



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA SODYUM SELENİT İLE
OLUŞTURULAN KATARAKT MODELİNDE
KARNOSİK ASİT'İN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. METİN OKŞAR**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ADEM SOYDAN**

**BOLU
MAYIS / 2025**



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA SODYUM SELENİT İLE
OLUŞTURULAN KATARAKT MODELİNDE
KARNOSİK ASİT'İN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. METİN OKŞAR**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ADEM SOYDAN**

**BOLU
MAYIS / 2025**

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tecrübelerini severek aktaran sayın hocam ve tez danışmanım Doç.Dr. Adem Soydan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ve gerek mesleki gerek günlük hayatımda çok büyük emekleri olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Serdal Çelebi'ye, Prof. Dr. Fatih Ulaş'a, Doç. Dr. Ümit Doğan'a ve Doç. Dr. Abdulgani Kaymaz'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım Dr. Yunus Alkan'a, Dr. Abdullah Bayrak'a, Dr. Emre Bilgen'e, Dr. Ömer Yıldız'a, Dr. Buse Özdemir'e, Dr. Aysel Nasibli'ye, Dr. Abdulfatih Kaplan'a, Dr. Bourak İsmail'e, Dr. Alican Kızılay'a, Dr. Rukya Attı'ya, Dr. Hakan Özkan'a, Dr. Elanur Akbaba'ya, Dr. Derya Pekiye'e ve Dr. İrem Bölükbaş'a, Dr. İsa Güngör'e, Dr. Burak Başer'e, Dr. Sümeyye Esra Can'a, Dr. Gizem Alanlı'ya,

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve abime,

Hayat arkadaşım, sevgili eşim Hülya Adıgüzel Okşar'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Metin OKŞAR
BOLU, 2025

ÖZET

Okşar, M., Sıçanlarda sodyum selenit ile oluşturulan katarakt modeli üzerinde karnosik asitin etkisi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2025.

Amaç: Ratlarda sodyum selenit (Na_2SeO_3) ile indüklenen katarakt modelinde karnosik asit etkisinin biyokimyasal ve klinik olarak incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ortalama 50-60 gr ağırlığında postnatal 10.günde olan 28 Spraque-Dawley erkek sıçan dört gruba ayrılarak dahil edildi. İstatistiksel güç analizi yapılarak her grupta minimum 7 denek olması gerekliliği saptandı.

Katarakt modeli oluşturmak üzere Na_2SeO_3 kullanıldı. Kontrol grubu hariç diğer tüm deney gruplarındaki 21 sıçanın her birine literatüre uygun olacak şekilde 30 nmol/gr Na_2SeO_3 tek doz subkutan olarak uygulandı. Kontrol grubuna sadece SF uygulandı. Eş zamanlı olarak Grup 2'ye dimetil sülfoksit (DMSO) intraperitoneal, Grup 3'e DMSO'da çözülmüş 20 mg/kg dozda karnosik asit intraperitoneal olarak tek doz uygulandı 14. gün sonunda kontrol grubunda immatür-matür katarakt oluşumuyla tüm gruplarda anestezi altında sakrifikasyon işleminden önce kardiyak puncture ile kan alım işlemi gerçekleştirildi. Sakrifiye edilen tüm sıçanlardan enükleasyon ile gözler toplandı, eviserasyon ile lensler ayıklandı ve kurulama kağıdına alındı. Image-j programı ile görüntülenen lens dokuları, biyokimyasal değerlendirme için analiz edilinceye kadar $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

Bulgular: Mikroskopik incelemeler sonucunda gruplar arasında katarakt derecesi açısından anlamlı bir farka rastlandı ($p<0,0001$). Morfolojik incelemelerde katarakt düzeyinin en belirgin olarak grup1 ve 2 de ortaya çıktığı ve katarakt dereceleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Katarakt düzeyi en az olan grup ise kontrol grubundan sonra grup 3 olarak belirlendi. Grup 3'teki katarakt derecesinin grup1 ve grup 2'deki katarakt derecelerine göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,0001$).

Serum ve lens dokularında ölçülen Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiş ($P<0,05$) fakat dokuda ölçülen glutatyon peroksidaz (GPX1) düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($P>0,05$). Serum ve dokudaki SOD düzeyi diğer gruplara göre grup 3'te (sırasıyla; $0.171 \pm 0.038\text{ ng/ml}$, $0.692 \pm 0.104\text{ ng/ml}$) anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Serum ve dokudaki CAT düzeyleri arasında da anlamlı düzeyde fark görülmüştür (sırasıyla; $p = 0.004$, $p = 0.001$). Doku CAT düzeyi grup3'te diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Serum GPX1 yetersiz örneklemeden dolayı ölçülemezken dokudaki GPX1 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda, Na_2SeO_3 ile oluşturulan katarakt modelinde karnosik asitin hem morfolojik hem de biyokimyasal analizlerde antioksidan kapasiteyi arttırarak kataraktı anlamlı düzeyde azaltabileceği belirlenmiştir. Bu çalışma, cerrahi dışında katarakt gelişimini önlemeye yönelik farmakolojik bir ajan olarak karnosik asidin potansiyelini ortaya koymakta ve ileri çalışmalar için bilimsel temel oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Karnosik asit, sodyum selenit, katarakt, antioksidan-oksidan dengesi

ABSTRACT

Okşar, M. The Effect of Carnosic Acid on a Cataract Model Induced by Sodium Selenite in Rats, Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Medical Specialization Thesis, Bolu, 2025.

Objective: To investigate the biochemical and clinical effects of carnosic acid in a cataract model induced by sodium selenite (Na_2SeO_3) in rats.

Materials and Methods: Twenty-eight male Sprague-Dawley rats, with an average weight of 50–60 grams and at postnatal day 10, were divided into four groups. A statistical power analysis determined that each group should include at least seven subjects.

Na_2SeO_3 was used to induce the cataract model. A single subcutaneous dose of 30 nmol/g Na_2SeO_3 was administered to each of the 21 rats in the experimental groups, in accordance with the literature, except for the control group, which received only saline (SF).

Simultaneously, Group 2 received intraperitoneal dimethyl sulfoxide (DMSO), and Group 3 received a single intraperitoneal dose of 20 mg/kg carnosic acid dissolved in DMSO.

On day 14, prior to euthanasia under anesthesia, cardiac puncture was performed for blood collection, followed by enucleation of the eyes from all sacrificed rats. The lenses were isolated through evisceration, placed on blotting paper, and stored at $-80\text{ }^\circ\text{C}$ until biochemical evaluation. Lens tissues were imaged using the ImageJ program.

Findings: Microscopic examinations revealed a statistically significant difference in cataract grades among the groups ($p < 0.0001$). Morphological evaluations showed that the most prominent levels of cataract formation were observed in Groups 1 and 2, with no significant difference between their cataract grades. The group with the lowest cataract level after the control group was identified as Group 3. The cataract grade in Group 3 was found to be significantly lower than those in Groups 1 and 2 ($p < 0.0001$).

Statistically significant differences were observed in the levels of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) measured in serum and lens tissues among the groups ($p < 0.05$). However, no statistically significant difference was detected in the levels of glutathione peroxidase (GPX1) measured in the tissue ($p > 0.05$).

The levels of SOD in serum and tissue were significantly higher in Group 3 compared to the other groups (respectively; 0.171 ± 0.038 ng/ml, 0.692 ± 0.104 ng/ml). Significant differences were also observed in CAT levels in serum and tissue ($p = 0.004$ and $p = 0.001$, respectively). The tissue CAT level in Group 3 was found to be significantly higher than in the other groups ($p < 0.05$). Due to insufficient sample volume, GPX1 levels could not be measured in the serum, and no statistically significant difference was observed among the groups in tissue GPX1 levels ($p > 0.05$).

Conclusion: In conclusion, this study demonstrated that carnosic acid significantly reduced cataract formation in the sodium selenite-induced cataract model, likely by enhancing antioxidant capacity in both morphological and biochemical analyses. This study demonstrates the potential of carnosic acid as a pharmacological agent for preventing cataract development outside of surgery and provides the scientific basis for further studies.

Key words: Carnosic acid, sodium selenite, cataract, antioxidant-oxidant balance

İÇİNDEKİLER

ÖZET	4
ABSTRACT	6
İÇİNDEKİLER	8
KISALTMALAR DİZİNİ	10
ŞEKİLLER DİZİNİ	12
TABLolar DİZİNİ	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. NORMAL LENS.....	15
2.1.1. Lens Embriyolojisi	15
2.1.2. Lens Anatomisi	17
2.1.3. Lens Histolojisi.....	18
2.1.4. Lensin Fizyolojisi ve Biyokimyası	23
2.1.5. Lensin Saydamlığının Sürdürülmesi	24
2.2. KATARAKT	31
2.2.1. Epidemiyoloji	31
2.2.2. Katarakt Nedenleri	32
2.2.3. Kataraktların Sınıflandırılması	37
2.2.4. Senil Kataraktlar	42
2.2.5. Katarakt Tanısı ve Kliniği	44
2.2.6. Katarakt Tedavisi	45
2.3. DENEYSEL KATARAKT MODELLERİ.....	45
2.3.1. Radyasyon Modeli	45
2.3.2. Galaktoz Modeli	46
2.3.3. Streptozotosin (STZ) Modeli	47
2.3.4. Selenit Modeli	47
2.4. SERBEST RADİKALLER	50
2.4.1. Serbest Radikal Türleri	51
2.4.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	53
2.4.3. Serbest Radikallerin Etkileri	54
2.5. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	55
2.5.1. Antioksidanlar	55
2.5.2. Nitrik oksit (NO)	59

2.5.3. Glutasyon (GSH)	60
2.5.4. Malondialdehit (MDA)	61
2.6. KARNOSİK ASİT	61
2.6.1. Karnosik asidin kimyasal yapısı ve özellikleri.....	61
2.6.2. Karnosik Asidin Etkileri ve Etki Mekanizması	62
3. GEREÇ VE YÖNTEM	66
3.1. Deney Hayvanları	66
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	66
3.3. Katarakt Modelinin Oluşturulması.....	67
3.4. Sakrifikasyon ve Örneklerin Toplanması.....	68
3.5. Doku Homojenizasyonu ve Total Protein Ölçümü	68
3.6. SOD Ölçüm Prosedürü	68
3.7. CAT Ölçüm Prosedürü	69
3.8. GPX1 Ölçüm Prosedürü	69
3.9. İstatistiksel Analizler	70
4. BULGULAR	71
4.1. Katarakt modelinin klinik değerlendirilmesi	71
4.2. Biyokimyasal Bulgular	73
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	80
7. KAYNAKLAR	82

KISALTMALAR DİZİNİ

4-HNE:	4-hidroksinonenal
AR:	Aldolaz redüktaz
ATPaz:	Adenozin Trifosfataz
CA:	Karnosik asit
COX-I:	Sitokrom c oksidaz alt birimi I
CPZ:	Klorpromazin
DMSO:	Dimetil sülfoksit
ECCE:	Ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu
ER:	Endoplazmik retikulum
GK:	Galaktokinaz
GİB:	Göz içi basıncı
GİL:	Göz içi lens
GPx:	Glutatyon peroksidaz
GPOT:	Galaktoz-1 fosfat üridil-transferaz
GSH:	Glutatyon
H₂O₂:	Hidrojen Peroksit
HMP:	Heksoz Monofosfat
HO:	Hidroksil radikali
HOCl:	Hipokloröz Asit
ICCE:	İntrakapsüler katarakt ekstraksiyonu
MDA:	Malondialdehit
MIP:	Majör İntresik Protein
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO:	Nitrik Oksit
O₂:	Süperoksit radikali
O₃:	Ozon
ONOO:	Peroksinitrit Anyonu
PAAG:	Primer açık açılı glokom
PCS:	Fakoemülsifikasyon
PSK:	Posterior subkapsüler katarakt
Q:	Ubikinon

RNS: Reaktif nitrojen türleri

ROOH: Organik peroksitler

ROS: Reaktif oksijen türleri

SICS: Küçük kesili katarakt cerrahisi

SOD: Süperoksit dismutaz

STZ: Streptozosin

T1D: Tip 1 diyabet



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Lens embriyolojik gelişimi

Şekil 2.2: Lens

Şekil 2.3: Slit-lamp mikrofotografisi ve lensin yapısının diyagramı. (A) Midriyazis sonrası gözün slit-lamp mikrofotografisi

Şekil 2.4: Hücresel lensi (sarı) çevreleyen lens kapsülünü (mavi) gösteren yetişkin bir fare lensinin enine kesiti

Şekil 2.5: Memeli lensinin enine kesit şeması. Ok, epitelden kortekse hücre göçünün yönünü göstermektedir **Şekil 2.6:** Anterior siliyer proseslerin (CP), anterior dişlerin (a) ve lensin (L) anteriordan görülen taramalı elektron mikrografı

Şekil 2.7: Sol: Tipik bir membran. Sağ: İnsan lens membran.

Şekil 2.8: Karnosik asit (1) ve karnosik aside benzer fenolik diterpenlerin yapıları

Şekil 4.1. Deneysel katarakt modelinde serumda ölçülen süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği

Şekil 4.2. Deneysel katarakt modelinde lens dokusunda ölçülen süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği

Şekil 4.3. Deneysel katarakt modelinde serumda ölçülen katalaz (CAT) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği

Şekil 4.4. Deneysel katarakt modelinde lens dokusunda ölçülen katalaz (CAT) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği

Şekil 4.5. Deneysel katarakt modelinde lens dokusunda ölçülen glutatyon peroksidaz (GPX1) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Deney grupları

Tablo 3.2. Deney hayvanlarına uygulanan maddelere ilişkin bilgiler

Tablo 3.3. Katarakt Derecelendirme Ölçeği

Tablo 4.1. Deneyisel katarakt modelinde katarakt derecesinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4.2. Deneyisel katarakt modelinde lens dokularında ölçülen biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

RESİMLER DİZİNİ

Resim 4.1. Katarakt modeli oluşturulan sıçanlardan çıkarılan sağ ve sol lenslerin mikroskopik görüntüleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Katarakt, dünya çapında geri dönüşümlü körlük ve görme bozukluğunun önde gelen nedenidir. Katarakt nedenli körlük, düşük sosyoekonomik statüye sahip popülasyonlarda ve gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha yaygındır. Kataraktın tek tedavisi cerrahidir. Fakoemülsifikasyon, gelişmiş ülkelerde katarakt cerrahisinde altın standart iken, gelişmekte olan ülkelerde manuel küçük insizyonlu katarakt cerrahisi sıklıkla kullanılmaktadır. En büyük zorluk, uygun maliyetli cerrahiye erişimin olmaması nedeniyle gelişmekte olan dünyada katarakt körlüğü olan hastaların artan 'birikmiş iş yükü' olmaya devam etmesidir (1).

Katarakt oluşum sebebi ile ilgili faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak lens proteinlerinin oksidasyonu katarakt etiyojisinde önemli rol oynamaktadır (2). Kesin mekanizmayı açıklamak için deneysel çalışmalar devam etmektedir.

Sodyum selenit kaynaklı katarakt modeli, deneysel katarakt gelişimi için en yaygın araçlardan biridir. Yapılan ilk çalışmada, tek doz sodyum selenitin ratlara deri altı enjeksiyonundan 72-96 içinde katarakt modeli meydana geldiği gösterilmiştir (2). Bu model, kolaylık, hızlı katarakt oluşumu ve tekrarlanabilirlik gibi önemli avantajlar sunmaktadır.

Katarakt gelişimi multifaktöriyel olmakla birlikte nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar oksidatif stresin katarakt etyopatogenezinde anahtar rol oynadığını göstermiştir (3,4). Karnosik asidin daha önce yapılan oftalmoloji alanındaki çalışmalarında (retinal dejenerasyon oküler hipertansiyon vb.), antioksidan, nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkisi olduğu ve hastalık patogenezinin önleyici ya da kısmen önleyici olduğu gösterilmiştir (5,6).

Literatürde karnosik asit maddesinin katarakt üzerine önleyici etkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. Bu tez çalışmasında karnosik asidin katarakt gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiş ve tek tedavi yöntemi cerrahi olan bu hastalığın hasta konforu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Literatürde diğer hastalık patogenezi için, karnosik asidin 20-25 mg/kg dozları kullanılmıştır (5,7). Biz de 20 mg/kg dozunda karnosik asidin kataraktı önleme üzerindeki etkisini görmek amacı ile selenit ile oluşturulmuş katarakt modeli çalıştık. Bu çalışma ile literatürde ışık indüklenmiş retinal dejenerasyonda, akut oküler hipertansiyonda retinal ganglion hücrelerinde koruyucu etkinliği çalışılmış olan karnosik asidin (8) katarakt üzerinde önleyici etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL LENS

2.1.1. Lens Embriyolojisi

İnsan lensinin oluşumu embriyogenez sürecinde oldukça erken başlar. Gebeliğin yaklaşık 25. gününde, ön beyinden (diensefalon) lateral olarak uzanan ve optik vezikül adı verilen iki evaginasyon oluşur (Şekil 2.1). Optik veziküller genişleyip laterale doğru uzadıkça, yüzey ektodermine (kübik hücrelerden oluşan tek katmanlı doku) yaklaşır ve başın her iki yanında iki noktada yapışık hale gelir (9).

Gebeliğin yaklaşık 27. gününde, yüzey ektodermindeki hücreler, optik veziküllerin üzerini örter. Bu süreçte kemik morfojenetik proteinler (BMP) ailesine ait büyüme faktörleri, lens plakodunun ve sonrasında lensin oluşumu için gereklidir. Gebeliğin 29. gününde, lens plakodu, bir çöküntü oluşturarak lens çukuru adını alır. Lens çukuru derinleşir ve içe doğru kıvrılarak lens vezikülü adı verilen yapıyı oluşturur (9).

Lens çukuru içe kıvrılmaya devam ettikçe, onu yüzey ektodermine bağlayan hücre stalkı, programlanmış hücre ölümü (apoptoz) ile yok olur. Bu süreç, lens hücrelerini yüzey ektoderminden ayırır. Sonuçta, kübik hücrelerden oluşan tek katmanlı bir küre, bir bazal membran (lens kapsülü) ile çevrili halde oluşur. Gebeliğin 30. gününde oluşan bu lens vezikülü, yaklaşık 0.2 mm çapındadır (9).

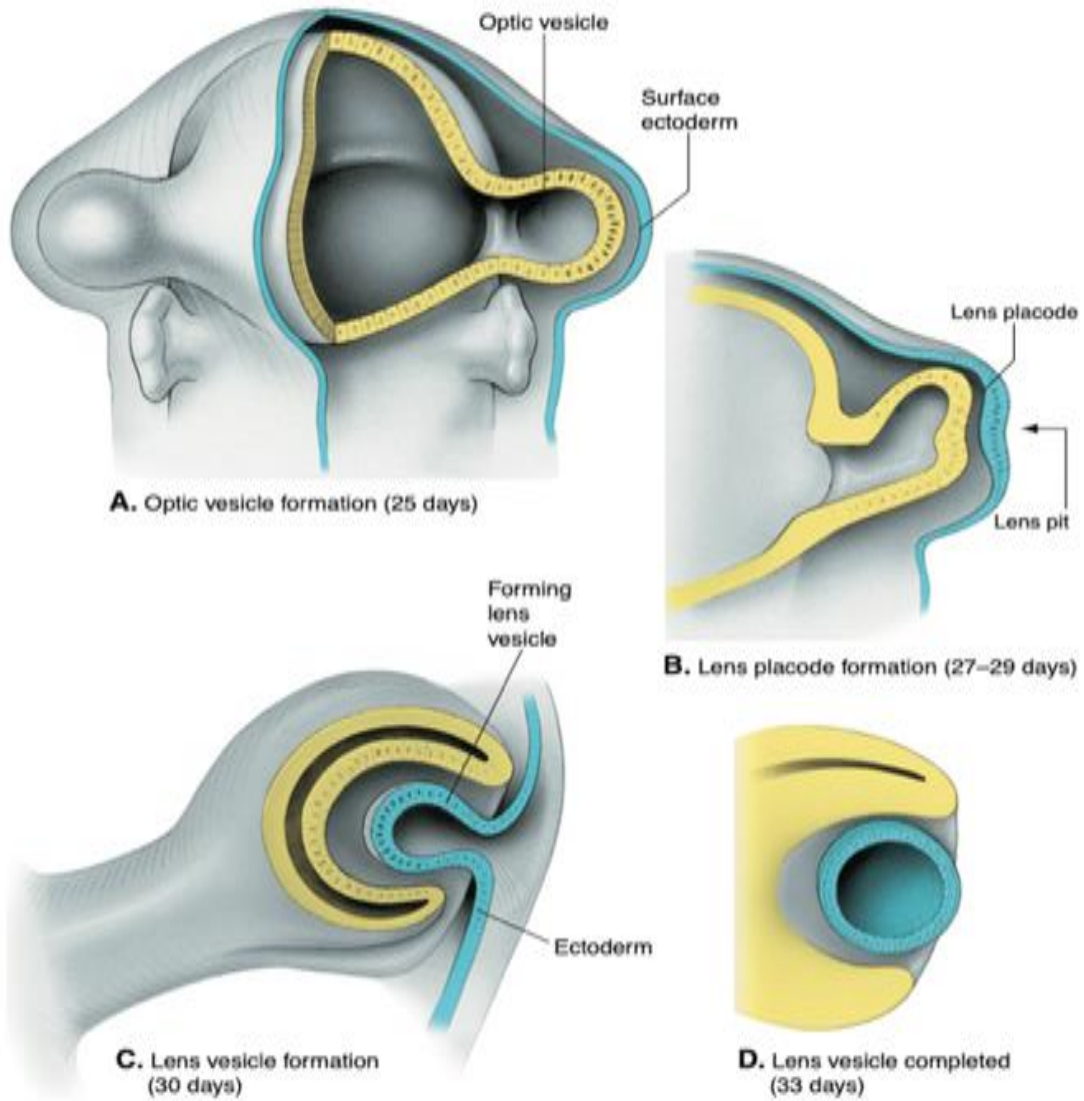
Lens vezikülündeki posterior hücre tabakası, gebeliğin 33-35. günleri arasında bölünmeyi durdurur ve uzamaya başlar. Uzadıkça, lens vezikülünün iç boşluğunu doldurur ve yaklaşık 40. günde vezikülün boşluğu tamamen kapanır. Uzayan bu hücreler, primer lens lifleri olarak adlandırılır. Hücreler olgunlaştıkça, çekirdekleri ve diğer organelleri bozulur; bu, ışık saçılmasını azaltan bir süreçtir. Primer lens lifleri, yetişkin lensinin merkezini oluşturacak olan embriyonik nükleusu oluşturur (9).

Lens epitel hücreleri, lens ekvatoru yakınında bölünür ve sekonder lens lifleri oluşturmak üzere uzar. Bu hücrelerin ön kısımları, lensin ön kutbuna doğru uzanırken, arka kısımları, kapsül boyunca lensin arka kutbuna doğru uzanır. Bu şekilde, yeni lens lifleri katman katman oluşmaya devam eder. Gebeliğin 2-8. ayları arasında oluşan sekonder lens lifleri, fetal nükleusu oluşturur (9).

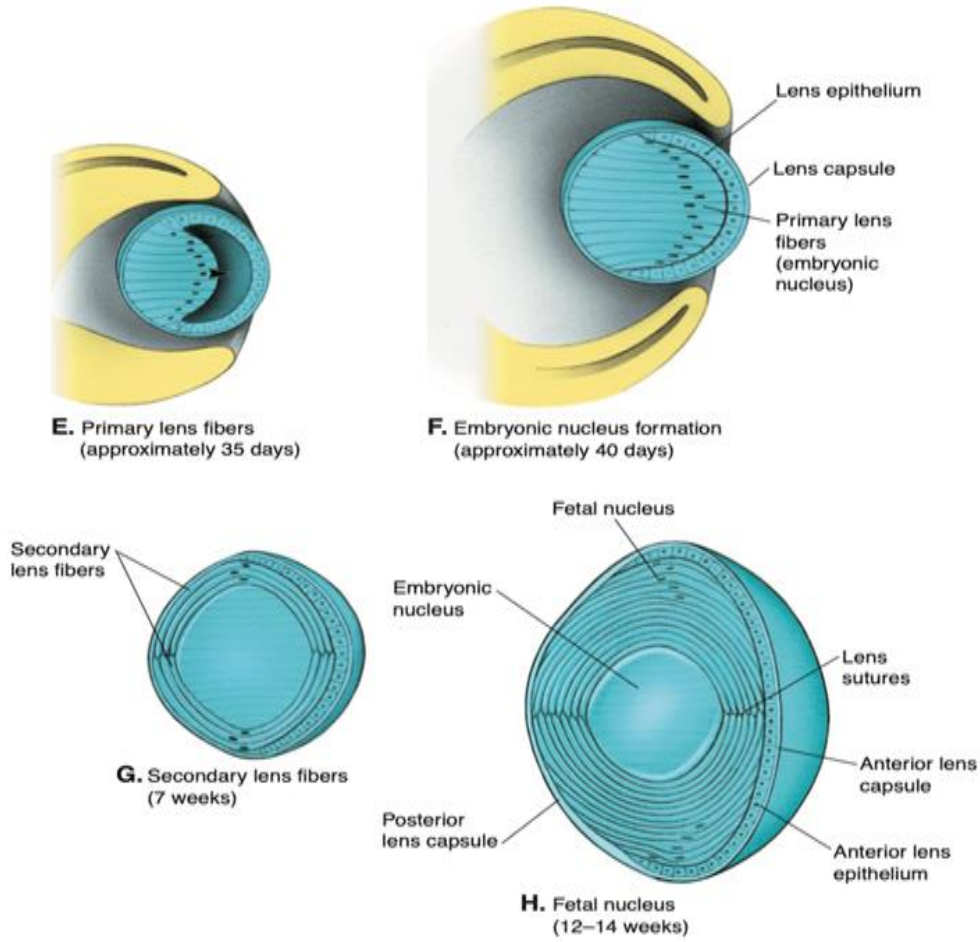
Lens lifleri anterior ve posterior kutuplara doğru büyürken, karşı taraftan gelen liflerin uçlarıyla birleşir. Bu hücre birleşim paternleri, süturlar olarak adlandırılır. Yaklaşık 8 haftalık

gebelikte, ön tarafta dik bir "Y" şeklinde, arka tarafta ise ters bir "Y" şeklinde süturlar oluşur. Lens büyüdükçe bu patern süturları daha karmaşık hale gelir (9).

Gebeliğin yaklaşık 1. ayında, **hiyaloid arter**, optik sinir başından göze girer ve lens kapsülünün arka yüzeyinde bir kapiller ağ (tunica vasculosa lentis) oluşturur. Bu kapiller ağlar, lens ekvatoruna doğru büyüyerek ikinci bir kapiller ağ ile birleşir. Bu yapı doğumdan hemen önce kaybolur, ancak bazı durumlarda küçük bir iz olarak kalabilir. Zonüler lifler, gebeliğin 3. ayının sonunda gelişmeye başlar (9).



Şekil 2.1: Lens embriyolojik gelişimi (9)



Şekil 2.1: devamı: Lens embriyolojik gelişimi (9)

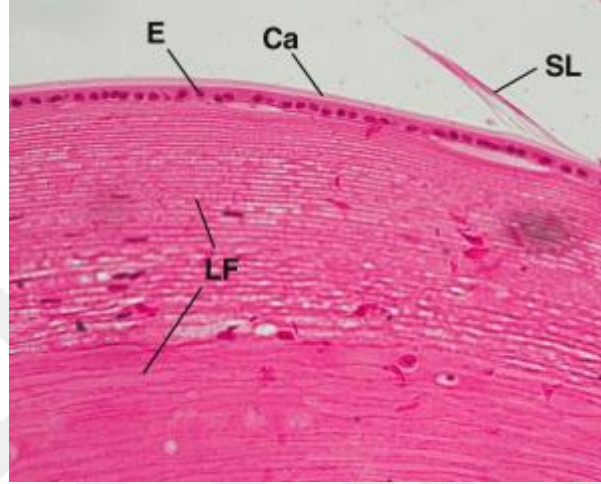
2.1.2. Lens Anatomisi

Lens, göz küresinde bulunan elipsoid bir yapıdır. İrisin arkasında ve vitreus cisminin önünde yer alır. Ayrıca lens, siliyer prosesler tarafından çevrelenir ve zonüler lifler tarafından bunlara bağlanır. Lens üç ana bölümden oluşur: kapsül, epitel ve lifler. Birçok katmana sahip olmasına rağmen lens şeffaftır (10).

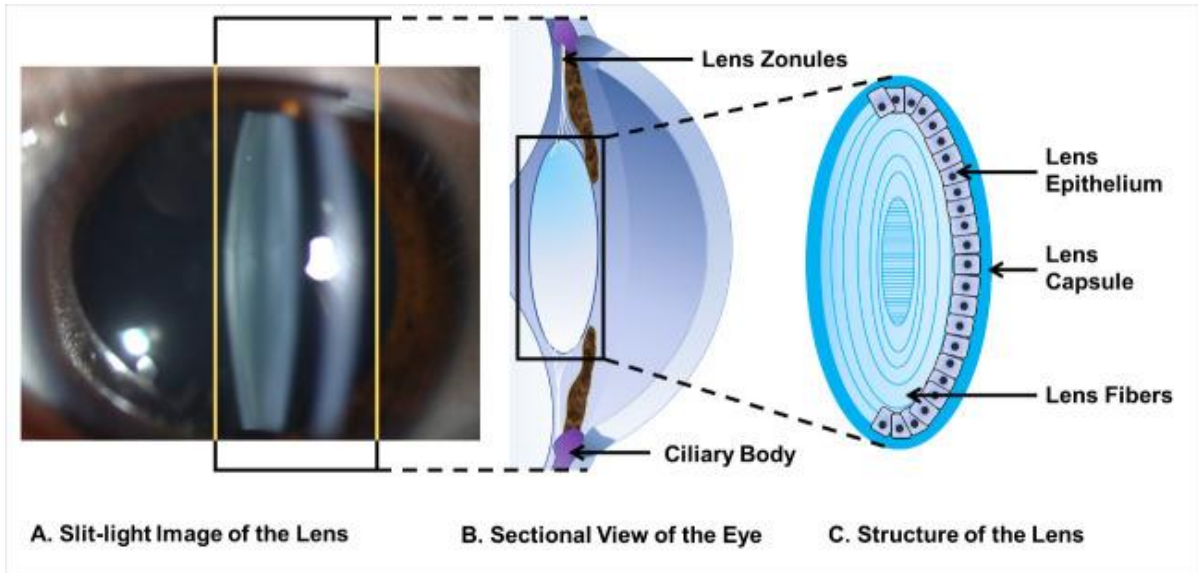
Lensin ana işlevi, çeşitli mesafelerde gözlemlenen nesnelerin net görüntülerini oluşturmak için ışığı retinaya iletmek ve odaklamaktır. Lens aynı zamanda akomodasyon refleksinin de ana yapısıdır. Bu refleks, göz daha yakın nesnelere odaklandığında aktive olur. Refleks yolunun aktivasyonu, gözün kırma gücünü (yani gözün odağını) artıran lens eğriliğinin artmasına yol açar (10). Akomodasyon hem lens hem de siliyer cisim tarafından gerçekleştirilir (11). Helmholtz uyum sağlama teorisine göre, uzaktaki nesnelere bakıldığında siliyer kaslar gevşer, böylece lens zonülleri gerginleşir ve lens düzleşir. Öte yandan, net yakın görüş için siliyer kas kasılır ve lens zonülleri gevşer, bu da lensin artan konveksiteye yol açar (12).

2.1.3. Lens Histolojisi

Lens histolojisi dört bölümde incelenir (Şekil 2.2): lens kapsülü, epitel hücreleri, lens lifleri ve zonüller. Normal şartlarda lens, pars plana ile ekvatorial lens kapsülü arasında tutunan lens zonülleri tarafından siliyer cisim üzerine asılır (Şekil 2.3) (13). Lensin en eski histolojik incelemeleri, kalınlaşmış bir bazal membran olan lens kapsülü ile çevrili morfolojik olarak iki farklı hücre tipinden oluştuğunu belirtmiştir (14). Lens epitel hücreleri, korneaya en yakın ön yüzeyde bulunurken, derinlemesine uzamış lens lifleri lensin büyük kısmını oluşturur (15).



Şekil 2.2: Lens: [1] SL = Suspansör Ligamentler; Ca = Lens Kapsülü; E = Basit Kübik Subkapsüler Epitel; LF = Lens Lifleri



Şekil 2.3: Slit-lamp mikrofotografisi ve lensin yapısının diyagramı. (A) Midriyazis sonrası gözün slit-lamp mikrofotografisi. Lensin bikonveks şekli açıkça görülüyor. (B) Panel A'daki kare parçanın kesit görünümünün diyagramı. (C) Lensin hücresel yapısı (13).

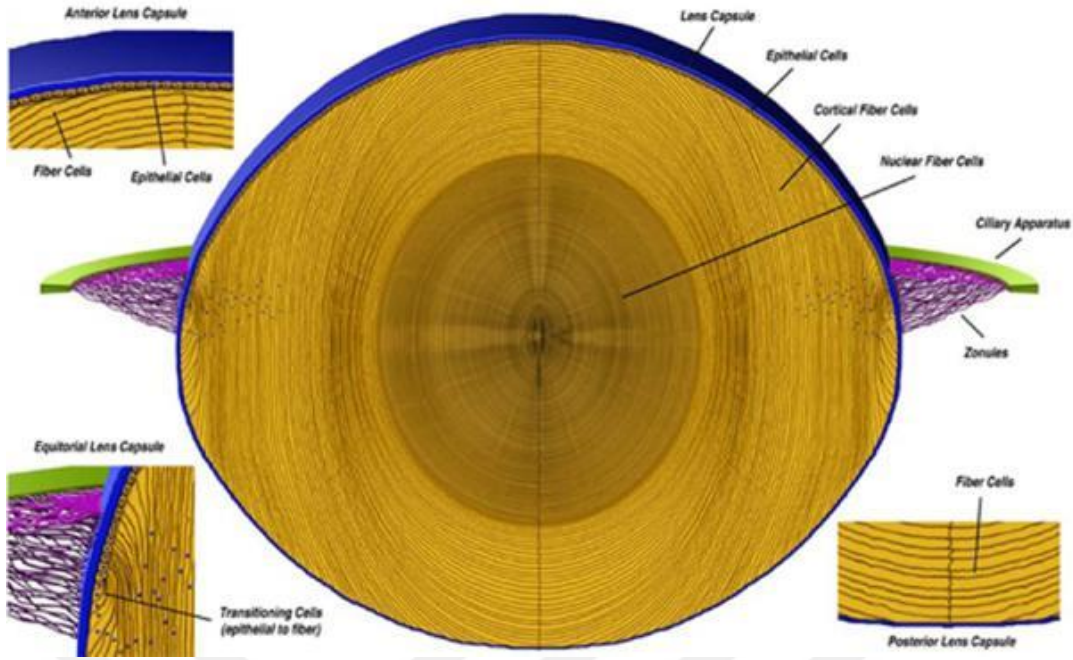
2.1.3.1. Lens Kapsülü

Lens kapsülü, oküler lense tamamen çevreleyen, onu diğer oküler dokulardan ayıran ve enfeksiyöz virüs ve bakterilerden koruyan kesintisiz bir bazal membrandır (16). Bileşimi diğer bazal membranlara benzese de fiziksel özellikleri ve çeşitli işlevleri onu diğerlerinden ayırır. Lens kapsülü, kırılma indisi 1,4 olan (17), primatlarda akomodasyon mekanizmasına katılarak lense ve yüzey eğriliğini şekillendirebilen güçlü bir şeffaf membrana dönüşmüştür (18,19). Lens kapsülü, fiziksel ve mekanik rollerine ek olarak, lens hücresi yüzey reseptörleri için hayati epitoplara sağlayarak lens hücresinin hayatta kalmasını (20) ve bölgesel hücre göçünü ve farklılaşmasını indükler (21,22). Bu hücre dışı matrisin, lens hücresi fenotipini korumak için ipuçları sağlamanın yanı sıra lentinin hem yapısı hem de biyomekaniği için önemli olduğu bilinmektedir.

Kapsül sentezini ve lens hücrelerinin bazal yüzeyinin belirlenmesini kontrol eden mekanizmalar belirsizdir. Lens kapsülünün lens hücrelerinin hayatta kalması için kritik olduğu ve anterior ve posterior göz dokuları tarafından salgılanan faktörlerin gradyanının lens hücrelerinin yönünü belirlediği ve lens kapsülünün oluşumu için sinyal verdiği gösterilmiştir. Doğum sonrası hem lens epiteli hem de lif hücreleri, kalınlaşan kapsülün iç yüzeyine matris molekülleri biriktirmeye devam eder. Ek olarak, kapsülün lentiküler kalkozis çalışmalarından sonra metabolik puls etiketleme (labeling) ve bakır reabsorpsiyonu, matrisinin son derece yavaş bir şekilde döndüğünü, diğer bazal membranlar için ölçülen saatlerle karşılaştırıldığında aylar ve yıllar cinsinden ölçülen bir dönüş hızına sahip olduğunu göstermiştir (23).

Türlere bağlı olarak, lens ilk oluşumundan erişkinliğe kadar yüzey alanında 20-200 kat artar (24). Lens maddesi lens kapsülü tarafından tamamen çevrelendiğinden ve yeni kapsül materyali lens hücreleri tarafından salgılandıktan sonra sadece kapsülün iç yüzeyine eklendiğinden (25), lens büyüdükçe kapsülün yüzey alanı artar (24). Lens kapsülünün yaşlanmayla birlikte fiziksel, biyomekanik ve biyokimyasal özelliklerinin değiştiği gözlemlenmiştir ve bu durum lens kapsül alanının lens büyümesiyle aynı hızda ilerlemesini sağlayan mekanizmaların sonucu olabilir (26,27).

Yetişkin lense, siliyer prosesler tarafından üretilen zonüller tarafından gözün anterior ve posterior odaları arasında asılı durmaktadır (28) (Şekil 2.4). Ön, ekvatorial ve arka zonüller lentinin ekvatora yakın kısmında lens kapsülüne entegre olur (29,30) ve primatlarda siliyer proseslerden lense akomodatif kuvvetleri iletmek için kullanılır. Bu bölgelerde, zonül demetleri kapsül matrisine karışmış gibi görünen daha küçük fibriller ağlara yayılır (31). Ancak, bu eklemenin meydana geldiği mekanizmalar ve yeniden üretilebilir zonüller organizasyonları oluşturmak için gerekli düzenleme henüz bilinmemektedir.



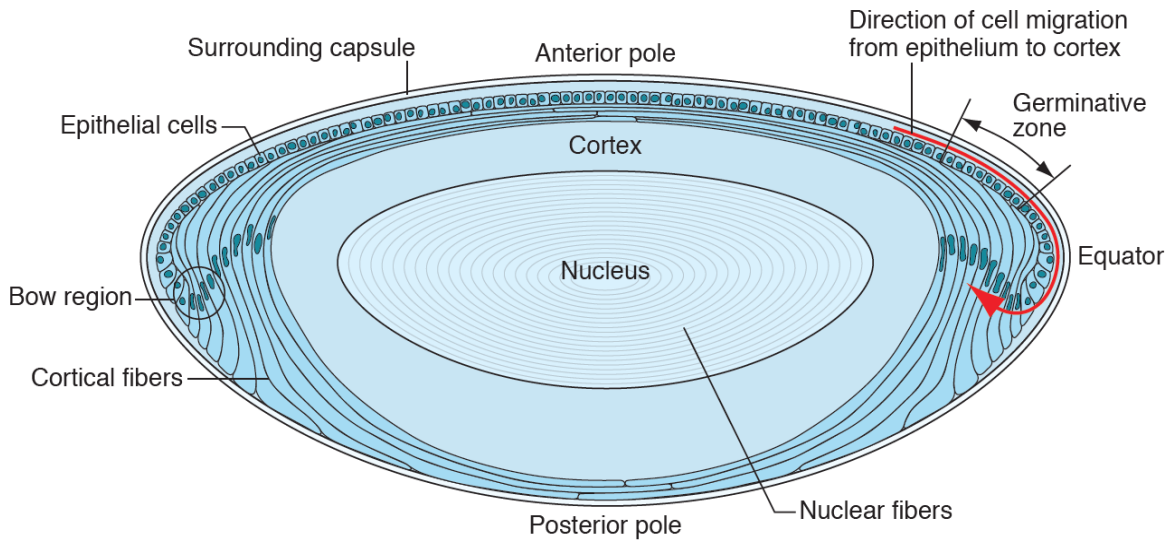
Şekil 2.4: Hücresel lensi (sarı) çevreleyen lens kapsülünü (mavi) gösteren yetişkin bir fare lensinin enine kesiti. Anterior ve posterior lens kapsülleri sırasıyla lens epitel hücreleri ve lens kortikal lif hücreleri için bazal membranlardır. Ekvatorial bölgede lens kapsülü, lif hücrelerine farklılaşan epitel hücreleri için bazal membran görevi görür ve aynı zamanda zonül (mor) entegrasyon bölgesidir.

Lens kapsülü, yapısal moleküllerinde bulunan epitoplara yanı sıra, serbest bırakıldıktan ve aktive edildikten sonra lens hücrelerinin farklılaşmasını indükleyen sekestre edilmiş büyüme faktörleri için bir depo sağlar (21,32). Lens avasküler olduğundan, kapsül aynı zamanda metabolik substratların ve atıkların lensin içinde ve dışında pasif değişimine izin vermeli, aynı zamanda boyut ve yüke göre orta büyüklükteki molekülleri seçici olarak filtrelemelidir (33,34). Son olarak, gözdeki lens kapsülünün kalınlığı ve uzun vadeli stabilitesi, göz içi lenslerin (GİL) implantasyonu ile ekstrakapsüler katarakt cerrahisini mümkün kılmaktadır (35,36).

2.1.3.2. Lens Epiteli

Anterior lens kapsülünün hemen arkasında tek bir epitel hücre tabakası bulunur. Bu hücreler metabolik olarak aktiftir ve DNA, RNA, protein ve lipid biyosentezi dahil olmak üzere tüm normal hücre aktivitelerini gerçekleştirir. Ayrıca lensin enerji gereksinimlerini karşılamak için adenozin trifosfat üretirler. Epitel hücreleri mitotiktir; premitotik (replikatif veya S fazı) DNA sentezinin en büyük aktivitesi, germinatif bölge olarak bilinen ön lensin etrafındaki bir halkada meydana gelir. Yeni oluşan hücreler ekvatora doğru göç eder ve burada liflere

farklılaşırlar. Yay (bow) bölgesi olarak adlandırılan bu alan, epitel hücrelerinin lens liflerine terminal farklılaşma sürecini başlattığı yerdir (Şekil 2.5). Bu farklılaşma sırasında, belki de en dramatik morfolojik değişim, epitel hücreleri lens lif hücreleri oluşturmak için uzadığında meydana gelir. Bu uzama, lif hücre membrandaki hücresel proteinlerin kütlelerinde muazzam bir artışla ilişkilidir. Aynı zamanda hücreler çekirdekler, mitokondriler ve ribozomlar da dahil olmak üzere organellerini kaybeder. Bu organellerin kaybı optik açıdan avantajlıdır, çünkü lensten geçen ışık artık bu yapılar tarafından emilmez veya dağıtılmaz. Ancak, bu yeni lens lifi hücreleri daha önce organeller tarafından gerçekleştirilen metabolik işlevlerden yoksun olduğundan, artık enerji üretimi için glikolize bağımlıdırlar (9).



Şekil 2.5: Memeli lensinin enine kesit şeması. Ok, epitelden kortekse hücre göçünün yönünü göstermektedir (9).

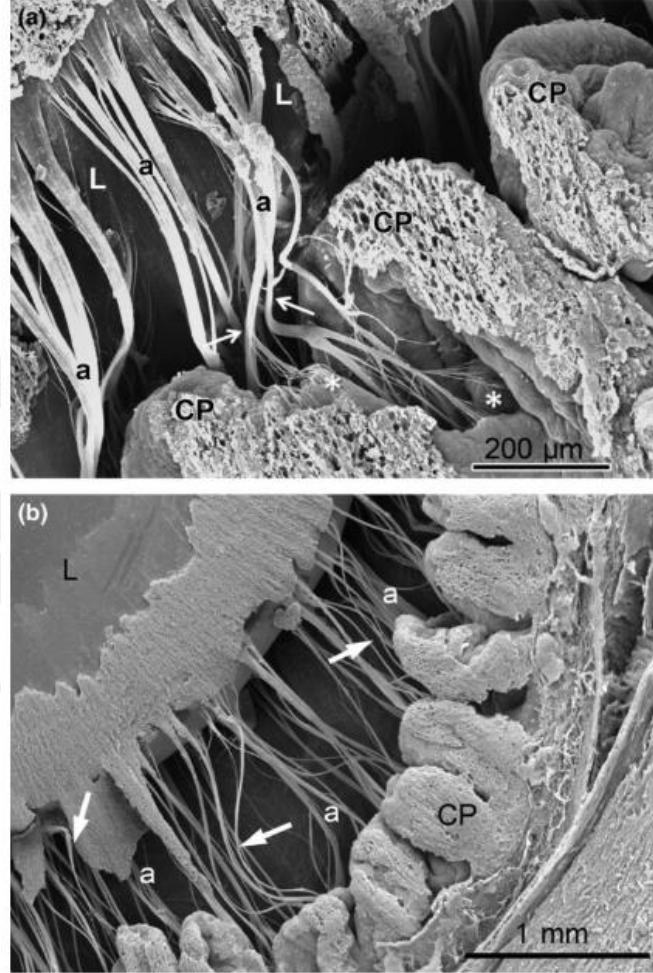
Lensin ekvatorial kısmındaki epitel hücreleri yaşam boyunca farklılaşmaya ve büyümeye devam eder, bu nedenle lensin şekli, ağırlığı ve hacmi sürekli değişir.

Yetişkin lensinin çapı yaklaşık 9,0-10,0 mm'dir, ortalama yıllık büyümesi 0,023 mm'dir ve lensin kalınlığı yaklaşık 4,0-5,0 mm'dir (37). Farklı cihazlar kullanılarak yapılan birçok çalışmada lensin anterior ve posterior eğrilik yarıçapının yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (38,39).

2.1.3.3. Lens Fibrilleri

Lens, pars plana ve pars plicata'nın pigment içermeyen epitelinin bazal laminasından kaynaklanan zonül adı verilen bir lif sistemi tarafından desteklenir. Bu zonüler lifler, siliyer prosesler arasındaki alanlarda bulunur ve elastik dokudan oluşan mikrofibriller içerir. Lens kapsülüne, ekvatoradan 1,5 mm anterior ve 1,25 mm posterior uzaklıktaki noktalarda bağlanırlar (Şekil 2.6) (9).

Yaş ilerledikçe ekvatoryal zonüler lifler gerileyerek, zonüler halkada enine kesitte üçgen şeklinde görünen ayrı anterior ve posterior katmanlar bırakır. Bu lifler 5–30 μm çapındadır. Işık mikroskobu altında, eozinofilik yapılar olarak görülürler ve periyodik asit-Schiff (PAS) boyasıyla pozitif reaksiyon verirler. Ultrastrüktürel olarak, lifleri oluşturan mikrofibriller 8–10 nm çapında olup 12–14 nm bantlanma gösterir (9).



Şekil 2.6: Anterior siliyer proseslerin (CP), anterior dişlerin (a) ve lensin (L) anteriordan görülen taramalı elektron mikrografı (38 yaşında donör göz). Proseslerin uçları ve iris dikkatlice çıkarılmıştır. Ön dişlerin (a) kalın demetlerinin siliyer prosesler arasından lensin ön yüzeyine doğru ilerlediği görülmektedir. (a) Ön siliyer prosesler arasındaki vadilerin tabanlarından, iki en ön zonül (MAZ, oklar) vadilerden (yıldız işaretleri) çıkar ve prosesler seviyesindeki dişlere bağlanır (oklar). (b) Daha düşük bir büyütme, lens yüzeyine yerleştirilmelerine kadar dişleri takip eden MAZ'nin de olduğunu göstermektedir (40).

2.1.4. Lensin Fizyolojisi ve Biyokimyası

Lensin temel işlevi akomodasyon, yani görmeyi netleştirme işlevini yerine getirmektir. Embriyonik gelişimin başlarında saydam olmayan lens, zamanla beslenme etkisiyle şeffaflaşır. Lensin şeffaf olmasının başlıca nedeni, ana yapı taşlarını oluşturan fibrillerin düzenli, hekzagonal yapısı ve hücreler arasındaki boşluğun oldukça dar olmasıdır. Lensin kırılma indeksi 1,41'dir. Lensin içinden geçen ışık, tüm renklerine ayrılarak retina üzerine odaklanır. Sarı ışık 570-595 nm, mavi ışık 440-500 nm ve kırmızı ışık 620-770 nm arasında odaklanır. Bu kromatik sapmalar, lensin uyum yapma fonksiyonu sayesinde retina üzerinde odaklanır. Genç bir lensin ışık geçirgenliği %90 civarındayken, yaş ilerledikçe bu oran azalır. Örneğin, 10 yaşındaki bir bireyin lensi %70 ışık geçirgenliğine sahipken, 25 yaşında bu oran %20'ye düşer (41).

Yenidoğanlarda ortalama lens gücü 45D olup, 6 yaşında 25D'ye düşer (42). Gullstrand model gözlerde, lens korteksi ve çekirdeğinin kırılma indisi sırasıyla 1.386 ve 1.406 olarak tanımlanmıştır (43). Aslında, lens daha karmaşık bir gradient refraktif indeksine (GRIN) sahiptir (44). Jones ve ark., sagittal kırılma indisi dağılımını ve insan lensinin yaşa bağlı değişimlerini ölçmek için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanarak lens çekirdeğinin kırılma indisinin yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığını, lens korteksinin kırılma indisinin ise değişmeden kaldığını göstermiştir (45). Sonuçlar, yaşın artmasıyla birlikte lensin genel kırılma indisinin azaldığını ve bunun sonucunda lensin kırılma gücünün azaldığını göstermektedir.

Lensin akomodasyon yeteneği büyük ölçüde esnek yüzey eğriliğine bağlıdır. Lens morfolojisi ve GRIN yaşla ve akomodasyon sürecinde değişir (46,47). Lens yüzeyi kurvatürü (RAL) azalır ve lens kırma gücü akomodasyon sırasında artar (48,49). Kasthurirangan ve ark., -4.8 ila -6.9D akomodatif stimülasyonla farklı yaşlarda lensin ve siliyer kasın in vivo değişikliklerini gözlemlemek için MRI tekniğini kullanmış ve ön odanın sığlaştığını, RAL'in azaldığını, lensin ekvatorial kısmının çapının azaldığını ve siliyer halkanın çapının azaldığını göstermiştir (50). Yaş arttıkça lensin kalınlığı ve ekvatorial çapının arttığı, ancak posterior lensin eğrilik yarıçapı değişmediği belirlenmiştir. Furukawa ve ark., kendi geliştirdikleri AS-OCT'yi kullanarak gözün akomodasyondan gevşemeye kadar olan dinamik sürecini kaydetmiştir (51). Lens akomodasyon durumundayken ön oda sığlaşır, lens kalınlığı artar ve anterior ve posterior yüzeyin eğrilik yarıçapı azalır.

Ni ve ark., Scheimpflug kamerasıyla akomodasyon stimülasyonu altında genç grup ve presbiyopi grubundaki lens değişikliklerini karşılaştırmıştır (52). Genç deneklerde, RAL önemli ölçüde azalırken lens kalınlığı -5D akomodasyon stimülasyonunda artmıştır. Ancak

presbiyopi grubunda lens parametrelerinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Bazı çalışmalar, akomodasyon stimülasyonu altında lens çekirdeğinin daha konveks hale geldiğini, merkezi kalınlığının arttığını, ekvator çapının ise azaldığını göstermiştir (53). Diğer çalışmalar, GRIN'in lens akomodasyonu sırasında çok az değiştiğini göstermiştir (54,55). Genel olarak, yukarıdaki çalışmalar yaş arttıkça akomodatif latansin giderek arttığını ve lensin genel biyomekaniğinin yaştan etkilenmediğini göstermiştir.

Lens çok sayıda biyokimyasal özelliğe sahip, ışığı etkili bir şekilde kıran mükemmel ayarlanmış bir kırılma indisi gradyanı oluşturan saydam, hücresel bir dokudur (56). Normal lensin %65'i sudan, %35'i ise proteinden oluşur. Lens proteinlerinin çoğunluğunu oluşturan alfa kristalin proteinleri, lensin saydamlığını sağlamada önemli rol oynar. Bu proteinler zamanla yaşla bozulur ve sülfidril gruplarındaki azalma lensin saydamlığını olumsuz etkiler. Lens saydamlığı hem hücresel hem de moleküler düzeyde korunur. Antioksidan maddeler, örneğin vitamin E, lensin oksidatif hasara karşı korunmasına yardımcı olur. Ayrıca glutatyon (GSH) seviyeleri artırılarak lensin şeffaflığı korunur.

Intrauterin dönemde lensin beslenmesi tunika vasküloza lentis tarafından sağlanırken, doğumdan sonra lensin metabolik ihtiyaçları, hümör aköz ve vitreus sıvılarından karşılanır. Lens kapsülünün su, iyonlar ve albümin gibi küçük molekülleri geçirebilmesi, Gibbs-Donan dengesi ile gerçekleşir. Lensin epitel hücreleri ve fibrilleri arasında ise karmaşık bir taşıma sistemi bulunur. Lensin arka kısmında sodyum, ön kısmında ise potasyum yoğunluğu yüksektir. Potasyumun içeri girmesiyle sodyum dışarı çıkar. Bu süreçte Na-ATPaz ve K-ATPaz gibi taşıyıcı proteinler rol alır. Lens içinde bulunan yüksek kalsiyum konsantrasyonu ise hücre membranındaki Ca-ATPaz aracılığıyla sağlanır. Ayrıca glukozun lens içine girişi, kolaylaştırılmış difüzyonla gerçekleşirken, artık maddeler pasif difüzyonla atılır. Lensin özel taşıma sistemleri arasında askorbik asit, miyoinositol ve kolin de yer alır (41).

2.1.5. Lensin Saydamlığının Sürdürülmesi

Lensin saydamlığı, 1200 nm'ye kadar dalga boylarındaki ışığın iletilmesine olanak tanır (57). Lensin saydamlığını korumak için gereken ön koşullar arasında lens liflerinin sıkı ve devamlı bir şekilde düzenlenmesi ile birlikte lens proteinlerinin yüksek çözünürlüğü yer alır (58).

2.1.5.1. Lensin Protein Metabolizması

Lensin toplam ağırlığının yaklaşık üçte biri proteinlerden meydana gelir. Bu oran, vücuttaki diğer dokulardaki protein konsantrasyonunun en az iki katıdır. Lens proteinleri, suda çözünürlüklerine göre iki ana kategoriye ayrılır ve bu oranlar yaşla birlikte değişkenlik gösterir.

Genç bireylerde lens proteinlerinin yaklaşık %80'i suda çözünebilir formda bulunurken, yaşlanmayla birlikte çözünmeyen protein miktarında artış gözlenir (59).

Suda çözünebilir proteinlerin büyük çoğunluğu kristalinler olarak bilinen protein grubuna dahildir. Kristalinler, alfa kristalinler ve beta-gama kristalinler olmak üzere iki temel gruba ayrılır. Lens içinde en fazla bulunan kristalin türü beta kristalinlerdir ve toplam protein miktarının yaklaşık %55'ini oluşturur. Bu proteinler, epitel hücrelerinin lens liflerine dönüşüm sürecinin gerçekleştiği germinatif bölgede sentezlenir. Alfa kristalinler, suda çözünebilir proteinlerin %32'sini oluşturarak lensin optik özelliklerini güçlendiren yüksek bir kırılma indeksi sağlar. Aynı zamanda, ısı şok proteinleri gibi hareket ederek denatüre olmuş proteinlere bağlanır ve agregat oluşumunu önleyerek ışık saçılımını azaltır. Gama kristalinler, lens proteinlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Alfa kristalinler tüm lens hücrelerinde sentezlenirken, beta ve gama kristalinlerin üretimi yalnızca epitelin germinatif bölgesinde gerçekleşir (59).

Suda çözünmeyen proteinler ise lens lif hücrelerinin membran yapılarında bulunur ve ürede çözünebilir ile çözünemeyen gruplara ayrılır. Ürede çözünebilir proteinler, hücresel bütünlüğü koruyan hücre iskeleti proteinleri içerirken, membranla ilişkili proteinler toplam lens proteinlerinin %2'sini oluşturur. Bu proteinler, hücreler arası bağlantıyı destekleyerek lensin yapısal stabilitesine katkı sağlar ve hücrelerin uzamasında önemli bir rol oynar (59).

Bu proteinlerden biri olan Majör İntrinsik Protein (MIP), hidrofobik yapıya sahiptir ve Aquaporin 0 olarak da bilinir. Hücre membranında en fazla bulunan proteinlerden biri olup, su kanalı görevi görerek lensin su dengesinin korunmasına yardımcı olur. Aquaporin ailesine ait diğer proteinlerle yapısal benzerlik gösterdiği için lensin su geçirgenliğini düzenlemede kritik bir rol üstlenir (59).

2.1.5.2. Lensin Karbonhidrat Metabolizması

Lensin enerji üretiminin büyük bir kısmı glikoz metabolizması ile sağlanır. Glikoz, aköz humordan (göz içi sıvısı) basit difüzyon ve kolaylaştırılmış difüzyon ile lense taşınır. Lense giren glikozun büyük bir kısmı, heksokinaz enzimi tarafından glikoz-6-fosfata dönüştürülür. Glikoliz miktarı, heksokinaz miktarı ile sınırlıdır. Yaş ilerledikçe heksokinaz enzimi azalır ve enerji üretimi düşer. Bunun sonucunda elektrolit metabolizmasının kontrolü zorlaşır. Glikoz-6-fosfat esas olarak iki farklı metabolik yola girer (60).

Glikozun %78'i Anaerobik Glikoliz Yoluna girer. Bu yolun son ürünü laktattır. Her bir glikoz molekülünden 2 ATP üretilir. Lensin enerji ihtiyacının %70'i anaerobik glikoliz ile karşılanır. Lens içindeki düşük oksijen basıncı nedeniyle glikozun sadece %3'ü sitrik asit döngüsüne girer. Ancak sitrik asit döngüsü, lensin ATP ihtiyacının %25'ini karşılar (60).

Heksoz Monofosfat (HMP) Yolu, pentoz fosfat yolu olarak da bilinir. Lens glikozunun %5'i bu yola girer. Bu yol genellikle artan glikoz seviyeleri ile uyarılır. Bu yolun önemi, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oluşumudur. Lens içinde, NADPH; glutatyon redüktaz ve aldolaz redüktaz enzimlerinin aktivitesi için gereklidir (60).

Glikoz metabolizmasında kullanılan bir diğer yol da sorbitol yoludur ve lens glikozunun %5'i bu yola girer. Bu yolda, glikoz aldolaz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür ve daha sonra poliyol dehidrojenaz ile fruktoza çevrilir. Fruktoz, aköz humora difüze olabilir. Aldolaz redüktazın glikoza olan afinitesi (bağlanma gücü), hekzokinaza kıyasla çok daha düşüktür. Lens içindeki glikoz seviyesi arttıkça, sorbitol yolu glikoliz yoluna kıyasla daha fazla aktive olur ve bu yolun son ürünleri olan sorbitol ve fruktozun lens içinde birikimi artar (60).

Aynı zamanda, HMP yolu da uyarılarak, sorbitol oluşumu için gerekli olan aldolaz redüktaz aktivitesinde artışa katkıda bulunur. Lensin sorbitole olan geçirgenliği düşük olduğundan, sorbitol lens içinde birikir. Bunun sonucunda, osmotik basınç artar ve su lens içine girerek fibrillerin şişmesine, lens yapısında değişikliklere ve opaklaşmaya neden olur. Bu mekanizmanın, diyabetik katarakt gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (61,62,63).

2.1.5.3. Lensin Su ve Elektrolit Dengesi

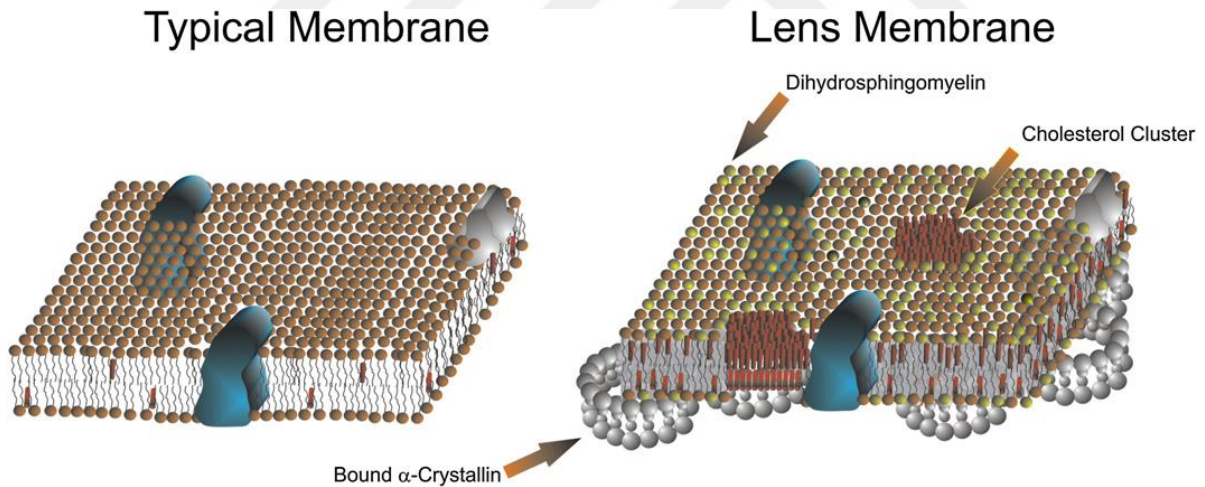
Lens, yüksek potasyum ve düşük sodyum içeriğine sahiptir. Bu iki katyon, Na^+ - K^+ -ATPaz pompası ve lens kapsülünün geçirgenliği sayesinde bir denge içinde bulunur. Lenste klorürün geçirgenliği yüksektir. Katyon akışının anyon konsantrasyonuna bağımlılığından ötürü Na^+ - K^+ - 2Cl^- ko-transporter tanımlanmıştır. Klorür konsantrasyonundaki veya lens tarafından klorür işlenmesindeki bir bozulma, lensin nemli durumunu koruma yeteneğini tehlikeye atar ve ozmotik dengenin kaybına yol açarak katarakt oluşumuna neden olabilir (64). Normalde lens membranının geçirgenliğini korumak için su ve elektrolit dengesi hem hücre içinde hem de hücre dışında korunmalıdır. Membran geçirgenliği, lens saydamlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (65).

Sodyum, serumda ana ekstraselüler katyon iken, potasyum ana intraselüler katyondur. Lenste sodyum konsantrasyonu potasyumdan daha azdır, ancak serumda bunun tersi geçerlidir. Bu katyon dengesi, Na^+ - K^+ -ATPaz enzimi aracılığıyla lens membranı boyunca ozmotik basıncı ve dolayısıyla su dengesini korur (66). 2004 yılında yapılan bir çalışmada, serum elektrolit seviyelerindeki değişikliklerin, lensin aköz humör (aqueous humor) elektrolit seviyelerinde değişikliklere neden olabileceği ve muhtemelen katarakt oluşumuna yol açabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, aköz humörün katyon konsantrasyonundaki değişiklikler, serum elektrolitlerindeki değişikliklere bağlanabilir ve nihayetinde lens metabolizmasını etkileyerek katarakt oluşumuna neden olabilir (67). Bu bağlamda, serum sodyum seviyesini değiştiren

herhangi bir neden, doğrudan sulu humör sıvısındaki sodyum seviyesinin yükselmesine neden olarak lens membranı geçirgenliğini değiştirebilir ve ozmotik dengesizliğe yol açabilir. Bu durum, kataraktın gelişimi ve ilerlemesiyle sonuçlanabilir (65).

2.1.5.4. Lens Lipidleri

İnsan lens membranı, fosfolipid bileşimi açısından alışılmadık bir yapıya sahiptir. En bol bulunan fosfolipid, dihidrosfingomiyelin olup, yalnızca primat lenslerinde, özellikle de insan lenslerinde önemli miktarlarda bulunur. Yetişkin insan lens membranı, insan vücudundaki en doymuş ve düzenli membran yapılarından biridir. Yüksek kolesterol seviyeleri nedeniyle, saf kolesterol çift tabakalarının oluşmasına yol açar (Şekil 2.7). Ayrıca, lipidlerin büyük bir kısmı proteinlerle birleşmiş durumdadır, bu da onların hareketliliğini sınırlar (Şekil 2.7). Buna karşılık, Singer'in akışkan-mozaiik modeline göre tipik bir biyozar, fosfolipidlerin akışkan bir ortam içinde, çift tabaka boyunca yanal hareket edebilen proteinler içermesiyle karakterize edilir (Şekil 2.7). Ekvator bölgesindeki epitel hücreleri, lif hücrelerine farklılaşır. Bu liflerden bazıları 1 cm uzunluğa kadar ulaşabilir. Genç lifler, lensin kortikal bölgesini oluşturur. Yaş ilerledikçe, kortikal lifler merkezdeki nükleer bölgeye doğru sıkışır (68).



Şekil 2.7: Sol: Tipik bir membran. Sağ: İnsan lens membranı. Tipik membranlar, göreceli olarak az sayıda kolesterol molekülü (kırmızı silindirler) içeren akışkan lipidlere sahiptir. İnsan lens membranları ise benzersizdir. Lipidlerin büyük bir kısmı, α -kristalin (gri toplar; her α -kristalin için bir büyük ve bir küçük top) ve AQPO gibi proteinlerle birleşmiştir, bu da lipidlerin hareketliliğini sınırlar. İnsan lens membranları, vücuttaki en doymuş ve en düzenli (sert) membran yapılarından biridir. İnsan lensinin ana lipidi, dihidrosfingomiyelindir (yeşil gölgeli toplar) ve yalnızca insan lensinde büyük miktarda bulunur.

2.1.5.5. Lenste Oksidatif Hasar ve Koruyucu Mekanizmalar (Glutasyon ve Oksidasyon-Redüksiyon Yolları)

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile hücrel antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanabilir. Göz hücrelerinde ROS, membran lipidlerinin peroksidasyonuna, hücre içi protein agregasyonuna ve çökmesine neden olarak proteinlerde kapsamlı hasara neden olan toksik biyokimyasal reaksiyonların artışı başlatabilir (69,70). Oksidatif hasar muhtemelen hücre membranlarında başlar (71). En önemli oksidanlar serbest radikallerdir. Serbest radikaller, dış kabuklarında eşleşmemiş elektronlar bulunan moleküllerdir. Bu eşleşmemiş durum onları çok dengesiz hale getirir ve elektron kazanmak veya kaybetmek için diğer moleküllerle reaksiyona girmeye eğilimlidir. Serbest radikallerin önemli bir kaynağı, mitokondriyal elektron taşınması sırasında proteinler ve flavoproteinler tarafından di oksijenin kısmi olarak indirgenmesidir (71).

Glutasyon (GSH), lensin başlıca antioksidanıdır, lens korteksinde sentezlenir ve rejenerasyona uğrar (72). Bu bileşiğin lensteki dikkat çekici derecede yüksek konsantrasyonu, oksitleyici madde için bir hedef sağladığını ve böylece daha savunmasız molekülleri koruduğunu da göstermektedir. Lens epitel hücrelerinde GSH'nin dikkatli bir şekilde incelenmesi, normal koşullar altında GSH'nin %1 veya daha azının oksitlenmiş formda olduğunu göstermektedir (72). Oksidatif ataktan sonra bile, GSH'nin %50'sinden fazlası oksitlenmiş formda olabildiğinde, GSH'nin okside formu olan GSSG birkaç dakika içinde normal seviyelerine düşer. Hidroksil radikali, lipid peroksidleri oluşturmak için çoklu doymamış yağ asitleriyle lipid peroksidasyon zincir reaksiyonuna neden olabilir (72,73,74). Lipid peroksidasyonunun, membran proteinlerinin oksidasyonu ile ilişkili olarak transmembran iyon gradyanlarının bozulmasına ve hücrel canlılığın kaybına neden olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Lipid peroksidasyonunun yan ürünlerinden biri, özellikle çapraz bağlama yeteneği nedeniyle kataraktogeneizde rol oynadığı öne sürülen toksik bileşik malondialdehittir (MDA) (75,76).

2.1.5.6. Fotobiyoloji

İnsan lensinin birincil işlevi ışığı bozulmadan retinaya odaklamaktır. Gözün çoğu bileşeninin iletim özellikleri sabitken, lensin iletim özellikleri yaşam boyunca değişir. Güneşin yoğun ışığına maruz kalmak göz lensi için özel bir tehlike oluşturabilir ve görmeyi bozan katarakt [lensin bulanıklaşması] oluşumuna yol açabilir. Hem UV-A hem de UV-B maruziyeti (77,78,79), özellikle 70 yaşın üzerindekilerde katarakt oluşumu için önemli risk faktörleridir, çünkü yaşla birlikte gözün kendini ışık hasarına karşı koruma yeteneği tehlikeye girer. Su, kum veya kardan yansıyan UV radyasyonuna maruz kalmak göz lensine özellikle zarar verir

(80,81,82). Sadece UV radyasyonuna ek olarak hem görünür ışık hem de UV radyasyonunun varlığında katarakta neden olabilen birçok boya, ilaç ve bitkisel ilaç vardır (83). Bu fototoksik reaksiyon çok erken bir katarakta neden olur [yaklaşık 40 yaşında]. Lensin saydamlığındaki herhangi bir değişiklik retinaya sunulan görüntünün kalitesini düşürecek ve görsel algıyı büyük ölçüde etkileyecektir (84).

Çevresel ışık genellikle zararsız olsa da bazı durumlarda göze zarar verebilir. Işığın zararlı olup olmadığını belirlemek için şu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır: ışık şiddeti, dalga boyu, hasar bölgesi, oksijen gerilimi, kromoforlar, savunma sistemleri ve onarım (84).

Işık Şiddeti: Işığın yoğunluğu arttıkça, göze zarar verme olasılığı da yükselir. Normalde zararsız olan ışık, yeterince yoğun olduğunda akut hasara neden olabilir. Örneğin, kar körlüğü olarak bilinen durum, kardan yansıyan güneş ışığına maruz kalmanın bir sonucudur. Aynı şekilde, bir güneş tutulması sırasında doğrudan güneşe bakmak da geçici veya kalıcı görme kaybına yol açabilir (82). Ayrıca, ozon tabakasının incilmesiyle birlikte ultraviyole (UV) radyasyonunda artış meydana gelmektedir (85). UV-A veya UV-B yayan yapay ışık kaynakları da göze zarar verebilir (86). Daha düşük yoğunlukta ancak uzun süreli ışık maruziyeti de kümülatif ışık hasarına yol açabilir ve bu durum genellikle yaşa bağlı koruma mekanizmalarının zayıflamasıyla ilişkilidir (87).

Dalga Boyu: Güneşten veya yapay ışık kaynaklarından gelen ışınlar farklı oranlarda UV-C (100-280 nm), UV-B (280-315 nm), UV-A (315-400 nm) ve görünür ışık (400-700 nm) içerir. Dalga boyu kısaldıkça enerji artar, bu da biyolojik hasar riskini yükseltir. Ancak, daha uzun dalga boyları daha az enerjiye sahip olmalarına rağmen göze daha derinlemesine nüfuz edebilir (88).

Bir fotokimyasal reaksiyonun gerçekleşebilmesi için ışığın belirli bir oküler dokuda emilmesi gerekir. İnsan/primate gözü, ışığın hangi bölgede emileceğini belirleyen özel filtreleme özelliklerine sahiptir. 295 nm altındaki UV ışınları insan korneası tarafından filtrelenerek lense ulaşmaz. Bu nedenle, en kısa ve en enerjik dalga boyları (tüm UV-C ve bir kısmı UV-B olan ışınlar) insan lensine ulaşmadan emilir. Lens, kalan UV-B ve tüm UV-A ışınlarını emer, böylece yalnızca görünür ışık retinaya ulaşır. Ancak, genç bireylerde lens, az miktarda UV-B ışığını (320 nm) retinaya iletebilirken, yaşlı bireylerde lens daha kısa mavi ışık (400-500 nm) dalga boylarını filtreleyebilir. Diğer memelilerde ise, primatlar dışındaki türlerde, 295 nm üzerindeki UV ışınları retinaya ulaşabilir (89).

Lens Üzerinde Işık Hasarının Etkilediği Bölgeler: Lensin ışık hasarına en duyarlı iki bölgesi dıştaki epitel hücreleri ve içteki lens lif membranıdır. Epitel hücreleri, lens içine madde taşınımını kontrol eden yapılardır. Bu hücreler aköz hümörle doğrudan temas halindedir ve

fototoksik hasara karşı en savunmasız bölgedir. Bu hücrelerin zarar görmesi, lensin yaşamsal fonksiyonlarını doğrudan etkileyebilir (90).

Lens lif membranı, lipid yapılarının veya ana membran proteininin (MIP) zarar görmesiyle fotokimyasal olarak hasar görebilir (91,92). Fototoksik reaksiyonlar, DNA ve bazı amino asitlerin (histidin, triptofan, sistein) modifikasyonuna veya hücre içi lens proteinlerine duyarlı maddelerin kovalent bağlanmasına yol açabilir (83). Bu tür bağlanmış kromoforlar, endojen ışık hassaslaştırıcı olarak işlev görerek ışığa karşı uzun süreli duyarlılık yaratabilir. Ayrıca, diyabete bağlı olarak fotokimyasal olmayan protein değişiklikleri de meydana gelebilir (93,94). Yüksek glikoz konsantrasyonu, lizin amino asit kalıntılarının glikozillenmesine neden olabilir. Tüm bu hasar türleri, lens materyalinin kırılma indeksinde değişikliklere yol açarak protein agregasyonuna ve sonuçta katarakt gelişimine (kataraktogenezis) neden olabilir (95). Yeni geliştirilen ScanTox yöntemi, lensin optik kalitesinde meydana gelen erken bozulmaları tespit edebilir, hatta opasite (bulanıklık) oluşmadan önce lens hasarını ölçebilir (96).

Kromoforlar: Bir kromofor, ışığı emen bir maddedir. Oküler kromoforlar, göz içinde doğal olarak bulunan endojen bileşikler veya kan-göz bariyerini aşarak belirli bir bölgeye ulaşan ekzojen ajanlar olabilir. Işığın lens üzerinde hasara neden olabilmesi için önce bir kromofor tarafından emilmesi gerekir (84).

Oksijen Gerilimi: Lensin oksijen gerilimi oldukça düşüktür, ancak foto-oksidasyonun gerçekleşmesi için yeterlidir (97).

Savunma Sistemleri: Lens, ışık ve radyasyon hasarına karşı oldukça etkili bir savunma sistemine sahiptir. Lens içinde süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler ile E ve C vitaminleri, lutein ve GSH gibi antioksidanlar bulunur. Bu bileşenler, oksidatif ve fotokimyasal hasara karşı koruyucu bir rol oynar (88,98,99). Ancak, bu koruyucu antioksidanların ve enzimlerin çoğu kırk yaşından itibaren azalmaya başlar (100,101). Bu azalma, lensin ışığa bağlı hasarlara karşı savunmasız kalmasına neden olur.

Onarım Mekanizması: Lensin periferik epitel hücreleri, UV-B ile oluşan DNA çapraz bağlarını (siklobütan pirimidin dimerleri ve 6-4 pirimidin-pirimidon bağları) onarabilme kapasitesine (102). Ancak, ek olarak UV-A ışınlarına maruz kalma durumunda (103,104), bu hücresel onarım süreci bozulur. Lens proteinlerinin yenilenme hızı oldukça düşüktür, bu nedenle zamanla protein hasarı birikir (83).

2.2. KATARAKT

Katarakt, normalde saydam olan göz lensinin veya kapsülünün (çevresindeki şeffaf zar) bulanıklaşması veya opaklaşmasıyla ışığın lensten gözün retinasına geçişini engelleyen hastalıktır (105). Refraktif özelliklerin değişmesine ve ışık saçılmasının artmasına neden olarak bulanık görmeye veya körlüğe yol açan bu hastalık bebekleri, yetişkinleri ve yaşlıları etkileyebilir ancak yetişkinlerde daha yaygındır. İki taraflı olabilir ve şiddeti değişebilir. Hastalık süreci, erken dönemde günlük aktiviteleri etkilemeden kademeli olarak ilerler ancak zamanla, özellikle dördüncü veya beşinci on yıldan sonra katarakt sonunda olgunlaşarak lensi ışığa karşı tamamen opak hale getirir ve rutin aktiviteleri engeller (106). Kataraktlar dünya çapında önemli bir körlük nedenidir. Tedavi seçenekleri arasında yalnızca erken evrelerde refraktif gözlüklerle düzeltme yer alır ve katarakt rutin aktiviteleri engelleyecek kadar olgunlaşırsa, çok verimli olan cerrahi müdahale önerilebilir (107).

2.2.1. Epidemiyoloji

Katarakt, dünya çapında körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (108,109). Kataraktın prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, 55-64 yaş arasındakilerde %3,9'dan 80 yaş ve üzeri kişilerde %92,6'ya kadar değişmektedir (110). 2010 yılında 10,8 milyon katarakt nedeniyle körlük tespit edilmiştir (111). 2020 yılında, 50 yaşın üzerinde tahmini 15 milyon kişi kör (görme keskinliği $<3/60$ veya merkezi fiksasyon etrafında 10° 'den az görme alanı) olarak sınıflandırılmış ve 50 yaşın üzerinde tahmini 79 milyon kişide katarakt nedeniyle dünya çapında orta ila şiddetli görme bozukluğu (görme keskinliği $<6/18$ ila $3/60$) tespit edilmiştir.1 Bu tahminler, 2000 yılıyla karşılaştırıldığında katarakt körlüğünde %30, orta ila şiddetli görme bozukluğunda ise %93 artış olduğunu göstermektedir. Ancak, katarakt körlüğünün yaşa göre standardize edilmiş yaygınlığı 2000 yılından bu yana %28 oranında azalmış ve orta ila şiddetli görme bozukluğu %7 oranında artmıştır.2 Yaşa göre standardize edilmiş oranlardaki düşüşe rağmen katarakt vakalarındaki genel artış, 60 yaşın üzerinde olan bireylerin sayısının artmasıyla sonuçlanan nüfus yaşlanmasından kaynaklanmaktadır (112). Katarakta bağlı körlük sayının dünya nüfusunun yaşlanması ve daha uzun yaşam beklentileri ile 2025 yılında 40 milyona çıkması beklenmektedir (113). Kataraktın görme kaybına etkisi, özellikle yaşlı popülasyonda, bunama riskini (114), düşme ve trafik kazası olasılıklarını artırır (115,116), bir bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve sonuçta daha yüksek ölüm oranına yol açar (117).

Katarakt vakalarının çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Katarakt ile ilişkili görme bozukluğu hala kaynak açısından fakir ortamlarda maddi yoksulluğun bir nedeni ve sonucudur (118). Güney Asya, dünya çapında en yüksek katarakt körlüğü ve orta ila şiddetli

görme bozukluğu prevalansına sahiptir. Bununla birlikte, Küresel Hastalık Yüğü Çalışması bölgelerine göre, Güney Asya (-%36,5); Güneydoğu Asya, Doğu Asya ve Okyanusya (-%43,0); ve Kuzey Afrika ve Orta Doğu (-%40,0) 2000 ile 2020 arasında katarakt körlüğü oranlarında en büyük düşüşü yaşamıştır (119).

2.2.2. Katarakt Nedenleri

Katarakt çeşitli nedenlerle gelişir. İnsan kataraktı çoğunlukla çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilir. Çoğu, kendine özgü etiyolojilerle gelişir ve bunlar aracılığıyla teşhis edilebilir, örneğin, posterior (klasik olarak steroid kullanımına bağlı) ve anterior (sık görülen senil katarakt) (120).

Konjenital katarakt oluşumunda genellikle genetik faktörler, maternal ve fetal faktörler, cinsiyet, ırk, etnisite, ishal veya dehidrasyonel kriz, hipertansiyon, sigara, oksidatif stres, lipid içeriği ve kolesterol, travmatik ve komplike faktörler rol oynar (121).

Genetik olarak belirlenen katarakt, bireyin kromozomal düzenindeki bir anormallikten kaynaklanır. Tüm konjenital kataraktların yaklaşık üçte biri kalıtsaldır (122). Mikroftalmi, aniridi, ön segment gelişimsel anomalileri, retina dejenerasyonları, kromozom anormallikleri, Lowe sendromu, nörofibromatozis gibi diğer multisistem genetik bozukluklarla birlikte veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir (123). *PITX3* geninin, ön segment mezenkimal disgenезinde bazı kalıtsal kataraktlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (124). Kalıtsal Mendel kataraktı, otozomal dominant ve otozomal resesif veya X'e bağlı özelliklerle kalıtılır. Fenotipik olarak, aynı kataraktlar farklı genetik lokuslardaki mutasyonlardan kaynaklanabilir ve farklı kalıtım düzenlerine sahip olabilir (123).

Hamilelikte veya erken bebeklik döneminde yetersiz beslenme, ailevi olmayan zonüler katarakt ile ilişkilendirilmiştir. Kızamıkçık, toksoplazmoz ve sitomegalo-inklüzyon gibi anne enfeksiyonları da konjenital katarakt ile ilişkilendirilmiştir (125). Endokrin bozuklukları (123), alkol veya uyuşturucu ilaç (talidomid, kortikosteroidler vb.) kötüye kullanımı ve hamilelik sırasında radyasyona maruz kalma, bebeklerde katarakt riskini artırır (125). Gebeliğin son üç ayında intrauterin hipoksi, Lowe sendromu, miyotonik distrofi, konjenital iktiyozis vb., bebeklerde katarakta neden olan infantil faktörlerdir (123,125). A198V ikamesi olan galaktokinazın Osaka varyantının yetişkinlerde bilateral katarakt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (126).

Kadınlarda çoğu katarakt türü için erkeklerden daha yüksek bir insidans ve risk vardır (122), Muhtemel sebebi menopoz sonrası dönemdeki östrojen eksikliğidir. Deneysel bir çalışma, Metil-Nitrozüre (Methyl-Nitrosourea) ile tedavi edilen, yumurtalıkları alınmış

sıçanlarda estradiol veya estron tedavisinin kataraktlı gözlere karşı %25'e kadar koruyucu etkileri olduğunu öne sürmüştür (127).

Afrikalı Amerikalılar ve Hispanik Amerikalılar, Kafkasyalılara göre katarakt geliştirme riskinin neredeyse iki katı kadar risk taşıyor gibi görünmekte ki bu fark özellikle diyabet olmak üzere diğer tıbbi rahatsızlıklardan ve tedavi eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir (122).

Yaşa bağlı (veya senil) katarakt, 50 yaş üstü kişilerde görülen ve bilinen mekanik, kimyasal veya radyasyon travmasıyla ilgisi olmayan katarakt olarak tanımlanır. Yaşlılarda giderek daha sık ve şiddetli görülür (128) ve dünya körlüğünün %48'inden sorumludur (129). Proteinin parçalanması ve toplanması, lif hücre membranlarında hasar, GSH eksikliği, oksidatif hasar, yüksek kalsiyum, anormal lens epitel hücre göçü vb. senil katarakttan sorumlu bazı özel mekanizmalardır.

Minassian ve ark. (130), şiddetli bir ishal atağının katarakta neden olma olasılığının 4,1 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. İki veya daha fazla ishal atağı olanlarda risk %21'e yükselmiş ve hem şiddetli ishal hem de sıcak çarpması öyküsü olanlarda daha da yüksek olmuştur. Harding (131) ishal, yetersiz beslenme, asidoz, dehidratasyon, vücuttaki yüksek üre seviyesi ve ilişkili ozmotik dengesizliğin siyanat birikimine yol açtığını ve böylece katarakta neden olan GSH seviyesini olumsuz etkilediğini özetlemektedir.

Diyabetes mellitus'ta katarakt oluşumuna ilişkin erken klinik çalışmalarda arteriyel hipertansiyonun yüksek yaygınlığı belirtilmiştir (132). Lens epitelindeki $Na^+ K^+$ Adenozin Trifosfataz (ATPaz) aktivitesindeki spesifik bir azalmadan kaynaklanan azalmış lensel iyonik taşıma, Nakano faresinde katarakt oluşumuna yol açar (133). $Na^+ K^+$ ATPaz inhibitörleri ile yapılan bazı *in vitro* çalışmalar da lens opaklaşmasına yol açar (133). Hipertansif Dahl tuzuna duyarlı sıçanlardan alınan renal mikrozomal preparatlarda düşük $Na^+ K^+$ ATPaz aktivitesi bildirilmiştir (134,135).

Sigara içmenin kataraktogenezdeki rolü çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (136,137,138). Bu çalışmalar sigara içenlerde katarakt riskinin 2-3 kat arttığını göstermiştir. Sigara dozundaki artış nükleer opasitelerin artan şiddetiyle ilişkilendirilmiştir. Solunan dumanda bulunan aromatik bileşikler lentiküler bileşenleri oksidatif olarak değiştirir (139).

Oksidatif stresin hem deney hayvanlarında (140,141) hem de kültürlü lens modellerinde (142,143) katarakt oluşumunda önemli bir faktör olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Oksidatif süreçlerin insan lensinde yaşla birlikte arttığı ve kataraktlı lenslerde protein konsantrasyonunun önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (70). Oksidanların aşırı üretimi o kadar zararlıdır ki genetik materyali bile etkileyebilir (144). Bir teoriye göre

yaşlanan gözde GSH ve diğer koruyucu antioksidanların lensteki çekirdeğe ulaşmasını engelleyen bariyerler gelişir ve böylece lens oksidasyona karşı savunmasız hale gelir (122).

Membran lipitlerinin bileşimi ve metabolizması çeşitli katarakt tiplerinin oluşumunu etkileyebilir (145). Lens membranı bilinen tüm membranların en yüksek kolesterol içeriğini içerir (146). Katarakt gelişimi, bu hücrelerin içinde kolesterolün artan birikimi ve yeniden dağılımı ile ilişkilidir. Smith-Lemli-Opitz sendromu, mevalonik asidüri ve serebrotendinöz ksantomatozis, kolesterol metabolizmasının enzimlerindeki mutasyonları içerir ve etkilenen hastalarda katarakt gelişebilir. Statinler gibi hipokolesterolemik ilaçlar, bu lensler tarafından kolesterol birikimini engelleyebilir ve katarakt oluşturabilir (145,147).

Katarakt, göze künt veya delici yaralanmalar ve çıkarılması zor yabancı bir cismin girmesi sonucu oluşabilir, fiziksel hasara ve lens kapsülünün hasarına yol açar. Lens kapsülü kırıldığında, lens iç tabakaları suyla şişer ve lens proteinlerinin denatürasyonu nedeniyle beyazlaşır. Kapsülün yırtılması olmadan lensin sarsılması, başlangıçta kapsül altı olan ve genellikle yıldız şeklinde bir görünüme sahip olan bir katarakta neden olabilir (148). Bu yaralanmalar genellikle genç erkeklerde görülür. Bu şekilde oluşan Katarakta lens çok yumuşaktır ve emilmesi kolaydır. Kaynakçılar ve cam fırınları gibi tehlikeli koşullarda çalışan kişiler bu tür yaralanma kaynaklı katarakta daha yatkındır.

Komplike katarakt, gözün lokal, sistemik ve dejeneratif hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan kataraktları ifade eder.

Cilt hastalıklarıyla ilişkili lens opaklıkları sendromik katarakt olarak adlandırılır, genç yaşta ortaya çıkar ve bilateralidir (125). Atopik katarakt, özellikle çocuklarda atopik dermatit (AD) ile ilişkili en yaygın durumdur (149) Mekanizma bilinmemektedir; ancak, kaşıntılı durumlarda yüzün alışkanlık haline getirilmiş şekilde ovuşturulması rol oynayabilir (150). AD'li hastaların hüümör aközünde daha yüksek seviyelerde protein olduğu bulunmuştur (151). Katarakt ile ilişkili diğer cilt rahatsızlıkları arasında poikiloderma, vasküler atrofik, skleroderma ve keratosis follicularis bulunur (125).

Glokom ve tedavileri, özellikle miyotikler (demekaryum, izoflurofat ve ekotiyofat) ve filtrasyon cerrahileri de dahil olmak üzere katarakt için yüksek risk oluşturmaktadır (122). Gözün inflamatuvar durumları (örn., Fuchs heterokromik iridosiklit, Still hastalığı, kornea ülseri, endoftalmi, retinablastom-melononun ileri evrelerindeki üveitik durumlar vs.), korioretinal miyopik dejenerasyon, retinitis pigmentosa ve diğer pigmentli retina distrofileri de katarakta sebep olmaktadır (125). Nükleer katarakt, varsayılan edinilmiş miyopi ile ilişkilidir (152,153). Posterior subkapsüler kataraktın (PSK) miyop refraksiyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (154,155).

Metabolik kataraktlar endokrin bozuklukları ve biyokimyasal anormallikler nedeniyle oluşur. Galaktozemik ve diyabetik kataraktlar bu tür kataraktların yaygın örnekleridir.

Galaktozemi, galaktoz-1 fosfat üridil-transferaz (GPOT) eksikliği ve galaktokinaz (GK) eksikliği nedeniyle ortaya çıkan konjenital galaktoz metabolizma bozukluğu ile ilişkilidir. Yağ damlacıkları şeklinde bilateral katarakt gelişimi, galaktozeminin karakteristik bir özelliğidir (125).

Katarakt, paratiroid bezlerinin atrofisi veya yanlışlıkla çıkarılması (tiroidektomi sırasında) nedeniyle de oluşabilir (151).

Katarakt, hipotiroidizm veya kretinizmin ortak bir özelliği değildir; ancak bir ilişki olduğu iddia edilmiştir ve tanımlanan opasiteler hipoparatiroidizmde görülenlere benzemektedir. Paratiroidlere müdahale edilmeden yapılan tiroidektominin de genellikle mavi nokta tipinde katarakta neden olduğu belirtilmiştir (156).

Bakır metabolizmasının konjenital bozukluğu Wilson hastalığına (hepatolentiküler dejenerasyon) neden olabilir. Wilson'da ön kapsülde yeşil renkli, ayçiçek desenli karakteristik bir katarakt görülebilmektedir (125,157).

Aldoz redüktaz (şekerlerin indirgenmesi için) şeker metabolizmasındaki anormalliklerle ilişkili katarakt oluşumunun temelidir (158,159). Çalışmalar, yetersiz beslenme durumunun katarakt modellerinde lensteki protein denatürasyonunu hızlandığını ileri sürmüştür (160). Triptofan eksikliğinden kaynaklanan katarakt çalışmalar ile desteklenmiştir (161). Kataraktlar, folik asit açısından düşük bir diyetle beslenen deney hayvanlarında da ortaya çıkmıştır (162). Son zamanlarda yayınlanan bir çalışma, düzenli olarak multivitamin takviyesi alımının katarakt riskini azalttığını göstermektedir (163,164,165).

Beslenmedeki eser elementlerin, özellikle çinko ve bakırın insan kataraktının oluşumunda rol oynayabileceğini öne süren birçok kanıt vardır. Hayvan ve insan çalışmaları, katarakt oluşumuyla bağlantılı çeşitli inorganik minerallerin dahil olduğunu bildirmiştir (164,166). Bu elementler katarakt gelişiminde olası nedensel faktörler olarak çok dikkat çekmiştir (167,168,169).

Yenidoğanda hipoglisemi, aminoasidüri, homosistinüri, Fabry hastalığı, Hurler hastalığı, Lowe sendromu katarakt gelişimine yol açan diğer metabolik durumlardır.

Kortikosteroidler (prednizolon ve kortizon gibi) (170) sedatifler, radyomimetik ilaçlar (171) kinolin, metotreksat, oral kontraseptifler, miyotikler, ergotaminler, sülfanilamid, streptozotosin (STZ), metoksalen, aknetan, epinefrin, psoralen, tiyazid vb (172) dahil olmak üzere birçok ilaç katarakta sebep olmaktadır.

Steroid kullanımı sekonder katarakt için dördüncü önde gelen risk faktörüdür ve tüm kataraktların %4,7'sini oluşturur (173). Katarakt, sistemik steroidlere ek olarak topikal ve inhaler steroidlerle de ilişkilendirilmiştir (174,175). Prednizon gibi steroidler, lensin oluştuğu bağ dokusunun normal metabolizmasını engeller. Göz kapaklarına uygulanan düşük etkili steroid kremler bile göz içi basıncının (GİB) artmasına ve katarakta neden olabilmektedir (176). Kortikosteroid kaynaklı kataraktın mekanizması bilinmemektedir ancak ozmotik dengesizlikten, oksidatif hasardan veya bozulmuş lens büyüme faktörlerinden kaynaklanıyor gibi gözükmemektedir (174).

Tiazolidinedionlar, insüline bağımlı olmayan diyabet için önemli bir yeni tedavidir (177,178). Oral uygulamada, sıçanlarda yürütülen klinik olmayan güvenlik değerlendirme çalışmaları sırasında lenssi opaklıkların oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (179).

Fabry hastalığında görülenlere benzer subepitelyal kornea girdapları ile karakterize asemptomatik ön subkapsüler lens opaklıkları ve keratopati, Amiodorone'un (anti-aritmik ilaç) oftalmik yan etkileri olarak iyi belgelenmiştir (180).

Nöroleptik ilaçlar çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılır (181). Klorpromazin (CPZ) tedavisi ön kapsüler lens pigmentasyonu ve bunu izleyen kornea endotel pigmentasyon değişiklikleri ile ilişkilidir (182,183). Karbamazepin tedavisi sırasında lens opaklıklarına ek olarak bulanık görme, geçici diplopi ve konjonktivit bildirilmiştir (184,185). Bu tür görsel bozukluklar geri dönüşümlüdür ve doz azaltımına yanıt verir.

Gözün lensi serotonin reseptörlerinden oluşur ve hayvan çalışmalarında aşırı serotoninin katarakt oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (186). Özellikle ekotiyofat, demekaryum bromür, disopropil florofosfat (DFP) gibi uzun etkili kolinesteraz inhibitörleri olmak üzere miyotiklerin uzun süreli kullanımı, geri dönüşümlü ön subkapsüler granüler tip katarakta neden olabilir (125).

Busulfan, altın, allopurinol, potasyum tutucu diüretikler, tiroid hormonu, tetrasiklinler, sülfamidaz, tamoksifen, naftalin, simvastatin vb. dahil olmak üzere birçok ilaç kataraktlarla zayıf bir şekilde ilişkilendirilmiştir (187,188,189).

Sentetik kimyasallar ve ilaçların (aseton, dinitrofenol, krezol, paradiklorobenzol vb.) kataraktı tetiklediği bilinmemektedir. Merkür gibi ağır metaller yaşlanma ve kataraktogenezle birlikte lenste artan seviyelerde bulunur. Kadmiyum, brom, kobalt, iridyum ve nikel lipid peroksidasyon sürecinin önemli yardımcı faktörlerinden biridir ve potansiyel olarak antioksidan işlevlerini devre dışı bırakır (190,191,192). Talyum, çinko sülfat, kobalt klorür, sodyum selenit vb. gibi ek mineraller belirli formlarda ve dozajlarda toksik hale gelebilir ve katarakta neden olabilir (193,194).

Katarakt, menopoz sonrası kadınlarda benzer yaşlardaki erkeklere göre daha yaygındır; bu, hormonal farklılıkların söz konusu olduğunu ve östrojenin bu durum için olası bir faktör olduğunu düşündürür. Kataraktlı göz lensinde östrojen reseptörleri tespit edilmiştir. Doğal olarak oluşan (endojen) östrojen, menopozdan önce kardiyovasküler ve diğer vücut sistemleriyle birlikte gözü kataraktan koruyor gibi görünmektedir. Menopoz sonrası İsveçli kadınlar üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, HRT'nin de riski artırabileceğini bulmuştur (195). Ayrıca alkol, nükleer, kortikal ve PSK riskini artırır (196,197,198).

Radyasyon herhangi bir türde olabilir; ultraviyole ışınları, kızılötesi veya elektromanyetik dalgalar. Ultraviyole radyasyon birçok çalışmada senil katarakt ile ilişkilendirilmiştir. Duke-Elder, kataraktın her türlüşünün temel nedeninin, doğrudan lensin kendisine gelen radyant enerjinin oluşumuna kadar izlenebileceği görüşünü ileri sürmüştür (125,199). HANES araştırmasından elde edilen veriler, yıllık güneş ışığı saatlerinin yüksek olduğu bölgelerde katarakt oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (200). Avustralya'da, daha yüksek UV ışınımı alan bölgelerde kataraktın daha yaygın olduğu ve erken başladığı gösterilmiştir (201). Katarakt yaygınlığı, Nepal'de sadece 7 saat güneş ışığı alan bölgelere kıyasla günde ortalama 12 saat güneş ışığı alan bölgelerde 3,8 kat daha yüksek bildirilmiştir (202). İlginç bir şekilde, kataraktın Hindistan'ın daha bulutlu bölgelerinde daha yaygın olduğu bildirilmiştir (203). Güneş ışınlarının kortikal katarakta sebep olduğu epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir (204,205,206).

Kızılötesi ışınlara uzun süre maruziyet, cam endüstrisinde çalışan işçilerde tipik olarak görülen posterior subkapsüler opaklıklara ve ön kapsülün gerçek eksfoliasyonuna (Eksfoliasyon sendromu) neden olabilir (125).

2.2.3. Kataraktların Sınıflandırılması

Kataraktlar oluştukları yere göre şu şekilde sınıflandırılabilir (207):

- Anterior kortikal katarakt
- Posterior kortikal katarakt
- Anterior polar katarakt
- Posterior polar katarakt
- Anterior subkapsüler katarakt
- PSK (207).

Ayrıca kataraktlar oluşum nedenlerine göre de sınıflandırılabilir ve örnekleri şunlardır (207):

Konjenital katarakt – Bazı konjenital hastalıklar katarakt oluşumuna neden olabilir. Örnek olarak Alport sendromu, Cri-du-chat sendromu, Patau sendromu, Trizomi 18 (Edward sendromu), Turner sendromu ve galaktozemi verilebilir (207).

Yaşa bağlı kataraktlar – Yaşa bağlı kataraktlar ayrıca kortikal senil katarakt, olgunlaşmamış senil katarakt (lensin kısmen opak olması), olgun senil katarakt (tamamen opak lens) ve hipermatür senil katarakt (sıvılaşmış lens) olarak sınıflandırılır (207).

Sekonder kataraktlar – Bunlara üveit veya glokom gibi diğer göz rahatsızlıkları veya diyabet gibi hastalıklar neden olur (207).

İlaç kaynaklı katarakt – Kortikosteroid ilaçların veya kolesterol düşürücü bir ilaç olan ezetimibe'nin uzun süreli kullanımı katarakta neden olabilir (207).

Travmatik katarakt – Bu kataraktlar fiziksel travma veya göz yaralanması sonrasında gelişir. Yaralanmadan yıllar sonra gelişebilirler (207).

Radyasyon kataraktı – Kızılötesi radyasyona (örneğin cam üfleyiciler), iyonlaştırıcı radyasyona (X ışınları) veya ultraviyole radyasyona (güneşe maruz kalma) aşırı maruz kalma katarakt oluşumuna neden olabilir (207).

2.2.3.1.Konjenital Kataraktlar

Konjenital katarakt, doğumda veya doğum sonrası erken dönemde ortaya çıkan lens opaklığıdır. Unilateral veya bilateral olabilir. Görme gelişiminin erken döneminde olduğu için ciddi görme kaybına ve daha da önemlisi şiddetli ambliyopiye neden olur. Takip ve tedavisi uzun vadede önemlidir. Hastaların önemli bir kısmı için bir etiyoloji belirlenemez (208). Konjenital kataraktın Asya'da en yüksek insidansa sahip olduğu (7,43/10.000) ve genellikle 1 yaşından sonra teşhis edildiği bildirilmiştir. Konjenital kataraktların sıklıkla bilateral ve en yaygın tipinin total katarakt olduğunu bildirmişlerdir (209). Konjenital katarakt vakalarının çoğu idiyopatik olmasına rağmen (%62,2), kalıtsal katarakt prevalansının %22,3'dir (209).

Konjenital kataraktlı gözlerde, ön segment yapılarının embriyolojik dönemdeki gelişimlerinin kataraktlı olmayan gözlerden farklı olduğu gösterilmiştir (210). Konjenital katarakt, mikrokornea, mikroftalmi, kalıcı fetal vaskülarizasyon, glokom ve retina distrofileri gibi oküler anomalilerle ilişkili olabilir. Konjenital katarakt vakalarının %29 genetik nedenlere bağlı olabilirken, unilateral vakaların idiyopatik olma olasılığı daha yüksektir (211).

Konjenital katarakt, tüm çocukluk çağı körlüklerinin %7,4-15,5'ini oluşturmaktadır (212). Erken tanı ve tedavi, görsel prognoz açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle en kritik adımlardan biri, doğum sonrası göz taraması ile doğumsal kataraktın erken yaşta tanınmasıdır. Kırmızı refle testi, özellikle doğumsal katarakt olmak üzere birçok göz patolojisinin

saptanmasında önemli olan basit bir tarama testidir. Ülkemizde yenidoğan göz taraması rutin uygulama olarak uygulanmakta olup, bu muayenelerde kırmızı refle testini bozan patolojilerin saptanması ve göz hekimlerine yönlendirilmesi, doğumsal kataraktlar da dahil olmak üzere erken tanı ve tedavi gerektiren birçok göz hastalığının tanınmasını sağlamaktadır. Erken cerrahi ve rehabilitasyona rağmen, glokom, nistagmus veya eşlik eden sistemik/nörolojik anomalilerden dolayı konjenital kataraktın görsel sonuçları sınırlı olabilir (213).

Çocukluk çağındaki kataraktlar herediter ve non-herediter olmak üzere iki ana gruba ayrılır:

1. Herediter pediatrik kataraktlar:

b) Metabolik a) İzole kataraktlar hastalıklarla ilişkili kataraktlar (Galaktozemi, Wilson hastalığı, diyabet, serebrotendinöz ksantomatozis, Fabry hastalığı, Mannosidoz, Refsum hastalığı)

c) Böbrek hastalıklarıyla ilişkili kataraktlar (Alport sendromu, Lowe sendromu)

d) Kas-iskelet sistemi hastalıklarıyla ilişkili kataraktlar (Miyotonik distrofi, kondrodisplazi punkta)

e) Dermatolojik hastalıklarla ilişkili kataraktlar (İnkontinansi pigmenti, Cockayne sendromu, Rothmund-Thomson sendromu)

f) Kraniyofasiyal anomalilerle ilişkili kataraktlar (Hallerman-Streiff sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, Smith-Lemli-Optitz sendromu, serebro-okülofasiyal-iskelet sendromu)

g) Genetik anomalilerle ilişkili kataraktlar (trizomi 13, 18, 21; 5p delesyonu, 11p delesyonu, Norrie hastalığı, Nance-Horan sendromu) (214).

2. Nonherediter çocukluk çağı kataraktları:

Travma, TORCH (toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs, herpes simpleks) gibi konjenital enfeksiyonlar, steroid gibi ilaçlar, radyasyon veya teratojen maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkabilir (214).

Konjenital katarakt, gelişim zamanına, etyolojiye, opaklığın yerine veya morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir de klinik uygulamada en sık kullanılan sınıflandırma morfolojik sınıflandırmadır (213):

1) Anterior katarakt: Bu grup ön polar, ön piramidal ve ön subkapsüler kataraktları içerir.

2) Santral katarakt: Bu grupta nükleer, sütüral, lameller (zonüler), purverulan, yılbaşı ağacı, serulen, akuleiform, polimorfik, koronal kataraktlar yer alır.

3) Posterior katarakt: Bu grupta posterior lentikonos, posterior subkapsüler, posterior polar ve yağ damlacıklı kataraktlar, persistan hiperplastik primer vitreus ve Mittendorf noktaları yer alır.

4) Total katarakt: Bu katarakt türü tüm lensi içerir. Ek oküler bulgular olmadığında başlangıçta morfolojiyi belirlemek genellikle mümkün değildir. Konjenital Morgagnian ve membranöz katarakt da bu grupta düşünülebilir.

Perucho-Martinez ve ark. çalışmalarında nükleer kataraktın en sık görülen konjenital katarakt morfolojisi olduğunu bildirmişlerdir (215).

Konjenital kataraktın moleküler etiyolojisinin belirlenmesi, hem patogenezinde rol oynayan yolları belirlemek ve daha iyi anlamak hem de kişiye özel genetik danışmanlık sağlamak için önemlidir. Unilateral konjenital kataraktların %47'sinin ve bilateral konjenital kataraktların %61'inin izole olduğu ve sistemik hastalıklarla ilişki sıklığının unilateral vakalarda %6, bilateral vakalarda ise %25 olduğu gösterilmiştir (216). Ayrıca konjenital kataraktların yaklaşık yarısının genetik etiyolojisi vardır (217). Konjenital katarakt, genetik heterojenite ve değişken kalıtım kalıplarıyla karakterizedir (218). Konjenital kataraktın kalıtımı genellikle otozomal dominant olsa da nadir vakalarda otozomal resesif veya X'e bağlı olabilir. İzole konjenital kataraktın etiyolojisi vakaların %50'sinde bilinmemekle birlikte, %30'a kadarında monogeniktir ve genellikle otozomal dominant kalıtım gösterir (219).

2.2.3.2. Konjenital Kataraktların Morfolojisi

Katarakt morfolojisinin belirlenmesi, hastalığın olası nedenlerini tespit etmek, kalıtsal geçiş tipini anlamak ve görsel prognozu öngörmek açısından önem taşımaktadır (220).

Lameller Opaklıklar konjenital kataraktın en yaygın formu olup genellikle bilateral ve simetrik özellik gösterir. Lensin ön ve arka lamellerinde kısmi tutulum mevcuttur ve bazen radyal uzantılar eşlik edebilir. Otozomal dominant bir kalıtım modeli ile izole şekilde ortaya çıkabilir veya metabolik hastalıklar ya da intrauterin enfeksiyonlarla ilişkili olabilir (220).

Nükleer opaklıklar otozomal dominant, resesif veya X bağlı olarak kalıtılabilir. Lensin embriyonik ve fetal çekirdeğiyle sınırlıdır, genellikle bilateral görülür. Opaklık, yoğun bir formasyon veya ince, toz benzeri bir tabaka şeklinde gözlemlenebilir (220).

Koroner Katarakt otozomal dominant geçiş özelliği gösterir. Lens korteksinin derinlerinde bulunur ve çekirdek çevresinde bir taç (korona) formasyonu oluşturur. Genellikle sporadik olarak gelişse de kalıtsal vakalar da mevcuttur. Down sendromu ve miyotonik distrofi gibi genetik hastalıklarla ilişkilendirilebilir (220).

Mavi Nokta Opaklıkları genellikle görme fonksiyonunu etkilemez ve diğer lens opasiteleriyle birlikte bulunabilir (220).

Sütüral Opaklıklar, ön ve arka 'Y' sütürleri boyunca meydana gelir. İzole olarak gelişebileceği gibi diğer lens opasiteleriyle birlikte de gözlemlenebilir. Görmeyi genellikle ciddi düzeyde bozmaz (220,221).

Anterior Polar Katarakt, düz veya piramidal olabilir. Düz ön polar katarakt, merkezi konumlanmış olup çapı 3 mm'den küçük olduğunda genellikle görme fonksiyonunu önemli ölçüde etkilemez. Vakaların yaklaşık üçte birinde bilateral olarak görülür. Piramidal opasiteler, kortikal opasitelerle çevrili olup görme kaybına neden olabilir. Ön polar katarakt, persistan pupiller membran, aniridi, Peters anomalisi ve anterior lentikonus gibi oküler patolojilerle ilişkilendirilebilir (220).

Posterior Polar Katarakt, Mittendorf noktası, posterior lentikonus ve anterior fetal vaskülarizasyon gibi persiste hyaloid kalıntılarıyla bağlantılı olabilir (220). Anterior polar katarakta kıyasla daha ciddi görme kaybına neden olma eğilimindedir (222).

Santral Yağ Damlacık Opaklıkları, galaktozemi hastalığının tipik bir belirtisidir. Lens değişiklikleri geri dönüşümlü olabilir. Direkt gözlemlerle tespit edilmesi zor olabileceğinden, retroillüminasyon teknikleri ile daha iyi ayırt edilebilir (220).

Noel Ağacı Kataraktı, lensin içinde ince toz benzeri partiküllerin dağılmasıyla karakterizedir. Slit-lamp muayenesinde, kırmızı, mavi ve yeşilin farklı tonları gözlemlenebilir ve bu görünümü nedeniyle bu adı almıştır. Genellikle asemptomatiktir ancak miyotonik distrofi ve hipoparatiroidizm gibi sistemik hastalıklarla ilişkilendirilebilir (220).

Membranöz Katarakt, nadir görülen bir katarakt türüdür ve genellikle lifli doku içerir. Lens proteinlerinin yeniden emilmesi sonucu oluşur. Konjenital rubella, Hallermann-Streiff-François sendromu ve Lowe sendromu gibi genetik ve enfeksiyöz hastalıklarla bağlantılı olabilir. Anterior ve posterior lens kapsülleri arasında kalsifiye lens materyali birikimi görülür (220). Zamanla anterior ve posterior kapsüllerin birleşmesi sonucu beyaz, fibröz bir zar oluşur. Bu tür katarakt, arka kapsül defektleriyle ilişkili olabilir ve travma sonrası gelişen olgularda ilerleyen evrelerde ortaya çıkabilir (222).

Total Katarakta lens doğumdan itibaren tamamen opak görünümde olabilir. Çoğu vakada görme fonksiyonu tamamen kaybolmuştur. Retina dekolmanı veya intraoküler tümörler gibi arka segment patolojilerine bağlı olarak gelişebilir. Cerrahi tedavi öncesinde B-scan ultrasonografi ile değerlendirme yapılmalıdır. Unilateral vakalarda, travma olası nedenlerden biri olarak düşünülmelidir (222).

2.2.4. Senil Kataraktlar

Yaşa bağılı veya senil kataraktlar, küresel olarak yetişkinlerde görme bozukluğunun birincil nedenidir (%65). Göz bakımı hizmetlerinin erişilebilirliğine, fiyatına ve nüfusun göz bakımı bilgi düzeyine göre, ülkeler arasında ve içinde nedenler açısından önemli farklılıklar vardır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, yüksek gelirli ülkelerin aksine, görme bozukluğunun daha önemli bir yüzdesi kataraktlarla ilişkilidir. Glokom ve yaşa bağılı makula dejenerasyonu (YBMD), yüksek gelirli ülkelerde daha yaygındır (223). Katarakt, şiddetli görme bozukluğunun, orta düzeyde görme bozukluğunun ve körlüğün birincil nedenidir. Körlüğe sebep olan diğer önemli faktörler arasında kornea opasitesi, katarakt ameliyatından kaynaklanan komplikasyonlar, Diyabetik Retinopati ve YBMD gibi arka segment hastalıkları ve glokom yer almaktadır (224).

Edinilmiş kataraktın en yaygın biçimi olan senil katarakt, her iki cinsiyeti eşit şekilde etkiler ve genellikle 50 yaşından sonra gelişir. İnsanların %90'ından fazlasında 70 yaşına kadar senil katarakt gelişir. Bir göz neredeyse her zaman diğerinden önce etkilense de bozukluk genellikle iki taraflıdır. Körlüğün en yaygın olduğu yaş grubu 80+ yaş grubudur (223).

Morfolojik olarak, senil kataraktlar kortikal, nükleer ve subkapsüler formda görülmektedir. Kortikal veya kama şeklindeki form en yaygın olanıdır ve vakaların %70'inde görülür. Nükleer katarakt yaklaşık %25 oranında görülürken subkapsüler kataraktlar ise %5 oranında görülmektedir. Genellikle, kataraktlı gözlerde morfolojik formlar iç içe geçmiş şekilde birlikte bulunmaktadır. Bu durum, morfolojik alt tiplerin gerçek görülme sıklığını kesin olarak belirlemeyi zorlaştırmaktadır (223).

2.2.4.1. Kortikal Katarakt

Senil kataraktın en yaygın görülen tipi kortikal katarakt olup genellikle bilateral olarak ortaya çıkar. Kortikal kataraktın oluşumunda ozmotik stresin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun nedeni, lens korteksinin nükleusa kıyasla daha az yoğun olması nedeniyle elektrolit dengesizliği sonucu hidrasyona daha duyarlı hale gelmesidir (225).

Bu süreç, lenste vakuoller, su yarıkları ve lameller ayrışmalara yol açar. Zamanla, lens liflerinde geri dönüşümsüz opasifikasyon gelişerek görme fonksiyonunu etkileyebilir. Kortikal opasiteler genellikle ilk olarak lensin alt yarısında, özellikle alt nazal kadranda ortaya çıkar. İlerleyen süreçte diğer kadrana ve periferik bölgelere yayılır ve araba tekerleği benzeri bir şekil oluşturarak çevresel bir dağılım sergiler (225).

Çoğunlukla periferde kaldığı için merkezi görme uzun yıllar boyunca korunur ve hastaların görme keskinliği büyük ölçüde etkilenmez. Bununla birlikte, kontrast duyarlılığı

azalabilir ve bazı hastalarda monoküler diplopi görülebilir. Kortikal opasiteler, özellikle retroilluminasyon tekniği kullanılarak daha net bir şekilde gözlemlenebilir (225).

2.2.4.2. Nükleer Katarakt

Nükleer katarakt, lens çekirdeği ile sınırlı olan ve onu oluşturan konsantrik dizilimdeki liflerin yapısına göre şekillenen bir lens opasitesidir. Lensin ışık saçılma özellikleri, kırklı yaşlardan itibaren giderek arttığından, hangi noktada nükleer katarakt olarak tanımlanabileceği klinik değerlendirmeye bağlıdır. Moleküler düzeyde, nükleer katarakt gelişimi, yaşa bağlı olarak lens çekirdeğinde meydana gelen sertleşme, ışık saçılımı ve renk değişimi gibi olayların devamı olarak değerlendirilebilir. Ancak nükleer kataraktın temel özelliği, yukarıda bahsedilen oksidatif olayların, çekirdekte GSH eksikliği nedeniyle kolaylaşmasıdır (140). Bu süreç, karışık disülfidlerin ve protein disülfidlerin oluşumuna, yüksek moleküler ağırlıklı protein agregatlarının birikmesine ve protein çözünürlüğünün azalmasına neden olur. Sonuç olarak, lens opasitesi gelişir ve kromofor birikimi artar. Bu değişiklikler lens çekirdeğindeki lifler içinde gerçekleştiğinden, yapısal olarak büyük çaplı morfolojik etkiler sınırlıdır. Bu durum, nükleer kataraktın belirgin morfolojisini açıklamaktadır (226).

Biyomikroskopik özellikler, artmış ışık saçılımına bağlı olarak gri-beyaz bir opasite oluşumunu ve/veya renk değişimini içerir. Erken evrelerde sarı-kahverengi tonlarında başlayan bu değişim, ilerleyen evrelerde siyahımsı kahverengiye (cataracta nigra) kadar derinleşebilir. Bu değişiklikler, nükleus profili boyunca nispeten homojen bir şekilde dağılır. Nükleer katarakt gelişen lens çekirdeği karakteristik olarak serttir ve sertliğin derecesi, yaş ile birlikte nükleer rengin yoğunluğu ile ilişkilidir. Bu nedenle, nükleer kataraktın elastik özellikleri, genç lens çekirdeği veya aynı yaştaki saydam bir lens çekirdeğinden belirgin şekilde farklıdır. Bu çekirdekler, fakoemülsifikasyon sırasında fragmantasyona karşı daha dirençli olma eğilimindedir (226).

2.2.4.3. Posterior Subkapsüler Katarakt (PSK)

PSK, lens kapsülünün hemen altında, posterior kutup bölgesinde yer alan diskoid bir opasitedir. Lensin nodal noktasında bulunması nedeniyle, yoğunluğuna kıyasla görme üzerinde orantısız derecede büyük bir etkiye sahiptir. Patolojik olarak, PSK lens ekvatorundan posterior kutba doğru metaplastik hücrelerin geriye göçüyle ilişkilidir. Bunun yanı sıra, bazı faktörler lens liflerinin posterior uçlarını doğrudan etkileyebilir. En yaygın PSK formu yaşa bağlı olarak gelişir. PSK, epitel hücrelerinin anormal lif üretimi ve lens büyümesinin başarısızlığıyla ilişkilidir (226).

Yaşa bağlı PSK genellikle geri döndürülemezken, hipokalsemi veya kortikosteroid kullanımı gibi katarakt oluşumuna neden olan ajanlara maruziyet sonrası gelişen PSK geri

dönüşümlü olabilir. Bu tür PSK'larda, neden ortadan kaldırıldığında yeni lens lifleri, opasitenin yüzeyinde birikerek lensin yenilenmesine katkı sağlar (227).

2.2.5. Katarakt Tanısı ve Kliniği

Katarakt tipi hastalığın ilk presentasyonunu belirler. Nükleer kataraktlar uzak görme keskinliğinde azalma, yüzleri tanıma ve renkleri ayırt etme yeteneğinde azalma ile ortaya çıkabilir. Nükleer kataraktı olan hastalarda iyi seviyelerde Snellen keskinliği olabilir. Kortikal kataraktlar parlama, okuma zorluğu ve ışığa hassasiyete neden olabilir. PSK'sı olan hastalar paradoksal olarak, iyi ışıktaki zayıf görme ve loş ışıktaki iyileşmiş görme ile ortaya çıkabilir. Ayrıca gün içinde araba kullanma ve okuma konusunda zorluk çekebilirler (228). Tedavi edilmezse hiper-matür senil katarakt gelişebilir. Komplikasyonlar arasında üveit, glokom gibi durumlar bulunabilir (229). Konjenital gelen kusurların belirti ve semptomları, sunumun evresine bağlıdır; ancak beyaz kataraktlar ebeveynler tarafından fark edilebilir ve çocuk doktorları, kırmızı refleksin asimetrisini ve ayrıca zayıf görme belirtilerini, yani ışık kaynaklarına bakamama, takip edememe ve göz teması kuramama gibi belirtileri fark edebilir (230).

Amerikan Oftalmoloji Akademisi'ne göre tanının amacı, görme şikayetlerinin katarakttan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek, katarakt varsa klinik önemini anlamak ve görme bozukluğuna neden olabilecek diğer durumları dışlamaktır (230).

Değerlendirme şunları içerir:

- Kapsamlı bir hikaye
- Düzeltilmiş görme keskinliği
- Pupiller fonksiyonunun değerlendirilmesi
- Göz hizalamasını inceleme
- Eksternal muayene
- GİB ölçülmesi
- Anterior segment, lens, vitreus slit-lamp muayenesi
- Makula, retina ve optik sinirin oftalmoskopisi
- Dikkate alınabilecek diğer testler arasında retina veya ön segment bozukluğunu

değerlendirmek için optik koherens tomografi (OCT) bulunur. Katarakt yoğunluğu posterior segmentin görüntülenmesini engelliyorsa B-scan ultrasonu yapılabilir (230).

Ameliyat endikasyonları ülkeye göre değişir ancak genellikle katarakt nedeniyle zayıf görme keskinliği, görme zorlukları veya her ikisini içerir (231). Katarakt ameliyatı için değerlendirmede kullanılabilecek resmi değerlendirmeler arasında Catquest-9Sf anketi veya Görsel İşlev Endeksi-14 yer alır (232).

2.2.6. Katarakt Tedavisi

2.2.6.1. Medikal Tedavi

Günümüzde cerrahi müdahale katarakt tedavisinde kesin ve etkili tek yöntem olarak kabul edilse de son yıllarda yapılan araştırmalar, bazı homeopatik tedavi yaklaşımlarının deneysel modellerde katarakt oluşumunu engelleyebileceğini göstermektedir (233). Aldoz-redüktaz inhibitörleri ve antioksidanlar, in vitro ve in vivo çalışmalar sonucunda, diyabete bağlı katarakt gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkiler sağlamıştır (234). Oksidatif stres hipotezi doğrultusunda, askorbik asit, A ve E vitaminleri gibi antioksidanların, selenite bağlı katarakt oluşumunu engelleyici etkileri olduğu saptanmıştır. Ayrıca, quercetin, propolis ve ginkgo biloba gibi doğal bileşiklerin, çeşitli deneysel modellerde katarakt oluşum sürecini yavaşlattığı bildirilmiştir (235).

2.2.6.2. Cerrahi Tedavi

Kataraktı önlemek veya tedavi etmek için kesin etkili bir ilaç tedavisi yoktur. Kataraktlı lensin cerrahi olarak çıkarılması ve GİL implantasyonu günümüzde görmeyi kazandırabilen tek tedavi yöntemidir. Katarakt ameliyatı dünya çapında en sık gerçekleştirilen göz ameliyatıdır (236). Her yıl 26 milyondan fazla katarakt ameliyatı yapılmaktadır. Demografik değişiklikler ve daha fazla tıbbi hizmete erişimle yönlendirilen prosedür hacmi yıllık %3,1 bir oranda artmaktadır (237).

Katarakt cerrahisi standartları dünya çapında gelişmektedir. Katarakt cerrahisinin devrimi hiç durmamış ve intrakapsüler katarakt ekstraksiyonundan (ICCE), ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonuna (ECCE) ve günümüz fakoemülsifikasyonuna (PCS) kadar devam etmiştir. Gelişmiş ülkelerde, PCS katarakt cerrahisinin ana akım yöntemidir. Ancak, yüksek operasyon maliyeti, iyi eğitilmiş cerrahların eksikliği ve gelişmiş ekipmanların yetersizliği nedeniyle, gelişmekte olan ülkelerde PCS'nin büyük ölçekli tanıtımı bu aşamada belirli zorluklarla karşı karşıyadır. Bu nedenle, geliştirilmiş bir ECCE yöntemi olan küçük kesili katarakt cerrahisi (SICS), daha düşük maliyeti ve daha az teknik gereksinimi nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde PCS'ye daha uygun bir alternatif yöntem olarak kullanılmaktadır (237).

2.3. DENEYSEL KATARAKT MODELLERİ

2.3.1. Radyasyon Modeli

Hayvan çalışmaları, kontrollü radyasyon maruziyetinin uzun vadede oküler patolojiler üzerindeki etkilerini incelemek için eşsiz bir fırsat sunar. Özellikle, radyasyon kaynaklı katarakt, düşük doz iyonlaştırıcı radyasyon maruziyetinin etkilerini incelemek için yüksek organizasyona sahip, karmaşık ve radyosensitif bir memeli dokusu olan lens üzerinde ideal bir

model oluşturur. Bu nedenle, katarakt oluşumu (kataraktogenezis), radyasyonun geç dönem etkilerini incelemek için deneysel bir model sağlar (238).

Buna ek olarak, bu tür çalışmalar katarakta bağlı görme kaybının neden olduğu küresel sağlık sorunlarına ilişkin bilgiler sağlayabilir (239). Rodent (kemirgen) modelleri, radyasyon duyarlılığını incelemek amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır (240-242). Bununla birlikte, primat, tavşan ve amfibi modelleri de radyasyonun etkilerini anlamak için kullanılabilir. Hayvan modelleri, radyasyon ve katarakt gelişimi arasındaki ilişkiyi hem doku hem de hücre düzeyinde incelemek için uygundur. Bu model sistemleri, insanların radyasyona maruziyeti ve sonrasında ortaya çıkabilecek sağlık sonuçları açısından büyük önem taşır. Eğer hayvan modellerinde radyasyon kataraktı için kabul edilen eşik dozun daha düşük seviyelere genişletildiği ya da eşik olmadan herhangi bir dozda katarakt gelişebileceğini gösteren kanıtlar ortaya konulursa, bu durum insanlar için ulusal ve uluslararası radyasyon risk politikalarının geliştirilmesinde kritik bir rol oynayacaktır. Ayrıca, hayvan deneyleri, radyasyona karşı koruyucu ajanların geliştirilmesi sürecinde de büyük önem taşımaktadır (243).

Hayvan modelleri ayrıca radyasyon kataraktının patolojisini, moleküler mekanizmalarını ve biyokimyasal süreçlerini anlamada kritik rol oynar (244). Örneğin, fare modelleri kullanılarak yapılan son çalışmalar, belirli DNA hasarlarının varlığını ve oksidatif olarak indüklenen DNA aduktlerinin kalıcılığı ile lens epitel hücrelerinin anormal farklılaşması ve göçü arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (245). Benzer şekilde, radyasyon dozu fraksiyonlamasının katarakt oluşumuna katkısı hayvan gözlerinde detaylı olarak incelenmiştir (246-248).

2.3.2. Galaktoz Modeli

Katarakt, diyabet ve galaktozemiye bağlı olarak gelişen iyi bilinen ikincil komplikasyonlardan biridir. Bu iki durum birlikte "şeker kataraktı" olarak adlandırılır. Kataraktogenez sürecini veya bu süreci durdurmaya yönelik kritik adımları araştırmak amacıyla çeşitli katarakt modelleri kullanılarak birçok çalışma yürütülmektedir. Galaktosemik katarakt modeli, diyabetik kataraktın patolojik mekanizmalarını hızlı bir şekilde taklit edebilir (249-251). Ancak, galaktosemik ve diyabetik katarakt arasında bazı farklılıklar vardır. Galaktoz, aldolaz redüktaz ile glikoza kıyasla daha yüksek bir afiniteye sahiptir; ayrıca, galaktitol, sorbitol dehidrojenaz tarafından sorbitolden daha zor metabolize edilir. Bu nedenle, galaktozemi, hiperglisemiye kıyasla daha kısa sürede daha şiddetli bir şeker kataraktı oluşturma eğilimindedir. Sonuç olarak, galaktosemik katarakt modeli, diyabetik komplikasyonların mekanizmasını veya bu komplikasyonlara yönelik ilaçları araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (249,251-253)

Galaktoz konsantrasyonu, sıçanlarda galaktosemik katarakt gelişiminde kritik bir faktördür. Önceki çalışmalarda, sıçanlarda galaktosemik katarakt genellikle %30 veya %50 galaktoz içeren diyetle indüklenmiştir (249,252,254-256). Bu yöntem stabil olmakla birlikte maliyetlidir. Bunun yanı sıra, günlük olarak %30-50 oranındaki galaktoz solüsyonunun intraperitoneal uygulanması (257) veya günlük %20'lik galaktoz solüsyonunun retrobulbar olarak verilmesi de sıçanlarda galaktosemik katarakt oluşumuna neden olabilir (258,259). Ancak, bu iki yöntemde de sıçanların çoğu kötü sağlık koşulları sergilemiş ve hatta bazıları ölmüş, dolayısıyla bu yöntemler oldukça dengesiz olmuştur. Ji ve ark., sıçanların başlangıçtan itibaren %10 galaktoz çözeltisi içmesi durumunda başarı oranının önemli ölçüde düştüğünü tespit etmiştir. Öte yandan, başlangıçtan itibaren galaktoz konsantrasyonunu %15'e çıkarıldığında, lensin ozmotik basıncı çok yükselmiş ve bu durum sıçanların genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilmiştir (260).

2.3.3. Streptozotosin (STZ) Modeli

Diyabetik katarakt da dahil olmak üzere diyabetik komplikasyonların mekanizmalarını incelemek için çeşitli hayvan modelleri mevcuttur. Ancak, hayvan modellerinde diyabetik katarakt üzerine yapılan çalışmaların çoğu büyük ölçüde tip 1 diyabet (T1D) koşullarıyla sınırlıdır. Bu bağlamda, STZ ile indüklenen diyabet modelleri, diyabetik kataraktı incelemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu model insanlardaki T1D'yi taklit etmektedir (261). STZ ile indüklenen deneysel diyabet modellerinde protein oksidasyonu derecesi ile ileri evre katarakt gelişim hızı arasındaki nicel ilişkiler de ortaya konulmuştur (262).

Neonatal-STZ (nSTZ) ile indüklenen sıçan modeli, insan diyabetini taklit eden ve tip 2 diyabet (T2D) benzeri modeller arasında en sık kullanılanlardan biridir (263). Bu model üzerinde yapılan önceki çalışmalar, pankreatik beta hücre yıkımının, bunu takiben beta hücre rejenerasyonunun ve glukoz intoleransının karakteristik özelliklerini göstermiştir (264). Daha sonraki araştırmalarda, bu bulgular doğrulanmış ve yetişkin dönemde nSTZ ile tedavi edilen sıçanların T2D'nin tipik özelliklerini sergilediği gösterilmiştir (265). Bu hayvan modeli, ağırlıklı olarak hipoglisemik veya antidiyabetik ajanların taranması (266) ve aynı zamanda hipolipidemik etkiler ve oksidatif stresle ilişkili çalışmalar için kullanılmaktadır (267).

2.3.4. Selenit Modeli

Selenit katarakt modeli, insanlardaki senil nükleer kataraktı taklit ettiği için en yaygın kullanılan modeldir. Selenit-aşırı doz kataraktı, *in vivo* sıçanlarda nükleer kataraktın son derece hızlı ve kullanışlı bir modelidir. Sodyum selenit, 1978'den beri deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılan kataraktojenik bir maddedir (268). Selenit kataraktı genellikle 10-14 günlük sıçanlara, lensin olgunlaşma döneminin tamamlanmasından önce, 19-30 µM/kg vücut ağırlığı

dozunda sodyum selenitin (Na_2SeO_3) tek bir deri altı enjeksiyonuyla yaklaşık 16 günde oluşturulur (269). Daha düşük dozlarda selenitin tekrarlanan enjeksiyonları (270) veya oral uygulama da (271) katarakt oluşumunu indüklemektedir (272).

Nükleer katarakt model için yaygın olarak kullanılmış olsa da enjeksiyondan 15-30 gün sonra geçici bir kortikal katarakt da oluşabilir (273). Kortikal katarakt birkaç ay sonra düzelebilirken, nükleer katarakt genellikle kalıcıdır (272).

Benzer şekilde, Andreson ve ark. (1988), 30 $\mu\text{M/kg}$ vücut ağırlığında tek bir sodyum selenit aşırı dozundan sonra, nükleer kataraktın enjeksiyondan 3-5 gün sonra hızla bir şekilde ortaya çıktığını ve kalıcı olduğunu, kortikal kataraktın ise enjeksiyondan 15-30 gün sonra geliştiğini ve birkaç ay içinde temizlendiğini gözlemlemiştir (273). Selenite bağlı kortikal katarakt, normal lif oluşumunu kesintiye uğratar, iyon-su akışına müdahale eder, hücre yıkımına ve opaklığa neden olarak erken epitel hasarına sebep olur. İlginç bir şekilde, selenit kaynaklı kortikal katarakt birkaç ay sonra kendiliğinden temizlenerek epitel ve kortekste normal hücreler yeniden oluşmaktadır. Kapsamlı proteoliz yoluyla lensten hasarlı proteinlerin uzaklaştırılması ve normal lif oluşumunun yeniden başlamasıyla kortikal kataraktın düzelmesi sağlanır. Elde edilen veriler, lensin ciddi hasarlardan sonra berraklığı geri kazandırmada olağanüstü bir onarım potansiyeline sahip olduğunu vurgulamaktadır (272).

2.3.4.1. Etki Mekanizması

Hem in vivo hem de in vitro deneysel yaklaşımlarda, sodyum selenit, mercek dokusunda öncelikli olarak oksidatif stresi indükleyerek etkisini göstermektedir. Ancak, kesin etki mekanizması hala tartışmalıdır. Fris ve ark. (2006), selenit kaynaklı nükleer kataraktın, mercekteki GSH kaybının bir sonucu olarak geliştiğini öne sürmüştür (274). Bu kayıp nedeniyle, mercek metabolizmasının oksidasyon/redüksiyon durumunu dengeleme kapasitesi azalmakta ve sıçan mercekleri oksidatif strese karşı daha hassas hale gelmektedir (272).

Selenit uygulaması sonucunda, sıçan lensinin metabolik profili önemli ölçüde değişmektedir. Selenit enjeksiyonundan 24 ila 96 saat sonra, serbest amino asitlerin toplam havuzu (taurin hariç) yükselmekte ve bu artış 8 gün boyunca devam etmektedir (274). Bu süre zarfında merceklerin su içeriği sabit kalmaktadır, bu da belirli amino asit konsantrasyonlarındaki değişikliklerin öncelikle metabolizma değişikliklerinden kaynaklandığını göstermektedir (272).

Ayrıca, lens enerji metabolizması da bozulmaktadır. Selenitin GSH ile reaksiyona girmesi, azaltılmış NADPH gibi enerji bileşenlerine olan ihtiyacı artırmaktadır (274). Bu artan enerji ihtiyacı, mercekte pentoz fosfat yolunun aktivasyonu ile karşılanmaktadır (275) ve bu süreç sonucunda üç karbonlu metabolitler birikmektedir (272).

Selenit kaynaklı nükleer katarakt oluşumu, kalpain aracılı hidroliz ve lentiküler proteinlerin çökmesi de dahil olmak üzere birden fazla mekanizmanın katkıda bulunmasıyla meydana gelir. Kalpainler (EC 3.4.22.17), lizozomal olmayan sistein proteaz ailesine ait enzimlerdir ve aktivasyonları için kalsiyuma ihtiyaç duyarlar; optimum aktivite seviyeleri nötr pH'ta gözlemlenir (272).

Selenit kataraktogenezi sırasında, lens epitel hücrelerinin metabolizmasında görülen belgelenmiş değişiklikler (genellikle gözle görülür opasite oluşmadan önce ortaya çıkar) şunları içerir:

- Mitozun baskılanması ve epitel hücrelerinin profaza girmesi,
- Nükleer fragmentasyon (276),
- Epitel hücre farklılaşma hızının azalması (277),
- DNA hasarının artması (278),
- Kalsiyum homeostazının kaybı (279).

Aslında, normal mercekler ile selenit kaynaklı kataraktlı mercekler arasında 91 farklı genin ekspresyonunda belirgin farklılıklar olduğu bulunmuştur. Bunlar arasında en dikkat çekici olanlar sitokrom c oksidaz alt birimi I (COX-I) ve gastrik inhibitör polipeptit genlerinin ekspresyonunun azalması, erken büyüme yanıt proteini-1 (EGR-1) geninin ekspresyonunun artmasıdır (280). İlginç bir şekilde, EGR-1 ve COX-I genleri apoptoz ile doğrudan ilişkilidir (280).

Hızlandırılmış apoptoz (programlanmış hücre ölümü), selenit kaynaklı katarakt için ek bir mekanizma olarak değerlendirilebilir. Örneğin, mercek epitel hücrelerindeki apoptoz, mercek homeostazının kaybına yol açarak kalsiyumun altta yatan lif hücrelerine girişine izin verebilir. Son yıllarda, mercek epitelinde apoptozun, kalsimisin kaynaklı katarakt (281) ve UVB kaynaklı katarakt (282) gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.

Kalpain ve diğer proteazlar, örneğin kaspazlar, çeşitli dokulardaki hücre ölümü süreçlerinde rol oynar. Selenit kaynaklı oksidatif hasar sonrası bu enzimler aktive olabilir. Tamada ve ark. (2000) tarafından yapılan deneysel çalışmalar, selenit kataraktında apoptozun arttığını ve m-kalpain ile kaspaz aktivasyonunun tetiklendiğini göstermiştir (283). Bu bulgular, apoptozun selenit kaynaklı katarakt gelişiminin oldukça erken bir aşamasında meydana gelebileceğini düşündürmektedir (283). Buna ek olarak, lens epitel hücrelerinde apoptoz, diğer katarakt modellerinde de rapor edilmiştir. Li ve ark. (1995), insan katarakt hastalarından elde edilen mercek epitel hücrelerinin, yaş açısından eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla çok daha yüksek apoptoz oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (284).

Ca^{2+} seviyeleri, hücre zarında bulunan Ca^{2+} pompaları, plazma membranı $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ değiştiricileri (285) ve endoplazmik retikulum Ca^{2+} pompaları (269) tarafından sub- μM seviyesinde dengede tutulmaktadır. Selenit kaynaklı kataraktogenez ile ilişkili olarak Ca^{2+} alımının en fazla lens çekirdeğinde olduğu belirlenmiştir (286). Lenste kalsiyum seviyesinin artmasının önemli bir sonucu, kalpainlerin aktivasyonudur (269). Deneysel katarakt çalışmalarında, kalpain aracılı β -kristalin proteolizinin, hem mercek olgunlaşmasında hem de katarakt oluşumunda temel bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (287). Rodent merceğinde Lp82, baskın kalpain izoformudur, bu da deneysel katarakt modellerinde kalpain kaynaklı proteolizden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (272).

Farklı patolojik durumlarda, membran proteinlerinde değişiklikler, lipid bütünlüğünün bozulması ve lens lif hücrelerinin zar iyon geçirgenliğinin artması rapor edilmiştir (288,289). Sonuç olarak, selenit kaynaklı oksidatif stres ve ardından Ca^{2+} homeostazının kaybı, mercek kalpainlerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu durum, çözünür proteinlerin proteolitik çökmesine ve çözünmeyen proteinler halinde agregasyonuna yol açarak katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Lens, metabolik homeostazın korunması için epitel tabakasına bağımlıdır (290). Hidrojen peroksite maruz bırakılan kültürlenmiş sıçan merceklerinde, apoptoz katarakt oluşumundan önce meydana gelmiştir. Benzer şekilde, UV ışınlarına maruz kalmak (282) gibi katarakt oluşumuna neden olan faktörlerin de apoptozu indüklediği bilinmektedir. Bu bulgular, farklı türdeki kataraktların, lens epitelinde apoptozu içeren ortak bir mekanizma ile başlatılabileceğini düşündürmektedir (272).

2.4. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, bağımsız var olma yeteneğine sahip moleküler varlıklar veya moleküler parçalar olarak tanımlanabilir (bu nedenle "serbest"). Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içerirler (bu nedenle "radikal") (291). Bir serbest radikalın tek sayıdaki elektronu onu kararsız, kısa ömürlü ve oldukça reaktif hale getirir. Bu özellik zincirleme reaksiyonlardan sorumludur. Serbest radikaller, kararlı bir bileşik oluşturmak için diğer moleküller, atomlar veya elektronlarla bağ kurmaya çalışır. Diğer moleküllerden bir elektron verir veya alır, oksitleyici veya indirgeyici ajanlar olarak hareket ederler (291).

ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) radikaller veya radikal olmayan bileşiklerdir (292,293) ROS, Fenton/Haber-Weiss yolunun üç kimyasal türünü ($\text{O}_2^{\cdot-}$ süperoksit radikali, H_2O_2 hidrojen peroksit ve $\text{HO}^{\cdot}$ hidroksil radikali), oksijenin kısmi indirgenmesinin ürünlerini içerir. Moleküler oksijenin dört elektronlu indirgenmesi, ROS oluşumu olmadan su oluşumuna yol açarken, bir elektronlu indirgenme süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil

radikalinin oluşumuna yol açar (295). $O_2^{\cdot-}$ ve $HO^{\cdot}$ dış orbitalde eşleşmemiş elektronlara sahiptir ve bu nedenle serbest radikaller olarak tanımlanırken, H_2O_2 eşleşmemiş elektronlara sahip değildir ve bu nedenle bir radikal değildir. Oksijenin radikal olmayan türevleri arasında hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3) ve singlet oksijen ($^1O_2$) bulunur. RNS, Beckman-Radi-Freeman yolunun üç kimyasal türü ($NO^{\cdot}$ nitrik oksit, $ONOO^{\cdot}$ peroksinitrit ve $NO_2^{\cdot}$ azot dioksit) dahil olmak üzere azot bazlı radikallerdir (291,295) Toplu olarak, radikaller süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), oksijen radikali ($O_2^{\cdot\cdot}$), hidroksil ($^{\cdot}OH$), alkoksi radikali ($RO^{\cdot}$), peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$), NO (veya azot monoksit) ($NO^{\cdot}$) ve azot dioksiti ($NO_2^{\cdot}$) içerir (293,294). Radikal olmayan türler arasında H_2O_2 , hipokloröz asit ($HOCl$), hipobromöz asit ($HOBr$), O_3 , $^1O_2$, nitroz asit (HNO_2), nitrozil katyon (NO^+), nitroksil anyon (NO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3), dinitrojen tetroksit (N_2O_4), nitronyum (nitril) katyon (NO^{2+}), organik peroksitler ($ROOH$), aldehytler ($HCOR$) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) bulunur (292, 293). Bu radikal olmayan türler serbest radikal değildir, ancak canlı organizmalarda serbest radikal reaksiyonlarını kolayca tetiklerler (296). Farklı serbest radikal tipleri, reaktivliklerinde büyük ölçüde değişiklik gösterir; örneğin, ROS'un reaktivliği azalan sırada şöyledir: $HO^{\cdot} > O_2^{\cdot-} > H_2O_2$ (292). Serbest radikallerin kimyasal reaktivliği, doğrudan biyolojik moleküllere zarar verme potansiyelleriyle ilişkilidir. $^{\cdot}OH$, diğer türlerden çok daha reaktiftir ve hemen hemen tüm kimyasal türlerle hızla reaksiyona girerken, H_2O_2 , $NO^{\cdot}$ ve $O_2^{\cdot-}$ birkaç molekülle hızla reaksiyona girer. $RO_2^{\cdot}$, $NO_3^{\cdot}$, $RO^{\cdot}$, $HOCl$, $NO_2^{\cdot}$, $ONOO^-$, $NO_2^{\cdot}$ ve O_3 gibi diğer türler, orta düzeyde reaktivlikler gösterir. $RO^{\cdot}$, lipid peroksidasyonunun ana ürünleri olan $ROO^{\cdot}$ 'dan daha reaktiftir. RNS açısından, $NO_2^{\cdot}$ 'nin reaktivitesi $NO^{\cdot}$ ve $ONOO^-$ arasındadır. $NO^{\cdot}$ oldukça düşük bir kimyasal reaktiviteye sahiptir ve bu nedenle toksisitesi yüksek değildir. Ancak, $O_2^{\cdot-}$ ile reaksiyona girdiğinde, lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar verebilen oldukça toksik bir tür olan $ONOO^-$ üretir. ROS terimi yalnızca radikalleri değil aynı zamanda radikal olmayan türleri de kapsayacak şekilde kullanılır. Ancak, biyolojik sistemler esas olarak oksijenden üretilen radikaller tarafından hasar görür (297).

2.4.1. Serbest Radikal Türleri

Birçok serbest radikal türü vardır, ancak insanlar için en önemli olanlar ROS'lardır. ROS örnekleri arasında singlet oksijen, hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil anyonları bulunur (298).

2.4.1.1. Reaktif Oksijen Bileşikleri (ROS)

ROS, önemli kimyasal reaktivite gösteren çeşitli oksijen içeren molekülleri kapsar. Bu türler, özellikle mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve çeşitli enzimatik süreçler yoluyla hücrel metabolizmanın yan ürünleri olarak üretilir. ROS, reaktiviteleri büyük ölçüde elektron

konfigürasyonlarından, özellikle oksijenin farklı spin durumlarındaki benzersiz özelliklerinden kaynaklanır. ROS türlerini anlamak, biyolojik sistemlerdeki rollerini kavramak için önemlidir. Aşağıdaki noktalar, ROS'un başlıca türlerini açıklayarak oluşumlarını ve işlevlerini vurgular (298).

- **Süperoksit Anyonu (O_2^-):** Bu, oksijenin indirgenmesi sırasında oluşan ilk ürünlerden biridir. Çeşitli enzimatik reaksiyonlar, özellikle hücre solunum sırasında NADPH oksidaz enzimi tarafından üretilir. Süperoksit anyonu, daha reaktif türler üretmek için daha fazla reaksiyona girebilen nispeten kararlı bir serbest radikaldır. Sinyalizasyondaki rolü kritiktir, ancak aşırı olduğunda oksidatif strese de katkıda bulunabilir (298).

- **Hidrojen Peroksit (H_2O_2):** Süperoksit anyonlarının dismutasyonundan oluşan H_2O_2 , süperoksitten daha az reaktiftir ancak biyolojik membranlara nüfuz ederek oksidatif hasara yol açabilir. Önemli sinyal molekülü olarak görev yaparak hücre çoğalması ve bağışıklık tepkisi dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır. H_2O_2 , CAT gibi enzimler tarafından su ve oksijene daha fazla parçalanabilir (298).

- **Hidroksil Radikal ($\bullet OH$):** Bu, temel olarak geçiş metallerini içeren Fenton reaksiyonundan üretilen en reaktif ROS'lardan biridir. Hidroksil radikalleri, lipitler, proteinler ve DNA dahil olmak üzere hücre bileşenlere ciddi hasar verebilir, hücre yaşlanmaya ve çeşitli hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilir (298).

- **Hipokloröz Asit ($HOCl$):** Nötrofillerde bağışıklık tepkisi sırasında miyeloperoksidaz enzimi tarafından üretilen hipokloröz asit güçlü bir oksitleyici ajandır. Patojenlerin yok edilmesinde önemli bir rol oynar ve ayrıca inflamatuvar süreçlerde de yer alır. Bağışıklık savunması için etkili olsa da aşırı üretimi doku hasarına yol açabilir (298).

- **Peroksinitrit Anyonu ($ONOO^-$):** Süperoksidin, NO ile reaksiyonu sonucu oluşur. Peroksinitrit, lipitleri, proteinleri ve DNA'yı modifiye edebilen, hücre işlev bozukluğuna ve inflamasyona katkıda bulunan güçlü bir oksidandır. Oluşumu, nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir (298).

- **Nitrik Oksit (NO):** Sinyal molekülü olmasına rağmen, aynı zamanda RNS oluşumuna da katkıda bulunabilir. NO; vasküler düzenleme, nörotransmisyon ve bağışıklık tepkilerinde kritik öneme sahiptir. Ancak, aşırı üretildiğinde, oksidatif strese benzer şekilde nitrozatif strese yol açabilir (298).

- **Oksijenin Reaktivitesi ve ROS Oluşumu**

Moleküler oksijenin üçlü hali ($3O_2$), tekli halinden ($1O_2$) daha karardır; bu da ROS'un oksidatif özelliklerinin anlaşılması için önemlidir. Eşleştirilmemiş biradikal formunda oksijen nispeten karardır; ancak antiparalel elektronlardan biri harici bir elektronla eşleştiğinde

reaktivitesi artar. Bu süreç süperoksit radikalleri ($O\cdot^{-2}$) üretebilir. Süperoksit radikalleri, hücre membranlarından kolayca geçememeleriyle karakterize edilir, bu da onları kısa süreli ve lokalize bir eylem haline getirir. Ancak, daha kararlı ve zar geçirgen olan SOD enzimi tarafından H_2O_2 dönüştürülebilirler (298).

• ROS Üretimi için Yollar ve Düzenlenmesi

Süperoksit radikalleri vücuttaki metal iyonlarıyla reaksiyona girebilir, özellikle Haber-Weiss reaksiyonu yoluyla. Bu süreç, süperoksit ve H_2O_2 'den oldukça reaktif hidroksil radikalleri ($OH\cdot$) üretmek için demir katalizini kullanır. Diğer ilgili ROS'lar, alkoksi radikalleri ($RO\cdot$) ve peroksil radikalleri ($ROO\cdot$) dahil olmak üzere peroksitlerden kaynaklanabilir. Hidroksil radikallerinin tipik olarak 1 nanosaniyeden az olan kısa ömrü, hücrenin bunlara karşı savunma yeteneğini sınırlar ve ilk etapta bunların oluşumunu engellemenin önemini vurgular (298).

2.4.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

ROS, endojen veya ekzojen kaynaklardan üretilir. ROS'un endojen kaynakları arasında oksijen tüketiminin yüksek olduğu mitokondri, peroksizom ve endoplazmik retikulum gibi farklı hücresel organeller bulunur (299).

2.4.2.1. Mitokondri

Hücre içi ROS'un çoğu mitokondriden üretilir. Süperoksit radikalleri elektron taşıma zincirindeki iki ana noktada üretilir, yani kompleks I (NADH dehidrogenaz) ve kompleks III (ubikinon sitokrom c redüktaz). Kompleks I veya II'den koenzim Q veya ubikinon'a (Q) elektron transferi, koenzim Q'nun (QH_2) indirgenmiş formunun oluşumuyla sonuçlanır. İndirgenmiş form QH_2 , ($\cdot Q-$) Q döngüsünde koenzim Q'yu kararsız bir ara ürün olan semikinon anyonu aracılığıyla yeniden oluşturur. Oluşan $\cdot Q-$ elektronları hemen moleküler oksijene aktarır ve süperoksit radikalinin oluşumuna yol açar. Süperoksit oluşumu enzimatik değildir ve bu nedenle metabolik hız ne kadar yüksekse, ROS üretimi de o kadar fazladır (300).

Süperoksit anyonu mitokondriyal SOD ($MnSOD$) etkisiyle hidrojen peroksit'e dönüştürülür. H_2O_2 , CAT ve glutatyon peroksidaz (GPx) tarafından detoksifiye edilebilir. ROS oluşumuna katkıda bulunan diğer mitokondriyal bileşenler arasında monoamino oksidaz, α -ketoglutarat dehidrogenaz, gliserol fosfat dehidrogenaz ve p66shc bulunur (301).

2.4.2.2. Peroksizomlar

Peroksizomlarda solunum yolu, çeşitli metabolitlerden oksijene elektron transferini içerir ve H_2O_2 oluşumuna yol açar (302), ancak ATP üretimi oksidatif fosforilasyona bağlı değildir, bunun yerine serbest enerji ısı biçiminde salınır. Peroksizomlarda üretilen diğer serbest radikaller arasında H_2O_2 , $\cdot_2OH$ ve $NO\cdot$ bulunur. Yağ asitlerinin β -oksidasyonu,

peroksizomlarda H_2O_2 üreten başlıca metabolik süreçtir. Başka çalışmalarda incelendiği gibi, asil CoA oksidazlar, D-amino asit oksidaz, L- α -hidroksi oksidaz, urat oksidaz, ksantin oksidaz, D-aspartat oksidaz gibi farklı peroksizomal enzimlerin farklı ROS ürettiği gösterilmiştir (303).

2.4.2.3. Endoplazmik Retikulum

Endoplazmik retikulum (ER), hücreler içindeki redoks ortamının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve böylece üretilen ROS seviyelerini etkiler. ER, protein katlanmasını, olgunlaşmasını ve genel hücresel işlevi etkileyen redoks sinyal yollarını düzenleyebilir. ROS seviyeleri ile redoks ortamı arasındaki bu etkileşim, hücreler içinde oksidatif ve redüktif süreçler arasında bir denge sağlamanın önemini vurgular (298).

Sitokrom p-450 ve b5 enzimleri ve diamin oksidaz gibi ER enzimleri ROS oluşumuna katkıda bulunur (304). Bir diğer önemli tiyol oksidaz enzimi olan Eropl1p, elektronların ditiollerden moleküler oksijene transferini katalize eder ve bu da H_2O_2 oluşumuyla sonuçlanır (305).

ROS'un diğer endojen kaynakları arasında prostaglandin sentezi, adrenalin otooksidasyonu, fagositik hücreler, indirgenmiş riboflavin, FMNH₂, FADH₂, sitokrom P₄₅₀, bağışıklık hücresi aktivasyonu, inflamasyon, zihinsel stres, aşırı egzersiz, enfeksiyon, kanser, yaşlanma, iskemi vb. yer alır (304).

2.4.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikallerin etkilerini gösterdiği mekanizmalar birkaç yolu içerir. Primer mekanizmalardan biri, serbest radikallerin hücre membranlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerine saldırdığı lipid peroksidasyonudur (306). Bu süreç, yağ asidinden bir hidrojen atomunun soyutlanmasıyla başlar ve bir lipid radikali oluşturur. Lipid radikali, moleküler oksijenle reaksiyona girerek bir lipid peroksil radikali oluşturur; bu da komşu yağ asitlerinden hidrojen atomları soyutlayarak zincirleme reaksiyonu daha da yayabilir ve bir lipid peroksidasyon kaskadı oluşturabilir (306). MDA ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi lipid peroksidasyonunun son ürünleri oldukça reaktiftir ve protein ile DNA'nın işlevlerini bozabilir (307). Çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) ayrışmasının kararlı bir son ürünü olan MDA, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak ölçülür. Yüksek MDA düzeyleri kardiyovasküler durumlar, kanser ve nörodejeneratif bozukluklar gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (308). Benzer şekilde, lipid peroksidasyonu sırasında oluşan oldukça reaktif bir aldehit olan 4-HNE, inflamasyon ve yaşlanmayla ilişkilendirilmiştir. Her iki biyobelirteç plazma ve idrar gibi hücrelerde, dokularda ve biyosıvılarda oksidatif hasarı değerlendirmek için güvenilir belirteçlerdir. Bu biyobelirteçler ayrıca antioksidan tedavilerin etkinliğini izlemek için kullanılır, azalan MDA ve 4-HNE düzeyleri etkili müdahaleyi gösterir (309).

Protein oksidasyonu, serbest radikallerin amino asit yan zincirlerini değiştirdiği, protein-protein çapraz bağları oluşturduğu ve peptit zincirlerini parçaladığı bir diğer kritik mekanizmadır. Bu tür modifikasyonlar enzimatik aktivitenin kaybına, hücresel sinyallemenin değişmesine ve yapısal proteinlerin bozulmasına neden olarak hücresel işlev bozukluğuna ve lme katkıda bulunabilir (310,311). Sistein ve metiyonin gibi belirli amino asitler, redoks duyarlı sinyal yollarını ve protein işlevini bozabilen oksidasyona karşı özellikle hassastır (312).

Serbest radikaller tarafından oluşturulan DNA hasarı baz modifikasyonları, zincir kırılmaları ve çapraz bağlanmayı içerir. Hidroksil radikali özellikle DNA hasarına neden olmasıyla ünlüdür. Deoksiriboz şeker omurgasından hidrojen atomları çıkarabilir, zincir kırılmalarına yol açabilir veya DNA bazlarının çift bağlarına eklenebilir, 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) gibi baz modifikasyonlarına yol açabilir (313). Bu modifikasyonlar mutasyonlara, genomik dengesizliğe yol açabilir ve yeterince onarılmazsa karsinogeneze ve diğer genetik bozukluklara sebep olabilir (314).

2.5. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

2.5.1. Antioksidanlar

Antioksidanlar, hücredeki serbest radikalleri ve ROS'ları nötralize eden bileşik gruplarıdır (315). Gıda ve içeceklerdeki antioksidan aktivite, serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı koruma sağlar ve kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma, kalp hastalığı, anemi, kanser, inflamasyon dahil olmak üzere birçok kronik hastalığın gelişiminde önemli rol oynar (316).

Antioksidanlar sentetik ve doğal olmak üzere iki temel gruba ayrılabilir. Ayrıca antioksidanlar kaynaklarına göre endojen ve ekzojen olarak, etkilerine göre enzimatik veya enzimatik olmayan olarak, çözünürlüklerine göre suda çözünür veya lipitte çözünür olarak sınıflandırılabilir (317,318).

Doğal antioksidanlar, gıdalarda bulunan ve bozulma, ekşime, renk değişimi gibi reaksiyonlarını önleyen maddelerdir. Doğal antioksidanlar genellikle bitki kaynaklarından elde edilir ve aktiviteleri bitki türüne, çeşitliliğe, ekstraksiyon ve/veya işleme yöntemlerine ve yetiştirme koşullarına bağlı olarak değişir. Mikroorganizmalarda, bazı hayvansal dokularda ve hemen hemen tüm bitkilerde bulunurlar. Doğal antioksidanlar olan özellikle kırmızı, turuncu ve mor renkli meyve ve sebzeler yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. Portakal, limon, yaban mersini, ilek, erik, kuru erik, kırmızı fasulye, brokoli çiçekleri ve daha fazlasının yüksek miktarda antioksidan içerdiği kanıtlanmıştır ve birçok diyet menüsüne dahil edilmiştir. En

önemli doğal antioksidanlara tokoferoller ve tokotrienoller, askorbik asit, flavonoidler, karotenoidler ve fenolik asitler örnek olarak gösterilebilir (319,320).

İnsan antioksidan savunma sistemi, SOD, CAT ve GPx gibi enzimatik süpürücüler; ürat, askorbat, GSH ve flavonoidler gibi hidrofilik süpürücüler, tokoferoller, karotenoidler ve ubikinol gibi lipofilik radikal süpürücüler ile donatılmıştır. Enzimatik olmayan antioksidanlar alt gruplar içerir, bunların başlıcaları vitaminler, enzim kofaktörleri, mineraller, peptitler, fenolik asitler ve azot bileşikleridir (321,322).

E ve C vitaminleri doğal antioksidanlar olarak vitaminler arasında en önemli olanlarıdır. Askorbik asit ve oksidasyon ürünü dehidroaskorbik asit içeren C vitamini, insan vücudunda birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. İnsan diyetindeki C vitamininin %85'inden fazlası meyve ve sebzelerden sağlanır. Askorbik asit süperoksit ve hidroksil radikallerini giderebilir, ayrıca α -tokoferolü yeniden oluşturabilir (323). Kollajen, karnitin ve nörotransmitterlerin biyosentezi için önemlidir. E vitamini, yüksek antioksidan potansiyeli ile lipitleri peroksidatif hasara karşı koruyan lipitte çözünen bir vitamindir. E vitamini, sekiz stereoizomer (α , β , γ , δ tokoferol ve α , β , γ , δ tokotrienol) içeren kiral bir bileşiktir. Sadece α -tokoferol insanlarda en biyoaktif olanıdır (324). E vitamini yaygın olarak en güçlü antioksidanlardan biri olarak kabul edilir. Antioksidan özelliği, serbest radikalleri veya ROS'u nötralize etmek için hidrojen veren aromatik halkadaki hidroksil grubuyla ilişkilidir (325). Tokoferollerin çoğu, E vitamini aktivitesine sahip bir kimyasal sınıftır. Bunlardan α -tokoferol, membranlar veya düşük yoğunluklu lipoproteinler gibi biyolojik lipit fazlarında ana peroksil radikal gidericidir (326).

Karotenoidler (karotenler ve ksantofiller) birçok meyve ve sebzede bulunan sarı, turuncu, kırmızı pigmentlerdir ve enzimatik olmayan doğal antioksidanlardır (323). Karotenoidlerin antioksidan etkileri, singlet oksijen söndürme özelliklerine ve peroksil radikallerini yakalama yeteneklerine dayanır. Örneğin, bunlardan biri olan likopenin özellikle prostat kanseri için çok koruyucu olduğu bilinmektedir. Likopenin ana diyet kaynağı, domates, pişmiş domates suyu ve domates sosudur (324).

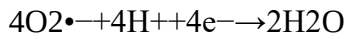
Fenolik bileşikler bitkinin sekonder metabolitleridir, ancak aynı zamanda bitki besinlerinin önemli bir parçasıdır. Polifenol açısından zengin besinler, potansiyel olumlu etkileri nedeniyle yaygın olarak incelenmektedir. Polifenoller, antikarsinojenik özellikler gibi çeşitli olumlu biyoaktiviteler göstermiştir. Çok sayıda bileşik fenolik gruba aittir. Bitkilerdeki en önemlileri flavonoidler, fenolik asitler ve stilbenlerdir. Kimyasal yapıları çok basit moleküllerden çok karmaşık moleküllere kadar değişebilir (327). Fenolik asitler, bitkilerde serbest ve bağlı formlarda bulunabilen, güçlü antioksidanlar olarak bilinen diyet fenollerinin

yaklaşık üçte birini oluşturur. Hidroksil grupları tarafından serbest radikaller gibi hemen hemen tüm oksidan molekülleri rahatlatır (328,329).

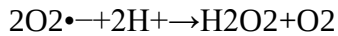
Flavonoidler, düşük molekül ağırlıklı polifenolik maddelerin büyük bir grubudur ve benzo- γ -pirol türevlerinden oluşur (330). Flavonoidler çeşitli biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. Vücuttaki kritik hücre sinyal yollarındaki bir dizi hücresel hedefle etkileşime girerek insan sağlığı için yararlı çeşitli özellikler sergilerler. Flavonoidler, 10.000'den fazla yapıyı kapsayan bir ikincil metabolit sınıfıdır (331,332). Flavonoidler, özellikle yüksek redoks potansiyelleri nedeniyle önemli antioksidanlardır; bu, onların indirgeyici ajanlar, hidrojen donörleri ve singlet oksijen söndürücüler olarak hareket etmelerini sağlar. Ayrıca metali şelatlama potansiyeline de sahiptirler. Flavonoidler genellikle bu kimyasalların bitkiyi UV ışığına, mantar parazitlerine, otçullara, patojenlere ve oksidatif hücre hasarına karşı korumaya yardımcı olduğu en yaygın fitokimyasallardır. İnsanlar tarafından düzenli olarak tüketildiğinde içeriğindeki flavonoidler sayesinde kanser ve kalp hastalıkları gibi hastalıkların görülme sıklığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (328).

2.5.1.1. Enzimler

Sitokrom Oksidaz: Mitokondrilerdeki solunum zincirinin son aşamasında yer alan, bakır içeren bir enzimdir. Solunum zincirindeki görevini sürdürürken, süperoksit radikalının suya dönüşümünü sağlar. Reaksiyon şu şekilde gerçekleşir:

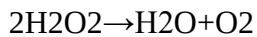


Süperoksit Dismutaz (SOD): Bu enzim, süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayarak hücre içindeki $O_2^{\bullet-}$ düzeylerini azaltır. Reaksiyon şöyle gerçekleşir:



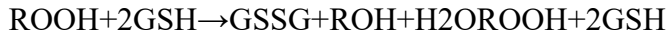
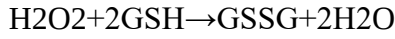
SOD'un fizyolojik görevi, hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Yüksek oksijen kullanımı gerektiren dokularda SOD aktivitesi fazla olup, ekstrasellüler sıvılarda ise SOD aktivitesi çok düşüktür.

Katalaz: CAT enzimi, H_2O_2 'yi oksijen ve suya parçalayan reaksiyonu katalizler:

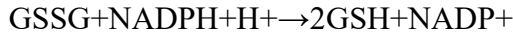


CAT, peroksizomlarda yerleşiktir ve yapısında dört hem grubu içerir. Ayrıca peroksidaz aktivitesi de vardır ve hidrojen peroksit, metil hidroperoksit gibi küçük moleküllere etki eder. Ancak lipid hidroperoksidlerine etkisi yoktur.

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): GSH-Px tetramer yapıdadır ve selenyum atomları içerir. Sitozolde bulunan bu enzim, hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlar. Katalizlediği reaksiyonlar şu şekildedir:



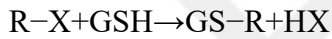
GPx'in iki substratı vardır. Peroksitler alkole indirgenirken, GSH yükseltgenir. Oluşan yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla tekrar indirgenmiş GSH formuna dönüşür:



Fosfolipid-Hidroperoksit GPx: Bu enzim, selenyum içerir ve monomerik yapıdadır. Fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger ve E vitamininin yetersiz olduğu durumlarda peroksidasyona karşı korunma sağlar. Reaksiyon şu şekildedir:

$$\text{PL-OOH} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + \text{PL-OH} + \text{H}_2\text{O}$$

Glutatyon Transferaz: Dimerik yapıya sahip olan bu enzim, sitozolde bulunur ve çok sayıda izoenzimi vardır. Glutatyon transferazlar, yabancı maddelerin biyotransformasyonunda önemli bir rol oynar. Endojen ve eksojen bileşiklerin glutatyon ile konjugasyonunu katalizler. Reaksiyon şu şekilde gerçekleşir:



2.5.1.2. Enzim olmayanlar

Lipid Fazında Bulunanlar:

- **Alfa-tokoferol:** Oksidatif stresin etkilerine karşı önemli bir antioksidan olup, hücre zarlarında yer alır.

- **Beta-karoten:** A vitamini prekürsörü olan bu bileşik, lipid fazda yer alarak serbest radikalleri nötralize eder.

- **Alfa-lipoik asid:** $\text{O}_2^{\bullet-}$ ve $\bullet\text{OH}$ radikallerine karşı toplayıcı etki gösterir.

Sıvı Fazda Bulunanlar:

- **Albumin:** Vücutta en yaygın bulunan proteindir ve serbest radikalleri bağlama kapasitesine sahiptir.

- **Askorbat:** LOOH ve HOCl (hipokloröz asit) gibi reaktif bileşenlere karşı toplayıcı etki gösterir.

- **Bilirubin:** $\text{O}_2^{\bullet-}$ ve $\bullet\text{OH}$ gibi serbest radikalleri toplayarak hücreleri oksidatif hasardan korur.

- **Ferritin:** Doku demirinin bağlanmasını sağlar ve böylece serbest demirin toksik etkilerinden korunma sağlar.

- **Glutatyon:** Hücre içindeki oksidatif stresle mücadele etmek için önemli bir antioksidandır.

• **Laktoferrin:** Dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak, demirin serbest radikalleri üretmesini engeller.

• **Melatonin:** SOD ve GSH-Px aktivitelerini artırarak, hücreleri serbest radikallere karşı korur.

• **Ürat:** $O_2^{\bullet-}$ ve $\bullet OH$ toplayıcı etki gösterir.

• **Sistein:** Glutatyonun yapı taşı olan bu amino asit, serbest radikalleri nötralize etme yeteneğine sahiptir.

2.5.2. Nitrik oksit (NO)

NO, oküler yapılarda pek çok etkisi bulunan bir moleküldür. Nitrik oksit sentaz'ın (NOS) izoformları gözde; retina, silier cisim, iris, konjonktiva ve korneada yerleşim göstermektedir (333). NO, aköz hümorda düşük konsantrasyonlarda bulunur. NO'nun normal oküler fonksiyonlar için gerekli olduğu bilinmesine rağmen, aşırı üretimi, inducible NOS (iNOS) aracılığıyla üveit, retinit, glokom ve katarakt gibi göz hastalıklarına yol açabilir (333). Gözün ön segmentindeki inflamasyon ve endotoksinle tetiklenen üveitik reaksiyonlarda iNOS'un rolü olduğu belirtilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda üveitin klinik bulguları ile aköz hümordaki nitrit seviyeleri arasında korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Yılmaz ve arkadaşları, Behçet hastalığına bağlı üveitli hastalarda aköz hümorda NO seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir (334). Ayrıca, Er ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği deneysel çalışmada Nd: YAG laser kapsülotomi sonrası oluşan erken inflamasyonda NO ve sitokinlerin inflamatuvar işlevleri olduğu belirlenmiştir (335).

Doğanay ve ekibi, primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında ön kamara sıvısında NO düzeylerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. İnsan gözünde trabeküler ağda ve silier kaslarda NO üreten hücreler bulunduğu saptanmıştır. Trabeküler ağdaki endotel hücreleri düz kas hücrelerine benzer şekilde NO agonistleri ile gevşer. PAAG hastalarında ise bu hücrelerin yetersizliği nedeniyle NO üretimi azalmaktadır. Ayrıca, intrinsik kontraktıl elementlerdeki fonksiyon bozuklukları da NO üretiminin azalmasına yol açar ve sonuç olarak, GİB artar (336).

Birçok çalışma, NO'nun katarakt patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Lens hücreleri NOS salgılar ve yapılan çalışmalarda, rat lens epitelinde NOS aktivitesini gösteren NADP-diaforaz aktivitesinin bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, iNOS'un normal ratlarda düşük seviyelerde olduğu, ancak selenit verilen ratlarda daha yüksek seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Selenit ile yapılan çalışmalarda, katarakt oluşumunun iNOS indüksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür. NO'nun anti-apoptotik etkisi düşük konsantrasyonlarda (30-300 μ M) görülsede, yüksek konsantrasyonlarda peroksinitrat oluşumu başlar ve bu da hücre ölümüne yol açarak nekroza sebep olabilir (333, 337). Kataraktlı gözlerde, aköz hümordaki NO

seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (337). Örnek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, kataraktöz lenslerde NO metaboliti olan nitrit seviyelerinin arttığı bulunmuştur (338). Ito ve arkadaşlarının araştırmasında ise, selenit enjeksiyonu sonrası katarakt gelişen gözlerde nitrit seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (339).

2.5.3. Glutasyon (GSH)

GSH, başlıca hücre içi tiyol bileşiği, çoğu memeli hücresi tarafından üretilen yaygın bir tripeptittir. ROS ve elektrofollere karşı antioksidan savunmanın ana mekanizmasıdır. GSH (γ -glutamil-sisteinil-glisin), iki ardışık enzimatik ATP-bağımlı reaksiyonda *de novo* sentezlenir. İlk adımda, sistein ve glutamat, γ -glutamilsistein sentaz (γ -GCS) tarafından katalize edilen bir reaksiyonda bağlanarak γ -glutamilsistein oluşturur. Bu ilk reaksiyon, GSH sentezinde hız sınırlayıcı adımdır ve sistein mevcudiyeti tarafından düzenlenir. GSH sentezinin tamamlanması, γ -glutamil-sisteinin glisine kovalent olarak bağlandığı bir reaksiyonda glutasyon sentaz (GS) tarafından katalize edilir. GSH'nin antioksidan fonksiyonu, GSH hedef molekülleri indirgediğinde oksitlenen sisteinin redoks-aktif tiyol (-SH) tarafından belirlenir (340). ROS veya elektrofollere reaksiyona girdiğinde GSH, GSSG'ye oksitlenir ve bu da GSSG redüktaz (GR) tarafından GSH'ye indirgenebilir. Bu nedenle, GSH/GSSG oranı oksidatif durumu yansıtır ve hücrede uygun redoks dengesini korumak için redoks çiftleriyle etkileşime girebilir.

GSH'nin kendisini oluşturan amino asitlerden sentezi, yalnızca γ -GCS ve GS'nin bulunduğu sitozolde gerçekleşir. Ancak GSH, bölmeye özgü ihtiyaçları ve işlevleri kontrol etmek için ER, çekirdek ve mitokondri dahil olmak üzere hücre içi organellerde bulunur (341,342). ER hariç, hücre içi GSH esas olarak indirgenmiş formunda bulunur. Mitokondride bulunan toplam hücre GSH içeriğinin yüzdesi düşük olsa da (%10-15), mitokondriyal glutasyon (mGSH) konsantrasyonu sitozolde bulunana benzerdir. GSH fizyolojik pH'ta net negatif yüke sahip olduğundan, yüksek mGSH konsantrasyonu, elektrokimyasal bir gradyana karşı çalışan özgül taşıma sistemlerinin varlığını ima eder (341,342,343). Aşağıda tartışıldığı üzere, toplam hücre içi GSH'nin küçük bir kesri olmasına rağmen mGSH, mitokondriyal fonksiyonun ve hücre sağ kalımının sürdürülmesinde kritik bir işlev görür (344,345).

GSH, lensin oksidatif hasara karşı korunmasında kritik bir rol oynar. İnsanlarda, GSH sentezinden sorumlu enzimlerin yaşa bağlı gelişen kataraktı azalttığı gösterilmiştir (337). Lensin glutasyonu, büyük ölçüde redükte formda (GSH) bulunur. GSH, GPx enzimi ile okside olur ve ardından NADPH'ın kofaktör olduğu glutasyon redüktaz enzimi sayesinde yeniden redükte formuna (GSH) dönüşür. Lensdeki NADPH kaynağı, HMP yoluyla sağlanır ve

glutasyonun redükte halde kalmasında önemli bir rol oynar. GSH sentezi için gerekli enerji kaynağının ise, glikoliz yoluyla elde edilen ATP'den sağlandığı düşünülmektedir (337).

Lensin GSH konsantrasyonu oldukça yüksektir. Hem insanlarda hem de deneysel katarakt tiplerinde, GSH konsantrasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. GSH'nin hücre içi konsantrasyonunun düşmesi, lipid peroksidasyonuna ve serbest radikallerin hücresel sistemlere verdiği hasara yol açar (346).

2.5.4. Malondialdehit (MDA)

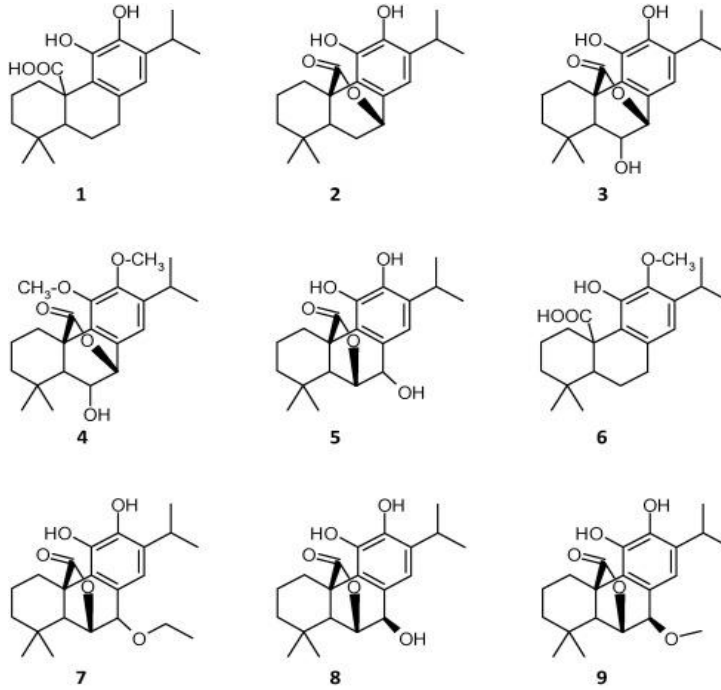
MDA, lipid peroksidasyonunun bir ürünüdür ve oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak kullanılmıştır (347,348). MDA'nın ana endojen üretimi, iki metilenle kesintiye uğramış çift bağdan daha fazlasına sahip çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonundan kaynaklanır (349,350). Konjuge olmayan formun (serbest MDA) yanı sıra, MDA ayrıca proteinlerin ve nükleik asitlerin -SH ve -NH₂ gruplarıyla kovalent bağlar oluşturarak konjuge formlarda da bulunabilir (347,351-353). Konjuge olmayan ve olan MDA'nın toplamı genellikle toplam MDA olarak adlandırılır. Daha önce serbest MDA, toplam MDA'dan daha yaygın olarak oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak kullanılmıştır (354,306). Biyolojik bir örnek, lipid peroksidasyonu yoluyla üretilen serbest MDA ile konjuge olabilen proteinler ve nükleik asitler içerebilir (347,348). Bu nedenle, toplam MDA ölçümü, konjuge MDA'yı serbest MDA'ya salmak için yükseltilmiş bir sıcaklıkta asit veya baz hidrolizini içerir. Bu hidroliz prosedürü, MDA konjugatları dışındaki bileşiklerden ek MDA moleküllerinin salınması yoluyla eserler ortaya çıkarabilir (347).

2.6. KARNOSİK ASİT

2.6.1. Karnosik asidin kimyasal yapısı ve özellikleri.

Karnosik asit ilk olarak Linde tarafından adaçayı bitkisinde (*Salvia officinalis* L.'de) keşfedilmiştir (355). Daha sonra, Wenkert ve ark. (1965) biberiye bitkisi (*Rosmarinus officinalis* L.) yapraklarında çok daha yüksek seviyelerde (hava kurutulmuş yaprakların ağırlık bazında ~%3) karnosik asit bulmuştur (356). O zamandan beri, karnosik asit bakımından oldukça zengin (hava kurutulmuş yaprakların ağırlık bazında %4-10) biberiye çeşitleri geliştirilmiştir; bunlara VAU3, Daregal, Farinole, Severn Seas, Miss Jessops Upright, Lighthorne culinary (357) dahildir. Bu molekül ayrıca diğer *Salvia* türlerinde ve *Lamiaceae*'nin diğer cinslerinde de bulunmuştur (358). Genetik arka planın etkisi dışında, karnosik asitteki içerikler büyüme koşulları tarafından da düzenlenebilir (359).

Karnosik asit $C_{20}H_{28}O_4$ formülüne sahip bir fenolik diterpendir (Şekil 2.8). Terpenoidler, izoprenoidler veya terpenler olarak da bilinen 50.000'den fazla bitki ikincil metabolitinin en büyük sınıfına aittir (360). Karnosik asit fenolik bir grup içerdiğinden, genellikle polifenoller arasında sınıflandırılır. Yinede, hücresel dağılımı, biyosentetik yolu, çözünürlük özellikleri ve rolleri polifenolik sınıfların çoğundan önemli ölçüde farklıdır, tokoferoller ve karotenoidler gibi terpenoidlere oldukça benzer.



Şekil 2.8: Karnosik asit (1) ve karnosik aside benzer fenolik diterpenlerin yapıları: 1 karnosik asit; 2 karnosol; 3 izorosmanol; 4 11,12-di- *O*-metilizorosmanol; 5 rosmanol; 6 12- *O* -metilkarnosik asit; 7 rosmanol-9-etil eter; 8 epirosmanol; 9 7-metil-epirosmanol.

2.6.2. Karnosik Asidin Etkileri ve Etki Mekanizması

Biberiye ve adaçayıdan izole edilen karnosik asit, antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-neoplastik özelliklere sahiptir (361-363).

2.6.2.1. Antioksidan etkileri

Karnosik asit, biberiye özütünün antioksidan özelliklerinin %90'ından fazlasını taşımaktadır (364). Karnosik asidin biberiye özütünün antioksidan etkisine olan katkısı, muhtemelen biberiyenin diğer fenolik diterpenlerine kıyasla karnosik asidin yüksek konsantrasyonuna bağlıdır. Karnosik asidin radikal süpürücü aktivitesinin, α -tokoferol dahil olmak üzere diğer antioksidanlarınkine benzer bir mekanizmayı izlediği ve C_{11} ve

C₁₂'de (katekol kısmı) bulunan iki O -fenolik hidroksil grubunun varlığından kaynaklandığı öne sürülmüştür (365). Oksidasyon sonucunda karnosik asit ve α -tokoferol, matrisin lipid bileşimine ve daha çok oksidatif koşullara bağlı olan farklı antioksidatif kapasiteler gösterir (366,367). Emülsiyonlarda, 37 °C'de α -tokoferol, karnosik aside kıyasla lipidleri oksidasyondan daha iyi korur (367). Daha yüksek sıcaklıklarda (60 °C), α -tokoferol, lipidleri oksidasyondan korumada karnosik asit kadar etkili değildir (366). Yine de daha yüksek sıcaklıklarda (60 °C) karnosik asit, α -tokoferolden daha hızlı tüketilir; bu da daha büyük antioksidatif tepkiye karnosik asidin oksidasyon ürünlerinin katkıda bulunduğunu gösterir. Üstelik, s/y (yağ içinde su) emülsiyonlarında en aktif antioksidan karnosik asit veya α -tokoferol yerine metil karnosoattır, ancak y/s (su içinde yağ) emülsiyonlarında Trolox'tan daha az aktiftir (368).

Karnosik asit özellikle çözücülerde kararsız kabul edilmesine rağmen, gıda matrislerinde artan bir kararlılığa sahip gibi görünmektedir. Çiğ sosisin olgunlaşma periyodunu takiben önemli miktarda karnosik asit mevcut kalır. Liyofilize tavuk etinde, karnosik asit yavaşça bozunur ve α - ve γ -tokoferolün depolamaya bağlı bozunmasını azaltır (369). Dahası, karnosik asit için geri kazanım verimliliğinin gıda matrislerine bağlı olarak %68,1 ile %96,2 arasında değişmesi dikkat çekicidir (369). Gıda matrislerinin yanı sıra, karnosik asidin kararlılığı ve dolayısıyla oksidasyonu önleme yeteneği oksidatif koşullara bağlıdır. Karnosik asidin sıcaklıkta artışın söz konusu olduğu farklı koşullarda, diğer fenolik diterpenlere kıyasla daha az parçalandığını gösterilmiştir (370). Karnosik asidin ısıya karşı direncine ilişkin bu gösterge, oksidasyondan koruma konusunda üstün bir yeteneğe sahip olduğunu göstermektedir.

Karnosik asidin ayçiçeği yağında veya soya fasulyesi yağında (365) yaygın olarak kullanılan sentetik antioksidanlar olan bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve bütillenmiş hidroksianisolden (BHA) (371) veya dökme mısır yağındaki tokoferollerden (366,367) daha fazla antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Belirli yağ asitlerinin hidroperoksitlerinin oluşumunu daha etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (367,371). Karanlık koşullarda sıcaklığın artmasıyla tetiklenen, spesifik olmayan serbest radikal analizlerine dayanan bu tür *in vitro* çalışmalar, ROS'un olası bir temizleyicisi olarak karnosik aside işaret etmektedir. Öte yandan, karnosik asidin biberiye özütlerindeki diğer bileşiklerle karıştırıldığında, belirli ROS'lara karşı temizleme kapasiteleri bildirilmiştir (372).

2.6.2.2. Apoptotik yolların düzenlenmesi

Karnosik asit açısından zengin bitki ekstraktlarının, proapoptotik (373), antiproliferatif (374), anti-anjiogenik (375), kemoprotektif (376), antitümör (377,378) veya antitrombosit (379) özellikleri nedeniyle anti-kanserojen olduğu bulunmuştur.

Çeşitli in vitro çalışmalarda, karnosik asit içeren bitki ekstraktlarının, kansere karşı önleyici (380,381) ve inhibe edici (382-385) özellikler gösterdiği belirlenmiştir. Bazı in vitro çalışmalarda yapılan morfolojik analizlere dayanarak, karnosik asidin insan nöroblastom hücrelerinde piknotik nükleus sayısını azalttığı gözlemlenmiştir (386). Piknotik nükleus, apoptotik ve nekrotik süreçler tarafından tetiklenen DNA yoğunlaşması veya parçalanmasının belirgin bir göstergesidir. Ayrıca, karnosik asit hem nöronları hem de glia hücrelerini H₂O₂ kaynaklı hücre ölümüne karşı koruduğu belirlenmiştir (386).

2.6.2.3. İnflamasyonun azaltılmasındaki rolü

Biberiye uzun süredir "hafıza bitkisi" olarak bilinmekte olup, antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleriyle hafızayı güçlendirdiği yönünde bir üne sahiptir (387). Çok sayıda araştırma, biberiye gibi karnosik asit açısından zengin bitki ekstraktlarının anti-inflamatuar özellikler sergilediğini göstermiştir. Karnosik asidin bu özellikleri, sağlık (383, 388-397) veya kozmetik alanlarında kullanılmaktadır.

Bu bileşik, interlökinleri baskılayarak, nitrik oksit salınımını bloke ederek ve proto-onkogen tirozin-protein kinaz Src yolunu inhibe ederek inflamasyonu engelleyici etki gösterir (394). In vitro çalışmalar karnosik asidin fungal enfeksiyon sonrası kornea epitel ve stromal tabakalarında NLRP3 ve kaspaz-1 protein ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (398). IL-1 β ve IL-18 ekspresyonları, in vivo ortamda 10 μ g/mL karnosik asit tarafından önemli ölçüde inhibe edilmiştir. Ayrıca, in vitro deneylerde karnosik asidin pyroptoz ile ilişkili proteinler ve sitokinler üzerindeki baskılayıcı etkisi kanıtlanmıştır (399).

2.6.2.4. Antioksidan ve nöroprotektif etkileri

In vitro deneylerde, karnosik asidin Cu²⁺/H₂O₂ reaksiyon sistemini inhibe edebildiği (400) ve nörotrofik aktivite üzerinde olumlu etkiler gösterdiği belirlenmiştir (401). Karnosik asidin oksidatif stres, glutamat ve hipoksi kaynaklı nöronal hasarı iyileştirdiği, Parkinson ve Alzheimer hastalığının in vitro ve in vivo modellerinde nöroprotektif aktivite gösterdiği bulunmuştur (402-404). Beyin iskemi model çalışmalarında, karnosik asidin biberiyede bulunan ve kan-beyin bariyerini kolayca geçen pro-elektrofilik bir bileşik olduğunu göstermiştir. Karnosik asidin daha sonra redoks stresi bölgesinde oksidasyona uğradığını ve bileşiği bir pro-ilaçtan aktif elektrofilik formuna dönüştürdüğü bulunmuştur. Bu elektrofilik madde daha sonra Keap1 proteiniyle reaksiyona girerek güçlü, endojen bir antioksidan enzim sistemini upregüle ederek Nrf2 transkripsiyonel yolunun aktivasyonunu gerçekleştirebilir (405).

2.6.2.5. Karnosik asidin göz sağlığı üzerine etkileri

Karnosik asit, beyin hastalıklarının yanısıra göz hastalıklarıyla olan ilişkisinde değerlendirilmiştir (406,407). Işık ve redoks reaksiyonları ile oluşan maküler dejenerasyon ve retinitis pigmentosa hastalığı üzerinde karnosik asitin antioksidasyon özelliği ile koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (406). 5–10 µmol/L karnosik asidin, hipokampal nöronlarda kaspaz-3 mRNA ekspresyonunu azalttığı ve Aβ hasarı ile indüklenen hipokampal nöronların hücresel aktivitesindeki düşüşü tersine çevirdiği gösterilmiştir (408).

Karnosik asidin PC12 hücre hattında ve nöronlarda, nörotrofik aktivite sergileyerek yaşlanma karşıtı ve Alzheimer hastalığı için potansiyel bir bitkisel ilaç adayı olduğu belirlenmiştir (409,410). Aynı zamanda, deneysel veriler, oksidatif stres yollarının glokomun akut optik sinir hasarında retina ganglion hücrelerinin (RGC) zarar görmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bağlamda, karnosik asidin RGC'leri koruyabildiği öne sürülmüş ve glokomda RGC hasarının tedavisinde etkili bileşenlerden biri olabileceğini düşünülmüştür (407).

Karnosik asidin, fungal kaynaklı keratit üzerindeki terapötik rolünü ve potansiyel mekanizmasını doğrulamak için çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları karnosik asidin *Aspergillus fumigatus*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Epidermophyton floccosum*'a karşı antifungal özellikler gösterdiğine dair bulgularını desteklemektedir (398,411). 10 µg/mL konsantrasyonundaki karnosik asidin in vivo ve in vitro ortamda zararlı bir etkisinin olmadığı ve kornea epitel hücre proliferasyonunu teşvik edebildiğini gösterilmiştir (398). Kornea travması, koruyucu kornea epitelinin kaybına neden olarak mantar enfeksiyonu için uygun koşullar oluşturur (412). Etkili kornea epitel proliferasyonu ve onarımı, fungal keratit prognozunu iyileştirebilir. Bu nedenle, 10 µg/mL CA kornea onarımını destekleyebilir ve oküler yüzey için zararsızdır. Ayrıca, CA'nın *A. fumigatus*'un büyümesini doz bağımlı bir şekilde önemli ölçüde engellediği ve 10 µg/mL CA'nın hif morfolojisini etkileyebildiği ve enfeksiyondan 3 gün sonra fare korneasında fungal biyoyükü belirgin şekilde azalttığı tespit edilmiştir (398).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyssel sıçan modeli kullanılarak oluşturulan bu çalışmanın katarakt modeli ve diğer deneyssel uygulamalar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal analizler ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 05.07.2023 tarihli ve 2023/15 nolu onay alındı (Ek-1).

3.1. Deney Hayvanları

Bu projede, sıçanlarda deneyssel katarakt modelinde Karnosik asitin klinik ve biyokimyasal etkilerini araştırmak amacıyla, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen yaklaşık 50-60 g ağırlığındaki postnatal 10. günde sağlıklı erişkin Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları laboratuvarında 20-24 °C sıcaklık ve %40-60 nemli odalarda 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta ad libitum olarak beslendi. Günlük standart yem ve su verildi. Çalışmaya başlamadan önce tüm sıçanların sağlıklı gözlerle sahip olduğu teyit edildi.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney öncesinde G-power programı kullanılarak, elde edilen klinik verilerin önceki deney hayvanları çalışmalardaki ortalamaları ve standart sapma değerleri baz alınarak ve çoklu grupta sayısal değişkenlerin analiz edilebildiği One-Way ANOVA testi yapılacağı öngörülerek istatistiksel güç analizi yapıldı. Her grupta minimum 5 denek olması gerekliliği saptandı. Çalışmanın gücünü arttırmak amacıyla her gruba 7 deney hayvanı dahil edildi.

Çalışmamızda deneyssel katarakt modeli oluşturmak için her gruba 30 nmol/kg dozda Na₂SeO₃ subkutan enjeksiyonu yapıldı. Belirlenen gruplar Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1: Deney grupları

Grup ismi	Uygulama	Hayvan Sayısı/Grup
Kontrol	Sadece eşit miktar serum fizyolojik verilen grup	7
Grup 1	30 nmol/gr Na ₂ SeO ₃	7
Grup 2	30 nmol/gr Na ₂ SeO ₃ + DMSO	7
Grup 3	30 nmol/gr Na ₂ SeO ₃ +20 mg/kg Karnosik Asit	7

DMSO: Dimetil sülfoksit

3.3. Katarakt Modelinin Oluşturulması

Katarakt modeli oluşturmak üzere Na_2SeO_3 kullanıldı. Kontrol grubu dışında deney gruplarına toplam 21 sıçanın her birine literatüre uygun olacak şekilde 30 nmol/gr Na_2SeO_3 tek doz subkutan olarak uygulandı (413). Eş zamanlı olarak Grup 2'ye dimetil sülfoksit (DMSO) intraperitoneal, Grup 3'e DMSO'da çözülmüş 20 mg/kg dozda karnosik asit intraperitoneal olarak tek doz uygulandı (Tablo 3.2). Dört günün sonunda grup1'de (sadece Na_2SeO_3 verildi) katarakt oluşumu alanları Image-j programı ile analiz edilip slit lamp muayenesi (SLE) ile evrelendirildi. 14. gün sonunda grup1'de matür- kısmi matür katarakt oluşumu biomikroskop (Topcon DC3 Japonya) altında kontrol edildi ve evriserasyon sonrası katarakt evresi ameliyathane mikroskobunun (Zeiss mikrosistem Almanya) koaksiyel aydınlatması ile daha önce açıklanan bir yönteme göre derecelendirildi (Tablo 3.3). (Hiraoka ve ark. 1995). Tüm gözlemler körlemesine olarak aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Tablo 3.2: Deney hayvanlarına uygulanan maddelere ilişkin bilgiler

Adı	Dozu	Hacmi	Veriliş şekli	Veriliş sıklığı
Na_2SeO_3	30 nmol/gr	42 mg/L	subkutan	1. gün tek doz
Karnosik asit	20 mg/kg	180 μmol	intraperitoneal	1. gün tek doz

Tablo 3.3: Katarakt Derecelendirme Ölçeği

Derece	Lenste Mikroskopik Bulgular
0	Normal şeffaf lens
1	Küçük saçılmaları içeren posterior subkapsüler veya nükleer opaklığın ilk belirtileri
2	Şişmiş liflerin sebep olduğu hafif nükleer opaklık veya posterior subkapsüler saçılma odakları
3	Kortikal saçılma ile diffüz nükleer opasite
4	Kısmi nükleer opaklık
5	Lens korteksi olmayan nükleer opaklık
6	Tüm lenste matür katarakt

3.4. Sakrifikasyon ve Örneklerin Toplanması

Sakrifikasyon öncesi kan örnekleri kardiyak puncture ile toplandı ve İntrakardiyak kan örnekleri ise jelli biyokimya tüplerine aktarılarak, 3000 x g'de 10 dakika santrifüjlendi (Beckman Coulter Allegra® X-30, IN, ABD). Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak çalışma için kullanılabilecek kadar -80°C'de saklandı. Sakrifikasyon için intramusküler 50 mg/kg dozda 1,5 cc ketamin ve 10 mg/kg dozda ksilazin kullanıldı. Sakrifiye edilen tüm sıçanlardan enükleasyon ile gözler toplandı, eviserasyon ile lensler ayıklandı ve kurulama kağıdına alındı. Image-j programı ile görüntülenen lens dokuları, biyokimyasal değerlendirme için analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

3.5. Doku Homojenizasyonu ve Total Protein Ölçümü

Örnekler, -80°C'den alınarak oda sıcaklığına getirildi. Doku örnekleri tartıldı ve ardından 1/9 (w/v) oranında 1x fosfat tamponlu salin solüsyonu (PBS, 0,1M, pH 7,4) kullanılarak homojenizatörde (QIAGEN TissueLyser LT, Hilden, Almanya) seramik bilyelerle homojenize edildi. Sonrasında süpernatantlar, santrifüj cihazı (Beckman Coulter Allegra® X-30, ABD) kullanılarak +4°C'de 10 dakika boyunca 13.000 rpm hızında ayrıldı. Ayrılan süpernatantlardaki protein konsantrasyonu, ticari bir kit olan Coomassie Plus Protein Assay (ThermoFisher Scientific, Massachusetts, ABD) kullanılarak 595 nm dalga boyunda bir mikroploka okuyucu (BioTek, Synergy™ HTX Flaş Çok Modlu Okuyucu) kullanılarak ölçüldü. Son olarak, BSA standartlarının absorbans değerleri kullanılarak bir standart eğri çizilmiş ve numunelerin protein konsantrasyonu standart eğri kullanılarak hesaplanmıştır.

Serum ve doku örneklerindeki Süperoksit Dismutaz (SOD, Rat Elisa, Cat: ELK8178), Katalaz (CAT, Rat Elisa Cat: ELK5986) ve Glutasyon Peroksidaz 1 (GPX1, Rat Elisa Cat: ELK2222) seviyeleri satın alınan ticari ELISA kitleri (ELK Biotechnology) ile belirlenmiştir.

3.6. SOD Ölçüm Prosedürü

Standart kuyucuğa 10, 5, 2,5, 1,25, 0,63, 0,32 ve 0,16 ng/mL konsantrasyonlu toplam 0,1 mL standart çözelti eklenmiştir. Kontrol kuyucuğuna toplam 0,1 mL seyreltici çözelti eklenmiştir. Ardından, numune kuyucuğuna 0,1 mL numune eklenmiştir. Daha sonra plaka kapatılmış ve 37°C'de 80 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plakanın içeriği çıkarılmıştır; ardından plaka her bir kuyucuğu yıkamak için yıkama solüsyonu ile üç kez yıkanmıştır. Toplam 0,1 mL biyotinlenmiş antikor çalışma solüsyonu alttaki standart numune ve kontrol kuyularına duvarlara temas etmeden yerleştirilmiştir. Plaka kapatılmış ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plaka bir yıkama solüsyonuyla üç kez yıkanmış

ve her seferinde 1 dakika boyunca kuyuda bırakılmıştır. Her bir kuyucuğa toplam 0,1 mL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklenmiş; ardından plaka kapatılmış ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plaka bir yıkama solüsyonuyla beş kez yıkanmıştır; her yıkamada solüsyon 1 dakika boyunca kuyuda bırakılmıştır. Her bir kuyucuğa toplam 90 µL TMB substratı eklendi; ardından plaka kapatıldı ve 20-30 dakika boyunca karanlıkta 37 °C'de inkübe edildi. Mavi bir renk görüldü; bundan sonra her bir kuyucuğa 50 µL durdurma reaktifi eklendi ve renk sarıya dönene kadar iyice karıştırıldı. Durdurma çözeltisi eklendikten hemen sonra 10 dakika içinde mikroparka okuyucu ile 450 nm'de absorbans ölçülmüştür.

3.7. CAT Ölçüm Prosedürü

Standart kuyucuğa sırasıyla 0,79, 1,57, 3,13, 6,25, 12,5, 25 ve 50 ng/mL konsantrasyonlarında toplam 0,1 mL standart çözelti eklenmiştir. Kontrol kuyucuğuna toplam 0,1 mL seyreltici çözelti eklenmiştir. Ardından, numune kuyucuğuna 0,1 mL numune eklenmiştir. Daha sonra plaka kapatılmış ve 37 °C'de 80 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plakanın içeriği çıkarılmıştır; ardından plaka her bir kuyucuğu yıkamak için 200 µL yıkama solüsyonu ile üç kez yıkanmıştır. Toplam 0,1 mL biyotinlenmiş antikor çalışma solüsyonu, standart, numune ve kontrol kuyularına duvarlara temas etmeden yerleştirilmiştir. Plaka kapatılmış ve 37°C'de 50 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plaka bir yıkama solüsyonuyla üç kez yıkanmış ve her seferinde 1 dakika boyunca kuyuda bırakılmıştır. Her bir kuyucuğa toplam 0,1 mL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklenmiş; ardından plaka kapatılmış ve 37°C'de 50 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plaka bir yıkama solüsyonuyla beş kez yıkanmış; her yıkamada solüsyon 1 dakika boyunca kuyuda bırakılmıştır. Her bir kuyucuğa toplam 90 µL TMB substratı eklenmiş; ardından plaka kapatılmış ve 20-30 dakika boyunca karanlıkta 37 °C'de inkübe edilmiştir. Mavi bir renk görüldükten sonra her bir kuyucuğa 50 µL durdurma reaktifi eklenmiş ve renk sarıya dönene kadar iyice karıştırılmıştır. Durdurma çözeltisi eklendikten hemen sonra 10 dakika içinde mikroparka okuyucu ile 450 nm'de absorbans ölçülmüştür.

3.8. GPX1 Ölçüm Prosedürü

Standart kuyucuğa sırasıyla 15,63, 31,25, 62,5, 125, 250, 500 ve 1000 pg/mL konsantrasyonlarında toplam 0,1 mL standart çözelti eklenmiştir. Kontrol kuyucuğuna toplam 0,1 mL seyreltici çözelti eklenmiştir. Ardından, numune kuyucuğuna 0,1 mL numune eklenmiştir. Daha sonra plaka kapatılmış ve 37 °C'de 80 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plakanın içeriği çıkarılmıştır; ardından plaka her bir kuyucuğu yıkamak için 200 µL yıkama solüsyonu ile üç kez yıkanmıştır. Toplam 0,1 mL biyotinlenmiş antikor çalışma

solüsyonu, standart, numune ve kontrol kuyularına duvarlara temas etmeden yerleştirilmiştir. Plaka kapatılmış ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plaka bir yıkama solüsyonuyla üç kez yıkanmış ve her seferinde 1 dakika boyunca kuyuda bırakılmıştır. Her bir kuyucuğa toplam 0,1 mL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklenmiş; ardından plaka kapatılmış ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir. Kapak açılmış ve plaka bir yıkama solüsyonuyla beş kez yıkanmış; her yıkamada solüsyon 1 dakika boyunca kuyuda bırakılmıştır. Her bir kuyucuğa toplam 90 µL TMB substratı eklenmiş; ardından plaka kapatılmış ve 20-30 dakika boyunca karanlıkta 37 °C'de inkübe edilmiştir. Mavi bir renk görüldükten sonra her bir kuyucuğa 50 µL durdurma reaktifi eklenmiş ve renk sarıya dönene kadar iyice karıştırılmıştır. Durdurma çözeltisi eklendikten hemen sonra 10 dakika içinde mikropilaka okuyucu ile 450 nm'de absorbans ölçülmüştür.

3.9. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (Sürüm 25) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir değişkenin (CATS, CATD, SODS, SODD, GPXS, GPXD) dağılımının normalliği, Tek Örneklem Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Bazı değişkenlerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle uygun parametrik ve non-parametrik testler uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalar, deney grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkların belirlenmesi amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamlı fark saptanan durumlarda, gruplar arası farklılıkların hangi ikili gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Tukey'nin Dürüstçe Önemli Fark (HSD) testi ile post-hoc analizler gerçekleştirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

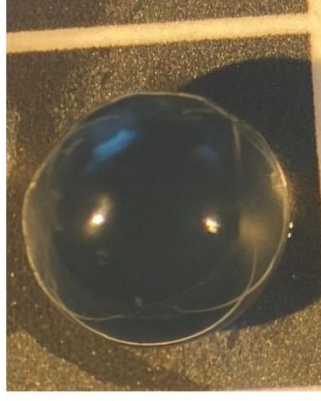
Çalışmamızda deneysel katarakt modeli oluşturulmak için 30 nmol/gr doz Na_2SeO_3 tüm ratlara uygulandı. Enjeksiyonlar sonrası 14 gün içerisinde beklenmedik komplikasyon veya ölüm gerçekleşmedi. Sakrifikasyon sonrası sıçanların her birinin iki gözünden iki lens parçalanmadan çıkarıldı ve morfolojik analizleri yapıldı. Morfolojik analizlerin ardından her iki göz biyokimyasal analize alındı.

4.1. Katarakt modelinin klinik değerlendirilmesi

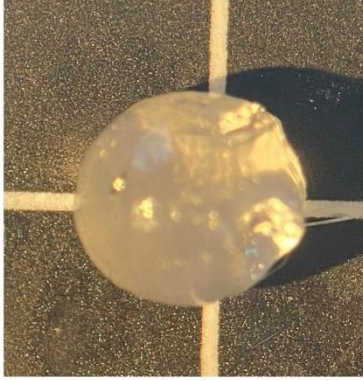
Katarakt modeli oluşturulan sıçanların gözlerinden toplanan lenslerden elde edilen görüntüleri Resim 4.1’de ve oluşan katarakt derecelendirilmesinin klinik değerlendirme sonuçları Tablo 4.1’de sunulmuştur. Morfolojik incelemeler sonucunda kontrol grubunun hiçbir sıçanında katarakt gelişimi gözlenmezken, deneysel gruplarda Na_2SeO_3 selenit ile indüklenen katarakt modeli başarıyla oluşturuldu. Deneysel grup 1 sıçanlarının çoğunun lenslerinde kısmi nükleer opaklık ve lens korteksi olmayan nükleer opaklık izlenirken bir hayvanda tüm lenste matür katarakt belirlendi. Grup 2 sıçanlarına yapılan tek doz DMSO enjeksiyonunun, katarakt oluşumunda bir fark yaratmadığı ve birçok hayvanda lens korteksi olmayan nükleer opaklık belirlendi. Deneysel grup 3 sıçanlarına uygulanan tek doz 20 mg/kg Karnosik Asitin kataraktı büyük ölçüde tedavi ettiği ve birçok hayvan derece 1-2 katarakt tespit edildi (Resim 4.1).

Mikroskobik incelemeler sonucunda gruplar arasında katarakt derecesi açısından anlamlı bir farka rastlandı ($p < 0,0001$). Kontrol grubundaki tüm gözler ($n=7$, %100) derece 0 olarak değerlendirilmiş olup, bu grupta herhangi bir katarakt gelişimi gözlenmedi. Buna karşın, Grup 1 ve Grup 2’de en sık gözlenen katarakt derecesi sırasıyla derece 4 (%57,1) ve derece 5 (%57,1) olurken, Grup 3’te katarakt dereceleri daha geniş bir dağılım gösterdi; en sık olarak derece 2 (%42,9) ve derece 1 (%28,6) izlendi.

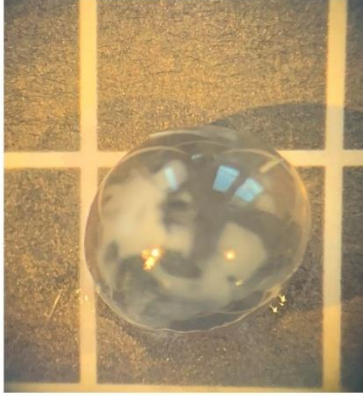
KONTROL



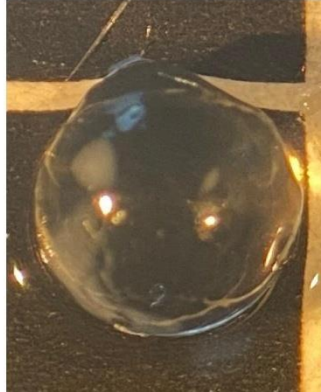
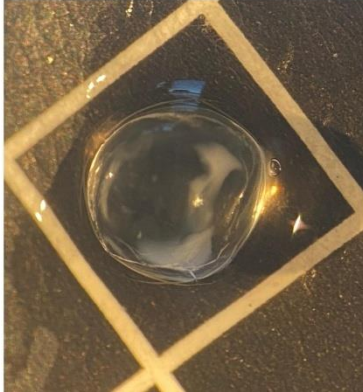
GRUP 1



GRUP 2



GRUP 3



Resim 4.1: Katarakt modeli oluşturulan sıçanlardan çıkarılan sağ ve sol lenslerin mikroskopik görüntüleri

Tablo 4. 1: Deneysel katarakt modelinde katarakt derecesinin gruplar arasında karşılaştırılması

Derece	Kontrol n = 7	Grup 1 n = 7	Grup 2 n = 7	Grup 3 n = 7	P değeri
Derece 0	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Derece 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	
Derece 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (42,9)	
Derece 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	<0,0001
Derece 4	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)	1 (14,3)	
Derece 5	0 (0)	2 (28,6)	4 (57,1)	0 (0)	
Derece 6	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	

Tüm değerler N (%) olarak verilmiştir.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Deneysel katarakt modeli oluşturulan çalışmamızda, serum ve lens doku örneklerinde antioksidan enzim seviyeleri karşılaştırılmıştır (Tablo 4.2). Serum ve lens dokularında ölçülen SOD ve CAT düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiş (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4) fakat dokuda ölçülen GPX1 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık belirlenmemiştir (Şekil 4.5).

Serum SOD düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.029$) (Tablo 4.2). En yüksek ortalama değer Grup 3'te (0.171 ± 0.038 ng/ml), en düşük ise Grup 2'de (0.128 ± 0.026 ng/ml) ölçülmüştür ($P < 0.05$; Şekil 4.1). Dokuda ölçülen SOD düzeylerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.002$). Grup 3, 0.692 ± 0.104 ng/ml ile en yüksek değere sahipken, Grup 2 en düşük değeri göstermiştir (0.547 ± 0.051 ng/ml) ($P < 0,01$ Grup 2 ile kontrol grubu karşılaştırıldı; $P < 0,05$ Grup 1 ile 3 karşılaştırıldı; $P < 0,01$ Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldı; Şekil 4.2).

Serum CAT düzeyleri yönünden de gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p = 0.004$) (Tablo 4.2). Kontrol grubunda ortalama serum CAT düzeyi 0.625 ± 0.054 ng/ml iken, Grup 2’de bu değer anlamlı olarak düşmüştür (0.462 ± 0.096 ng/ml) ($P < 0.01$ Grup 2 ile kontrol grubu karşılaştırıldı; $P < 0.05$ Grup 2 ile 3 karşılaştırıldı; Şekil 4.3). Benzer şekilde, dokuda ölçülen CAT düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0.001$); Grup 3, 1.155 ± 0.250 ng/ml ile en yüksek düzeye ulaşmıştır ($P < 0,01$ Kontrol grubu ile Grup 3 karşılaştırıldı; $P < 0,01$ Grup 1 ile 3 karşılaştırıldı; $P < 0,05$ Grup 2 ile 3 karşılaştırıldı; Şekil 4.4).

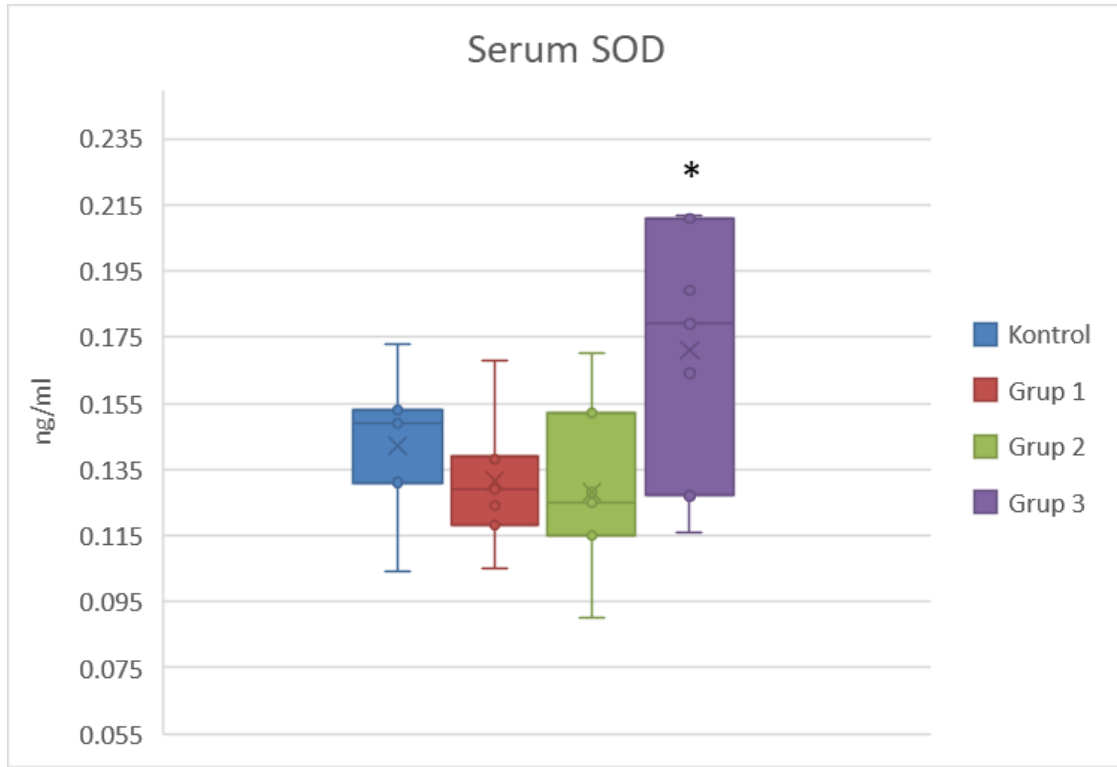
Serum GPX1 düzeyleri yetersiz örneğe bağlı düşük titreler nedeniyle ölçülemedi. Dokuda ölçülen GPX1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0.081$) (Tablo 4.2). Ancak, Grup 3 ve kontrol grubunda nispeten yüksek düzeyler elde edilmiştir (sırasıyla 1.178 ± 0.390 ve 1.128 ± 0.183 pg/ml) (Şekil 4.5).

Tablo 4. 2: Deneysel katarakt modelinde lens dokularında ölçülen biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

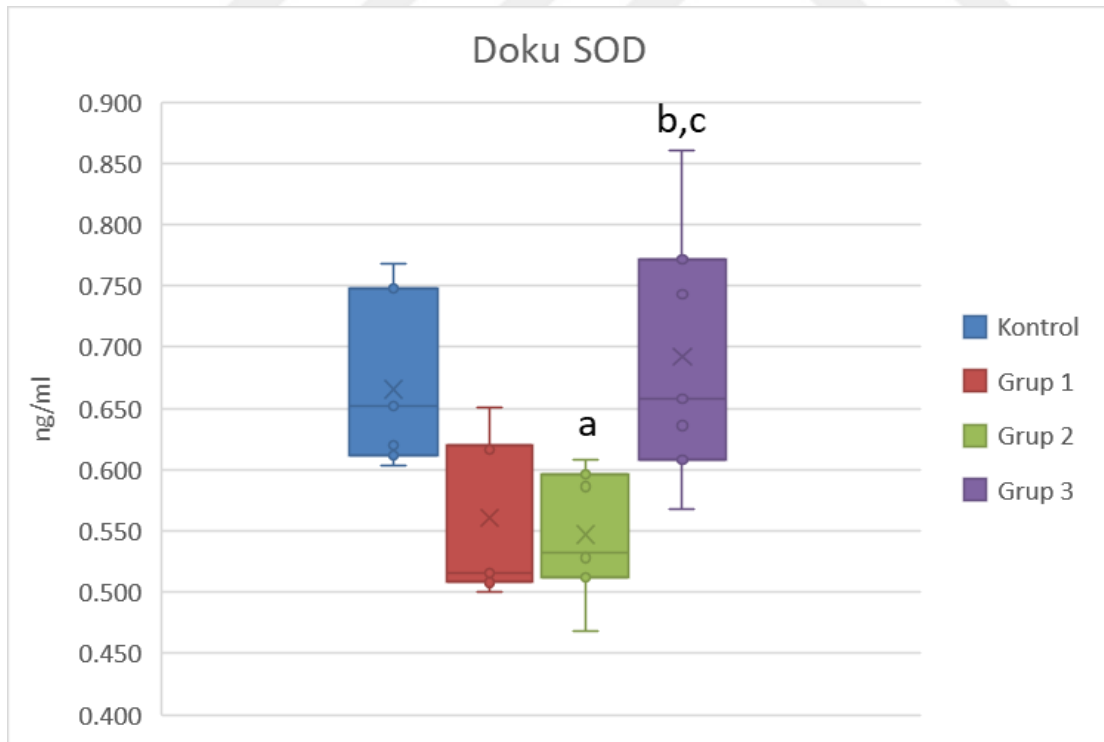
Biyokimyasal Parametre	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
SOD (ng/ml)					
serumda	$0,142 \pm 0,022$	$0,132 \pm 0,020$	$0,128 \pm 0,026$	$0,171 \pm 0,038$	0,029
dokuda	$0,666 \pm 0,066$	$0,560 \pm 0,065$	$0,547 \pm 0,051$	$0,692 \pm 0,104$	0,002
CAT (ng/ml)					
serumda	$0,625 \pm 0,054$	$0,528 \pm 0,080$	$0,462 \pm 0,096$	$0,607 \pm 0,095$	0,004
dokuda	$0,832 \pm 0,038$	$0,766 \pm 0,076$	$0,892 \pm 0,167$	$1,155 \pm 0,250$	0,001
GPX1 (pg/ml)					
dokuda	$1,128 \pm 0,183$	$0,869 \pm 0,219$	$0,914 \pm 0,167$	$1,178 \pm 0,390$	0,081

Tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum-maksimum olarak verilmiştir.

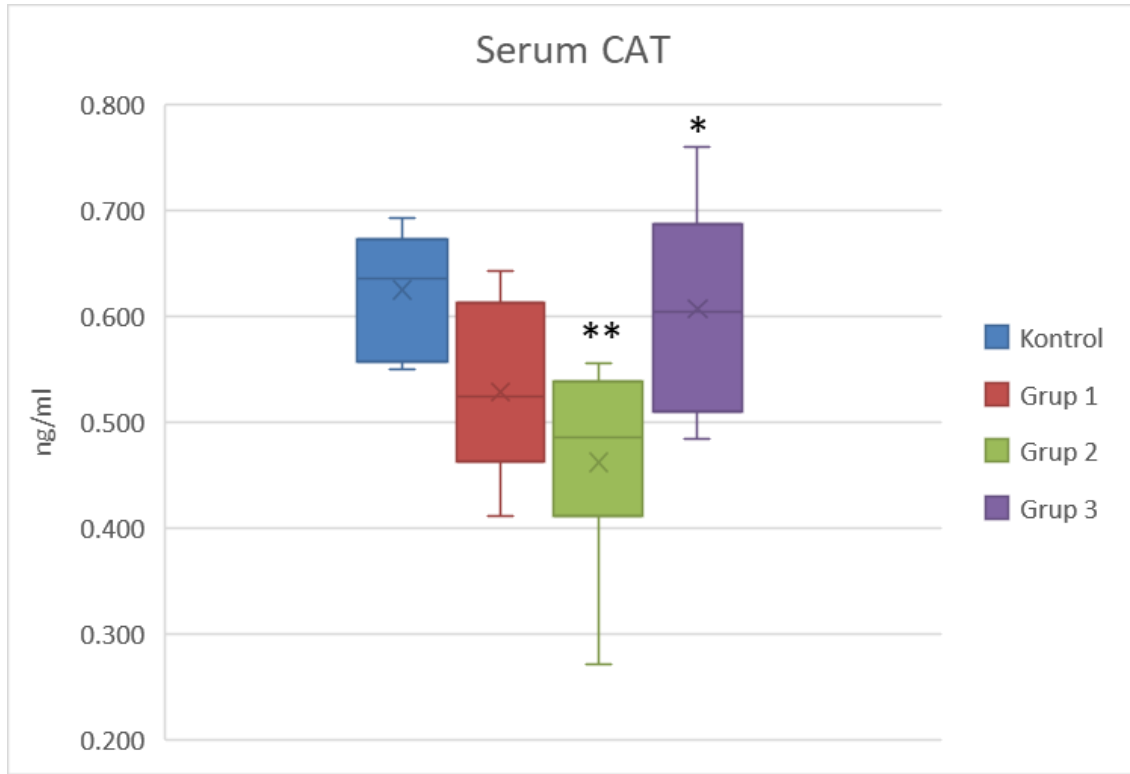
SOD: Superoksit dismutaz, CAT: Katalaz, GPX1: Glutasyon peroksidaz



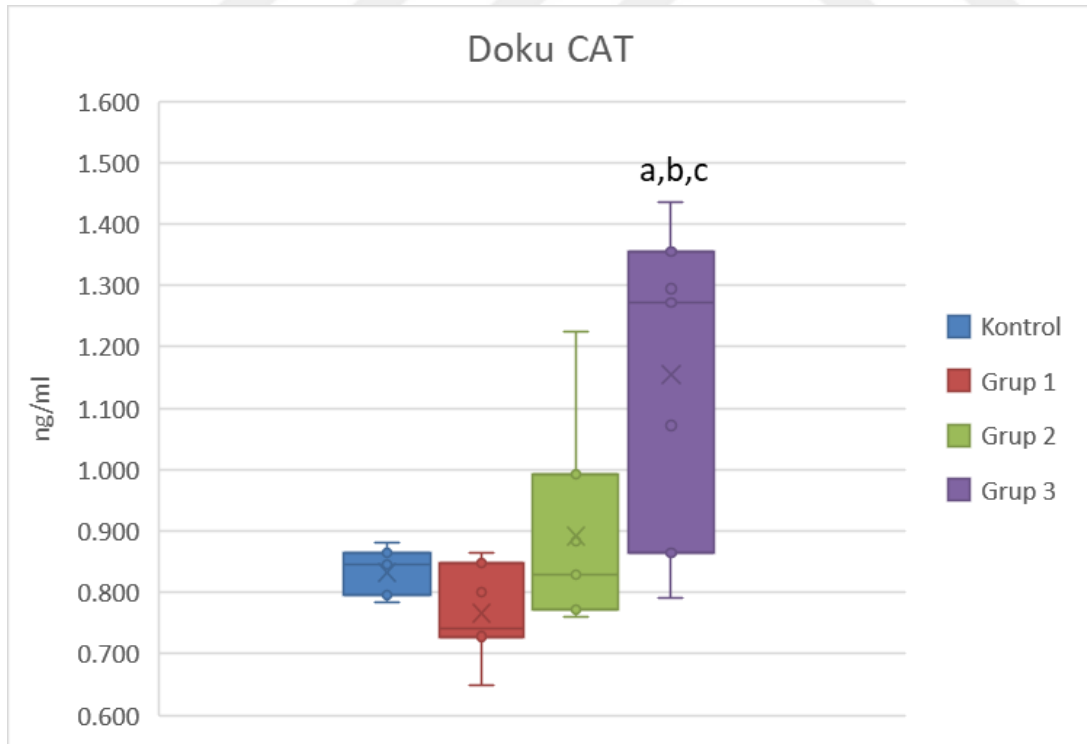
Şekil 4.1: Deneysel katarakt modelinde serumda ölçülen superoksit dismutaz (SOD) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği. * $P < 0.05$ vs Grup 2



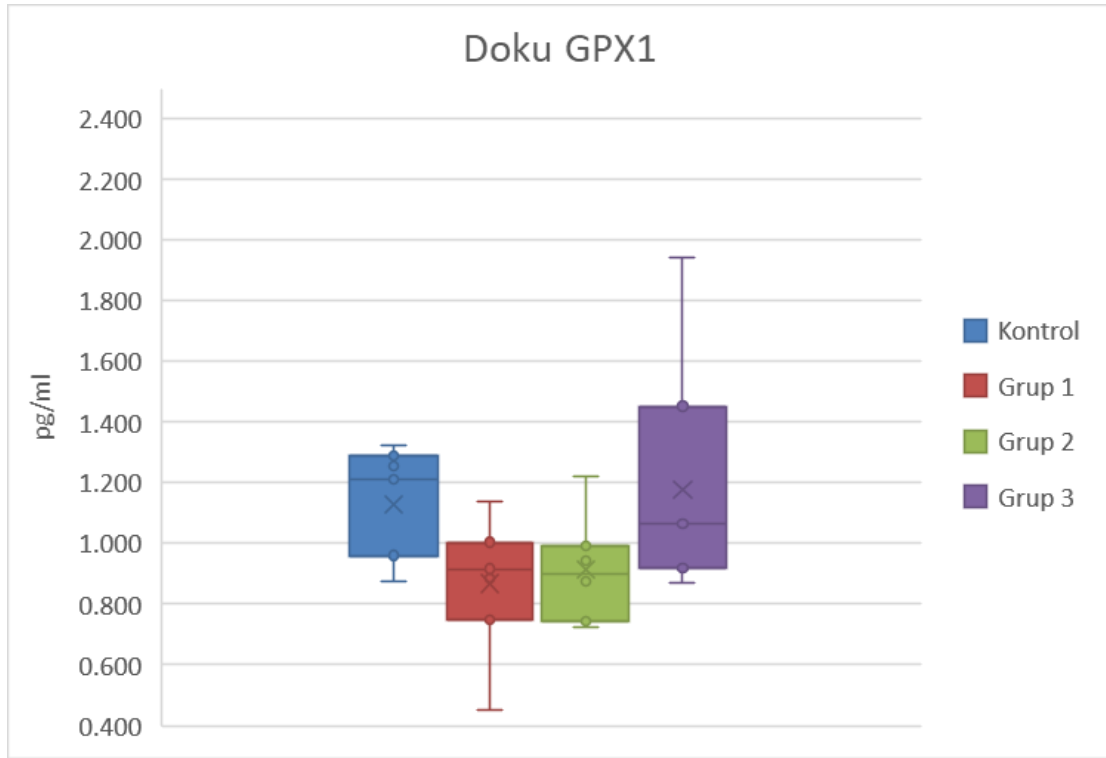
Şekil 4.2: Deneysel katarakt modelinde lens dokusunda ölçülen superoksit dismutaz (SOD) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği. a $P < 0.01$ vs kontrol grubu; b $P < 0.05$ vs grup 1; c $P < 0.01$ vs grup 2



Şekil 4.3: Deneysel katarakt modelinde serumda ölçülen katalaz (CAT) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği. **P<0.01 vs kontrol grubu; *P<0.05 vs Grup 2



Şekil 4.4: Deneysel katarakt modelinde lens dokusunda ölçülen katalaz (CAT) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği. aP<0,01 vs kontrol grubu; bP<0,01 vs grup 1; cP<0,05 vs Grup 2



Şekil 4.5: Deneysel katarakt modelinde lens dokusunda ölçülen glutatyon peroksidaz (GPX1) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılma grafiği.

5. TARTIŞMA

Literatürde ilk kez katarakt modelinde karnosik asitin etkilerini gösteren bu çalışma, selenyum (Na_2SeO_3) ile indüklenen deneysel katarakt modelinde, doğal bir polifenolik bileşik olan karnosik asidin potansiyel antioksidan etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Hayvan modelinde dört farklı grup oluşturularak, katarakt gelişimi klinik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmiş, SOD, CAT ve GPX1 gibi antioksidan enzim seviyeleri lens dokusunda ve serumda kantitatif olarak ölçülmüştür. Bulgular, karnosik asit uygulamasının hem morfolojik hem de biyokimyasal düzeyde anlamlı iyileşme sağladığını ortaya koymuştur.

Modelin başarıyla uygulanması sonucunda, Na_2SeO_3 uygulanan grup lens opasitesinde belirgin artış ile karakterize olmuş, karnosik asit uygulanan grupta ise bu artış anlamlı düzeyde azalmıştır. Histopatolojik olarak katarakt derecelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken, antioksidan enzimlerden SOD ve CAT seviyelerinde artış, GPX1 düzeylerinde ise anlamlı olmamakla birlikte olumlu bir değişim saptanmıştır.

Karnosik asit, Nrf2-Keap1 yolunu aktive ederek birçok antioksidan enzimin transkripsiyonunu artırabilmektedir (406,407). Bu yol, hücre içi savunma mekanizmalarının başında gelmekte ve oksidatif hasarın azalmasında kritik rol oynamaktadır. Karnosik asidin, retinal gangliyon hücrelerinde (407) ve fotoreseptör hücrelerinde (406) gösterdiği koruyucu etki, benzer biçimde lens epitel hücrelerinde de gözlenmektedir. Ayrıca, Birtic ve ark., karnosik asidin bitkisel kaynaklarda fotooksidatif strese karşı koruyucu rolünü vurgulamış ve bu molekülün yüksek UV maruziyetine karşı bitki dokularını koruduğunu belirtmiştir (415). Bu da, karnosik asidin ışığa bağlı katarakt modellerinde de etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda hiçbir katarakt gelişimi gözlenmezken, Na₂SeO₃ uygulanan deney gruplarında matür katarakt dahil çeşitli düzeylerde opasite izlenmiştir. Grup 3'te, yani karnosik asit uygulanan grupta, bu opasiteler belirgin şekilde azalmış, daha çok derece 1 ve 2 katarakt tablosu izlenmiştir. Bu bulgular, Birtic ve ark. (2012) tarafından selenyumla indüklenen katarakt modelinde oksidatif stresin rolüne dair ortaya konan gözlemlerle uyumludur (416). Aynı zamanda Chi ve ark. (2025) tarafından bildirilen antioksidan ajanların lens berraklığını koruyucu etkisiyle de paralellik göstermektedir. Karnosik asidin bu etkisinin, özellikle hidrojen peroksit gibi ROS birikimini sınırlamasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (417).

SOD, ROS zararlı etkilerinden korunmada ilk savunma hattında yer alan kritik bir antioksidan enzimdir. Bu çalışmada, lens dokusunda ve serumda SOD seviyeleri Grup 3'te anlamlı olarak artmış, Grup 2'de ise belirgin düşüş göstermiştir. SOD'daki bu artış, karnosik asidin serbest radikalleri temizlemede etkinliğine işaret etmektedir. Liang ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmalarda da benzer şekilde, oksidatif hasara karşı SOD aktivitesindeki artış, retinal dejenerasyon modellerinde koruyucu etki göstermiştir (6, 8). Rezaie ve ark. (2012) ise, karnosik asidin Nrf2 yolları üzerinden antioksidan gen ekspresyonlarını artırarak bu etkileri sağladığını bildirmiştir (5, 406). Bu doğrultuda, çalışmamızdaki bulgular moleküler düzeydeki mekanizmalarla desteklenmektedir.

CAT, hidrojen peroksiti daha az toksik bileşenlere parçalayarak hücreleri oksidatif stresin zararlı etkilerinden korur. Çalışmamızda hem serum hem de lens dokusunda en yüksek CAT düzeylerinin Grup 3'te gözlenmesi, karnosik asidin peroksit temizliği üzerindeki olumlu etkisini ortaya koymaktadır. Rezaie ve ark. (2012) benzer şekilde, antioksidan ajanların CAT aktivitesini artırarak lense koruyucu etki sağladığını belirtmiştir (5,406). Ayrıca Chi ve ark. (2025) tarafından yapılan araştırmada da karnosik asidin ROS birikimini baskılayarak lens

epitel hücrelerinde morfolojik bozulmayı engellediği gösterilmiştir. Bu etkilerin, CAT aktivitesinin artışı ile birlikte değerlendirilmesi, karnosik asidin hücre düzeyindeki etkisini daha net şekilde ortaya koymaktadır (398).

GPX1, hidroperoksitleri suya indirgemedi görev alarak lipid peroksidasyonunu engeller. Bu çalışmada lens dokusunda GPX1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte, karnosik asit uygulanan grupta kontrol seviyelerine yaklaşan düzeyler elde edilmiştir. Bu durum, GPX1'in daha stabil bir enzim olabileceğini ve selenyum türünün dozunun etkisini sınırlı yansıttığını gösterebilir. Birtic ve ark. (2015) çalışmaları da GPX1 düzeylerindeki değişimlerin diğer antioksidanlara göre daha az dalgalandığını göstermiştir (415). Öte yandan, Rezaie ve ark. (2012), GPX1 gibi faz II enzimlerinin karnosik asit aracılığıyla aktive edilebildiğini, ancak bu aktivitenin hücre tipine ve oksidatif stres şiddetine göre farklılık gösterebildiğini ifade etmektedir (5,406).

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları arasında örneklem sayısının görece sınırlı olması ve sadece tek doz karnosik asit uygulaması yapılması yer almaktadır. Ayrıca, oksidatif stresin daha detaylı analizine imkan tanıyan MDA, 8-OHdG gibi parametrelerin ölçülmemiş olması, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır. Bununla birlikte, çalışmanın lens doku spesifik biyokimyasal analizlere dayanması ve kontrolsüz değişkenlerin minimize edilmesi güçlü yanları arasındadır. Gelecekteki çalışmalarda farklı dozlarda karnosik asit uygulaması, zamana bağlı etkiler ve moleküler ekspresyon düzeylerinin incelenmesi faydalı olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma karnosik asidin selenyumla indüklenen katarakt modelinde anlamlı bir antioksidan ve lens koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Karnosik asit, SOD ve CAT düzeylerini anlamlı olarak artırarak oksidatif stresin azaltılmasında etkili olmaktadır. Bulgularımız, Rezaie ve Liang gibi araştırmacıların in vivo ve in vitro modellerde gösterdiği koruyucu etkileri destekler niteliktedir. Bu bulgular, gelecekteki farmakolojik ve klinik çalışmalar için umut verici bir temel oluşturmaktadır. Daha geniş örneklemli, moleküler düzeyde desteklenmiş çalışmalar ile karnosik asidin terapötik potansiyeli daha net ortaya konabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, deneysel olarak oluşturulan sodyum selenit kaynaklı katarakt modelinde, karnosik asidin lens dokusu üzerindeki koruyucu ve antioksidan etkilerini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bulgularımız, karnosik asit uygulamasının katarakt gelişimini anlamlı ölçüde sınırladığını ve başta SOD ve CAT olmak üzere bazı antioksidan parametreleri olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Bu sonuçlar, karnosik asidin ROS'u azaltarak oksidatif stresin neden olduğu lens hasarını önlemede potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini ortaya koymaktadır.

Özellikle karnosik asit uygulanan gözlenen belirgin azalmış katarakt skoru ve artmış antioksidan enzim düzeyleri, karnosik asidin koruyucu etkisini desteklemektedir. SOD ve CAT düzeylerinde gözlenen anlamlı artışlar, ROS birikiminin engellenmesine katkı sağlarken, GPX1 düzeylerindeki sınırlı değişim bu enzimin strese daha dirençli veya daha geç etkilenen bir yanıt mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. Histopatolojik değerlendirme de bu biyokimyasal bulguları doğrular nitelikte olup, lens dokusunun morfolojik bütünlüğünün karnosik asit uygulaması ile korunduğunu göstermiştir.

Karnosik asidin Nrf2-ARE (antioxidant response element) yollarını aktive ederek endojen antioksidan savunma sistemlerini harekete geçirdiği bilinmektedir. Bu mekanizma sayesinde GPX1, SOD ve CAT gibi enzimlerin gen ekspresyonları artmakta ve hücre içi antioksidan kapasite yükselmektedir. Literatürde retinal ve nöronal hücrelerde gösterilmiş bu mekanizmanın lens epitel dokusunda da benzer şekilde işlemesi, çalışmamızın bulgularıyla uyum göstermektedir. Ayrıca karnosik asidin anti-inflamatuar etkilerinin de göz önüne alınması, daha kapsamlı etkilerin değerlendirilmesini mümkün kılacaktır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, aşağıdaki öneriler geliştirilmiştir:

1. **Farklı doz ve uygulama süreleri:** Bu çalışmada tek bir dozda uygulama yapılmıştır. Farklı dozlarda ve uygulama sürelerinde yapılacak çalışmalar, karnosik asidin optimal terapötik aralığının belirlenmesine yardımcı olacaktır.

2. **Moleküler düzeyde analizler:** Nrf2, HO-1, NQO1 gibi antioksidan yanıt genlerinin ekspresyon düzeyleri RT-qPCR veya Western blot gibi yöntemlerle değerlendirilerek, karnosik asidin etki mekanizması moleküler düzeyde daha net ortaya konulabilir.

3. **Lipid peroksidasyon ve DNA hasarı belirteçleri:** 8-OHdG, MDA gibi biyobelirteçlerin ölçülmesi, oksidatif stres düzeyinin doğrudan değerlendirilmesine katkı sağlar. Bu tür parametreler ileride yapılacak çalışmalara mutlaka dahil edilmelidir.

4. **Uzun dönem takip ve fonksiyonel değerlendirme:** Karnosik asidin katarakt oluşumunu sadece geciktirici değil, aynı zamanda geriletici etkisinin olup olmadığının belirlenmesi için uzun süreli çalışmalar yapılmalıdır. GİB, optik yoğunluk ölçümleri ve görsel fonksiyon testleriyle desteklenmiş modeller bu açıdan değerlidir.

5. **İnsana translasyonel yaklaşımlar:** Hayvan modellerinde elde edilen pozitif sonuçlar, insan lens hücre kültürleri üzerinde de test edilerek translasyonel değeri artırılmalıdır. Ayrıca, karnosik asidin göz içi damla formülasyonları ya da sistemik uygulamalarla biyoyararlanım profilleri de değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, bu tez kapsamında elde edilen bulgular, karnosik asidin oksidatif stres kaynaklı katarakt oluşumuna karşı potansiyel koruyucu bir ajan olduğunu ilk kez ortaya koymaktadır. Gerek klinik öncesi gerekse klinik aşamada yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla, bu molekülün farmakolojik değeri netleştirilebilir ve gelecekte oftalmolojik tedavi protokollerine dahil edilmesi mümkün olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lam D, Rao SK, Ratra V, Liu Y, Mitchell P, King J, et al. Cataract. *Lancet*. 2015;386(10010):849–60.
2. Davis G. The evolution of cataract surgery. *Mo Med*. 2016;113(1):58–62.
3. Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J*. 1995;9(12):1173–82.
4. Bergamini C, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des*. 2004;10(14):1611–26.
5. Rezaie T, McKercher SR, Kosaka K, Seki M, Wheeler L, Viswanath V, et al. Protective effect of carnosic acid, a pro-electrophilic compound, in models of oxidative stress and light-induced retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(12):7847–54.
6. Liang L, He L, Zhu M, Chen B, Xiao C. Protective effects of carnosic acid on retinal ganglion cells in acute ocular hypertension rats. *Int Ophthalmol*. 2020;40(7):1869–78.
7. Sahu BD, Rentam KKR, Putcha UK, Kuncha M, Vegi GMN, Sistla R. Carnosic acid attenuates renal injury in an experimental model of rat cisplatin-induced nephrotoxicity. *Chem Biol Interact*. 2015;242:354–62.
8. Liang X, Wang Y, Liu L, et al. Neuroprotective effect of carnosic acid against retinal ganglion cell damage. *Neural Regen Res*. 2020;15(1):94–100.
9. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course, Section 11: Lens and Cataract. 2022–2023 ed. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2022.
10. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p. 1032–3.
11. Harper DG. Bringing accommodation into focus: the several discoveries of the ciliary muscle. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):645–8.
12. Glasser A. Accommodation: mechanism and measurement. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19(1):1–12.
13. Ruan X, Liu Z, Luo L, et al. Structure of the lens and its associations with the visual quality. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020;5:e000459.
14. Thin G, Ewart JC. On the structure and development of the lens. *Philos Trans R Soc Lond*. 1876;166:479–500.
15. Zampighi GA, Eskandari S, Hall JE, Zampighi LM, Kreman M. Microdissection of lens fiber cell plasma membranes reveals a unique cholesterol-rich membrane domain. *J Cell Sci*. 2000;113(Pt 23):4405–18.
16. Danysh BP, Duncan MK. The lens capsule. *Exp Eye Res*. 2009;88(2):151–64.

17. Danysh BP, Czymmek KJ, Olurin PT, Sivak JG, Duncan MK. Contributions of mouse genetic background and age on anterior lens capsule thickness. *Anat Rec.*2008;291(12):1619–27.
18. Schachar RA. The mechanism of accommodation and presbyopia. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(3):39–61.
19. Schachar RA, Koivula A. The stress on the anterior lens surface during human in vivo accommodation. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(3):348–50.
20. Oharazawa H, Ibaraki N, Lin LR, Reddy VN. The effects of extracellular matrix on cell attachment, proliferation and migration in a human lens epithelial cell line. *Exp Eye Res.* 1999;69(6):603–10.
21. Tholozan FM, Gribbon C, Li Z, Goldberg MW, Prescott AR, McKie N, et al. FGF-2 release from the lens capsule by MMP-2 maintains lens epithelial cell viability. *Mol Biol Cell.* 2007;18(10):4222–31.
22. Blakely EA, Bjornstad KA, Chang PY, McNamara MP, Chang E, Aragon G, et al. Growth and differentiation of human lens epithelial cells in vitro on matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(12):3898–907.
23. Dunsmore SE, Rannels DE. Turnover of extracellular matrix by type II pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol.* 1995;268(2 Pt 1):L336–46.
24. Coulombre AJ. Cataractogenesis: developmental inputs and constraints. *Ophthalmology.* 1979;86(9):1559–70.
25. Johnson MC, Beebe DC. Growth, synthesis and regional specialization of the embryonic chicken lens capsule. *Exp Eye Res.* 1984;38(5):579–92.
26. Krag S, Andreassen TT. Mechanical properties of the human posterior lens capsule. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(2):691–6.
27. Parmigiani CM, McAvoy JW. The roles of laminin and fibronectin in the development of the lens capsule. *Curr Eye Res.* 1991;10(6):501–11.
28. Hanssen E, Franc S, Garrone R. Synthesis and structural organization of zonular fibers during development and aging. *Matrix Biol.* 2001;20(1):77–85.
29. Canals M, Costa-Vila J, Potau JM, Merindano MD, Ruano D. Scanning electron microscopy of the human zonule of the lens (Zonula ciliaris). *Acta Anat (Basel).* 1996;157(4):309–14.
30. Mir S, Wheatley HM, Hussels IE, Whittum-Hudson JA, Traboulsi EI. A comparative histologic study of the fibrillin microfibrillar system in the lens capsule of normal subjects and subjects with Marfan syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(1):84–93.
31. Streeten BW. The zonular insertion: a scanning electron microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(5):364–75.
32. Robinson ML. An essential role for FGF receptor signaling in lens development. *Semin Cell Dev Biol.* 2006;17(6):726–40.

33. Danysh B, Patel T, Edwards D, Czymmek K, Duncan MK. Sulfate and carboxyl groups within the anterior lens capsule regulate diffusion and interactions of charged proteins. ARVO Abstracts, Assoc Res Vis Ophthalmol; Ft Lauderdale, FL. 2008;Session #233, Abstract #1524.
34. Lee CJ, Vroom JA, Fishman HA, Bent SF. Determination of human lens capsule permeability and its feasibility as a replacement for Bruch's membrane. *Biomaterials*. 2006;27(9):1670–8.
35. Guthoff R, Abramo F, Draeger J, Chumbley L. Measurement of elastic resisting forces of intraocular haptic loops of varying geometrical designs and material composition. *J Cataract Refract Surg*. 1990;16(5):551–8.
36. Thim K, Krag S, Corydon L. Stretching capacity of capsulorhexis and nucleus delivery. *J Cataract Refract Surg*. 1991;17(1):27–31.
37. Dilmen G, Köktener A, Turhan NO, et al. Growth of the fetal lens and orbit. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;76(3):267–71.
38. Liu Z, Ruan X, Wang W, et al. Comparison of radius of anterior lens surface curvature measurements in vivo using the anterior segment optical coherence tomography and Scheimpflug imaging. *Ann Transl Med*. 2020;8(3):177.
39. Rosen AM, Denham DB, Fernandez V, et al. In vitro dimensions and curvatures of human lenses. *Vision Res*. 2006;46(6-7):1002–9.
40. Flügel-Koch CM, Croft MA, Kaufman PL, Lütjen-Drecoll E. Anteriorly located zonular fibres as a tool for fine regulation in accommodation. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36(1):13–20.
41. Tamçelik N, Özçetin H. Fakoemülsifikasyon. 1. baskı. İstanbul: Fikret Özsan Matbaası; 2004. p. 1–30.
42. Tideman JW, Polling JR, Jaddoe VW, et al. Growth in foetal life, infancy, and early childhood and the association with ocular biometry. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2019;39(3):245–52.
43. Rassow B. [A model of Gullstrand's "normal eye"]. *Ophthalmologica*. 1972;164(2):143–8.
44. Donaldson PJ, Grey AC, Maceo Heilman B, et al. The physiological optics of the lens. *Prog Retin Eye Res*. 2017;56:e1–24.
45. Jones CE, Atchison DA, Meder R, et al. Refractive index distribution and optical properties of the isolated human lens measured using magnetic resonance imaging (MRI). *Vision Res*. 2005;45(19):2352–66.
46. Shoji T, Kato N, Ishikawa S, et al. Association between axial length and in vivo human crystalline lens biometry during accommodation: a swept-source optical coherence tomography study. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(1):93–101.
47. Kasthurirangan S, Markwell EL, Atchison DA, et al. In vivo study of changes in refractive index distribution in the human crystalline lens with age and accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(6):2531–40.

48. Esteve-Taboada JJ, Domínguez-Vicent A, Monsálvez-Romín D, Ferrer-Blasco T, Madrid-Costa D, Montés-Micó R. Non-invasive measurements of the dynamic changes in the ciliary muscle, crystalline lens morphology, and anterior chamber during accommodation with a high-resolution OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(7):1385–94.
49. Augusteyn RC, Mohamed A, Nankivil D, et al. Age-dependence of the optomechanical responses of ex vivo human lenses from India and the USA, and the force required to produce these in a lens stretcher: the similarity to in vivo disaccommodation. *Vision Res*. 2011;51(14):1667–78.
50. Kasthurirangan S, Markwell EL, Atchison DA, Pope JM. MRI study of the changes in crystalline lens shape with accommodation and aging in humans. *J Vis*. 2011;11(3):19.
51. Furukawa H, Hiro-Oka H, Satoh N, et al. Full-range imaging of eye accommodation by high-speed long-depth range optical frequency domain imaging. *Biomed Opt Express*. 2010;1(5):1491–501.
52. Ni Y, Liu XL, Wu MX, et al. Objective evaluation of the changes in the crystalline lens during accommodation in young and presbyopic populations using Pentacam HR system. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(6):611–5.
53. Hermans E, Dubbelman M, van der Heijde R, et al. The shape of the human lens nucleus with accommodation. *J Vis*. 2007;7(16):10.
54. de Castro A, Birkenfeld J, Maceo B, et al. Influence of shape and gradient refractive index in the accommodative changes of spherical aberration in nonhuman primate crystalline lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(8):6197–207.
55. Wang K, Venetsanos D, Wang J, et al. Gradient moduli lens models: how material properties and application of forces can affect deformation and distributions of stress. *Sci Rep*. 2016;6:31171.
56. Bassnett S, Shi Y, Vrensen GFJM. Biological glass: Structural and functional aspects of the eye lens. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):333–57.
57. Artigas JM, Felipe A, Navea A, et al. Spectral transmission of the human crystalline lens in adult and elderly persons: color and total transmission of visible light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):4076–84.
58. Hejtmancik JF, Shiels A. Overview of the lens. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:119–27.
59. Alıkma H, Oruç O, Güler D. Lens proteinlerinin biyokimyasal özellikleri ve yaşla değişimi. *J Ophthalmol*. 2018;35(2):124–31.
60. Yaşar B. Lens metabolizması ve enerji üretimi. *Göz Hastalıkları Dergisi*. 2005;12(4):234–40.
61. Hockwin O, Fink H, Glasmacher M. Carbohydrate metabolism of the lens depending on age. *Z Alternsforsch*. 1976;31(6):521–35.

62. Bron AJ, Brown NA, Harding JJ, Ganea E. The lens and cataract in diabetes. *Int Ophthalmol Clin.* 1998;38(2):37–67.
63. Preda M. The characteristics of crystalline lens metabolism. *Oftalmologia.* 1997;41(1):8–11.
64. Zhang JJ, Jacob TJ. The role of chloride in the lens of the eye. *Exp Physiol.* 1997;82(2):245–59.
65. Mannangi N, Bhutal M, Shubhajayarm, Jayashree MP. Study of Electrolytes in Serum and Aqueous Humour in Cataract Patients – Comparative Study. *Int J Clin Biomed Res.* 2020;3(3):44–7.
66. Seddon J, Fong D, West SK, Valmadrid CT. Epidemiology of risk factors for age-related cataract. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(4):323–34.
67. Mirsamadi M, Nourmohammadi I, Imamian M. Comparative study of serum Na⁺ and K⁺ levels in senile cataract patients and normal individuals. *Int J Med Sci.* 2004;1(3):165.
68. Borchman D, Yappert MC. Lipids and the ocular lens. *Prog Lipid Res.* 2010;49(4):347–65.
69. Datiles MB, Kinoshita JH. Modification by Oxidative Damage. In: Duane's Ophthalmology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.11394–11660.
70. Boscia F, Grattagliano I, Vendemiale G, et al. Protein oxidation and lens opacity in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(8):2461–5.
71. Brennan LA, Kantorow M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2009;88(2):195–203.
72. Nourmohammadi I, Gohari L, Moddares M, et al. Evaluation of erythrocytes glutathione peroxidase, superoxide dismutase and total antioxidants in cataract patients. *Arch Iran Med.* 2001;4(3):123–6.
73. Kyselova Z, Gajdosik A, Ulcina O, et al. Effect of the piroindole antioxidant stobadine on development of experimental diabetic cataract and on lens protein oxidation in rats: comparison with vitamin E and BHT. *Mol Vis.* 2005;11:56–65.
74. Sweeney MH, Truscott RJ. An impediment to glutathione diffusion in older normal lenses: a possible precondition for nuclear cataract. *Exp Eye Res.* 1998;67(5):587–95.
75. McNamara M, Augusteyn RC. The effects of hydrogen peroxide on lens proteins – a possible model for nuclear cataract. *Exp Eye Res.* 1984;38(1):45–56.
76. Kao CL, Chou CK, Tsai DC, et al. Nitric oxide levels in the aqueous humor in cataract patients. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(3):507–12.
77. Andley UP, Patel HC, Xi JH, Bai F. Identification of genes responsive to UV-A radiation in human lens epithelial cells using cDNA microarrays. *Photochem Photobiol.* 2004;80(1):61.

78. Roberts JE, Finley EL, Patat SA, Schey KL. Photooxidation of lens proteins with xanthurenic acid: a putative chromophore for cataractogenesis. *Photochem Photobiol.* 2001;74(5):740–4.
79. Balasubramanian D. Ultraviolet radiation and cataract. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16(3):285–97.
80. Coroneo MT. Albedo concentration in the anterior eye: a phenomenon that locates some solar diseases. *Ophthalmic Surg.* 1990;21(9):606–6.
81. Merriam JC. The concentration of light in the human lens. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1996;94:803–18.
82. Sliney DH. Exposure geometry and spectral environment determine photobiological effects on the human eye. *Photochem Photobiol.* 2005;81(3):483–9.
83. Roberts JE. Screening for ocular phototoxicity. *Int J Toxicol.* 2002;21(6):491–500.
84. Roberts JE. Ocular photobiology update. In: *Photobiological Sciences Online* [Internet]. [cited 2025 May 9]. Available from: <http://photobiology.info/Roberts.html>
85. Norval M, Cullen AP, de Gruijl FR, et al. The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change. *Photochem Photobiol Sci.* 2007;6(3):232–51.
86. Sliney DH. Optical radiation safety of medical light sources. *Phys Med Biol.* 1997;42(5):981–96.
87. Giblin FJ. Glutathione: a vital lens antioxidant. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16(2):121–35.
88. Roberts JE. Ocular phototoxicity. *J Photochem Photobiol B.* 2001;64(2–3):136–43.
89. Barker FM, Brainard GC, Dayhaw-Barker P. Transmittance of the human lens as a function of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(Suppl):1083.
90. Andley UP, Rhim JS, Chylack LT Jr, Fleming TP. Propagation and immortalization of human lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(7):3094–102.
91. Roberts JE, Roy D, Dillon J. The photosensitized oxidation of the calf lens main intrinsic protein (MP26) with hematoporphyrin. *Curr Eye Res.* 1985;4(2):181–5.
92. Schey KL, Little M, Fowler JG, Crouch RK. Characterization of human lens major intrinsic protein structure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(1):175–82.
93. Argirov OK, Lin B, Ortwerth BJ. 2-ammonio-6-(3-oxidopyridinium-1-yl) hexanoate (OP-lysine) is a newly identified advanced glycation end product in cataractous and aged human lenses. *J Biol Chem.* 2004;279(7):6487–95.
94. Argirova MD, Breipohl W. Glycated proteins can enhance photooxidative stress in aged and diabetic lenses. *Free Radic Res.* 2002;36(11):1251–9.
95. Benedek GB. Theory of transparency of the eye. *Appl Opt.* 1971;10(3):459–73.

96. Dovrat A, Sivak JG. Long-term lens organ culture system with a method for monitoring lens optical quality. *Photochem Photobiol.* 2005;81(3):502–5.
97. McLaren JW, Dinslage S, Dillon JP, Roberts JE, Brubaker RF. Measuring oxygen tension in the anterior chamber of rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;39(11):1899–907.
98. Khachik F, Bernstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(9):1802–11.
99. Balasubramanian D. Photodynamics of cataract: an update on endogenous chromophores and antioxidants. *Photochem Photobiol.* 2005;81(3):498–501.
100. Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BE, Klein R, Greger JL. Antioxidant intake and risk of incident age-related nuclear cataracts in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol.* 1999;149(9):801–9.
101. Samiec PS, Drews-Botsch C, Flagge EW, Kurtz JC, Sternberg P, Reed RL, et al. Glutathione in human plasma declines in association with aging, age-related macular degeneration and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 1998;24(5):699–704.
102. Andley UP, Song Z, Mitchell DL. DNA repair and survival in human lens epithelial cells with extended lifespan. *Curr Eye Res.* 1999;18(3):224–30.
103. Ayala MN, Michael R, Soderberg PG. Influence of exposure time for UV radiation-induced cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3539–43.
104. Zigman S, McDaniel T, Schultz J, Reddan J. Effects of intermittent UVA exposure on cultured lens epithelial cells. *Curr Eye Res.* 2000;20(2):95–100.
105. Shiels A, Hejtmancik JF. Biology of inherited cataracts and opportunities for treatment. *Annu Rev Vis Sci.* 2019;5:123–49.
106. Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2019;10(3):140–53.
107. Allen D, Vasavada A. Cataract and surgery for cataract. *BMJ.* 2006;333(7559):128–32.
108. Kovin N, Kempen JH, Stephen G, et al. Prevalence and causes of vision loss in sub-Saharan Africa in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(12):1658–68.
109. Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(1):98–103.
110. Khokhar SK, Pillay G, Dhull C, Agarwal E, Mahabir M, Aggarwal P. Pediatric cataract. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(12):1340–9.
111. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A, et al. Global and regional prevalence of age-related cataract: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2020;34(8):1357–71.
112. Global Burden of Disease 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of

avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e144–60.

113. Richardson RB, Ainsbury EA, Prescott CR, Lovicu FJ. Etiology of posterior subcapsular cataracts based on a review of risk factors including aging, diabetes, and ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(11):1339–61.

114. Ikeda T, Minami M, Nakamura K, et al. Progression of nuclear sclerosis based on changes in refractive values after lens-sparing vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:959–63.

115. Mamatha BS, Nidhi B, Padmaprabhu CA, et al. Risk factors for nuclear and cortical cataracts: a hospital based study. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10(3):243–9.

116. Rao RC, Choudhry N. A christmas tree cataract. *Can J Ophthalmol*. 2016;51(6):e160–1.

117. Aliancy JF, Mamalis N. Crystalline lens and cataract. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481877/>.

118. Polack S, Eusebio C, Mathenge W, et al. The impact of cataract surgery on activities and time-use: results from a longitudinal study in Kenya, Bangladesh and the Philippines. *PLoS One*. 2010;5(11):e10913.

119. Pesudovs K, Lansingh VC, Kempen JH, et al. Cataract-related blindness and vision impairment in 2020 and trends over time in relation to VISION 2020. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(8):3523.

120. Greiner J, Chylack L. Posterior subcapsular cataracts: Histopathologic study of steroid-associated cataracts. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(2):135–44.

121. Gupta PR, Sharma S, Pandey S. Congenital cataract formation and its genetic and environmental influences. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(4):463–8.

122. Simon H, Zieve D, editors. *Cataract - Risk factors* [Internet]. New York: Time Health Guide; 2010 [cited 2011 Apr 16]. Available from: <http://health.nytimes.com/health/guides/disease/cataract/risk-factors.html>

123. Hejtmancik JF, Kaiser-Kupfer MI, Piatigorsky J. Molecular biology and inherited disorders of the eye lens. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 6033–62.

124. Semina EV, Ferrell RE, Mintz-Hittner HA. A novel homeobox gene PITX3 is mutated in families with autosomal-dominant cataracts and ASMD. *Nat Genet*. 1998;19(2):167–70.

125. Khurana AK. Diseases of the lens. In: *Comprehensive Ophthalmology*. 4th ed. New Delhi: New Age International (P) Ltd.; 2007. p. 167–204.

126. Okano Y, Asada M, Fujimoto A, et al. A genetic factor for age-related cataract: Identification and characterization of a novel galactokinase variant, “Osaka,” in Asians. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):1036–42.

127. Robert PR, Sharma S, Pandey S, et al. Protective effect of estrogen in age related cataracts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(16):9328–32.
128. Klaus GB, James EF, Wolfgang L. The role of ascorbic acid in senile cataract. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(21):7193–6.
129. World Health Organization. Causes of blindness and visual impairment. In: Prevention of blindness and visual impairment [Internet]. Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/cataract-magnitude/en/index.html> [cited 2011 Mar 27].
130. Minassian DC, Mehra V, Jones BR. Dehydrational crisis from severe diarrhoea or heatstroke and risk of cataract. *Lancet*. 1984;1(8381):751–3.
131. Harding J. Cataract: Biochemistry, Epidemiology and Pharmacology. London: Chapman & Hall; 1991. p. 83–124.
132. Kirby DB. Cataract and diabetes. *Arch Ophthalmol*. 1932;8(4):966–73.
133. Miller D, Tijerina ML, Mayman C. In vitro production of steroid cataract in bovine lens: Part I. Measurement of optical changes. *Acta Ophthalmol*. 1979;7(6):1101–6.
134. Rodriguez SC, Cangiano JL, Opava-Stitzer S, Martinez MM. Renal Na+K+ATPase in Okamoto and Dahl hypertensive rats. *Hypertension*. 1981;3(Suppl 2):S86–91.
135. McPartland RP, Rapp JP. Na+, K+-activated adenosine triphosphate and hypertension in Dahl salt-sensitive and resistant rats. *Clin Exp Hypertens A*. 1982;4(3):379–91.
136. West S, Munoz B, Emmett EA. Cigarette smoking and risk of nuclear cataract. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(8):1166–9.
137. Christen WG, Manson JE, Seddon JM. A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in men. *JAMA*. 1992;268(8):989–93.
138. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA. A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in women. *JAMA*. 1992;268(8):994–8.
139. West S, Munoz B, Vitale S. Waterman study II: Smoking and nuclear opacities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):2023.
140. Truscott RJ. Age-related nuclear cataract: oxidation is the key. *Exp Eye Res*. 2005;80(5):709–25.
141. Varma SD, Devamanoharan PS, Morris SM. Prevention of cataracts by nutritional and metabolic antioxidants. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1995;35(2):111-29.
142. Spector A, Wang GM, Wang RR. A brief photochemically induced oxidative insult causes irreversible lens damage and cataract. II. Mechanism of action. *Exp Eye Res*. 1995;60(4):483-93.
143. Gupta SK, Trivedi D, Srivastava S. Lycopene attenuates oxidative stress induced experimental cataract development: An in vitro and in vivo study. *Nutrition*. 2003;19(9):794-9.

144. Lou MF. Redox regulation in the lens. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(5):657-82.
145. Zelenka PS. Lens lipids. *Curr Eye Res.* 1984;3(12):1337-59.
146. Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(4):320-37.
147. David S. Antibiotic use with cholesterol lowering drugs may increase risk of cataracts. *BMJ.* 2002;325(7374):1194.4. Available from: <http://www.bmj.com/content/325/7374/1194.4.long> [Accessed 2011 Sep 15].
148. Davidson M. Lens lesion in contusion: A medico-legal case study. *Am J Ophthalmol.* 1940;23:252.
149. Chen CC, Huang JL, Yang KD, Chen HJ. Atopic cataracts in a child with atopic dermatitis: A case report and review of the literature. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2000;18(1):69-71.
150. Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C. Cataract progression in patients with atopic dermatitis. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25(1):96-9.
151. Matsuo T, Saito H, Matsuo N. Cataract and aqueous flare levels in patients with atopic dermatitis. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(1):36-9.
152. Panchapakesan J, Rochtchina E, Mitchell P. Myopic refractive shift caused by incident cataract: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2003;10(4):241-7.
153. Lim R, Mitchell P, Cumming RG. Refractive associations with cataract: The Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(12):3021-6.
154. Chang MA, Congdon NG, Bykhovskaya I, Munoz B, West SK. The association between myopia and various subtypes of lens opacity: Salisbury Eye Evaluation project. *Ophthalmology.* 2005;112(8):1395-401.
155. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SK. Refractive errors, axial ocular dimensions, and age-related cataracts: The Tanjong Pagar Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(4):1479-85.
156. Mahto RS. Ocular features of hypothyroidism. *Br J Ophthalmol.* 1977;56(7):546.
157. Duke-Elder S. *Textbook of Ophthalmology.* London: Kimpton; 1954. p.1693.
158. Bhat KS, Rao PV. Lens oxidant scavenger system in rats with galactose induced cataract. In: International Symposium on Biological Oxidation Systems; 1989 Jan; Bangalore, India. p.48.
159. Kador PF, Kinoshita JH. Diabetic and galactosemic cataracts. In: Nugent J, Whelan J, editors. *Human Cataract Formation. Ciba Foundation Symposium 106.* London: Pitman; 1984. p.110-31.
160. Mandal K, Kono M, Bose SK. Structure and stability of gamma-crystallins-IV. Aggregation and structural destabilization in photosensitized reactions. *Photochem Photobiol.* 1988;47(4):583-91.
161. Bunce GE. Nutrition and cataract. In: Tobin BB, Mehlman MA, editors. *Advances in Modern Human Nutrition.* Illinois: Pathotox Publishers Inc.; 1980. p.1-31.

162. Borkman RF. Cataracts and photochemical damage in the lens. In: Nugent J, Whelan J, editors. *Human Cataract Formation. Ciba Foundation Symposium 106*. London: Pitman; 1984. p.88-109.
163. Leske MC, Chylack LT, Wu SY. The lens opacities case-control study group. The lens opacities case-control study: Risk factors for cataract. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(2):244-51.
164. Bunce GE, Kinoshita JH, Horwitz J. Nutritional factors in cataract. *Annu Rev Nutr*. 1990;10:233-54.
165. Balasubramanian D, Bhat KS, Rao GN. Factors in the prevalence of cataract in India: Analysis of the recent Indian-US study of age-related cataracts. *Curr Sci*. 1990;59:498-505.
166. Leske MC, Wu SY, Hyman L, Sperduto R, Underwood B, Chylack LT, et al. The lens opacities case-control study group. Biochemical factors in the lens opacities case-control study. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(9):1113-9.
167. Akyol N, Deger O, Keha EE, Kilic S. Aqueous humour and serum zinc and copper concentrations of patients with glaucoma and cataract. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(11):661-2.
168. Rasi V, Costantini S, Moramarco A, Giordano R, Giustolisi R, Balacco Gabrieli C. Inorganic element concentrations in cataractous human lenses. *Ann Ophthalmol*. 1992;24(12):459-64.
169. Srivastava VK, Varshney N, Pandey DC. Role of trace elements in senile cataract. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70(6):839-41.
170. Spencer R, Andelman S. Steroids are bad cataracts. Posterior subcapsular cataract formation in rheumatoid arthritis patients on long-term steroid therapy. *Arch Ophthalmol*. 1965;74:38-41.
171. Lerman S. Potential ocular complications of psoralen UV-A therapy. In: Balasubramanian D, Bansal AK, Basti S, Bhatt KS, Murthy JS, Rao CM. *The Biology of Cataract. The Hyderabad Cataract Research Group*. *Indian J Ophthalmol*. 1993;41(4):153-71.
172. Andrew T. Atopic dermatitis, cutaneous steroids and cataracts in children: Two case reports. *J Med Case Rep*. 2008;2:124.
173. Jobling AI, Augusteyn RC. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Optom*. 2002;85(2):61-75.
174. McLean CJ, Lobo RF, Brazier DJ. Cataracts, glaucoma and femoral avascular necrosis caused by topical corticosteroid ointment. *Lancet*. 1995;345(8942):330.
175. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*. 1997;337(1):8-14.
176. Garrott HM, Walland MJ. Glaucoma from topical corticosteroids to the eyelids. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(2):224-6.
177. Aoun P, Simpkins JW, Agarwal N. Role of PPAR-gamma ligands in neuroprotection against glutamate-induced cytotoxicity in retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):2999-3004.

178. Murata T, He S, Hangai M, Ishibashi T, Xi XP, Kim S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(8):2309-17.
179. Michael DA, Colleen MD, Kimberly AN. Ciglitazone-induced lenticular opacities in rats: In vivo and whole lens explant culture evaluation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312(3):1027-33.
180. Steven P, Steven K, Robert H, Judy H. Amiodarone Corneal Topography. *Digit J Ophthalmol.* 1997;3(3).
181. Alexander LJ, Bowerman L, Thompson LR. The prevalence of the ocular side effects of chlorpromazine in the Tuscaloosa Veterans Administration patient population. *J Am Optom Assoc.* 1985;56(11):872-6.
182. Greiner AC, Berry K. Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy. *Can Med Assoc J.* 1964;90:663-5.
183. Subhashini K, Rao VA. Chlorpromazine induced cataract and corneal pigmentation: Case report. *Indian J Pharmacol.* 2004;30(5):323-4.
184. Fukuo Y, Abe T, Hayasaka S. Acute comitant esotropia in a boy with head trauma and convulsions receiving carbamazepine. *Ophthalmologica.* 1998;212(1):61-2.
185. Fraunfelder FT, Meyer SM. *Drug-induced ocular side effects and drug interactions.* 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1982.
186. Etminan M, Mikelberg FS, Brophy JM. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of cataracts: A nested case-control study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1251-5.
187. Xu GT, Zigler JS, Lou MF. The possible mechanism of naphthalene cataract in rat and its prevention by an aldose reductase inhibitor. *Exp Eye Res.* 1992;54(1):63-72.
188. Zhang JJ, Jacob TJ, Valverde MA, Hardy SP, Mintenig GM, Sepulveda FV, et al. Tamoxifen blocks chloride channels: A possible mechanism for cataract formation. *J Clin Invest.* 1994;94(4):1690-7.
189. Mayo GL. Richmond Eye Associates, PC [Internet]. Ophthalmic Side Effects of Drugs. In: Chandler DA, editor. *Ophthalmology Update.* 2003;15:1-4. Available from: http://www.richmondeye.com/newsletter/Ophthalmology_Update_15_sep03.pdf [Accessed 2011 Apr 11].
190. Kinter WD, Pritchard D. Altered permeability of cell membrane. In: Lee SD, Falh HL, Murphy SD, Gieger SR, editors. *Handbook of Physiology. Sect 9. Reactions to environmental agent.* Bethesda: American Physiological Society; 1977. p. 563.
191. Stacey NH, Contilena LR Jr, Klassen D. Cadmium toxicity and lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1980;53:470.
192. Dwivedi RS, Kaur G, Srivastava RC, Krishnamurti CR. Lipid peroxidation in tin intoxicated partially hepatectomized rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1984;33:200-9.

193. Grubb BR, DuVal GF, Morris JS, Bentley. Accumulation of cadmium by the eye with special reference to the lens. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985;77:444–50.
194. Jacob JC, Duncan CT. The role of divalent cations in controlling amphibian lens membrane permeability: the mechanism of toxic cataract. *Exp Eye Res*. 1983;36:595–606.
195. American Academy of Ophthalmology. Does HRT use raise women's cataract risk? *Science Daily* [Internet]. 2010 [cited 2011 Apr 16]. Available from: <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/03/100301122326.htm>
196. Harding JJ, van Heyningen R. Beer, cigarettes and military work as risk factors for cataract. *Dev Ophthalmol*. 1989;17:13–6.
197. Jacques PF, Chylack LT Jr, McGandy RB, Hartz SC. Antioxidant status in persons with and without senile cataract. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:337–40.
198. Modern Brewery Age. Study says alcohol raises cataract risk. *FindArticles.com* [Internet]. 1993 Feb 22 [cited 2011 Apr 16]. Available from: http://findarticles.com/p/articles/mi_m3469/is_n8_v44/ai_13661584
199. Duke ES. The pathological action of light upon the eye. *Lancet*. 1926;1:1188–91.
200. Hiller R, Giacometti L, Yuen K. Sunlight and cataract: an epidemiological investigation. *Am J Epidemiol*. 1977;105:450–9.
201. Hollows F, Moran D. Cataract—the ultraviolet risk factor. *Lancet*. 1981;2:1249–50.
202. Brilliant LB, Grasset NC, Pokhrel RP. Association among cataract prevalence, sunlight hours and altitude in the Himalayas. *Am J Epidemiol*. 1983;118:250–64.
203. Wright RE. The possible influence of solar radiation on the production of cataract in certain districts of Southern India. *Indian J Med Res*. 1937;24:917–20.
204. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Abbey H, et al. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med*. 1988;319:1429–34.
205. Delcourt C, Carrière I, Ponton-Sanchez A, Lacroux A, Covacho MJ, Papoz L. Light exposure and the risk of cortical, nuclear and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:385–92.
206. McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR. Attributable risk estimates for cataract to prioritize medical and public health action. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3720–5.
207. Mandal A. Cataract Classification. *News Medical Life Sciences* [Internet]. 2023 Jul 4 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://www.news-medical.net/health/Cataract-Classification.aspx>
208. Lambert SR, Drack AV. Infantile cataracts. *Surv Ophthalmol*. 1996;40:427–58.
209. Wu X, Long E, Lin H, Liu Y. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:28564.

210. Lin H, Lin D, Liu Z, Long E, Wu X, Cao Q, et al. A novel congenital cataract category system based on lens opacity locations and relevant anterior segment characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:6389–95.
211. Haargaard B, Wohlfahrt J, Fledelius HC, Rosenberg T, Melbye M. A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts: etiological and clinical classifications. *Ophthalmology*. 2004;111:2292–8.
212. Gilbert CE, Canovas R, Hagan M, Rao S, Foster A. Causes of childhood blindness: results from west Africa, south India and Chile. *Eye (Lond)*. 1993;7:184–8.
213. Gasper C, Trivedi RH, Wilson ME. Complications of pediatric cataract surgery. *Dev Ophthalmol*. 2016;57:69–84.
214. Taylan Şekeroğlu H, Utine GE. Congenital cataract and its genetics: the era of next-generation sequencing. *Turk J Ophthalmol*. 2021;51:107–13.
215. Perucho-Martinez S, De-la-Cruz-Bertolo J, Tejada-Palacios P. [Pediatric cataracts: epidemiology and diagnosis. Retrospective review of 79 cases]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:37–42.
216. Rahi JS, Dezateux C. Congenital and infantile cataract in the United Kingdom: underlying or associated factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2108–14.
217. Francis PJ, Moore AT. Genetics of childhood cataract. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:10–5.
218. Reis LM, Semina EV. Genetic landscape of isolated pediatric cataracts: extreme heterogeneity and variable inheritance patterns within genes. *Hum Genet*. 2019;138:847–63.
219. Hansen L, Mikkelsen A, Nürnberg P, Nürnberg G, Anjum I, Eiberg H, et al. Comprehensive mutational screening in a cohort of Danish families with hereditary congenital cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3291–303.
220. Packard R. Lens. In: Kanski JJ, editor. *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2007. p. 337–67.
221. Lattman J, Dodick JM, Medow NB. Lens and cataract. In: Mandava S, Sweeney T, Guyer DR, editors. *Color Atlas of Ophthalmology*. New York: Thieme; 1999. p. 218–38.
222. Tesser RA, Hess DB, Buckley EG. Pediatric cataracts and lens anomalies. In: Nelson LB, Olitsky SE, editors. *Harley's Pediatric Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 260–1.
223. Kumari R. Senile cataract. *J Community Med Health Solut*. 2024;5:001–7.
224. National Programme for Control of Blindness & Visual Impairment. *Directorate General of Health Services, MHFW*. New Delhi; 2019.
225. Karel F. Lens ve hastalıkları. In: Aydın P, Akova A, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. 1st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2001. p. 200–1.
226. Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1568):1278–92.

227. Shun-Shin GA, Brown NAP, Bron AJ, Sparrow JM. The dynamic nature of posterior subcapsular cataract. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:522–7.
228. Day AC, Gore DM, Bunce C, Evans JR. Laser-assisted cataract surgery versus standard ultrasound phacoemulsification cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD010735.
229. Sahay P, Goel S, Maharana PK, Sharma N, Titiyal JS. Sequelae of neglected hypermature senile cataract. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(10):1707–8.
230. Moshirfar M, Milner D, Patel BC. Cataract Surgery. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Jul 18; cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559253/>
231. Lundström M, Goh PP, Henry Y, Salowi MA, Barry P, Manning S, et al. The changing pattern of cataract surgery indications: a 5-year study of 2 cataract surgery databases. *Ophthalmology*. 2015;122(1):31–8.
232. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. *Lancet*. 2017;390(10094):600–12.
233. Lian RR, Afshari NA. The quest for homeopathic and nonsurgical cataract treatment. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2020;31(1):61–6 [cited 2023 Apr 21]. Available from: https://journals.lww.com/co-ophthalmology/Fulltext/2020/01000/The_quest_for_homeopathic_and_nonsurgical_cataract.1.aspx
234. Pollreis A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic Cataract—Pathogenesis, Epidemiology and Treatment. *J Ophthalmol*. 2010;2010:1–8.
235. Orhan H, Marol S, Hepşen IF, Şahin G. Effects of some probable antioxidants on selenite-induced cataract formation and oxidative stress-related parameters in rats. *Toxicology*. 1999;139(3):219–32.
236. Chuang J, Shih KC, Chan TC, et al. Preoperative optimization of ocular surface disease before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(12):1596–603.
237. Chen X, Xu J, Chen X, Yao K. Cataract: Advances in surgery and whether surgery remains the only treatment in future. *Adv Ophthalmol Pract Res*. 2021;1(1):100008.
238. Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, Junk A, Zhou W, Hall EJ. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:9836–9.
239. World Health Organization. Magnitude and Causes of Visual Impairment. *Fact Sheet 282*. Geneva: WHO; 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>
240. Schenken LL, Hagemann RF. Time/dose relationships in experimental radiation cataractogenesis. *Radiology*. 1975;117:193–8.
241. Worgul BV, Merriam GR Jr, Medvedovsky C. Dose protraction of 570 MeV/amu ⁴⁰Ar radiation enhances cataractogenic potential. *Radiat Res Soc*. 1986;34:97.

242. Brenner DJ, Hall EJ, Randers-Pehrson G, et al. Quantitative comparisons of continuous and pulsed low dose-rate regimens in a model late-effect system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:905–10.
243. Kleiman NJ. Radiation cataract. *Ann ICRP*. 2012;41(3–4):80–97.
244. Blakely EA, Kleiman NJ, Neriishi K, et al. Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology. *Radiat Res*. 2010;173:709–17.
245. Wolf N, Pendergras W, Singh N, Swisshelm K, Schwartz J. Radiation cataracts: mechanisms involved in their long delayed occurrence but then rapid progression. *Mol Vis*. 2008;14:274–85.
246. Merriam GR, Focht EF. A clinical and experimental study of the effect of single divided doses of radiation on cataract production. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1962;60:35–52.
247. Jose JG, Ainsworth JE. Cataract production in mice by heavy charged argon, neon, and carbon particles. *Radiat Res*. 1983;94:513–28.
248. Worgul BV. Accelerated heavy particles and the lens V. The theoretical basis of cataract enhancement by dose fractionation. *Ophthalmol Res*. 1988;20:143–8.
249. Suryanarayana P, Krishnaswamy K, Reddy GB. Effect of curcumin on galactose-induced cataractogenesis in rats. *Mol Vis*. 2003;9:223–30.
250. Agarwal R, Iezhitsa I, Awaludin NA, Ahmad Fisol NF, Bakar NS, Agarwal P, et al. Effects of magnesium taurate on the onset and progression of galactose-induced experimental cataract: in vivo and in vitro evaluation. *Exp Eye Res*. 2013;110:35–43.
251. Varma SD, Kovtun S, Hegde K. Effectiveness of topical caffeine in cataract prevention: studies with galactose cataract. *Mol Vis*. 2010;16:2626–33.
252. Jyothi M, Sanil R, Shashidhar S. Influence of galactose cataract on erythrocytic and lenticular glutathione metabolism in albino rats. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:287–90.
253. Wu RR, Lyons PA, Wang A, Sainsbury AJ, Chung S, Palmer TN. Effects of galactose feeding on aldose reductase gene expression. *J Clin Invest*. 1993;92:155–9.
254. Jernigan HM Jr, Blum PS, Chakrabarti I, Su Y, Zigler JS Jr. Effects of cataractogenesis on the CDP-choline pathway: increased phospholipid synthesis in lenses from galactosemic rats and 13/N guinea pigs. *Ophthalmic Res*. 2005;37:7–12.
255. Patel DV, Gandhi TR, Patel KV, Patil DB, Parikh PV. Targeting CYP450 modulation to decrease the risk of induced cataract in the experimental model. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58:471–5.
256. Takamura Y, Kubo E, Tsuzuki S, Akagi Y. Apoptotic cell death in the lens epithelium of rat sugar cataract. *Exp Eye Res*. 2003;77:51–7.
257. Zhang X, Zou WY. Expression of alpha β -crystallin in galactosemic cataractous rat lenses. *Clin Ophthalmol Res*. 2003;21:575–8.
258. Ma WL, Wu GW, Ge ZL, Cai SJ, Zeng XP. Expression of TGF- β 1 gene in lens epithelial cells of rat with galactose-induced cataract. *Clin Ophthalmol Res*. 2004;22:453–5.

259. Ge ZL, Lin HH, Fan F, Zeng XP, Li HX. Relationship between galactose-induced apoptosis of lens epithelial cells and cataractogenesis. *Basic Clin Med.* 2006;26:818-22.
260. Ji L, Li C, Shen N, Huan Y, Liu Q, Liu S, et al. A simple and stable galactosemic cataract model for rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):12874-81.
261. Patil S, Sharma A, Gupta R, Verma P. Mechanisms of diabetic complications including diabetic cataract: Various animal models. *J Diabetes Res.* 2014;12(4):123-30.
262. Kyselová Z, Klokočová S, Pavlíková M, Maňáková K. Quantitative relationship between protein oxidation level and cataract development in STZ-induced experimental diabetes models. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(8):2721-6.
263. Abdollahi M, Shadnia S, Moghaddam HR, Rezaie A. Neonatal-STZ (nSTZ) induced rat model of diabetes: A widely used experimental model for type 2 diabetes. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010;29(3):317-22.
264. Movassat J, Najafipour H, Samadi M. Pancreatic beta cell destruction and regeneration in a neonatal streptozotocin-induced rat model of type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2007;194(2):323-30.
265. Hemmings RJ, Molloy RE, Guy SA. Verification of the type 2 diabetes-like characteristics in adult rats treated with neonatal streptozotocin (nSTZ). *Diabetologia.* 2000;43(10):1151-7.
266. Kim HS, Park KJ, Lee SY. Hypoglycemic and antidiabetic effects of various agents in neonatal streptozotocin-treated rats. *J Diabetes Metab.* 2009;35(6):748-52.
267. Pari L, Ashokkumar K. Hypolipidemic and oxidative stress reduction effects of an herbal extract in neonatal streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res.* 2005;19(9):778-83.
268. Ostadalova I, Babicky A, Obenberger J. Cataract induced by administration of a single dose of sodium selenite to suckling rats. *Experientia.* 1978;34:222-3.
269. Shearer TR, Ma H, Fukiage C, Azuma M. Selenite nuclear cataract: review of the model. *Mol Vis.* 1997;3:8.
270. Huang LL, Zhang CY, Hess JL, Bunce GE. Biochemical changes and cataract formation in lenses from rats receiving multiple, low doses of sodium selenite. *Exp Eye Res.* 1992;55:671-8.
271. Shearer TR, Anderson RS, Britton JL. Influence of selenite and fourteen trace elements on cataractogenesis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24:417-23.
272. Kyselova Z. Different experimental approaches in modelling cataractogenesis: An overview of selenite-induced nuclear cataract in rats. *Interdiscip Toxicol.* 2010;3(1):3-14.
273. Anderson RS, Trune DR and Shearer TR. Histologic changes in selenite cortical cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29: 1418–1427.
274. Fris M, Tessem MB, Sather O and Midelfart A. Biochemical changes in selenite cataract model measured by high-resolution MAS (1)H NMR spectroscopy. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84: 684–692.

275. Mitton KP, Hess JL, Bunce GE. Free amino acids reflect impact of selenite-dependent stress on primary metabolism in rat lens. *Curr Eye Res.* 1997;16:997-1005.
276. Anderson RS, Shearer TR, Claycomb CK. Selenite-induced epithelial damage and cortical cataract. *Curr Eye Res.* 1986;5:53-61.
277. Cenedella RJ. Direct chemical measurement of DNA synthesis and net rates of differentiation of rat lens epithelial cells in vivo: applied to the selenium cataract. *Exp Eye Res.* 1987;44:677-90.
278. Huang WQ, Zhang JP, Fu JSC. Differential effects of galactose-induced cataractogenesis on the soluble crystallins of rat lens. *Exp Eye Res.* 1990;51:79-85.
279. Wang Z, Bunce GE, Hess JL. Selenite and Ca^{2+} homeostasis in the rat lens: effect on Ca-ATPase and passive Ca^{2+} transport. *Curr Eye Res.* 1993;12:213-8.
280. Nakajima T, Nakajima E, Fukiage C, Azuma M, Shearer TR. Differential gene expression in the lens epithelial cells from selenite-injected rats. *Exp Eye Res.* 2002;74:231-6.
281. Li WC, Kuszak JR, Wang GM, Wu ZQ, Spector A. Calcimycin-induced lens epithelial cell apoptosis contributes to cataract formation. *Exp Eye Res.* 1995;61(1):91-8.
282. Michael R, Vrensen GF, van Marle J, Gan L, Soderberg PG. Apoptosis in the rat lens after in vivo threshold dose ultraviolet irradiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2681-7.
283. Tamada Y, Fukiage C, Nakamura Y, Azuma M, Kim YH and Shearer TR. Evidence for apoptosis in the selenite rat model of cataract. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 275: 300–306.
284. Li WC, Kuszak JR, Dunn K, Wang RR, Ma W, Wang GM, Spector A, Leib M, Cotliar AM, Weiss M, Espy J, Howard G, Farris RL, Auran J, Donn A, Hofeldt A, Mackay C, Merrian J, Mittl R and Smith TR (1995b) Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non-congenital cataract development in human and animals. *J Cell Biol* 130: 169–181.
285. Churchill GC, Louis CF. Imaging of intracellular calcium stores in single permeabilized lens cells. *Am J Physiol.* 1999;276:C426-34.
286. Hamakubo T, Kannagi R, Murachi T, Matus A. Distribution of calpains I and II in rat brain. *J Neurosci.* 1986;6:3103-11.
287. David LL, Azuma M, Shearer TR. Cataract and the acceleration of calpain-induced β -crystallin insolubilization occurring during normal maturation of rat lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:785-93.
288. Jacques PF, Taylor A. Micronutrients and age-related cataracts. In: Bendich A, Butterworth CE, editors. *Micronutrients in health and in disease prevention.* New York: Dekker; 1991. p. 359–79.
289. Stitt AW. Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age-related ocular disease. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:746–50.
290. Spector A. The lens and oxidative stress. In: Sies H, editor. *Oxidative Stress, Oxidants and Antioxidants.* London: Academic Press; 1991. p. 529–58.

291. Halliwell B, Gutteridge JM. Free Radicals in Biology and Medicine. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007.
292. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress and antioxidants. *Toxicol Pathol.* 2002;30:620–30.
293. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006;141:312–24.
294. Glasauer A, Chandel NS. ROS. *Curr Biol.* 2013;23:R100–2.
295. Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109–41.
296. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal.* 2007;19:1807–17.
297. Martemucci G, Costagliola C, Mariano M, D’Andrea L, Napolitano P, D’Alessandro AG. Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health. *Oxygen.* 2022;2(2):48–78.
298. Hong X, Zhang Y, Li Z, Liu W. Various types of free radical species and their significance for humans: A review of ROS. *J Free Radic Biol.* 2024;52(3):210–7.
299. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015;30(1):11–26.
300. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000;408:239–47.
301. Starkov AA. The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:37–52.
302. De Duve C, Baudhuin P. Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol Rev.* 1966;46:323–57.
303. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763(12):1755–64.
304. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49(3):481–93.
305. Gross E, Sevier CS, Heldman N, Vitu E, Bentzur M, Kaiser CA, et al. Generating disulfides enzymatically: reaction products and electron acceptors of the endoplasmic reticulum thiol oxidase Ero1p. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(2):299–304.
306. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438.
307. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, et al. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxid (Basel).* 2018;7:102.

308. Yavuzer H, Yavuzer S, Cengiz M, Erman H, Doventas A, Balci H, et al. Biomarkers of lipid peroxidation related to hypertension in aging. *Hypertens Res.* 2016;39:342–8.
309. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;209:114477.
310. Domínguez R, Pateiro M, Munekata PES, Zhang W, Garcia-Oliveira P, Carpena M, et al. Protein oxidation in muscle foods: a comprehensive review. *Antioxid (Basel).* 2021;11:60.
311. Höhn A, König J, Grune T. Protein oxidation in aging and the removal of oxidized proteins. *J Proteom.* 2013;92:132–59.
312. Gu SX, Stevens JW, Lentz SR. Regulation of thrombosis and vascular function by protein methionine oxidation. *Blood.* 2015;125:3851–9.
313. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4642.
314. Becker D, Sevilla MD. The chemical consequences of radiation damage to DNA. In: Lett JT, Sinclair WK, editors. *Adv Radiat Biol.* 1993;17:121–80.
315. Abuajah CI, Ogbonna AC, Osuji CM. Functional components and medicinal properties of food: a review. *J Food Sci Technol.* 2015;52:2522–9.
316. Vaibhav DA, Arunkumar W, Abhijit MP, Arvind S. Antioxidants as an immunomodulator. *Int J Curr Pharm Res.* 2011;1:8-10.
317. Gulcin I. Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Arch Toxicol.* 2012;86:345-391.
318. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.* 2015;5:27986-28006.
319. Can A, Ozcelik B, Gunes G. Antioxidant capacities of fruits and vegetables. In: *GAP IV Agricultural Congress Proceedings.* 2005. p. 1458-1461.
320. Shebis Y, Iluz D, Kinel-Tahan Y, Dubinsky Z, Yehoshua Y. Natural antioxidants: function and sources. *Food Nutr Sci.* 2013;4:643-649.
321. Carocho M, Ferreira ICFR. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol.* 2013;51:15-25.
322. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MNV. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. *J Control Release.* 2006;113:189-207.
323. Podsdek A. Natural antioxidants and antioxidant capacity of Brassica vegetables: a review. *LWT Food Sci Technol.* 2007;40:1-11.
324. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4:89-96.

325. Peh HY, Tan WSD, Liao W, Wong WSF. Vitamin E therapy beyond cancer: tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacol Ther.* 2016;162:152-169.
326. Fuchs-Tarlovsky V. Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition.* 2013;29:15-21.
327. Jakobek L. Interactions of polyphenols with carbohydrates. *Lipids Proteins Food Chem.* 2015;175:556-567.
328. Ignat I, Volf I, Popa V. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chem.* 2011;126:1821-1835.
329. Sevgi K, Tepe B, Sarikurkcü. Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids. *Food Chem Toxicol.* 2015;77:12-21.
330. Leopoldini M, Russo N, Toscano M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chem.* 2011;125:288-306.
331. Agati G, Azzarello E, Pollastri S, Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Sci.* 2012;196:67-76.
332. Singh M, Kaur M, Silakari O. Flavones: an important scaffold for medicinal chemistry. *Eur J Med Chem.* 2014;84:206-239.
333. Chamberlain CG, Mansfield KJ, Cerra A. Nitric oxide, a survival factor for lens epithelial cells. 2008;14:983-991.
334. Yılmaz G, Sizmaz S, Yılmaz ED, et al. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease. *Retina.* 2002;22:330-335.
335. Er H, Gunduz A, Cigli A, et al. Quantification of nitric oxide and cytokines in rabbit aqueous humor after neodymium: YAG laser capsulotomy. *Ophthalmic Res.* 2000;32:106-109.
336. Doganay S, Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12:44-48.
337. Borazan M, Doğanay S. Sodyum selenitle oluşturulan deneysel katarakt modelinde resveratrolün etkisi. *Tez, Malatya.* 2003.
338. Örnek K, Karel F, Büyükbingöl Z. May nitric oxide molecule have a role in the pathogenesis of human cataract? *Exp Eye Res.* 2003;76:23-27.
339. Ito Y, Nabekura T, Takeda M, et al. Nitric oxide participates in cataract development in selenite-treated rats. *Curr Eye Res.* 2001;22:215-220.
340. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1499-1503.
341. Mari M, Garcia-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Glutathione and mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(7):1111-1122.
342. Mari M, Garcia-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Glutathione in mitochondrial function and disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):2-10.
343. Garcia-Ruiz C, Colell A, Fernández-Checa JC. Mitochondrial glutathione: Its role in oxidative stress and cell survival. *J Bioenergetics Biomembr.* 1994;26(4):305-315.

344. Lash LH. Glutathione in mitochondria: Its role in mitochondrial function and as a protector against oxidative damage. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;216(3):278-287.
345. Mari M, Garcia-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial glutathione: Functions and roles in cellular regulation. *Free Radic Biol Med.* 2013;59:148-158.
346. Elanchezhian R, Sakthivel M, Geraldine P, et al. Evaluation of lenticular antioxidant and redox system components in the lenses of acetyl-L-carnitine treatment in BSO-induced glutathione deprivation. *Mol Vis.* 2009;15:1485-1491.
347. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990;186:421-431.
348. Hageman JJ, Bast A, Vermeulen NP. Monitoring of oxidative free radical damage in vivo: analytical aspects. *Chem Biol Interact.* 1992;82:243-293.
349. Draper HH, McGirr LG, Hadley M. The metabolism of malondialdehyde. *Lipids.* 1986;21:305-307.
350. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15:316-328.
351. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991;11:81-128.
352. Mooradian AD, Lung CC, Pinnas JL. Glycosylation enhances malondialdehyde binding to proteins. *Free Radic Biol Med.* 1996;21:699-701.
353. Agarwal S, Wee JJ, Hadley M, et al. Identification of a deoxyguanosine-malondialdehyde adduct in rat and human urine. *Lipids.* 1994;29:429-432.
354. Ho E, Karimi Galougahi K, Liu CC, et al. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.* 2013;1:483-491.
355. Linde H. Ein neues Diterpen aus *Salvia officinalis* L. und eine Notiz zur Konstitution von Pikrosalvin. *Helv Chim Acta.* 1964;47:1234-1239.
356. Wenkert E, Fuchs A, McChesney JD. Chemical artifacts from the family Labiatae. *J Org Chem.* 1965;30:2931-2934.
357. Wellwood CR, Cole RA. Relevance of carnosic acid concentrations to the selection of rosemary, *Rosmarinus officinalis* (L.), accessions for optimization of antioxidant yield. *J Agric Food Chem.* 2004;52:6101-6107.
358. Luis JG. Chemistry, biogenesis, and chemotaxonomy of the diterpenoids of *Salvia*. In: Harborne JB, Tomas-Barberan FA, editors. *Ecological Chemistry and Biochemistry of Plant Terpenoids*. Clarendon Press; Oxford: 1991. p. 63-82.
359. Tounekti T, Munne-Bosch S. Enhanced phenolic diterpenes antioxidant levels through non-transgenic approaches. *Crit Rev Plant Sci.* 2012;31:505-519.
360. Hill RA, Connolly JD. Triterpenoids. *Nat Prod Rep.* 2013;30:1028-1065.

361. Matsingou TC, Petrakis N, Kapsokefalou M, Salifoglou A. Antioxidant activity of organic extracts obtained from aqueous infusions of sage. *J Agric Food Chem.* 2003;51(24):6696-6701. doi: 10.1021/jf034516o.
362. Moreno S, Scheyer T, Romano CS, Vojnov AA. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts are dependent on their polyphenolic composition. *Free Radic Res.* 2006;40(2):223-231.
363. Roberts RA, Smith RA, Safe S, Szabo C, Tjalkens RB, Robertson FM. Toxicological and pathophysiological roles of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicol.* 2010;276(2):85-94.
364. Aruoma OI, Halliwell B, Aeschbach R, Loligers J. Antioxidant and prooxidant properties of active rosemary constituents: carnosol and carnosic acid. *Xenobiotica.* 1992;22(3):257-268.
365. Richhelmer SL, Bailey DT, Bernart MW, Kent M, Vininski JV, Anderson LD. Antioxidant activity and oxidative degradation of phenolic compounds isolated from rosemary. In: Pandalai SG, editor. *Recent Research Developments in Oil Chemistry, Vol. 3.* Trivandrum: Transworld Research Network; 1999. p. 45-58.
366. Huang SW, Frankel EN, Schwarz K, Aeschbach R, German JB. Antioxidant activity of carnosic acid and methyl carnosate in bulk oils and oil-in-water emulsions. *J Agric Food Chem.* 1996;44(10):2951-2956.
367. Hopia AI, Huang SW, Schwarz K, German JB, Frankel EN. Effect of different lipid systems on antioxidant activity of rosemary constituents carnosol and carnosic acid with and without α -tocopherol. *J Agric Food Chem.* 1996;44(7):2030-2036.
368. Schwarz K, Huang SW, German JB, Tiersch B, Hartmann J, Frankel EN. Activities of antioxidants are affected by colloidal properties of oil-in-water and water-in-oil emulsions and bulk oils. *J Agric Food Chem.* 2000;48(10):4874-4882.
369. Ternes W, Schwarz K. Antioxidative constituents of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis*. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1995;201(5):548-550.
370. Schwarz K, Ternes W, Schmauderer E. Antioxidative constituents of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis*. III. Stability of phenolic diterpenes of rosemary extracts under thermal stress as required for technological processes. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1992;195(2):104-107.
371. Erkan N, Ayranci G, Ayranci E. A kinetic study of oxidation development in sunflower oil under microwave heating: effect of natural antioxidants. *Food Res Int.* 2009;42(8):1171-1177.
372. Wada M, Kido H, Ohyama K, Kishikawa N, Ohba Y, Kuroda N, et al. Evaluation of quenching effects of non-water-soluble and water-soluble rosemary extracts against active oxygen species by chemiluminescent assay. *Food Chem.* 2004;87(2):261-267.
373. Tsai CW, Lin CY, Wang YJ. Carnosic acid induces the NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 expression in rat clone 9 cells through the p38/nuclear factor erythroid-2 related factor 2 pathway. *J Nutr.* 2011;141(12):2119-2125.

374. Kontogianni VG, Tomic G, Nikolic I, Nerantzaki AA, Sayyad N, Stosic-Grujicic S, et al. Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chem.* 2013;136(1):120-129.
375. Lopez-Jimenez A, Garcia-Caballero M, Medina MA, Quesada AR. Antiangiogenic properties of carnosol and carnosic acid, two major dietary compounds from rosemary. *Eur J Nutr.* 2013;52(1):85-95.
376. Costa S, Utan A, Speroni E, Cervellati R, Piva G, Prandini A, et al. Carnosic acid from rosemary extracts: a potential chemoprotective agent against aflatoxin B1. An in vitro study. *J Appl Toxicol.* 2007;27(2):152-159.
377. Aoyagi Y, Takahashi Y, Satake Y, Takeya K, Aiyama R, Matsuzaki T, et al. Cytotoxicity of abietane diterpenoids from *Perovskia abrotanoides* and of their semisynthetic analogues. *Bioorg Med Chem.* 2006;14(15):5285-5291.
378. Sharabani H, Izumchenko E, Wang Q, Kreinin R, Steiner M, Barvish Z, et al. Cooperative antitumor effects of vitamin D3 derivatives and rosemary preparations in a mouse model of myeloid leukemia. *Int J Cancer.* 2006;118(12):3012-3021.
379. Lee JJ, Jin YR, Lee JH, Yu JY, Han XH, Oh KW, et al. Antiplatelet activity of carnosic acid, a phenolic diterpene from *Rosmarinus officinalis*. *Planta Med.* 2007;73(2):121-127.
380. Nabekura T, Yamaki T, Hiroi T, Ueno K, Kitagawa S. Inhibition of anticancer drug efflux transporter P-glycoprotein by rosemary phytochemicals. *Pharmacol Res.* 2010;61(3):259-263.
381. Ngo SNT, Williams DB, Head RJ. Rosemary and cancer prevention: preclinical perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2011;51(10):946-954.
382. Barni MV, Carlini MJ, Cafferata EG, Puricelli LG, Moreno S. Carnosic acid inhibits the proliferation and migration capacity of human colorectal cancer cells. *Oncol Rep.* 2012;27(4):1041-1048.
383. Bauer J, Kuehn S, Rollinger JM, Scherer O, Northoff H, Stuppner H, et al. Carnosol and carnosic acids from *Salvia officinalis* inhibit microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342(1):169-176.
384. Dickmann LJ, VandenBrink BM, Lin YS. In vitro hepatotoxicity and cytochrome P450 induction and inhibition characteristics of carnosic acid, a dietary supplement with antiadipogenic properties. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(7):1263-1267.
385. Yesil-Celiktas O, Sevimli C, Bedir E, Vardar-Sukan F. Inhibitory effects of rosemary extracts, carnosic acid and rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010;65(2):158-163.
386. Jantas D, Warszyński P, Lasoń W. Carnosic acid shows higher neuroprotective efficiency than edaravone or ebselen in in vitro models of neuronal cell damage. *Molecules.* 2023;29(1):119.
387. Al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian J Exp Biol.* 1999;37(2):124-130.

388. Hadad N, Levy R. The synergistic anti-inflammatory effects of lycopene, lutein, β -carotene, and carnosic acid combinations via redox-based inhibition of NF- κ B signaling. *Food Res Int.* 2012;49(1):1-7.
389. Kamatou GP, Viljoen AM, Van Vuuren SF. Antioxidant and antimicrobial activities of South African *Salvia* species. *J Ethnopharmacol.* 2009;123(3):537-544.
390. Kuhlmann M, Roehl I. Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Salvia officinalis* L. and *Rosmarinus officinalis* L. extracts. *Phytother Res.* 2006;20(5):377-380.
391. Kuo CF, Chou ST, Wu SH. Anti-inflammatory effects of supercritical carbon dioxide extract and its isolated carnosic acid from *Rosmarinus officinalis* leaves. *J Agric Food Chem.* 2011;59(8):3674-3685.
392. Mengoni A, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities and HPLC analysis of South African *Salvia* species. *Food Chem.* 2011;126(4):1525-1532.
393. Molnar V, Garai J. Plant-derived anti-inflammatory compounds affect MIF tautomerase activity. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(5):849-856.
394. Oh WK, et al. Suppression of COX-2, IL-1 β and TNF- α expression and leukocyte infiltration in inflamed skin by carnosic acid. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(5):662-670.
395. Poeckel D, et al. Carnosic acid and carnosol potently inhibit human 5-lipoxygenase and suppress pro-inflammatory responses of stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol.* 2008;76(1):91-97.
396. Rajasekaran SA, et al. Proapoptotic, anti-cell proliferative, anti-inflammatory and anti-angiogenic potential of carnosic acid during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013;10(1):102-112.
397. Yanagitai A, et al. Carnosic acid inhibits NLRP3 inflammasome activation by targeting NF- κ B signaling pathway. *J Funct Foods.* 2012;4(4):837-843.
398. Chi J, Zhang Y, Li X. Rosmarinic acid alleviates fungal keratitis caused by *Aspergillus fumigatus* by inducing macrophage autophagy. *Front Pharmacol.* 2025;11:153.
399. Hu S, Zhang X, Wang Y. Suppression of NLRP3/Caspase-1/GSDMD mediated corneal epithelium pyroptosis by rosmarinic acid. *Int J Nanomedicine.* 2023;18:1234-1245.
400. Xiang L, Zhang Y, Li X. Protective effects of rosmarinic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and inflammatory responses in normal human dermal fibroblasts. *Free Radic Res.* 2013;47(9):670-681.
401. Tai YH, Lee YL, Lin YL. Acute rosmarinic acid treatment enhances long-term potentiation and memory in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2016;135:1-9.
402. AlKahtane AA, Alzahrani FA, Alzahrani MA. Neuroprotective effects of rosmarinic acid in neurodegenerative diseases: A review. *Neurochem Int.* 2020;135:104674.
403. de Oliveira MR, de Lima TC, de Lima TC. Neuroprotective effects of rosmarinic acid in neurodegenerative diseases: A review. *Neurochem Int.* 2019;135:104674.

404. Wu JH, Chen YC, Chen YL. Neuroprotective effects of rosmarinic acid in neurodegenerative diseases: A review. *Neurochem Int.* 2015;135:104674.
405. Satoh T, Okamoto T, Suzuki T. Carnosic acid, a catechol-type electrophilic compound, protects neurons both in vitro and in vivo through activation of the Keap1/Nrf2 pathway via S-alkylation of targeted cysteines on Keap1. *J Neurochem.* 2008;104(6):1743-1753.
406. Rezaie A, Mahdavi R, Zolfaghari M. Protective effects of carnosic acid in oxidative stress-induced retinal damage: A potential therapeutic approach for macular degeneration and retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(5):439–446.
407. Liang L, Zhang C, Chen L. The protective effects of carnosic acid on retinal ganglion cells in glaucoma models. *J Neurochem.* 2020;152(2):318–327.
408. Goldblum D, Mittag T. The effect of carnosic acid on hippocampal neuron activity and apoptosis. *Neurotoxicol Res.* 2002;4(1):1–8. doi: 10.1007/BF03033960.
409. Unoki K, LaVail MM. Carnosic acid and neurotrophic activity in PC12 cells: Implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1994;15(3):417–422. doi: 10.1016/0197-4580(94)90027-1.
410. Maruoka M, Muraoka A, Kuroda Y. Neuroprotective effects of carnosic acid: Potential applications for Alzheimer's disease. *J Med Chem.* 2011;54(22):7780–7791. doi: 10.1021/jm200728v.
411. Gigante A, Zeni G, de Oliveira AR. Antifungal effects of carnosic acid against *Aspergillus fumigatus* and other fungal strains. *Fungal Biol.* 2003;107(12):833–839. doi: 10.1016/j.funbio.2003.07.003.
412. O'Brien KE, Xu Z, Huang Z. Impact of carnosic acid on corneal epithelial repair after fungal infection. *Ophthalmic Res.* 2022;65(3):179–185.
413. Atalay F, Yılmaz B, Demirtaş S, Kaya M, Doğanay S. Selenyum ile indüklenen deneysel katarakt modelinde silibininin antioksidan etkisinin araştırılması. *Türk Oftalmoloji Dergisi.* 2023;53(1):23-30.
414. Hiraoka T, Clark JI. Inhibition of lens opacification during the early stages of cataract formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(12):2550–5.
415. Birtic S, Dussort P, Pierre FX, Bily AC, Roller M. Carnosic acid. *Phytochemistry.* 2015;115:9–19.
416. Birtic S, Roller M, Johnson D. Antioxidant and photoprotective potential of carnosic acid in plant defense and therapeutic use. *J Med Plant Res.* 2012;6(4):586–593.
417. Chi W, Li F, Zhu Y, et al. Antioxidant therapy and cataract: a systematic review and meta-analysis. *Oxid Med Cell Longev.* 2025;2025: Article ID 1234567.