üçe katlanması gerektiğini öne sürmektedir(3).

Kataraktın bilinen en efektif tedavisi oldukça pahalı olan cerrahidir. Katarakt önemli ölçüde görme ve yaşam kalitesini azaltmakta ve hastaların ekonomik refahı üzerinde ekstra bir yük dayatmaktadır(4-6).

Erişkin lensi saydam, bikonveks yapıdadır(7-8). Lens epiteli ön kapsülün hemen altında tek sıra epitel hücrelerinden oluşur ve ekvatorial lens kavsine doğru uzanır (9). Epitel hücrelerinin proliferatif kapasiteleri bulundukları yere göre değişkenlik gösterir. Yeni oluşan hücreler ekvatora doğru ilerleyerek hacimce büyürler ve fibriller yapıya farklılaşırlar. Hücre nükleus, mitokondri, ribozom gibi organellerini kaybeder. Organel kaybı optik olarak avantajlıdır, çünkü ışık lensten geçerken emilmez ve saçılmaya uğramaz(10).

Lens fibril hücrelerinin sitoplazmasında kristalin bulunur. Bu suda çözünen, ışık geçirgen proteinlerin ışık saçılımını minimize ettiği inanılmaktadır. Lens fibril hücreleri birbirlerine intersellüler bağlar aracılığı ile bağlı konsantrik tabakalar halinde düzenlenmiştir(11-12). Bu hücreler iyi organize olmuş, spektrin-aktin membran yapılı iskelete sahiptir. Bu iskelet iki tip orta boy ara filaman içerir. Bunlardan vimentin; sitoplazma içerisine yayılım gösterir ve diğeri “*beaded chain*” filamentler; (bonçuklu- iplikçik) olarak bilinen fakinin ve filensin adında lense özgü proteinlerdir. Filensin, 115 – kD’luk bir ara filament proteinidir ve lens fibril hücrelerinin konformasyon ve saydamlığının sürdürülmesinde ve lens

fibril hücrelerinin farklılaşmasında fonksiyonel olarak önemli olduğuna inanılır(13). Mutasyonlar sonrasında “*beaded chain*” filamentler ve vimentin yapısındaki değişiklikler lif hücrelerinde değişime neden olarak katarakt oluşumuna zemin hazırlar(14).

Normal lens metabolizması uygun bir iç iyonik-ozmotik ortam gerektirir, bu da lens fibrilleri ile epitel hücreleri arasındaki iletişimin devamına bağlıdır. Bu eşsiz ortamın korunması için epitel hücrelerinde yoğun miktarda Na – K bağımlı ATPaze kanallar bulunur(7,15).

Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) 50 kD boyutunda serpin ailesi proteinleri üyesi bir proteindir ve insan gözünün tüm okuler dokularında saptanmıştır(16). PEDF, doğal ve indüklenmiş apoptosisten nöronal hücreleri koruyan survival faktör olarak görev yapar(18).

PEDF’in lens fibril hücrelerinde oksidasyon ve apoptozisi inhibe ettiği, lensin aktivitesi ve biyolojik aktivitesinin sürdürülmesi, lens fibril hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasında koruyucu rol oynadığı ve lensin büyüme ve gelişmesinde parakrin ya da otokrin etkiye sahip olduğu çalışmalar sonucunda tartışılabilir olsa da gösterilmiştir(16-19). Ayrıca PEDF expressionunun, insan lensinin ve katarakt oluşumu sürecindeki değişikliklerde iki önemli protein olarak bilinen intermediate filament vimentin ve alfa kristallin seviyeleri ile korele olduğu gösterilmiştir(19).

Akuaporin (AQP) ailesi, hücreler içerisine su moleküllerinin hızlı transportunu sağlayan, aynı zamanda yüklü moleküllerinde transportundan sorumlu bir grup membran proteinidir(20). Günümüzde Akuaporin ailesinden 13 membran proteini tanımlanmıştır. Akuaporin – 1 (AQP - 1) yaygın olarak gözden sekrete edilir, lenste ise sadece lens epitel hücrelerinden salınır ve bu hücrelerin majör membran proteinleridir(21). Bazı çalışmalarda, bazal membranın (lens kapsülünün) değişmiş su geçirgenliğinin lensin saydamlığında önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Lens epitel hücrelerindeki AQP- 1 lens epitel hücrelerinde su ve elektrolit dengesini korumak ve suyun membranlardan transportunun düzenlenmesini sağlar. Katarakta direnç ve lens homeostazisi ve saydamlılığın sürdürülebilmesi için bu denge kritik öneme sahiptir(22-24). Ek olarak AQP – 1 in katarakt oluşumunda ve progresyonunda ilişkili olabileceği bazı çalışmacılar tarafından gösterilmiştir(25-27).

Etyoloji de birçok neden sayılmakla birlikte katarakt meydana gelmesi esnasında ki mekanizmalar tam olarak aydınlatılmış değildir.

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde katarakt cerrahisi planlanan ve cerrahi yapılan hastaların lens ön kapsül materyallerinde PEDF ve AQP – 1 düzeylerini değerlendirmek; farklı katarakt tip ve nükleus yoğunluk derecelerine göre karşılaştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lens Anatomisi

Lens, gözün kırıcı ortamları arasında önemli bir yere sahiptir(28). Lens; irisin arkasında, vitreusun önünde, ince kenarlı (bikonveks) saydam bir mercektir(29). Mercimek büyüklüğündeki insan lensi +19.70 D kırma gücüyle gözün en kırıcı ortamıdır. Elastik ve bağ dokusundan yapılmıştır. İnsan vücudunda gelişimini devam ettiren tek yapıdır(30). Lensin fetal gelişim esnasında kanlaması ve innervasyonu bulunmamaktadır. Bu yüzden metabolik ihtiyaçların karşılanması ve atıkların taşınması için tamamen aköz hümore bağımlıdır(31). Esnek ve saydam bir yapıya sahiptir. Lensin saydam oluşunun nedenleri kan damarlarına sahip olmaması, ışığın geçeceği yol üzerinde çok az sayıda organel bulunması, liflerin çok düzenli bir dizilim göstermesi ve ışık dalga boyuna göre farklı kırılma indeksine sahip bölgeler arasında çok kısa mesafelerin bulunmasıdır(31).

Lens irisin arkasında ve vitreusun ön kısmında pateller fossa denilen boşlukta bulunmaktadır. Lens ince ve güçlü liflerden oluşan, siliyer cisme bağlı olan Zinn zonüllerine asılı olarak durmaktadır(31). Lens ön yüzü, iris pigment epiteliyle temas halindedir. Arka yüz, 25 yaşına kadar Wieger ligamanıyla vitrenin ön hyaloid zarına yapışmıştır. Daha sonra bu yapışıklık yerini basit bir yaslanmaya bırakır. Vitreusun hyaloid yüzü ile lens kapsülü arasında Berger alanı olarak adlandırılan küçük potansiyel bir boşluk bulunmaktadır(32).

Lensin ön ve arka kutupları optik aks olarak adlandırılan ve ortalarından geçen hayali bir çizgi ile birleşmektedir. Yüzeydeki bir kutuptan, diğer kutuba geçen çizgilere *meridyen* denir(31). Lensin ön ve arka yüzünün birleştiği çepeçevre birleşim yerine *ekvator* denir(29). Lensin en geniş çevresi ekvatordur(31). Lensin ön ve arka yüzlerin eğrilikleri paraboliktir. Arka yüzün eğriligi, ön yüze göre daha fazladır(29). Yeni doğanlarda, lensin ekvatorlar arası uzaklığı 6.5 mm, ön ve arka kutup arası uzaklığı ise 3 mm'dir. Ekvator çapında 15 yaşından sonra meydana gelen büyümeler çok azdır; ama ön arka eksende her yıl 0,023 mm büyüme kaydedilir(28). Yetişkinlerde, yüksekliği 9 mm'ye, kalınlığı 5 mm'ye ulaşır(29). Lensin temporal kenarı nazal kenarına göre, alt kenarı ise üst kenarına göre biraz geride kalır. Lensin ekseninin yönü görme eksenini yönüne göre 4 derecelik bir sapma yapar(28).

Zinn lifleri korpus siliyarenin pars plikatası ve pars planasının pigmentsiz epiteli ile lens kapsülü arasındadır(29). 0,5 – 1 mm ötedeki siliyer cisimden kökenlenen ekvatoryal zonül

fibrilleri lense ekvatoruna, pars planadan kökenlenen ön ve arka zonül fibrilleri ise lens ekvatorunun 1-2 mm ön ve arkasına lensin içine 2 mikron girerek yapışır(30). Lens ön ve arka kısmına yapışan lifler daha kalın ekvatora yapışanlar daha incedirler(28). Ekvatoryal zonüller uyum işlevinde, ön arka zonüllerse destek görevi yapar. Ön liflerin yapışması arka liflerin yapışmasına göre 1 mm daha öndedir(33). Ön ve arka zonül lif katmanları arasında Hannover kanalı, arka zonül lifleri ile ön hyaloid zar arasında *Petit boşluğu* bulunmaktadır. Arka zonül bağlanma noktalarının ön hyaloid zarın lens kapsülüne yapışma bölgeleri olan hyaloideo kapsüler ligament, yani Wieger ligamentiyle yakından ilişkisi bulunur(28).

Lensin kırıcılık indeksi, çevresini saran aköz hümör ve vitreus farklı olması nedeniyle, merkezde 1,4 dış kısımlarda 1,36 civarındadır. Akomadasyon yapılmadığı durumlarda gözün 60 D'lik konverjans ışık kırma gücünün 15-20 D karşılamaktadır. Geri kalan 40 D'lik refraksiyon hava kornea geçişinde olmaktadır(31).

Lens hayat boyu büyümeye devam etmektedir(31). Korteks kalınlığı yaşla beraber artmaktadır(31). Erkeklerdeki lens kadınlara göre daha ağırdır(28). Lens yaşla beraber daha eğimli bir hale geldiğinden, ışığı daha çok kırma gücüne sahip olmaktadır. Yine yaşla beraber artan, suda çözünmeyen protein miktarından dolayı kırıcılık indeksi düşmektedir. Göz, bu zıt değişiklikler nedeniyle ya daha miyopik ya da daha hipermetropik olmaktadır(31).

2.2. Lens Embriyolojisi

Gözün prenatal gelişiminde 3 temel durum vardır. İlk başta, embriyonun primer katmanlarının gelişimi görülür. Döllenmeden sonra birbiri ardı sıra gelişen üç hücresel kitle, morula, blastula ve gastruladır. Hücreler gastrula döneminde organize olarak üç germinal tabaka oluştururlar. Her bir tabaka da özel göz yapılarını oluşturur. İç tabaka endoderme, dış tabaka ektoderme dönüşür. Ektoderm çizgisel bir yoğunlaşma olarak kalınlaşırken (primitif şerit) embriyonun dorsal yüzünde belirginleşir. Primitif şeritin ön bölümündeki hücreler yanlara doğru göç ederler. Beyin ve gözün büyük bir kısmı primitif şeridin ön bölümünden gelişir ki bu kısma nöroektoderm adı verilir(34).

Nöroektoderm hücreleri bölünüp şekillenerek, nöral tübü oluşturur. Nöral tübün katlanması sırasında sırt hücreleri (nöral krest hücreleri) kenarların birbirlerine yaklaşmasıyla tübün dorsolateral bölgesine göç ederler. Embriyogenesizin sonunda nöral tübün kranial ucunda üç primer beyin vezikülü oluşur: Prosensefalon, mezansefalon ve rombensefalon.

Prosensefalon daha sonra telensefalon ve diensefalon olarak ikiye ayrılır. Primitif optik bölge (optik çukurluk) bu iki yapı arasından oluşacaktır(35).

Gözler, gestasyonun 22. gününde ön beynin iki yanında yüzeysel oluklar şeklinde belirirler. Nöral tübün ön ucundaki yan kabarıklıklardan optik çukurluklar oluşur ve bunun optik uzantısı prosensefalona bağlanır. Nöral tüpün kapanmasıyla, bu oluklar ön beyinden dışarıya doğru taşan optik vezikülleri oluşturur. Bu temastan kısa bir süre sonra karşılıklı olarak optik vezikül ile yüzey ektodermi arasında moleküler düzeyde bir etkileşim başlar. Yüzey ektodermde lensin oluşumu için gerekli olan değişiklikleri başlatır ve kalınlaşarak lens plağını oluşturur(36).

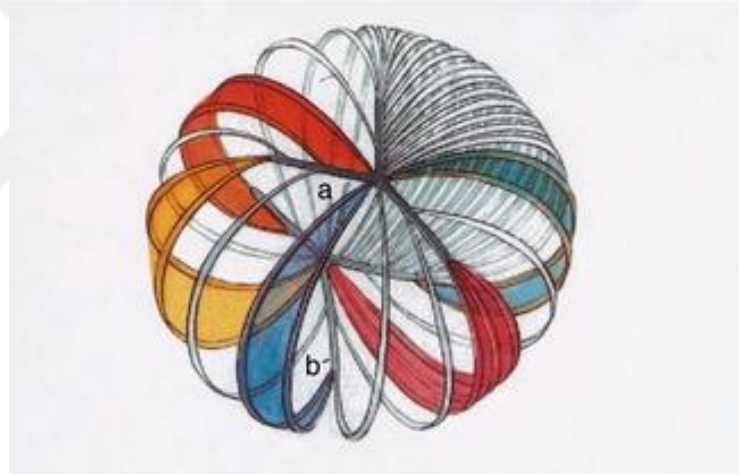
Dördüncü haftada optik vezikülün dış duvarları, invajine olarak iki tabakalı optik cup'ı oluşturur. Aynı zamanda lens plağı da invajine olur ve lens vezikülü oluşur. Lens vezikülü bazal laminayla çevrili tek katlı hücrelerden oluşmuştur. Bazal lamina ileride lens kapsülünü oluşturacaktır. Lens vezikülünün arka yarısındaki hücreler transformasyona uğrarlar. DNA sentezi ve hücre içi organelleri azalır, sitoplazma içinde kristalin proteinleri ortaya çıkar, hücreler uzayarak lens vezikülü lümenini doldurur. Bu uzayan hücreler primer lens liflerini oluştururlar(37).

Sekonder lens lifleri, lens ekvatoruna doğru göç eden ve uzayan ön epitel hücrelerinin sitoplazmalarından oluşur. Bu lifler hem öne hem arkaya doğru primer lens lifleri etrafında uzanır ve merkezde birleşerek lens sütürlerini oluşturur. Bu sutürler Y şeklindedir. Öndeki normal Y, arkadaki ise ters dönmüş Y olarak görünür (Şekil 1). Sekonder lens liflerinin gittikçe artması sonucu lensin şekli küreselden eliptik forma dönüşür. Derin liflerinin nükleusları kaybolur, kromatin ve ribozomları bütünlüklerini kaybederler. Lens lifleri postnatal devrede de büyümeyi ve farklılaşmayı sürdürür(38). Lens epiteli ektodermal orjinli olup lens ekvatorunda hayat boyu replikasyonunu devam ettirir. Ömrünü tamamlayan hücreler derideki gibi dökülemediğinden lensin hayat boyu ön - arka çapı artmaktadır(39). Erken yetişkinlik döneminden başlayarak ikincil mercek liflerinin ilavesi, lensin daha elipsoid şeklinde büyümesine neden olur; Ancak 20 yaşından sonra objektif zamanla daha yuvarlaklaşır ve iris bu gelişim için çok önemlidir(41).

Lens geliştikçe etrafında besleyici destek yapı olan tunika vasküloza lentis tarafından sarılır. Gestasyonun birinci ayından sonra hyaloid arter lensin arka yüzündeki anastomozlarla lense ufak kapillerler uzatır. Posterior vasküler kapsülün dalları ekvatora uzanıp koroidal

venlerle anastomoz yaparak tunika vasküloza lentisin kapsülopupiller kısmını, uzun silier arterin dalları kapsülopupiller kısımla birleşip anterior vasküler kapsülü oluşturur (pupillermembran). 9 haftada tamamen oluşmuş olan anterior vasküler kapsül doğumdan hemen önce kaybolur. Bazen posterior vasküler kapsülün kalıntısı yetişkinlerde ufak opasite olarak kalır, buna Mittendorf lekesi denir. Anterior vasküler kalıntılar ise pupiller iplikçikler gibi görülür(38).

Zonüler lifler gestasyonun 3. ayının sonunda siliyer cisim epitelinden üretilir. Gestasyonun 33. gününde oluşumu tamamlanan lens vezikülü tamamen lens kapsülü ile çevrelenir. Bu durum lenf damarları bulunmayan lensin gestasyonel hayatta ve doğum sonrasında retiküloendotelial sistemce tanınmasını önler. Bu durum lens proteinlerinin immun sistem tarafından yabancı olarak algılanmasına yol açar (40).



Şekil 1 – Lens sütünleri (42)

2.3. Lens Histolojisi

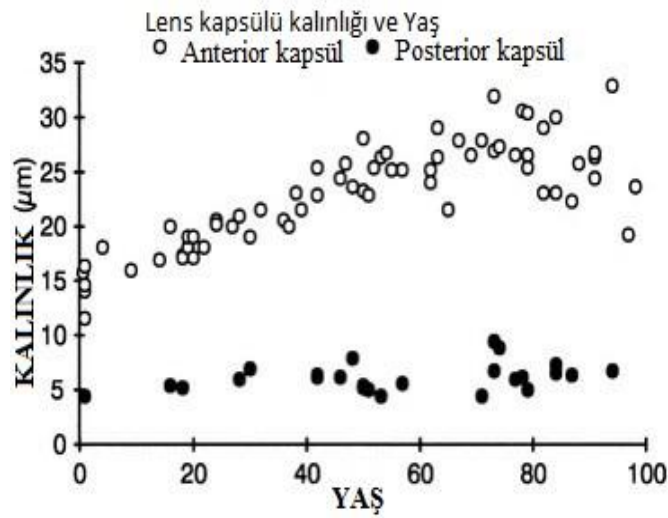
2.3.1. Lens Kapsülü

Kapsül, elastik bir bazal zar olup tüm lensi çevreler(28). Bir zarf gibi lensi çepeçevre saran elastik yapıdaki kapsül lens şeklinin korumasını sağlar ve küçük moleküllerin geçişine izin verir(43). Bileşimi diğer bazal membranlara benzer olmasına rağmen, fiziksel özellikleri ve işlevleri diğer bazal membranlardan ayrılır. Lens kapsülü refraktif indeksi 1,4 olan ve

primatlarda akomodasyon mekanizmasına katılarak yüzey eğriliği ve lensi şekillendirme kabiliyeti olan güçlü şeffaf bir zar haline gelmiştir(44). Kapsül geçirgendir. Ufak molekülleri ve 10 kDa büyüklüğüne kadar olan proteinleri geçirir(45). Ön ve arka yüzün ekvatora yakın bölgelerinde 20 mikrometre, ekvatorda 16 mikrometre, ön kutupta 12-14 mikrometre arka kutupta ise 3 mikrometre kadardır. Bu değerlere yaklaşık 20 yaş civarına ulaşılır(28). Doğumda ön kapsül kalınlığı arka kapsül kalınlığından oldukça fazla olmakla beraber yaş ilerledikçe ön kapsülün kalınlığı artmaya devam etmektedir(31)(Şekil 2). İleri yaşlarda bir miktar incelme meydana gelir(28).

Kapsül önde lens epiteli, arkada ise yüzeysel lens lifleri tarafından oluşturulur. Kırk kadar lamelden oluşur. Yapısında glikoproteinler ve glikozaminoglikallardan oluşan matriks içinde çok sayıda retiküler lif bulunur. Yapısındaki kollagen çoğunlukla tip 4 dür. Ayrıca yapısında tip 1 ve tip 3 kollagenler, laminin ve fibronektinde vardır. Ayrıca lif üretimi aşamasında ve saydamlığın korunmasında katkısı bulunmaktadır. Diğer taraftan zonüllerin sağlam bir bağlantı yapabilmesi için bir dayanak oluşturmaktadır(28).

Lensi enfeksiyöz bakteri ve virüslere karşı korur. Lens kapsülü lens için bir destekten daha fazlasıdır. Epitel hücreleri ve fibril hücreleri için bağlantı noktaları içerir. Bu bağlantı noktaları lens hücrelerinin yaşaması, diferansiasyonu ve migrasyonu için gereklidirler. Lens kapsülü ayrıca salgılanmış olan büyüme faktörleri için rezervuar görevi görür ve bu büyüme faktörlerinin serbest bırakılması ve aktivasyonu, hücrelerin diferansiasyonunu uyarır(44).

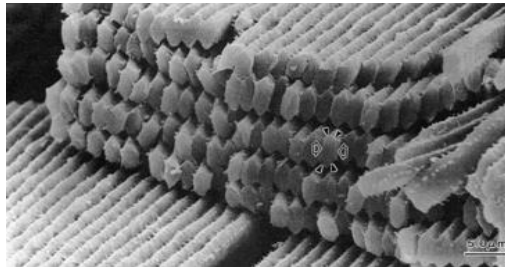


Şekil 2 – Ön ve arka kapsülün kalınlıklarının yaşa göre değişimi (46)

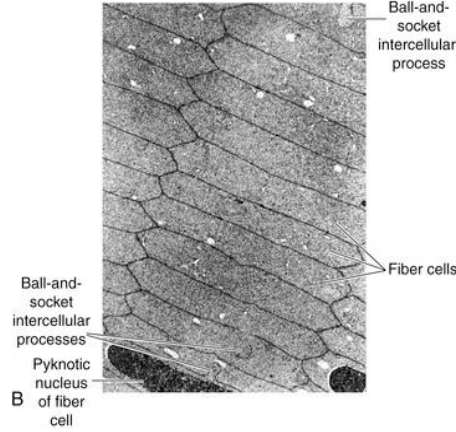
2.3.2. Lens Fibrilleri

Lens fibrilleri lensin hacmini oluşturur. Tipik olarak 4-7 mikrometre çap ve 12 mm uzunluğa kadar uzunluklarda sıkıca paketlenmiş uzun, ince, şeffaf hücrelerdir(47). Lens fibrillerinin üretimi, yeni lif fibrillerinin eski fibrillerin dışına bırakılmasıyla birlikte ömrü boyunca devam eder. Büyüme, ikincil lens fibrillerinin konsantrik katmanlarına neden olur. Lens fibrilleri posteriordan ön pole doğru uzunlamasına gerilir ve yatay olarak kesildiğinde soğan katmanları gibi konsantrik tabakalar halinde düzenlenir. Ekvator boyunca kesilirse, bir bal peteği olarak görülür. Lens ekvatorundan geçen bir kesit, kesilen liflerin çoğunlukla altıgen biçiminde olduğunu ve konsantrik halkalar halinde düzenlendiğini gösterir. Her fibrilin ortası ekvator bulunur(48) (Şekil 3-4).

Lens fibrillerin sitoplazması, fiberin net ağırlığının yaklaşık % 40'ını oluşturan, kristalin olarak bilinen yüksek miktarda protein içerir. Kristalin dağılımı ve konsantrasyonu lensin refraktif indeksine katkıda bulunur. Kristalin yoğunluğu çekirdekte yaklaşık % 70 kortekste % 15 arasında değişir. Mikrotübüllerin ve filamentlerin bir hücre iskelet sistemi ağı yapıyı oluşturur ve ayrıca plazma zarına sabitlenerek stabilite sağlar. Dış membranlar, fibril uzunluğu boyunca çeşitli şekillerde, top- soket ya da dil, çok sayıda ve ayrıntılı hücreler arası bağlantılara sahiptirler ve fibriller arasında kaymaya izin verirler. Ayrıca bu bağlantılara desmosomlarda katılırlar. Bu bağlantılar önemlidir çünkü lensin vasküler kaynağı olmadığından ve fibrillerin hücresel organellerini yaşlandıkça kaybetmelerinden dolayı, bazı hücre-fibril ve fibril- fibril iletişim mekanizması için gereklidir. Bu durum fibrillerin dış membranları sayesinde lens boyunca geniş bir aralık kavşağı ağı oluşturur ve lensin içerisinde besinler ve iyonların hareketini sağlayan bir sistem oluşturur(42).



Şekil 3 -Taramalı elektron mikrografı, lens fiber hücrelerinin karakteristik altıgen kesit profillerini göstermektedir.



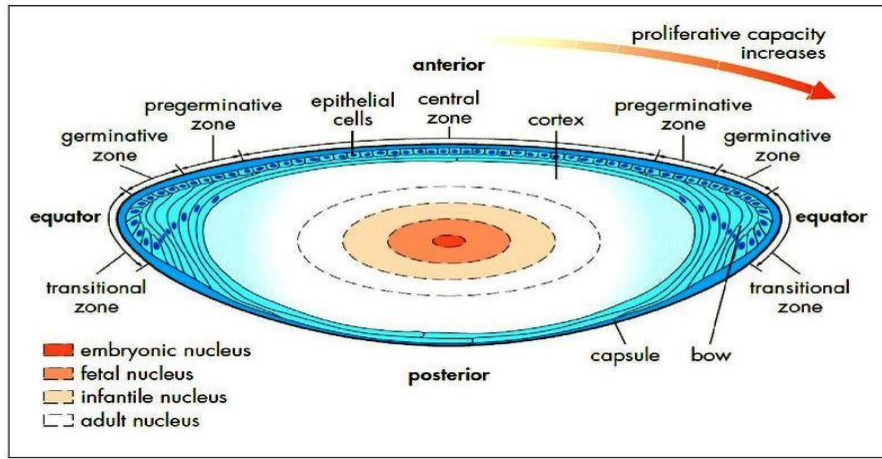
Şekil 4- Lens korteksinin fibril hücreleri. (Elektron mikroskopu, $\times 6000$.)

Lensin içerisindeki en fazla ağırlığı lens fibrilleri oluşturur. Fibriller, ekvatordaki mitotik özelliğe sahip lens epitelyum hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması ile meydana gelirler. Çoğalan hücreler, çekirdeği öne doğru iterler ve *lens kuşağı* denilen görünümü oluştururlar. Uzayan her bir lens hücresine *lens fibrili* denilir. İlk oluşan lifler çekirdeğin merkezinde yer alır. Sonra oluşan lifler ise korteksi meydana getirir. Hücreler bölünerek uzar ve 280 derece U şeklinde döner. Hücrelerin iç hareketi sırasında sitoplazmik inklüzyonların sayısı azalmaya başlar. Polizomlar ve granüllü endoplazmik retikulum kaybolur; mitokondri ile golgi aparatının artıkları liflerin ucuna doğru yer değiştirir. Sitoplazma homogen bir görünüme kavuşur. Sonunda çekirdek kılıfı yırtılır; DNA parçalanır ve nükleus ile nükleolus kaybolur. Bu esnada lifin arka kapsülle olan bazal yapışıklığı sona erer ve fibril tamamen lense ömülür. Nükleusları ekvatora yakın olduğu ya da kaybolduğu için uzanan kısımlarında organellerin olamaması sebebiyle lensin şeffaflığı sağlanır(28).

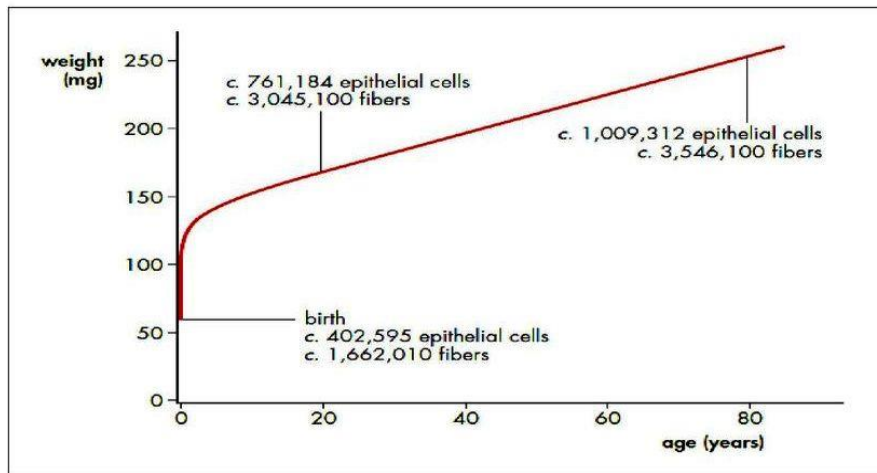
İntrauterin hayatın ilk 3 ayında lens vezikülünden gelişen birincil lens fibrillerinin etrafını saran ikincil lens fibrilleri, doğuma kadar fetal nükleusu oluşturur. Fibriller önde Y arkada ters Y şeklinde birleşir ve sütür denilen yapılar oluşur. 8. aya kadar küre şeklinde olan lens zamanla yassılaşır. 4 yaşına kadar devam eden kabuklaşma olayı sonucu infantil nükleus oluşur. Adölesan döneme kadar devam eder. Bu oluşumda yeni ve genç olan hücreler en üstte ve kapsüle yakın paketler halindedir. Hücreler arası alan lensin sadece %1.3'ü kadardır. İnce uzun olan bu liflerin ön kısmı kalın, arka kısmı incedir(45)(Şekil – 5).

Embriyonik nükleusta sütür yoktur. Fötal döneme kadar 3 dallı olan sütür yapısı orta yaşta 20 dala ulaşmaktadır. Her dallanma yeni bir lens fibril katmanını ifade eder. Kapsül elastikiyeti fazla olmadığı için oluşan fibril katmanlarının basıncıyla en içteki nükleuslarda

sıkışma ve su kaybı sonucu oluşan skleroza bağlı olarak sertleşme olur. Lens merkezinde kolesterol/fosfolipid oranı %65 iken periferde %35 oranında olması bunu gösterir. Lens iç yapısında oluşan bu olaylar sonucu gençlerde hızlı bir büyüme olmasına karşı bu hızlı büyüme ilerleyen yaşla beraber azalır(Şekil – 6). Doğumda ön arka eksen uzunluğu 3,5 mm iken erişkinlerde 5,5 mm'ye, çapı ise doğumda 5 mm iken 20 yaşında 10 mm'ye çıkar (36,45). Zamanla sertleşen embriyonik ve fötal nükleusa nükleus, etrafındaki daha yumuşak olan yetişkin nükleusa epinükleus denir. 65 yaşındaki bir insan lensinin %65'i nükleus ve %35'i korteks haline dönüşür(45). Korteks ve nükleus arasında belirgin bir morfolojik fark yoktur, aralarında geçiş kademelidir. Bazı yazılardaki nükleus/epinükleus/korteks ayırımı cerrahi prosedürlerdeki görünüşten ve davranıştan kaynaklanır(31).



Şekil – 5: Erişkin insan lense (31)

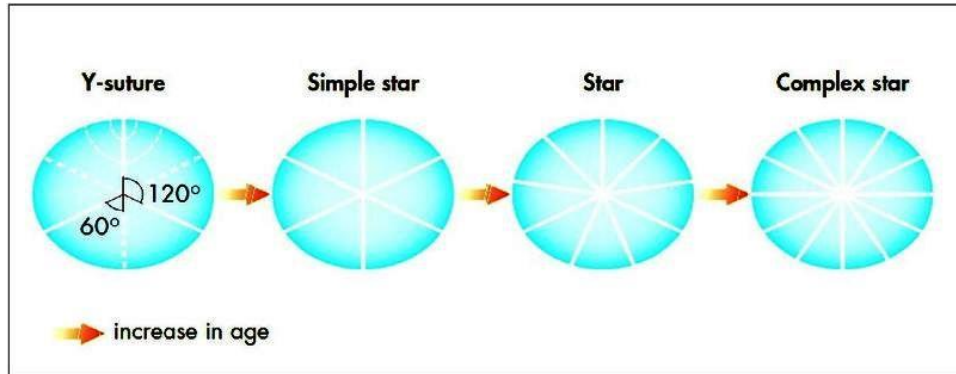


Şekil – 6: İlerleyen yaşla birlikte lens ağırlığında ve hücre sayısında oluşan artış (31)

2.3.3. Lens Sütürleri

Hem ön hem de arka polde bulunurlar. Sekonder liflerin uç kısımlarının üst üste binmesiyle oluşurlar. Embriyonik nükleustaki primer lifler arasında sütür yoktur. Doğumdan önce oluşan sekonder liflerin ön kutuptaki şekli düz Y harfine, arka kutupdakiler ise ters Y harfine benzer. Bu simetrik dikişlerin her biri, birbirinden 120 derecelik açıyla ayrılan üç koldan meydana gelir(7). Ön ve arka sütürler 60 derecelik dirseklenme ile birbirinden ayrılır. Doğumun ardından, sütür tarzının kompleksliği yaşıyla artmasıyla fazlalaşır. Çünkü sürekli yeni lifler eklenmekte ve lif uzunluğu ile şeklinde değişiklikler meydana gelmektedir. Sütürler cinsel olgunluğa erişinceye kadar sabit kalır.

Erişkin lense üzerinde gerçekleştirilen gözlemler; Y şeklinde, basit yıldız (simple star) şeklinde, yıldız (star) şeklinde ve kompleks yıldız (complex star) şeklinde olmak üzere 4 farklı tipte sütür görüldüğüne işaret etmektedir. Sütürlerin oluşumu, lense şeklinin küreselden, yanlardan basık bir bikonveks küreye dönüşmesine izin vermektedir (38,49).



Şekil – 7: Lens sütürlerinde ilerleyen yaş ile birlikte oluşan değişiklikler (31)

2.3.4. Lens Epiteli

Ön kapsül altında hekzagonal olarak tek sıralı dizilmiş hücre tabakasıdır(45). Epitel sadece ön kapsülde bulunur; kübiktir ve kapsülün altında yer alır. Epitel hücreleri lens kapsülüne yapışıktırlar. Operasyon esnasında temizlenebilir. Ekvatora doğru bu hücreler uzayarak kolumnar şekil alır ve burada lens liflerine dönüşürler(28). İnsan lens epitel hücrelerinin çapları 9-17 mm'dir. Bununla birlikte, hem hücre boyutu hem de hücre yoğunluğu, lens epitelinin belirli bir bölgesi veya alanına göre değişiklik gösterir(50). Ortalama hücre

yoğunluğu erkeklerde 5000 hücre/mm², kadınlarda 5800 hücre/mm²'dir. Yaşla birlikte hücre yoğunluğu azalır. Kataraktlı gözlerde de daha düşük hücre yoğunluğu tespit edilmektedir(28).

Epitel hücrelerinin apikal, lateral ve bazal zarları vardır. Apikal yüzleri yeni oluşmuş lif hücrelerinin apikal zarlarına bakar. Bunların arasında belirgin bir endositoz vardır ve bu durum besin geçişini göstermektedir. Bu bölgede sıkı bağlantı bulunmaz ara bağlantılar ise az sayıda bulunur. Lateralde ise karmaşık girinti çıkıntılar vardır. Dezmozomlar ve bol sayıda ara bağlantılar dikkati çeker(28). Hücresel iskelet proteinlerini içerirler. Kendine has olan bu proteinler poligonal uzantılı mikroflamanlardır. Yan duvara tutunur ve uyum esnasında yapının düzenini sağlar. Sadece alfa kristalin içerirler. Hücre yan duvarları girintili çıkıntılıdır. Desmozomlarla birbirlerine tutunur(45). Endoplazmik retikulum, mitokondri ve çekirdek yokluğundaki lif hücrelerinin genel metabolik durumu nispeten çok düşüktür. Lens epitelinde elektrolit dengesini sağlamak için çok sayıda transport mekanizması bulunur. Aköz humor ile lens epiteli arasındaki aktif transport sayesinde lenste Na / K gradienti oluşur. Bu şekilde lensin Na içeriği düşük tutulmakta ve istirahat potansiyeli sabit kalmaktadır. Lens epitelyumunda bazik, nötr ve asidik amino asitler taşıyan üç taşıyıcı sistem vardır. Hücre metabolizmasının ve bölünmesinin idame için gereken enerji ise anaerobik glikolizden temin edilir(50).

Merkezi bölgede bulunan hücrelerde mitoz görülmez. Mitotik aktivite ekvatorun hemen önünde doruğa ulaşır(28). Germinal zon denilen bölgede mitozun en çok DNA sentezi görülen evresi olan premitoz (replikatif veya S – faz) fazında bulunan dairesel hücre grubu bulunmaktadır. Yeni oluşan hücreler ekvatora doğru göç ederek lens liflerine dönüşürler. Epitel hücreleri lensin kavisli köşelerine ulaştıklarında lens liflerine dönüşüm sürecine başlarlar(31). Kataraktlı lenslerde mitoz yavaşlamaktadır(28).

2.3.5. Lens Zonülleri

Lensi yerinde tutan radial radyal liflere zonül (lensin asıcı ligamenti, üçüncül vitreus, siliyer zonül) denir. İlk olarak 1753 yılında Zinn tarafından tanımlandığı için Zinn zonülü ve Zinn halkasal ligamenti olarak da isimlendirilirler. Zonül lifleri, pars plananın ve pars plikatanın siliyer uzantılarının pigmente olmayan epitelinin bazal zarından köken alırlar. Bu kısım ora serratanın 0,5 – 1 mm önünde yer almaktadır. Daha sonra lensin ekvatoruna doğru uzanırlar. Her bir siliyer uzantıdan çıkan zonül demetleri baş ve kenar bölgelerden lense doğru uzanırken bir birim oluştururlar. Büyük demetler lens kapsülüne lensin önünden tutunurlar. Birlikte ön

zonül tabakasını meydana getirirler. Kısa demetler eğilerek lensin arka yüzeyine tutulurlar ve arka zonül tabakasını oluştururlar. İridektomi bölgelerinden gergin birer ip şeklinde görülürler. Yapışkan yapıları vardır. Boylarının 4 katına kadar esneyebilirler. Zonül demetlerinin çapları 5- 30 mikrometre kadardır. Lifler ise 0,5 – 1 mikrometre kalınlığındadır. Aynı zamanda lif demetlerinin kalınlıkları birbirinden farklıdır. Lensin ön ve arka kısmına tutunan lifler kalın ekvatora tutunan lifler daha incedir. Zonüller kapsüle yaklaşırken küçük demetlere ayrılırlar ve kapsüle yapışırlar.

Zonüllerin lens üzerine yapışma bölgeleri farklı bir yapı gösterir. Yapışma bölgeleri lensin ön yüzünde 1,5 mm arka yüzünde 1,25 mmlik birer katman oluştururlar. Bu katmanlara zonül lamelları denilir. Lensin boyutu arttıkça yapışan demetler daha az düz görünürler. Zonül liflerinin gönderdiği tek tek lifler lense önde 0,6 -1,6 mikrometre, arkada ise 2,0-2,6 mikrometre girerek yapışırlar. Yaşla birlikte ön kapsüldeki zonülsüz alan artmaktadır. Bu durum özellikle Fako cerrahisinde kapsüloreksis sınırlarının belirlenmesinde komplikasyonsuz bir cerrahi için göz önünde bulundurulmalıdır(28).

2.4. Lens Biyokimyası

İnsan göz merceğinin ıslak ağırlığının % 33'nü proteinler oluşturur. Bu diğer dokulardaki protein oranının en az 2 katı demektir. Göz merceği proteinleri sudaki çözünürlüklerine göre 2'ye ayrılır. Genç insanların göz merceklerinin yaklaşık %80'i suda çözünen proteinler oluşturur ve bu proteinlerin büyük kısmını kristalin olarak adlandırılan protein grubu oluşturmaktadır. Kristalin 2 ana gruba bölünmektedir: alfa ve beta-gama kristalin(31). Lensin şeffaflığı, kristalin olarak adlandırılan, üç türü olan α -, β - ve γ -kristalinleri olan lens proteinlerinin çözünürlük ve kararlılığına dayanır(51).

Alfa kristalin göz merceği proteininin kütesel olarak yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Doğal hallerinde yaklaşık 800 kilodalton (kDa) moleküler ağırlığa sahip olmaları nedeniyle aynı zamanda en büyük kristalin olma özelliğine sahiptir. Diğer kristalin proteinleri ile birleşerek 2 megadaltondan daha büyük kompleksler oluşturmaktadır. Alfa A ve alfa B adı altında her biri yaklaşık 20 kDa olan yaklaşık 30 alt üniteye sahip heteromerik kompleks yapıda 2 adet alfa kristalin alt ünitesi bulunmaktadır. Alfa kristalinler sekansı gereği ısı şok proteinleri (şaperon) ailesine dahil edilmektedirler. Alfa kristalin protein kompleksi kısmi denatüre olmuş proteinlere bağlanarak onların toplanmalarını engellemektedir. Alfa kristalinin göz merceği lif

hücreleri açısından ana görevi diğer kristalinlerin denatürasyonunu ve çözünmez olmalarını engellemektir(31). Özetle α -kristalin, şaperon aktivitesi ve kristalinler arasındaki moleküler etkileşimler, lens saydamlığını ve uygun kırılma indeksini korumakla sorumludur(51).

Beta- gama kristalin molekül ağırlığına ve izoelektrik noktasına göre 2 gruba ayrılır. 7 gen tarafından kodlanan *beta -gama kristalin*, göz merceği içerisindeki suda çözünen proteinler arasında %55'lik orana sahiptir. Bireysel polipeptitler doğal hallerinde diğer beta polipeptitler ile dimer ve yüksek – düzenli kompleksler oluştururlar. Jel kromatografide beta polipeptitler beta H (beta yüksek molekül ağırlığına sahip) ve beta L (beta düşük molekül ağırlığına sahip) fraksiyonlarına ayrılmaktadır(31).

20 kDa veya daha düşük moleküler ağırlığındaki *gama kristalin* diğerleri arasında en küçük boyutlu kristalin olma özelliğine sahiptir. Doğal hallerinde gama kristalinler diğerleri veya kendi aralarında birleşemediklerinden kristalin fraksiyonları arasında en düşük molekül ağırlığındadırlar. Erişkin memeli göz merceği proteinlerinin yaklaşık % 15'ini oluşturmaktadırlar. İnsanlarda gama ailesi proteinler 4 gen tarafından kodlanır. Gama kristalin yapısal olarak beta kristalin ile çoğul benzerlik gösterdiğinden günümüzde beta kristalin ile birlikte *beta – gama kristalin* olarak anılmaktadır(31).

Suda çözünmeyen göz merceği protein bölümü; 8 molar ürede, çözünen ve çözünemeyen olarak ikiye ayrılmaktadır. Ürede çözünemeyen genç erişin göz merceği proteinleri, lens hücrelerinin yapı taşı oluşturmaktadır. Diğer hücre tiplerine benzer şekilde lens hücrelerinde mikrofılaman ve mikrotübül bulunmaktadır. Lens normalde diğer hücre tiplerinde görülmeyen 2 adet orta boy filaman bulundurmaktadır. Bunlardan biri vimentin denilen ve epitelyal hücrelerde bulunmayan bir tür proteinden oluşur. Bir diğeri ise beaded filament (boncuklu iplikçik), fakinin ve filensin adında göz merceğine özgü proteinlerden oluşur(31). İnsan lens hücrelerinde özellikle tip III intermediate filaman bulunmaktadır. Lens hücrelerinde bulunan dominant ip III intermediate filaman vimentindir. Bu proteinler özellikle de vimentin ve filensin lens hücrelerinin diferansiasyonunda önemli rol alırlar. Lens hücrelerinin olgunlaşması sırasında nükleus ve zarlı yapıya sahip organellerin kaybı sırasında proteolizise bağlı olarak vimentin de kaybolmaktadır(54). Mutasyonlar sırasında boncuklu iplikçik yapısındaki değişiklikler fibril hücrelerinde değişime neden olarak katarakt oluşumuna zemin hazırladığı düşünülmektedir(31).

50 kDa'lık salgılanmış bir protein olan pigment epiteli derived faktör (PEDF), serpin protein ailesinden bir üyedir ve insan gözünün tüm oküler dokularında eksprese edilir(53). Nöronal hücreleri doğal ve indüklenmiş apoptozdan koruyan bir hayatta kalma faktörü gibi davranır(18). Senil katarakt oluşumu, lens hücrelerinde sayısız morfolojik ve işlevsel değişikliklerin eşlik ettiği evrensel bir yaşlanma sürecidir. Lens epitel hücrelerinin apoptozu, insanlarda ve hayvanlarda nonkongenital katarakt (senil dahil) gelişimi için ortak hücrel bir temel oluşturmaktadır(54). PEDF, hücre içi olarak hemen hemen tüm insan oküler dokularında ve hem fetus hem de erişkin dönemlerde ekstrasellüler olarak eksprese edilir(18,3,55). PEDF lens epitel hücrelerini parakrin veya otokrin süreçleri ile düzenleyebilir veya koruyabilir(56). PEDF geninin şeffaf lensin fizyolojisi ve morfolojisinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir(57). Bildiğimiz gibi, göz merceklerinin opaklaşması çoğunlukla protein misfolding ve birikimden kaynaklanır. Bu nedenle PEDF ile bazı lens proteinleri arasında bazı ilişki olabilir, örneğin α B-kristalin ve vimentin.

Ürede çözünemeyen lens protein kısmını, genç erişkin lensinin fibril hücre plazma membranı oluşturmaktadır. Birçok protein bu lif plazma membranı ile ilişkilendirilmektedir. Major intrinsek protein (MIP), plazma membran proteinlerinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. MIP, lenste ilk olarak fibrillerin uzamaya başlamasıyla ortaya çıkmaktadır. Yaşla beraber 28 kDa molekül ağırlığındaki bu protein, proteolitik kırılmalar ile 22 kDa ağırlığındaki protein fragmanlarına dönüşmektedir. 20'li ve 30'lu yaşlarda bu iki protein oranı eşitlenmektedir. MIP diğer ismiyle Akuaporin – 1 ve Akuaporin – 0 sınıfı proteinlere bir örnektir(31).

Akuaporinler (AQP'ler) suyun plazma zarı boyunca pasif hareket etmesini kolaylaştıran zar geçiş kanallarıdır. Yapısal olarak benzer iki akuaporin, AQP – 0 (veya MIP26) ve AQP – 1, lenste eksprese edilir ve lensin şeffaflığında ve homeostazda önemli bir rol oynamaktadır. AQP – 1, epitel hücrelerinde eksprese edilir ve ekvatoryal epitelyal hücrelerden fibril hücre farklılaşması sırasında AQP-0 ile değiştirilir. Bazı araştırmacılar yaşa bağlı kataraktlı lenslerde lens epitelyum hücrelerinde AQP – 1 ekspresyonunun, şeffaf lensin epitel hücreleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde düştüğünü ve AQP – 1'in katarakt gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğunu düşündüğünü bildirmiştir(58). Lens AQP – 1'i şeffaflığın sürdürülmesini kolaylaştırır ve katarakt oluşumuna karşı koyar(22).

2.4.1. Karbonhidrat Metabolizması

Normal mercek içine giren glikozun yaklaşık % 90-95'i, heksokinaz ile katalize edilen bir reaksiyonda glikoz-6-fosfata fosforile edilir. Bu enzim üç farklı izoformda (tip I-III) sahip olmasına rağmen, mercekte sadece iki tip heksokinaz bulunmuştur. Tip I, glikoz için daha büyük bir afiniteye sahip olduğu için, lens çekirdeğinde, glikoz seviyelerinin düşük olduğu yerde bulunur. Toplam çözünebilir lens heksokinazının % 70'ini oluşturan ancak glikoz için daha düşük bir afiniteye sahip olan Tip II, baskın olarak glikoz seviyelerinin daha yüksek olduğu epitel ve kortekste bulunur. Oluşan Glikoz-6-fosfat ya glikolitik yolda (toplam glikozun % 80'i) veya pentoz fosfat yolunda (heksoz monofosfat şant; toplam glukozun % 10'u) kullanılır. Heksokinaz, mercekte bulunan normal glukoz konsantrasyonları ile doymuş olduğundan, bu enzim maksimum kapasite ile çalışmaktadır ve bu nedenle hem glikoliz hem de pentoz fosfat yolunun hızını sınırlar. Glikoliz de fosfruktokinaz ve piruvat kinaz tarafından düzenlenir(59-60).

Oküler sıvılarda avaskülaritesi ve konumu nedeniyle, lens hipoksik bir ortamda bulunur. Bu, lens ATP'sinin asgari % 70'inin anaerobik glikolizden türetilmesiyle sonuçlanır ki bu durum ATP'nin üretilmesi için nispeten verimsiz bir mekanizmadır (Molekül başına glikozun iki net molekülü ATP'dir). Bununla birlikte, lens glikozunun yaklaşık % 3'ü çok az miktar olsada trikarboksilik asit döngüsüne geçer, bu aerobik metabolizma, lens ATP'sinin % 25'ini üretir (molekül başına glikozun 36 net molekül ATP'dir). Glikoliz ve trikarboksilik asit döngüsü, iki enerji açısından zengin molekül olan, azaltılmış nikotinamid adenin dinükleotidi (NADH) ve indirgenmiş flavin adenin dinükleotid formunu (FADH₂) üretir. Bu moleküller elektronlarını oksijene verirler ve bu da daha sonra ATP üretmek için kullanılan gerekli olan büyük miktarda serbest enerjiyi sağlar. Epitel tabakasıyla sınırlı olan bu döngü, aynı zamanda amino asitler ve porfirinler gibi biyosentez için karbon iskelet ara maddeleri sağlar(59-60).

Glikolitik yolla üretilen piruvat hacmi, çoğunlukla kortekste konsantre olan laktat dehidrojenaz ile katalize edilen bir reaksiyonda laktata indirgenir. Laktat oluşması, kofaktör NADH'nin NAD⁺ 'ya yeniden oksidasyona neden olur. Glikolitik yolda kullanılan bir enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz, gliseraldehit-3-fosfatın 1,3-difosfogliserata dönüştürme oranını ve dolayısıyla NADH'nin mevcudiyetini kontrol ederek laktat dehidrojenaz aktivitesini düzenler(59-60).

Glikoz-6-fosfata fosforile edilmeyen % 5-10 glukoz ya sorbitol yoluna girer ya da glukonik asite dönüştürülür. Bu yolakların kesin işlevi henüz bilinmemekle birlikte, sorbitol yolağının aktivitesi, glukoz seviyeleri normalin üzerine çıkarsa artar. Glikoz, epitel tabakasına lokalize olan bir enzim olan aldoz redüktaz tarafından sorbitole dönüştürülür. Bu enzim pentoz fosfat yolu ile beslenen NADPH'yi bir kofaktör olarak kullanır. Sorbitol daha sonra, poliol dehidrojenaz ile glikoliz için en uygun olmayan, ancak kullanılabilir bir substrat olan fruktoza dönüştürülür. Bu enzim, düşük konsantrasyonda sorbitolde inaktiftir ve sorbitolü, sadece sorbitol biriktikçe, fruktoza metabolize eder. Hem sorbitol hem de fruktoz, ozmotik basıncı yükseltme potansiyeline sahip olduğundan ve suyun hücrelere girmesine neden olduğundan, bu şekerler lens hacmini düzenlemek için yardımcı olabilir(59-61). Bu durumun özellikle diyabetik hastalardaki katarakt oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.4.2. Protein Metabolizması

Lens içindeki protein konsantrasyonu vücuttaki diğer dokulara göre daha yüksektir. Lens ömrü boyunca gelişimine devam ettiği için, protein sentezi de yaşam süresi boyunca meydana gelmelidir. Bu sentezin çoğu kristalinlerin ve MIP, özellikle de MIP26 üretimi ile ilgilidir. Protein sentezinin sadece gerekli organelleri içeren epitel hücrelerinde ve yüzey korteks liflerinde gerçekleştiği kabul edilir(62).

Lens proteinleri uzun süre stabil kalır çünkü yıkıcı enzimlerinin çoğunluğu normal koşullarda inhibe edilir. Lens, *ubikitin* adı verilen küçük bir 8.5kDa protein ile işaretleyerek proteinlerin parçalanmasını kontrol eder. ATP'ye bağımlı olan bu sistem, lens epitel tabakasında en aktiftir. Lens proteinleri, endopeptidazlar vasıtasıyla peptidlere, sonra da ekzopeptidazlar vasıtasıyla temel amino asitler haline dönüştürülür. Daha önce nötr proteinaz adı verilen nötr endopeptidaz, hem kalsiyum hem de magnezyum tarafından aktive edilir ve optimum pH 7.5'te aktiftir (lensin pH değeri yaklaşık 7.0-7.2). Bu enzimin ana substratı α -kristalindir. Başlıca epitel hücrelerinde ve kortekste lokalize olan kalpainler (I ve II) kristalinleri ve sitoskeletal proteinleri indirgemek için kullanılır. Bunlar, faaliyetleri kalsiyum (Ca^{+2}) ile düzenlenen sistein endopeptidazlardır. Bu enzimler, kalpainlerden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan doğal bir inhibitör olan calpastatin tarafından engellenir. Lens aynı zamanda bir serin proteinaz (tripsin benzeri aktivite ile) ve bir membrana bağlı proteinaz içermektedir. Ana ekzopeptidaz, amino asitlerin peptitlerin N-terminalinden çıkarılmasını katalizleyen pH 8.5-9.0'da optimal olarak aktif olan bir enzim olan lösin aminopeptidazdır. Lenste bulunan bir başka endopeptidaz

olan aminopeptidaz, optimal 6.0 pH değerine sahiptir ve sonuç olarak, normal lenste lösün aminopeptidaz'dan daha büyük bir etkinliğe sahiptir(60,61,63).

2.4.3. Antioksidan Mekanizmalar

Reaktif oksijen türleri, lipidlere, proteinlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere zarar verme potansiyeline sahip yüksek reaktif oksijen radikalleri (serbest radikaller dahil) için ortak bir terimdir. Bu radikaller, süperoksit anyonu, hidroksil serbest radikali, hidroperoksil radikallerini, lipid peroksil radikallerini, singlet oksijeni ($O^{\cdot}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) içerir. Reaktif oksijen türleri genellikle dokularda iki kökene sahiptir: hücre metabolizması ve fotokimyasal reaksiyonlar. Optik radyasyonun lens içine sürekli girişi, özellikle daha kısa dalga boylarının (295-400 nm) tercihi emilimi, lens dokusunu fotokimyasal reaksiyonlara özellikle duyarlı hale getirir. Lensteki ana ultraviyole (UV) emici maddeler, serbest veya bağlı aromatik amino asitler (örneğin, triptofan), sayısız pigmentler (örn. 3-hidroksikinörenin) ve fluoroforlardır. Reaktif oksijen türleri ayrıca lense çevreden içeri girebilir (örneğin, H_2O_2 aköz humörde yüksek seviyelerde bulunur (insandaki 30 mmol / L))(65). Yüksek derecede reaktif oksijen türleri lense birkaç şekilde zarar verebilir(66). Peroksidize membran lipidleri, membran lipidleri ve proteinler arasında çapraz bağlar oluşturabilen malondialdehit oluşumuyla sonuçlanır. DNA bazlarına (8-hidroksiguanozin), plana-lezyonlara (sitozin glikolleri) ve DNA'nın (8,5 'siklopurin deoksiribonükleosidlerin) büyük sarmal distorsiyonlarına yol açan lezyonlar gibi DNA'nın bazlarına zarar verir ve DNA onarım mekanizmalarını başlatır. Polimerize ve çapraz bağlanan proteinlerin oluşumu, antioksidan rolüne sahip olanlar (örn. katalaz ve glutatyon redüktaz) de dahil olmak üzere birçok önemli enzimin inaktivasyonu ve kristalin agregasyonu ile sonuçlanır(66).

Bu reaksiyonların lens hasarında hızlı bir şekilde sonuçlanmasına rağmen, karmaşık bir antioksidan sistemin varlığı önemli koruma sağlar. Bununla birlikte, bu sistem % 100 verimli değildir ve ömür boyu düşük düzeyde birikimli hasar meydana gelir. Lensteki reaktif oksijen türlerinin yol açtığı hasarlara karşı koruma birçok yönden sağlanmaktadır. Süperoksit anyonu, süperoksit dismutaz veya askorbatla etkileşime girerek dismutasyona uğrar ve H_2O_2 oluşumuna neden olur. Yüksek seviyedeki ekzojen H_2O_2 şeklinde, katalaz veya glutatyon peroksidaz veya her iki enzim tarafından detoksifikasyona tabi tutulur(67). Katalaz epitel hücrelerinde bulunur ancak liflerde çok düşük seviyelerde bulunur. Bununla birlikte, glutatyon peroksidaz hem epitel hücrelerinde hem de liflerde önemli miktarda bulunur, ancak epitel hücrelerinde en üst

düzeylerde bulunur. Dolayısıyla, glutatyon sisteminin H_2O_2 'ye karşı en iyi korumayı sağladığı düşünülmektedir. H_2O_2 'yi nötralize etmenin yanı sıra, glutatyon sistemi, lipid peroksidlerin nötralizasyonu ile lipid serbest radikal zincir reaksiyonuna karşı önemli koruma sağlar(61,64,65,66).

Askorbik asit (vitamin C) lensteki antioksidan sistemde önemli bir rol oynuyor gibi görünse de, bu türlere bağımlı olabilir, çünkü insan lensi askorbat açısından zengindir (1.9 mg / kg, yaş, ağırlık veya 1,1 mmol / kg); Sıçan lensinde (0.08mmol / kg) neredeyse yoktur. Askorbat, lensin dış katmanlarında yüksek seviyelerde bulunur ve nükleusta neredeyse yoktur. Süperoksit anyonları, peroksit kökleri ve hidroksil kökleri ile hızla tepkimeye girerek dehidroaskorbat verir. Aynı zamanda singlet oksijeni ($O^{\cdot}$) temizler, tiyol radikallerini azaltır ve lipid peroksidasyonunun önlenmesinde önemlidir. Askorbik asit ve glutatyon sistemleri, dehidroaskopatin, askorbat ve GSSG'yi (okside glutatyon) üretmek için indirgenmiş glutatyon formuyla tepkimeye girmesiyle birleştirilir(63,65,68,69).

Uzun süreli hiperbarik oksijen tedavisi sonrasında birçok vakada lens nükleusunda opaklaşma sonrası gelişen nükleer katarakt gelişimi ve buna bağlı miyopik kayma saptanmıştır. Yine aynı zamanda vitreusu alınmış hastalarda oluşan hiperoksit ortam sonrası nükleer katarakt geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda kataraktlı hastalarda süperoksit dismutaz seviyesinin normalden daha düşük olduğu belirtilmiştir(63).

2.4.4. Lens Lipidleri

Lens hücreleri lipidleri sentezleyebilir, parçalayabilir ve yeniden şekillendirebilir. Endojen lipid sentezi, eksojen kolesterol ve bazı yağ asitlerinin alımıyla bağlantılı olarak, özellikle sfingomiyelin, kolestrol ve uzun zincirli doymuş yağ asitleri bakımından zengin bir plazma membranının oluşumuna neden olur. Bu olağandışı lipid bileşiminin bir sonucu olarak, lens zarlarının lipid-protein etkileşimleri ile daha da kısıtlanan çok düşük akışkanlığı vardır. Zar lipidlerinin bileşimi ve metabolizması çeşitli katarakt türlerinin oluşumunu etkileyebilir. Bitkisel yağlardan zengin diyetler, osmotik katarakt oluşumuna sebebiyet verdiği ve yine sıçanların kalıtsal kataraktına karşı bir miktar koruma sağladığı gösterilmiş; ancak bu 2 etki mekanizması da net değildir. E vitamini, in vivo ve in vitro çeşitli katarakt oluşumlarına karşı da korur; bu da lipid peroksidasyonunun kataraktogenezinde rol oynayabileceğini düşündürür. Lipid sentezini veya bozunumunu inhibe eden belirli ilaçlar kataraktojeniktir, özellikle Na^+ /

K^+ ATP_{az} aktivitesinde bir kayıp ile ilişkili fosfatidilserin eksikliği ilaçlara bağlı olarak çeşitli katarakt tiplerinde gösterilmiştir. Senil kataraktlarda protein-lipid etkileşimlerinin kayda değer bir kaybı olduğu belirtilmiştir, ancak genel lipid kompozisyonu normaldir. Bu protein-lipid etkileşimleri kaybı, membrana bağlı proteinlerin oksidatif hasarıyla ilişkili olabilir. Bazı lipid metabolizma yolları düzenleyici işlevlere sahip gibi gözükmemektedir. Bunların arasında fosfatidilinositol döngüsü, fosfatidiletanolamin metilasyonu ve araşidonik asit metabolizması bulunur. Bu yolların tümü lenste işlev görür. Fosfatidilinositol döngüsü, lens epitel hücre bölünme oranı ile korelasyon gösterirken, fosfatidiletanolamin metilasyonu lens fiber hücre oluşumunun başlatılması ile ilişkili görünmektedir. Her iki yol da diğer hücre tiplerinde araşidonik asitin salınması ve metabolizması ile ilişkilidir. Buna rağmen bu metabolitlerin lense olası fizyolojik önemi henüz belirlenememiştir(70).

2.4. Lens Fizyolojisi

Yaşam boyunca ekvatordaki epitelyal lens hücreleri bölünmeye devam eder ve lens liflerinin oluşturulması bu da lensin devamlı gelişmesine neden olur. En çok metabolik aktivitelere sahip lens hücreleri epiteldeki ve dış korteksteki hücrelerdir. Bu hücreler oksijeni elektrolit, karbonhidrat ve aminoasitlerin hücre içine aktif taşınmasında kullanırlar(31).

2.4.1. Geçirgenlik, Difüzyon ve Taşıma

Tunica vasculosa lentis gerilemesinden sonra, lensin metabolik ihtiyaçları humör aköz ve vitreustan karşılanır. Lens kapsülü, su, iyonlar, diğer küçük moleküller ve 70 kDa'ya kadar bir molekül ağırlığına sahip proteinleri serbestçe geçirilebilir. Epitel hücreler arasındaki gap junctionlar moleküllerin fibril kütlesi içerisindeki hareketini kısıtlamamaktadır. Epitelyal hücreler ve lifler hücre dışı çevreye transepitelyal hareket imkanı sağlayan birçok kanal, pompa ve taşıyıcıya sahiptir.

Lens fibril hücreleri büyük konsantrasyonlarda negatif yüklü kristalin içerirler. Sonuç olarak, çok sayıda pozitif yüklü katyonlar, elektriksel nötralizasyonu korumak için lens hücresine girer ve bu nedenle hücre içi sıvının ozmolaritesi, hücre dışı sıvının ozmolaritesinden daha fazla olur. Sıvı akışı ve şişme, plazma membranının istirahat potansiyeli, esas olarak, potasyum (K^+) - seçici kanalları kullanarak negatif bir voltaja ayarlandığında asgariye indirilir. Nükleustan periferik tabakalara artan bir pH gradyanı mevcut olmasına rağmen, lensin hücre içi pH değeri yaklaşık 7.0'dır. Lens hücreleri, anaerobik glikoliz sonucunda laktik asitten

Üretilen hücre içi protonları sürekli olarak uzaklaştımalı ve hücre dışı boşluktan pozitif iyonların kesintisiz içeriye doğru hareket ettirilmesi gerekir. pH, hücre içi asit seviyelerini artırabilen ve azaltan mekanizmalarla düzenlenir. Moleküller, özellikle de proteinler, tampon olarak hareket etme kapasitesiyle de rol oynarlar(71).

Amino asitler lensi n ve arka yüzeylerin her ikisine de girebilir, ancak çoğu amino asit aköz humrden lens içine taşınır. Lens, hepsinden olmasa da birçoğu amino asitleri içerir ve ayrıca keto asitleri amino asitler haline dönüştürebilir. Lens bir "pompa sızıntısı" sistemi gibi davranır: aminoasitler, anterior kapsül vasıtasıyla lense "pompalanır" ve posterior kapsül yoluyla pasif "sızdırır". Glukoz hem anterior hem de posterior yüzeyler yoluyla girme kapasitesine sahip olmakla birlikte, çoğu aköz humrden girer(71).

2.4.2. Saydamlık ve Işık İletimi

Embriyonik gelişimin erken aşamalarında lens opaktır ancak gelişim devam etmesi ve hiyaloid vasküler ark kaybolduğunda lens şeffaf hale gelir. Genç lens, görünür ışığı absorbe edebilen kromoforların bulunmaması ve minimal ışık saçılımını sağlayan (normal insan lensinde % 5'ten az) oldukça organize bir yapının varlığı nedeniyle şeffaftır. Işık saçılması miktarı, tamamen organelleri dejenere olmuş, uzamış ve olgunlaştıktan sonra lif hücrelerinde en aza indirilmiştir. Epitel hücrelerinde ışık saçan geniş organeller bulunsa da, bu tabakanın ve kapsülün kombine kırılma indeksi aköz humrn kırılma indeksinden farklı değildir, bu nedenle bu bölgedeki ışık dağılımını çok küçüktür.

Kornea ve lens, retinaya zarar verme potansiyeline sahip olan elektromanyetik spektrumun (yani ultraviyole (UV) radyasyonun) daha yüksek enerjili dalga boylarını absorbe eden spektral filtreler gibi işlev görür. Lens uzun UV-B (300-315 nm) ve UV-A (315-400 nm) dalga boylarının çoğunu absorbe ederken kornea 295 nm'nin altındaki dalga boylarını absorbe eder. Görünür ışığın genel olarak yayılması yaş arttıķa düşer, bu da büyük ölçüde yaşla ilişkili değişikliklerden ve lensin parlaklığından kaynaklanır (72-73).

2.4.3. Akomodasyon

Lens, şekli değiştirme yeteneği sayesinde gözün odaklama gücünü değiştirebilme kapasitesine sahiptir. Bu işlem akomodasyon olarak bilinir ve hem uzak hem de yakın

nesnelerin retinaya odaklanmasına olanak tanır. İstirahat halinde siliyer kas gevşetilir ve bu nedenle zonüller lensi çekerek kapsülü gerilim altında tutar. Bu durumda kapsül esnetilir ve lens düzleşir, gözün uzaktaki nesnelere odaklanmasını sağlar. Yakın nesnelerden gelen ışık ışınları farklıdır ve bu nedenle lens bu şekildeyken görüntü retinanın arkasına odaklanır. Lens, siliyer kasların kasılması sonucu zonüllerin gevşemesiyle birlikte anterior yüzeyin eğriliğini arttırır ve eğrilik yarıçapını 10 mm'den 6 mm'ye düşürür. Ön yüzün eğriliğinde artış refraktif gücü arttırır, böylece yakın nesnelerden gelen ışık ışınları birbirine doğru daha büyük bir derecede kırılır ve foveaya yakınsarlar. Lensin ön arka çapının artması ile ön kamaranın derinliği 3.5 mm'den 3.2-3.3 mm'ye düşer. Arka kapsülün yüzey eğriliğinde çok az miktarda değişiklik olur yaklaşık olarak 6 mm de aynı olarak kalır. Bu nedenle, kornea ile lensin arka yüzeyi arasındaki mesafe, çok az değişir veya hiç değişmez. Akomodasyon, miyozis ve konverjans ile birlikte olur(74-75). Lens materyali çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerinde hayli biçimlendirilebilir durumda iken ilerleyen yaşla birlikte bu kabiliyetini yitirir. Adölesanların akomodasyon gücü 12-16 D iken 40 yaşındaki bir yetişkinin akomodasyon gücü 4-8 D dir. 50 yaşından sonra ise akomodasyon kuvveti 2 D den daha azdır(31).

2.5. Lens Muayenesi

Lensin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem biyomikroskopidir(32). Katarakt, çok olgun olmadığı sürece bir yarık lamba olmadan tespit etmek daima kolay değildir(76). Bununla birlikte biyomikroskopinin yapılamadığı, koopere olmayan, mental ve fiziksel özürlü hastalarda veya çocuklarda basit bir fener muayenesi, retinoskop veya oftalmoskop ile muayene yapılabilir(32). Cep lambası ile iridodonezisin saptanması subluksasyon veya luksasyonu akla getirdiği gibi, kolobom ve mikrofaki de görülebilir. Bununla birlikte, kırmızı refle incelenerek bir opasite fark edebilir(76). Direk oftalmoskop ile yüksek artı lenslerle 6-7 cm uzaklıktan yapılacak muayenede retroilluminasyona bağlı kırmızı fundus refleksi ve lens opasiteleri kolaylıkla fark edilir(32). Bu durum hasta kendinden bir kol uzunluğunda mesafede tutulan oftalmoskopun ışığına baktığında, genişlemiş bir pupilla ile en iyi şekilde görülebilir(76). Çizgi retinoskop muayenesi genellikle hastanın görme azlığını ifade edebilecek lens opasitelerinin ilk saptandığı yöntem olabilir. Biyomikroskopta normal lens yapısının yanı sıra lens anomalileri, yüksek büyütme ve uygun aydınlatma ile görülebilir. Lensin biyomikroskop ışığının daraltılması ve kesit alınarak incelenmesi ile katmanlarının ve nükleuslarının morfolojik olarak

ayırımı yapılabilir sığır yapısı en iyi yaygın aydınlatma ile güçlenir. Lens kaps    ve epitelyum spe   ler refle ile detaylı olarak güçlenebilir (32).

2.6. Katarakt

Katarakt terimi   elale ya da demir parmaklık anlamına gelen Latince “cataracta” ve Yunanca “katarraktes” kelimelerinden türetilmiştir(1). Yunanca   elale anlamına gelen katarakt terimi, muhtemelen hızla akan suyun beyaz görünümünden alınıyor, ilk defa MS.1018 yılında Constantinus Africanus adlı bir ke     ve adı bilinmeyen bir Arap Ok  llist tarafından kullanılmıştır(2). Tarih boyunca en eski belgelenmiş katarakt vakası, Mısır Kahire'deki Mısır Müzesi'nde bulunan 5. hanedandan (M.  . 2457-2467)   nl   ve küçük bir heykede bildirildi. 1860 yılında Sa    ra'da bulunan bu heykel, Eski Krallık'dan kalmış ve bir erkek figürünü temsil eder; rahip okur Ka  per, ayrıca Cheikh el-Beled de denmiştir. Bu heykelin sol gözünde belirgin bir beyaz pupil refleksi görülmektedir. Ya  lı bir adamda rastlanan bu bulgu, üstelik sa   gözde görünmemesi, muhtemelen olgun bir katarakt olduğunu gösterir(77).

Lensin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için saydamlığını ve refraktif indeksini koruması gerekmektedir(78). Katarakt ister küçük ve lokal bir opasite olsun, isterse lensi tamamen kesif hale getirsin, lensin herhangi bir opasitesine verilen isimdir(1). Görmeyi bozacak kadar belirgin katarakt dünya genelindeki düzeltilebilen körlüğün birinci nedenidir(79). Etiyolojide birçok neden sayılmakla birlikte katarakt oluşumunu sırasında oluşan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nedenle de oluşumunun engellenmesinde henüz başarılı olunamamış ve günümüzde cerrahi tedavi tek seçenek olarak ortaya çıkmıştır(32).

2.6.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık   rg  t  ne (DS  ) göre tüm dünyada körlük ve görme düşüklüğünün önde gelen nedeni katarakttır. Nüfusun ya  lanması ile lentik  leropasite sonucu oluşan görme kayıplarının sıklığı her yıl artmaktadır. 2012 yılında DS  'nün tahminine göre 37 milyon görme kaybı olan hastanın 17 milyonu (% 47, 8) kataraktan kaynaklanmaktadır. Yine DS   2020 yılına kadar bu sayının 40 milyon kişiye ulaşacağını tahmin etmektedir. DS   2020 yılına kadar nüfusun gereksinimlerini karşılamak için ameliyat sayısının    e katlanması gerektiğini öne sürmektedir (3). 65 ya   ve üzerindeki yaştaki Amerikalıların sayısı 2050 yılına kadar iki katına

çıkacağı ve bununla tutarlı olarak katarakt, yaşa bağlı maküla degenerasyonu ve glokom gibi körlüğün ve görme bozukluğunun başlıca nedenlerinin çarpıcı bir şekilde artacağı tahmin ediliyor(80). 2020 yılına gelindiğinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde 5,5 milyon yetişkin görme engelli olacağı öngörülüyor(81). Birleşik Devletlerde katarakt için doğrudan yıllık maliyetler milyarlarca dolardır(82).

Yapılan çalışmalarda katarakt görülme oranının kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla olduğu saptanmıştır(83). Çalışmalar kataraktın Afrika kökenli Amerikalılarda ve nükleer kataraktın kadınlarda, sigara içenlerde ve düşük sosyo ekonomik ve eğitim seviyesi olan kişilerde daha sık görüldüğü yönündeydi. Fakat günümüzde yapılan çalışmalarda, katarakt sıklığının (insidansı) yaşanan bölgeye göre farklılıklar gösterdiği, sigara kullanımının her iki cinsiyette de katarakt oluşumunu arttırdığı ve ayrıca sigaranın nükleer dışında diğer katarakt tiplerine de etkisi olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar sigaranın doz süresine bağlı olduğu ve bırakılmasıyla riskin bir miktar azalabileceğini öngörmektedir. Özetle katarakt gelişiminde çeşitli epidemiyolojik faktörler bildirilmesine rağmen çoğu risk faktörünün tutarlı olmadığı ve katarakt sürecinin multifaktöriyel karmaşık bir olaylar zinciri sonucunda geliştiği düşünülmektedir(31).

2.6.2.Katarakt Nedenleri ve Sınıflandırılması

Kataraktın gelişmesinin bilinen en sık nedeni yaşa bağlı olarak gelişen kataraktır. Yaş ilerledikçe katarakt gelişimi oranı da artar(84). Aile hikâyesi (herediter), intrauterin enfeksiyonların seyrinde (rubella, varicella, toxoplazma vb.), metabolik hastalıklarda (konjenital hipokalsemi, Lowe's Sendromu, galaktozemi vb.), kas hastalıklarında (Myotonik distrofi), çeşitli kraniofasial sendromların komponenti olarak doğum esnasında ya da doğumdan birkaç ay sonra gözlenen katarakt gelişimi olduğu gösterilmiştir. Yine katarakt sistemik hastalıkların bir komponenti olarak da karşımıza çıkabilir. Hipoparatroidizm, hiperglisemi, malnustrisyon, dehidratasyon, hipokalsemi, hiperlizinemi, Ehler – Danlos Sendromu, pseudoeksfolyasyon sendromu, dermatolojik hastalıklar (atopik dermatit, ihtiyosis), santral sinir sistemi hastalıklarıyla (Nörofibromatosis tip 2, Zellweger sendromu) birlikte olabilir(37). Kişilerin beslenme alışkanlıkları da katarakt gelişimi üzerinde etkilidir. Büyük bir vaka-kontrol çalışmasında antioksidan özelliği bulunan riboflavin, vitamin C, E ve karotenoidlerin alınmasının, kortikal, nükleer ve mikst katarakt gelişimini önlediği saptanmıştır. Niasin, tiamin ve demirin de koruyucu olduğu tesbit edilmiştir (92). Tüm elektromagnetik radyasyon ve nötron

gibi ağır, yüksüz partiküller radyasyon kataraktına neden olabilir(85). 295 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları (UV) korneadan geçerek lens tarafından absorbe edilir. UV ışınlarının katarakta neden olduğu gösterilmiştir(86). Tek yüksek doz veya multipl düşük doz UV radyasyonu ile laboratuvar şartlarında hayvanlarda katarakt gelişimine neden olmaktadır(89-90). UV radyasyonunun özellikle kortikal ve arka subkapsüler katarakt gelişimine yol açtığı düşünülmektedir(86,91). Elektromanyetik spektrumun diğer kısmındaki radyasyonlar da katarakt gelişiminde rol oynarlar(88). Bazı ilaçlarda katarakt gelişiminde rol oynayabilmektedir. Kortikosteroidler, fenotiazinler, klorokin, miyotik kolinerjikler, kanser ilaçları, fotosensitif ve trankilizanlar katarakt gelişimine neden olabilir(87). Künt ve penetran orbita travmaları ve elektrik yaralanmaları da katarakta neden olabilir(85). Ayrıca birçok oftalmolojik hastalığın seyrinde katarakt görülebilir. Kronik üveit, glokom, retinal bozukluklar (yüksek miyopi, retinitis pigmentosa, periferik fundus distrofileri), vitroretinal cerrahi ve ön segment cerrahilerinden birkaç ay sonra katarakt gelişimi görülebilir.

Katarakt oluş şekline, fiziksel ve morfolojik özelliklerine göre ve olgulaşma seviyesine göre sınıflandırılabilir. Daha önceleri yapılmış bir yayında (Akın ve Samsar 2005) aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.

1. Morfolojik Sınıflandırılması

- Nükleer katarakt
- Kortikal katarakt
- Arka subkapsüler katarakt

2. Etiyolojik Sınıflandırılması

- Senil katarakt
- Kongenital katarakt
- Herediter katarakt
- Metabolik katarakt
 - Diyabetik
 - Hipoglisemik
 - Galaktozemik
 - Nutrisyonel
 - Na, K, ATPaz inhibitörleri

- Travmatik katarakt
- Toksik kataraktlar
 - Kortikosteroidler
 - Dinitrofenoller
 - Naftalin
 - İnsektisitler
 - Klorpromazin
- Radyasyon kataraktları
- Elektrik kataraktları

3. Opasifikasyonun Olgunlaşma Derecesine Göre

- İnsipient katarakt (yeni başlayan)
- İmmatür katarakt (olgunlaşmamış)
- Matür katarakt (olgun)
- Hipermatür katarakt (eski katarakt)
- Morgagnian katarakt

4. Fiziksel Özelliklerine Göre

- Kuneiform (kamamsı)
- Diskiform (disk şeklinde)
- Punktat (noktalı)
- Stelat (uydu şeklinde)

2.6.3. Senil Katarakt

Senil katarakt tüm katarakt grupları içerisinde en sık görülen katarakt şeklidir. Multifaktöriyeldir. Artan yaş katarakt prevalansını da artırır. Prevalans 40 yaşından sonra her dekada 2 katına çıkarak artar. Altmış beş yaş civarında katarakt prevalansı % 5 iken, 75 yaşında % 50'ye yükselir. Kendi içerisinde klasik olarak 3'e ayrılmaktadır; nükleer, kortikal ve arka subkapsüler. Bazı hastalarda lensteki kesafetin yoğun olması nedeniyle biyomikroskopik olarak ayırım mümkün olmayabilir. Bu tür senil kataraktlar miks tip ya da total kesif katarakt olarak isimlendirilirler.

2.6.3.1. Nükleer Katarakt

Yaşla birlikte lens nükleusunun sklerozu, sertleşmesi ve renginin koyulaşması söz konusudur. Nükleer kataraktlar lensteki fizyolojik sklerotik değişikliklerin bir sonucudur(93). Nükleer katarakta lensin yoğunluğu ve kırma indeksi artar. Psödomiyopi (lentiküler myopi) gelişir(94). Bu myopik kayma presbiyopisi olan kişilerin yakını gözlüksüz okumalarını sağlar(32). Başlangıç evrelerde konkav camlarla düzeltilebilen görme keskinliği, sklerotik değişikliklerin artması ile giderek azalır. Bu sklerotik değişim çok yavaş olur. Bazı hastalar özellikle uzaktaki cisimlerde optik distorsiyondan rahatsız olurlar. Özellikle yüksek aksial miyoplarda uzak görme keskinliği psödomiyopiye bağlı olarak kısa süre iyi kalabilir. Başlangıç dönemde ve santral nükleustaki küçük opasitelerde monoküler diplopi şikâyeti ve ileri dönemlerde renk tonu ayrımlarında güçlük gözlenebilir. Genellikle çift taraflı oldukları halde asimetrik olabilirler. Skleroz bazen sadece fetal nükleustadır. Bu nedenle birbirinden koyu bir alanda ayrılmış iki nükleus gözlenir(94). Nükleus iyice kesifleştiğinde ve sertleştiğinde meydana gelebilen koyu kahverengi-siyah katarakta da katarakt nigra adı verilir(32). Nükleer kataraktlar lens yapısal proteinlerinin fizyokimyasal değişikliklere uğraması ile ilişkilidir. Oksidasyon, nonenzimatik glikozilasyon, proteolizis, deamidasyon, fosforilasyon ve karbamilasyona bağlı olarak yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin (1,000 nm) formasyonu ve agregasyonu gözlemlenir. Bu yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin ara yüzde agregasyonu ışığın geçişine engel olur ve nükleer katarakttaki ışık saçılmasına (scattering) neden olur(94).

2.6.3.2. Kortikal Katarakt

Üç ana katarakt tipinin en yaygınıdır(95). Nükleusa göre daha az kompakttır. Bu sebeple galaktozemi ve diabette elektrolit dengesizliğine bağlı aşırı hidrasyona daha yatkındır ve lensin hidrasyonu artar(96,97). Nükleer kataraktların tersine, kortikal kataraktlarda olgun lif hücrelerinin bölgesel bozulması söz konusudur. Hücre zarı bütünlüğünün bozulmasıyla etkilenmiş hücrelerden yapısal metabolitler kaybedilir(32). Lens sıvıyı humör aközden absorbe eder. Bu lens protein moleküllerinde ve aminoasit komponentlerindeki yıkıma veya lens kapsülündeki permeabilite atımına bağlı olarak ortaya çıkar. Erken bulgular lenste vakuollerin izlenmesi ya da lens liflerindeki ayrılmadır. Biyomikroskopik olarak ileri dönemlerde periferik kama şeklinde opasiteler ve lens içinde lameller ayrılmalar dikkati çeker. Yarıklar pupilla alanına geldiğinde fokal aydınlatma ile beyaz gri renkli radyal opasiteler izlenir. Sonuçta

korteks bulanıklaşır, takiben proteinler koagüle olur ve opasiteler şekillenir. Böylelikle değişik kortikal katarakt tipleri ortaya çıkar. Fakat güneş ışığındaki UV ışınların gözün supraorbital yapıları tarafından korunan lensin üst yarısına ulaşamayışı neticesinde özellikle alt kadranda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Neticede bu opasiteler diğer kadrarlarda periferde ortaya çıkarlar(98). Kortikal kataraktlar genellikle çift taraflı ancak sıklıkla asimetriklerdir. Görme işlevi üzerindeki etkileri opaklaşmanın görsel eksen üzerindeki yerleşimine bağlı olarak değişkenlik gösterir(32). Bu tip kataraktta santral lens geç tutulduğundan hastalar uzak görmelerinin iyi olduğunu söylerler. Kortikal kataraktlar en iyi retroilluminasyon ile gözlemlenirler(98). Kortikal kataraktların sık bir bulgusu, araba farları gibi, yoğun, odaksal ışık kaynaklarına bağlı parıldamalardır. Tek gözle çift görme de meydana gelebilir. Kortikal kataraktların ilerleme hızı da değişkendir; bazı kortikal kataraktlar uzun süre değişmeden kalırken, bazıları çok hızlı ilerler. Kama şekilli opasiteler komşu lif hücrelerine ve etkilenmiş lif hücrelerinin boyunca yayılabilirler ve opasitenin miktarı artarak görme eksenini boyunca genişleyebilir. Kapsülle çekirdek arasındaki bütün korteks beyaz ve opak hal aldığı anda katarakt matür olarak adlandırılır. Matür opasitelerde lens su alarak şişer ve entümesan kortikal katarakt meydana gelir. Bozulmuş kortikal maddenin lens kapsülünden sızması ve kapsülün kırışık buruşması sonucunda hipermatür katarakt olur. Korteksin daha ileri likefaksiyonuna bağlı olarak çekirdeğin kapsül kılıfı içinde serbest olarak hareket etmesi morgagnien katarakt olarak adlandırılır(32).

2.6.3.3. Arka Subkapsüler Katarakt

Diğerlerine göre daha nadir görülür(99,100). Arka subkapsüler kataraktlar genellikle daha erken yaşlarda görülür(32). Retroilluminasyonla kolaylıkla görülebilir. Akomodasyon sırasında miyozisten dolayı santralde lokalize olan arka subkapsüler katarakt, üzerinden geçen ışığın saçılmasına ve makula üzerine odaklanan görüntünün engellenmesine neden olur. Sıklıkla lokalizasyon santraldedir. Fundoskopiye engelleyebilir. Erken evrelerde kamaşma (glare) ve yakına bakarken objelere odaklanma zorluğu gibi subjektif semptomlardan hasta şikâyetçi olur(101). Bu nedenle yakın görme daha çok bozulur. Bu teknikte uzun süre tutulan ışıktan dolayı hasta kamaşmadan ötürü rahatsız olur. Bu nedenle retroilluminasyonla kolayca opasitenin sınırları açığa çıkarılabilir ve opasiteler gölge şeklinde veya arka kapsülün santralinde ada şeklinde görülür(102). Erken evrelerde toz benzeri olan bu katarakt direkt illuminasyonla görülemez. Ayrıca retroilluminasyonla da zorlukla görülebilir. Katarakt

ilerledikçe bu toz benzeri yapılar ilerleyerek gölge yaparlar ve retroilluminsasyonla kolaylıkla görünür hale gelirler ve ileri evrede kalsifiye plak haline gelirler. Bu plak sıkı yapışıklığı nedeniyle cerrahi esnasında vakum yaparken arka kapsülün rüptüre olmasına neden olabilir. Arka subkapsüler kataraktın (ASK) arka kapsül ve korteks arasındaki potansiyel boşluğa hücrel debris birikmesi veya kapsül epitel hücrelerinin migrasyonundan ötürü oluştuğu düşünülür(103). Histopatolojik olarak arka subkapsüler katarakt, lens epitel hücrelerinin lens ekvatorundan arka kapsülün iç yüzü üzerindeki eksene göçü ile birliktedir. Bu göç sırasında veya arka eksene ulaştıktan sonra hücreler anormal genişleme gösterirler. Bu şişmiş hücreler Wedl veya kese hücreleri olarak adlandırılırlar(32). ASK'ın radyasyon ve steroid alımı sonucu oluşabileceği gibi, diabetes mellitus (DM), yüksek miyopi, retinal dejenerasyonlar (retinitis pigmentosa) sonucunda da oluşabilir ve gyrate atrofiyle beraber görülebilir(104,105).

2.6.4. Diyabet ve Katarakt

Dünyada 285 milyondan fazla kişi diabetes mellitusdan etkilenmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre bu rakamın 2030 yılında 439 milyona çıkması bekleniyor. Tip 1 ve tip 2 diyabetin sık görülen bir komplikasyonu, Birleşik Devletlerde yasal körlüğün beşinci en yaygın nedeni olarak kabul edilen diyabetik retinopatidir. Tip 1 diyabetiklerin % 95'inde ve hastalık süresi 20 yıldan uzun olan tip 2 diyabetiklerin % 60'ında diyabetik retinopati bulguları ortaya çıkar. Daha şiddetli proliferatif diyabetik retinopati vakaları, daha çok Tip 1 diyabet hastalarında görülür. Hiperglisemi, kan lipidleri ve kan basıncının sıkı kontrolü, gelişimini veya ilerlemesini önlemek için mutlak gereklidir. Diyabetli hastalarda katarakt insidansı ve progresyonu arttığı için katarakt diyabetik hastalarda görme bozukluğunun önemli bir nedeni olarak kabul edilir. Diyabet ve katarakt oluşumu arasındaki ilişki birçok klinik-epidemiolojik araştırmalarda gösterilmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerin insidansının sürekli artması nedeniyle, diyabetik katarakt insidansı da sürekli olarak yükselir. Ayrıca diyabetik katarakt cerrahisinde komplikasyon riski yüksektir(106).

2.6.4.1. Diyabetik Kataraktın Patogenezi

Aldoz redüktaz enzimi (AR), diyabetik katarakt gelişimiyle bağlantılı bir süreç olan poliol yolu yoluyla sorbitole glikoz indirgenmesini katalize eder. Kapsamlı araştırmalar, diyabetik katarakt oluşumunda başlangıç yolunu oluşturan aldoz redüktaz yolunun merkezi rolü

üzerine odaklanmıştır. Sorbitolün hücre içi birikiminin, ozmotik değişikliklere yol açtığı dejenere hidropik lens fibrillerine ve diyabetik katarakt oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir. Lenste sorbitol, sorbitol dehidrojenaz enzimi ile früktoza dönüştürüldüğünden daha hızlı üretilir. Buna ek olarak, sorbitolün polar karakteri, difüzyon yoluyla hücre içi çıkmasını önler. Artan sorbitol birikimi, ozmotik gradienti dengelemek için sıvıların lens içine infüzyonuyla sonuçlanan bir hiperozmotik etki yaratır. Hayvan çalışmaları, hücre içi poliollerin birikiminin lens fibrillerinin çökmesine ve sıvılaşmasına yol açtığını ve sonuç olarak lens opasitelerinin oluşumuyla sonuçlandığını ortaya koymuştur. Sonuçta bu bulgular, diyabetik katarakt oluşumunda aldoz redüktaz enziminin aracılık ettiği poliollerin birikimine yanıt olarak sıvının hücre içi artışının, kompleks biyokimyasal değişikliklerle bağlantılı lens şişmesine ve sonuçta katarakt oluşumuna yol açtığının üzerinde durmaktadır. Ayrıca araştırmalar, sorbitol birikiminin neden olduğu ozmotik stresin lens epitel hücrelerinde, katarakt gelişimine yol açan apoptozu indüklediğini göstermiştir.

Poliol yolu obezitede diyabetin neden olduğu oksidatif stresin birincil mediatörü olarak tanımlanmıştır. Sorbitol birikiminin neden olduğu ozmotik stres, sonuçta protein sentezinin başlıca sit alanı olan endoplazmik retikulumda (ER) stres oluşturarak sonuç olarak serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Endoplazmik retikulumdaki stres, lens fibrillerinde oksidatif stres hasarına neden olan ve reaktif oksijen türlerini (ROS) üreten, katlanmamış protein yanıtı başlatan glikoz düzeylerinin dalgalanmalarından da kaynaklanabilir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), diyabet hastalarda humör aközde yükselir ve Fenton reaksiyonları olarak tanımlanan işlemler yoluyla lens girdikten sonra hidroksil radikallerinin ($OH^\cdot$) oluşumuna neden olur.

Artmış serbest radikal seviyelerine ek olarak, diyabetik lensler, oksidatif strese yatkınlıklarını arttırarak şekilde bozulmuş bir antioksidan kapasite göstermektedir. Antioksidan kaybı, glikasyon ve süperoksit dismutazlar gibi lens antioksidan enzimlerinin inaktivasyonu ve glikozilasyonu ile daha da kötüleşir. Süperoksit dismutaz 1 (SOD_1), süperoksit radikallerinin ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene indirgenmesi için önemli olan, lensin en baskın süperoksit dismutaz izoenzimidir. Diabetes mellitus varlığında katarakt gelişimine karşı SOD_1 'in önemi, çeşitli in vitro ve in vivo hayvan çalışmalarında gösterilmiştir(106).

Diyabette 2 tip katarakt izlenmektedir. İlki oldukça nadir olan iki taraflı ve hızla gelişen daha çok Tip 1 diyabetli hastalarda izlenen ve genellikle çok yüksek ve kontrolsüz serum glikoz

konsantrasyonlarına sahip genç hastalarda görülen gerçek diyabetik katarakttır. Bu katarakta ön ve arka subkapsüler ve kortikal opasitelerin yanında lens içerisindeki vakuoller dikkat çeker. İkinci tip katarakt ise klasik senil katarakta benzer. Tip 2 diyabetli hastalarda görülür. Senil kataraktan farkı biraz daha genç yaşlarda görülmesidir(107).

2.6.5. Psödoeksfolyatif Sendrom ve Katarakt

Psödoeksfolyasyon sendromu (PES), lens ve iris pigment epitel, özellikle lens kapsülü, siliyer cisim, zonüller, korneal endotel ve irisden aşamalı bir şekilde fibriler kalıntı bırakarak göz dokularını hedef alan yaşa bağlı bir sistemik mikrofibrilopatidir. Psödoeksfolyasyon sendromu (PES), sistemik bir bozukluğun önemli bir göz bulgusu olup, açık açılı glokomun en belirgin nedenidir. Psödoeksfolyasyon sendromu genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen teşhis konur. İskandinav ülkelerinde en yaygın olarak görülür fakat çoğu popülasyonda belgelenmiştir. Kadınlarda erkeklere nazaran daha yaygındır. Prevalans yaşı 52-64 = % 0,6; Prevalans 75-85 yaş =% 5'dir. Hastaların >% 50'sinde teşhis anında klinik olarak tek taraflı görülür, ancak elektron mikroskopisi bulguları klinik olarak etkilenmeyen diğer gözde PES bulguları olduğunu göstermiştir. Klinik olarak tek taraflı hastalığı olan hastaların % 25'inde 10 yıl içinde diğer gözünde PES bulguları gelişecektir. Açık açılı glokomlu hastaların % 15-20'sinde PES sorumludur. PES'li hastalarının % 20'sinde teşhis anında glokom ve artmış göz içi basıncı var. Yıllık PES insidansı 26/100000 ve PES glokomu 10/100000'dir(108).

Klinik olarak sinsi seyreden ve asemptomatik olan hastalığın teşhisi fizik muayene bağımlıdır. Özellikle lens ön kapsülünde eksfolyatif materyal birikiminin saptanması önemlidir. Eksfolyatif materyal PES süresine bağlı olmakla birlikte lens üzerinde farklı zonlarda dağılım gösterebilir. Pupilla etrafında eksfolyatif materyal birikimi ön segment muayenesinde PES için anlamlı bir bulgudur. Ayrıca lens ve İOL dislokasyonu, iridodonezis, fakodonezis, refraksiyonla uyumsuz sıg ya da aşırı derin ön kamarada PES düşündürmesi açısından önemli klinik antitelerdir.

Psödoeksfolyasyon materyalinin yapısı olduğu kadar etiyolojisi de tam olarak bilinmemektedir. PES'nun patogenezi oküler dokularda oksidatif stres artması ve ön kamara hipoksisi, proteolitik enzimler (matriks metalloproteinaz) ve inhibitörleri, büyüme faktörlerini içeren anormal matriks metabolizmasına yol açması olarak açıklanabilir. Patofizyolojik düzeyde PES ve yaşla ilişkili katarakt arasındaki ilişki bilinmemekle birlikte, bazı olgular

oksidatif stres etkisinin katarakt ve PES'in her ikisinin de gelişmesine katkıda bulunduğuna işaret etmektedir. Katarakt cerrahisi geçiren hastalarda incelemelerde, PES'li lens epitel hücrelerinde glutatyon (GSH) ve glutatyon disülfid (GSSG) düzeylerinde PES'i olmayan epitel hücrelerine kıyasla iki kat azalma saptanmıştır. Bunun yanı sıra ayrıca lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit düzeyinde 2.5 misli bir artış görülmüştür(109). Ayrıca bazı çalışmalarda PES'li olgularda katarakt gelişimi okuler iskemiye bağlanmaktadır(110).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine Haziran 2016 – Ekim 2016 tarihleri arasında görme azlığı, bulanık ya da puslu görme şikayeti ile başvuran ve yapılan oftalmolojik muayenesinde katarakt tespit edilip cerrahi planlanan 86 hastanın 90 gözü dahil edildi.

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun B.30.2.ATA.0.01.00/45 sayılı Etik Kurulu onayı ile yapıldı. Çalışma öncesinde hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında detaylı bilgiler verildi.

Hastalar operasyon kararı verilmeden aynı hekim tarafından önce otorefraktometre ölçümleri, pnömotonometre ile göz içi basıncı ölçümleri, yarıklı lamba biyomikroskopi ile ön segment muayenesi ve dilate fundus muayenesi yapıldı. Otorefraktometre sonucuna göre duvara asılmış Snellen eşeli ile aydınlık ortamda 6 m mesafeden hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tespit edilerek görme düzeyi 0,4 ve daha düşük olan hastalara katarakt cerrahisi önerildi.

Yapılan ön segment muayenesinden sonra hastalar kataraktın etyolojik nedeni, katarakt tipi, nükleus sertliği ve psödoeksfolyatif sendrom (PES) durumuna göre gruplara ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar senil katarakt, travmatik katarakt, üveitik katarakt, konjenital katarakt olmak üzere etyolojik olarak gruplandırıldı. Senil kataraktlar kendi içerisinde nükleer, kortikal ve arka subkapsüler olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Nükleer kataraktlar ise başlangıç nükleer opasite (grade 1), parsiyel nükleer opasite (grade 2), diffüz nükleer opasite (grade 3), matür lens opasitesi (grade 4) olmak üzere kendi içerisinde nükleus yoğunluğuna (grade) göre gruplandırıldı(32). Yine yapılan ön segment muayenesinde pupil çevresinde ve lens ön yüzeyinde eksfolyasyon saptanan senil katarakt grubundaki hastalar kendi içerisinde PES varlığı ve yokluğuna göre gruplandırıldı.

Ayrıca senil katarakt grubuna dahil hastalar, yapılan sistemik sorgulama ve oftalmolojik muayene sonrasında bilinen veya saptanan özellik olan ve özellik olmayan olmak üzere 2 farklı gruba ayrıldı. Ek özellikler içerisine, bilinen sistemik hastalıklar diyabet varlığı ve hipertansiyon varlığı, oftalmolojik muayene ile saptanan özellikler içerisine ise diyabetik

retinopati (DRP), glokom bulgusu, dejeneratif miyopi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) dahil edildi. Diyabetik hastalar kendi içerisinde başlangıç DRP, preproliferatif DRP ve proliferatif DRP olmak üzere gruplandırıldı. Yine bu hastalar kendi içerisinde intravitreal enjeksiyon ve panretinal lazer yapılıp yapılmadığına göre gruplandırıldı. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalar kendi içerisinde kuru tip ve yaş tip olmak üzere gruplandırıldı. Tüm gruplardaki hastalarda, üveitik ve travmatik katarakt grubundakiler hariç, bilinen sistemik ve topikal steroid öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Glokom bulgusu bulunan hastalarda glokom cerrahisi geçirmiş olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Yine glokom bulgusu olan hastaların topikal antiglokomatöz ilaç kullananları kaydedilip sistemik ve topikal steroid öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Daha önce oftalmolojik cerrahi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Materyal Toplanması

Lens ön kapsül materyali toplama işlemi uygun ameliyat şartlarında genel ya da lokal anestezi altında Fakoemülsifikasyon + arka kamara intraoküler lens (AK İOL) ameliyatı esnasında gerekli koşullar sağlanarak alındı. Genel anestezi altında operasyon planlanan hastalar birgün öncesinden anestezi bölümüne danışılarak premedike edilip gerekli konsültasyonlar yapıldıktan sonra opere edildi. Lokal anestezi planlanan tüm hastalara operasyondan önce ameliyat için gerekli olan sedasyon işleminin sağlanması için 10 mg Diazepam intramusküler olarak yapıldı. Yine cerrahi işlemden 30 dakika önce tüm hastalara % 2,5 fenilefrin ve % 1'lik siklopentolat 5 dakika ara ile 3 kez damlatılarak pupillaları dilate edildi. Ameliyat öncesi povidon iyot % 10 ile uygun kapak temizliği yapıldı ve göz steril örtü ile örtüldü. Lokal anestezi planlanan tüm hastalara alt nazal ve üst temporal bölgede makas yardımıyla yapılan konjoktival insizyonlardan sonra subtenon 3 cc anestetik madde (2 cc Lidokain ve 1 cc Bupivakain) yapıldı. Povidon iyot % 5 ile konjoktival kese yıkandı. Saat 11 hizasında 45 derece bıçak yardımı ile saydam korneal preinsizyon yapıldı. 20 gauge MVR bıçak ile saat 2 ve saat 10 hizasından limbustan ön kamaraya girildi. Yeterli midriyazis sağlanamayan hastaların gözüne 0.1 cc % 0.5 adrenalin intrakamaral olarak verildi. Ön kapsül refleksi iyi seçilemeyen hastalarda hava-boya (% 0.1 tripan blue) kullanıldı. Saat 11 hizasındaki preinsizyondan 2,8 mm Fako bıçağı yardımı ile korneal tünel hazırlanarak ön kamaraya girildi. Kistotom yardımı ile lens ön kapsülü perfore edilerek kapsüloreksis forsepsi ile 5-5,5 mm çapında yuvarlak bir açıklık oluşturacak şekilde kapsüloreksis tamamlandı. Alınan ön kapsül

materyalinin üzerindeki viscoelastik ve kullanıldıysa boya yıkanarak steril şartlarda eppendorf tüplerine konuldu.

Tüpler -80°C dondurularak materyaller korundu. Daha sonra biyokimyasal analiz için -80° bekletilen materyal birkaç saat oda sıcaklığında bekletildi. Sonra PBS (0.01 mol/lit, pH 7.0-7.2) tampon ile homojenizatör yardımıyla homojenize edildi. Elde edilen supernatantlar da mevcut biyokimyasal parametrelerin belirlenmesinde kullanıldı.

3.3. Akuaporin – 1 (AQP - 1) Analizi

Lens ön kapsül materyalinde Akuaporin – 1 (AQP - 1) düzeylerinin incelenmesi için Human Elisa Kit (Elabscience Marka, North America, EL-H0487) kullanıldı ve kullanılan kit'in anlatım kılavuzundaki tüm aşamaları uygulanarak ölçümler yapıldı.

3.3.1. Reaktiflerin Hazırlanması

Kit içinde Mikro ELISA Plakası, Referans Standart ve Numune Seyreltici, Konsantre HRP Konjugatı (100 x), Konsantre Biotinlenmiş Detection Ab (100 x), Biotinlenmiş Detection Ab Seyreltici, HRP Konjuge Seyreltici, Konsantre Yıkama Tamponu (25 x), Yüzey Reaktifi ve Stop Solution hazır olarak mevcuttu. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığında bekletildi (18 ~ 25°C). 30 mL konsantre yıkama tamponu, deiyonize veya damıtılmış su ile seyreltildi ve 750 mL yıkama tamponu oluşturuldu.

3.3.2. Standart Solüsyonların Hazırlanması

Standart 10,000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. 1.0 mL standart ve numune seyreltici ilave edilip 10 dakika bekletildi ve birkaç kez ters çevirildi. Tamamen çözündükten sonra pipet ile iyice karıştırıldı. 8000 pg / mL standart elde edildi. Ardından, seri dilüsyonlar yapıldı. 8000 pg / mL, 4000 pg / mL, 2000 pg / mL, 1000 pg / mL, 500 pg / mL, 250 pg / mL, 125,0 pg / mL standartlar elde edildi. Deneyden önce Biotinlenmiş Detection Ab gerekli miktarı hesaplandı (100 µL / çukur). Stok tüpü önce santrifüjlendi, daha sonra konsantre Biotinlenmiş Deteksiyon Ab'i, Biotinlenmiş Deteksiyon Ab Seyrelticiyle 1/100 oranında seyreltildi. Deneyden önce Konsantre HRP Konjugat gerekli miktarı hesaplandı (100 µL / çukur). Konsantre HRP Konjuge Seyreltici ile Konsantre HRP Konjugatı 1/100 oranında seyreltildi.

3.3.3. Deney Prosedürü

- İlk iki sütuna farklı konsantrasyonda hazırlanmış 100 µL standart çalışma çözeltisi eklendi (her oyuk için 100 µL). Diğer kuyulara numuneler eklendi (90 adet). 37 ° C'de 90 dakika inkübe edildi.
- Her kuyuya 100 µL Biyotinlenmiş Algılama Ab eklendi. Plaka sızdırmazlık macunu ile örtülüp yavaşça karıştırıldı. 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.
- Çözeltilerden kuyulardan çıkarıldıktan sonra her kuyuya 350 µL yıkama tamponu ilave edildi. ~ 2 dakika süreyle bekletildi. Aspire edilip kurutuldu. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi.
- Her kuyuya 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plaka sızdırmazlık macunu ile örtülüp 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
- Solüsyonu her bir kuyudan aspire edildi. Her kuyuya 350 µL yıkama tamponu ilave edildi. 1 ~ 2 dakika süreyle bekletildi. Aspire edilip kurutuldu. Bu yıkama işlemi 5 kez tekrar edildi.
- Her kuyuya 90 µL Substrat Reaktif eklendi. Yeni bir plaka sızdırmazlık macunu ile örtülüp 37 ° C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi. Bu sürede plaka ışığa karşı korundu.
- Her kuyuya 50 µL Stop Solution eklendi.
- 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro-plak okuyucu, Biotek Powerwave XS Microplate Spectrophotometer cihazı kullanılarak bir kerede bir kuyunun optik yoğunluğu (spektrofotometrik ölçümler) belirlendi. KC Junior programı kullanılarak standartların eğrisi ve materyallerin değerleri alındı.

3.4. Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF) Analizi

Lens ön kapsül materyalinde Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF) düzeylerinin incelenmesi için Human Elisa Kit (Elabscience Marka, North America, EL-H1875) kullanıldı ve kullanılan kit'in anlatım kılavuzundaki tüm aşamaları uygulanarak ölçümler yapıldı.

3.4.1. Reaktiflerin Hazırlanması

Kit içinde Mikro ELISA Plakası, Referans Standart ve Numune Seyreltici, Konsantre HRP Konjugatı (100 x), Konsantre Biyotinlenmiş Detection Ab (100 x), Biyotinlenmiş Detection Ab Seyreltici, HRP Konjuge Seyreltici, Konsantre Yıkama Tamponu (25 x),Yüzey

Reaktifi ve Stop Solution hazır olarak mevcuttu. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığında bekletildi (18 ~ 25° C). 30 mL konsantre yıkama tamponu, deiyonize veya damıtılmış su ile seyreltilti ve 750 mL yıkama tamponu oluşturuldu.

3.4.2. Standart Solüsyonların Hazırlanması

Standart 10,000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. 1.0 mL standart ve numune seyreltici ilave edilip 10 dakika bekletildi ve birkaç kez ters çevirildi. Tamamen çözündükten sonra pipet ile iyice karıştırıldı. 8000 pg / mL standart elde edildi. Ardından seri dilüsyonlar yapıldı. 8000 pg / mL, 4000 pg / mL, 2000 pg / mL, 1000 pg / mL, 500 pg / mL, 250 pg / mL, 125,0 pg / mL standartlar elde edildi. Deneyden önce Biotinlenmiş Detection Ab gerekli miktarı hesaplandı (100 µL / çukur). Stok tüpü önce santrifüjlendi, daha sonra konsantre Biotinlenmiş Deteksiyon Ab'i, Biotinlenmiş Deteksiyon Ab Seyrelticiyle 1/100 oranında seyreltilti. Deneyden önce Konsantre HRP Konjugat gerekli miktarı hesaplandı. (100 µL / çukur). Konsantre HRP Konjuge Seyreltici ile Konsantre HRP Konjugatı 1/100 oranında seyreltilti.

3.4.3. Deney Prosedürü

- İlk iki sütuna farklı konsantrasyonda hazırlanmış 100 µL standart çalışma çözeltisi eklendi (her oyuk için 100 µL). Diğer kuyulara numuneler eklendi (90 adet). 37 ° C'de 90 dakika inkübe edildi.
- Her kuyuya 100 µL Biotinlenmiş Algılama Ab eklendi. Plaka sızdırmazlık macunu ile örtülüp yavaşça karıştırıldı. 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.
- Çözeltilerden kuyulardan çıkarıldıktan sonra her kuyuya 350 µL yıkama tamponu ilave edildi. ~ 2 dakika süreyle bekletildi. Aspire edilip kurutuldu. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi.
- Her kuyuya 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plaka sızdırmazlık macunu ile örtülüp 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
- Solüsyonu her bir kuyudan aspire edildi. Her kuyuya 350 µL yıkama tamponu ilave edildi. 1 ~ 2 dakika süreyle bekletildi. Aspire edilip kurutuldu. Bu yıkama işlemi 5 kez tekrar edildi.
- Her kuyuya 90 µL Substrat Reaktif eklendi. Yeni bir plaka sızdırmazlık macunu ile örtülüp 37 ° C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi. Bu sürede plaka ışığa karşı korundu.

- Her kuyuya 50 µL Stop Solution eklendi.
- 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro-plak okuyucu, Biotek Powerwave XS Microplate Spectrophotometer cihazı kullanılarak bir kerede bir kuyunun optik yoğunluğu (spektrofotometrik ölçümler) belirlendi. KC Junior programı kullanılarak standartların eğrisi ve materyallerin değerleri alındı.

3.5. İstatiksel Analiz

İstatistik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak verildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında ANOVA testi vet-testi (independent samples t-test veya student t test) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler One – Way Anova testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları bölümünde Haziran 2016 – Ekim 2016 tarihleri arasında Fakoemülsifikasyon cerrahisi geçiren 86 hastanın 90 gözü dahil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 50 tanesi (% 55'i) erkek, 40 tanesi (% 45'i) kadındır. Olguların yaş ortalaması farklı gruplar arasında farklılık göstermektedir. Olguların gruplara göre cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo – 4.1. Katarakt vakalarının cinsiyete göre dağılımı

	Vaka Sayısı		Vaka Sayısı %	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Senil Katarakt	37	23	% 61,7	% 38,3
Üveitik Katarakt	4	6	% 40	% 60
Travmatik Katarakt	3	7	% 30	% 70
Konjenital Katarakt	6	4	% 60	% 40

Çalışmaya dâhil edilen olgular etyolojik nedenlere göre 4 gruba ayrıldı; senil katarakt, travmatik katarakt, konjenital katarakt ve üveitik katarakt (Tablo – 4.2.).

Tablo – 4.2. Etyolojik gruplara göre hasta dağılımı ve yaş ortalamaları ($\pm$ SD)

	Vaka Sayısı	Vaka Sayısı %	Yaş Ortalaması
Senil Katarakt	60	66,7	67,5 $\pm$ 9,98
Üveitik Katarakt	10	11,2	27,3 $\pm$ 4,89
Travmatik Katarakt	10	11,2	18,4 $\pm$ 3,61
Konjenital Katarakt	10	11,2	13,1 $\pm$ 4,54

Çalışmada dâhil edilen 60 hastada senil katarakt mevcuttu. Senil katarakt grubundaki hastaların yaşı 50 ile 91 arasında değişmekte olup ortalama 67,5 $\pm$ 9,98'dir. Senil katarakt

grubundaki hastalar kendi içerisinde katarakt tipine göre 3'e ayrıldı; nükleer, kortikal ve arka subkapsüler (Tablo – 4.3.).

Tablo – 4.3. Senil katarakt vakalarının katarakt tipine göre dağılımı ve yaş ortalamaları ($\pm$ SD)

	Vaka Sayısı	Vaka Sayısı %	Yaş Ortalaması
Nükleer Katarakt	40	% 66,7	71,1 $\pm$ 11,60
Kortikal Katarakt	10	% 16,6	63,3 $\pm$ 8,04
Arka Subkapsüler Katarakt	10	% 16,6	57,1 $\pm$ 6,85

Senil katarakt grubundaki hastaların 40 tanesinde nükleer katarakt mevcuttu. Senil kataraktlar yoğunluğuna göre gruplandırıldığında; başlangıç nükleer opasitesi olan hastalar Grade 1, parsiyel nükleer opasitesi olan hastalar Grade 2, diffüz nükleer opasitesi olan hastalar Grade 3 ve matür lens opasitesi olan hastalar Grade 4 olarak değerlendirildi. Operasyona alınan hastaların nükleus yoğunluğu Grade 1 ile Grade 4 arasında değişmekteydi. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda Grade 0 nükleus yoğunluğuna sahip hastalar bulunmamaktaydı. 3 tanesinde Grade 1 nükleus yoğunluğu, 10 tanesinde Grade 2 nükleus yoğunluğu, 19 tanesinde Grade 3 nükleus yoğunluğu ve 8 tanesinde Grade 4 nükleus yoğunluğu tespit edildi (Tablo – 4.4.)

Çalışmaya dâhil edilen senil katarakt hastalarının 10 tanesinde kortikal katarakt, 10 tanesinde arka subkapsüler katarakt mevcuttu.

Tablo – 4.4. Nükleer katarakt vakalarının katarakt yoğunluğuna göre dağılımı

	Vaka sayısı	Vaka sayısı %
Grade 1	3	% 7,5
Grade 2	10	% 25
Grade 3	19	% 47,5
Grade 4	8	% 20

Senil katarakt grubundaki her 3 grupta kendi içerisinde ek özellik olan ve ek özellik olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Arka subkapsüler katarakt grubundaki hastaların 6 tanesinde, kortikal katarakt grubundaki hastaların 4 tanesinde, nükleer katarakt grubundaki hastaların 24 tanesinde bilinen ya da saptanan ek özellikler bulunmaktaydı. Nükleer katarakt grubundaki 24 hastanın 7 tanesinde diyabet, 3 tanesinde hipertansiyon, 2 tanesinde glokom mevcuttu. Ayrıca 2 hastada diyabetle birlikte seyreden hipertansiyon mevcuttu. Preoperatif değerlendirmelerde ve postoperatif yapılan biyomikroskopik fundus muayenesinde 3 hastada degeneratif miyopi, 2 hastada geçirilmiş retinal ven dal tıkanıklığı, 5 hastada yaşa bağlı makula degenerasyonu düşündürecek bulgular saptandı. Yine postoperatif yapılan biyomikroskopik fundus muayenesinde diyabeti olan hastaların 7 tanesinde retinopati olduğu saptandı. Diyabetik retinopatisi olan hastalar Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) göre kendi içlerinde sınıflandırıldı. 2 tanesinde başlangıç diyabetik retinopati, 3 tanesinde preproliferatif diyabetik retinopati ve 2 tanesinde proliferatif diyabetik retinopati mevcuttu. Background diyabetik retinopatisi olan hastaların bilinen intravitreal enjeksiyon ve lazer fotokoagulasyon öyküsü yoktu. Preproliferatif diyabetik retinopatisi 3 hastanın hepsinde intravitreal Anti VEGF öyküsü mevcuttu. Sadece 1 tanesinde lazer fotokoagulasyon öyküsü mevcuttu. Proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastaların her ikisinde de intravitreal enjeksiyon ve lazer fotokoagulasyon öyküsü mevcuttu. Diyabetik retinopatisi olan 7 hastanın tamamı diyabet regülasyonu için insülin kullanmaktaydı. Diyabet ile birlikte hipertansiyonu olan 2 hasta ise oral antidiyabetik ilaç kullanmaktaydı. Hipertansiyon öyküsü olan hastalar tansiyon arter regülasyonu için oral antihipertansif ilaç kullanıyordu. Bu hastalarda postoperatif yapılan biyomikroskopik fundus muayenesinde retinopati saptanmadı. Glokomu olan 2 hasta antiglokomatöz topikal ilaç kullanıyordu. Fakat bilinen topikal ve sistemik kortikosteroid kullanım öyküsü yoktu. Geçirilmiş retinal ven dal tıkanıklığı saptanan hastaların bilinen intravitreal enjeksiyon ve lazer fotokoagulasyon öyküsü yoktu. Ayrıca makula dejenerasyonu saptanan 5 hastada kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu mevcuttu ve intravitreal enjeksiyon öyküsü yoktu. Nükleer katarakt grubuna dâhil edilen hastaların bilinen hipertansiyon ve diyabet hastalığı bulunanlar dışındaki hastalarda sistemik hastalık öyküsü yoktu.

Kortikal katarakt grubundaki 4 hastanın 1 tanesinde diyabet, 1 tanesinde hipertansiyon mevcuttu. Postoperatif yapılan biyomikroskopik fundus muayenesinde 2 hastada yaşa bağlı makula degenerasyonu düşündürecek bulgular saptandı. Ayrıca yine postoperatif yapılan

biyomikroskopik fundus muayenesinde diyabet bulunan hastada başlangıç diyabetik retinopati olduğu saptandı. Başlangıç diyabetik retinopatisi olan hastanın bilinen intravitreal enjeksiyon ve lazer fotokoagülasyon öyküsü yoktu. Hasta diyabet tedavisi için oral antidiyabetik ilaç kullanmaktaydı. Hipertansiyon bulunan hastada retinopati saptanmadı ve tansiyon arter regülasyonu için antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Makula dejenerasyonu saptanan 2 hastada kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu mevcuttu ve intravitreal enjeksiyon öyküsü yoktu. Ayrıca kortikal katarakt grubuna dâhil edilen hastaların bilinen hipertansiyon ve diyabet hastalığı bulunanlar dışındaki hastalarda sistemik hastalık öyküsü yoktu.

Arka subkapsüler katarakt grubundaki 6 hastanın 1 tanesinde diyabet, 3 tanesinde hipertansiyon, 1 tanesinde glokom öyküsü mevcuttu. Ayrıca kalan 1 hastada preoperatif değerlendirmelerde ve postoperatif yapılan biyomikroskopik fundus muayenesinde degeneratif miyopi düşündürecek bulgular saptandı. Yine postoperatif yapılan biyomikroskopik fundus muayenesinde diyabet ve hipertansiyon bulunan hastalarda retinopati saptanmadı. Hasta diyabet tedavisi için oral antidiyabetik ilaç kullanıyordu. Hipertansiyon öyküsü olan hastalar tansiyon arter regülasyonu için oral anti hipertansif ilaç kullanıyordu. Glokom öyküsü olan hasta antiglokomatöz topikal ilaç kullanıyordu. Fakat bilinen topikal ve sistemik kortikosteroid kullanım öyküsü yoktu. Ayrıca arka subkapsüler katarakt grubuna dâhil edilen hastaların bilinen hipertansiyon ve diyabet hastalığı bulunanlar dışındaki hastalarda sistemik hastalık öyküsü yoktu (Tablo – 4.5.) (Grafik – 4.1.).

Tablo – 4.5. Senil katarakt vakalarının bilinen ek özellik durumuna göre dağılımı

	Ek Özellik Yok	Ek Özellik Var
Nükleer Katarakt	16	24
Kortikal Katarakt	6	4
Arka Subkapsüler Katarakt	4	6
Toplam	26	34

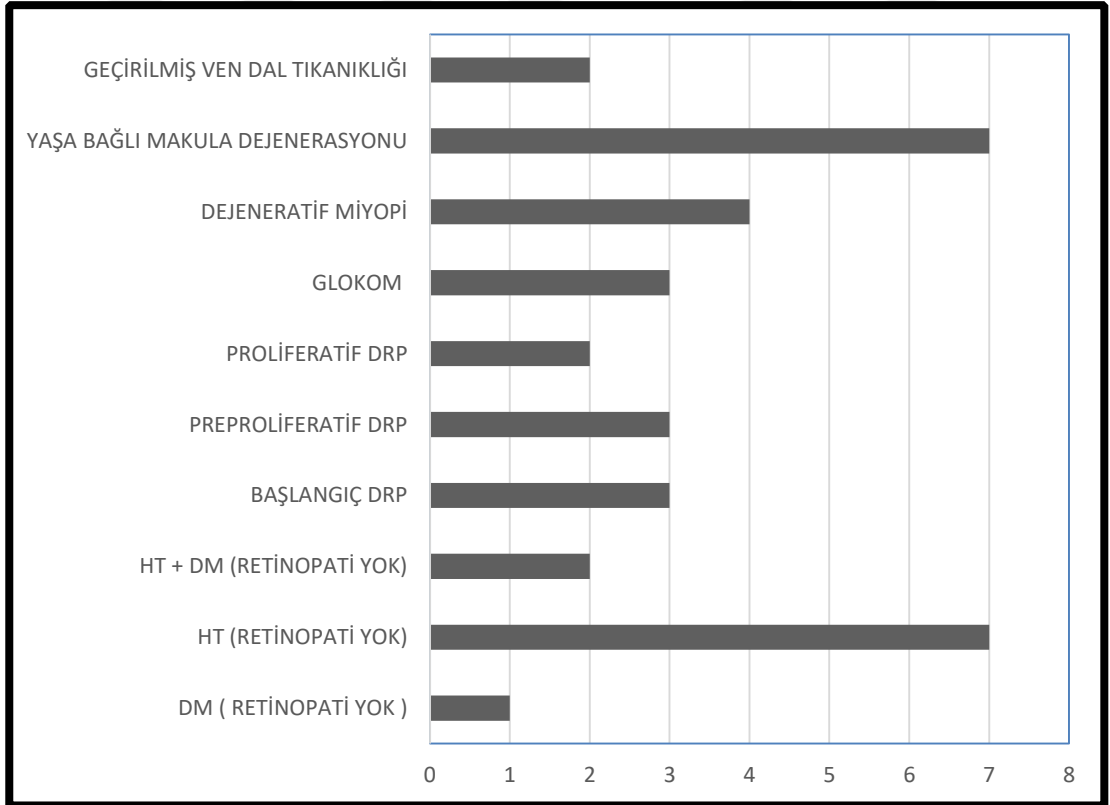
Ayrıca senil katarakt grubu kendi içerisinde PES varlığı ve yokluğuna göre gruplandırıldı. Senil katarakt grubundaki hastalardan preoperatif yapılan biyomikroskopik muayene ile pupil çevresinde ve lens ön kapsül yüzeyinde eksfoliyatif materyal saptanan

hastalarda PES varlığı müspet olarak kabul edildi. Senil katarakt grubundaki hastaların 21 tanesinde psödoeksfolyatif sendrom varlığı saptandı. 21 hastanın 16'sı nükleer katarakt, 4'ü kortikal ve 1 tanesi de arka subkapsüler katarakt grubuna dahildi (Tablo – 4.6.).

Tablo – 4.6. Senil katarakt vakalarının PES varlığı ve yokluğuna göre dağılımı ve yaş ortalamaları ($\pm$ SD)

	PES (+) Vaka Sayısı	Yaş Ortalaması
Nükleer Katarakt	16	76,25 $\pm$ 7,34
Kortikal Katarakt	4	69,25 $\pm$ 3,45
Arka Subkapsüler Katarakt	1	51 $\pm$ 0,00
Toplam	21	73,71 $\pm$ 9,32

Grafik – 4.1. Senil katarakt vakalarının bilinen ek özellik durumuna göre dağılımı



Çalışmaya dahil edilen 10 hastada konjenital katarakt mevcuttu. Konjenital katarakt grubundaki hastaların yaşı 2 ile 33 arasında değişmekte olup ortalama $13,1 \pm 4,54$ 'tü.

Çalışmaya dahil edilen 6 hastada üveit tanısı mevcut olup düzeltilmiş en iyi görme oranında düşüklük yapacak seviyede katarakt mevcut olan toplamda 10 vaka çalışmaya alındı. Üveitik katarakt grubundaki hastaların yaşı 19 ile 35 arasında değişmekte olup ortalama $27,3 \pm 4,89$ 'du. Hastalara en az 6 aylık aktivasyonsuz dönem sonunda katarakt operasyonu planlanmıştır. Hastaların bilinen üveit nedenleri arasında 2 hastada Behçet Hastalığı mevcuttu. Diğer 4 hasta idiopatik üveit olarak değerlendirildi. Üveitik grubun tamamında topikal kortikostreoid kullanım öyküsü mevcuttu. Behçet hastalığı bulunan 2 kişide belirli zaman aralıklarında immün süpresif ve anti metabolit kullanım öyküsü bulunmaktaydı. İdiopatik üveit olarak değerlendirilen 2 hasta da sistemik ilaç kullanma öyküsü yoktu.

Çalışmaya ayrıca belirli tarih aralığında polikliniğe başvuran katarakt hastaları arasında travma öyküsü bulunan 10 hasta dahil edildi. Travmatik katarakt grubundaki hastaların yaşı 6 ile 30 arasında değişmekte olup ortalama $18,4 \pm 3,61$ 'di. Travmatik katarakt grubuna dahil edilen hastaların 8 tanesi künt travmaya bağlı oluşmuş, 2 tanesi perforan yaralanmalar sonucu ön kapsül perforasyonu sonucunda oluşmuştu. Travmatik katarakt grubundaki hastaların tamamında topikal kortikostreoid kullanım öyküsü mevcuttu. Hiçbir hastada sistemik ilaç kullanma öyküsü yoktu. Ayrıca travmatik hastalarda göz içi enfeksiyon ya da enflamasyon düşündürecek bulgular yoktu.

4.1. PEDF Sonuçları

Hastalar öncelikle etyolojik nedenlere göre Tablo-4.2'de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeyleri değerlendirildi.

Senil katarakt hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi $149,36 \pm 17,46$ pg / mL, konjenital katarakt grubunda $193,28 \pm 5,74$ pg / mL, travmatik katarakt grubunda $195,62 \pm 3,08$ pg / mL, üveitik katarakt grubunda $193,93 \pm 7,21$ pg / mL olarak bulundu. Lens ön kapsülünde PEDF düzeyi senil katarakt olan hasta grubunda en düşük seviyede bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde PEDF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo – 4.7.).

Tablo – 4.7. Etyolojik gruplara göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P Değeri
PEDF	Senil Katarakt	60	149,36	17,46	121,30	178,70	<0,001
	Konjenital Katarakt	10	193,28	5,74	186,45	201,12	
	Üveitik Katarakt	10	193,93	7,21	178,70	203,68	
	Travmatik Katarakt	10	195,62	3,08	191,14	201,16	
	Total	90	164,33	25,79	121,30	203,68	

Daha sonra senil katarakt grubundaki hastalar Tablo – 4.3.’de gösterildiği gibi katarakt tipine göre gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeyleri değerlendirildi.

Nükleer katarakt hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi $138,99 \pm 10,80$ pg / mL, kortikal katarakt hasta grubunda $168,48 \pm 6,13$ pg / mL, arka subkapsüler katarakt hasta grubunda $171,73 \pm 3,96$ pg / mL olarak bulundu. Nükleer katarakt grubundaki hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeyi en düşük seviyede bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde PEDF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo – 4.8.).

Daha sonra senil katarakt grubundaki nükleer tip kataraktı olan hastalar Tablo – 4.4.’de gösterildiği gibi katarakt yoğunluğuna göre gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeyleri değerlendirildi.

Grade 1 nükleus yoğunluğuna sahip hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi $155,35 \pm 1,44$ pg / mL bulundu. Grade 2 nükleus yoğunluğuna sahip hasta grubunda $150,63 \pm 12,48$ pg / mL, Grade 3 nükleus yoğunluğuna sahip hasta grubunda $135,29 \pm 28,88$ pg / mL, Grade 4 nükleus yoğunluğuna sahip hasta grubunda $127,09 \pm 36,45$ pg / mL olarak bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile

incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde PEDF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo – 4.9.).

Tablo – 4.8. Senil katarakt grubundaki hastaların katarakt tipine göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P Değeri
PEDF	Nükleer Katarakt	40	138,99	10,80	121,30	156,68	<0,001
	Kortikal Katarakt	10	168,48	6,13	153,54	173,68	
	Arka Subkapsüler Katarakt	10	171,73	3,96	163,54	178,70	
	Total	60	149,36	17,46	121,30	178,70	

Tablo – 4.9. Nükleer katarakt grubundaki hastaların nükleus yoğunluğuna göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P Değeri
PEDF	Grade 1	3	155,35	1,44	153,68	156,19	>0,05
	Grade 2	10	150,63	12,48	141,20	156,68	
	Grade 3	19	135,29	28,88	128,66	148,7	
	Grade 4	8	127,09	36,45	121,30	136,19	
	Total	40	138,99	27,44	121,30	156,68	

Daha sonra senil katarakt grubundaki hastalar bilinen ek özellik durumuna göre Grafik – 4.1.’de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeyleri değerlendirildi. Bilinen ek özellik olarak hipertansiyonu olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi $155,47 \pm 24,32$ pg / mL, bilinen diyabet hastalığı olup retinopati saptanmayan hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi ise $171,14$ pg / mL olarak bulundu. Ayrıca hem hipertansiyon hem de diyabeti olup retinopati saptanmayan hasta grubunda ise lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi $131,76 \pm 24,27$ pg / mL olarak bulundu.

Diyabeti olup yapılan postoperatif fundus muayenesinde retinopati saptanan hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyleri sırasıyla; başlangıç DRP saptanan hastalarda $161,18 \pm 18,47$ pg / mL, preproliferatif DRP saptanan hastalarda $148,93 \pm 29,66$ pg / mL ve proliferatif DRP saptanan hastalarda $135,22 \pm 15,78$ pg / mL olarak bulundu.

Postoperatif yapılan fundus muayenesinde geçirilmiş ven dal tıkanıklığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve dejeneratif miyopi tespit edilen hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyleri sırasıyla; geçirilmiş ven dal tıkanıklığı olanlarda $131,19 \pm 10,62$ pg / mL, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olanlarda $137,22 \pm 6,26$ pg / mL ve dejeneratif miyopi olan hastalarda $154,54 \pm 14,54$ pg / mL olarak bulundu. Glokomu bulunup çalışmaya dahil edilen hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi ise $137,74 \pm 22,37$ pg / mL olarak bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde PEDF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo – 4.10.).

Son olarak senil katarakt grubundaki hastalar PES varlığına göre Tablo – 4.6.’ da gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeyleri değerlendirildi.

PES varlığı saptanan hasta grubunda lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi $138,70 \pm 15,67$ pg / mL, PES varlığı saptanmayan hasta grubunda ise $155,10 \pm 15,73$ pg / mL olarak bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki PEDF düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde PEDF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$)(Tablo – 4.11.).

Tablo – 4.10. Senil katarakt grubundaki hastaların bilinen ek özellik varlığına göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

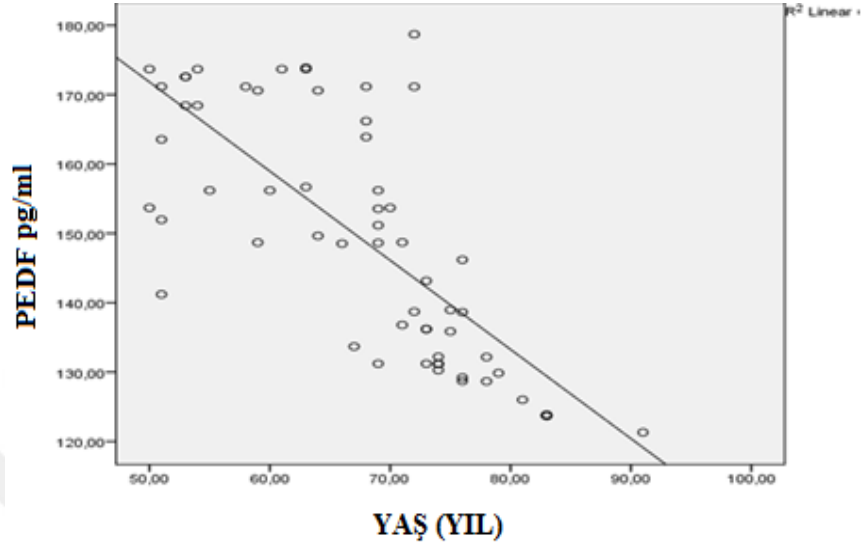
		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P
PEDF	DM + (Retinopati Yok)	1	171,14		171,14	171,14	>0,05
	HT + (Retinopati Yok)	7	155,47	24,32	128,7	130,27	
	DM + HT + (Retinopati Yok)	2	131,76	24,27	129,85	133,68	
	Başlangıç DRP	3	161,18	18,47	156,19	171,16	
	Preproliferatif DRP	3	148,94	29,66	148,52	149,63	
	Proliferatif DRP	2	135,22	15,78	129,2	141,2	
	Glokom	3	137,22	16,58	123,68	163,54	
	Dejeneratif Miyopi	4	154,54	14,54	138,63	173,89	
	Geçirilmiş Ven Dal Tık.	2	131,19	10,62	123,68	138,70	
	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	7	137,74	22,37	121,30	166,19	

Tablo – 4.11. Senil katarakt grubundaki hastaların PES varlığına göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P Değeri
PEDF	PES (+)	21	138,7068	15,67024	121,3	171,14	<0,001
	PES (-)	39	155,1055	15,73989	126,00	178,7	

PEDF düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu (r= -0,734) (Grafik – 4.2.)

Grafik – 4.2. Senil katarakt grubundaki hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı



4.1. AQP – 1 Sonuçları

Hastalar öncelikle etyolojik nedenlere göre Tablo – 4.2’de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 düzeyleri değerlendirildi.

Senil katarakt hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi $75,12 \pm 5,95$ pg / mL, konjenital katarakt grubunda $93,33 \pm 6,59$ pg / mL, travmatik katarakt grubunda $118,25 \pm 40,23$ pg / mL, üveitik katarakt grubunda $100,54 \pm 5,10$ pg / mL olarak bulundu. Lens ön kapsülünde AQP – 1 düzeyi senil katarakt olan hasta grubunda en düşük seviyede bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde AQP – 1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo – 4.12.).

Daha sonra senil katarakt grubundaki hastalar Tablo – 4.3.’ de gösterildiği gibi katarakt tipine göre gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 düzeyleri değerlendirildi.

Nükleer katarakt hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi $71,5464 \pm 3,43168$ pg / mL, kortikal katarakt hasta grubunda $81,8580 \pm 2,26050$ pg / mL, arka subkapsüler katarakt hasta grubunda $82,7320 \pm 2,20589$ pg / mL olarak bulundu. Nükleer katarakt

grubundaki hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 düzeyi en düşük seviyede bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde AQP – 1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo – 4.13.).

Tablo – 4.12. Etiyolojik gruplara göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P Değeri
AQP – 1	Senil Katarakt	60	75,12	5,95	64,85	86,27	<0,001
	Konjenital Katarakt	10	93,33	6,59	87,69	102,92	
	Üveitik Katarakt	10	100,54	5,10	88,96	105,83	
	Travmatik Katarakt	10	118,25	40,23	92,94	199,19	
	Total	90	84,76	20,47	64,85	199,19	

Tablo – 4.13. Senil katarakt grubundaki hastaların katarakt tipine göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P Değeri
AQP – 1	Nükleer Katarakt	40	71,54	3,43	64,85	77,29	<0,001
	Kortikal Katarakt	10	81,85	2,26	78,81	86,27	
	Arka Subkapsüler Katarakt	10	82,73	2,20	79,96	86,27	
	Total	60	75,12	5,95	64,85	86,27	

Daha sonra senil katarakt grubundaki nükleer tip kataraktı olan hastalar Tablo – 4.4.’ de gösterildiği gibi katarakt yoğunluğuna göre gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 düzeyleri değerlendirildi.

Grade 1 nükleus yoğunluğuna sahip hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi $74,21 \pm 0,55$ pg / mL bulundu. Grade 2 nükleus yoğunluğuna sahip hasta grubunda $74,42 \pm 8,25$ pg / mL, Grade 3 nükleus yoğunluğuna sahip hasta grubunda $70,79 \pm 13,80$ pg / mL, Grade 4 nükleus yoğunluğuna sahip hasta grubunda $68,74 \pm 16,73$ pg / mL olarak bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde AQP – 1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo – 4.14.).

Tablo – 4.14. Nükleer katarakt grubundaki hastaların nükleus yoğunluğuna göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P Değeri
AQP – 1	Grade 1	3	74,21	0,55	73,58	74,58	>0,05
	Grade 2	10	74,42	8,25	68,96	77,29	
	Grade 3	19	70,79	13,80	64,85	75,92	
	Grade 4	8	68,74	16,73	66,22	71,56	
	Total	40	71,54	13,31	64,85	77,29	

Daha sonra senil katarakt grubundaki hastalar bilinen ek özellik durumuna göre Grafik – 4.1.’ de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki PEDF düzeyleri değerlendirildi.

Bilinen ek özellik olarak hipertansiyonu olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi $77,22 \pm 8,55$ pg / mL, bilinen diyabet hastalığı olup retinopati saptanmayan hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi ise $81,16$ pg / mL olarak bulundu. Ayrıca hem hipertansiyon hem de diyabeti olup retinopati saptanmayan hasta grubunda ise lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi $68,27 \pm 9,12$ pg / mL olarak bulundu.

Diyabeti olup yapılan postoperatif fundus muayenesinde retinopati saptanan hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyleri sırasıyla; başlangıç DRP saptanan hastalarda $77,50 \pm 5,33$ pg / mL, preproliferatif DRP saptanan hastalarda $74,93 \pm 5,33$ pg / mL ve proliferatif DRP saptanan hastalarda $76,59 \pm 9,83$ pg / mL olarak bulundu.

Postoperatif yapılan fundus muayenesinde geçirilmiş ven dal tıkanıklığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve dejeneratif miyopi tespit edilen hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyleri sırasıyla; geçirilmiş ven dal tıkanıklığı olanlarda $69,55 \pm 4,70$ pg / mL, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olanlarda $71,98 \pm 5,12$ pg / mL ve dejeneratif miyopi olan hastalarda $75,43 \pm 3,82$ pg / mL olarak bulundu. Glokomu bulunup çalışmaya dahil edilen hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi ise $72,17 \pm 7,05$ pg / mL olarak bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde AQP – 1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo – 4.15.).

Tablo – 4.15. Senil katarakt grubundaki hastaların bilinen ek özellik varlığına göre lens ön kapsül materyalindeki AQP - 1 düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değeri	Maximum Değer	P Değeri
AQP – 1	DM + (Retinopati Yok)	1	81,16		81,16	81,16	>0,05
	HT + (Retinopati Yok)	7	77,22	8,55	64,85	83,89	
	DM + HT + (Retinopati Yok)	2	68,27	9,12	66,22	70,33	
	Başlangıç DRP	3	77,50	5,33	74,48	83,46	
	Preproliferatif DRP	3	74,93	5,33	70,33	77,59	
	Proliferatif DRP	2	76,59	9,83	75,92	77,27	
	Glokom	3	72,70	7,05	66,22	79,96	
	Dejeneratif Miyopi	4	75,43	3,82	71,71	80,57	
	Geçirilmiş Ven Dal Tık.	2	69,55	4,70	66,22	72,88	
	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	7	71,98	5,12	67,59	79,84	

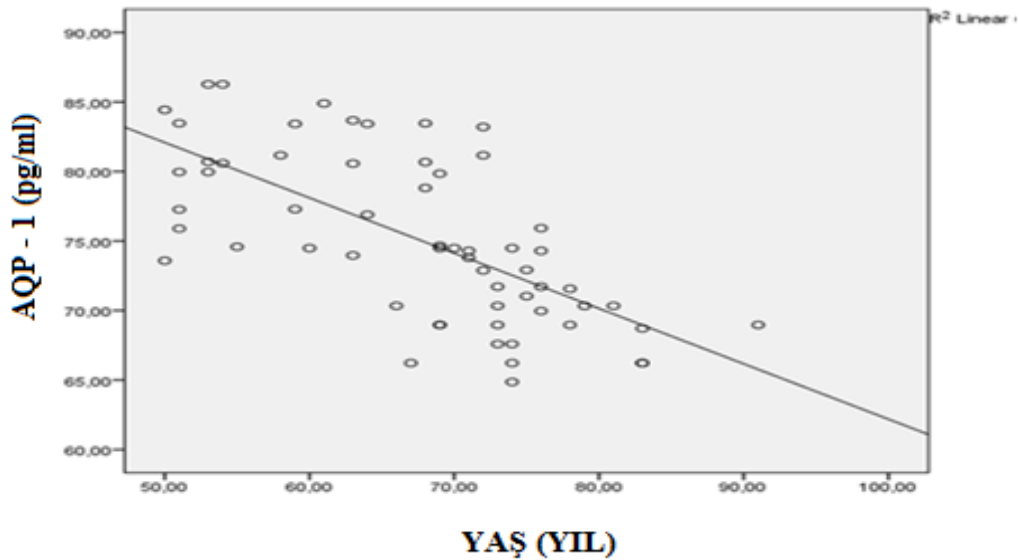
Son olarak senil katarakt grubundaki hastalar PES varlığına göre Tablo – 4.6.’ da gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 düzeyleri değerlendirildi.

PES varlığı saptanan hasta grubunda lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi $71,64 \pm 5,35$ pg / mL, PES varlığı saptanmayan hasta grubunda ise $77,00 \pm 5,45$ pg / mL olarak bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde AQP – 1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$)(Tablo – 4.16.).

Tablo – 4.16. Senil katarakt grubundaki hastaların PES varlığına göre lens ön kapsül materyalindeki Aquaporin – 1 AQP – 1 düzeylerinin dağılımı

		Vaka Sayısı	Ortalama Değer	Standart Deviasyon	Minimum Değer	Maximum Değer	P Değeri
AQP – 1	PES (+)	21	71,64	5,35	64,85	81,16	<0,001
	PES (-)	39	77,00	5,45	66,22	86,27	

Grafik – 4.3. Senil katarakt grubundaki hastaların lens ön kapsül materyalindeki Aquaporin – 1 (AQP - 1) düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı



AQP – 1 düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r = -0,694$) (Grafik – 4.2.)

Ayrıca travmatik kataraktlı hastaların ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesinin üveitik ve konjenital kataraktlı hastalara göre daha yüksek olduğu ve AQP – 1 düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde AQP – 1 düzeyleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo – 4.17.)

Tablo – 4.17. Farklı tür kataraktlı hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 düzeylerinin farkı ve istatistiksel anlamlılığı

	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Farklılık (I-J)	Anlamlılık (p)
AQP – 1	Senil Katarakt	Konjenital Katarakt	-18,20	,002
		Üveitik Katarakt	-25,41	,000
		Travmatik Katarakt	-43,12	,000
	Konjenital Katarakt	Senil Katarakt	18,20	,002
		Üveitik Katarakt	-7,21	,668
		Travmatik Katarakt	-24,92	,001
	Üveitik Katarakt	Senil Katarakt	25,41	,000
		Konjenital Katarakt	7,21	,668
		Travmatik Katarakt	-17,71	,032
	Travmatik Katarakt	Senil Katarakt	43,12	,000
		Konjenital Katarakt	24,92	,001
		Üveitik Katarakt	17,71	,032

5. TARTIŞMA

Katarakt prevalansı ileri yaşa sahip bireyler arasında yüksektir ve dünya genelinde körlüğün birincil nedenidir(111). Yaşa bağlı kataraktlı kişilerin sayısının, önümüzdeki 20 yıl içinde, özellikle Batı ülkelerinde artan yaşam süresi beklentisiyle birlikte dramatik bir şekilde artması bekleniyor. Yapılan çalışmada 65 yaş üzerindeki insanların yaklaşık % 25'inde ve 80 yaş üzerindeki insanların yaklaşık % 50'sinde ciddi görme kaybına neden olacak düzeyde katarakt varlığı tespit edilmiş, katarakt prevalansı % 17,2, afaki / psö dofaki prevalansı ise % 5,1 olarak saptanmıştır. Yine Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan çalışmalarda kataraktlı hasta sayısının 2020 yılında 30 milyondan fazla olacağı öngörülmektedir(81).

Katarakt oluşuktan sonra vizyonu düzeltmek için mevcut olan tek tedavi, göz içi cerrahisidir ve bu da, sağlık sistemi üzerinde büyük bir tıbbi maliyet ve ağır iş yükü getirmektedir(112). ABD'de yılda 1,3 milyon katarakt işlemi 3,5 milyar ABD doları tutarında gerçekleştirilmektedir. Göz doktorlarına yapılan tüm ziyaretlerin yüzde kırkücü katarakttan kaynaklanmakta ve bu rakam sağlık harcamalarının maliyetlerinin % 12'sini temsil etmektedir(120). Ayrıca katarakt ameliyatı en güvenli operasyonlardan biri olarak kabul edilmesine rağmen, ciddi bir komplikasyon oranı vardır. Dünya çapında, belirgin görme azlığına sebep olan katarakt vakalarının tedavisi için yapılan 5 ila 10 milyon civarındaki operasyonun yaklaşık 100.000 ila 200.000'i komplikasyonlar nedeni ile körlükle sonuçlanmaktadır. ABD'de her yıl katarakt cerrahi komplikasyonları sebebi ile 300 ila 400.000 yeni görme azlığı ortaya çıkmakta ve bunun 7000'e yakını geri döndürülemez olmaktadır. Ayrıca, katarakt operasyonu geçiren hastaların % 30-50'sinde ameliyattan 2 yıl sonra kapsül kesafeti geliştiği görülür ve lazer tedavilerine ihtiyaç duyarlar(121). Yine senil kataraktla ilişkili çoğu morbiditenin ameliyattan sonra ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İngiltere'de yaklaşık 1 yıl süren bir çalışmada katarakt ameliyatı geçirmiş 50 yaş ve üzeri 167 hasta ile katarakt ameliyatı dışında 6 farklı anatomik bölgeden operasyon geçiren 824 hasta karşılaştırıldığında katarakt ameliyatının iki kat fazla risk oluşturduğu tespit edilmiştir(122). Katarakt bu gibi nedenlerle büyük bir hastalıktır ve büyük bir ekonomik yüküdür.

Katarakt oluşumunda bilinen en belirgin risk faktörü yaştır. Yaşla birlikte artan oksidatif stresin, katarakt oluşumunda ve olgunlaşmasında rol aldığı düşünülür ve bu da lens epitelinin protein ve lipidlerine zarar verir(113). Genç mercek, lens hasarını önlemek için önemli miktarda antioksidan ve hasarlı proteinleri seçici olarak ortadan kaldıran proteolitik enzimler olan

proteazlara sahiptir. Yaşlanmaya uğramış lensin saydımlığını yitirmesine sebep olacak işlevsel eksikliğinin nedeni, azalmış antioksidan rezervleri, azaltılmış antioksidan enzim kabiliyetleri ve azaltılmış proteazlarla ilişkilendirilebilir.

Erişkin lens, lens epitelı denilen tek tip hücrelerden oluşan, saydam, bikonveks bir yapıdadır. Lensin ön yüzeyindeki epitel hücreleri, lensin tüm yüzeyini kaplayan bir bazal membran olan lens kapsülünü oluştururlar. Epitel hücreler lens ekvatoruna doğru göç ederler ve burada epitel hücreleri, tüm önemli organellerin kaybını, aşırı hücre uzamasını ve lens fibril hücrelerine özgü proteinlerin ekspresyonunu içeren bir süreç sonunda lens fibrillerine terminal farklılaşmaya başlarlar(7,12). Tek tabaka halinde bulunan lens epitel hücreleri, tüm lenslerin metabolik homeostazını ve şeffaflığını korumak için gereklidir(143).

Lens epitelinin, aköz humör ve lens lifi hücrelerinin sitoplazması arasındaki iyonların ve metabolitlerin geçişini düzenlemede önemli bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Goodenough ve arkadaşları, iyonların ve metabolitlerin, epitelial ve fiber hücrelerin apikal zarlarını birbirine bağlayan sıkı bağlantılar yoluyla, lif hücre sitoplazmasına girdiğini önermişlerdir(184). Bu 'metabolik işbirliği', çoğu hücresel organelleri olmayan terminal diferansiyel fiber hücreleri için önemli destek sağlayabilir. Normal fiber hücre fonksiyonlarının epitelden direkt bir bağlantı ile sağlandığı hipotezi yaygın şekilde kabul görmüş ve katarakt oluşumunda epitel hücre disfonksiyonunun rolü üzerine sayısız araştırmaya yol açmıştır(145).

Senil katarakt oluşumu, lens hücrelerinde sayısız morfolojik ve işlevsel değişikliklerin eşlik ettiği evrensel bir yaşlanma sürecidir. Yaşlanmaya yönelik süreç sonunda aktif bir apoptozis süreci (programlanmış hücre ölümü) veya yaşlanma ile hücre ölümüne neden olan bir sürecin ortaya çıkacağı belirtilmiştir. Lens epitel hücrelerinin apoptozisi insan ve hayvanlarda nonkonjenital katarakt (yaşlılık dahil) gelişimi için ortak bir hücresel temel olarak görünmektedir(57).

Normal fizyolojik koşullar altında, epitel hücrelerinin çoğunun göreceli olarak daha uzun bir ömrü vardır. Oksidatif stres gibi faktörler tarafından değiştirildiği veya rahatsız edildiği durumların oluşması halinde lens epitel hücrelerinin yaşayabilirliği tehlikeye girebilir ve muhtemelen lensin opaklaşmasına neden olabilir. Önceki çalışmalar, oksidatif stres ve UV gibi birçok farklı faktörün hem in vivo hem de in vitro katarakt oluşumuna neden olabileceğini

göstermiştir. Bu gibi gözlemler, çeşitli faktörlerin neden olduğu lens epitel hücre apoptozunun katarakt gelişiminde erken ve kritik bir olay olabileceğini düşündürmektedir(143).

Senil katarakt hastalarının lensleri çocukluk ve adölesan dönemde normaldir. Lens üzerindeki kesafetlerin gelişmesi ortalama 5. dekat civarında olmaktadır. Artan yaşla birlikte lens proteinlerinde biyokimyasal birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bu kesafetlerin oluşumu, çevresel hasarların lens proteinleri ve hücreleri üzerindeki kümülatif hasarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu değişikliklere olan yatkınlık nükleus ile metabolik olarak daha aktif epitel arasındaki küçük moleküllerin hareket etmesinin önündeki engellerle daha da kötüleşebilir (183).

İnsan lensi proteinleri ağırlıklı olarak α -, β - ve γ -kristalinden oluşur. Üç tür kristalin içerisinde, α -kristalin yüksek yoğunlukta bulunur. Her biri A ve B olarak adlandırılan, lens fiberi hücrelerinde yüksek konsantrasyona sahip olan iki alt birimden oluşur(149-151). Yapısal role ek olarak, α -kristalin lensin şeffaflığının korunması için bir koruyucu olarak da işlev görür(152-154). Lens nükleusundaki alfa-kristalin şaperon fonksiyonlarında yaşa bağlı azalma görülür. Lens proteinleri, özellikle nükleusun orta bölümünde, yaşlanmayla açılıp denature olurlar. Bu katlanmış veya denatüre proteinler toplanma eğilimi gösterir. Şaperon gibi davranan alfa-kristalin, açılmış veya denatüre olmuş proteinlere selektif şekilde bağlanabilir ve daha sonra, spesifik olmayan agregasyonu önler. Sığır, maymun ve insan lensindeki deneyler, alfa-kristalin intakt lensin spesifik olmayan agregasyonunu önlediğine dair ek kanıtlar sunar(155-157). Buna ek olarak, α -kristalin, mikrotübüllerin, aktin ve intermediate filamentler gibi sitoskelet yapılarının stabilizasyonu için gereklidir. Tüm bu değişiklikler katarakt oluşumunu teşvik edebilir.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaşları 50-75 arasında değişen 60 senil kataraktlı hasta ve yaşları 1 ila 10 arasında değişen 60 konjenital kataraktlı hastadan operasyon esnasında yaklaşık 5 mm çapında alınan lens ön kapsülleri ile bir grup oluşturulmuş. Kontrol grubu ise kadavraların saydam lenslerinden alınan ön lens kapsülleri ile oluşturulduktan sonra lens epitelindeki α A-kristalin ve α B-kristalin mRNA ve çözünür protein seviyeleri, sırasıyla PCR ve western-blot teknikleri ile tespit edilmiş. Çalışmalar sonucunda lens epitelinde α A-kristalin ve α B-kristalin mRNA ve çözünür protein ifadeleri hem yaşa bağlı hem de konjenital katarakt grubunda normal kontrol grubuna kıyasla azaldığı gösterilmiştir(159).

Yukarıda belirtildiği gibi lens epitel hücresinin bütünlüğünün korunması lensin şeffaflığı için kritik önem taşır. Düşük epitel hücre yoğunluğunun katarakt gelişiminin nedenlerinden biri olduğu gösterilmemesine rağmen, yaşlanma ile birlikte epitel yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir(158). Epitel hücreleri, oksidatif hasarlara karşı ilk savunma hattıdır. Epitel tabakasının bütünlüğünün normal lens fizyolojisindeki kritik rolü nedeniyle, apoptoz veya hücre ölümünün indüklediği, epitel hücresinde sitoskeleton proteinlerindeki oluşacak herhangi bir başka patolojinin, altta bulunan lif hücrelerine zarar vereceği ve nihayet tüm lens şeffaflığını etkileceği belirtilmiştir. Lens epitelindeki α A ve α B-kristalin rolünü özetlendiği yakın zamanda yapılan bir incelemede, bu hücrelerin hayatta kalması, büyümesi ve proliferasyonu için α -kristalin ekspresyonunun hayati rolü vurgulanmıştır(158). Ayrıca α A-kristalin ile transfekte edilmiş hücrelerde hayatta kalma süresinin arttığı ve apoptoz inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlarla tutarlı olarak, farelerde endojen α A-kristalin geninin baskılanması ile apoptozisin regüle edilebileceği ve bu durumun hücre çoğalması ve mitoz inhibisyonundaki azalma ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Birçok hücre tipi ve stres faktörü için α B-kristalin, kaspaz-3'ün otomatik proteolitik olgunlaşmasını önleyerek apoptozu inhibe eder. α A-kristalin anti-apoptotik faktörler Bax ve Bcl-xs ile etkileşerek yaşam süresini de artırabilir. Kültür hücrelerinde, α B-kristalinin ERK sinyal yolağının aktivasyonunu inhibe ettiği ve apoptozu zayıflattığı gösterilmiştir(158). Yu Y. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, α A-kristalin redüksiyonun, lens epitelium hücrelerinin apoptozunu arttırdığı ve lens epitelium hücrelerini hidroperoksitle indüklenen oksidasyon stresine daha az dirençli hale getirdiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, dünyadaki körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan kataraktın, lens epitel hücrelerinin apoptozundan kaynaklanmakta olduğunu ve α A-kristalinin, lens epitelium hücrelerini oksidasyon stresinin indüklediği apoptozdan koruyabileceği belirtilmiştir(158).

PEDF, 50 kDa'lık sekrete edilen bir protein olup serpin protein ailesinin bir üyesidir ve insan gözünün tüm oküler dokularında eksprese edilir(16). İnsan pigment epitel kaynaklı faktör geni 17. Kromozom üzerinde lokalize olmuş bir gendir(185). PEDF, embriyo ve erişkinlerde yaygın olarak bulunan çoklu etkilere sahip bir faktördür. Gebeliğin 17. haftasında insan fetuslarının gözünde PEDF tespit edilmiştir(142). Pigment epitel kaynaklı faktör ilk defa retinal pigment epitelial hücrelerinden salınan, retinoblastoma hücrelerinin farklılaşmasını indükleyen nörotrofik bir faktör olarak keşfedilmiştir. Fakat sonraları pigment epitel kaynaklı faktörünün çok sayıda ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Bu proteinin

antianjiyogenez, antiproliferatif, tümör hücre farklılaşması, anti-oksidan ve nöroprotektif etkileri gibi eşsiz tıbbi özellikleri vardır(185). Nöronal hücreleri indüklenmiş ve doğal apoptozis sürecinden koruyan bir hayatta kalma faktörü gibi davranır. PEDF'ün, bir nörotrofik faktör olduğu bildirilmiştir ve aynı zamanda anjiyogenezin güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir(18).

Lei Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, senil kataraktlı hastalardan alınan lens ön kapsül örneklerinden hazırlanan kültür çalışmasının sonucunda PEDF eklenen hücre kültür grubundaki apoptotik oranın kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. İnsan gözünde, PEDF'nin, anti-apoptoz özelliği sayesinde lens epitel hücrelerinin hayatta kalmasını sağlamak için sitotropik faktör görevi görebileceği ve lens epitel hücrelerindeki PEDF içeriğinin azalmasının muhtemelen lens hücrelerinin patofizyolojik sürecini ve katarakt patogenezisini modüle edebileceği düşünülmektedir(147).

Sığır ve insan gözlerinde vitreus ve aköz humörde PEDF birikimi mevcut olup PEDF'nin sentezi ve salgılanmasının epitel hücrelerinden oluşturulmuş hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda yaşlanmış hücrelerde belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir(148) ve bazı hücrelerin ömrü ile ilişkin sitokinlere benzer olarak PEDF'nin, G₀ fazındaki hücre çoğalma kapasitesini yansıtan spesifik belirteç olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple bazı araştırmalarda, PEDF'nin bazı yaşa bağlı hastalıkların oluşması ve gelişmesi sırasında belirli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir(147).

Ogata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aköz humorda PEDF konsantrasyonu, katarakt ameliyatı geçirmiş yaşları 9 ila 88 yıl arasında olan 121 hastanın 152 gözünde ELİSA yöntemi ile ölçüldükten sonra PEDF ile yaş arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaşla birlikte PEDF düzeylerinin azaldığı ve azalmanın yaşla anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır(148).

Liu ve arkadaşları kataraktlı hastalarda aköz humörde PEDF'nin özelliklerini ve insan lens epitelinde ekspresyonunu incelemek amacıyla yaptığı bir çalışmada, kataraktı olup fakoemülsifikasyon cerrahisi geçiren senil kataraktlı ve konjenital kataraktı olan hastalarda, ELİSA ile aköz humordaki PEDF konsantrasyonu ölçülmüş ve hastalardan, lens epitel hücreleri yoğunluğunu saymak için ön lens kapsül örnekleri alınmıştır. Senil kataraktlar korteks, nükleer, arka subkapsüler ve mikst tip olarak sınıflandırılmış ve nükleer yoğunluğuna göre değerlendirilip gruplara ayrılmıştır. Her iki grupta PEDF'nin ortalama aköz humor seviyesi bulunmuş ve PEDF seviyesi ile yaşın negatif lineer korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Senil

olgularda, aköz PEDF konsantrasyonunun artan nükleer yoğunluk seviyesine göre anlamlı olarak azaldığı ve nükleer kataraktlı grubun ortalama PEDF seviyesinin, arka subkapsüler opasitesi olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiş. Tüm kapsüler örneklerin lens epitel hücrelerinde PEDF immün boyanması tespit edilmiştir(148).

Segev ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; rutin katarakt cerrahisi sırasında ek özelliği olmayan 55 yaş üstü senil katarakt grubu hastalardan alınan ön kapsül materyali üzerindeki lens epitel hücrelerinin toplanması ile oluşan bir grup ile tümü 55 yaş altı; oküler travmalı bir hastadan, lens sublüksasyonlu bir hastadan ve 13 kadavranın 25 gözünden alınan saydam lenslerden toplanan epitel hücrelerinden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış. Yapılan analizler sonucunda kontrollere kıyasla, senil kataraktta PEDF'ün şiddetle downregüle edildiği gösterilmiş. Ayrıca PEDF ekspresyonundaki baskılanma ile orantılı olarak üç gen-filensin ve içe doğru düzeltici potasyum kanalı (IRPC) genlerinde de anlamlı derecede down regülasyon tespit edilmiş. Özetle, katarakt oluşumunun lens epitel hücrelerinin genetik profilinde çok sayıda değişikliğe neden olduğu, PEDF genlerinin ve dolayısıyla filensin ve IRPC genlerinin şeffaf lensin fizyolojisi ve morfolojisinde önemli rolleri olduğu, bunların ekspresyonlarında önemli oranda down regülasyonunun senil katarakt oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmüştür(182).

Göz merceğinin kesafet kazanması çoğu kez protein misfolding ve agregasyona bağlıdır. Bu nedenle, PEDF ile bazı lens proteinleri arasında örneğin α B-kristalin ve vimentin ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 20 ila 35 yaş arasındaki genç donör gözlerden alınan anterior kapsüllerdeki lens epitel hücreleri toplanıp uygun koşullar ile kültür oluşturulmuş. Lens epitel hücreleri tarafından PEDF ekspresyonunun bakılanması için küçük çapraz bağlayıcı RNA (siRNA) yapıları tasarlanıp lens epitel hücreleri enfekte edilmiş. PEDF ekspresyonunun değiştirilmesinin vimentin veya α B-kristalin ifadesini etkileyip etkilemeyeceğini belirlemek için gerekli ölçümler gerçekleştirilmiş. İnsan lens epitel hücrelerinde azalmış PEDF ekspresyonu, vimentin düzeyinde bir azalmaya ve alfa B-kristalin ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiş ve bu iki proteinin de lensin saydamlığını korumak için kritik öneme sahip olabileceği düşünülmüştür. Vimentin ve α B-kristalin insan lensinin iki önemli proteindir ve katarakt oluşumu sürecinde değişime uğradığından, PEDF'nin aşağı düzenlenmesi ile katarakt arasında bir ilişki olabileceği ifade edilmiştir(160).

Yaşlılık, diyabetik ve miyopik gözlerde katarakt oluşumu lens proteinlerinin oksidatif hasarına bağımlı gibi görünmektedir. Bir çalışmada retinal hücreler tarafından üretilen inhibe edici PEDF miktarının oksijen konsantrasyonları ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle vimentin ve α B-kristalin'deki değişikliğin, oksidatif hücresel strese bağlı olarak PEDF'nin aşağı düzenlenmesinden kaynaklanabileceğini düşünülmektedir. Ayrıca PEDF seviyesindeki azaltmanın hücresel oksidatif stresi artırması sonucu küçük bir ısı şok proteini olan α B-kristalininin hücresel strese cevap olarak artmış olabileceği düşünülmektedir(160).

Lens epitel hücresi, lens hücresinin büyümesini ve yaşlanmasını düzenleyen ve kataraktojenoz ve gelişimi ile ilişkili anahtar mekanizmalardan biridir. Biyokimyasal davranışları, çeşitli hücre içi ve hücre dışı sinyal iletimiyle moleküler düzenlemeye olanak tanıyabilmektedir(147). İnsan lens epitel hücrelerinin PEDF ekspresse ettiği gösterilmiştir(148). PEDF'nin epitel hücrelerini parakrin ve otokrin olarak düzenleyebileceği veya koruyabileceği ve PEDF eksikliğinin kataraktogeneziste rol oynayabileceği düşünülmüştür(147). Yine yapılan çalışmalarda, aköz humordaki PEDF seviyesinin yaş, katarakt türleri ve lens yoğunluğu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(147-148).

Bizim çalışmamızda da senil kataraktlı hastalardan alınan lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı ve PEDF seviyesi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu bulundu. Bu sonuçlar literatürdeki daha önceki çalışmalarla uyumluydu ($p<0,001$). Senil katarakt grubu içerisinde ise lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesi en düşük nükleer katarakt olan hasta grubunda, en yüksek ise arka subkapsüler katarakt olan hasta grubunda saptandı. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Nükleer katarakt grubundaki hastalar arasında nükleus yoğunluğuna göre lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Birçok sistemik ve göz hastalığına katarakt eşlik etmektedir. Bunlardan en önemlilerinden biri diyabettir. Diyabetin komplikasyonları metabolik stresin bir sonucu olarak gerçekleşmektedir. Metabolik stres oksidatif stresin artmasına, artan oksidatif stres de diyabetin komplikasyonlarına sebep olan yapısal ve işlevsel hasara neden olmaktadır. Bir komplikasyon olan, yaşla ilişkili kataraktın erken başlaması, sorbitolün lenste birikimi ve eşlik eden hidrasyon, lens proteinlerinin non-enzimatik glikolizasyonu ile artmış oksidatif stresin bir sonucu olabileceğine bağlanmıştır(161). Ayrıca çalışmalar, sorbitol birikiminin neden olduğu ozmotik

stresin lens epitel hücrelerinde apoptozu indüklediğini ve katarakt gelişimine yol açtığını göstermiştir.

Oksidatif stresin diyabet komplikasyonları üzerindeki olası rolüne ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Diyabet serbest radikallerin arttığı ve/veya antioksidan mekanizmaların inhibe olduğu oksidatif stres durumlarından birisidir. Çeşitli yayınlarda bazı antioksidan enzimlerin azaldığı, arttığı veya değişmediği rapor edilmişse de araştırmacıların kesinlikle fikir birliğine vardıkları konu diyabette lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulmuş olduğudur(161).

Yoshida ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada, 9 Proliferatif DRP'li hastaların ön kamara örneklerinde, ELISA sistemi ile PEDF'nin aköz humor seviyeleri ve toplam antioksidan kapasitesi belirlenmiş. Proliferatif DRP'li hastaların PEDF humor aköz seviyeleri ve toplam antioksidan kapasitesinin düşük olduğu gösterilmiş. Proliferatif DRP (PDR) hastalarda PEDF ile total antioksidan kapasite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(164).

Yokoi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabet ve PDR'si olan 36 hastanın 39 gözü ve diyabeti olmayan 29 kişinin 29 gözünden alınan vitreus örneklerinden PEDF seviyeleri ve toplam antioksidan kapasitesi ELISA yöntemi ile ölçülmüş. Sonuçlara göre total antioksidan kapasitenin PDR'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, yine PEDF seviyesinin PDR'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmış ve PEDF seviyesi ile antioksidan kapasitenin azalmasının pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir(163).

Özetle, aköz humor ya da vitreusdaki PEDF seviyeleri insanlardaki toplam antioksidan kapasitesiyle ilişkili olduğu ve PEDF'nin gözde endojen bir antioksidan görevi görebileceğini ve PEDF'nin upregülasyonunun ya da idamesinin oksidatif stresle ilgili göz hastalıkları için terapötik bir hedef olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca PEDF, endojen bir antioksidan olarak hareket ederek diyabetik retinopati üzerinde faydalı etkiler gösterebileceğini önermek için birçok hayvan çalışması bulunmaktadır(164).

Boehm ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, katarakt ameliyatı esnasında diyabetli 19 hastadan ve 13 tane yaş ve cinsiyete eşleşen normoglisemik kontrollerden topladığı aköz humor örneklerinde; diyabetiklerde VEGF düzeyleri kontrollere kıyasla arttığı ve PEDF'nin

diyabetlilerde kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca proliferatif retinopatisi olan yedi diyabetik hastada PEDF düzeyinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir(165).

Yine Boehm ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada, katarakt cerrahisi esnasında, hafif veya yok/hafif derecede retinopati (ETDRS göre) olan 32 diyabet hastasından ve 33 normoglisemik kontrol denekten toplanan aköz humör örneklerinden VEGF ve PEDF seviyeleri belirlenmeye çalışılmış. Çıkan sonuçlara göre aköz humörde VEGF içeriği diyabetik hastalarda artmış ve PEDF değerleri ise azalmıştır. Ayrıca daha düşük seviyede PEDF saptanan hastaların takiplerinde diğerlerine oranla retinopati evrelerinde ilerleme olduğu saptanmıştır(166).

Wang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, katarakt ameliyatı sırasında 21 diyabet hastası ve 20 herhangi bir sistemik hastalığı olmayan toplamda 41 hastanın 41 gözünden alınan aköz humörde VEGF ve PEDF konsantrasyonları ELİSA yöntemi ile ölçülmüş. PEDF seviyeleri diyabetik kataraktlı hasta grubunda tek başına kataraktlı gözlerden anlamlı derecede düşük bulunmuş(167).

Bizim yaptığımız çalışmada senil kataraktlı olan diyabetli hastaların lens kapsül materyallerindeki PEDF seviyesi diyabeti olmayan senil kataraktlı hastalara göre düşük olduğu; diyabetik retinopati varlığının ve retinopati derecesinin artması ile PEDF seviyelerinde paralel bir azalma olduğu görüldü. Fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0,05$). Diyabetik kataraktlı hastaların lens ön kapsülündeki PEDF seviyesi ile ilgili çalışma olmadığından aköz ve serum da yapılan çalışmalar baz alınarak çıkan sonuçların literatürle uyumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda diyabetli katarakt hasta sayısının az olması, diyabetli hastaların bir ya da birden fazla sistemik ilaç kullanma öyküsünün olması sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır. Ancak PEDF seviyesindeki azalmanın diyabetin retinopati ve katarakt gibi komplikasyonlarının gelişimine zemin hazırlayabileceği yine PEDF'ün nöroprotektif, anti anjiogenetik ve anti oksidatif özellikleri sayesinde diyabete bağlı komplikasyonların progresyonunun önlenmesi ve tedavisinde söz sahibi olabileceği düşünülmektedir.

Miyopi, yaşlı popülasyonlarda nispeten yaygındır ve prevalansı % 15-% 38,7 arasında bildirilir. Katarakt, yaş dağılımında artan yaygınlık ve insidansa bağlı olarak yaşla pozitif korelasyon göstermektedir. Yüksek miyopinin katarakt ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve miyop ile katarakt arasındaki bir ilişki önerilmiştir. Younan ve arkadaşları, 1992-1994 yılları

arasında 49 yaş ve üstü 2334 kişinin beş yıllık takip sürecinde incelenmesi ile yapılan toplum tabanlı kohort çalışmasının sonuçlarına göre yüksek miyopi ile (6 ya da daha üstü) nükleer katarakt görülme insidansı arasında istatistiksel önemli bir ilişki olduğunu saptamıştır. Emetrop gözlerle karşılaştırıldığında nükleer katarakt insidansının yüksek miyopi olanlarda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür(168). Miyopinin lenste neden olabileceği değişikliklerin mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte, patolojik miyopi, rod dış segmentlerinin hasarıyla ve muhtemel artan oksidatif stres ile birlikte potansiyel olarak kataraktojenik lipid peroksidasyon yan ürünlerinin üretimiyle ilişkilendirilmiştir(169).

Ogata ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, katarakt ameliyatı geçiren yüksek miyopisi (eksenel uzunluk > 26 mm) olan 17 hastanın 23 gözünden ve ek özellik olmayan katarakt ameliyatı geçiren hastalardan alınan aköz humor örneklerinde ELİSA yöntemi ile PEDF konsantrasyonları ölçülmüş. Yüksek miyopik gözlerde ortalama PEDF konsantrasyonunun, kontrol grubunda gözlenen PEDF düzeyine göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış. Ayrıca koryoretinal atrofi olan miyopik gözlerdeki PEDF düzeyinin, koryoretinal atrofi olmaksızın miyopik olanlar ve kontrol grubundakilere göre anlamlı derece düşük bulunmuş(186).

Tong ve arkadaşlarının yaptığı prospektif ve karşılaştırmalı bir kontrol çalışmasında, aktif ve semptomatik polipoidal koroidal vaskülopati (PCV) olan 11 göz, AMD'ye sekonder aktif koroidal neovaskularizasyonu (CNV) olan 12 göz ve patolojik miyopiye sekonder aktif CNV'si olan 9 gözün dâhil edildiği toplamda 32 hastanın 32 gözünden toplanan aköz humor örneklerinde ELİSA yöntemi ile VEGF ve PEDF konsantrasyonları ölçülmüş. Kontrol grubu olarak bilinen oküler veya sistemik hastalıklar olmaksızın katarakt ameliyatı yapılan 10 hastanın 10 gözünden alınan aköz örnekleri kullanılmış. Sonuçlara göre CNV, PCV ve patolojik miyopiye sekonder CNV'li gözlerden toplanan aköz humordeki VEGF konsantrasyonlarında kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yükseklik ve CNV, PCV ve patolojik miyopiye sekonder CNV gözlerden toplanan aköz humordeki PEDF konsantrasyonlarında kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşüklük saptanmış(170).

Chen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, serum ve aközde PEDF seviyeleri CNV olmayan yüksek miyopisi olan (non-CNV grubu) 36 hastada (36 göz), CNV'si olan yüksek miyop (CNV grubu) 14 hastada (CNV grubu) ve miyopisi olmayan (42 göz) (kontrol grubu)

42 hastada ELİSA yöntemi ile belirlenmiş. Bu çalışmada, CNV dışındaki gözlerdeki aköz PEDF düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu tespit edilmiş(171).

Bu çalışmalarda patolojik miyopisi olan hastaların aköz humör PEDF düzeylerinde ölçülebilen değişikliklerin dolaylı yoldan yüksek miyopinin doğasını ve patogenezi yansıtabileceği düşünülmüş; retina pigment epitelinin yaşa bağlı fonksiyonel bozulmasının, PEDF ekspresyonunda değişikliğe neden olabileceği gösterilmiştir. Bu durumun PEDF'nin sekrete edildiği ve yaşa bağlı değişikliklere sekonder ortaya çıkan klinik durumların patogenezinde PEDF'nin rol oynayabileceğini düşündürmektedir(171). Bizim yaptığımız çalışmada kataraktı olan degeneratif miyopili hastaların lens kapsül materyallerinde PEDF seviyesinin diğer gruplara(üveitik, travmatik, konjenital katarakt) göre düşük olduğu fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0,05$). Degeneratif miyopili hastaların lens ön kapsülündeki PEDF seviyesi ile çalışma olmadığından aköz ve serum da yapılan çalışmalar baz alınarak çıkan sonuçların literatürle uyumlu olduğu düşünülmektedir.

PES, esasen gözün ön ve arka kamaralarını kaplayan yüzeydeki farklı fibriler materyal birikimleriyle karakterize edilen dejeneratif bir sistemik bozukluktur ve sıklıkla katarakt ve glokoma eşlik eder. PES materyalinin bazı bileşenleri tanımlanmış olmasına rağmen, kesin bileşim belirsizdir(172).

PES'de iris, lens yüzeyi, siliyer cisim, zonüller ve trabeküler ağ üzerinde eksfoliyatif materyal gelişebilir; tek taraflı veya çift taraflı olabilir. Dursun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PES'li 26 hasta, psödoeksfolyasyon glokumu (PEG) olan 26 hasta ve ek özellik olmaksızın kataraktı olan 26 hastanın dahil edildiği toplamda 78 hastadan toplanan serum ve aköz humor örneklerinde total antioksidan kapasitesi ve total oksidatif stres düzeyleri belirlenmeye çalışılmış. PES'li ve PEG hastalarının aköz humor ve serumdaki total antioksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı ve total oksidatif stres düzeylerinin PES'li ve PEG'li hastalarda kontrollerden daha yüksek olduğu saptanmış(173). Koliakos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 20 ardışık PES, 20 PEG ve 20 yaş uyumlu kontrollerden alınan aköz ve serum örneklerinde prooksidan-antioksidan denge (PAB), katalaz aktivitesi ve (hidrojen) peroksit seviyeleri ölçülmüş. PES'li hastalardan alınan aköz humordeki katalaz aktivitesinin normal aköz humöre göre anlamlı derecede düşük olduğu ve yine PES'li hastalardan alınan aköz ve serum örneklerinde (hidrojen) peroksit konsantrasyonunun kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüş. PAB dengesinin oksidanlar lehine önemli

bir değişimi, PEG grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında tespit edilmiş(167). Yagci ve arkadaşlarını yaptığı PES’li olgularda serumdaki oksidan-antioksidan dengeyi incelemek için süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesini ve serumda malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeylerini belirlemeyi amaçladıkları bir çalışmada SOD düzeylerinin PES grubunda belirgin olarak dūřuk olduğu tespit edilmiş. Ayrıca, organizmada serbest radikal hasarı ile ilişkili olan MDA ve protein karbonil seviyelerinin PES grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuş(174). Sorkhabi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PES’li hastalar ile kontrol grubu arasında venöz kandaki TNF- α ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış. PES olan grupta TNF- α ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bu alışma PES’de inflamasyonun da etkili olduğu dūřünülmüřtür(175).

alışmalar artmış oksidatif stresin sebep olduğu doku hasarının ve ekstrasellüler matriksteki değişikliklerin PES ve eşlik eden okuler hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığını iddia etmiştir(174). PES’li hastaların lens epitel hücrelerinde oksidatif hasar ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcut olmakla birlikte PES’li hastalarda lens epitelyum hücrelerindeki PEDF seviyesi hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmanın sonucunda PES’li katarakt hastalarının ön kapsül materyallerinde PEDF seviyelerinin PES olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede dūřuk olduğu saptandı. Ayrıca ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesinin nükleus yoğunluğu ve yař ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği bulundu ($r = -0,734$).

Çalışmamıza kataraktı olan ve çalışmaya dahil edilen glokom bulgusu olan, geçirilmiş retinal ven dal tıkanıklığı ve makula degenerasyonu olan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların lens ön kapsülündeki PEDF seviyelerinin ek özelliği olmayan diğer gruplara göre dūřuk seviyelerde olduğu saptandı. ıkan sonuçlar literatürde yapılan aköz humor çalışmaları ile uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızda bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Dahil edilen hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmaması bu sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır.

Yaşla artan oksidatif stres ile uyumlu olarak lens epitel hücrelerinde apoptozisin indüklendiği bunun sonucunda lens fibril hücrelerinin saydamlığını yitirdiği ve giderek nükleus yoğunluğunun arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(113,143). Yine daha önceki çalışmalarda PEDF’nin antioksidatif, anti inflamatuvar ve anti anjiogenezis özellikleri olan ve nöronal hücreleri apoptozisten koruyan bir hayatta kalma faktörü olarak işlev gördüğü

belirtilmiştir(185). Bu sebeple PEDF seviyesinin yaşla birlikte azalması ile oksidatif stres artıracak durumlarda (diyabet, PES vb.) prooksidan- antioksidan dengesini oksidasyon lehine bozulup lens epitel hücrelerinin fonksiyonlarında azalma ve dolayısıyla lens fibril hücrelerinin saydamlığını yitirmesine sebep olabileceği düşünülmektedir. Tüm bu belirtilen durumlara ilerde geniş kapsamlı çalışmalarda, PEDF'nin, PES ve diyabet gibi oksidatif stresin ön planda olduğu hastalıkların okuler tutulumlarını regüle edebileceğini ve katarakt hastaları için terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda lens ön kapsül materyalinde incelediğimiz bir diğer parametre ise lens epitelinin major membran proteinlerinden olan Akuaporin – 1 (AQP - 1)'dir. Akuaporin ailesi (AQP'ler), su molekülünün hücrenin içine taşınmasını sağlamakla kalmayıp aynı zamanda yüklü moleküllerin (örneğin, protonlar (H^+)) taşınmasını engelleyen bir grup membran proteindir. Bugüne kadar AQP ailesinde 13 membran proteini tespit edilmiştir, AQP 0-12. Bu AQP'lerin benzer işlevleri vardır fakat farklı şekillerde eksprese edilirler. Böylece, farklı AQP'lerin farklı anatomik lokalizasyonları ve fizyolojik fonksiyonları ortaya çıkar(177). Lenste iki akuaporin ifade edilir; AQP – 0 (ana intrinsik protein-MIP) arka kutupta ve nükleer liflerde, AQP – 1 ise epitel hücrelerinde anterior kutupta bulunur(176).

Lens vasküler yapıya sahip olmayıp saydamdır. Lensin saydamlığını korumak için lens fibroblastları nispeten dehidrate bir durumda muhafaza edilmelidir. Bu dehidrate durumun idame ettirilmesi, aköz humor ile temas eden lens epitel hücrelerine bağlıdır. Lens epitel hücrelerinin lensi kendi kendine yetebilir konumda tutabilme ve fonksiyonel stabilitesini korumaya yardımcı olması için, beslenme sağlamak ve metabolitleri dışarı atmak için yeterli su transportu gerektirdiği açıktır(177).

Tek bir AQP-1 proteini, saniyede 3 milyar su molekülünün taşınmasını sağlar, lipid katmanından 10-100 kat daha fazla geçirgenliğe izin verir. Bu nedenle, AQP – 1 esas olarak serbest suyun transmembran taşınımına aracılık eder ve hücrelerdeki su dengesini düzenlemek üzere hareket eder, bu da hücre mikro ortamının stabilitesini korumak için çok önemlidir(177). AQP – 1 ifadesindeki değişiklikler direkt olarak lens epitel hücrelerinin fonksiyonunu etkileyebilir. Lens epitel hücreleri patolojik hale geldiğinde, lezyon lense yansyacaktır(178).

Son zamanlarda, katarakt patogenezinde AQP – 1'in rolüne olan ilginin arttığı dikkati çekmektedir. Bazı deneyler, lens kapsülünün değiştirilmiş su geçirgenliğinin lensin şeffaflığı üzerinde önemli bir etkisinin olduğunu doğrulamıştır. Lens epitel hücrelerindeki AQP – 1,

suyun transmembran taşınmasını düzenler ve lens homeostazı, şeffaflığı ve kataraktlara karşı olan direnci korumak için çok önemli olan lens epitel hücrelerinde, su ve elektrolit dengesini korur(177).

Morfolojik olarak, apopitoz hacmindeki azalma (AVD) olarak da bilinen, su kaybı ve hücrelerin büzülmesi, apopitozun özelliklerinden biridir(179). Lens epitel hücrelerinde apopitoz, konjenital kataraktlar hariç katarakt patogeneğinde yaygın bir sitolojik temel oluşturmaktadır(57). Senil katarakt üzerine yapılan çalışmalarda lens epitel hücrelerinde apopitozun önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir(143). King ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada AQP'lerin AVD sırasında suyun transmembran taşınması için önemli bir rolü olduğunu bildirmişlerdir(179).

Zheng ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kültür ortamında çoğaltılan lens epitel hücreleri siRNA taşıyan lentivirüs ile enfekte edilmiş ve AQP-1 ekspresyonunun siRNA transfekte edilmesinden sonra hem mRNA hem de protein seviyesinde lens epitel hücrelerinde önemli ölçüde azaldığı görülmüş. Sonuçlara göre kontrol hücreleriyle karşılaştırıldığında, siRNA transfekte lens epitel hücrelerinde hücre yaşanılabirliğinde önemli düşüş saptandığı tespit edilmiş. Ayrıca apopitoz oranının, siRNA transfekte edilen hücrelerde belirgin şekilde arttığı görülmüş(177).

Lens çekirdeğinde yaşla birlikte artan su içeriğinin akuaporinlerin içeriği veya yapısındaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. AQP – 1 eksikliğinde lens su içeriğinin arttığını gösteren sonuçlar, yaşla birlikte artan su içeriğinin azalmış AQP – 1 ekspresyonunun da etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Fare lensinde yapılan çalışmalarda yaşa bağlı AQP – 1 ifadesi nicelenmemiş olsa da, insanda AQP – 1 de dahil olmak üzere çeşitli AQP'lerin ekspresyonunun yaşla birlikte azaldığı belirtilmektedir(176).

Senil kataraktlarda lens epitel hücrelerindeki AQP-1 ifadesinin, saydam lensin epitel hücreleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde indirgendiği ve AQP – 1'in katarakt gelişiminde ve ilerlemesinde rolü olabileceği bildirmiştir(177).

Ruiz - Ederra ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, yüksek glukozlu bir solüsyonda lenslerin kuluçka edilmesiyle katarakt oluşumu in vitro indüklenmiş ve bazı gruplarda in vivo AQP – 1 ekspresyonu sağlanmış. Elde edilen görüntüler ile lens saydamlığının kaybının, glukoz solüsyonunda yıkanan AQP – 1 olmayan lenslerde büyük ölçüde hızlandığı görülmüştür(176).

Yine katarakt oluşumunun in vivo asetaminofen toksisitesi ile sağlandığı bir çalışmada AQP – 1 eksprese edilmeyen farelerde vahşi tipli farelere göre belirgin lens opasifikasyonu ortaya çıktığı saptanmıştır. Özetle, AQP – 1'in lensin şeffaflığının korunmasını kolaylaştırabileceği ve katarakt oluşumuna engel olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca AQP – 1 indüksiyonunun kataraktogenezi geciktirme ihtimali olabileceği belirtilmektedir(176).

Barandika ve arkadaşları 112 senil kataraktlı hastanın lensinden alınan örnekler ile saydam lenslerden alınan 36 materyalden oluşturdukları kontrol grubundaki insan lens epitel hücrelerinde, ana AQP'lerin ekspresyon düzeylerini belirlemeye çalışmış. Çıkan sonuçlara göre kontrollerle karşılaştırıldığında mRNA seviyesinde herhangi bir farklılık bulunmamasına rağmen, kataraktlı hastalardan alınan lens epitel hücrelerinde AQP – 1 proteini ekspresyonunda anlamlı artış saptamış ve en yüksek farkı nükleer kataraktlarda bulmuşlardır. Bu durumun, kısmi dehidratasyon oranının korunarak katarakt oluşumunu geciktirmek için kristalin lensin telafi edici tepkisini yansıttığı düşünülmüşlerdir(180).

Bizim çalışmamızda senil kataraktlı hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesi daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak diğer gruplara göre (üveitik, travmatik, konjenital katarakt) anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Yine sonuçlara göre senil kataraktlı hastalarda yaş grupları arasında lens ön kapsülündeki AQP – 1 düzeyinin yaşla birlikte azaldığı görüldü. AQP – 1 düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r = - 0,694$).

Bizim sonuçlarımıza göre senil katarakt grubu içinde ise lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesi en düşük nükleer katarakt olan hasta grubunda, en yüksek ise arka subkapsüler katarakt olan hasta grubunda saptandı. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Nükleer katarakt grubundaki hastalar arasında nükleus yoğunluğuna göre lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda kontrol grubu olarak normal saydam lensler mevcut değildi. Kontrol grubu olarak daha genç ve etyolojisi bilinen hastalardan alınan örnekler kullanıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilmiş kortikal ve arka subkapsüler katarakt hasta sayısının az olması ve bu grupların yaş ortalamalarının nükleer katarakt grubuna göre daha düşük olması sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır.

Travmatik kataraktlı grupta ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesinin üveitik ve konjenital kataraktlı gruplara göre daha yüksek olduğu ve AQP – 1 düzeyleri arasındaki farkın

istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Travmatik kataraktlardaki artmış su geçirgenliği ile ilgili olabileceği düşünölmüştür.

PES mevcut olan hastalarda lens epitel hücrelerinde akuaporinler ile ilgili yapılmış çalışma bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada PES’li hastaların kapsülündeki AQP – 1 düzeyinin PES’li olmayan diğer hastalara göre daha düşük bulundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$). PES prevalansı 40 yaş üzerinde ortalama % 23,4 olup yaşla prevalans artışı korelasyon göstermektedir. PES sıklıkla nükleer katarakta (% 42) eşlik etmektedir. Çalışmamızın sonucu bu durumla uyumlu gözökmektedir ancak PES’li nükleer hasta sayısının diğerlerine göre daha fazla olması ve PES’li hastaların ileri yaş olması sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır.

Yine bizim yaptığımız çalışma sonuçlarına göre diyabet, dejeneratif miyopi gibi ek özelliği olan kataraktlı hastaların lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesi ek özellik olmayan diğer gruplara göre düşük bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde kataraktı olup ayrıca diyabet, makula dejenerasyonu, degeneratif miyopi gibi ek hastalıkları olan hastalar ile AQP – 1 arasında ilişkinin araştırıldığı bir çalışma tespit edilemediği için karşılaştırma yapılamamıştır.

Akuaporinler (AQP'ler) birçok memeli epitelinde ve endotelinde eksprese edilen 10'dan fazla homolog su taşıyan bir ailedir. AQP fonksiyonunun düzenlenmesi ile doku hidrasyonundaki anormalliklerle ilişkili olabilecek göz hastalıklarının kontrolünün sağlanabileceği ve yukarıda belirtilenlere bağlı olarak normal lens hidrasyonunun sürdürölmesi ve lensin opasifikasyondan korunmasında AQP – 1'in rolü olabileceği düşünölmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesi senil kataraktlı hastalarda diğer gruplara göre anlamlı seviyede düşük bulundu ($p<0,01$).
2. Lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesi PES'li olan hasta grubunda PES olmayan hastalara göre düşük seviyede bulundu ($p<0,01$).
3. Senil kataraktlı hastalar arasında katarakt tiplerine göre yapılan gruplar karşılaştırıldığında lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesi en yüksek arka subkapsüler kataraktlı hastalarda saptanırken nükleer kataraktı olanlarda diğerlerine oranla düşük düzeyde bulundu ($p<0,01$).
4. Nükleer kataraktlı hastalar arasında katarakt yoğunluğuna göre yapılan gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
5. Lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesinin yaşla negatif korelasyon gösterdiği bulundu.
6. Diyabet, hipertansiyon gibi ek sistemik hastalığı olan ve glokom, AMD gibi ek oküler hastalığı olan gruplarla ek özellik göstermeyen gruplar karşılaştırıldığında lens ön kapsül materyalindeki PEDF seviyesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
7. Lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesi senil kataraktlı hastalarda diğer gruplara göre anlamlı seviyede düşük bulundu ($p<0,01$).
8. Travmatik kataraktlı hastaların ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesinin üveitik ve konjenital kataraktlı hastalara göre daha yüksek olduğu ve AQP – 1 düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde AQP – 1 düzeyleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).
9. Lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesi PES'li olan hasta grubunda PES olmayan hastalara göre düşük seviyede bulundu ($p<0,01$).
10. Lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesinin yaşla negatif korelasyon gösterdiği bulundu.
11. Senil kataraktlı hastalar arasında katarakt tiplerine göre yapılan gruplar karşılaştırıldığında lens ön kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesi en yüksek arka subkapsüler kataraktlı hastalarda saptanırken nükleer kataraktı olanlarda diğerlerine oranla düşük düzeyde bulundu ($p<0,01$).

12. Nükleer kataraktlı hastalar arasında katarakt yoğunluğuna göre yapılan gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında lens  n kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
13. Diyabet, hipertansiyon gibi ek sistemik hastalığı olan ve glokom, AMD gibi ek oküler hastalığı olan gruplarla ek özellik göstermeyen gruplar karşılaştırıldığında lens  n kapsül materyalindeki AQP – 1 seviyesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
14. PEDF ve AQP – 1'in katarakt patogenezinde rol oynayabileceği ve terapotik hedefler olabileceği kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Gözoğlu S. H. Mikroinsizyonel katarakt cerrahisi ile lens ekstraksiyonu ve arka kamara göz içi lensi yerleştirilmesi sonrası postoperatif sonuçların incelenmesi. T.C. Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi, danışman: Doç Dr. Feyza Önder.
2. Helvacıoğlu F.İ. Konvansiyonel ve bimanuel mikroinsizyonel fakoemülsifikasyon cerrahilerinin sert kataraktlardaki sonuçları. T.C. Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi, danışman: Op. Dr. F. Ulviye Yiğit.
3. Age Related Eye Disease Study Research Group. The age related eye disease group (AREDS) system for classifying cataracts from photographs: AREDS report no.4 Am J Ophthalmol. 2001;131:167-175
4. Riaz Y, Mehta JS, Wormald R, Evans JR, Foster A, Ravilla T, Snellings T. Surgical interventions for age-related cataract. Cochrane Database SystRev. 2006;18(4):CD001323.
5. Steinberg EP, Javitt JC, Sharkey PD, Zuckerman A, Legro MW, Anderson GF, Bass EB, O'Day D. The content and cost of cataract surgery. Arch Ophthalmol. 1993;111(8):1041–1049.
6. Hosler MR, Scott IU, Kunselman AR. Impact of resident participation in cataract surgery on operative time and cost. Ophthalmology. 2012;119(1):95–98.
7. Kuszak JR, Tasman W, Jaeger EA, (eds). Embryology and histology of the lens. In: Duane's Clinical Ophthalmology Voll Lippincot-Raven: Philadelphia 1995; : 1–9.
8. Bassnett S, Kuszak JR, Reinisch L. Intercellular communication between epithelial and fibre cell of the eye lens. J Cell Sci. 1994; 107: 799 811.
9. Kuszak JR, Brown HG. Embryology and anatomy of the lens. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders, 1994:82-96.
10. Olivero DK, Furcht LT. Type IV collagen, laminin, and fibronectin promote the adhesion and migration of rabbit lens epithelial cells. Invest Ophthalmol VisSci. 1996;34:2825-34.

11. Kuszak JR. Embryology and histology of the lens. In: Tasman W, Jaeger EA, (eds) Duane's Clinical Ophthalmology VolII Lippincot-Raven: Philadelphia 1995; : 1–9.
12. Kuszak JR. The ultra structure of epithelial and fibre cells in crystalline lens. *Int Rev Cytol* 1995; 163: 305–350.
13. Masaki S, Kamachi Y, Quinlan RA, Yonezawa S and Kondoh H. Identification and function alanalysis of the mouse lens filensin gene promoter. *Gene* 1998; 214: 77–86.
14. Hejtmank JF, Piatikorsky J. Lens proteins and their moleculer biology. In: Albert DM, Jakobies FA, eds. *Principles and Practice Of Ophthalmology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2000:1409-1428
15. Bassnett S, Kuszak JR, Reinisch L, Brown HG, Beebe DC. Intercellular communication between epithelial and fibre cells of the eye lens. *J Cell Sci*.1994; 107: 799–811.
16. Tombran-Tink J, Shivaram SM, Chader GJ, Johnson LV & Bok D. Expression, secretion, and age of pigment epithelium derived factor, a serpin with neurotrophic activity. *J Neurosc*.1995; 15: 4992–5003.
17. Wu YQ, Becerra SP. Proteolytic activity directed toward pigment epithelium-derived factor in vitreous bovine eyes. Implications of proteolytic processing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1984–1993.
18. Steele FR, Chader GJ, Johnson LV, Tombran-Tink J. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 90: 1526–1530.
19. Wen – Lei Yang, Lin Zhang. Mechanism of PEDF promoting the proliferation of lens epithelial cells in human eyes. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2015; 8(11):971-975
20. Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett*.2003;555(1):72–78.
21. Verkman AS. Role of aquaporin water channels in eye function. *Exp Eye Res*. 2003;76(2):137–143.

22. Ruiz-Ederra J, Verkman AS. Accelerated cataract formation and reduced lens epithelial water permeability in aquaporin-1-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(9):3960–3967.
23. Varadaraj K, Kumari S, Shiels A, Mathias RT. Regulation of aquaporin water permeability in the lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4):1393–1402.
24. Varadaraj K, Kumari SS, Mathias RT. Functional expression of aquaporins in embryonic, postnatal, and adult Mouse lenses. *Dev Dyn.* 2007;236(5):1319–1328.
25. Yan Q, Liu JP, Li DW. Apoptosis in lens development and pathology. *Differentiation.* 2006;74(5):195–211.
26. Martinez G, de Iongh RU. The lens epithelium in ocular health and disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(12):1945–1963.
27. Wielgus AR, Zhao B, Chignell CF, Hu DN, Roberts JE. Phototoxicity and cytotoxicity of fullerol in human retinal pigment epithelial cells. *Toxicol App Pharmacol.* 2010;242(1):79–90.
28. Recep, Ömer Faruk. 12 – Lens. *Göz Anatomisi: Ankara; Dünya Kitabevi- s 119; 2016*
29. Bengisu Ü. Lens. *Göz hastalıkları'nda. Ankara: Palme Yayıncılık, 1998. s.124-35*
30. Taylor VL, Al Ghouli KJ, Lane CW, et.al., Morphology of normal human lens, *Invest.Ophthalmol,Vis. Sci.* 1996,37; 1396-1410.
31. O'Dwyer P. Lens ve katarakt. *TheEye M.D Association. American Academy of Ophtalmology. In: Ankara: Güneş kitabevi, 2008-2009; 11: 5-9.*
32. Karel F, Aslan BS: Lens. Aydın P, Akova YA. *Temel goz hastalıkları. Ankara: Gunes Kitabevi 2010;347-397*
33. Özçetin H. Cerrahi lens. *Fakoemülsifikasyon'da. Bursa: Fikret Özsan Matbaası; 2004. s.2- 4 -10)*
34. Henry J, Grainger R: Early tissue interactions leading to embryonic lens formation, *Dev Biol* 141:149, 1990.

35. Hendrix RW, Zwaan J: Cell shaperegulationandcellcycle in emryonic lens cells, Nature 247: 145, 1974.
36. Tasman W, Jaeger EA. Duane's Ophthalmology. Lippincott Williams and Wilkins Publisher, 2007; 101-103.
37. Coulombre JL, Coulombre AJ: Lens development: IV. Size, shape and orientation, Invest Ophthalmol. 8:251, 1969.
38. Kuzsak JR: The development of lens sutures, Prog Retin Eye Res14:567, 1995.
39. Satıcı A, Çam V. Lens kalınlığının yaş ve aksiyel uzunluk ile ilişkisi. T Klin Oft. 1998 (7): 165-168.
40. Weingeist TA, Liesegang TJ, Grand MG. Embryology, Chapter 4 In American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course 1999-2000, Lens and Cataract. 20-25, San Francisco, 1999
41. John Forrester, Andrew Dick, Paul McMenamin, William Lee (1996). The Eye: Basic Sciences in Practice. London: W. B. Saunders Company Ltd. p. 28
42. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the Human Eye – An Atlas and Textbook. Philadelphia: WB Saunders, 1971
43. Olivero DK, Furcht LT. Type IV collagen, laminin, and fibronectin promote the adhesion and migration of rabbit lens epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996; 34 (10): 2825-2834.
44. Danysh, Brian P. and Melinda K. Duncan. "The lens capsule." Experimental eye research 88.2 (2009): 151-164.
45. Özçetin H, Tamçelik N. Fakoemulsifikasyon. TOD EğitimYayınları. Bursa: 2004;1-
46. Mechanical Properties of the Human Posterior Lens Capsule Susanne Krag; Troels T. Andreassen, IOVS February 2003, Vol.44, 691-696
47. John Forrester, Andrew Dick, Paul McMenamin, William Lee (1996). The Eye: Basic Sciences in Practice. London: W. B. Saunders Company Ltd. p. 28 ISBN 0-7020-1790-6

48. Paterson CA, Delamere NA: The lens. In Hart WM Jr, editor: Adler's physiology of the eye, ed 9, St Louis, 1992, Mosby
49. Phelps Brown N, Bron AJ. Lens structure. In: Phelps Brown N, Bron AJ. Lens disorders: Aclinical manual of cataract diagnosis. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996:32-47.
50. Suraj P. Bhat, The Ocular Lens Epithelium. Bioscience Reports, Vol. 21, No. 4, August 2001 (2002)
51. Rama Kannan, Puttur Santhoshkumar, Brian P. Mooney, and K. Krishna Sharma. α a 66-80 peptide Interacts with soluble α -crystallin and Induces its aggregation and precipitation: a contribution to age-related cataract formation. NIH Public, Biochemistry. 2013 May 28; 52(21).
52. Fitz Gerald, Paul G. "Lens intermediate filaments." Experimental eye research 88.2 (2009): 165-172.
53. Tombran-Tink J, Shivaram SM, Chader GJ, Johnson LV, Bok D. Expression, secretion, and age-related down regulation of pigment epithelium-derived factor, a serpin with neurotrophic activity. J Neurosci 1995; 15:4992-5003.
54. Li DW, Spector A. Hydrogen peroxide-induced expression of the proto-oncogenes, c-jun, c-fos and c-myc in rabbit lens epithelial cells. Mol Cell Biochem 1997; 173:59-69.
55. Tombran-Tink J, Pawar H, Swaroop A, Rodrigues I, Chader GJ. Localization of the gene for pigment epithelium-derived factor to chromosome 17p13.1 and expression in cultured human retinoblastoma cells. Genomics 1994; 19:266-72.
56. Liu T, Liu Y, Wu M. Pigment epithelium-derived factor in cataractous aqueous humor and lens epithelial cells. Yan Ke Xue Bao 2006; 22:40-6, 53.
57. Segev F, Mor O, Segev A, Belkin M, Assia EI. Down regulation of gene expression in the ageing lens: a possible contributory factor in senile cataract. Eye 2005; 19:80-5.
58. Zheng HH, Xu GX, Guo J, Fu LC, Yao Y. Aquaporin-1 down regulation associated with inhibiting cell viability and inducing apoptosis of human lens epithelial cells. Int J Ophthalmol. 2016 Jan 18;9(1):15-20.

59. Kador PF. Biochemistry of the lens: intermediary metabolism and sugar cataract formation. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. Principles and practice of ophthalmology. Basic sciences, Philadelphia: WB Saunders; 1994:146–67.
60. Harding JJ, Crabbe MJC. The lens: development, proteins, metabolism and cataract. In: Davson H, ed. The eye. 3rd ed.. London: Academic Press; 1984:207–492.
61. Berman ER. Lens. In: Blakemore C, ed. Biochemistry of the eye. New York: Plenum Press; 1991:201–90.
62. Bassnett S. The fate of the Golgi apparatus and the endoplasmic reticulum during lens fiber cell differentiation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:1793–803.
63. Harding J. The normal lens. In: Harding J, ed. Cataract: biochemistry, epidemiology and pharmacology, London: Chapman & Hall; 1991:1–70.
64. Reddy VN. Glutathione and its functions in the lens – an overview. Exp Eye Res. 1990;50:771–8.
65. Augusteyn RC. Protein modification in cataract. In: Duncan G, ed. Mechanisms of cataract formation in the human lens, London: Academic Press; 1981:72–115.
66. Lerman S. Free radical damage and defense mechanisms in the ocular lens. Lens Eye Toxic Res. 1992;9:9–24.
67. Costarides AP, Riley MV, Green K. Roles of catalase and the glutathione redox cycle in the regulation of anterior-chamber hydrogen peroxide. Ophthalmic Res. 1991;23:284–94.
68. Sasaki H, Giblin FJ, Winkler BS, et al. A protective role for glutathione-dependent reduction of dehydroascorbic acid in lens epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:1804–17.
69. Varma SD, Richards RD. Ascorbic acid and the eye lens. Ophthalmic Res. 1988;20:164–73.
70. Zelenka PS. Lens lipids. Curr Eye Res. 1984 Nov;3(11):1337-59.

71. Patterson JW. Characterization of the equatorial current of the lens. *Ophthalmic Res.* 1988;20:139–42.
72. Lerman S. Lenstransparency and aging. In: Regnault F, Hockwin O, Courtios Y, eds. *Ageing of the lens*, Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1980:263–79.
73. Zigman S. Photochemical mechanisms in cataract formation. In: Duncan G, ed. *Mechanisms of cataract formation in the human lens*, London: Academic Press; 1981:117–49.
74. Duke-Elder S. Accommodation. In: Abrams D, ed. *The practice of refraction*, 10th ed.. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993:85–9. .
75. Fisher RF. The ciliary body in accommodation. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1986;105:208–19
76. Examination of the retina: ophthalmoscopy and fundus biomicroscopy. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, eds. *Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008:chap 127
77. F. J. Asacaso and V. Huerva, “The history of cataract surgery,” in *Cataract Surgery*, F. Zaidi, Ed. chapter 6, InTech, Rijeka, Croatia, 2013.
78. Chitkara DK. Cataract Formation Mechanisms. In Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. St Louis, MO: Mosby, 1999; 4.8.1-4.8.8
79. World Health Organisation. Programme for the prevantion of blindness and deafness. Global innitiative for the elimination of avoidable blindness.(WHO/PBL/97.61). Geneva: WHO, 1998:1-2
80. Vincent GK, Velkoff VA. *The Next Four Decades. The Older Population in the United States: 2010 to 2050— Population Estimates and Projections*. Washington, DC: US Census Bureau; 2010.
81. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):477–485.
82. Rein DB. Vision problems are a leading source of modifiable health expenditures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14):ORSF18–22.

83. Italian-American Study Group. Risk factors for age-related cortical, nuclear and posterior subcapsular cataracts. *Am J Epidemiol* 1991;133:541-553.
84. Adamsons I, Enger BMC, Taylor HR. Prevalence of lens opacities in surgical and general populations. *Arch Ophthalmol* 1991;109:993-997..
85. Leske MC, Chylack LT, Wu SY, et al. Biochemical factors in the lens opacities case control study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1113-1119.
86. Bochow TW, West SK, Azar A et al. Ultraviolet light exposure and risk of posterior subcapsular cataracts. *Arch Ophthalmol* 1989;107: 369-372
87. Isaac NE, Walker AM, Jick H, Gorman M. Exposure to phenothiazine drugs and risk of cataract. *Arch Ophthalmol* 1991;109:256-260
88. Leske, M.C. and R.D. Sperduto, The epidemiology of senile cataracts: a review. *Am J Epidemiol*, 1983. 118(2): p. 152-65.
89. Pitts, D.G. A.P. Cullen, and P.D. Hacker, Ocular effects of ultraviolet radiation from 295 to 365 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977. 16(10): p. 932-9.
90. Zigman, S. T. Yulo, and J. Schultz, Cataract Induction in Mice Exposed to Near UV Light. *Ophthalmic Research*, 1974. 6(2-4): p. 259-270. 50
91. Taylor, H.R. et al. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med*, 1988. 319(22): p. 1429-33
92. Leske, M.C. L.T. Chylack, Jr. and S.Y. Wu, The Lens Opacities Case-Control Study. Risk factors for cataract. *Arch Ophthalmol*, 1991. 109(2): p. 244-51.
93. Kashima, K. et al. Aging studies on normal lens using the Scheimpflug slitlamp camera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993. 34(1): p. 263-9.
94. Van Heyningen R. What happens to the human lens in cataract? In *American Academy of Ophthalmology Committee on Continuing Education in Ophthalmology: Selected Readings in Ophthalmology Companion Source Manual*, H.P. Spivey B, Lichter P, Editor. 1976, American Academy of Ophthalmology: San Francisco. P. 112.

95. Maraini, G. et al., Distribution of lens opacities in the Italian-American Case Control Study of Age-Related Cataract. The Italian-American Study Group. *Ophthalmology*, 1990. 97(6): p. 752-756.
96. Kinoshita, J.H. Mechanisms initiating cataract formation. Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol*, 1974. 13(10): p. 713-24.
97. Kinoshita, J.H. P. Kador, and M. Catiles, Aldose reductase in diabetic cataracts. *Jama*, 1981. 246(3): p. 257-61.
98. Schein, O.D. et al. Cortical lenticular opacification: distribution and location in a longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994. 35(2): p. 363-6.
99. Taylor, H.R. and West SK. , The clinical grading of lens opacities. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1989. 17(1): p. 81-6.
100. Klein, B.E. R. Klein, and K.L. Linton, Prevalence of age-related lens opacities in a population. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1992. 99(4): p. 546-52.
101. Lasa, M.S. et al. Glare sensitivity in early cataracts. *Br J Ophthalmol*, 1993. 77(8): p. 489-91. 51
102. Datiles, M.M. Clinical evaluation of cataracts, in *Duane's Clinical Ophthalmology*, J.E. Tasman W, Editor. 1993, JB Lippincott: Philadelphia. P. 6.
103. Myron Yanoff, B.S.F. Lens, in *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*, J.E. Tasman W, Editor. 1986, JB Lippincott: Philadelphia. P. 2.
104. Fishman, G.A. R.J. Anderson, and P. Lourenco, Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *The British Journal of Ophthalmology*, 1985. 69(4): p. 263-266
105. Fagerholm, P. and T. Philipson, Cataract in retinitis pigmentosa An analysis of cataract surgery results and pathological lens changes. *Acta Ophthalmologica*, 1985. 63(1): p. 50-58.
106. Andreas Pollreis and Ursula Schmidt-Erfurth, Diabetic Cataract—Pathogenesis, Epidemiology and Treatment, Hindawi Publishing Corporation *Journal of Ophthalmology* Volume 2010, Article ID 608751, 8 pages

107. Oltulu R, Diabetik Kataraktlar, Retina-Vitreus 2014 Cilt 22 (özel sayı):117-121
108. Yüksel N, Psödoeksfolyasyon ve LOXL1 Gen Birlikteliği. Glo-Kat 2008;3:143-146
109. Curt Ekströmand, Amelie Botling Taube, Pseudoexfoliation and cataract surgery, a population based 30 year follow up study, ActaOphthalmol.2015;93:774–777
110. Ritch R, Shields M. B, Krupin T. The Glaucomas, 2nd edition, Vol 2, Chapter 47, 1996.
111. Klein, R.; Klein, B.E.K. The prevalence of age-related eye disease and visual impairment in aging: Current estimates. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013, 54, ORSF5–ORSF13.
112. Malot, J.; Combe, C.; Svary, P.; Moss, A.; Ligeon-Ligeonnet, P.; Hida, H. Direct cost of cataract surgery in public hospital. Ann. Pharm. Fr. 2010, 68, 380–387.
113. Tinaztepe, O.E.; Ay, M.; Eser, E. Nuclear and mitochondrial DNA of age-related cataract patients are susceptible to oxidative damage. Curr. Eye Res. 2017, 42, 583–588.
114. Ye, J.; He, J.; Wang, C.; Wu, H.; Shi, X.; Zhang, H.; Xie, J.; Lee, S.Y. Smoking and risk of age-related cataract: A meta-analysis. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012, 53, 3885–3895.
115. Rautiainen, S.; Lindblad, B.E.; Morgenstern, R.; Wolk, A. Total antioxidant capacity of the diet and risk of age related cataract: A population-based prospective cohort of women. JAMA Ophthalmol. 2014, 132, 247–252.
116. Theodoropoulou, S.; Samoli, E.; Theodossiadis, P.G.; Papathanassiou, M.; Lagiou, A.; Lagiou, P.; Tzonou, A. Diet and cataract: A case control study. Int. Ophthalmol. 2014, 34, 59–68.
117. Thiagarajan, R.; Manikandan, R. Antioxidant and cataract. Free Radic. Res. 2013, 47, 337–345.
118. Zheng Selin, J.; Rautiainen, S.; Lindblad, B.E.; Morgenstern, R.; Wolk, A. High-dose supplements of vitamins C and E, low-dose multivitamins, and the risk of age-related

cataract: A population based prospective cohort study of men. *Am. J. Epidemiol.* 2013, 177, 548–555.

119. Moise, M.M.; Benjamin, L.M.; Doris, T.M.; Dalida, K.N.; Augustin, N.O. Role of mediterranean diet, tropical vegetables rich in antioxidants, and sunlight exposure in blindness, cataract and glaucoma among African type 2 diabetics. *Int. J. Ophthalmol.* 2012, 5, 231–237.

120. Vision Research: A National Plan 1999–2002, Report of the National Advisory Council, National Eye Institute, 1998, p. 59

121. R.P. Hirsch, B. Schwartz, Increased mortality among elderly patients undergoing cataract extraction, *Arch. Ophthalmol.* 101 (1983) 1034–1037.

122. J.C. Javitt, J.M. Tielsch, J.K. Canner, M.M. Kolb, A. Sommer, E.P. Steinberg, National outcomes of cataract extraction. Increased risk of retinal complications. The Cataract Patient Outcomes Research Team, *Ophthalmology* 99 (1992) 1487–1497.

123. C.A. McCarty, H.R. Taylor, A review of the epidemiologic evidence linking ultraviolet radiation and cataracts, *Dev. Ophthalmol.* 35 (2002) 21–31.

124. S.K. West, J.D. Longstreth, B.E. Munoz, H.M. Pitcher, D.D. Duncan, Model of risk of cortical cataract in the U.S. population with exposure to increased ultraviolet radiation due to stratospheric ozone depletion, *Am. J. Epidemiol.* 162 (2005) 1080–1088.

125. B.E. Lindblad, N. Hakansson, H. Svensson, B. Philipson, A. Wolk, Intensity of smoking and smoking cessation in relation to risk of cataract extraction: a prospective study of women, *Am. J. Epidemiol.* 162 (2005) 73–79.

126. B.N. Mukesh, A. Le, P.N. Dimitrov, S. Ahmed, H.R. Taylor, C.A. McCarty, Development of cataract and associated risk factors: the visual impairment Project, *Arch. Ophthalmol.* 124 (2006) 79–85

127. Taylor A, Jacques PF, Epstein EM. Relations among aging, antioxidant status, and cataract. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(6 Suppl):1439S–47S.

128. Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J.* 1995;9(12):1173–82.

129. Lou MF. Redox regulation in the lens. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(5):657–82.

130. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract: a case-control study in the age-related eye disease study, AREDS Report No. 5. *Ophthalmology*. 2001;108(8):1400-1408.
131. Taylor A, Davies KJ. Protein oxidation and loss of protease activity may lead to cataract formation in the aged lens. *Free Radic Biol Med*. 1987;3(6):371–7.
132. Taylor A, Jacques PF, Dorey CK. Oxidation and aging: impact on vision. *Toxicol Ind Health*. 1993;9(1–2):349–71.
133. Foster A. Cataract and “Vision 2020-the right to sight” initiative. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(6):635–7.
134. Hirsch RP, Schwartz B. Increased mortality among elderly patients undergoing cataract extraction. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(7):1034–7.
135. Yasaswi Maddirala, Shakila Tobwala, Humeyra Karacal and Nuran Ercal. Prevention and reversal of selenite-induced cataracts by N-acetylcysteine amide in Wistar rats. Maddirala et al. *BMC Ophthalmology* (2017) 17:54
136. Bassnett S, Kuszak JR, Reinisch L, Brown HG, Beebe DC. Intercellular communication between epithelial and fibre cells of the eye lens. *J Cell Sci* 1994; 107: 799–811.
137. Masaki S, Kamachi Y, Quinlan RA, Yonezawa S, Kondoh H. Identification and functional analysis of the mouse lens filensin gene promoter. *Gene* 1998; 214: 77–86.
138. Merdes A, Brunkener M, Horstmann H, Georgatos SD. Filensin: a new vimentin-binding, polymerization-competent, and membrane-associated protein of the lens fibre cell. *J Cell Biol* 1991; 115: 397–410.
139. Clark JI, Matsushima H, David LL, Clark JM. Lens cytoskeleton and transparency: a model. *Eye* 1999; 13: 417–424.
140. Krausz E, Augusteyn RC, Quinlan RA, Reddan JR, Russell P, Sax CM et al. Expression of crystallins, Pax6, filensin, CP49, MIP, and MP20 in lens-derived cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2120–2128

141. Muchowski PJ, Valdez NM, Clark JI. AlphaB-crystallin selectively targets intermediate filament proteins during thermal stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 951–958
142. Tombran-Tink J, Johnson LV. Neuronal differentiation of retinoblastoma cells induced by medium conditioned by human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1700–1707.
143. Li, Wan-Cheng, et al. "Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non-congenital cataract development in humans and animals." *The Journal of cell biology* 130.1 (1995): 169-181.
144. Hejtmancik JF, Kantorow M. Molecular genetics of age-related cataract. *Exp Eye Res.* 2004 Jul; 79(1):3-9
145. Bassnett S, kuszak JR, Reinisch L. Intercellular communication between epithelial and fiber cells of the eye lens. *J Cell Sci.* 1994 Apr; 107(Pt 4):799-811
146. Nathan Congdon, Karl W. Broman, Hong Lai, Beatriz Munoz. Nuclear cataract shows significant familial aggregation in an older population after adjustment for possible shared environmental factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 July; 45(7): 2182–2186.
147. Wen-Lei Yang, Lin Zhang. Mechanism of PEDF promoting the proliferation of lens epithelial cells in human eyes. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2015; 8(11): 971–975
148. Liu T, Liu Y, Wu M. Pigment epithelium-derived factor in cataractous aqueous humor and lens epithelial cells. *Eye Science* 2006 Mar;22(1):40-6, 53
149. Andley UP. The lens epithelium: focus on the expression and function of the alpha-crystallin chaperones. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(3):317–23.
150. Andley UP. Crystallins in the eye: Function and pathology. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26(1):78–98.
151. Wang X et al. Expression and regulation of alpha-, beta-, and gammacrystallins in mammalian lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3608–19.

152. Bloemendal H et al. Ageing and vision: structure, stability and function of lens crystallins. *Prog Biophys Mol Biol*. 2004;86(3):407–85.
153. Horwitz J. Alpha-crystallin. *Exp Eye Res*. 2003;76(2):145–53.
154. Rao PV et al. Evidence that alpha-crystallin prevents non-specific protein aggregation in the intact eye lens. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1245(3):439–47.
155. Wang K, Spector A. The chaperone activity of bovine alpha crystallin. Interaction with other lens crystallins in native and denatured states. *J Biol Chem*. 1994;269(18):13601–8.
156. Boyle D, Takemoto L. Characterization of the alpha-gamma and alpha-beta complex: evidence for an in vivo functional role of alpha-crystallin as a molecular chaperone. *Exp Eye Res*. 1994;58(1):9–15.
157. Carver JA et al. Age-related changes in bovine alpha-crystallin and highmolecular-weight protein. *Exp Eye Res*. 1996;63(6):639–47
158. Yu Y, Jiang H, Li H, Song W, Xia X. Alpha-a-crystallin protects lens epithelial cell-derived ipsc-like cells against apoptosis induced by oxidative stress. *Cell Reprogram*. 2016 Oct;18(5):327-332.
159. Yang J, Zhou S, Guo M, Li Y, Gu J. Different alpha crystallin expression in human age-related and congenital cataract lens epithelium. *BMC Ophthalmol*. 2016 May 28;16:67.
160. Yang J, Luo L, Liu X, Rosenblatt MI, Qu B, Liu Y, Liu Y. Down regulation of the PEDF gene in human lens epithelium cells changed the expression of proteins vimentin and α B-crystallin. *Mol Vis*. 2010 Jan 26;16:105-12.
161. Lee, Alan YW, and Stephen SM Chung. "Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract." *The FASEB Journal* 13.1 (1999): 23-30.
162. Pollreis A., Schmidt-Erfurth U. Diabetic Cataract—Pathogenesis, Epidemiology and Treatment. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Ophthalmology* Volume 2010, Article ID 608751, 8 pages doi:10.1155/2010/608751
163. Yokoi M, Yamagishi S, Saito A, Yoshida Y, Matsui T, Saito W, Hirose S, Ohgami K, Kâse M, Ohno S. Positive association of pigment epithelium-derived factor with total

antioxidant capacity in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jul;91(7):885-7. Epub 2007 Feb 14.

164. Y. Yoshida, S. I. Yamagishi, T. Matsui et al. Positive correlation of pigment epithelium-derived factor and total antioxidant capacity in aqueous humour of patients with uveitis and proliferative diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, vol. 91, no. 9, pp. 1133–1134, 2007.

165. B.O. Boehm, G. Lang, B. Feldmann, A. Kurkhaus, S. Rosinger, O. Volpert, G. K. Lang, N. Bouck. Proliferative diabetic retinopathy is associated with a low level of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (pedf) in aqueous humor. *A Pilot Study. Horm Metab Res* 2003; 35(6): 382-386

166. B.O. Boehm, G. Lang, B. Feldmann, A. Kurkhaus, S. Rosinger, O. Volpert, G. K. Lang, N. Bouck. Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2003 Mar;46(3):394-400. Epub 2003 Mar 1.

167. H. Wang; W. Zhang; Q. Zhao. Elevation of vascular endothelial growth factor with decreased pigment epithelium-derived factor in the aqueous humor of type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* April 2010, Vol.51, 5061.

168. Christine Younan, Paul Mitchell, Robert G. Cumming, Elena Rochtchina, and Jie Jin Wang. Myopia and incident cataract and cataract surgery: The Blue Mountains Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, December 2002, Vol. 43, No. 12

169. Nahoko Ogata MD, Masahito Imaizumi MD, Miki Miyashiro MD, Miwa Arichi MD. Low levels of pigment epithelium-derived factor in highly myopic eyes with chorioretinal atrophy. *American Journal Of Ophthalmology*, Volume 140, Issue 5, November 2005, Pages 937-939

170. Jian-Ping Tong, Md, Wai-Man Chan, Frcp, Frcs, David T.L. Liu. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141: 456–462.

171. Wei Chen, Yubo Guan, Guanghui He, ZhiweiLi, Hui Song, Shiyong Xie, and Quanhong Han. Aqueous levels of pigment epithelium-derived factor and macular choroidal thickness in high myopia. Hindawi Publishing Corporation Journal of Ophthalmology Volume 2015, Article ID 731461, 6 pages

172. Winkler J, Lünsdorf H, Wirbelauer C. Immuno histochemical and charge-specific localization of anionic constituents in pseudoexfoliation deposits on the central anterior lens capsule from individuals with pseudoexfoliation syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001 Dec;239(12):952-60.

173. Dursun F, Vural Ozec A, Aydın H. Total oxidative stress, paraoxonase and arylesterase levels at patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. Int J Ophthalmol. 2015 Oct 18; 8(5): 985-90.

174. Koliakos GG, Befani CD, Mikropoulos D, Ziakas NG, Konstas AG. Prooxidant antioxidant balance, peroxide and catalase activity in the aqueous humour and serum of patients with exfoliation syndrome or exfoliative glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008 Oct;246(10): 1477-83.

175. Sorkhabi, Rana, et al. "High-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor alpha in pseudoexfoliation syndrome." Oman medical journal28.1 (2013): 16.

176. A. S. Verkman, Javier Ruiz-Ederra, And Marc H. Levin. Functions Of Aquaporins In The Eye. Prog Retin Eye Res. 2008 July; 27(4): 420–433

177. Zheng HH, Xu GX, Guo J, Fu LC, Yao Y. Aquaporin-1 down regulation associated with inhibiting cell viability and inducing apoptosis of human lens epithelial cells. Int J Ophthalmol. 2016 Jan 18;9(1):15-20.

178. Hightower KR, Reddan JR, McCready JP, Dziedzic DC. Lens epithelium: a primary target of UVB irradiation. Experimental Eye Research. 1994;59(5): 557-564.

179. King LS, Yasui M, Agre P. Aquaporins in health and disease. Mol Med Today.2000;6(2):60-65.

180. Barandika O, Ezquerra-Inchausti M, Anasagasti A. Increased aquaporin 1 and 5 membrane expression in the lens epithelium of cataract patients. Biochim Biophys Acta. 2016 Oct;1862(10):2015-21

181. Varadaraj K, Kumari SS, Mathias RT. Transgenic expression of AQP 1 in the fiber cells of AQP 0 knockout mouse: effects on lens transparency. *Exp Eye Res.* 2010 Sep;91(3):393-404
182. Segev F., Mor O., Belkin M., Assia El. Down regulation of gene expression in the ageing lens: contributory factor in senile cataract. *Eye London.* 2005 Jan; 19(1):80-5
183. Truscott RJ. Friedrich MG. The etiology of human age-related cataract. Proteins don't last forever. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Jan;1860 (1 Pt B):192-8.
184. Goodenough, D.A. Dick, JS. And Lyons, JE. Lens metabolic cooperation: a study of Mouse lens transport and permeability visualized with freeze substitution autoradiography and electron microscopy. *J Cell Biol.* 1980-86, 576-589.
185. İlçe, B. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF): A multifaceted and functional new therapeutic agent. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2015, 24 (3), 283-295.
186. Ogata N, Imaizumi M. Low levels of pigment epithelium derived factor in highly myopic eyes with chorioretinal atrophy. *Am J Ophthalmol.* 2005 Nov; 140(5):937-9