

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

**KATARAKT HASTALARININ LENS ÖN
KAPSÜLÜNDE ICAM-1 VE VİMENTİN'İN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Can Lokman PINAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. İlknur AKYOL SALMAN

ERZURUM-2015

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lens Anatomisi.....	3
2.2. Lens Embriyolojisi.....	4
2.3. Lens Histolojisi.....	5
2.3.1. Lens kapsülü.....	5
2.3.2. Lens epitel hücreleri.....	6
2.3.4. Lens fibrilleri.....	7
2.3.5. Hücre iskeleti.....	8
2.3.6. Hücre adezyon molekülleri.....	10
2.4. Lens Fizyolojisi ve Biyokimyası.....	12
2.4.1. Karbonhidrat metabolizması.....	13
2.4.2. Protein metabolizması.....	14
2.4.3. Lens lipidleri.....	14
2.4.4. Lensin su ve elektrolit dengesi.....	15
2.4.5. Lensde oksidatif hasar ve koruyucu mekanizmalar.....	16
2.4.6. Akomodasyon.....	17
2.4.7. Fotobiyoloji.....	17
2.5. Lens Muayenesi.....	18
2.6. Katarakt.....	19
2.6.1. Epidemiyoloji.....	19
2.6.2. Katarakt nedenleri.....	19
2.6.3. Senil katarakt.....	21
2.6.4. Nükleer katarakt.....	21

2.6.5. Kortikal katarakt.....	21
2.6.6. Arka subkapsüler katarakt	22
2.7. Diabet ve Katarakt.....	23
2.8. Pseudoeksfoliasyon Sendromu ve Katarakt	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçim Kriterleri.....	28
3.2. Materyal Toplanması	29
3.3. ICAM-1 Analizi	29
3.4. Vimentin Analizi.....	31
3.5. İstatiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Vimentin Sonuçları	35
4.2. ICAM-1 Sonuçları.....	39
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Cinsiyet Dağılımı.....	33
Tablo 2. Hasta Grupları.....	34
Tablo 3. Katarakt Tiplerine Göre Hasta Dağılımı.....	34
Tablo 4. Nükleus Sertliğine Göre Hasta Grupları.....	35
Tablo 5. Hasta Gruplarına Göre Lens Ön kapsülündeki Vimentin Düzeyleri Dağılımı	36
Tablo 6. Katarakt Tiplerine Göre Vimentin Düzeyleri Dağılımı.....	37
Tablo 7. Katarakt sertliğine Göre Vimentin Düzeyleri Dağılımı.....	38
Tablo 8. Hasta Gruplarına Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı	39
Tablo 9. Katarakt Tiplerine Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı	40
Tablo 10. Katarakt sertliğine Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Lens Kapsülü, Epitel Hücreleri ve Lens Fibrilleri	7
--	---

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik.1. Hasta Gruplarına Göre Lens Ön kapsülündeki Vimentin Düzeyleri Dağılımı	36
Grafik.2. Katarakt Tiplerine Göre Vimentin Düzeyleri Dağılımı	37
Grafik.3. Katarakt sertliğine Göre Vimentin Düzeyleri Dağılımı	38
Grafik.4. Hasta Gruplarına Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı.....	39
Grafik.5. Katarakt Tiplerine Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı.....	40
Grafik.6. Katarakt sertliğine Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı	41

KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozintrinükleotid Fosfat
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
EMT	: Epitelyal-Mesenkimal Transition
ICAM-1	: Intercelular Adhesion Molecule 1
ICAM-2	: Intercelular Adhesion Molecule 2
VCAM	: Vascüler Cell Adhesion Molecule
LECAM	: Leukocyte-endothelial Cell Adhesion Molecule 1
sICAM-1	: Soluble Intercelular Adhesion Molecule 1
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IL 1β	: İnterlökin 1 beta
LPS	: Lipopolisakkarid
NADPH	: Nikotinamiddinükleotidfosfat
LOOH	: Lipid Hidroperoksit
MDA	: Makondialdehit
UV	: Ultraviyole
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ASK	: Arka Subkapsüler Katarakt
AGE	: İleri Glikolizasyon Ürünleri
DM	: Diabetes Mellitus
PES	: Pseudoeksfoliasyon Sendromu
Tgf β	: Transforming Growth Faktör beta
PBS	: Fosfat Buffered Salin
VIM	: Vimentin
NSK	: Normal Senil Katarakt
PCNA	: Proliferating Cell Nuclear Antigen
EGTA	: Etilen Glikol Tetraasetik Asit
vWF	: von Willebrand Faktör
CRP	: C Reaktif Protein
kDa	: Kilo Dalton
D	: Dioptri

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalın'da sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince beni teşvik edip yönlendiren çalışmalarında her zaman destek, ilgi ve anlayışını esirgemeyen ve yetişmemde büyük katkıları olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Orhan BAYKAL, Prof. Dr. İbrahim KOÇER, Doç. Dr. İlknur AKYOL SALMAN, Doç. Dr. Orhan ATEŐ ve Yrd. Doç. Dr. Sadullah KELEŐ'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde emeğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. İlknur AKYOL SALMAN' a, tezimin biyokimyasal analizinde bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ ve Arş. Gör. Dr. Mehmet Ali GÜL'e sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımıdaki yardımlarından dolayı, Göz Hastalıkları Bölümündeki bütün çalışma arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Can Lokman PINAR

ÖZET

Amaç: Katarakt cerrahisi planlanan; normal senil, diabetik, pseudoeksfoliatif katarakt gruplarında, farklı katarakt tipleri ve farklı nükleus sertliğine sahip kataraktların lens ön kapsülündeki ICAM-1 ve Vimentin düzeylerini değerlendirmek ve karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Mayıs 2015 - Haziran 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Göz Hastalıkları polikliniğinde katarakt tanısı alıp, fakoemülsifikasyon cerrahisi yapılan toplam 60 olgu üzerinde yapıldı. Çalışmaya katılan hastaların 18 tanesinde pseudoeksfoliasyon sendromu, 21 tanesinde diabetes mellitus, 21 tanesinde de normal senil katarakt mevcuttu. Hastaların 39 tanesinde nükleer katarakt, 11 tanesinde kortikal katarakt, 10 tanesinde de arka subkapsüler katarakt mevcuttu. Hastaların 39 tanesi grade 3, 17 tanesi grade 2, 4 tanesi de grade 4 nükleus sertliğine sahipti.

Klasik fakoemülsifikasyon prosedüründe kapsüloreksis ile çıkarılıp -80 °C de bekletilen lens ön kapsül materyalinde ICAM-1 ve Vimentin düzeyleri ölçüldü ve gruplar arasında One Way Anova ve Kruskal-Wallis testleri ile karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Olguların yaşları 46 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş $65,73 \pm 9,68$ 'dir. Lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi; Pseudoeksfoliatif kataraktlarda $12,36 \pm 1,40$ ng/ml, Diabetik kataraktlarda $12,62 \pm 1,35$ ng/ml, normal senil kataraktlarda $13,08 \pm 1,23$ ng/ml olarak bulundu. Hasta gruplarında lens ön kapsülünde vimentin düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.231$). Lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi; kortikal kataraktlarda $12,38 \pm 1,22$ ng/ml, nükleer kataraktlarda $12,86 \pm 1,34$ ng/ml, arka subkapsüler kataraktlarda $12,44 \pm 1,45$ ng/ml olarak bulundu. Farklı katarakt tiplerinde, lens ön kapsülünde vimentin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.463$) Lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi; Grade 2 nükleus sertliğinde $12,23 \pm 1,27$ ng/ml, Grade 3 nükleus sertliğinde $12,91 \pm 1,36$ ng/ml, Grade 4 nükleus sertliğinde $12,70 \pm 1,06$ ng/ml olarak bulundu. Farklı nükleus sertliği olan katarakt hastalarının, lens ön kapsülünde vimentin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.220$). Lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi; Pseudoeksfoliatif kataraktlarda $120,94 \pm 34,88$ pg/ml, Diabetik kataraktlarda $124,02 \pm 29,63$ pg/ml, normal senil kataraktlarda $120,95 \pm 24,25$

pg/ml olarak bulundu. Hasta gruplarında lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.972$). Lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi; kortikal kataraktlarda $121,45 \pm 29,38$ pg/ml, nükleer kataraktlarda $121,02 \pm 29,97$ pg/ml, arka subkapsüler kataraktlarda $123,78 \pm 27,24$ pg/ml olarak bulundu. Farklı katarakt tiplerinde lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.815$). Lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi; Grade 2 nükleus sertliğinde $113,84 \pm 14,96$ pg/ml, Grade 3 nükleus sertliğinde $122,43 \pm 32,09$ pg/ml, Grade 4 nükleus sertliğinde $146,45 \pm 32,42$ pg/ml olarak bulundu. Nükleus sertliği arttıkça lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.042$).

Sonuç: Bu şekilde daha geniş serilerde yapılacak olan kapsamlı çalışmalar, altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve buna bağlı olarak da katarakt gelişimi ve progresyonunun önlenmesine, yeni tedavi metodlarının uygulanmasına imkân sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Katarakt, lens ön kapsülü, lens epitel hücresi, ICAM-1, vimentin

ABSTRACT

Objectives: To evaluate levels of intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vimentin in anterior lens capsules of patients with normal senile, diabetic and pseudoexfoliative cataract scheduled for cataract surgery, and to compare these levels based on cataract type and nuclear hardness.

Materials and Methods: Sixty patients who were diagnosed with cataract at the Ataturk University Ophthalmology outpatient clinic and underwent phacoemulsification surgery between May and June 2015 were included in the study. Of the 60 patients, 18 had cataract associated with pseudoexfoliation syndrome, 21 had cataract due to diabetes mellitus, and 21 had normal senile cataract. Thirty-nine of the cataracts were nuclear, 11 were cortical, and 10 were posterior subcapsular. Nuclear hardness was grade II in 17 patients, grade III in 39 patients, and grade IV in 4 patients.

ICAM-1 and vimentin levels were measured from anterior lens capsule tissue obtained during standard phacoemulsification procedure and stored at -80°C . Levels were compared between groups using one-way ANOVA and Kruskal-Wallis tests.

Results: The mean age of the patients was 65.73 ± 9.68 years (range, 46-84 years). Mean vimentin levels in the anterior lens capsule were 12.36 ± 1.40 ng/ml in pseudoexfoliative cataracts, 12.62 ± 1.35 ng/ml in diabetic cataracts, and 13.08 ± 1.23 ng/ml in normal senile cataracts. There was no significant difference between groups in vimentin level ($p=0.231$). Anterior lens capsule vimentin levels were 12.38 ± 1.22 ng/ml in cortical cataracts, 12.86 ± 1.34 ng/ml in nuclear cataracts, and 12.44 ± 1.45 ng/ml in posterior subcapsule cataracts, with no statistically significant differences ($p=0.463$). There were also no significant differences found in anterior lens capsule vimentin levels with regard to nuclear hardness (12.23 ± 1.27 ng/ml in grade II, 12.91 ± 1.36 ng/ml in grade III, and 12.70 ± 1.06 ng/ml in grade IV cataracts; $p=0.220$). Anterior lens capsule ICAM-1 levels were 120.94 ± 34.88 pg/ml in pseudoexfoliative cataracts, 124.02 ± 29.63 pg/ml in diabetic cataracts, and 120.95 ± 24.25 pg/ml in normal senile cataracts, with no significant differences ($p=0.972$). Anterior lens capsule ICAM-1 levels were 121.45 ± 29.38 pg/ml in cortical cataracts, 121.02 ± 29.97 pg/ml in nuclear cataracts, and 123.78 ± 27.24 pg/ml in posterior subcapsular cataracts; there were no significant differences in ICAM-1 levels associated with cataract type ($p=0.815$). According to

nuclear hardness, anterior lens capsule ICAM-1 levels were 113.84 ± 14.96 pg/ml for grade II, 122.43 ± 32.09 pg/ml for grade III, and 146.45 ± 32.42 for grade IV. There was a statistically significant rise in anterior lens capsule ICAM-1 level with increased nuclear hardness ($p=0.042$).

Conclusion: Future studies with larger patient numbers are needed to elucidate the underlying mechanisms of cataract development and facilitate the prevention of cataract development and progression through the application of new treatment methods.

Key words: Cataract, anterior lens capsule, lens epithelial cells, ICAM-1, vimentin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Katarakt progresif olarak lensin saydamlığını yitirmesidir. Katarakt tedavi edilebilir körlük nedenlerinin başında yer alır. Etiyolojide birçok neden sayılmakla birlikte katarakt meydana gelmesi sırasında oluşan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nedenle de katarakt gelişiminin engellenmesinde henüz başarılı olunamamış ve günümüzde cerrahi tedavi tek seçenek olarak ortaya çıkmıştır (1).

Katarakt gelişimi multifaktöryeldir. En sık görülen tipi senil kataraktlardır. Senil katarakt gelişiminde çoğunlukla oksidatif stres suçlanmaktadır. Senil kataraktların her bir tipinde de ayrı bir mekanizma rol oynadığı düşünülmektedir. Nükleer kataraktlar, lensin merkezindeki embriyonik ve fetal nükleusta suda çözünmeyen proteinlerin birikmesi sonucu oluşmaktadır. Kortikal kataraktlar, korteks bölgesindeki lens liflerinin metabolizmasının bozulması ve su alarak şişmesi sonucu bölgesel opasiteler oluşması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Arka subkapsüler kataraktların ise lens epitel hücrelerinin ekvatoral arka kapsül ön yüzüne doğru göçü sonucu oluştuğu sonucu düşünülmektedir. Senil kataraktan farklı olarak diabetik katarakt oluşumuna katkıda bulunan asıl faktör lens içerisinde sorbitol birikmesidir. Lens içerisinde sorbitol birikmesinin hiperosmotik bir ortam oluşturduğu bunun ise lens fibrillerinde hidropik değişiklikler ve dejenerasyona neden olarak diabetik katarakt gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (1). Pseudoeksfolyasyon sendromu olan gözlerde de katarakt sık ortaya çıkar. PES'li olgularda, katarakt gelişimi oküler iskemiye bağlanmaktadır. Tek taraflı katarakt ile PES'nun aynı gözde olması, tutulan gözdeki iskemi nedeniyledir (2). PEM'in lens kapsülünün geçirgenliğini bozarak katarakt oluşumunu kolaylaştırdığı ve kortikal lens fibrillerinin nükleer fibrillere nazaran daha iyi korunduğu da belirtilmiştir (3).

Lens kapsülü lense tamamen kaplayan kesintisiz bir bazal membran gibidir. Lens ön kapsül altında hegzagonal olarak tek sıralı olarak lens epitel hücreleri dizilir. Lens epitel hücreleri organellidir ve hücresel iskelet proteinlerini içerir. Epitel hücrelerinin mitotik aktivitesi fazladır. İki tipi vardır, merkezde olanları bölünmezken, ekvatoral olanları ise hayat boyunca epitel hücresi üretir. Lens epitel hücrelerinin diferansiyasyonu, migrasyonu ve proliferasyonunda bazı büyüme faktörleri ve integrinler rol alır. (4, 5).

Lens epitel hücreleri ve fibril hücreleri kalın bir bazal membran ile ekstraselüler matriksten ayrılmışlardır. Hücre adezyon molekülleri hücre-hücre etkileşimleri ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşiminde görev alan adezyon molekülleridir. Adezyon molekülleri, hücrelerin dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar. CD54 olarak da bilinen ICAM-1 de hücre adezyon molekülüdür (5).

Vimentin tip III intermediyer filamandır. Özellikle fibroblastlar ve endotelial hücrelerden salgılanmaktadır. Fonksiyonel özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Bilinen en önemli özelliği hücre iskeletini oluşturmasıdır. Vimentin olmadan da hücreler canlılıklarını devam ettirebilmektedir. Vimentin'in bilinen en önemli özelliği hücre membranını sağlamlaştırması ve strese karşı dayanıklılık oluşturmasıdır. EMT embriyogenesis, tumorogenesis, metastaz ve fibrozis esnasında meydana gelmektedir (6).

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde katarakt cerrahisi planlanan; normal senil, diabetik, pseudoeksfoliatif katarakt gruplarında, farklı katarakt tipleri ve farklı nükleus sertliğine sahip kataraktların lens ön kapsülündeki ICAM-1 ve Vimentin düzeylerini değerlendirmek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lens Anatomisi

Lens, iris ve pupillanın arkasında, vitreusun ön yüzeyinde ön hyaloid membranın oluşturduğu patellar fossaya yerleşmiştir. Lens'in ön yüzeyi ile kornea arasında 3.5 mm'lik mesafe bulunur. Lens'in ön yüzü, iris pigment epiteliyle temas halindedir. Lens'in arka yüzü adölesan dönemde weigert ligamanıyla (ligamentum hyaloideocapsulare) vitreusun ön zarına yapışiktır. Daha sonra bu yapışıklık yerini yaslanmaya bırakır. Vitreusun hyaloid yüzü ile lens kapsülü arasında Berger alanı olarak adlandırılan küçük potansiyel bir boşluk bulunmaktadır (1).

Lens'in ön yüzü arka yüzüne göre daha düzdür. Ön yüzdeki en tepe noktaya ön kutup, arka yüzdeki en tepe noktaya ise arka kutup denir. Lensin ön ve arka kutupları optik aks olarak adlandırılan ve ortalarından geçen hayali bir çizgi ile birleşmektedir. Lensin ön ve arka yüzünün birleştiği çepeçevre birleşim yerine ekvator denir. Lensin en geniş çevresi ekvatorudur. Kutup aksıyla ekvator aksı birbirine diktir (7). Lens yaşam boyunca sürekli büyüme halindedir. Yeni doğanda yaklaşık ekvatoryal uzunluk 6,4 mm, ön- arka uzunluk 3,5 mm, ağırlık 90 mg'dır. Adölesan dönemde ise ekvatoryal uzunluk 9 mm'ye, ön-arka uzunluk 4-4.5 mm'ye, ağırlık yaklaşık 255 mg değerine ulaşır. Sonraki dönemlerde ekvatoryal çap stabilize olup, ön arka aksta kalınlaşma başlar. Bu artış özellikle 10 yaşından sonra korteksin kalınlaşmasıyla lineer özellik kazanır ve lensin ön arka uzunluğu 5 mm'ye kadar ulaşır (1).

Lens bulunduğu arka kamarada zonül fibrilleriyle ekvatoryal bölgeden prossessus siliyaris'lere tutunmuştur. Zonüller, bağ ve damar dokusunda bulunan fibrilin yapısındadır. 10 mikronluk mikrofibriller birleşerek 1 mm kalınlığında fibrilleri oluşturur ve bunların birleşmesiyle de 60 defa daha büyük demetler oluşur. 0.5-1 mm ötedeki siliyer cisimden köken alan ekvatoryal zonül fibrilleri lensin ekvatoruna, pars planadan köken alan ön ve arka zonül fibrilleri ise lens ekvatorunun 1-2 mm ön ve arkasına lensin içine girerek yapışır (7).

Lens saydam bir dokudur. Başlıca işlevleri saydamlığını korumak, ışığı kırmak ve akomodasyonu sağlamaktır. Fetal gelişimden sonra innervasyonu ve kan dolaşımı yoktur, bu dönemden sonra metabolik gereksinimlerini tamamen hümör aközden sağlar (8).

2.2. Lens Embriyolojisi

İnsan şeffaf lensinin oluşumu embriyogenezin erken dönemlerinde başlar. Gestasyonun yaklaşık 25. gününde ön beyin yani diensefalonda optik vezikül olarak adlandırılan, laterale doğru uzanan iki adet çıkıntı oluşur. Optik veziküller laterale doğru uzayıp genişledikçe, kafanın her iki tarafında tek sıra küboid hücrelerin oluşturduğu bir bölge olan yüzey ektodermine yaklaşır ve karşı karşıya gelir (8).

Lens hücrelerini oluşturacak hücreler ile hemen komşuluğunda bulunan dokuların karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Aynı tarafta bulunan nöral epitel hücreleri optik vezikülü oluşturmaya başlarlar. Gestasyonun yaklaşık 27. gününde optik veziküllerin üzerindeki ektoderm hücreleri kolumnar hücrelere dönüşür. Optik vezikülle teması olan yüzey epitel hücreleri daha sonra lens plağını oluşturacak şekilde uzamaya başlarlar. Lens plağı oluştuktan sonra plak ve optik vezikül çanak oluşturacak şekilde içe doğru katlanmaya başlar. Lens çukuru gestasyonun yaklaşık 29. gününde ortaya çıkar. Lens çukuru invajinasyonuna devam ederken, yüzey ektoderm ile bağlantısını oluşturan hücreler programlanmış hücre ölümü(apoptoz) ile dejenere olurlar ve böylece lens plağı yüzey ektoderminden ayrılır. Bu ayrılmadan hemen sonra optik çanak ile lens arasında bir ekstraselüler matriks oluşur. Bu iki doku birbirinden ayrılır. Lens epitelini oluşturan epitel hücreleri ince bir bazal lamina üzerinde durmaktadır. İçe katlanma sırasında bu bazal lamina lens vezikülünü sarar ve lens kapsülünü oluşturacak şekilde kalınlaşır. Sonuçta ortaya çıkan küre, bir bazal membran ile sarılmış tek sıralı küboidal hücrelerden oluşur ve lens vezikülü olarak adlandırılır. Gestasyonun 30. gününde oluşan lens vezikülünün çapı bu dönemde yaklaşık 0,2 mm dir. Lens vezikülü yüzey ektoderminden ayrıldıktan sonra arka kutupta kalan hücreler uzamaya başlarlar. Uzamış hücreler primer lens fibrilleri olarak adlandırılır. Bu primer fibril hücrelerinin uzamasıyla vezikülün lümeni dolar. Gestasyonun yaklaşık 40. gününde lens vezikülünün lümeni kapanır. Bu primer fibril hücreleri olgunlaştıkça, nükleusları ve dış membranlarına bağlı organelleri degrade olurlar. Bu işlem sayesinde ışığın dağılması azalır. Primer lens fibrilleri erişkin lensinde merkezi bölgeyi kaplayacak olan embriyonik nükleusu oluştururlar (8, 9).

Ön lens vezikülündeki hücreler tek sıralı küboidal hücreler olarak kalırlar ve lens epitelini oluştururlar. Lens ekvatoruna yakın olan epitel hücreleri çoğaldıktan sonra

uzayarak sekonder lens liflerini oluştururlar. Büyümekte olan her lens lifinin ön yüzü lens epitelinin altında lensin ön kutbuna doğru uzanır. Büyümekte olan her lens lifinin arka yüzü ise lensin arka kutbuna doğru kapsül boyunca uzanır. Bu şekilde yeni lens lifleri katmanlar halinde sürekli oluşurlar. Her sekonder lif hücresi kapsülden ayrılırken nükleusunu ve hücre zarına bağlı organellerini kaybederler. Gestasyonun 2. ve 8. ayları arasında oluşan sekonder lens lifleri fetal nükleusu oluştururlar. Doğuma kadar embriyonik ve fetal nükleus, lensin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır (8).

Lens lifleri önde ve arkada büyüdükçe, ön ve arka kutup yakınında her iki taraftan gelen liflerin buluşup iç içe geçtiği yerlerde bir patern oluşur. Hücre etkileşiminin oluşturduğu bu paternlere sütürler denir. Y şeklindeki sütürler 8. gestasyon haftasında belirginleşir. Y sütürleri fetal nükleusun sınırlarını göstermektedir. Y sütürlerinin periferindeki lens materyali kortektir. Y sütürünü içine alan lens materyali ise nükleustan kaynaklıdır. Slit lamba ile bakıldığında ön Y sütürlerinin yukarı, arka Y sütürlerinin ise aşağı doğru olduğu görülür (10). Lens epiteli ektodermal orjinli olup lens ekvatorunda hayat boyu replikasyonunu devam ettirir. Ömrünü tamamlayan hücreler derideki gibi dökülemediğinden hayat boyu lensin ön - arka çapı artmaktadır (11).

Anterior vasküler kapsül gestasyonun 9. haftasında tamamen gelişmiş haldedir ve doğumdan hemen önce kaybolur. Bazen normal yetişkin gözlerde posterior vasküler kapsülün kalıntısı lensin arka yüzeyinde küçük bir opasite halinde kalır. Buna Mittendorf noktası denir (10).

2.3. Lens Histolojisi

2.3.1. Lens kapsülü

Lens kapsülü lensi tamamen kaplayan kesintisiz bir bazal membran gibidir. İnsan vücudundaki diğer bazal membranlardan farkı sürekli olarak kalınlaşmasıdır. Bu özelliğiyle insan vücudunun en kalın bazal membranıdır (4). Lensi enfeksiyöz bakteri ve virüslere karşı korur. Lens kapsülü lens için bir destekten daha fazlasıdır. Epitel hücreleri ve fibril hücreleri için bağlantı noktaları içerir. Bu bağlantı noktaları lens hücrelerinin yaşaması, diferansiasyonu ve migrasyonu için gereklidirler. Lens kapsülü ayrıca salgılanmış olan büyüme faktörleri için rezervuar görevi görür ve bu büyüme

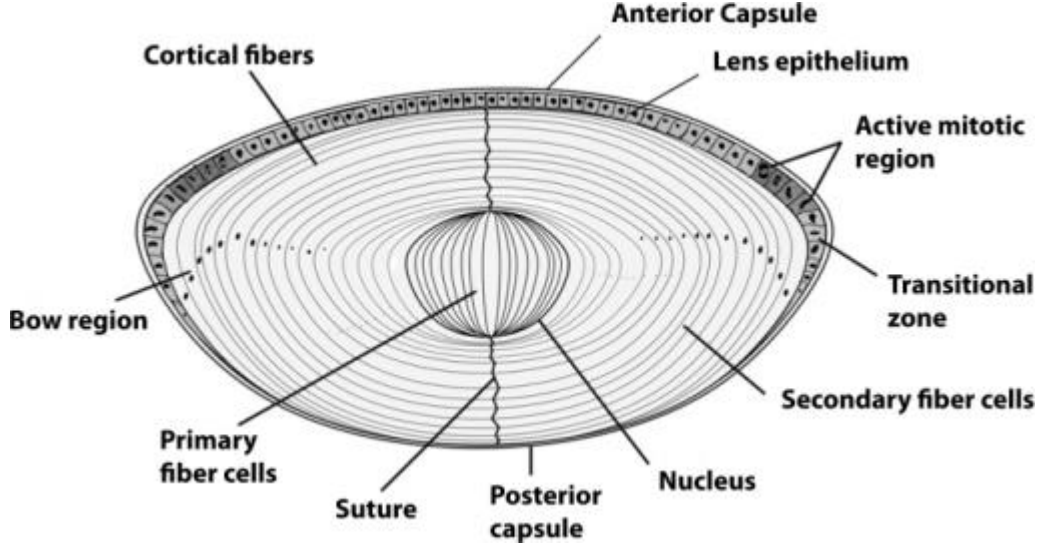
faktörlerinin serbest bırakılması ve aktivasyonu hücrelerin diferansiasyonunu uyarır (12).

Lens kapsülünün dış kısmı aselüler elastik zar ile sarılmıştır. Bu zar lens şeklinin korunmasını sağlar ve küçük moleküllerin geçişine izin verir. Lens kapsülünün kalınlığı yaşa ve bulunduğu bölgeye göre değişir. Kapsülün kalınlığı yaş ile artar. Lens kapsülünün en kalın kısmı ekvatora yakın kısmıdır ve 23 mikrondur. En ince kısmı arka kutuptadır ve 4 mikrondur (13). Ekvator 17 mikron ve ön kutup 9-14 mikron kalınlığındadır. Bazal membrana benzeyen bu yapı, lens epiteli ve uzayan fibröz hücreler tarafından devamlı sentez edilir. Lens kapsülü uç uca eklenmiş lamellerden oluşur. Dış yüze yakın lameller ince, fibröz hücrelere yakın lameller kalındır. Lamellerin içinde tip 4 kollajen, laminin, heparin sülfat, proteoglikan ve entaktin gibi ana yapı proteinleri ile az miktarda fibronektin bulunur (14). Lens kapsülünde sadece ekvatoryal alanda bulunmakla birlikte fibrilin bulunduğu da gösterilmiştir. Fibrilin, ekvatoryal alanda kapsülün stabilitesi için gerkelelidir. Pseudoeksfoliasyon sendromlu ve marfan sendromlu hastalarda fibrilinin eksik olduğu gösterilmiştir (12).

2.3.2. Lens epitel hücreleri

Ön kapsül altında hegzagonal olarak tek sıralı dizilmiş hücre tabakasıdır. Hücrelerin şekli kübik olup 10x15 mikron ölçülerindedir. Yassı ve iri nükleuslu olup cm² de 5000 hücre bulunur. İntrauterin hayatta çoğalmaya başlayan lens epitel hücreleri yüzeyel ektodermal kökenli oldukları için apikal kısmı içe, tabanı dışa dönük şekilde dizilmişlerdir. Lens epitel hücreleri organellidir ve hücresel iskelet proteinlerini içerir. Kendine has olan bu proteinler poligonal uzantılı mikroflamanlardır (4). Bu hücreler metabolik olarak aktif olmalarının yanında DNA, RNA, protein, lipit sentezi ve lensin enerji ihtiyacını karşılayacak ATP sentezi gibi normal hücresel aktivitelere sahiptirler. Epitel hücrelerinin mitotik aktivitesi fazladır. İki tipi vardır, merkezde olanları bölünmezken, ekvator da olanları ise hayat boyunca epitel hücresi üretir. Yeni oluşan hücreler ekvatora doğru göç ederek lens liflerine dönüşürler. Lens epitel hücreleri dezmozomlarla birbirlerine tutunur. Desmozomlar aracılığıyla küçük molekül metabolitlerin ve iyonların alışverişi sağlanır (8). Lens epitel hücrelerinin diferansiasyonu ve proliferasyonunda bazı büyüme faktörleri ve integrinler rol alır.

Özellikle FGF'ün diferansiyasyon, proliferasyon ve migrasyon üzerinde düzenleyici olduğu gösterilmiştir (5).



Şekil 1. Lens Kapsülü, Epitel Hücreleri ve Lens Fibrilleri

2.3.4. Lens fibrilleri

Lensin ana yapı elemanlarıdır. Lens fibrilleri, ekvator çevresinde bulunan ve mitotik özelliğe sahip lens epitel hücrelerinden oluşur. Bu hücreler 80 yaşına kadar 200 milyon lens fibrilli üretir. İntrautein hayatın ilk 3 ayında lens vezikülünden gelişen birincil lens fibrillerinin etrafını saran ikincil lens fibrilleri, doğuma kadar fetal nükleusu oluşturur. Fibriller önde Y arkada ters Y şeklinde birleşir ve sütür denilen yapılar oluşur. 8. aya kadar küre şeklinde olan lens zamanla yassılaşır. Embriyonik nükleusta sütür yoktur. Fetal döneme kadar 3 dallı olan sütür yapısı orta yaşlarda 20 dala ulaşmaktadır. Her dallanma yeni bir lens fibril katmanını ifade eder. Bu oluşumda yeni ve genç olan hücreler en üstte ve kapsüle yakın paketler halindedir. Hücreler arası alan, lensin sadece %1,3 ü kadardır. İnce uzun olan bu liflerlerin ön kısmı kalın, arka kısmı incedir. Uzunlukları 10 mm kadardır. 2 mikron genişliğinde, 10 mikron kalınlığındadır. Kapsül elastikiyeti fazla olmadığı için oluşan fibril katmanlarının basıncıyla en içteki nükleuslarda sıkışma ve su kaybı sonucu oluşan skleroza bağlı olarak sertleşme olur. Lens merkezinde kolesterol/fosfolipid oranı %65 iken periferde

%35 oranında olması bunu gösterir. Epitel hücre ve fibril yapısı ilk 20 yaşta %45-50 oranında artar. Bunların sonucunda doğumda 65 mg olan lens, 1 yaşında 125 mg'ye, 20 yaşında 152 mg'ye ve 90 yaşında 260 mg'ye ulaşır. Başlangıçta 80 mm² olan lens yüzeyi 180 mm² ye çıkar. Doğumda lensin ön arka eksen uzunluğu 3,5 mm iken erişkinlerde 5,5 mm'ye, çapı ise doğumda 5 mm iken 20 yaşında 10 mm'ye çıkar (4,13).

Zamanla sertleşen embriyonik ve fetal nükleusa nükleus, etrafındaki daha yumuşak olan yetişkin nükleusa epinükleus denir. 65 yaşındaki bir insan lensinin %65'i nükleus ve %35'i korteks haline dönüşür (13).

2.3.5. Hücre iskeleti

Sitoplazmik matrikste hücre organellerine ek olarak mikrotübüller(25 nm), mikrofilamanlar(7 nm) ve intermediate filamanlar(10 nm) bulunur. Hücre iskeleti; hücre-çekirdek şeklinin ve yerleşiminin belirlenmesi ve korunması (elastikiyet, sağlamlılık), hücrenin hareketi (göç, diapedez vb) hücrenin bir bölümünün hareketi (silyum, kuyruk vb), fagositoz, endositoz, ekzositoz, sitokinez, hücre içi taşınma, kasılma, hücre-hücre ve hücre-hücre dışı ortam ilişkilerini destekleme gibi görevlerde yer alır (15). Bazı mikrotübüller ve mikrofilamanlar doku spesifik olmasına rağmen, onlar genellikle tüm ökaryotik hücrelerde vardır ve büyüme ve bölünme için de gereklidir.

Mikrofilamanlar: 5-7 nm çapında, aktin molekülünden oluşan iplikli yapılarıdır. Kendisine ATP bağlanır. Kas hücrelerinde, hücre zarı altında (özellikle eritrositlerde), epitel hücrelerindeki mikrovillusların yapısında bulunur.

Mikrotübüller: Membranı olmayan içi boş silindir şeklinde protein yapılarıdır. Benzer yapıdaki protein alt birimlerinden 13 protofilamentin bir araya gelmesiyle oluşur. Protofilamentin 50.000 kDa ağırlığında alfa ve beta tübülünden oluşmuştur. Üçüncü bir tübülün olan gama-tübülün spesifik olarak sentrozomların yapısında yer alır ve mikrotübül yapılanmasında kritik rol oynar.

Intermediate Filamanlar: 10 nm kalınlığındadırlar ve nonpolardırlar. Heterojen protein gruplarından oluşur. (40-200 kDa) Aktin filamentleri ve mikrotübüllerin aksine hücre hareketlerine doğrudan katılmazlar. Bunun yerine hücre ve dokulara çoğunlukla mekanik destek sağlayarak yapısal rol oynarlar. Sinir, kas ve epitel hücrelerinde boldur.

Yapısındaki proteinler monomer, fibroz proteinlerdir. Monomer yapılar, amino uç (baş), karboksil uç (kuyruk) ve merkezi bölgeden oluşur. Monomerler dimerleri, 2 antiparalel dimer tetramerleri, tetramerler de yan yana gelerek intermediate filamentleri yapar. En sağlam hücre iskeleti filamanlarıdır. Polimerizasyon/depolimerizasyon özellikleri fosforilasyon özelliklerine bağlıdır. Intermediate filamanlar hücrenin yaşaması için gerekli değildir ve hücre biyolojisinde daha az bir rolü olduğu düşünülmektedir (16). 6 tip intermediate filaman tipi tanımlanmıştır. Bunların çoğu çeşitli dokulara spesifiktir (17). İnsan lens hücrelerinde özellikle tip III intermediate filaman bulunmaktadır. Lens hücrelerinde bulunan dominant ip III intermediate filaman vimentindir. Fakat GFAP, sinemin, nestin ve filensin(CP 49) de bulunmaktadır. Bu proteinler özellikle de vimentin ve filensin lens hücrelerinin diferansiasyonunda önemli rol alırlar. Lens hücrelerinin olgunlaşması sırasında nükleus ve zarlı yapıya sahip organellerin kaybı sırasında proteolizise bağlı olarak vimentin de kaybolmaktadır (16).

Vimentin tip III intermediyer filamandır. Özellikle fibroblastlar ve endotelial hücrelerden salgılanmaktadır. Fonksiyonel özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Bilinen en önemli özelliği hücre iskeletini oluşturmasıdır. Vimentin olmadan da hücreler canlılıklarını devam ettirebilmektedir. Yapılan çalışmalarda vimentinden arındırılmış hücrelerin; hücre büyümesi, proliferasyon ve motilite fonksiyonlarını devam ettirdiği görülmüştür (18). Vimentin olmayan hücreler ile vimentin bulunan hücrelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da vimentin olmayan hücrelerde motilite ve migrasyonda yavaşlama, yara iyileşmesinde gecikme tespit edilmiştir. Ayrıca vimentinden arındırılmış hücrelerin morfolojisinde bir değişiklik olmamasına rağmen fokal adezyonların uzaysal diziliminde bir değişiklik tespit edilmiştir (19).

Vimentin'in bilinen en önemli özelliği hücre membranını sağlamlaştırması ve strese karşı dayanıklılık oluşturmasıdır. Vimentinden arındırılmış hücreler ile normal hücreler karşılaştırıldığında vimentin bulunmayan hücrelerin en küçük bir travma karşısında kolay bir şekilde dağıldığı gösterilmiştir.

Epitelyal-Mesenkimal Transition (EMT), epitel hücrelerinin şekillerinin değişmesi ve mesenkimal hücrelere dönüşmesidir. EMT süresince epitelyal hücreler polaritesini kaybeder. Epitelyal hücrelerin komşu hücreler ve bazal membranla olan adezyonu da bozular. Normalde epitelyal hücrelerde sadece sitokeratin intermediate

filamanı bulunurken EMT sonrası vimentin de epitelyal hücrelerde görülür. İntermediate filaman kompozisyonundaki bu değişiklikten dolayı vimentin EMT nin göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır (18). Yani vimentin artışı dokudaki fibroblastik aktivitenin arttığını gösterebilir.

EMT embriyogenesis, tumorigenesis, metastaz ve fibrozis esnasında meydana gelmektedir. Bu yüzden prostat kanseri, metastatik meme kanserinde prediktif olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yara iyileşmesi sırasında da vimentinin arttığı gösterilmiştir (7).

2.3.6. Hücre adezyon molekülleri

Lens epitel hücreleri ve fibril hücreleri kalın bir bazal membran ile ekstraselüler matriksten ayrılmışlardır. Hücre adezyon molekülleri hücre-hücre etkileşimleri ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşiminde görev alan adezyon molekülleridir (6). Adezyon molekülleri, hücrelerin dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar. Adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedirler; integrinler, selektinler, immünglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri ve kaderinler.

İntegrinler: Heterodimer transmembran proteinleridir. Aktif ya da inaktif halde bulunabilen integrinlerin, birbirine kovalent olmayan bağlarla bağlı alfa (α) ve beta (β) alt üniteleri vardır. Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite de gereklidir. Aktif hale geçen bir hücre sitoplazmasından sinyal iletildiğinde, integrinlerin hücre-dışında kalan kısmı şekil değişimi göstererek kendi ligandına olan afinitesini artırır. Bu işleme içeriden-dışa (inside-out) sinyal iletimi denir. Bu işlem adezyon molekülleri arasında bir tek integrinlerde görülür. İntegrinlerin ligandına bağlanması ile bu kez dışardan-içeriye (outside-in) sinyal mekanizması çalışır bu da hücre içerisinde apoptozisten proliferasyona kadar birçok işlevde etkili olur.

İmmünglobulin Süper Ailesi: Omurgalıların bağışıklık sisteminde adezyon, tanıma veya bağlanma fonksiyonlarına aracılık eden birçok çözünebilir molekül ve hücre yüzey molekülü vardır. Bu moleküllerin aminoasit dizilerinin bir kısmı ve üçüncül yapıları immünglobulin hafif ve ağır zincirlerinde saptanan bazı yapılarla homoloji gösterirler. İmmünglobulin super ailesi üyelerinin ortak özelliği bir veya çok

kez katlanmış hücre dışı segmentlerinin varlığıdır. Aynı özellikleri taşıyan ve bağışıklık sistemi dışında bulunan moleküller de vardır ve benzer fonksiyonlara sahiptirler. Bu proteinler immünglobulin süper ailesinin üyeleridir. Bu gruptaki, interselüler adezyon molekülleri-1 (ICAM-1), ICAM-2 ve CD11/18; integrinlerin karşıt reseptörleridir. ICAM-1, tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 beta (IL1 β) ve lipopolisakkarid (LPS) uyarısını takiben 24 saat içerisinde ekspresyonu artar ve 72 saat yüksek seviyede eksprese olur (20).

CD54 olarak da bilinen ICAM-1, moleküler ağırlığı 80-114 kDa arasında değişen tip 1 transmembran proteindir. Ağırlığı glikolize olup olmadığına bağlıdır. Ekstraselüler kısmı 453 tane hidrofobik aminoasitin oluşturduğu beş tane immünglobulin zincirinden oluşur. Ekstraselüler kısmı hidrofobik transmembran bölgesine ve transmembran bölgesi de sitoplazmik kuyruğa bağlanmaktadır. Her bir immünglobulin zinciri β tabaka yapısındadır ve birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlı halde stabilize olurlar. ICAM-1'in gen sekansında 7 exon, 6 intron bulunmaktadır. Exon 1 sinyal sekansını kodlar. 2-6. exonlar immünglobulin zincirleri kodlarlar. Exon 7 ise transmembran protein ve sitoplazmik kuyruğu kodlar. Sitoplazmik kuyruk bölgesinde sinyal bölgesi yoktur fakat bir adet tirozin kalıntısı olduğundan sinyal iletiminde görev yapabileceği düşünülmüştür.

ICAM-1'in bağlandığı bazı ligandlar tanımlanmıştır. Bunlar; Lökositlerdeki LFA-1(CD11a/CD18) ve Mac-1(CD11b/CD18), fibrinojen, rhinovirüs ve plasmodium falciparum ile enfekte olmuş eritrositlerdir.

ICAM-1 doğuştan ve kazanılmış bağışıklıkta önemli rol oynar. Özellikle inflamasyon bölgesine lökositlerin transendotelyal migrasyonu ve bu lökositlerin, antijen sunan hücreler ve T hücreleri ile immunoljik sinaps formasyonu kurmasında görev alır.

sICAM-1, ICAM-1 molekülünün plazmada ölçülebilen kısmıdır fakat transmembran protein kısmı ve sitoplazmik kuyruk kısmı bulunmamaktadır. Kansere, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında artar ve düzeyleri hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılıdır (21).

Kaderinler: Moleküler ağırlıkları 120.000-140.000 kDa arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{2+} 'a bağımlı transmembran proteinleridir. Kaderinler yapısal

olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Birçok tekrarlayan ilmiikten (domain) oluşan ve Ca^{2+} 'a bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile sitoplazmik blmlle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşurlar.

Selektinler: Selektinlerin yapısında; hücre-dışı bölümde bulunan bir lektin kısmı, bunun hemen yanında epidermal büyüme (growth) faktörü (EGF)'ne benzer bir kısım ve bunun yanında da kompleman regülatuvar proteinlerinde bulunan 60 aminoasitlik tekrarlayan diziler [Short Consensus Repeats (SCR)] vardır. Bunları membranı geçen kısım ve sitoplazmik kısım izler. Lektin kısmı ligand ile bağlanan bölümdür. EGF'ye benzer bölümün molekülün genel yapısının sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bölümün çıkartılması selektinlerin adezyon fonksiyonunu ortadan kaldırır. Selektinlerin yapısında bulunan kısa ardışık tekrarlayan dizilerin (SCR) tam fonksiyonu bilinmese de, bu bölümün delesyonu fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Selektinler, lökosit ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandlarına bağlanarak lökosit trafiğinin düzenlenmesine katılırlar (20).

2.4. Lens Fizyolojisi ve Biyokimyası

Lensin ana görevi akomodasyon işlevini yapmasıdır. Embriyonik hayatın başında lens kesif iken, beslenme sonucu zamanla şeffaflaşır. şeffaf olmasının başlica nedenleri lensin ana yapı elemanları olan fibrillerin hegzagonal yapıları ve hücreler arası boşluğun çok az olmasıdır. Lens şeffaflığı hem hücresel hem de moleküler seviyede korunur. Lensin saydamlığı büyük lde lens hücrelerinin makromoleküler komponentlerinin çok düzenli dizilim göstermeleri ve işığı dağıtın komponentlerdeki kırıcılık indeksi farklarının çok kk olmasından kaynaklanır. Protein ve karbonhidrat metabolizması, hücre bölünmesi, hücresel farklılaşma ve oksidatif hasar ve koruyucu mekanizmalar arasındaki hücresel homeostazın idamesi lensin saydamlığının devamını destekler. Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi lensin normal su oranının korunmasında ve saydamlığının sağlanmasında kritik bir rol oynar (22). Lensin kırıcılık indeksi 1.41'dir. Lensten geçen işık spektrumu, tüm renklerine ayrılır. Sarı işık 570-595 nm retinada, mavi işık 440-500 nm retina önünde ve kırmızı işık 620-770 nm retina arkasında odaklaşır. Bu kromatik sapınc lensin uyum yapması sonucu retinada odaklanır. Adölesan dönemde, lensten görünen işığın %90'ı retinaya geçer. Yaşla lenste meydana gelen değişikler sonucu bu oranda azalma meydana gelir. 10 yaşındaki bir

insan lensi %70 oranında geçirgen iken, 25 yaşında bu oran %20 ye düşer. İntrauterin hayatta lensi besleyen tunika vasküloza lentinin doğumla regresyonu sonucu lens metabolik gereksinimlerini hüner aköz ve vitreustan sağlar (4).

2.4.1. Karbonhidrat metabolizması

Lenste enerji üretimi büyük miktarda glikoz metabolizması ile sağlanır. Glikoz, hüner aközden lens içine basit difüzyon ve kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla alınır. Lens içine alınan glikozun büyük kısmı heksokinaz enzimiyle Glikoz-6-fosfata dönüşür. Glikoliz düzeyi heksokinaz miktarı ile sınırlıdır. Yaşlılıkta, heksokinaz enzimi azalır ve enerji üretimi de azalır. Bunun sonucunda elektrolit metabolizmasının kontrolü de güçleşir. Glikoz-6-fosfat, temel olarak iki ayrı metabolik yolda kullanılır.

Anaerobik Glikoliz Yolu: Glikozun %78'i bu yola girer. Bu yolda son ürün olarak laktat oluşur. Bu yolda her bir glikoz molekülünden 2 ATP oluşur. Lensin enerji ihtiyacının %70'i anaerobik glikolizden elde edilir. Lenste düşük oksijen basıncı olması nedeniyle glukozun sadece %3'ü sitrik asit siklusuna girmektedir. Buna rağmen sitrik asit siklusu, lensin ATP ihtiyacının %25'ini sağlamış olur.

Heksoz Monofosfat Yolu: Pentoz fosfat yolu olarak da bilinir. Lens glikozunun %5'i bu yola girer. Bu yol daha çok artmış glikoz düzeylerinde stimüle olur. Bu yolun önemi, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oluşumudur. Lenste NADPH, glutasyon redüktaz ve aldoz redüktaz aktiviteleri için gereklidir. Aldoz redüktaz, glikoz metabolizmasının başka bir yolu olan sorbitol yolunda anahtar enzim olarak görev alır

Glikozun metabolize edilmesinde kullanılan bir başka yolda sorbitol yolu olup, lensteki glikozun %5'i bu yola girer. Bu yolla glikoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sonra da polyol dehidrogenaz aracılığı ile hüner aköze diffüze olabilen fruktoza dönüştürülür. Aldoz redüktazın glikoza karşı afinitesi heksokinaza göre oldukça azdır. Lenste glikoz düzeyi, çok arttığında sorbitol yolu glikoliz yolundan daha fazla aktive olur ve lenste bu yolun son ürünleri olan sorbitol ve fruktoz oluşumu artar. Aynı zamanda heksoz monofosfat yolu da stimüle olarak sorbitol oluşumu için gerekli aldoz redüktazın aktivitesinin artmasına daha da katkıda bulunur. Lensin sorbitole geçirgenliği az olduğundan sorbitol lens içinde birikir. Osmotik basınç artışı ile içeri su girer ve sonuçta fibrillerde şişme, lens yapısında değişim ve opasifikasyon görülür. Bu

mekanizmanın özellikle diyabetik katarakt gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir (22, 23).

2.4.2. Protein metabolizması

Lensin ağırlığının yaklaşık %33'ünü proteinler oluşturur. İnsan vücudunda proteinlerin en yüksek oranda bulunduğu yer lenstir. Proteinler esas olarak eriyebilir kristalin ve erimeyen albüminoid olarak iki kısımdır. Suda eriyen proteinler hücre içinde bulunurken, suda çözünmeyen proteinler lens liflerinin membranlarında bulunur. Eriyebilen kristalin proteinler 3 gruptur. Bunlar alfa, beta ve gama fraksiyonlardır. En fazla beta kristalin bulunur (%55 oranında). Alfa kristalinler suda eriyebilen proteinlerin %32'sini oluşturur. Gama kristalinler %15 oranında bulunur. Alfa kristalin en büyük molekül yapısına sahip olup doğumdan önce oluşur, yaşam boyunca mevcuttur ve embriyonik lens proteini olarak bilinir, suda erimeyen albuminoidler ile yakın ilişki içindedirler. Gençlerde alfa kristalin miktarı kortekste en yüksek değerde iken albuminoid miktarı nükleusta yüksektir. Yaşlandıkça alfa kristalin miktarı azalır, albuminoidler artar. İlerleyen yaşla birlikte suda erimeyen protein oranı artar ve agregatlar oluşmasına neden olur. Sonuçta ışının daha çok saçılmasına sebep olan lens opasitleri oluşur. Zamanla lensin toplam protein miktarında azalma olur. Bu azalma kataraktlı gözlerde daha belirgindir. Yaşla polipeptidlerde zamanla bozulma, erime ve sülfidril gruplarında azalma görülür. Bunun sonucu lensin şeffaflığı bozulur. Erişkin saydam bir lenste suda eriyen proteinlerin oranı %81 iken, kataraktlı lenste bu oran sadece %51,4 civarındadır. Bu durum lens kapsülünden kristalin kaybını düşündürür (1,23).

2.4.3. Lens lipidleri

Lens lipidlerinin çoğu hücre membranı ile bağlantılıdır. Lens lipidleri, daha çok protein lipid kompleksi içinde bulunurlar. Lenste bulunan lipidler kolesterol, fosfolipidler ve glikosfingolipidlerdir. Lens hücre membranının majör fosfolipidi sfingomiyelindir. Yüksek oranda kolesterolün sfingomiyelin ile birleşmesi lens hücre membranını daha stabil hale getirir (24).

2.4.4. Lensin su ve elektrolit dengesi

Lens şeffaflığının devamı açısından son derece önemli olan elektrolit ve su dengesi lens fizyolojisinin en önemli konusudur. Çünkü hücresel hidrasyonun bozulması lens opaklaşmasına neden olmaktadır. Lens korteksi nükleustan daha çok hidrate olmaktadır.

Lens aköz hümör ve vitreustan farklı olarak yüksek potasyum iyonu ve amino asit içerir. Bunun tam zıddı olarak da lens çevresindeki yapılardan daha az miktarda sodyum iyonu, klor iyonu ve su içermektedir. Bu katyon dengesinin korunması lens hücre zarının geçirgenlik özelliklerine ve sodyum pompası aktivitesine bağlıdır. Sodyum pompasının çalışma şekli sodyum iyonlarının dışarı atılması ve potasyum iyonlarının içeri alınması şeklindedir. Bu mekanizmanın çalışması Na-K-ATPaz enziminin kontrol ettiği ATP parçalanması ile oluşmaktadır. Na-K-ATPaz aktivitesinin en yoğun olduğu bölgeler lens epitel hücreleri ve yüzeysel kortikal lif hücrelerdir. Na-K-ATPaz enziminin inhibe olması katyon dengesinin bozulmasına ve lensin su içeriğinin artmasına neden olmaktadır.

Aktif taşıma ve hücre zarı geçirgenliği kombinasyonu lensin pompala-sızdır sistemi olarak kabul edilir. Pompala-sızdır teorisine göre potasyum ve amino asit gibi çeşitli moleküller lensin ön bölümüne epitel hücreleri vasıtasıyla aköz hümörden alınır. Daha sonra ise aktif taşıma mekanizması olmayan konsantrasyon farkından dolayı pasif difüzyon ile lensin arka bölümüne taşınmaktadır. Lens içeriğindeki pasif difüzyonun çoğu hücreler arasındaki düşük dirençli gap junctionlar ile sağlanmaktadır. Sodyum iyonu için ise bunun tam tersi bir taşınma söz konusu olmaktadır.

Hücre zarı boyunca tek taraflı elektrolit dağılımının olması nedeni ile lens içi ve dışı arasında elektriksel potansiyel fark oluşmaktadır. Lens içi yaklaşık -70 milivolt olması nedeniyle elektronegatifdir. Lensin ön ve arka tarafı arasında -23 milivolt potansiyel fark bulunmaktadır.

Kalsiyum hemostazı da lens için çok önemlidir. Hücre içi ve dışı arasındaki kalsiyum konsantrasyon farkının oluşması temel olarak Ca-ATPaz ile sağlanır. Kalsiyum hemostazının bozulması lens metabolizmasının zarar görmesine neden olabilir. Yüksek kalsiyum seviyesi nedeniyle glikoz metabolizmasının bozulması,

yüksek moleküler ağırlıkta protein agregatları oluşumu, yıkıcı proteaz aktivasyonu gibi bir takım negatif değişiklikler olabilir.

Hücre zarı geçirgenliği ve aktif taşınması lens beslenmesi açısından önemlidir. Sodyum pompalarının neden olduğu konsantrasyon farkı ile lens epitelinde amino asitler aktif taşınmayla lens içine alınır. Glikoz lens içine direk olarak aktif taşınmanın rol oynamadığı kolaylaştırılmış difüzyon ile sağlanmaktadır (23).

2.4.5. Lensde oksidatif hasar ve koruyucu mekanizmalar

Lensin normal hücresel metabolik aktivitesi sonucu, serbest radikaller oluşur. Serbest radikaller, aynı zamanda güneşten yayılan radyan (elektromanyetik) enerji gibi dış etkenler sonucu da oluşabilirler. Bu yüksek reaktif kapasiteye sahip serbest radikaller lens liflerinde hasara neden olabilmektedir ve lens opasifikasyonunun nedenleri arasında kabul edilmektedir. Lipit peroksidasyonu sırasında, okside edici ajan, hidrojen atomunu çıkartarak doymuş yağ asitlerini radikal yağ asitlerine dönüştürmektedir. Radikal yağ asidi ise moleküler oksijene bağlanarak lipid peroksi radikale dönüşmektedir. Bu zincirleme reaksiyon sırasında, lipid peroksi(LOOH) oluşmaktadır. LOOH, daha sonra potent bir çapraz bağ oluşturan bir ajan olan malondialdehite(MDA) dönüşmektedir.

Lens içerisinde ve çevresinde oksijen basıncı düşük olmasından dolayı serbest radikaller daha çok moleküler oksijen yerine direkt olarak diğer moleküller ile reaksiyona girmektedir. DNA serbest radikaller ile kolayca zarar görmektedir. Lensteki hasarın bir kısmı tamir edilebilir bir kısmı ise tamir edilemez. Serbest radikaller korteksteki proteinler ve hücre zarı lipidlerine zarar verir. Zamanla artan bu zararı düzeltecek bir tamir mekanizması bulunmamaktadır. Protein sentezinin artık yürütülemediği lens liflerinde serbest radikaller lipid ve proteinlerin polimerizasyonuna ve çapraz bağlar oluşturmaya neden olmaktadır. Bu nedenle lensteki suda çözünmeyen protein içeriği artmaktadır (23).

Oksidasyon-Redüksiyon mekanizmalarının lens için özel önemi vardır. Oksidatif hasar birçok moleküler değişikliğe yol açarak katarakt gelişimine katkı sağlar. Bu hasardan korunmada glutatyonun çok önemli rolü vardır. Lens içindeki glutatyonun tamamına yakını redükte formda (GSH) bulunur. Proteinlerdeki tiyol gruplarının korunması, disülfid bağları arasındaki protein agregasyonunu önlemesi ve normal

katyon transportu için gerekli olan sülfhidril gruplarını koruması gibi işlevleri vardır. İnsan ve deneysel katarakt tiplerinde glutatyon düzeyi belirgin olarak azalır. Lens oksidatif hasara karşı savunmasız kalır.

Glutatyon lensin majör antioksidanıdır. H₂O₂ ve organik peroksitleri, glutatyon peroksidaz enzimini kofaktör olarak rol aldığı reaksiyonlarla detoksifiye ederek antioksidan etki gösterir. Lenste süperoksit dismutaz (SOD) enzimi de bulunmaktadır. Normal lenste yüksek konsantrasyonda bulunmasına rağmen kataraktöz lenslerde konsantrasyonu azalmaktadır (24).

2.4.6. Akomodasyon

Akomodasyon uzaktaki bir nesneden yakındaki bir nesneye odaklanırken silyer kasların kasılması sonucunda lens şeklinin değiştiği bir görme mekanizmasıdır. Lens materyali çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerinde hayli biçimlendirilebilir durumda iken ilerleyen yaşla birlikte bu kabiliyetini yitirir. Yaklaşık 40 yaşında lens nükleusu sertleşerek öne doğru şişme kabiliyetini kaybederek ön yüzey eğimini değiştiremez ve klinik anlamda akomodasyon kaybı gelişir. Adölesanların akomodasyon gücü 12-16 D iken 40 yaşındaki bir yetişkinin akomodasyon gücü 4-8 D dir. 50 yaşından sonra ise akomodasyon kuvveti 2 D den daha azdır.

Von Helmholtz'un klasik teorisine göre lensteki akomodatif değişikliklerin çoğu ön-orta bölümdeki lens yüzeyinde meydana gelmektedir. Arka bölümdeki lens yüzey eğimi akomodasyondan çok az etkilenmektedir. Silyer kas kasıldığında lensin aksiyel kalınlığı artar, çapı azalır, ışığı kırma gücü artar ve bu sayede akomodasyon sağlanır (25).

2.4.7. Fotobiyoloji

Kornea ve lens, retina zarar verme potansiyeline sahip manyetik spektrumdaki daha enerjik dalga boylarını absorbe eden birer spektral filtre gibi davranırlar. Kornea, 295 nm altındaki dalga boylarını absorbe ederken, lens UV-A (315-400 nm) ve UV-B (300-315 nm) dalga boylarını absorbe eder. Her ikisi ayrıca 980 nm, 1200 nm ve 1430 nm seviyesindeki kızıl ötesi radyasyonun bir kısmını da absorbe ederler. Görülebilir ışığın iletimi yaş ilerledikçe azalır ki sebebi lenste meydana gelen değişikliklerdir (23).

Lensin ışığı absorbe etmesi ile lensin rengini sarımsı yapan çeşitli flurofor oluşumları ve pigmentasyonlar gibi birçok kimyasal reaksiyon oluşur. Yaşlanma ve lens renk değişimi arasında büyük ilişki vardır. Muhtemelen lens pigmentasyonu retinayı ultraviyole (UV) ışıklardan koruyucu etkiye sahiptir. Lensteki intrinsik floresans, aromatik yan zincir içeren fenilalanin, tirozin ve triptofan gibi aminoasit rezidülerine bağlı olarak gelişir. İntrinsik lens floresansının neredeyse tamamı triptofanın katkısı vardır. Lensin ekstrinsik floresansı ise, lens içindeki çeşitli kromoforlar tarafından üretilir. Mavi, yeşil, turuncu ve kırmızı kromoforlar tanımlanmıştır.

Lens floresansının artması ve suda erimeyen lens proteinleri arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre, kromoforlar proteinlerin çapraz bağlanmasına ve agregasyonuna katkıda bulunarak katarakt gelişimine yol açabilirler. Kromoforlar, lens proteinlerinin foto-oksidasyonunun uyarıcısı olarak da görev yaparlar. Lens komponentlerinin foto-oksidasyonu askorbik asit, glutatyon ve vitamin E gibi birçok antioksidan sistemler tarafından düzenlenir (24, 26, 27).

2.5. Lens Muayenesi

Lensin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem biyomikroskopidir. Bununla birlikte biyomikroskopinin yapılamadığı, koopere olmayan, mental ve fiziksel özürlü hastalarda veya çocuklarda basit bir fener muayenesi, retinoskop veya oftalmoskop ile muayene yapılabilir. Normalde çocuklarda ve adölesan dönemdeki hastalarda fener muayenesinde pupilla alanı siyah olarak gözlenir. Lens yaşla birlikte ışığı yansıtma başlar ve yandan aydınlatma ile lens saydamlığını yitirmiş gibi görülebilir. Bu da deneyimli olmayan bir hekimin lens muayenesi sırasında hastada katarakt varmış izlenimini doğurabilir. Direk oftalmoskop ile yüksek artı lenslerle 6-7 cm uzaklıktan yapılacak muayenede retroilluminasyona bağlı kırmızı fundus refleksi ve lens opasiteleri kolaylıkla fark edilir. Biyomikroskopta normal lens yapısının yanı sıra lens anomalileri, yüksek büyütme ve uygun aydınlatma ile görülebilir. Lensin biyomikroskop ışığının daraltılması ve kesit alınarak incelenmesi ile katmanlarının ve nükleuslarının morfolojik olarak ayrımı yapılabilir (1).

2.6. Katarakt

Katarakt terimi, gözün önüne akan sıvı anlamına gelen Arapça kökenli bir kelimedir ve rönesansla birlikte ortaçağ latincesinde kullanılmaya başlamıştır. Bu ismi almadan önce katarakt; Latince suffisio, Yunanca hypochyma idi. Her iki kelime de Arapça adıyla benzer anlamlara geliyordu (28).

Katarakt progresif olarak lensin saydamlığını yitirmesidir. Oluşan opasitelerin bir kısmı sabit ve lokalize iken bir kısmı da ilerleyici ve yaygın şekilde gözlenir. Katarakt tedavi edilebilir körlük nedenlerinin başında yer alır. Etiyolojide birçok neden sayılmakla birlikte katarakt oluşumu sırasında oluşan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nedenle de oluşumunun engellenmesinde henüz başarılı olunamamış ve günümüzde cerrahi tedavi tek seçenek olarak ortaya çıkmıştır.(1)

2.6.1. Epidemiyoloji

WHO 1990 yılında dünya genelinde 38 milyon görme engelli insanın olduğunu bunların da yaklaşık 16 milyonunda (%41,8) nedenin katarakt olduğunu bildirmiştir. Dünya genelinde yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. WHO 2020 yılında katarakta bağlı kör insan sayısının 40 milyona ulaşacağını bildirmektedir. Bu da tek tedavi yöntemi olan cerrahinin sayısının üç katına çıkması anlamına gelmektedir (29).

2.6.2. Katarakt nedenleri

Kataraktın gelişmesinde birçok etken suçlanmaktadır. Büyük çoğunluğunun nedeni yaşa bağlı olarak gelişen kataraktır. Yaş ilerledikçe katarakt gelişimi oranı da artar (30). Yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla olduğu saptanmıştır (31). Siyah ırkta beyazlara göre daha fazla kortikal ve nükleer katarakt geliştiği tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda aile hikayesinin de katarakt riskinde artışa neden olduğu belirtilmiştir.

Bazı ilaçlarda katarakt gelişiminde rol oynayabilmektedir. Kortikosteroidler, fenotiazinler, klorokin, miyotik kolinerjikler, kanser ilaçları, fotosensitif ve trankilizanlar katarakt gelişimine neden olabilir (32). Tüm elektromagnetik radyasyon ve nötron gibi ağır, yüksüz partiküller radyasyon kataraktına neden olabilir (33). 295 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları (UV) korneadan geçerek lens tarafından absorbe edilir. UV ışınlarının katarakta neden olduğu gösterilmiştir (34). Sigara dumanı

içinde yer alan siyanidin lens proteinleri karbamilasyonuna neden olarak katarakt gelişimine katkıda bulunmaktadır (33).

Hipoparatiroidide görülen hipokalsemi de, erişkin ve çocuklarda katarakt gelişimine neden olabilmektedir. Katarakt sistemik hastalıkların bir komponenti olarakda karşımıza çıkabilir. Metabolik hastalıklar (galaktozemi, diyabet, Fabry hastalığı vb.), pseudoeksfolyasyon sendromu, dermatolojik hastalıklar (atopik dermatit, ihtiyosis), santral sinir sistemi hastalıklarıyla (Nörofibromatosis tip 2, Zellweger sendromu, Norrie hastalığı) birlikte olabilir. Ayrıca birçok göz içi hastalıkla birlikte katarakt görülebilir. Bunlar glokom, üveit, retinal dejenerasyonlar (retinitis pigmentoza, girat atrofisi, dejeneratif miyopi) retina dekolmanı ve cerrahisi şeklinde sıralanabilir. Gözün künt ve penetran travmalara maruz kalmaları da katarakta neden olabilir (27,33).

Kataraktların Sınıflandırılması

A- Seyrine Göre

- 1- Doğumsal
- 2- Edinsel

B- Anatomik Lokalizasyonuna Göre

- 1- Kortikal
- 2- Nükleer
- 3- Subkapsüler
- 4- Mikst

C- Etiyolojisine Göre

- 1- Konjenital ve İnfantil
- 2- Senil
- 3- Travmatik
- 4- Komplike
- 5- Patolojik
- 6- Sekonder (35).

2.6.3. Senil katarakt

Bütün kataraktların %92'sini oluşturur. Fizyopatolojisi multifaktöriyeldir. Yaşla birlikte lens nükleusunun sertleşmesi ve renginin koyulaşması söz konusudur. Yaş ilerledikçe lenste meydana gelen nükleer, kortikal ve arka subkapsüler kesafetler kaçınılmaz olmaktadır. Anatomik lokalizasyonuna göre kortikal, nükleer, arka supkapsüler ve bu üçünün bir arada bulunduğu mikstip olmak üzere 4 gruba ayrılır. Fizyopatolojilerinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır (1,35).

2.6.4. Nükleer katarakt

Orta yaşı geçmiş erişkinlerde bir miktar nükleer skleroz ve sarı renk değişikliği normaldir. Bu durum genellikle görme işlevi üzerinde çok az etkiye sahiptir. Aşırı miktarda ışık saçılımı ve sararma nükleer katarakt olarak adlandırılır ve bu durum merkezde bir opaklaşmaya yol açar.

Nükleer kataraktlar yavaş ilerleme eğilimindedirler. Genellikle çift taraflı oldukları halde asimetric olabilirler. Nükleer kataraktlar tipik olarak uzak görmeyi yakın görmeden çok bozarlar. Erken evrelerde lens çekirdeğinin ilerleyici sertleşmesi lensin kırıcılık indeksinde artmaya ve buna bağlı myopiye neden olur.(lentiküler myopi) Bu myopik kayma presbiyopisi olan kişilerin yakını gözlüksüz okumalarını sağlar.(35) Skleroz bazen sadece fetal nükleustadır. Bu nedenle birbirinden koyu bir alanda ayrılmış iki nükleus gözlenir. Sklerotik çekirdek ile lens korteksi arasında kırıcılık indeksindeki hızlı değişiklik tek gözde çift görmeye neden olabilir. Nükleus iyice kesifleştiğinde ve sertleştiğinde meydana gelebilen koyu kahverengi-siyah katarakta da katarakt nigra adı verilir (35).

Histopatolojik olarak nükleer katarakttaki çekirdeği, normal yaşlı lenslerin çekirdeğinden ayırt etmek zordur. Elektron mikroskopi araştırmaları ile bazı nükleer kataraktlarda artmış sayıda zar tabaka yumakları gösterilmiştir (36).

2.6.5. Kortikal katarakt

Nükleer kataraktların tersine, kortikal kataraktlarda olgun lif hücrelerinin bölgesel bozulması söz konusudur. Hücre zarı bütünlüğünün bozulmasıyla etkilenmiş hücrelerden yapısal metabolitler kaybedilir. Bu kayıp aşırı protein oksidasyonu ve çökmesine neden olur. Kortikal kataraktlar genellikle çift taraflı ancak sıklıkla

asimetriklerdir. Görme işlevi üzerindeki etkileri opaklaşmanın görsel eksen üzerindeki yerleşimine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kortikal kataraktların sık bir bulgusu, araba farları gibi, yoğun, odaksal ışık kaynaklarına bağlı parıldamalardır. Tek gözle çift görme de meydana gelebilir. Kortikal kataraktların ilerleme hızı da değişkendir; bazı kortikal kataraktlar uzun süre değişmeden kalırken, bazıları çok hızlı ilerler.

Kortikal kataraktların biyomikroskop ile izlenebilen ilk belirtileri ön veya arka kabukta vakuoller ve su yarıklarıdır. Kortikal tabaka sıvı ile ayrılabilir. Lensin yakın periferinde kama şekilli opasiteler oluşabilir, opasitelerin uçları merkezi işaret etmektedir. Kama şekilli opasiteler komşu lif hücrelerine ve etkilenmiş lif hücrelerinin boyunca yayılabilirler ve opasitenin miktarı artarak görme eksenini boyunca genişleyebilir. Kapsülle çekirdek arasındaki bütün korteks beyaz ve opak hal aldığı anda katarakt matür olarak adlandırılır. Matür opasitelerde lens su alarak şişer ve entümesan kortikal katarakt meydana gelir. Bozulmuş kortikal maddenin lens kapsülünden sızması ve kapsülün kırışık buruşması sonucunda hipermatür katarakt olur. Korteksin daha ileri likefaksiyonuna bağlı olarak çekirdeğin kapsül kılıfı içinde serbest olarak hareket etmesi morgagnien katarakt olarak adlandırılır.

Histopatolojik olarak kortikal kataraktlar lens lif hücrelerinin yer yer şişmesi ve bozulması ile karakterizedir. Eozinofilik materyal kümeleri(morgagnian kümeler) lens lifleri arasında yarık gibi alanlar olarak gözlenirler.

2.6.6. Arka subkapsüler katarakt

Arka subkapsüler kataraktlar genellikle daha erken yaşlarda görülür. Yaşla birlikte veya travma,sistemik-topikal-göz içi kortikosteroid kullanımı,enflamasyon,iyonizan radyasyona maruziyet ve alkolizme bağlı olarak da gelişebilir. Arka subkapsüler katarakt, arka korteks tabakasında yerleşmiştir ve genellikle aksiyaldir. Arka subkapsüler katarakt oluşumunun ilk göstergesi arka korteks tabakalarında, biyomikroskopla görülebilen yanardöner parlaklıklar oluşmasıdır. İleri evrelerde granüler opasiteler ve arka kapsül altındaki kortekste plak benzeri opasiteler görülür.

Hasta çoğunlukla parlak ışıkta kamaşmalar ve zayıf görmeden şikayetçidir. Çünkü parlak ışık, uyum ve myotiklere bağlı olarak myozis meydana geldiğinde arka subkapsüler katarakt pupiller yapının büyük kısmını perdeler. Yakın görme keskinliği

uzak görme keskinliğinden daha fazla bozulmuştur. Bazı hastalar tek gözde çift görme de tarifleyebilirler. Biyomikroskop ile arka subkapsüler katarakt tespiti en iyi pupilla dilatasyonu ile sağlanır. Retroillüminasyon da yardımcı olabilir.

Histopatolojik olarak Arka subkapsüler katarakt, lens epitel hücrelerinin lens ekvatorundan arka kapsülün iç yüzü üzerindeki eksene göçü ile birliktedir. Bu göç sırasında veya arka eksene ulaştıktan sonra hücreler anormal genişleme gösterirler. Bu şişmiş hücreler Wedl veya kese hücreleri olarak adlandırılırlar (36).

2.7. Diabet ve Katarakt

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığı olup tüm dünyada sakatlık, ölüm ve ekonomik kayıpların önde gelen nedenlerinden bir tanesidir. Diyabetin global prevalansı 2000 yılında %2.8 iken 2030 yılına kadar bu oranın %4.4'e ulaşması beklenmektedir. Aynı şekilde tüm dünyadaki diabetik hasta sayısı 2000 yılında 171 milyon iken 2030 yılında bu rakamın 379 milyon olması öngörülmektedir.

Diabetik retinopati (DR) gelişmiş ülkelerde yeni başlangıçlı körlük nedenlerinin en önemli sebeplerinden biri iken az gelişmiş ülkelerde daha ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Dünya sağlık örgütü dünyadaki 37 milyon körlük olgusunun yaklaşık %4.8'inden DR'yi sorumlu tutmaktadır. Diabetik retinopatinin oluşması ve ilerlemesinin önlenmesinde kan şekeri, lipid düzeyi ve sistemik kan basıncının kontrol altında olmasının önemli olduğu gösterilmiştir.

Katarakt dünyada körlüğün en önemli nedenidir. Yüzde 90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 25 milyondan fazla kişi katarakt nedeni ile görememektedir. Katarakt diyabetin en erken komplikasyonlarından biridir. Katarakt oluşumu ve diyabet arasındaki ilişki bir çok klinik ve epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Dünyada diyabet insidansının giderek artması nedeni ile diyabete bağlı katarakt sayısında da artış kaçınılmazdır. Diabetik katarakt oluşumunda en önemli risk faktörleri hastalığın süresi ve kan şekeri kontrolünün kalitesidir. Uzun süreli diyabet, ileri derecede retinopati, glikolize hemoglobin değerlerinin yüksek olmasının yanı sıra sigara ve diüretik kullanımı, düşük göziçi basıncı ve düşük diastolik kan basıncının diabetik katarakt gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

Diabette başlıca 2 tip katarakt görülür. Birincisi oldukça nadir olarak görülen gerçek diabetik katarakttır. Bu tip katarakt genellikle iki taraflı olarak oluşur ve hızla gelişir. Genellikle çok yüksek ve kontolsüz serum glikoz konsantrasyonlarına sahip genç tip 1 diabetik hastalarda görülür. Gerçek diabetik kataraktta ön ve arka subkapsüler ve kortikal opasitelerin yanında lens içerisindeki vakuoller dikkat çeker. İkincisi ve daha sık olarak görüleni yaş ilişkili diabetik katarakttır. Bu tip katarakt tip 2 diabetiklerde görülür ve diğer yaşa bağlı kataraktlara benzer şekilde arka subkapsüler, kortikal ve nükleer katarakt olarak karşımıza çıkabilir. Bu tip kataraktın yaşa bağlı oluşan kataraktlardan asıl farkı daha erken yaşlarda görülmesidir.

Senil kataraktan farklı olarak diabetik katarakt oluşumuna katkıda bulunan asıl faktör lens içerisinde sorbitol birikmesidir. Diabette aköz humör içerisindeki glikoz konsantrasyonu kan glikoz konsantrasyonuna paralel olarak yüksek miktardadır ve buradaki glikoz lens içerisine girer. Lens içerisinde NADPH bağımlı bir enzim olan aldoz redüktaz glikozu sorbitole redükte eder ve oluşan sorbitol polar özelliğinden dolayı lens dışına diffüze olamadığından lens içerisinde birikmeye başlar. Lens içerisinde bulunan bir başka enzim olan NADH bağımlı sorbitol dehidrogenaz ise sorbitölü fruktoza okside eder. Lens içerisinde glikozdan sorbitol oluşumu, sorbitolden fruktoz oluşumundan daha hızlıdır. Bu durum zaten pasif diffüzyonu olmayan sorbitölün lens içerisinde giderek artmasına neden olur. Lens içerisinde sorbitol birikmesinin hiperosmotik bir ortam oluşturduğu bunun ise lens fibrillerinde hidropik değişiklikler ve dejenerasyona neden olarak diabetik katarakt gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Lens içerisindeki yapısal komponentlerin sentezi ve transport sistemlerinin devamlılığı ATP üretiminin devam etmesi ile yakından ilişkilidir. ATP seviyesindeki azalma elektrolit dengesinin aktif kontrolü gibi normal lens fonksiyonlarında bozulmalara, elektrolit dengesinde meydana gelen bu bozulmalar ise osmotik bir güç oluşturarak lens içerisine aşırı su girişine neden olacaktır. Lens, sorbitol birikiminin hiperosmotik etkilerine yanıt olarak şişmeye başladığında, membran geçirgenliği değişir ve lens içerisindeki sodyum miktarı artarken potasyum, redükte glutatyon, miyoinozitol, ATP ve serbest aminoasitlerde azalma meydana gelir. Lens içerisindeki sodyum potasyum dengesinin bozulması lens proteinlerinin sentezinin durmasına neden olur. Yukarıda bahsedilen kimyasal değişiklikler ilk olarak lens epitel hücrelerinde şişmeye,

lens merkezinde anormal vakuollerde artışa ve yüzeyel kortikal lens fibrillerinde şişme ile beraber hücre içeriklerinin daha dilüe hale gelmesi ile görünebilir rüptüre vakuollere neden olur. Bütün bu olayların sonucunda, katarakt olarak bilinen lens proteinlerinin presipitasyonu ve agregasyonu meydana gelir.

Lens proteinlerinin non-enzimatik glikolizasyonu diabetik komplikasyonların patogenezinde önemli olan bir başka mekanizmadır. Hiperglisemik koşullar altında, aşırı glikozun bir kısmı proteinler, diğer doku ya da kan komponentleri ile enzime ihtiyaç duymadan reaksiyona girerek fizyolojik durumlarda daha az miktarlarda olan glikozilasyonu artırır. İleri glikozilasyon son ürünleri (AGE) bir grup heterojen molekül olup proteinler, lipidler ve nükleik asitlerin oksidasyon ve enzimatik olmayan glikozilasyonu yolu ile meydana gelirler. Glikozilasyon fizyolojik olarak mevcut olup çeşitli faktörler tarafından düzenlense de, glikoz metabolizma bozuklukları, otoimmün hastalık birlikteliğindeki inflamasyon ve oksidatif stres bu ürünlerin oluşumuna ve birikimine katkıda bulunabilir. Diyabetik hastalarda aköz humör içerisindeki yüksek miktardaki glikoz, süperoksit radikalleri ve AGE oluşumu ile sonuçlanan lens protein glikozilasyonuna neden olabilir. Karakteristik kimyasal özellikleri nedeni ile AGE'ler diabetik komplikasyonların oluşumunda kritik öneme sahiptirler. İleri glikozilasyon son ürünlerinin insan lens proteinlerinde agregasyona neden olduğu gösterilmiştir. Lens protein glikozilasyonu ve katarakt gelişimi arasındaki ilişki diyabetik rat ve insanlarla yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

Diabet ve artmış oksidatif stres arasında ciddi bir birliktelik olduğu bilinmektedir. Reaktif türlerin üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres, serbest radikallerin aşırı üretimi ve doğal antioksidan savunma mekanizmalarının zayıflaması ile doku hasarına neden olmaktadır. Oksijen kaynaklı serbest radikaller ve reaktif nitrojen türleri yapılan çalışmalarda oldukça dikkat çekmiş olup hemen hemen tüm hastalıklarda serbest radikaller incelenmiştir. Oksidatif stres proteinler, lipidler ve DNA'yı etkilerken her üçünde meydana gelen değişiklikler kataraktı olan bireylerde tespit edilmiştir (37).

2.8. Pseudoeksfoliasyon Sendromu ve Katarakt

Psödoeksfoliasyon Sendromu (PES) olarak tanımlanan klinik tablo; girimsi-beyaz renkli, squamlar halinde kepek benzeri fibrilogramüler bir maddenin, başlıca

pupilla kenarı ve lens ön kapsülünde olmak üzere, irido-korneal açıda, zonüller, silyer cisim, ön hyaloid yüz, trabeküler ağ, kornea endoteli, kapak konjonktivası gibi hem intraoküler hem de ekstraoküler yapılarda birikmesi ile karakterize bir durumdur (38).

PES'un prevalansı yaşla birlikte artmakta, ülkeden ülkeye değişmekte, bazı ülkelerde de bölgeden bölgeye değişmektedir. PES prevalansındaki dünya çapındaki çok değişkenlik, çalışılan popülasyonlardaki gerçek farklılıklara bağlı olabileceği gibi, çevresel etkiler, PES tanımı ve muayene teknikleri gibi diğer faktörlerle de ilişkilendirilmiştir. PES ileri yaş grubunda daha sıktır. Genelde 60'lı yaşların sonunda ve 70'li yaşların başlarında görülmektedir. PES tek taraflı veya bilateral olabilir ve bazı tek taraflı olan PES zamanla bilaterale dönüşebildiği bildirilmiştir (39).

Lens ön kapsülünde eksfoliatif materyal birikimi, PES'unun en sık ve en önemli bulgusudur. Eksfoliatif materyal lens ön kapsülünde çeşitli zonlarda dağılım gösterir. Fakat hastaların çoğunda özellikle erken safhalarda bu görünümlere rastlanmaz (40).

Psödoeksfoliasyon materyalinin sadece oküler dokularda değil aynı zamanda visseral organlarda ve beyinde biriktiği elektron mikroskopik çalışmalarda gösterilmiştir. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda psödoeksfoliasyonun iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, işitme kaybı gibi hastalıklarla birlikteliği gösterilmiştir. PES hastalarında homosistein düzeyi yüksekliği artmış vasküler riskin bir açıklaması olabilir. Yaşa bağlı elastosis olarak tanımlanan bu sendromda biriken psödoeksfoliasyon materyalinin yapısı tam olarak bilinmemektedir. Lamina kribrozayı da kapsayan oküler dokulardaki elastosis sendromun bir parçasıdır. Elastik fibril sentezini kapsayan ekstrasellüler matriks materyalinin, yapılan immunokimyasal çalışmalarda elastik fibril komponenti ve bazal membran epitoplarnı taşıyan kompleks glikoprotein ve proteoglikan yapısında olduğu gösterilmiştir. Elastik fibriller komponent; elastin, vitronektin, amyloid P, fibrilin-1, latent TGF- β bağlayan protein (MAGP-1) içermektedir. Psödoeksfoliasyon materyalinin yapısı olduğu kadar etiyolojisi de tam olarak bilinmemektedir. PES'nun patogenezi oküler dokularda oksidatif stres artması ve ön kamara hipoksisi, proteolitik enzimler (matriks metalloproteinaz) ve inhibitörleri, büyüme faktörlerini içeren anormal matriks metabolizmasına yol açması olarak açıklanabilir (41).

Özellikle oksidatif stres ve iskemi/hipoksi gibi hücrel stres durumlarında ve ek olarak profibrotik faktörler ve büyüme faktörlerinin indüklemesiyle anormal psödoeksfoliatif fibril sentezi uyarılmaktadır. Glokomun eşlik ettiği veya etmediği PES'li hastalarda hümor aközde bFGF CTGF, TGF- β 1 ve TGF- β 3 gibi profibrotik büyüme faktörleri saptanmıştır (42, 43). Fibrotik süreçte anahtar bir mediatör olan TGF- β 1 ön segment dokuları tarafından aktif şekilde üretilmektedir. Ayrıca in vitro olarak psödoeksfoliasyon dokularında fibrillin-1, LTBP 1-2, tropoelastin, TG ase 2, clusterin ve LOXL1 gibi çok sayıda düzenleyici genin farklı şekilde eksprese edildiği bulunmuştur. Özellikle TGF- β 1 artışının, elastik mikrofibrillerin artmış üretimini, onların enzimatik çapraz bağlanmasını ve posttranslasyonel glikolizasyonunu sağlayarak, dokular içinde degrade olmayan fakat zamanla birikime uğrayan tipik eksfoliatif fibrillerin oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (42). TGF- β 1 aynı zamanda elastik liflerin oluşumunu etkileyen lizil oksidaz ile etkileşim içerisinde (44).

Pseudoeksfoliasyon sendromu olan gözlerde katarakt sık ortaya çıkar. Katarakt hasta popülasyonunda kısmen yaşa bağlı olsa da eksfoliasyon sendromu olan gözlerde katarakt daha yüksek nükleer opasite ve daha az kortikal ve supranükleer opasite oranlarına sahiptir. Unioküler eksfoliasyon sendromu olan gözlerde sendromun olduğu gözde tipik olarak daha ileri katarakt görülür (45).

PES'li olgularda, katarakt gelişimi oküler iskemiye bağlanmaktadır. Tek taraflı katarakt ile PES'nun aynı gözde olması, tutulan gözdeki iskemi nedeniyledir (2). PEM'in lens kapsülünün geçirgenliğini bozarak katarakt oluşumunu kolaylaştırdığı ve kortikal lens fibrillerinin nükleer fibrillere nazaran daha iyi korunduğu da belirtilmiştir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Mayıs 2015-Haziran 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine, bulanık görme şikayeti ile başvuran ve oftalmolojik muayeneleri sırasında katarakt tespit edilen ve cerrahi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 59 hasta katıldı. Çalışmaya katılan hastaların 58 tanesinin tek gözünde, bir tanesinin iki gözünde de katarakt mevcuttu. Çalışma toplam 60 tane katarakt bulunan lens üzerinde yapıldı.

09.04.2015 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/71 sayılı Etik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara yapılacak işlemler anlatıldı ve tüm hastaların bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Hastaların ameliyat öncesi otorefraktometre ölçümleri, pnömotometre ile göz içi basıncı ölçümleri, yarıklı lamba biomikroskopi ile ön segment muayenesi ve dilate fundus muayenesi yapıldı. Otorefraktometre sonucuna göre duvara asılmış Snellen eşeli ile aydınlık ortamda 6 m mesafeden hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tespit edilerek görme düzeyi 0,4 ve daha düşük olan hastalara katarakt cerrahisi önerildi.

Yapılan oftalmolojik muayene sonuçlarına göre hastada görülen katarakt'ın tipi, nükleus sertliği ve pseudoeksfolyasyon sendromu olup olmadığı kaydedildi. Katarakt tipine göre hastalar kortikal, nükleer ve arka subkapsüler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Nükleus sertliğine göre hastalar; Normal saydam lens(grade 0), Başlangıç nükleer opasite (grade 1), Parsiyel nükleer opasite (grade 2), Diffüz nükleer opasite (grade 3), Matür lens opasitesi (grade 4) olarak gruplandırıldı. Hastalar ayrıca lens ön kapsülünde pseudoeksfolyasyon olup olmamasına göre de gruplandırıldı.

Hastaların ek bir oftalmolojik hastalığı olup olmadığı da hem sorgulandı hem de muayene sırasında bakıldı. Buna göre daha önce oftalmolojik cerrahi geçiren hastalar, (pterygium, glokom cerrahisi, vitreoretinal cerrahi vb...) üveit, glokom, epiretinal membran, vitre içi hemoraji, retina dekolmanı gibi ilave göz hastalığı olan hastalar ve daha önce oküler travma öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar sistemik hastalıklar açısından da sorgulandı. Diabetes Mellitus'u olan hastalar ayrı bir grup olarak çalışmaya dahil edildi. Diabetes Mellitus harici sistemik

hastalığı bulunan (malignensi, romatolojik hastalıklar, serebrovasküler hastalık ... gibi) hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların kullandığı topikal ve sistemik ilaçlar da sorgulandı. Daha önce topikal veya sistemik (steroid, non-steroid antiinflamatuar, kemoteropatikler, immunomodülatör ilaç vb...) ilaç kullanan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Diabetik retinopati mevcut olan ve intravitreal ilaç enjeksiyonu uygulanan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Sistemik olarak sadece Diabetes Mellitus grubundaki hastalar insülin veya oral antidiyabetik kullanmaktaydı.

3.2. Materyal Toplanması

Tüm hastalara lokal anestezi altında fakoemülsifikasyon cerrahisi ve intraoküler lens implantasyonu yapıldı. Klasik fakoemülsifikasyon cerrahisinin kapsülöreksis aşamasında hastaların lens ön kapsülleri alındı ve eppendorfların içine konularak hemen -80 °C de donduruldu.

Daha sonra -80 °C de bekletilen ön kapsül materyalleri çalışmaya başlamadan önce PBS (0.01 mol/l, pH 7.0-7.2) tampon ile homojenizatör yardımıyla homojenize edildi. Elde edilen supernatantlar da mevcut biyokimyasal parametrelerin belirlenmesinde kullanıldı.

3.3. ICAM-1 Analizi

Lens ön kapsül materyalinde ICAM-1 düzeylerinin incelenmesi için Cloud-Clone Corp. Marka, SEA548 HUMAN ELISA Kit kullanıldı ve kullanılan kit'in anlatım kılavuzundaki tüm aşamaları uygulanarak ölçümler yapıldı.

1- Kimyasalların Hazırlanması

- Detection Reagent A, önce kısa süreli olarak santrifüje edildi ve daha sonra Assay Diluent A solüsyonu ile 1:100 oranında seyreltildi.

- Detection Reagent B, önce kısa süreli olarak santrifüje edildi ve daha sonra Assay Diluent B solüsyonu ile 1:100 oranında seyreltildi.

- 20 ml'lik yıkama solüsyonuna 580 ml distile su ilave edilerek 600 ml'lik yıkama solüsyonu hazırlandı.

- Kit'in içinden çıkan TMB solüsyonundan da gerekli doz aspire edildi.

2- Standart Solüsyonların Hazırlanması

- 1 ml standart dilüent ile standart solüsyon hazırlandı. Yavaş bir şekilde karıştırılarak 10 dk oda sıcaklığında bekletildi.

- 500 µl seri dilüsyonlarla sırasıyla 5,000 pg/ml, 2,500 pg/ml, 1,250 pg/ml, 625 pg/ml, 312 pg/ml, 156 pg/ml, 78 pg/ml ve 0 pg/ml'lik standartlar hazırlandı.

3- Assay Prosedür

- 96'lık plate içine 7 tane standart solüsyon, 1 tane kör(absorbansı ölçülecek maddeyi içermeyen çözücü) ve örnek materyallerin her birinden 100 µl platelerin içine konuldu ve 2 saat süre ile 37 °C'de inkübasyon yapıldı.

- Plate içindeki sıvılar boşaltıldı.

- Tüm plateler içine 100 µl Detection Reagent A eklendi ve 1 saat süre ile 37 °C'de inkübasyon yapıldı.

- 350 µl yıkama solüsyonu ile plateler 3 kez yıkandı.

- Tüm plateler içine 100 µl Detection Reagent B eklendi ve 30 dk süre ile 37 °C'de inkübasyon yapıldı.

- 350 µl yıkama solüsyonu ile plateler 5 kez yıkandı.

- Tüm plateler içine 90 µl substrat solüsyonu eklendi ve karanlık ortamda 20 dk süre ile 37 °C'de inkübasyon yapıldı.

- Tüm plateler içine 50 µl stop solüsyonu eklendi.

- Daha sonra hızlı bir şekilde 450 nm'de Biotek Powerwave XS Microplate Spectrophotometre cihazı ile spektrofotometrik ölçümler yapıldı.

- KC Junior programı kullanılarak standartların eğrisi ve materyallerin değerleri alındı.

3.4. Vimentin Analizi

Lens ön kapsül materyalinde Vimentin düzeylerinin incelenmesi için SunRedBio Marka, 201-12-1674 HUMAN(VIM) ELISA Kit kullanıldı ve kullanılan kit'in anlatım kılavuzundaki tüm aşamaları uygulanarak ölçümler yapıldı.

1- Kimyasalların Hazırlanması

- Kit içinde Standart, Standart dilüent, Str-HRB-Conjugate Reagent, Wash Solution, Biotin-VIM Ab, Chromogen Solution A, Chromogen Solution B ve Stop Solution hazır olarak mevcuttu.

2- Standart Solüsyonların Hazırlanması

- 120 µl standarttan, 120 µl standart dilüentten ilave edilerek 32 ng/ml'lik standart elde edildi.

- Daha sonra seri dilüsyonlar ile sırasıyla 16 ng/ml, 8 ng/ml, 4 ng/ml ve 2 ng/ml'lik standartlar elde edildi.

3- Assay Prosedür

- 96'lık plate içine 1 tane kör(absorbansı ölçülecek maddeyi içermeyen çözücü) konuldu. Kör'ün içine Biotin-VIM Antibody ve Streptavidin-HRP ekmeden sadece Chromogen Solution A ve B peşine de stop solution eklendi.

- Önceden hazırlanan 5 tane standart solüsyon da 50 µl olacak şekilde plateler içine eklendi. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi.

- Örneklerden 40 µl plateler içine eklendi. Daha sonra Biotin-VIM Antibody ve Streptavidin-HRP eklendi.

- 60 dk 37°C'de inkübasyon yapıldı.

- 20 ml'lik yıkama solüsyonuna 580 ml distile su ilave edilerek 600 ml'lik yıkama solüsyonu hazırlandı.

- Yıkama solüsyonu ile tüm plateler 3 kez yıkandı.

- Tüm plateler içine önce 50 µl Chromogen Solution A eklendi. Daha sonra 50 µl Chromogen Solution B eklendi.

- Hafifçe karıştırılarak, karanlık ortamda 10 dk süre 37°C’de inkübasyon yapıldı.
- Son olarak tüm plateler içine 50 µl stop solution eklendi.
- Daha sonra hızlı bir şekilde 450 nm’de Biotek Powerwave XS Microplate Spectrophotometre cihazı ile spektrofotometrik ölçümler yapıldı.
- KC Junior programı kullanılarak standartların eğrisi ve materyallerin değerleri alındı.

3.5. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Değişkenlerle ilişkili sonuçlar ortalama (mean) \pm standart sapma (SD) şeklinde tanımlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında One-Way Anova, Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma, Mayıs 2015 - Haziran 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Göz Hastalıkları kliniğinde fakoemülsifikasyon cerrahisi yapılan toplam 60 vaka üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 46 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş $65,73 \pm 9,676$ 'dır.

Çalışmaya dahil edilen vakaların 37'si (%61,7) erkek; 23'ü (%38,3) kadındı. (Tablo 1)

Tablo 1. Cinsiyet Dağılımı

	Vaka Sayısı	Vaka Sayısı(%)
Erkek	37	%61,7
Kadın	23	%38,3
Total	60	%100,0

Daha sonra hastalar muayene bulguları ve sistemik hastalıklarına göre gruplandırıldı.

Öncelikle hastalar; Pseudoeksfoliasyon Sendromu (PES) olan hastalar Pseudoeksfoliatif katarakt, Diabetes Mellitus'u (DM) olan hastalar Diabetik katarakt ve Diabetes Mellitus ve Pseudoeksfoliasyon Sendromu olmayan hastalar da normal senil katarakt (NSK) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18 tanesinde Pseudoeksfoliasyon Sendromu (PES) bulunmaktaydı. Pseudoeksfoliasyon Sendromu olan hastaların hiçbirinde glokom mevcut değildi ve antiglokomatöz ilaç kullanılmamaktaydı. 21 hastada Diabetes Mellitus (DM) mevcuttu. Diabetes Mellitus bulunan hastaların hepsinde en az 10 yıllık Diabetes Mellitus öyküsü bulunmaktaydı. Bu hastaların 16 tanesi insülin kullanmaktaydı. 5 tanesi de oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Hastaların 14 tanesinde diabetik retinopati mevcuttu. Fakat hiçbir proliferatif evrede değildi. Hiçbirinde maküler ödem mevcut değildi. Bunun için de hiçbir hastaya intravitreal anti-VEGF veya steroid tedavisi yapılmamıştı. Diabetes Mellitus olan diğer 7 hastada da diabetik retinopatiye ait bir bulgu izlenmedi. 21 hastada da Normal Senil Katarakt (NSK) mevcuttu. Normal Senil Kataraktı olan hastaların hiçbirisinde sistemik veya herhangi bir oftalmolojik patoloji

mevcut değildi. Hastalar bu şekilde hasta gruplarına ayrıldıktan sonra gruplardaki hasta sayısı ve yaşları Tablo 2’de gösterilmektedir. (Tablo 2)

Tablo 2. Hasta Grupları

Hasta Grubu	Vaka sayısı	Vaka sayısı(%)	Ortalama yaş ± St. Deviasyon
PES	18	30,0	71,2 ± 8,54
DM	21	35,0	63,19 ± 9,91
NSK	21	35,0	63,57 ± 8,79
Total	60	100,0	65,73 ± 9,68

Hastalar katarakt tiplerine göre de kortikal, nükleer ve arka subkapsüler katarakt olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların 10 tanesinde kortikal katarakt, 39 tanesinde nükleer katarakt ve 11 tanesinde de arka subkapsüler katarakt mevcuttu. Katarakt tiplerine göre ayrılan hastaların hasta sayıları ve yaşları Tablo 3’de gösterilmektedir. (Tablo 3)

Tablo 3. Katarakt Tiplerine Göre Hasta Dağılımı

Katarakt Tipi	Vaka sayısı	Vaka sayısı(%)	Ortalama yaş ± St. Deviasyon
Kortikal	10	16,7	64,4 ± 12,60
Nükleer	39	65	66,41 ± 9,21
Arka Subkapsüler	11	18,3	64,5 ± 9,08
Total	60	100,0	65,73 ± 9,68

Hastaların tümü aynı doktor tarafından slit lamp biomikroskop ile muayene edilerek hastalar nükleus sertliğine göre de gruplara ayrıldı (46).

Grade 0: Normal saydam lens

Grade 1: Başlangıç nükleer opasite

Grade 2: Parsiyel nükleer opasite

Grade 3: Diffüz nükleer opasite

Grade 4: Matür lens opasitesi

Operasyona alınan hastaların nükleus sertliği Grade 2 ile Grade 4 arasında değişmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda Grade 0 ve Grade 1 nükleus sertliğine sahip hastalar bulunmamaktaydı. 17 hasta Grade 2 nükleus sertliğine sahipti. 39 hasta Grade 3 nükleus sertliğine sahipti. 4 hasta da Grade 4 nükleus sertliğine sahipti. Nükleus sertliğine göre derecelendirilen hastaların yaşları ve sayıları Tablo 4’de gösterilmektedir.

Tablo 4. Nükleus Sertliğine Göre Hasta Grupları

Nükleus Sertliği	Vaka sayısı	Vaka sayısı(%)	Ortalama yaş ± St. Deviasyon
Grade 2	17	28,3	59,94 ± 8,90
Grade 3	39	65	67,62 ± 9,18
Grade 4	4	6,7	72 ± 7,87
Total	60	100,0	65,73 ± 9,68

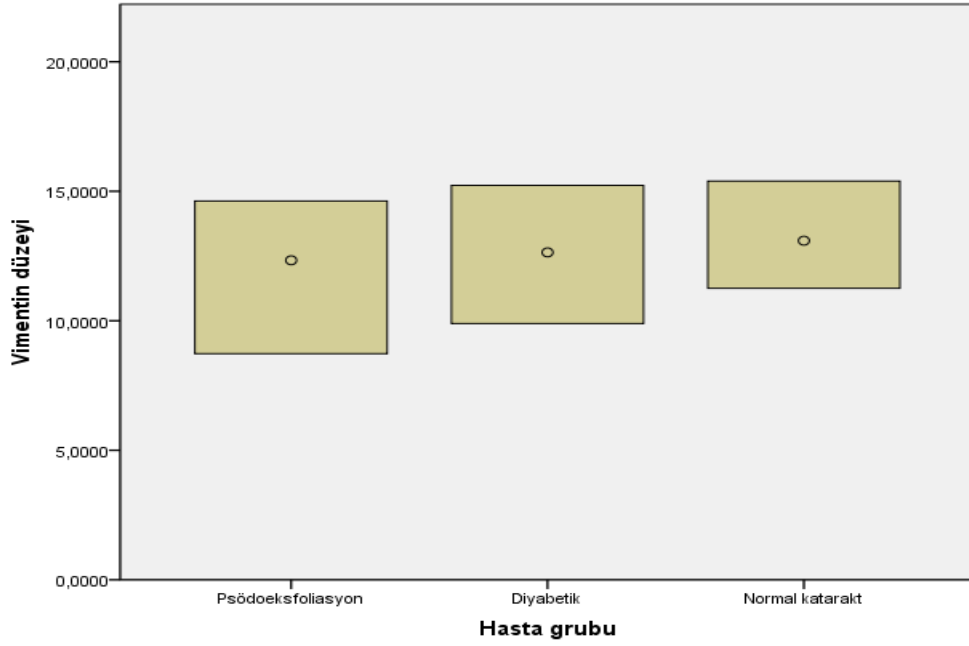
Hastalar sistemik hastalık ve oftalmolojik muayene bulgularına göre yukarıda anlatılan şekillerde gruplandırıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan, fakoemülsifikasyon cerrahisi sırasında, kapsüloreksis aşamasında lens ön kapsülleri alındı. Alınan ön kapsül materyalinden Vimentin ve ICAM-1 düzeyleri çalışıldı.

4.1. Vimentin Sonuçları

Hastalar öncelikle Tablo 2’de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsülündeki vimentin düzeyleri değerlendirildi. Pseudoeksfolyasyon Sendromu olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi $12,36 \pm 1,40$ ng/ml, Diabetes Mellitus olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi $12,62 \pm 1,35$ ng/ml, normal senil katarakt olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi $13,08 \pm 1,23$ ng/ml olarak bulundu.(Tablo 5) Lens ön kapsülünde vimentin düzeyi en yüksek normal senil katarakt olan hasta grubunda, daha sonra Diabetes Mellitus olan hasta grubunda, en düşük ise Pseudoeksfolyasyon sendromu olan hasta grubunda bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; hasta gruplarına göre lens ön kapsülünde vimentin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) (Tablo 5)

Tablo 5. Hasta Gruplarına Göre Lens Ön kapsülündeki Vimentin Düzeyleri Dağılımı

Hasta Grubu	Vaka Sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama \pm St. Deviasyon	p değeri
PES	18	8,73 ng/ml	14,62 ng/ml	12,36 \pm 1,40 ng/ml	0,231
DM	21	9,89 ng/ml	15,23 ng/ml	12,62 \pm 1,35 ng/ml	
NSK	21	11,25 ng/ml	15,39 ng/ml	13,08 \pm 1,23 ng/ml	

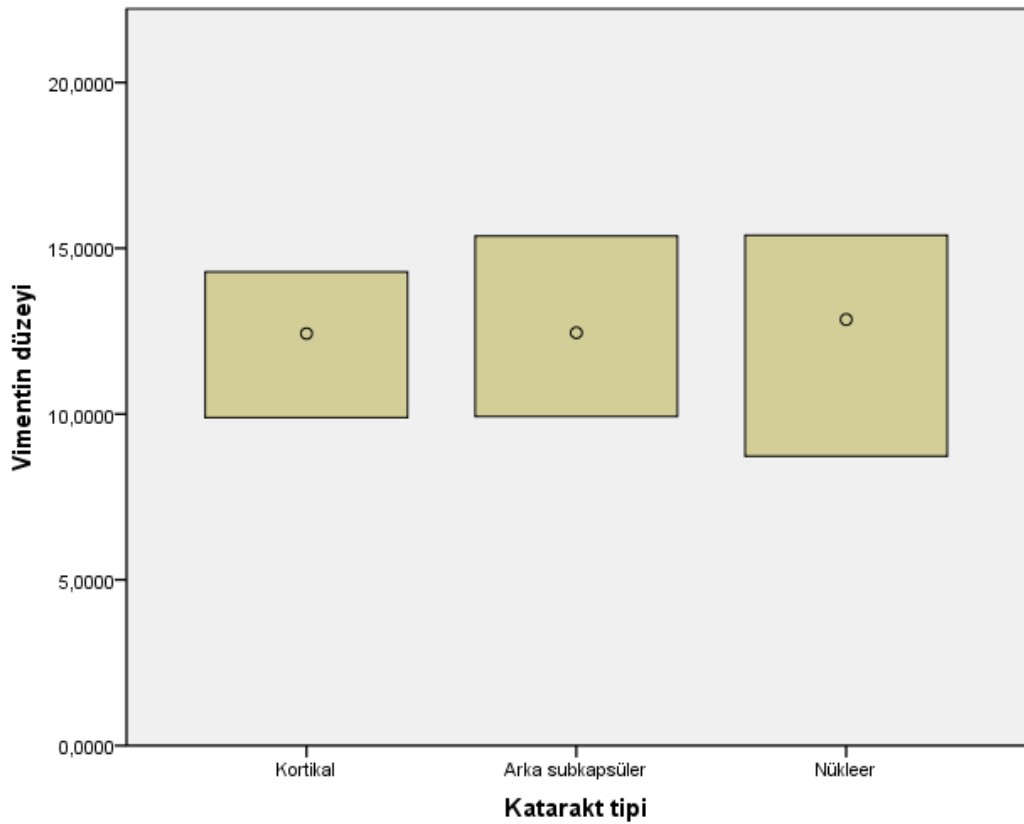


Grafik.1. Hasta Gruplarına Göre Lens Ön kapsülündeki Vimentin Düzeyleri Dağılımı

Hastalar Tablo 3’de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsülündeki vimentin düzeylerine bakıldı. Kortikal katarakt olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi $12,38 \pm 1,22$ ng/ml, nükleer katarakt olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi $12,86 \pm 1,34$ ng/ml, arka subkapsüler katarakt olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi $12,44 \pm 1,45$ ng/ml olarak bulundu. (Tablo 6) Lens ön kapsülünde vimentin düzeyi en yüksek nükleer katarakt olan hasta grubunda daha sonra arka subkapsüler katarakt olan grupta en düşük ise kortikal katarakt olan grupta bulundu. Farklı katarakt tiplerinde lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; farklı katarakt tiplerinde, lens ön kapsülünde vimentin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) (Tablo 6)

Tablo 6. Katarakt Tiplerine Göre Vimentin Düzeyleri Dağılımı

Katarakt Tipi	Vaka Sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama \pm St. Deviasyon	p değeri
Kortikal	10	9,89 ng/ml	14,28 ng/ml	12,38 \pm 1,22 ng/ml	0.463
Nükleer	39	8,73 ng/ml	15,39 ng/ml	12,86 \pm 1,34 ng/ml	
Arka Subkapsüler	11	9,93 ng/ml	15,37 ng/ml	12,44 \pm 1,45 ng/ml	



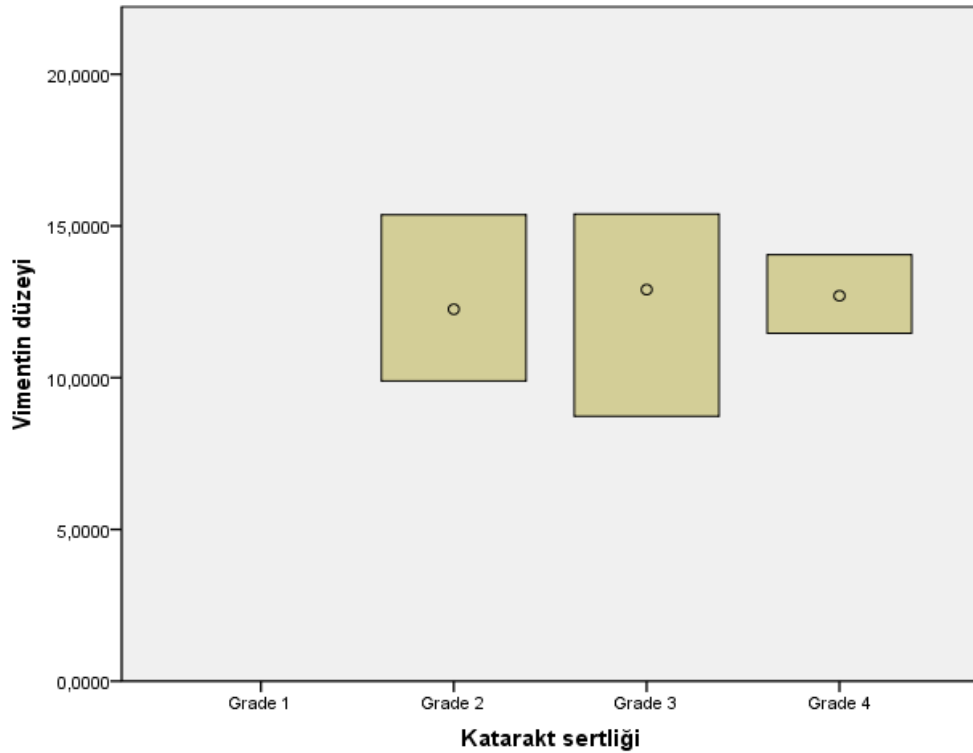
Grafik.2. Katarakt Tiplerine Göre Vimentin Düzeyleri Dağılımı

Hastalar Tablo 4'te gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsülünde vimentin düzeylerine bakıldı. Grade 2 nükleus sertliği olan katarakt grubunda lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi $12,23 \pm 1,27$ ng/ml, Grade 3 nükleus sertliği olan katarakt grubunda lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi $12,91 \pm 1,36$ ng/ml, Grade 4 nükleus sertliği olan katarakt grubunda lens ön kapsülündeki vimentin

düzeyi $12,70 \pm 1,06$ ng/ml olarak bulundu. (Tablo 7) Lens ön kapsülünde vimentin düzeyi en yüksek Grade 3 nükleus sertliği olan katarakt grubunda, daha sonra Grade 4 nükleus sertliği olan katarakt grubunda, en düşük ise Grade 4 nükleus sertliği olan katarakt grubunda bulundu. Farklı nükleus sertliği olan hastalar arasındaki vimentin düzeyi dağılımı One-Way Anova testi ile incelendiğinde; farklı nükleus sertliği olan katarakt hastalarının, lens ön kapsülünde vimentin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) (Tablo 7)

Tablo 7. Katarakt sertliğine Göre Vimentin Düzeyleri Dağılımı

Nükleus sertliği	Vaka sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama \pm St. Deviasyon	p değeri
Grade 2	17	9,89 ng/ml	15,37 ng/ml	$12,23 \pm 1,27$ ng/ml	0.220
Grade 3	39	8,73 ng/ml	15,39 ng/ml	$12,91 \pm 1,36$ ng/ml	
Grade 4	4	11,47 ng/ml	14,05 ng/ml	$12,70 \pm 1,06$ ng/ml	



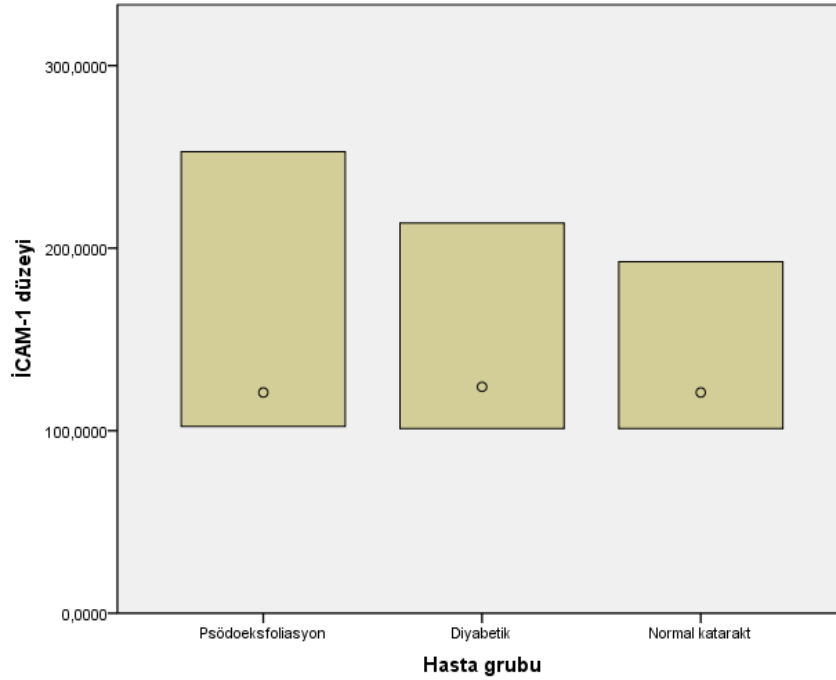
Grafik.3. Katarakt sertliğine Göre Vimentin Düzeyleri Dağılımı

4.2. ICAM-1 Sonuçları

Hastalar öncelikle Tablo 2’de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyleri değerlendirildi. Pseudoeksfoliyasyon Sendromu olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $120,94 \pm 34,88$ pg/ml, Diabetes Mellitus olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $124,02 \pm 29,63$ pg/ml, normal senil katarakt olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $120,95 \pm 24,25$ pg/ml olarak bulundu. (Tablo 8) Lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi en yüksek Diabetes Mellitus olan hasta grubunda, daha sonra normal senil katarakt olan hasta grubunda, en düşük ise Pseudoeksfoliyasyon sendromu olan hasta grubunda bulundu. Gruplar arasında lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyleri dağılımı Kruskal-Wallis testi ile incelendiğinde; hasta gruplarında lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta Gruplarına Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı

Hasta Grubu	Vaka Sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama \pm St. Deviasyon	p değeri
PES	18	102,31 pg/ml	252,87 pg/ml	$120,94 \pm 34,88$ pg/ml	0.972
DM	21	101,19 pg/ml	213,70 pg/ml	$124,02 \pm 29,63$ pg/ml	
NSK	21	101,19 pg/ml	192,52 pg/ml	$120,95 \pm 24,25$ pg/ml	

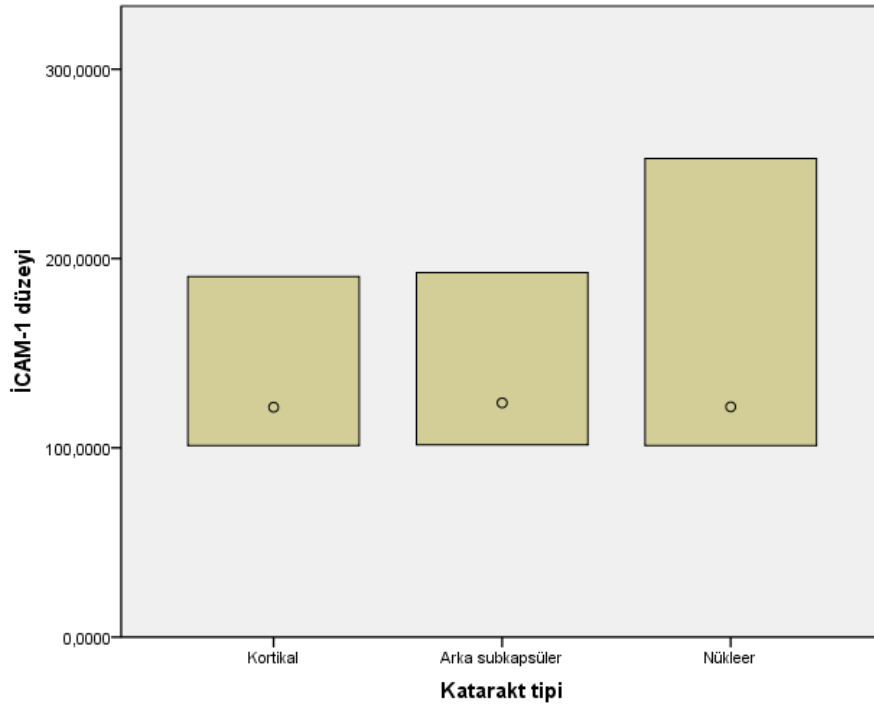


Grafik.4. Hasta Gruplarına Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı

Hastalar Tablo 3’de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeylerine bakıldı. Kortikal katarakt olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $121,45 \pm 29,38$ pg/ml, nükleer katarakt olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $121,02 \pm 29,97$ pg/ml, arka subkapsüler katarakt olan hasta grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $123,78 \pm 27,24$ pg/ml olarak bulundu. (Tablo 9) ICAM-1 düzeyi en yüksek arka subkapsüler katarakt olan hasta grubunda daha sonra kortikal katarakt olan hasta grubunda, en düşük ise nükleer katarakt olan hasta grubunda bulundu. Farklı katarakt tipleri olan hastalar arasında lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyi dağılımı Kruskal-Wallis testi ile incelendiğinde; farklı katarakt tiplerinde lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) (Tablo 9)

Tablo 9. Katarakt Tiplerine Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı

Katarakt Tipi	Vaka Sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama \pm St. Deviasyon	p değeri
Kortikal	10	101,19 pg/ml	190,43 pg/ml	$121,45 \pm 29,38$ pg/ml	0,815
Nükleer	39	101,19 pg/ml	252,87 pg/ml	$121,02 \pm 29,97$ pg/ml	
Arka Subkapsüler	11	101,56 pg/ml	192,52 pg/ml	$123,78 \pm 27,24$ pg/ml	

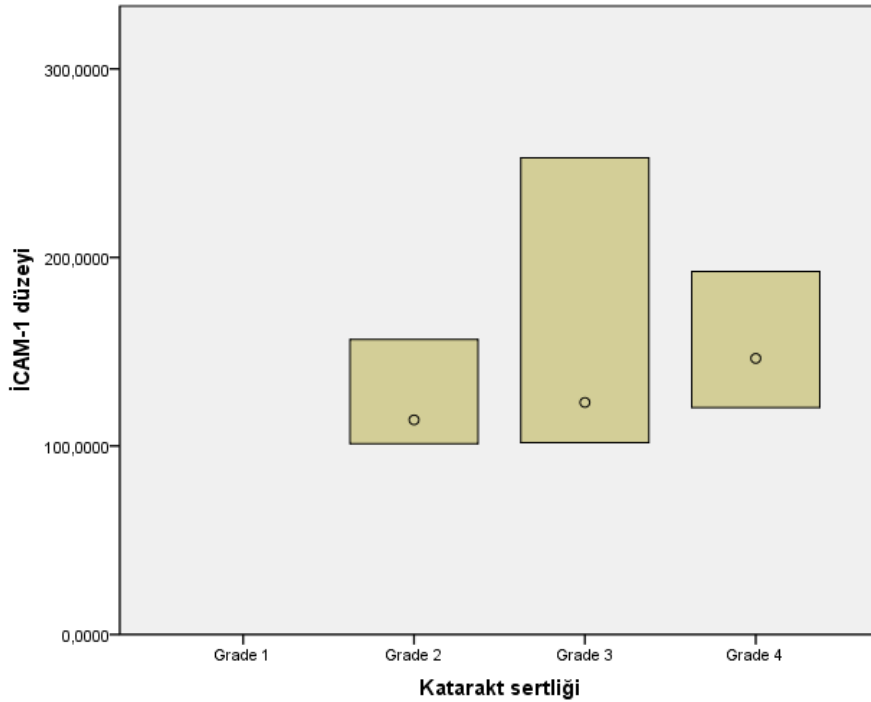


Grafik.5. Katarakt Tiplerine Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı

Hastalar Tablo 4’de gösterildiği gibi gruplandırıldı ve hastaların lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeylerine bakıldı. Grade 2 nükleus sertliği olan katarakt grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $113,84 \pm 14,96$ pg/ml, Grade 3 nükleus sertliği olan katarakt grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $122,43 \pm 32,09$ pg/ml, Grade 4 nükleus sertliği olan katarakt grubunda lens ön kapsülündeki ICAM-1 düzeyi $146,45 \pm 32,42$ pg/ml olarak bulundu. (Tablo 10) ICAM-1 düzeyi en yüksek Grade 4 nükleus sertliği olan katarakt grubunda daha sonra Grade 3 nükleus sertliği olan katarakt grubunda en düşük ise Grade 2 nükleus sertliği olan katarakt grubunda bulundu. Farklı nükleus sertliğine sahip hastalar arasındaki ICAM-1 düzeyi dağılımı Kruskal-Wallis testi ile incelendiğinde; nükleus sertliği arttıkça lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo 10)

Tablo 10. Katarakt sertliğine Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı

Katarakt sertliği	Vaka Sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama \pm St. Deviasyon	p değeri
Grade 2	17	101,19 pg/ml	156,48 pg/ml	$113,84 \pm 14,96$ pg/ml	0.042
Grade 3	39	101,75 pg/ml	252,87 pg/ml	$122,43 \pm 32,09$ pg/ml	
Grade 4	4	120,31 pg/ml	192,52 pg/ml	$146,45 \pm 32,42$ pg/ml	



Grafik.6. Katarakt sertliğine Göre ICAM-1 Düzeyleri Dağılımı

5. TARTIŞMA

Katarakt tüm dünyada körlüğün en yaygın nedenlerindendir ve insidansı giderek artmaktadır. Şu an için kataraktın temel tedavisi cerrahidir. Farmakolojik ajanlarla katarakt başlamasının geciktirilmesi, katarakta bağlı körlüklerle cerrahi arasındaki boşlukta köprü olmaya yardımcı olabilir. Ancak insan lens opasifikasyonunu yavaşlatacak veya tamamen durduracak farmakolojik bir ajan henüz bulunamamıştır. Günümüzde katarakt tedavisi; kataraktöz lensin cerrahi olarak alınıp, yerine yapay göz içi lensi yerleştirilmesi şeklinde olmaktadır (29).

Son yıllarda katarakt cerrahisinde çok büyük gelişmeler oldu. Daha küçük insizyonlar yapılarak katarakt cerrahisi yapılabilmektedir. Katarakt cerrahisinde bu kadar çok gelişme olmasına rağmen katarakt gelişmesinin önlenmesi ile ilgili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Katarakt gelişiminin multifaktöriyel bir durum olması, katarakt gelişmesini önlemek için yapılan çalışmalarda eksikliklere neden olmaktadır. Etiyolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır. En önemli risk faktörü de yaştır. Artan yaşla birlikte katarakt insidansında bir artış olmaktadır. Sigara, alkol, UV ışınlarına maruziyet, bazı sistemik hastalıklar,(özellikle diabetes mellitus) kullanılan ilaçlar (özellikle steroidler) katarakt etiyolojisinde suçlanmaktadır. Bulanık görme şikayeti ile polikliniğe başvuran bir hastada lensin saydamlığının bozulması tespit edildikten sonra da katarakt progresyonunu durdurmak için bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Lensin saydamlığında hafif bozulma tespit edilen hastaların büyük bir kısmı 10 sene içinde katarakt cerrahisi geçirmektedir. Senil katarakt hastalarının lensleri çocukluk ve adölesan dönemde normaldir. Ortalama 40 yaşından sonra lens üzerinde opasiteler gelişmeye başlar (47).

Lens proteinlerinde artan yaşla birlikte büyük değişiklikler olmaktadır. Artan bu değişiklikte yaşla birlikte osmotik, oksidatif ve diğer stres faktörlerinin artmasına bağlanmaktadır. Bu değişiklikler, santral lens nükleusu ve metabolik olarak daha aktif olan lens epiteli arasında küçük moleküllerin hareketiyle şiddetlenmektedir. Lens kristalinlerinde görülen bu değişiklikler; proteolizis, artmış disülfid bağları, fosforilasyon, non-enzimatik glikolizasyon ve karbamilasyonu içermektedir.

Katarakt genellikle lensin mikro yapısının bozulmasıyla gelişir. Özellikle lenste görülen vakuol formasyonu optik geçirgenlikte dalgalanmalara ve ışık saçılımlarına

neden olur. Bu ışık saçılımlarının genellikle büyük protein agregatlarının oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir (48).

Katarakt hastalarında bu mikro yapının bozulmasında ana faktör olarak oksidatif stres suçlanmaktadır. Katarakt hastalarının lenslerinde görülen değişiklikleri yaşla birlikte artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitenin başlattığı düşünülmektedir. Oksidatif stresin başlattığı lensteki mikro yapısal değişiklikler; suda çözünen proteinlerin azalması, polipeptidlerin tam olarak bilinmeyen moleküllerle kovalent bağlar kurması, (lensin sertliği arttıkça bu kovalent bağlar artar) hücrelerin iyon geçirgenliğinde bozulma, hücre membran kompozisyonunda değişiklikler, (plasmolojen miktarı azalır, fosfotidilkolin miktarı azalır, sfingolipid miktarı artar.) proteinlerde posttranslasyonel modifikasyon, proteinlerde izomerizasyon ve deamidasyonu içerir (49).

En sık görülen katarakt tipi senil kataraktlardır. Senil kataraktların da anatomik lokalizasyonuna göre farklı tipleri bulunmaktadır (kortikal, nükleer, arka subkapsüler). Senil katarakt'ın bu farklı tiplerinde, farklı hücresel mekanizmalar rol oynar ve bunun sonucunda da lens morfolojisinde farklı değişiklikler görülür. Nükleer kataraktlar, lensin merkezindeki embriyonik ve fetal nükleusta suda çözünmeyen proteinlerin birikmesi sonucu oluşmaktadır. Kortikal kataraktlar, korteks bölgesindeki lens liflerinin metabolizmasının bozulması ve su alarak şişmesi sonucu bölgesel opasiteler oluşması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Arka subkapsüler kataraktların ise lens epitel hücrelerinin ekvatoran arka kapsül ön yüzüne doğru göçü sonucu oluştuğu sonucu oluştuğu düşünülmektedir (35).

Katarakt gelişiminde görülen farklı mekanizmaları ortaya çıkarmak için yapılan birçok çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda lens epitel hücrelerini içeren, lens ön kapsülündeki hücre adezyon moleküllerinden biri olan ICAM-1 ve hücre iskeleti proteinlerinden biri olan vimentin'i araştırdık.

Lens epitel hücrelerinde birçok adezyon molekülü ifade edilmektedir. Bu adezyon moleküllerinin ekspresyonunda özellikle TGF- β 'nın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. TGF- β hem hücrelerin transdiferansiyasyonunda hem de epitelyal-mesenkimal-transisyonda rol oynar. Mathew ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada senil katarakt mevcut olan 28 hastanın lens ön kapsül materyalinde CD18, CD49b,

CD49c, CD49e antikollarına karşılık immünreaktivite değerlendirilmiştir.(CD18'in ligandı ICAM 1-2($\alpha_2\beta_2$), CD49b'nin ligandı kollajen I ve IV,laminin($\alpha_2\beta_1$), CD49c'nin ligandı laminin, fibroektin, kollajen I($\alpha_3\beta_1$), CD 49e'nin ligandı fibronektin($\alpha_5\beta_1$).) CD49b %33 oranında pozitif, CD49c %75 oranında pozitif, CD 49e %33 oranında pozitif ve CD18 de %20 oranında pozitif immunreaktivite göstermiştir. Hücre adezyon molekülleri (özellikle de integrinler) gen ekspresyonunda, hücrelerarası ve hücre ile ekstraselüler matriks arasındaki sinyal iletiminde ve yapışmasında önemli rol oynarlar. Bu da lens epitel hücrelerinin arka kapsüle yapışmasını kolaylaştırmaktadır (49).

Nishi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; çalışmaya katılan hastaların fako cerrahisi sırasında ön kapsül materyali alınıp lens epitel hücre kültürü hazırlanmış. Cerrahiden hemen sonraki ve kültür yapıldıktan 2 hafta sonraki β_1 , β_2 , β_3 integrin, CD44, ICAM, VCAM, LECAM-2, E-Cadherin pozitiflik oranları değerlendirilmiştir. Cerrahiden hemen sonra β_1 integrin, CD44 ve ICAM lens epitel hücrelerinde pozitif boyanmış. β_2 , β_3 integrin, VCAM, LECAM-2, E-Cadherin negatif olarak boyanmış. 2 haftalık kültür sonuçlarında da β_1 integrin, CD44 ve ICAM lens epitel hücrelerinde pozitif boyanmış. β_2 , β_3 integrin, VCAM, LECAM-2, E-Cadherin negatif olarak boyanmış. Bu çalışma bize lens epitel hücrelerinin β_1 integrin, CD44 ve ICAM ekspresyon ettiklerini göstermektedir. Bu adezyon moleküllerinin ekspresyon edilmesi de lens epitel hücrelerinin arka kapsüle ve birbirlerine daha kolay yapıştığını düşündürmektedir (50).

Bu çalışmalarda gösterildiği gibi lens epitel hücrelerinden çeşitli adezyon molekülleri ekspresyon edilmektedir. Bu adezyon molekülleri bazı hücreler arası olaylarda rol oynarlar. Hücreler arası proliferasyon, transdiferansiyasyon, apoptozis, hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks yapışmasında rol alırlar (21).

Senil kataraktlar en sık görülen kataraktlardır. Çünkü katarakt gelişiminde en önemli risk faktörü yaştır. Yaşa bağlı olarak gelişen senil kataraktlarda lens epitel hücrelerinde; hücre dansitesi, büyüme faktörleri ve ekstraselüler matriksle ilgili olarak değişiklikler meydana gelmektedir. Katarakt oluşum sürecinde, büyüme faktörleri lens epitel hücrelerinde proliferasyona, yani fibroblastlara dönüşüme neden olur. Bu süreçte Tgf- β_2 önemli bir rol oynar. Tgf- β_2 lens epitel hücrelerini G₁ fazında durdurur ve S fazına geçişini inhibe eder ve proliferasyonu durdurur. Katarakt gelişiminde, lens epitel hücrelerinin etrafındaki ekstraselüler matriks elemanlarında da değişiklik meydana

gelir. Bu değişiklik lens epitel hücrelerinin miyofibroblastlara dönüşümünü gösterir (51).

Lin ve ark., yaşa bağlı senil katarakt mevcut olan 80 tane katarakt hastasının dahil olduğu bir çalışma yapmışlar. Farklı katarakt tiplerindeki hücresel değişiklikleri incelemek için; yaşa bağlı nükleer ve kortikal kataraktlarda, lens epitel hücrelerindeki Tgf- β_2 mRNA, PCNA ve fibronektin düzeylerini değerlendirmişler. 40 tane nükleer katarakt, 40 tane de kortikal katarakt hastasının fakoemülsifikasyon cerrahisi sırasında lens ön kapsülleri alınıp değerlendirilmiş. Lens epitel hücre dansitesi, nükleer kataraktlarda kortikal kataraktlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. PCNA düzeyleri de kortikal kataraktlarda nükleer kataraktlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Fibronektin düzeyleri kortikal kataraktlarda nükleer kataraktlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tgf- β_2 mRNA düzeyleri de nükleer kataraktlarda kortikal kataraktlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. PCNA düzeylerinin yüksek olması proliferasyon ve diferansiasyonun fazla olduğunu gösterir. Bunun aksine Tgf- β_2 mRNA ise proliferasyon ve diferansiasyonu durdurur. Nükleer kataraktlarda PCNA düzeylerinin yüksek, Tgf- β_2 mRNA düzeylerinin düşük bulunması nükleer kataraktların daha çok proliferasyon ve diferansiasyonla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bunun sonucu olarak nükleer kataraktlarda lens epitel hücrelerinin bölünmesi çoğalmış ve yeni fibrositlerde dönüşüm de artmıştır. Kortikal kataraktlarda da fibronektin düzeylerinin yüksek olması ve lens epitel hücre dansitesinin az olması kortikal kataraktların daha çok transdiferansiasyon ve apoptozisle ilişkili olduğunu düşündürmüştür (51).

Arka subkapsüler katarakt ve katarakt cerrahisi sonrası gelişen posterior kapsül opasifikasyonunun da lens epitel hücrelerinin arka kapsüle göçü ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Cerrahi sonrası gelişen arka kapsül opasifikasyonu ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle arka kapsül opasifikasyonunun önlemeye yöneliktir. Bunlar arasında kapsüler bağ içine bazı farmakolojik ilaç enjeksiyonları, kapsüloreksis metodunda bazı modifikasyonlar, cerrahi sırasında yerleştirilen intraoküler lenslerin dizaynında birtakım değişiklikler bulunmaktadır. Cerrahi sonrası posterior kapsül opasifikasyonu gelişmesini önlemek için çalışmalar mevcut iken arka subkapsüler katarakt gelişimini önlemek için bilinen risk faktörlerini(steroid kullanımı, romatolojik hastalıklar, retinitis pigmentosa, diabetes

mellitus) ortadan kaldırmaktan başka çare bulunmamaktadır. Bu risk faktörlerinin tümünü ortadan kaldırmak mümkün olmamaktadır. Ancak hastanın kullandığı ilaç varsa, hasta açısından kar-zarar hesabı yapılarak ilacın dozu azaltılabilir veya tamamen kesilebilir. Bilinen risk faktörlerinin hiçbiri olmamasına rağmen de arka subkapsüler katarakt gelişebilmektedir (52).

Barbara ve ark.'nın senil katarakt hastalarında yaptığı bir çalışmada; çalışmaya katılan katarakt hastalarının medikal geçmişi sorgulanmış. Ayrıca bu hastalardan rastgele seçilen bazı hastalardan kan örnekleri alınmış. Kanda; serum albümin, IL-6, sICAM-1, TNF- α , amiloid A, E-selektin ve folat düzeyleri ölçülmüş. Hastaların oftalmoloji muayeneleri de yapıp, kataraktın tipi (nükleer, kortikal, arka subkapsüler) ve grade'i (nükleus sertliğine göre) not edilmiş. Kan örnekleri alınan hastalar her bir ölçüme göre dört gruba ayrılmış ve odds ratio değerleri karşılaştırılmış. Anlamlı sonuç sadece nükleer kataraktlar ile IL-6 ve sICAM-1 arasında bulunmuştur. Diğer katarakt tipleri ve serumda ölçülen markerlar arasında bir ilişki bulunamamıştır (53).

Yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi farklı katarakt tiplerinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Nükleer kataraktlarda, lens epitel hücrelerinde proliferasyon ve diferansiyasyon, kortikal kataraktlarda, transdiferansiyasyon ve apoptozis, arka subkapsüler kataraktlarda ise lens epitel hücrelerinin arka kapsüle göç etmesi ve yapışması rol oynamaktadır. Tüm katarakt tiplerinde anlatılan mekanizmalarda hücre adezyon molekülleri rol oynamaktadır (21, 51, 52).

Bizim çalışmamızda hastalardan alınan lens ön kapsül materyalinde ICAM-1 düzeyleri en yüksek arka subkapsüler katarakt olan hasta grubunda, en düşük ise nükleer katarakt olan hasta grubunda bulundu. Arka subkapsüler katarakt grubunda ICAM-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nükleer kataraktlarda görülen hücresel proliferasyon olayında da, kortikal kataraktlarda görülen apoptozis olayında da, arka subkapsüler kataraktlarda görülen migrasyon olayında da adezyon molekülleri rol oynamaktadır. Farklı katarakt tiplerinde hücre adezyon molekülleri farklı görevler üstlenmekte ve katarakt gelişiminde rol oynamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmanın sonucunda katarakt tipleri arasında ICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Hücre adezyon molekülleri bazı sistemik hastalıklarda da artış gösterebilir. Hücresel adezyon moleküllerinden biri olan ICAM-1 vasküler endotelial disfonksiyonun göstergesi olarak da kullanılabilir (21). Diabetes Mellitus ve Pseudoeksfoliyasyon Sendromunda da endotelial disfonksiyon gelişebileceği için bu hastalarda da ICAM-1 düzeylerini değerlendiren bazı çalışmalar mevcuttur.

Diyabetin komplikasyonları metabolik stresin bir sonucu olarak gerçekleşmektedir. Metabolik stres oksidatif stresin artmasına, artan oksidatif stres de diyabetin komplikasyonlarına sebep olan yapısal ve işlevsel hasara neden olmaktadır. Bir komplikasyon olan, yaşla ilişkili kataraktın erken başlaması, sorbitolün lenste birikimi ve eşlik eden hidrasyon, lens proteinlerinin non-enzimatik glikolizasyonu ile artmış oksidatif stresin bir sonucu olabileceğine bağlanmıştır. Oksidatif stresin diyabet komplikasyonları üzerindeki olası rolüne ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Diyabet serbest radikallerin arttığı ve/veya antioksidan mekanizmaların inhibe olduğu oksidatif stres durumlarından birisidir. Çeşitli yayınlarda bazı antioksidan enzimlerin azaldığı, arttığı veya değişmediği rapor edilmişse de araştırmacıların kesinlikle fikir birliğine vardıkları konu diyabette lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulmuş olduğudur. Bu yüzden diyabet tedavisinde antidiyabetiklere ek olarak antioksidan maddelerin veya antioksidan özellikleri olan antidiyabetiklerin kullanılması, oksidatif stresle başa çıkabilmek için tavsiye edilmektedir (54).

Diabete bağlı katarakt gelişen hastalarda oksidan-antioksidan değişiklikler ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Diabetik hastalarda meydana gelen kataraktlarda lens epitel hücrelerinde meydana gelen değişiklikleri araştıran fazla çalışma bulunmamaktadır. Araştırmalar genellikle sistemik dolaşımda veya diabetes mellitusa bağlı epiretinal membranlarda yapılmıştır.

Diabette oksidan-antioksidan dengenin bozulmasının haricinde vasküler endotelial hasar da gelişmektedir. Vasküler komplikasyonların gelişmesinde vasküler endotelial hasar en önemli nedenlerden biridir. Diabette vasküler endotel hasarı başlatan olayın hiperglisemi olduğu düşünülmektedir. Hiperglisemi durumunda non-enzimatik glikolizasyon gelişmekte, ileri glikolizasyon ürünleri oluşmakta, bu süreç sonunda damar duvarında inflamasyon meydana gelmekte ve bunun sonucunda vasküler hasar gelişmektedir. Ruszkowska ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; kontrol altında olan

diabetes mellitus hastaları, kontrol altında olmayan diabetes mellitus hastaları ve hiçbir hastalığı olmayan gönüllülerin sistemik dolaşımdaki adezyon molekülleri karşılaştırılmış. ICAM-1 düzeyi en düşük gönüllülerin oluşturduğu kontrol grubunda, daha sonra kontrol altında olmayan diabetes mellitus grubunda, en yüksek de kontrol altında olan diabetes mellitus hasta grubunda bulunmuş. VCAM, E-selectin ve trombomodulin düzeyleri de en düşük kontrol grubunda bulunmuş. En yüksek ise kontrol altında olmayan diabetes mellitus olan hasta grubunda bulunmuştur. Görüldüğü gibi adezyon moleküllerinin tümü diabetes mellitus olan hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Bu da diabetes mellitusta görülen endotel disfonksiyonuna bağlı adezyon moleküllerinin fazla miktarda salgılandığını ve buna bağlı olarak da vasküler komplikasyonların gelişimini göstermektedir (55).

Diabetes mellitusta görülen vasküler komplikasyonlardan biri de diabetik retinopatidir. Diabetik retinopati, diabetes mellitusa bağlı görme kaybının önemli nedenlerinden biridir. Diabetik retinopatide iskemiye bağlı proliferasyon ve fibrovasküler membran gelişebilmektedir. Bu fibrovasküler membranın elektron mikroskopisi ile incelenmesinde; makrofajlar, retina pigment epiteli hücreleri, glial hücreler ve fibroblastlar bulunmuştur. Ekstraselüler matrikse ait kollajen, fibronektin gibi moleküller de bulunmuştur. Fibrovasküler membran gelişmesinde hücrel mekanizmalar da araştırılmış. Hücre-hücre bağlantıları, adezyon ve migrasyonun da bu süreçte rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla fibrovasküler membranlarda hücrel adezyon molekülleri de araştırılmıştır (56).

Khalfaoui ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; proliferatif diabetik retinopatiye bağlı fibrovasküler membran gelişen tip 2 diabetes mellituslu hastalar değerlendirilmiş. Hastalardan alınan epiretinal membranlar immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş. ICAM-1, VCAM-1, VEGF ekspresyonuna bakılmış. Dokuz hastanın sekiz tanesi ICAM-1 pozitif olarak boyanmış. Yedi tanesi VCAM-1 pozitif olarak boyanmış. Dokuz hastanın tümü VEGF pozitif olarak boyanmış. Diabetik retinopatinin proliferatif evresinde fibrovasküler membran gelişmesinde ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (56).

Haiyan ve ark. Diabetik ve diabetik olmayan kataraktların ön kapsül materyallerini immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler. Hastaların ön

kapsüllerindeki PCNA, ICAM-1 ve vimentin ekspresyonlarını karşılaştırmışlar. Çalışmaya katılan tüm hastaların katarakt cerrahisi sırasında ön kapsül materyali alınmış ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş. PCNA ekspresyonu pozitif olan hücre oranı kontrol grubunda diabetes mellitus grubundan daha yüksek bulunmuş. ICAM-1 ekspresyonu pozitif olan hücre oranı da diabetes mellitus olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş. Kontrol grubu ve Diabetes Mellitus olan gruptaki tüm hastaların lens epitel hücrelerinde vimentin pozitif bulunmuş. Hastalarda ayrıca HbA1c düzeyleri, yaş, diabet'in süresi, diabetik retinopati varlığı, katarakt sertliği ve katarakt tipi de muayene edilmiş. ICAM-1 ekspresyonu ile diğer klinik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, PCNA ekspresyonu ile diabetes mellitus klinik progresyonu arasında negatif korelasyon, PCNA ekspresyonu ile arka subkapsüler katarakt arasında pozitif korelasyon bulunmuş. Ayrıca PCNA ile ICAM-1 ekspresyonu arasında negatif korelasyon bulunurken, PCNA ile vimentin arasında bir korelasyon bulunamamış. Diabetik katarakt hastalarında PCNA ile ICAM-1 arasındaki bu negatif korelasyon lens epitel hücrelerindeki proliferasyon yeteneğinin kaybına bağlı olabileceğini düşünülmüş (57).

Diabetik hastalarda sistemik dolaşımda ve lens içerisinde fruktoz miktarı artmaktadır. Fruktozun da endotel hücrelerinde disfonksiyona neden olduğu ve buna bağlı olarak endotelial hücrelerden fazla miktarda ICAM-1 eksprese edildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (58).

Glushakova ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada endotelial hücre kültürü oluşturulmuş. Oluşturulan bu hücre kültürüne fruktoz ilave edilmiş. Fruktoz ilave edilmeyenler ile farklı dozlarda fruktoz eklenen gruplardaki ICAM-1 ekspresyonu değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucuna göre fruktoz ilave edilen hücre kültürlerinde doz bağımlı olarak ICAM-1 ekspresyonunda artış tespit edilmiş (58).

Çalışmalarda görüldüğü gibi diabetes mellitusta; sistemik dolaşımda, epiretinal membranlarda ve lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyleri yüksek olarak bulunmuş.

Pseudoeksfoliasyon sendromunun patogeneğinde en çok oksidatif stres ve hipoksi/iskemi gibi hücrel stres oluşturan patolojiler üzerinde durulmaktadır.

Yapılan çalışmalar genellikle venöz kan örneklerinde endotelial disfonksiyonu gösteren moleküller üzerindedir. Pseudoeksfoliasyon sendromlu hastaların lens epitel

hücrelerinde oksidatif hasar ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcut iken lens epitel hücrelerinde hücre adezyon molekülleri ve hücre iskeleti proteinlerini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

PES, birçok intraoküler ve ekstraoküler dokuda, anormal yapıdaki ekstraselüler materyalin aşırı üretimi ve akümüasyonu ile karakterize, ekstraselüler matriksin generalize hastalığı olduğu bulunmuştur. Ancak kapsamlı araştırmalara rağmen, ekfoliasyon materyalinin tam olarak biyokimyasal kompozisyonu bilinmemektedir. Biyokimyasal analizler, elde edilebilir materyalin yetersiz miktarları, materyalin insolubilitesi ve hastalığın uygun deneysel modellerinin olmaması nedeniyle yetersizdir.

Esas olarak elastik mikrofibriler komponentleri olan elastin, vitronektin, amiloid P, fibrillin-1, MAGP-1, emilin, LTBP-1, LTBP-2 gibi elastik fiber epitoplalarının yaygın varlığı, özellikle elastik mikrofibrilleri etkileyen bir elastoz tipi olduğu şeklindeki güncel teoriye yol açmıştır. Son çalışmalarda, PES'lu hastaların aköz hümörlerinde, belirgin olarak artmış growth faktör aktivitesi saptanmıştır. Bu growth faktör aktivitesini işaret eden TGF- β 1 ve TGF- β 2'nin belirgin olarak yükselmiş seviyeleri saptanmıştır. PES'da güncel patogenetik konsepte göre TGF- β 1'in, elastik mikrofibrillerin aşırı üretimini, onların enzimatik çapraz bağlanımını ve posttranslasyonel glikolizasyonunu sağlayarak, dokular içinde degrade olmayan fakat zamanla akümüle olan tipik ekfoliatif fibrillerin oluşumunu stimüle ettiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak growth faktörler, PES'lu gözlerde aköz tarafından yıkanan dokular ve hücrelerin biyolojik aktiviteleri üzerinde belirgin etkilere sahip olabilirler (59, 60, 61, 62).

Sorkhabi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise pseudoekfoliasyon sendromlu hastalar ile kontrol grubu arasında venöz kandaki TNF- α ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış. Pseudoekfoliasyon sendromu olan grupta TNF- α ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bu çalışmada pseudoekfoliasyon sendromunda inflamasyonun da etkili olduğunu düşündürmüştür (63).

Pseudoekfoliasyon Sendromu, ilk belirtileri genellikle gözde görünen, sistemik olarak karadiyovasküler, serebrovasküler sistemlerde de bulgu verebilen bir hastalıktır. Kardiyovasküler ve serebrovasküler sistem de etkilendiği için son yıllarda endotelial

disfonksiyonun göstergesi olan bazı moleküller bu hastalarda yüksek bulunabileceği düşüncesiyle çalışmalar yapılmış (64).

Stafiej ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada pseudoeksfoliasyon sendromu olan hasta grubu ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan kontrol grubu arasında venöz kandaki vWF, E-selectin ve P-selectin düzeyleri karşılaştırılmış. İki grup arasında sistemik dolaşımda adezyon molekülleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış (64).

Bu çalışmaların sonucuna göre diabetes mellitus mevcut olan hastalarda, normal hastalara göre sistemik dolaşımda adezyon moleküllerinin yüksek olduğu bulunmuş. Pseudoeksfoliasyon sendromu mevcut olan hasta grubunda ise adezyon molekülleri normal hasta grubu ile aynı düzeyde bulunmuş.

Diabetik veya Pseudoeksfoliasyon sendromlu hastaların lens epitel hücrelerindeki ICAM-1 düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bunun için sistemik dolaşımda adezyon moleküllerini araştıran çalışmaları da referans olarak kullandık. Bu çalışmalarda genellikle diabetes mellitusta adezyon moleküllerinin arttığı, pseudoeksfoliasyon sendromunda ise adezyon moleküllerinin değişmediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonucunda da diabetik hasta grubunda lens epitel hücrelerindeki ICAM-1 düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat daha çok hasta sayısı ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunabileceği düşüncesindeyiz.

Katarakt gelişimi progresif bir süreçtir. Aylar veya yıllar içerisinde lens opasifikasyonları sürekli ilerlemekte, nükleus gittikçe sertleşmektedir. Nükleusun esnekliğini kaybedip sertleşmesi zaten yaşla birlikte fizyolojik bir süreç olarak da görülmektedir. Bu progresyonla ilgili de çeşitli teoriler bulunmaktadır. Çalışmalarda genellikle lensin tüm metabolizmasından sorumlu lens epitel hücrelerinin sayıca azalması ve kalan hücrelerin de lens içinde meydana gelen bu değişiklikleri kompanse edemediği üzerinde durulmaktadır (65).

Lens epitel hücreleri ömür boyu çoğalmakta ve ekvatoryal bölgede lens fibrillerine dönüşmektedir. Lens fibrillerinin hiçbir organeli olmadığı için fibrillerin metabolizması, metabolizma sonucu oluşan artıkların uzaklaştırılması ve oksidanlara karşı korunması lens epitel hücreleri tarafından sağlanmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte

lens epitel hücrelerinin sayısında azalma olmaktadır. UV ışınlarına fazla maruziyet, oksidatiflerin artması da lens epitel hücrelerinde hasar meydana getirmektedir. Lens epitel hücrelerindeki bu hasarın apoptozis sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Lens epitel hücrelerinde gelişen apoptozisin önlenmesi katarakt gelişimini önleyebileceği düşünülmüştür (65).

Harocopos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada katarakt hastalarının ön kapsül materyali, göz bankasında kataraktöz ve kataraktöz olmayan hastalardan alınan lens ön kapsül materyalleri alınarak lens epitel hücre dansiteleri değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucuna göre katarakt bulunan lenslerde ve özellikle de opasifikasyon bölgelerinde lens epitel hücre dansitesinde azalma tespit edilmiş (65).

Yaşlanmayla birlikte ve katarakt gelişen hastaların lens epitel hücre sayılarında azalma tespit edilmiştir. Katarakt gelişen hastalardaki lens epitel hücre sayısında azalmanın nasıl olduğu ile ilgili de yapılan bazı çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda özellikle lens epitel hücrelerindeki azalmanın apoptozise bağlı olduğu düşünülmüştür. Apoptozis normal fizyolojik koşullar altında veya patolojik mekanizmalarla gelişebilir. Özellikle embriyonik hayatta bazı dokuların gelişimi sırasında fizyolojik olarak apoptozis görülebilir. AIDS gibi bazı patolojik durumlarda da CD4 T lenfositlerde görüldüğü gibi patolojik apoptozis gelişebilir (66).

Li ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada göz bankasından elde edilen normal lensler ile kataraktlı hastaların lenslerinden operasyon sırasında alınan lens kapsüllerindeki lens epitel hücreleri değerlendirilmiş. Hücrelerdeki apoptozis oranları karşılaştırılmış. Katarakt mevcut olan hastaların lens epitel hücrelerindeki apoptozis oranları, normal lenslerin lens epitel hücrelerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuş (66).

Lens epitel hücrelerinde görülen apoptozisi oksidatif hasar ve UV ışığın indüklediği düşünülmüştür. Li ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada rat lenslerinin lens epitel hücreleri değerlendirilmiş. Bu amaçla rat lensleri alınmış ve lens epitel hücre kültürü oluşturulmuş. Hücre kültürüne UVB ışını uygulanmış. İnkübasyon süresine göre DNA fragmantasyonu ve terminal deoksiribonükleotid transferaz değerlendirilerek hücrelerdeki apoptozis oranı değerlendirilmiş. UVB ışına maruziyet süresi arttıkça lens epitel hücrelerindeki apoptozisin arttığı görülmüş. Bununla birlikte hücre ölümüyle orantılı olarak lenste opasifikasyon ve lensin kuru ağırlığında azalma görülmüştür. 24

saat sonunda da tüm lens epitel hücrelerinde apoptozis gelişmiş. Buna bağlı olarak da UVB ışına maruziyetin süresine göre lens epitel hücrelerinde apoptozis geliştiği ve bununla paralel olarak da lensteki opasifikasyon miktarında artma geliştiği gösterilmiştir (67).

Apoptozis, programlanmış hücre ölümü olarak bilinir. Apoptozis gelişmesinde birçok mekanizma ve birçok gen rol almaktadır. Apoptozis sürecinde hücre adezyon moleküllerinde de birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Zou ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada insan aortik endotel hücre kültürü oluşturulmuş. Hücreler yüksek konsantrasyonda glukoza maruz bırakılmış. Hücrelerde oksidatif-antioksidatif değişiklikler, hücre adezyon molekülleri ve hücre morfolojisi değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucuna göre hücrelerde oksidatif maddelerde artış görülmüş. Hücre morfolojileri değerlendirildiğinde apoptozisle uyumlu olarak DNA fragmentasyonu izlenmiş. Bu değişikliklere paralel olarak ICAM-1 düzeylerinde de artış izlenmiş (68).

Bilindiği gibi katarakt etiyolojisinde de en çok oksidatif stres ve UV ışına maruziyet üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi hem oksidatif stres hem de UV ışınlarına maruziyet apoptozise neden olmaktadır (67, 68).

Garner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da nükleus sertliği grade 2 ile grade 4 arasında olan lenslerdeki oksidatif değişiklikler karşılaştırılmış. Çalışmanın sonuçlarına göre de grade 4 nükleus sertliği olan lenslerde grade 2 nükleus sertliği olan gruba göre anlamlı derecede yüksek miktarda oksijen radikalleri bulunmuş (69).

Bu çalışmalara bakılarak lensin opasifikasyonundaki artışla, apoptozise bağlı lens epitel hücre ölümü ve hücre içi artan oksidatif stresle ilişki kurulabilir (67, 68, 69).

Bizim yaptığımız çalışmanın sonucunda da ICAM-1 düzeyi en yüksek Grade 4 nükleus sertliği olan katarakt grubunda daha sonra Grade 3 nükleus sertliği olan katarakt grubunda en düşük ise Grade 2 nükleus sertliği olan katarakt grubunda bulundu. Nükleus sertliği arttıkça lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.05$) Bu durumun lens opasifikasyonundaki artış ile birlikte apoptozise bağlı lens epitel hücresi ölümü ve hücre içi artan oksidatif stres ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Yaşa bağlı katarakt gelişen hastaların lens içeriğindeki proteinlerde de değişiklikler meydana gelmektedir. Suda çözünebilen proteinler hakkında yapılmış

birçok çalışma olmasına rağmen hücre iskeleti proteinleri ile ilgili yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Vimentin de lens epitel hücrelerinde bulunan hücre iskeleti proteinlerindedir. Vimentin ile ilgili çalışmalar genellikle senil kataraktlar ve normal lens materyallerini karşılaştırmak için yapılmıştır.

Katarakt hastalarında lens epitel hücrelerindeki hücre iskeleti proteinlerindeki değişiklikleri araştıran çalışmalardan; Zhou ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yaşa bağlı katarakt gelişen hastaların lens epitel hücrelerindeki intermediate filamanlar ultrastruktürel olarak değerlendirilmiş. Katarakt hastalarının lens epitel hücreleri normal lens epitel hücreleri ile karşılaştırıldığında katarakt olan hasta grubunda vimentin düzeyi düşük olarak bulunmuştur (70).

Katarakt gelişim sürecinde lens epitel hücrelerinde ne gibi değişiklikler olduğunu araştırmak için yapılan çalışmalarda, glukokortikoidlere bağlı olarak katarakt geliştiği bilindiği için birçok çalışmada glukokortikoidler kullanılmıştır. Hem sistemik hem de topikal kullanılan steroidler katarakt gelişimine neden olabilmektedir. Glukokortikoid kullanımında genellikle arka subkapsüler katarakt gelişmektedir. Hangi mekanizma ile geliştiği tam olarak bilinmemektedir. En çok üzerinde durulan teoriler; osmotik dengede oluşan bozukluklar, metabolik bozukluklar, oksidatif stres ve hücre reseptör değişiklikleridir. Son yıllarda yanlış hücre migrasyonu, artmış büyüme faktörleri ve buna bağlı artmış proliferasyon ve diferansiyasyon üzerinde durulmaktadır (71).

Celojević ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; hastaların katarakt cerrahisi sırasında lens ön kapsül materyali alınıp lens epitel hücre kültürü hazırlanmış. Hazırlanan hücre kültürlerine değişik dozlarda dexametazon ilave edilmiş. Lens epitel hücrelerindeki vimentin, E-cadherin, N-cadherin, α -catenin, β -catenin ekspresyonları değerlendirilmiş. Elektron mikroskopisi ile hücre morfolojisi de değerlendirilmiş. Dexametazon uygulananlar ile dexametazon verilmeyenler karşılaştırıldığında vimentin ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamış. N-cadherin ve α -catenin ekspresyonu, dexametazon uygulanan lens epitel hücrelerinde düşük bulunmuş. Elektron mikroskopisi ile değerlendirildiğinde; dexametazon uygulanan grupta doz bağımlı olarak lens epitel hücrelerinde morfolojik değişiklikler izlenmiş. Vakuol formasyonu ve multivesiküler cisimler görülmüş. (71).

Katarakt gelişiminde üzerinde durulan diğer bir mekanizma da lens epitel hücrelerindeki iyonik değişikliklerdir. Yapılan çalışmalarda nükleer kataraktlarda iyonik denge çok bozulmazken, kortikal kataraktlarda lens içinde Na ve Ca artmış, K azalmış olarak bulunmuştur. Kortikal kataraktlarda bu iyon değişikliklerine bağlı olarak da protein kaybı gelişmektedir. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda ise lens içinde Ca miktarının artırılmasına bağlı olarak bazılarında nükleer opasite gelişirken, bazılarında da kortikal opasite gelişmiştir (72).

Sanderson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; göz bankasında hastaların lens materyalleri alınmış ve lens kültürü hazırlanmış. Bir gruba Ionomycin(Ca miktarını arttırmak için), bir gruba Ionomycin+EGTA(Ca şelatörü) uygulanmış ve bir de kontrol grubu oluşturulmuş. Bu gruplardaki lenslerde protein analizi yapılmış. Lens kültürüne Ionomycin uygulandığında lensin şeffaflığı bozularak opasifikasyonlar gelişmeye başlamış. Opasifikasyonlar kortikal lenste görülmüş, gittikçe daha derin kortikal liflere ulaşmış fakat nükleusta opasifikasyon gözlenmemiş. Daha sonra Ca şelatörü olan EGTA ilave edildiğinde opasifikasyonlar düzelmiş. Lens ağırlığı en yüksek Ionomycin uygulanan grupta, daha sora EGTA ilave edilen grupta en düşük ise kontrol grubunda bulunmuş. Lens proteinleri değerlendirildiğinde; Ionomycin uygulanan grupta; %44 oranında suda çözünen proteinlerin kaybı izlenmiş, ürede çözünen proteinlerde azalma görülürken, ürede çözünmeyen protein grubunda artış izlenmiştir. Hücre iskeleti proteinleri olan ve ürede çözünebilen spektrin, filensin ve vimentin de Ca bağımlı kalpainin hedefi olur ve proteolizise uğrarlar. Buna bağlı olarak Ionomycin uygulanan grupta hücre iskeleti proteinleri(spektrin, filensin, vimentin) de düşük bulunmuştur (72).

Joo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; nükleer katarakt ve anterior subkapsüler katarakt olan hastalardaki değişiklikleri elektron mikroskopisi ve immunohistokimyasal olarak karşılaştırmışlar. Elektron mikroskopisi incelemesinde nükleer katarakt olan hastaların lens epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler izlenmiş. Anterior subkapsüler katarakt olan hastaların lens epitel hücrelerinde ise transdiferansiyasyon izlenmiş. İmmünohistokimyasal incelemede nükleer katarakt olan hasta grubunun lens epitel hücrelerinde vimentin ve sitokeratin pozitif olarak bulunmuş (73).

Guo-Li ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; rat lensleri alınarak lens kültürü hazırlanmış. Kültürlerden bir gruba dexametazon ilave edilmiş, bir gruba dexametazon

ile birlikte RU486(glukokortikoid reseptör antagonisti) eklenmiş, bir gruba da hiçbir ilaç ilave edilmeyerek kontrol grubu oluşturulmuş. Dexametazon ilave edilen grupta lenste opasite gelişirken, diğer iki gruptaki lensler saydam olarak kalmış. Elektron mikroskopisi incelemesinde dexametazon ilave edilen hücrelerde bir takım morfolojik değişiklikler gözlenirken(özellikle vakuol formasyonu), diğer iki grupta morfolojik bir değişiklik izlenmemiş. Western blotting analiz ve immünohistokimyasal olarak vimentin düzeyleri de incelenmiş. Dexametazon ilave edilen grupta vimentin düzeyleri diğer iki gruptan düşük olarak bulunmuş. Bu çalışmada da görülmektedir ki katarakt hastalarında proteolizise bağlı olarak vimentin düzeyleri normal lenslere göre daha düşüktür (74).

Yapılan çalışmalara bakıldığında arka subkapsüler katarakt gelişimine neden olan steroidler; katarakt hastalarının lens epitel hücrelerinde bir değişikliğe neden olmazken, ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada steroidlerin vimentin düzeyini düşürdüğü gözlenmiş. Kortikal katarakt gelişimine neden olan Ionomycin ise lens epitel hücrelerinde proteolizise bağlı olarak vimentin düzeylerinde düşüşe neden olmaktadır. (72, 73, 74)

Bizim yaptığımız çalışmada da; lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi en düşük kortikal katarakt olan hasta grubunda bulundu. Vimentin düzeyi en yüksek de nükleer katarakt olan hasta grubunda bulundu. Fakat vimentin düzeyleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamıza katılan 60 hastanın 10 tanesinde kortikal katarakt mevcuttu. Hasta sayıları artırılarak yapılabilecek daha kapsamlı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunabileceği kanaatindeyiz.

Hücre iskeleti proteini olan vimentin ile diabetik kataraktlarda yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Haijan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diabetik kataraktlar ile diabetik olmayan kataraktlar karşılaştırılmış. Bunun için hastaların katarakt cerrahisi sırasında lens ön kapsül materyalleri alınıp immünohistokimyasal olarak vimentin karşılaştırılmış. İki grup arasında vimentin pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunamamış. İki grupta da yaklaşık %95 oranında vimentin pozitifliği görülmüş (57).

Diabetik nefropatili hastalarda vimentin ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Essawy ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diabetik hastaların böbrek biyopsileri ile diabetes mellitus mevcut olmayan hasta grubunun böbrek biyopsi

sonuçları karşılaştırılmış. Vimentin kontrol grubu ve diabetik hastaların glomerüllerinde tespit edilmiş, fakat kontrol grubunda glomerullerde daha yüksek oranda vimentin bulunmuş. Tubuluslerde ve interstisyumda ise diabetik nefropati grubunda vimentin tespit edilmiş, fakat kontrol grubunda tubuluslerde ve interstisyumda vimentin tespit edilememiş. Glomeruloskleroz ile vimentin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuş (75).

Bizim çalışmamızın sonucunda da diabetes mellitus olan hasta grubunun lens ön kapsülündeki vimentin düzeyi normal senil katarakt olan gruba göre daha düşük bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Pseudoeksfoliasyon sendromu mevcut olan hastalarda hücre iskeleti proteinleri ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın sonucunda da normal senil kataraktlar ile pseudoeksfoliasyon sendromu mevcut olan kataraktlar arasında lens ön kapsülündeki vimentin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Katarakt hastalarında hücre iskeleti proteinleri ile yapılmış çalışmalarda genellikle normal lensler ile kataraktöz lensler karşılaştırılmış.

Bizim çalışmamızda katarakt olmayan normal lensler mevcut değildi. Çalışmamızın sonucunda vimentin düzeyi en yüksek normal senil katarakt olan hasta grubunda, en düşük ise pseudoeksfoliasyon sendromu olan hasta grubunda bulundu. Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Nükleus sertliği ile lens proteinleri arasındaki ilişki ile ilgili de yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Zaten katarakt gelişiminde lenste görülen en bariz morfolojik değişiklik lens proteinlerindeki değişikliklerdir. İlerleyen yaşla birlikte lens içerisindeki suda erimeyen protein oranı artar ve agregatlar oluşmasına neden olur. Sonuçta ışığın daha çok saçılmasına sebep olan lens opasitleri oluşur. Zamanla lensin toplam protein miktarında azalma olur. Bu azalma kataraktlı gözlerde daha belirgindir. Yaşla polipeptidlerde zamanla bozulma, erime ve sülfidril gruplarında azalma görülür. Bunun sonucu lensin şeffaflığı bozulur. Erişkin saydam bir lenste suda eriyen proteinlerin oranı %81 iken, kataraktlı lenste bu oran sadece %51,4 civarındadır. Bu durum lens kapsülünden kristalin kaybını düşündürür (23).

Kristalin proteinler ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcut iken nükleus sertliği ile hücre iskeleti proteinlerini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızdaki hastalar da nükleus sertliğine göre gruplandırılıp vimentin düzeyleri değerlendirildi. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da nükleus sertliği ile vimentin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada; etiopatogenezinde farklı hücresel mekanizmaların rol oynadığı farklı katarakt tipleri; diabetik, pseudoeksfoliatif, normal senil katarakt hasta grupları arasında, lens ön kapsülünde vimentin ve ICAM-1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ancak kataraktın sertlik derecesi arttıkça, ICAM-1 düzeyinde belirgin bir artış gözlenmiş; bu durumun lens opasifikasyonundaki artış ile birlikte apoptozise bağlı lens epitel hücresi ölümü ve hücre içi artan oksidatif stres ile ilişkilendirilebileceği kanaatine varılmıştır. Bu parametreleri de içeren daha geniş serilerde yapılacak kapsamlı çalışmaların altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve buna bağlı olarak da katarakt gelişiminin ve progresyonunun önlenmesine, yeni tedavi metodlarının uygulanmasına imkân sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Farklı katarakt tiplerinde (kortikal, nükleer, arka subkapsüler) lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0,815)
- 2- Hasta gruplarında (diabetes mellitus, pseudoeksfolyasyon sendromu, normal senil katarakt) lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0,972)
- 3- Nükleus sertliği arttıkça lens ön kapsülünde ICAM-1 düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p= 0,042) bu durumun lens opasifikasyonundaki artış ile birlikte apoptozise bağlı lens epitel hücresi ölümü ve hücre içi artan oksidatif stres ile ilişkilendirilebileceği kanaatine varılmıştır.
- 4- Farklı katarakt tiplerinde (kortikal, nükleer, arka subkapsüler) lens ön kapsülünde vimentin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0,463)
- 5- Hasta gruplarında (diabetes mellitus, pseudoeksfolyasyon sendromu, normal senil katarakt) lens ön kapsülünde vimentin düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0,231)
- 6- Farklı nükleus sertliği olan katarakt hastalarının, lens ön kapsülünde vimentin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0.220)
- 7- Daha geniş serilerde yapılacak kapsamlı çalışmaların, altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve buna bağlı olarak da katarakt gelişiminin ve progresyonunun önlenmesine, yeni tedavi metodlarının uygulanmasına imkân sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Karel F, Aslan BS: Lens. Aydın P, Akova YA. Temel goz hastalıkları. Ankara: Gunes Kitabevi 2010;347-397.
- 2- Ritch R, Shields M. B, Krupin T. The Glaucomas, 2nd edition, Vol 2, Chapter 47, 1996.
- 3- Seland JH, Leo T, Chylack JR. Cataract in the exfoliation syndrome. Tran Ophthalmol Soc UK. 102:375, 1982
- 4- Tamçelik N, Özçetin H. Fakoemülsifikasyon. 1. baskı, İstanbul; Fikret Özsan Matbaası. 2004;1-30
- 5- Wederell, Elizabeth D., and Robb U. de Iongh. "Extracellular matrix and integrin signaling in lens development and cataract." Seminars in cell & developmental biology. Vol. 17. No. 6. Academic Press, 2006.
- 6- Mendez, Melissa G., Shin-Ichiro Kojima, and Robert D. Goldman. "Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition." The FASEB Journal 24.6 (2010): 1838-1851.
- 7- Özçetin H, Tamçelik N. Fakoemulsifikasyon. TOD EğitimYayınları. Bursa: 2004;1-10.
- 8- O'Dwyer P. Lens ve katarakt. The Eye M.D Association. American Academy of Ophthalmology. In: Ankara: Güneş kitabevi, 2008-2009; 11: 5-9.
- 9- Beebe DC. The Lens. In: Kaufman PL, Alm A. Adler's Physiology of The Eye. 10th ed. St. Louis: Mosby 2003;117-158.
- 10- Kincaid MC. Pathology of Lens. Tasman W, Jaeger EA. Ed. Duane's Ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2007;12: 232-251.
- 11- Saticı A, Cam V. Lens kalınlığının yaş ve aksiyel uzunlukla ilişkisi T Klinik Oftalmoloji 1998;7:165-168.
- 12- Danysh, Brian P. and Melinda K. Duncan. "The lens capsule." Experimental eye research 88.2 (2009): 151-164.

- 13- Snell RS, Lemp MA. The eyeball. In: Clinical Anatomy Of The Eye. Oxford: Blackwell Scientific 1989;119-194.
- 14- Olivero DK, Furcht LT. Type IV collagen, laminin, and fibronectin promote the adhesion and migration of rabbit lens epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci.1996;34:2825-2834
- 15-Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahıshalı B. Temel Histoloji: Barış Kitabevi 1998;38-45.
- 16-FitzGerald, Paul G. "Lens intermediate filaments." Experimental eye research 88.2 (2009): 165-172.
- 17-Omary, M. Bishr, Pierre A. Coulombe, and WH Irwin McLean. "Intermediate filament proteins and their associated diseases." New England Journal of Medicine 351.20 (2004): 2087-2100.
- 18- Wang, Ning, and Dimitrije Stamenovic. "Mechanics of vimentin intermediate filaments." Journal of Muscle Research & Cell Motility 23.5-6 (2002): 535-540.
- 19- Eckes, Beate, et al. "Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts." Journal of cell science 111.13 (1998): 1897-1907.
- 20- Gc D. "Adezyon Moleklleri" Astım Allerji İmmnoloji 2004;2(2):95-102
- 21- Lawson, Charlotte and Sabine Wolf "ICAM-1 signalling in endothelial cells "Pharmacological Reports 61.1 (2009): 22-32
- 22- Weingeist TA, Liesegang TJ, Grand MG(editr). American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course 2000-2001 Lens and Cataract.Anatomy, Chapter 1.5-9.
- 23- O'Dwyer PA. The Eye M.D Association. American Academy of Ophtalmology. In: Lens ve katarakt. Ankara: Gneş kitabevi, 2008-2009; 11: 11-17
- 24- Borazan M, Doğanay S. Sodyum selenitle oluşturulan deneysel katarakt modelinde resrevatroln etkisi. Tez, Malatya.2003
- 25- O'Dwyer PA. The Eye M.D Association. American Academy of Ophtalmology. In: Lens ve katarakt. Ankara: Gneş kitabevi, 2008-2009; 11: 19-23

- 26- Lerman S. Lens transparency and aging. In: Regnault F, Hockwin O, Courtios Y. Ageing of the lens. Amsterdam: Elsevier/ North-Holland Biomedical Press;1980;263-279.
- 27- Boulton M, Saxby LA. The Lens. In: Yanoff M, Duker JS, editors Ophthalmology. St. Louis, MO: Mosby, 2004;4:241-265
- 28- Chitkara DK. Cataract Formation Mechanisms. In Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. St Louis, MO: Mosby, 1999;481-488.
- 29-1. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. Bull World Health Organ 1995;73:115-121.
30. Adamsons I, Enger BMC, Taylor HR. Prevalence of lens opacities in surgical and general populations. Arch Ophthalmol 1991;109:993-997.
31. Italian-American Study Group. Risk factors for age-related cortical, nuclear and posterior subcapsular cataracts. Am J Epidemiol 1991;133:541-553.
32. Isaac NE, Walker AM, Jick H, Gorman M. Exposure to phenothiazine drugs and risk of cataract. Arch Ophthalmol 1991;109:256-260.
33. Leske MC, Chylack LT, Wu SY, et al. Biochemical factors in the lens opacities casecontrol study. Arch Ophthalmol 1995;113:1113-1119.
34. Bochow TW, West SK, Azar A et al. Ultraviolet light exposure and risk of posterior subcapsular cataracts. Arch Ophthalmol 1989;107: 369-372
35. Karel F. Lens ve hastalıkları. Temel Göz Hastalıkları, Aydın P, Akova A. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri: 1.baskı 2001;200-201
- 36- O'Dwyer PA. The Eye M.D Association. American Academy of Ophthalmology. In: Lens ve katarakt. Ankara: Güneş kitabevi, 2008-2009; 11:43-50
- 37-Oltulu R, Diabetik Kataraktlar, Retina-Vitreus 2014 Cilt 22 (özel sayı):117-121
- 38-Layden WE, Sheffer RN: Exfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 78:835-41,1974
- 39-Roth M, Epstein DL. Pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 89:477-81,1980.

- 40- Dark AJ, Streeten BW: Precapsular film on the aging human lens: precursor of pseudoexfoliation? Br J Ophthalmol 74:717-22, 1990.
- 41- Yüksel N, Psödoeksfoliasyon ve LOXL1 Gen Birlikteliği. Glo-Kat 2008;3:143-146
- 42- Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kuchle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. Exp Eye Res. 2001;73:765-80
- 43- Yoneda K, Nakano M, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Disease-related quantitation of TGF-beta3 in human aqueous humor. Growth Factors. 2007;25:160-7.
- 44- Oleggini R, Gastaldo N, Di Donato A. Regulation of elastin promoter by lysyl oxidase and growth factors: cross control of lysyl oxidase on TGF-beta1 effects. Matrix Biol. 2007;26:494-505.
- 45- Allingham, R. Rand, et al. *Shields textbook of glaucoma*. Lippincott Williams & Wilkins, Hipertip yayınevi 2014;248-262
- 46- Chylack, Leo T. et al. "Lens opacities classification system II (LOCS II)."Archives of ophthalmology 107.7 (1989): 991-997.
- 47- J. Fielding Hejtmancik, Marc Kantorow, Molecular genetics of age related cataract
- 48- Truscott, Roger JW. "Age-related nuclear cataract—oxidation is the key."Experimental eye research 80.5 (2005): 709-725.
- 49- Mathew, M. R. K., et al. "Expression of CD18, CD49b, CD49c and CD49e on lens anterior capsules in human cataracts." Eye 17.4 (2003): 473-477.
- 50- Nishi, Okihiro, et al. "Detection of cell adhesion molecules in lens epithelial cells of human cataracts." Investigative ophthalmology & visual science 38.3 (1997): 579-585.
- 51- YE Lin, Expression of Tgf- β ₂ mRNA and PCNA, FN Protein inLens Epithelial cells in Age-Related Nuclear and Cortex Cataract
- 52- Eshaghian, Joseph, and Barbara W. Streeten. "Human posterior subcapsular cataract: an ultrastructural study of the posteriorly migrating cells." Archives of ophthalmology 98.1 (1980): 134-143.

- 53- Klein, Barbara EK, et al. "Markers of inflammation, vascular endothelial dysfunction, and age-related cataract." *American journal of ophthalmology* 141.1 (2006): 116-122.
- 54- Lee, Alan YW, and Stephen SM Chung. "Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract." *The FASEB Journal* 13.1 (1999): 23-30.
- 55- Ruszkowska-Ciastek, Barbara, et al. "Effect of uncontrolled hyperglycemia on levels of adhesion molecules in patients with diabetes mellitus type 2." *Journal of Zhejiang University. Science. B* 16.5 (2015): 355.
- 56- KKhalfaoui, T., et al. "Immunohistochemical analysis of cellular adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1) and VEGF in fibrovascular membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy: preliminary study." *Pathologie Biologie* 57.7 (2009): 513-517.
- 57- Fan, Haiyan, et al. "Expression of PCNA, ICAM-1, and vimentin in lens epithelial cells of cataract patients with and without type 2 diabetes." *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine* 37.2 (2012): 51-56.
- 58- Glushakova, Olena, et al. "Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells." *Journal of the American Society of Nephrology* 19.9 (2008): 1712-1720.
- 59- Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GO. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol.* 1991 Apr;109:565-70
- 60- Schlötzer-Schrehardt U, Körtje KH, Erb C. Energy-filtering transmission electron microscopy (EFTEM) in the elemental analysis of pseudoexfoliative material. *Curr Eye Res.* 2001 Feb;22:154-
- 61- Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. *Proceedings of the First International Think Tank. Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Apr;79:213-7
- 62- Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1994 Dec 15;118:730-43

- 63- Sorkhabi, Rana, et al. "High-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor alpha in pseudoexfoliation syndrome." *Oman medical journal* 28.1 (2013): 16.
- 64- Stafiej, Joanna, et al. "Endothelial cell markers in patients with pseudoexfoliation syndrome." *The Scientific World Journal* 2012 (2012).
- 65- Harocopos, George J., et al. "Human age-related cataract and lens epithelial cell death." *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 39 (1998): 2696-2706.
- 66- Li, Wan-Cheng, et al. "Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non-congenital cataract development in humans and animals." *The Journal of cell biology* 130.1 (1995): 169-181.
- 67- Li, Wan-Cheng, and Abraham Spector. "Lens epithelial cell apoptosis is an early event in the development of UVB-induced cataract." *Free Radical Biology and Medicine* 20.3 (1996): 301-311.
- 68- Zou, Ming-Hui, Chaomei Shi, and Richard A. Cohen. "High glucose via peroxynitrite causes tyrosine nitration and inactivation of prostacyclin synthase that is associated with thromboxane/prostaglandin H2 receptor-mediated apoptosis and adhesion molecule expression in cultured human aortic endothelial cells." *Diabetes* 51.1 (2002): 198-203.
- 69- Garner, Brett, MICHAEL J. DAVIES, and ROGER JW TRUSCOTT. "Formation of hydroxyl radicals in the human lens is related to the severity of nuclear cataract." *Experimental eye research* 70.1 (2000): 81-88.
- 70- Zhou, Jian, Yannian Hui, and Yan Li. "[Expression of vimentin in lens epithelial cells of age-related cataract]." [*Zhonghua yan ke za zhi*] *Chinese journal of ophthalmology* 37.5 (2001): 342-345.
- 71- Celojevic, D., et al. "Cell Adhesion Molecule Expression in Human Lens Epithelial Cells After Corticosteroid Exposure." *The open ophthalmology journal* (2012): 42.
- 72- Sanderson, Julie, Julia M. Marcantonio, and George Duncan. "A human lens model of cortical cataract: Ca²⁺-induced protein loss, vimentin cleavage and opacification." *Investigative ophthalmology & visual science* 41.8 (2000): 2255-2261.

- 73- Joo, Choun-Ki, et al. "Degeneration and transdifferentiation of human lens epithelial cells in nuclear and anterior polar cataracts." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 25.5 (1999): 652-658.
- 74- Xie, Guo-Li, Hong Yan, and Zi-Fan Lu. "Inhibition of glucocorticoid-induced alteration of vimentin by a glucocorticoid receptor antagonist RU486 in the organ-cultured rat lens." *Molecular vision* 17 (2011): 32.
- 75- Essawy, M., et al. "Myofibroblasts and the progression of diabetic nephropathy." *Nephrology Dialysis Transplantation* 12.1 (1997): 43-50.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Katarakt Hastalarının Lens Ön Kapsülünde ICAM-1 ve Vimentin'in Araştırılması

Dr. Can Lokman PINAR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :04.02.2011
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 24.07.2015
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 24.07.2015
Tez Danışmanı : Doç.Dr.İlknur AKYOL SALMAN
Jüri Başkanı : Prof.Dr.Orhan BAYKAL
Jüri Üyesi : Prof.Dr. Mustafa DURMUŞ
Jüri Üyesi : Doç.Dr.İlknur AKYOL SALMAN



Prof. Dr.Orhan BAYKAL
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı