



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHMET MURAT UZEL

**FAKOEMÜLSİFİKASYON CERRAHİSİ ÖNCESİ
KOENZİM Q10 + VİTAMİN E KOMBİNASYONU
KULLANIMININ KORNEA ENDOTELİ VE SANTRAL
KORNEA KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ERCAN GÖMLEKSİZ

BALIKESİR

2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kornea.....	3
2.1.1 Korneanın Anatomisi	3
2.1.2 Korneanın Tabakları	4
2.1.2.1 Kornea Epitel Tabakası.....	4
2.1.2.2 Bowman Membranı.....	5
2.1.2.3 Kornea Stroma Tabakası.....	6
2.1.2.4 Descement Membranı	6
2.1.2.5 Kornea Endotel Tabakası.....	6
2.1.3 Korneanın Vasküler Sistemi	8
2.1.4 Korneal İnnervasyon.....	8
2.1.5 Korneanın Sağdıamlığı.....	8
2.1.6 Endotelde Travmayla Birlikte Gözlenen Değişiklikler.....	10
3. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES.....	11
3.1 Serbest Radikaller	11
3.1.1 Süperoksit Radikali	12
3.1.2 Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂).....	12
3.1.3 Hidroksil Radikalleri (OH•).....	13
3.2 Oksidatif Stres.....	13
3.2.1 Oksidatif Stresin Hücresel Yapılar Üzerine Etkisi.....	13
3.2.2 Oksidatif Stres Ve Hücresel Lipit Yapılar Üzerine Etkisi	13
3.2.3 Oksidatif Stres Ve Hücresel Protein Yapılar Üzerine Etkisi.....	14
4. ANTIOKSİDANLAR	15
4.1 Elektron Taşıma Sistemi (ETS)	16
4.2 KoenzimQ10 (CoQ10).....	17
4.3 Vitamin E	18
5. SPEKÜLER MİKROSKOPİ	19

5.1 Tarihçe	20
5.2 Optik Prensipler	20
5.2.1 Kalitatif Analiz.....	21
5.2.2 Morfometrik Analiz	21
5.2.3. Kantitatif Analiz.....	22
5.3 Speküler Mikroskopinin Katarakt Cerrahisinde Kullanım Alanı.....	24
5.4 Speküler Mikroskopi ve Kornea Endoteli.....	24
6. PAKİMETRİ.....	25
7. FAKOEMÜLSİFİKASYON CERRAHİSİ.....	27
7.1 Ultrasonik Enerji Ve Ultrasonik Emülsifikasyon	28
7.2. Fakoemülsifikasyon Cerrahisinin Endotel Hasar Oluşturma Mekanizmaları.....	29
7.2.1 Termal Hasar.....	29
7.2.2 Mikro Hava Kabarcıklarının Oluşturduğu Hasar	29
7.2.3 Hidroksil Radikallerinin Oluşturduğu Hasar	29
7.2.4 Mekanik Travmanın Oluşturduğu Hasar.....	30
7.2.5. İrrigasyon solüsyonu nedeniyle oluşan hasar.....	30
8. MATERYAL METHOD	30
8.1 Hasta Seçimi	31
8.2 Takip ve Değerlendirme Parametreleri	31
8.3 Tedavi Protokolü ve Cerrahi Yöntem	31
8.3.1 Cerrahi Öncesi Hazırlık	32
8.3.2. Cerrahi Teknik Aşamaları.....	32
9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
10. BULGULAR.....	34
11. TARTIŞMA	37
12. SONUÇ.....	44
13. KAYNAKLAR	45

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgisini ve deneyimini hem iyi bir insan hem iyi bir göz doktoru olmamız yönünde özverili bir şekilde kullanan sevgili ve saygı değer hocam Prof.Dr. Cenap Güler hocama,

İhtisasım boyunca desteklerini esirgemeyen, yeri geldiğinde bir arkadaş gibi bizim ile ilgilenen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet Ergin, Doç.Dr. Eyüp Karahan, Dr. Öğretim Görevlisi Hümeysra Yıldırım Can ve Dr. Öğretim Görevlisi Gözde Şahin Vural hocalarıma,

Tezimin değerlendirme aşamasında katkılarını esirgemeyen Manisa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Öğretim Üyesi Prof.Dr. Özcan Rasim Kayıkçıoğlu'na,

Tezimin başından itibaren beni destekleyen bilgi ve özverisini benden esirgemeyen her zaman yanımda hissettiğim Dr. Öğretim Görevlisi Mehmet Murat Uzel hocama,

Eğitimim boyunca beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım, beraber üzüldüğümüz beraber sevindiğimiz asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, servis ve poliklinikte beraber çalıştığımız özverili hemşire, personel ekibine,

Benim ben olmamda büyük katkıları olan, mesleğimde bu noktaya gelmemi sağlayan, zorlu eğitim süresince her türlü fedakarlığı yapan hayatımın her anında yanımda olan annem, babam ve kardeşime, destek ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Eda Gömleksiz'e ve güler yüzüyle ve neşesiyle huzur veren kızım Kumsal'a tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

AMAÇ:

Fakoemülsifiyasyon cerrahisi öncesi KoenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu kullanımının santral kornea kalınlığı (SKK), kornea endotel hücre dansitesi (EHD) ve endotel morfolojisi üzerine etkilerinin araştırılması.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde Eylül 2016-Kasım 2019 tarihleri arasında katarakt tanısı almış ve ameliyat edilmiş, öncesinde koenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu kullanım öyküsü olan 27 hastanın dosya bilgileri ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından uyumlu katarakt tanısı almış ve ameliyat edilmiş 27 hastanın dosya bilgileri kaydedildi. Tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, speküler mikroskopi sonuçları, santral kornea kalınlığı (SKK), biomikroskopik ve oftalmolojik muayene bulguları preoperatif ve postoperatif 1. ay sonuçları ile karşılaştırıldı.

BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen hasta verilerinden elde edilen bilgilerde Grup 1’de yer alan 27 hastanın yaş ortalaması $68,19 \pm 8.203$ (50-80) olup, 13’ü (%48,1) erkek, 14’si (%51,9) kadındı. Grup 2’de ise 27 hastanın yaş ortalaması 65.14 ± 8.1 (52-80) yıl olup 17’si (%62,9) erkek, 10’u (%33,3) kadındı.

Preop değerleri ile post op 1. aydaki EHD değerleri karşılaştırıldığında, grup1’de EHD kaybı ortalama $\%11,625 \pm 6.925$ iken grup2’de EHD kaybı ortalama $\%16,065 \pm 11.398$ idi. Oluşan kayıp, grupların kendisi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 001$, $p < 001$) EHD kaybı yüzdesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p = 009$)

Grup1'in cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.ayda varyasyon katsayısı (VK) değerindeki artış miktarı % 15,34±18.98 iken Grup2'deki VK artış miktarı %13.34±8.01 idi. Her iki değerde grup içerisinde anlamlı idi.(p<001,p<001) Gruplar arasında VK artış miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok idi. (p=0.617)

Grup 1 ve Grup2'de yer alan hastaların cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.ayda hegzagonalite değerindeki azalış miktarı sırası ile %9.28±5.16 ve % 11.51±7.71 olup her iki değerde grup içerisinde anlamlı idi.(p<001, p<001) Gruplar arasında hegzagonalite azalış miktarları açısından istatistiksel anlamlı bir fark yok idi. (p=0.218)

Grup 1 ve Grup2'de yer alan hastaların cerrahi öncesine göre postop 1.ayda SKK değerindeki artış miktarları iki grup içerisinde de bu değer istatistiksel olarak anlamlı idi. (p<0.001, p<0.001)

Toplam fakoemülsifikasyon enerjisi (CDE) Grup 1 için ortalama 5,96±4,34 iken Grup 2 için ortalama 6.15±1.81 saptanıp aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok idi. (p=0.838)

SONUÇ:

KoenzimQ10 + vitamin E kombinasyonunun fakoemülsifikasyon cerrahisi sırasında oluşan oksidatif stresi azaltıcı etkisi bulunabilir. Özellikle endotel rezervi düşük hasta gruplarında katarakt cerrahisi öncesi kullanılabilir.

ABSTRACT

Purpose: Investigating the impacts of CoenzimQ10 + vitamin E combination usage before phacoemulsification (surgery) on central cornea thickness (SKK), cornea endothelial cell density (EHD) and endothelial morphology.

Materials and Methods: The research was conducted with two patient groups which were diagnosed and got surgery between September 2016 and November 2019 in the Eye Diseases Department Clinic of Balıkesir University Medical Faculty's Health Practice and Research Hospital. 27 patients in the first group had medical history of Coenzimq10+ vitaminE combination before the cataract diagnosis and surgery. 27 patients in the second group, as the control group, who were diagnosed as cataract complying with their age and gender and got surgery but neither had any additional illness nor used any medical eye lotion usage history before. The file information of the patients in both groups were included in the research.

Best corrected visual acuity (EİDGK) measurement, specular microscopy results (preop, 1.month), biomicroscopical and ophthalmologic examination results of all patients were recorded. Patients using CoenzimQ10+ vitamin E combination were gathered in group 1 (n=27) while the other patients consisted group 2 (n=27) as the control group.

Cornea Endothelial Cell Density (EHD) taken by non-contact specular microscopy, coefficient of variation as endothelial cell morphology indicator (VK), hexagonality values and central cornea thickness (SKK) which were measured by fore-segment optical coherence tomography (OKT) were completely existing both in their before the surgery values files and 1st month after the surgery values files.

Result:According to the patients' data; the age average of 27 patients in Group 1 was $68,19 \pm 8.203$ (50-80) and 13 of them were (%48.1) male while 14 of them (%51.9) were female. On the other hand, the age average of 27 patients in Grup 2 was 65.14 ± 8.1

(52-80) and 17 of them (%62.9) were male while 10 of them (%33.3) were female. The average loss of endothelial cell density (EHD) in Group 1 was $11,625 \pm 6.925$ while it was $16,065 \pm 11.398$ in group 2. Falls in post op. 1st month endothelial cell density (EHD) values comparing to the Preop endothelial cell density (EHD) were meaningful for both groups ($p < 0.001$). The percentage of EHD loss was not statistically significant between the groups. ($p = 0.009$)

Compared to the time before the surgery, increase in group 1's VK value after the surgery was $15,34 \pm 18.98$ while it was 13.34 ± 8.01 for group 2. There was not any statistically significant difference between the groups VK increases in comparison. ($p = 0.617$)

Compared to the time before the surgery, decrease in hexagonality values of patients in both groups were respectively 9.28 ± 5.16 and 11.51 ± 7.71 and meaningful for both groups ($p < 0.001$, $p < 0.001$). There was not any statistically significant difference between the groups' hexagonality value decreases. ($p = 0.218$)

Compared to the time before the surgery, increases in SKK values of the patients in Group 1 and Group 2 in 1st month after the surgery. These were statistically significant for both groups. ($p < 0.001$, $p < 0.001$)

Total phacoemulsification energy (CDE) was $5,96 \pm 4,34$ in average for Group 1 while it was 6.15 ± 1.81 in average for Group 2 and there was not any statistically significant difference between them. ($p = 0.838$)

Conclusions: Coenzyme Q10 + vitamin E combination may have oxidative stress reducing effect during phacoemulsification surgery. It can be used before cataract surgery especially in patient groups with low endothelial reserves.

KISALTMALAR

EIDGK: En iyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

SKK: Santral Kornea Kalınlığı

EHD: Endotel Hücre Dansitesi

VK: Varyasyon Katsayısı

HEG : Hegzagonalite

OKT: Optik Koherans Tomografi

CDE: Fakoemülsifikasyon Enerjisi

Mm: Milimetre

D : Diyoptri

GİB: Göz İçi Basıncı

EKKE: Ekstra Kapsüler Katarakt Ekstraksiyonu

GİL: Göz İçi Lens

UST: Toplam Ultrason Süresi

CoQ-10: KoenzimQ10

VitE: Vitamin E

1. GİRİŞ

Kornea histolojik olarak epitel, bowman tabakası, stroma, descement zarı ve endotelden oluşmaktadır.(1) Korneada bulunan epitel, keratosit ve endotel hücreleri metabolik olarak aktiftir.(2) Bu hücreler korneanın saydamlığının ve kırıcılığının devam etmesini sağlamaktadır.

Kornea'nın yapısal özelliklerinin korunması, hücrelerin büyümesi, yenilenmesi metabolizmaya bağlıdır.(3,4) Kornea'nın metabolik aktivitesini yapabilmesi için gerekli ana madde glikozdur. Siliyer cisimden aköz hümöre geçen glikoz korneanın glikoz ihtiyacının yaklaşık%90'ını; göz yaşı ve limbal damarlar ise %10'unu karşılamaktadır.(3) Korneal tabakaların metabolik olarak aktiflikleri tabakalar arasında farklılık göstermekte ve aktivasyon miktarı ile orantılı olarak enerji ihtiyaçları artmaktadır.(4)

Endotel hücreleri epitel hücrelerinden metabolik olarak 5 kat daha aktiftir. Yoğun enerji gerektiren stromal hidrasyonun kontrolünden birinci derece sorumludur. Oksijen, superoksite ve sonrasında hidrojen peroksite çevrildiğinde organizma için son derece hasar verici olmaktadır. Epitel ve endotel hücrelerinde serbest radikalleri indirgeyen glutatyon redüktaz ve peroksidaz enzimleri de işlev için glikoza ihtiyaç duyarlar. İntrasellüler glutatyon 1/3 oranında azaldığında, endotelin pompa fonksiyonu ve buna bağlı olarak kornea şeffaflığı belirgin olarak azalır.(5,6)

Endotel hücrelerinin rejenere olma özelliği olmadığı için hücrelerin % 0,6'sı her yıl azalır, yaşlanma ve travma ile sayıları azalır, oluşan boşluğu komşu hücreler genişleyerek doldurur.(7)

Yapılan çalışmalarda özellikle 50 yaş sonrası popülasyonun ortalama endotel hücre sayısında azalma olduğu ve pleomorfizmde anlamlı artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca travma, intraoküler cerrahiler ve intraoküler implantasyonlar, kronik üveit gibi intraoküler inflamasyonlar, akut glokom atakları, lazer uygulamaları hem mekanik etki ile hemde ortamda serbest radikallerin artışına sebep olarak endotelde hasara sebep olup, hücre sayısını yaşa göre normal sınırların altına çekerler.(8,9,10)

Katarakt cerrahisinin gelişmesiyle birlikte özellikle erken görsel rehabilitasyon sağlanması hedefi, daha küçük kesilerden işlemlerin tamamlanması ihtiyacına sebebiyet vermiştir.(11,12)

İlk dönem fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulamalarında diğer yöntemlere göre daha fazla kornea endotel tabakası hasarı gözlemlenmiştir ve uzun dönem sonuçları öngörülememiştir (12).Buna rağmen klasik cerrahi yöntemlere göre intraoperatif ve postoperatif komplikasyonların daha az olması, kısa zamanda görsel rehabilitasyon sağlanması gibi üstünlükleri nedeniyle çalışmalar fakoemülsifikasyonda endotel koruyucu cerrahi üzerine yoğunlaşmıştır.

Dairesel devamlı kapsüloreksisin, hidrodiseksiyonun, hidrolineasyonun uygulamaya girmesi ve viskoelastik maddelerin kullanılması cerrahinin mümkün olduğunca korneadan uzak gerçekleştirilmesini sağlayıp, endotel hücre hasarını azaltmıştır. Fakoemülsifikasyon cerrahisinden sonra oluşan endotel hücre hasarı, korneanın saydamlığında kalıcı veya geçici bozulmalara neden olabilir.

Güncel fakoemülsifikasyon cerrahisindeki endotel koruyucu cerrahi tekniklerle bu hasarın asgari düzeyde tutulması hedeflenmektedir. Dolayısıyla hastanın hücre rezervi fizyolojik eşik değerin altına düşmeyip, postoperatif gelişen kornea ödemi de rezidüel hücre kompensasyonu ile kısa sürede toparlanmaktadır. (13) Ancak yaşlanma süreciyle devam eden endotel hücre kaybının devam etmesi korneanın ileri yaşlarda dekompanse olabileceği ihtimalini ortaya çıkarabilir. Bu nedenle mevcut cerrahinin tüm basamakları minimum endotel hücre kaybı açısından araştırılmaktadır.

KoenzimQ10 elektron transport zinciri basamaklarında yer alan önemli bir kofaktördür. Oksidatif stres sonucu açığa çıkan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesinde rol alan enzimlere yardımcı olarak görev alan bir koenzimdir. Bu basamaklar mitokondride gerçekleşir. Kornea endoteli çok yoğun miktarda mitokondri içermektedir. Mitokondriyal DNA hasara uğradığında ortamda çok yoğun miktarda serbest radikal meydana gelir .(14,15)

KoenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu antioksidatif özellikleri ve dens yapısı nedeniyle kuru göz hastalarında, kornea, retina ve glokom hastalarında ek tedavi

olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu kombinasyonun ön kamarada oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.(99) Fakoemülsifikasyon cerrahisi sırasında ön kamarada oksidatif stres artışı olmakta ve bu durum kornea endotelini olumsuz etkilemekte hem de korneal kalınlıkta artış oluşturmaktadır.

Bu nedenle fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanmış ve cerrahi öncesi koenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu kullanmış hastalar ile koenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu kullanmamış ve fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanmış hastaların endotel ve santral korneal kalınlık değişiklikleri karşılaştırılıp cerrahi öncesinde kullanılan koenzimQ10 + vitamin E kombinasyonunun fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrasında endotel sağ kalımı ve santral korneal kalınlığı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kornea

2.1.1 Korneanın Anatomisi

Kornea, tunika fibrosanın gözün ön kısmına saat camı gibi yerleşmiş şeffaf, avaskuler parçasıdır. Asferik yapıdadır. Göz küresinin 5/6'sı skleradan oluştururken. Göz küresinin ön 1/6'sını kornea oluşturmaktadır. Kornea damarsız, saydam ve optik özelliktedir. Görünüm olarak hafif basık bir yarım küreye benzer. Sklera ile birleşim bölgesine limbus adı verilir. Fibröz kollajen, kornea ve skleraya mekanik destek sağlar ve böylelikle organ bütünlüğü korunmuş olur.(16,17)

Kalınlığı santralde yaklaşık 0,52 mm'dir. Kenara gidildikçe 0,70 mm kalınlığa kadar çıkmaktadır. Yeni doğanda kornea çapı 10 mm'dir. Erişkin çapına 6 yaşında ulaşır. Ön çapı horizontal olarak 11–12 mm, vertikal olarak 9–11 mm'dir. Arka yüzeyde ise her iki çap ortalama 11,7 mm'dir.

Merkezi 1/3'lük kısım optik zondur. Ön eğrilik yarıçapı 7,5-8 mm iken, arka eğrilik yarıçapı ortalama 6,8 mm'dir. Korneanın ön yüzünün de, arka yüzünün de optik

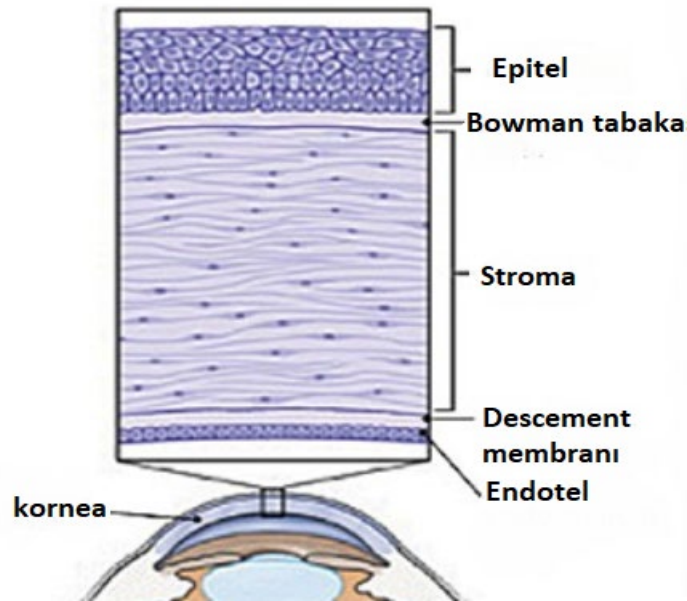
fonksiyonu vardır. Toplam kırıcılık gücü, bu iki yüzeydeki kırıcılık güçlerinin toplamıdır. Buna göre hava-gözyaşı (+5 D), gözyaşı-kornea (+44 D), kornea-ön kamara sıvısı (-6D) gibi ortamlar arası kırıcılıkları topladığımızda, korneanın refraktif gücü +43 D civarı bulunur.(18)

2.1.2 Korneanın Tabakları

Kornea histolojik olarak beş katmandan oluşmaktadır.

Katmanlar önden arkaya;

1. Epitel
2. Bowman membranı
3. Stroma
4. Descemet membranı
5. Endotel şeklinde sıralanmaktadır.



Şekil 1: Korneanın histolojik olarak tabakları

2.1.2.1 Kornea Epitel Tabakası

Nonkeratinize, salgı yapmayan, 4–6 hücre tabakası şeklinde dizilen, çok katlı

yassı epitel hücrelerinden oluşmuş, yaklaşık 40–50 mikron kalınlığındaki yapıdır.

Hücreler yüzeyel, orta ve derin olarak sıralanmışlardır. Yüzeyel hücreler birbirlerine iki sıra halinde sıkı bağlantılarla bağlanan yassı hücreler olup, gözyaşı ve dış etkenlere karşı bariyer oluşturmaktadır. Ayrıca içerdiği mikrovilluslar sayesinde gözyaşının kornea yüzeyinde dağılmasına ve stabil halde kalmasına katkıda bulunur.(5,21,23)

Orta katman hücreleri (kanat hücreleri) birbirlerine desmozomlarla bağlanan, iki-üç sıra halinde dizilmiş, poligonal hücreler olup yüzeyden derine doğru gidildikçe daha dört kenarlı bir görünüm almaktadırlar.

Derin hücreler ise kendileri tarafından üretilen epitelyum bazal membranına hemidesmozomlar ile sıkı bir şekilde bağlanmış, tek katlı silindirik yapıdaki hücrelerdir. Derin hücreler mitozis ile çoğaltılabilen hücreler olup, aktin filamanları vasıtasıyla yüzeye göç edebilme özelliğine sahiptirler. Bu bölünme özelliği epitelin yedi günde bir kendini yenilemesini sağlar.(5,26)

Gözyaşı film tabakası, epitel üzerinde bulunan yaklaşık 7 mikron kalınlığındaki bir yapıdır. Epitel yüzeyinde bulunan küçük düzensizlikleri giderdiği için optik açıdan çok önemlidir. Ayrıca içerisinde bulundurduğu lizozim ve laktoferrin gibi antibakteriyel elemanlar ile kornea için enfeksiyonlara karşı bir bariyer görevi görür bunlara ek olarak gözyaşı film tabakası kornea epitelinin beslenmesini de sağlar.(5,26)

Bazal membran, derin hücreler tarafından salınan ekstraselüler bir matriksten oluşmaktadır. Normal durumlarda tip IV kollajen ve laminin, bazal membranın ana yapısını oluşturmaktadır. Yaklaşık 0.05 mikron kalınlığındadır ve alttaki bowman tabakasına sıkıca bağlıdır. Epitel hücrelerinde miyelinsiz sinir lifleri sıklıkla bulunup çoğunlukla bazal hücre katındadır.(5,26)

2.1.2.2 Bowman Membranı

Epitelin altında bulunan, hücresiz ve kollajen liflerin yoğunlaşmasıyla oluşan

8–10 mikron kalınlığındaki tabakadır. Yenilenebilme özelliği yoktur. İçeriğindeki kollajen fibrillerin yapısının bozulması kalıcı skar oluşumuna yol açmaktadır.(26)

2.1.2.3 Kornea Stroma Tabakası

Korneanın %90'nını oluşturur. Ağırlığının yaklaşık %78'i sudur. Kuru ağırlığının %80'i kollajen iken %15'i glikozaminoglikan (GAG), %5'i keratositlerden oluşur.

Stromanın en sık kollajen tip I bulunmaktadır; ayrıca tip III, V, VI kollajende bulunabilir. Kollajen fibriller, stroma boyunca lameller şekilde uzanır. Stromada bulunan lameller birbirlerine gevşek bağlarla bağlanmış olup eşit uzunluk ve kalınlıktadırlar. Bu düzgün yapı kornea saydamlığı bakımından çok önemlidir.

Stromanın başlıca hücreleri keratositlerdir. Kollajen lamelleri arasında seyrek olarak dağılıp kollajen sentezini ve stromanın hücre dışı madde gereksinimini karşılamaktadır. Stromal yaralanmada, keratositler yaralanan bölgeye göç edip fibroblastlara dönüşüp bölgede kollajen üretimi yaparak skar oluştururlar.(27)

Fibriller arası glikozaminoglikanlardan (GAG) oluşan matriks ile doludur. GAG'lar anyonik bir ortam oluşturarak katyon ve su bağlarlar. Stromal ödemde matrikste su miktarının artması, fibriller arası mesafenin artmasına neden olur ve böylece kornea kalınlığında artış olur.(28)

2.1.2.4 Descement Membranı

Endotel hücreleri tarafından oluşturulan bir bazal membrandır. Periferde Schwalbe hattıyla sonlanır, tip IV kollajen ve fibronektinden oluşur. Bowman membranının aksine stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve yenilenebilme yeteneği mevcuttur.(28)

2.1.2.5 Kornea Endotel Tabakası

Kornea endoteli, descement membranı üzerine yerleşmiş tek katlı, altıgen hücrelerden oluşan bir tabakadır. Endotel hücreleri hayat boyunca topografi ve yoğunluk açısından değişim göstermektedir. Yeni doğanda endotel hücreleri büyük

çekirdekli, küçük sitoplâzmalı ve yuvarlak görünümde dirler. Kornea olgunlaştıkça hücrelerin şekli değişip düzenli altıgen dizilim gösterirler. Bu sayede geometrik ve termodinamik olarak en stabil ve yüzey gerilimi en düşük olan bal peteği görünümlü hücre konfigürasyonu oluşur.(29) Doğumda 10 mikron olan hücre yükseklikleri yaşlandıkça yassılaşı r ve yetişkinlerde yaklaşık 4 mikronluk bir yüksekliğ e ulaşırlar.(30)

Endotel hücre yoğunluğu özellikle doğumdan sonraki birkaç yılda olmak üzere erken ergenlik dönemine kadar belirgin bir şekilde azalır. Hayatın ilk yıllarındaki bu azalmanın globun genişlemesi sonucu oluştuğu düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle 50 yaş sonrası popölyasyonun ortalama endotel hücre sayısında azalma olduğu ve pleomorfizmde anlamlı artış olduğu bulunmuştur.(12,13) Yaşa bağlı endotel kaybı yıllık ortalama %0,5'tir.

İkinci ve sekizinci dekadlar arasında endotel hücre yoğunluğu azalarak, ortalama 3000–4000 hücre/mm²'den ortalama 2600 hücre/mm² düzeyine düşer. Altıgen hücre yüzdesi de %75'den %60 civarına iner.(31) Ayrıca travma, intraoköler cerrahiler ve intraoköler implantasyonlar, kronik üveit gibi intraoköler inflamasyonlar, akut glokom atakları, lazer uygulamaları endotelde hasara sebep olup, hücre sayısını yaşa göre normal sınırların altına çekebilir.(12,13)

Endotel hücrelerinin ön kamaraya bakan yüzüne apikal, descement membranına tutunan yüzüne bazal, birbirlerine bakan yüzlerine lateral yüz adı verilmektedir. Endotel hücreleri kendileri tarafından salgılanan descement membranına bazal yüzlerinde bulunan çok sayıda hemidesmozomlar aracılığıyla bağlanırlar. Hücrelerin lateral yüzleri de birbirleriyle sıkı birleşme (tight-junction) ve delikli birleşmeler (gap-junctionlar) ile bağlantılıdır. Gap- junction'ların bariyer fonksiyonuna katkıları yoktur, görevleri hücreler arası iletişimi sağlamaktır. Apikal yüzde ise makula okludens ve zonula okludens birleşmeleri mevcut olup bunlar hücreleri tam olarak sarmazlar. Böylece humor aköz ve stroma arasında sızdıran bir bariyer oluşmaktadır.(26,27)

Endotel hücrelerinin metabolik aktivitesi çok yüksektir. Dolayısıyla çok sayıda mitokondri, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı ve serbest ribozomlar

içermektedirler. Ana enerji kaynağı aközden alınan glikozdur ve oksijen gereksinimi de aközden karşılanır.(26)

Endotel hücrelerinin görevleri şunlardır.(21,27)

- Bariyer görevi; hücreler arasındaki zonula okludensler vasıtasıyla suyun aközden stromaya geçişini bir ölçüde engeller.
- Aktif pompa görevi; Na-K ATPaz aktivitesiyle normal kornea hidrasyonunu sağlar.
- Bariyer ve aktif pompa görevleri sayesinde korneal saydamlığa önemli katkı sağlar.
- Pinositoz yoluyla aközden partiküllerin veziküller halinde taşınmasını sağlar
- Endotelial stres durumunda descement membranı ve endotel hücre tabakası arasında fibröz bir tabaka (arka kollajen tabaka) oluşturur.(28)

2.1.3 Korneanın Vasküler Sistemi

Kornea vücudumuzdaki birkaç avasküler dokudan biridir. Normal kornea kan damarları içermesede kan elemanları ve salgılanan mediyatörler kornea metabolizması ve yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Oftalmik arterin dalı olan ön siliyer arter, dış karotisin dalı olan fasiyal artere açılan venlerle anastomoz yaparak limbal bölgede bir damarsal arkad oluştururlar.(19)

2.1.4 Korneal İnnervasyon

Kornea sinir yönünden çok zengindir. Trigeminal sinirin oftalmik dalından gelen uzun posterior siliyer sinirlerin 70–80 adet dalı sklera, episklere ve konjonktivadan korneaya girerler. Limbusu geçtikten 1–2 mm sonra miyelin kılıflarını kaybederler. Bowman katının arkasında pleksuslar oluşturup epitele dallar gönderirler.(20)

2.1.5 Korneanın Sağdamlığı

Kornea, kan ve lenf damarları içermemesi, sinir liflerinin etrafında miyelin olmaması nedeniyle görünen ışığın %90'ını geçirir. Uygun hidrasyon sayesinde kornea lamellerinin birbirine çok yakın ve paralel olan seyri muhafaza edilip kırılan ışığın dağılması engellenir.

Kornea ve çevresinde doğal olarak bulunan iki kuvvet, kornea stromasına su çekilmesine neden olur. Bunlar stromada bulunan GAG'ların yaklaşık 60 mmHg civarındaki osmotik basıncı ve ön kamara sıvısını kornea stromasına iten göz içi basıncıdır (GİB). Normal bir gözde GİB'nin stromal kalınlığa etkisi çok azdır. Normal gözlerde GİB 55mmHg seviyelerine geldiğinde korneal ödem görülürken, endotel işlevlerinin azaldığı gözlerde 30 mmHg seviyelerinde oluşur.(27) Kornea; epitelin gözyaşına karşı bariyer fonksiyonu, kornea yüzeyinden buharlaşma, endotelin kornea-aköz bariyeri fonksiyonu ve endotelin pompa fonksiyonu mekanizmalarıyla saydamlığını devam ettirmektedir.(21,27) Hem epitel hem endotel su iyonlarının stromaya geçişine karşı bir bariyer oluştururlar. Epitelin direnci endotele göre çok daha yüksektir. Endotel-aköz bariyeri tam sızdırmaz olmayıp suyun ve küçük moleküllerin korneanın derinlerine ilerlemesini dolayısıyla korneanın metabolik ihtiyacının karşılanmasını sağlamaktadır.(21,27)

Endotelden giren sıvı ise endotel pompasıyla geri pompalanıp kornea su seviyesi sabit tutulmaktadır. Endotel pompası işlevi birkaç mekanizmayla açıklanmaktadır. Endotel hücrelerinin lateral duvarında bol miktarda bulunan Na-K ATPaz enzimi ile hücreler arası aralığa Na iyonu, hücre içine ise K iyonu taşınır. Bu işlem için gerekli olan ATP aerobik ve anaerobik glikoliz ile elde edilmektedir. Hücre sitoplazmasında bulunan karbonik anhidraz enzimi ile de HCO₃ anyonları oluşturulur. Endotel hücrelerinden ön kamaraya HCO₃ ve Na iyonları aktif olarak salınır. Sonuç olarak Na iyon konsantrasyonunun stromada düşük olmasından kaynaklanan bir osmotik fark oluşturulur. Oluşan bu osmotik farkla da endotel hücrelerinden ön kamaraya pasif su akışı gerçekleşir.(21,22,26)

Gözyaşından su buharlaşmasında kornea dehidratasyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Buharlaşmayla birlikte gözyaşı tabakası hipertonic hale gelir ve bunun sonucundada epitel hücrelerinden ve stromadan dışarıya su çekilmesi gerçekleşir. Buna kanıt uyku sonrasında göz kapaklarının açılıp buharlaşma mekanizmalarının çalışmasıyla korneal kalınlığın %5'e varan oranda incelmesidir.(21,22,27)

2.1.6 Endotelde Travmayla Birlikte Gözlenen Değişiklikler

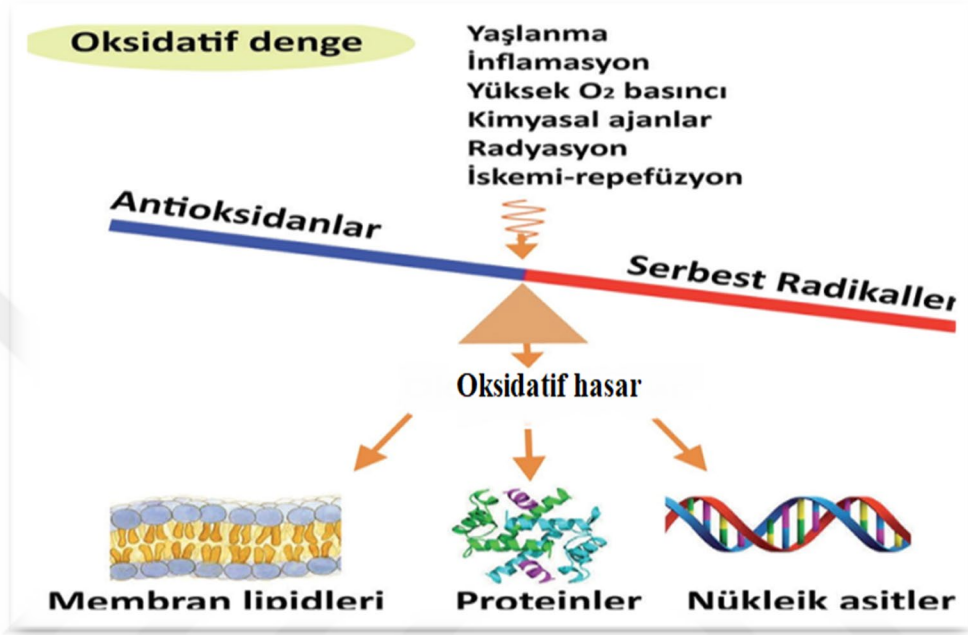
Endotel hücrelerinin mitoz kabiliyeti yoktur. Endotelin bir bölgesinde oluşan küçük bir travma veya yaşlanmanın getirdiği doğal hücre ölümü sonrasında hücre sayısı azalınca, mitoz kabiliyeti olmayan komşu endotel hücreleri büyüklüklerini ve şekillerini değiştirip boşluğu doldurmaya çalışırlar.(26) Büyük yaralanmalarda ayrıca bu bölgeye diğer komşu hücreler de göç edip hücreden yoksun bölgeler doldurulur. Bu esnada altıgen şekil kaybedilip başka geometrik şekillerde veya anormal şekillerde daha büyük hücre alanına sahip hücreler oluşur. Sonuç olarak oluşan küçüklü büyüklü hücre görünümüne polimegatizm ve farklı geometrik şekilli hücrelerin artıp altıgen hücre oranının azalmasına pleomorfizm denmektedir.

Bu iki parametre sağlıklı hücre rezervini kestirmek açısından endotel hücre yoğunluğu ile birlikte değerlendirilmelidir. Zira düzgün ve homojen altıgen hücrelerin oluşturduğu mozaik, geometrik ve termodinamik açıdan en stabil şekildir. Aksi takdirde endotelin travmaya direnci azalacaktır.(20,21) Bu nedenle hasar bölgesinin kapatılması tamamlandıktan sonra endotel hücreleri yeniden yapılanma sürecine girerler. Yeniden yapılanmayla hegzagonalitenin tekrar kazanılması ve polimegatizmin azaltılması hedeflenir. Hasarın büyüklüğüyle orantılı olarak gerçekleşen ortalama endotel hücre alanındaki artış ve hücre yoğunluğundaki azalma ise kalıcıdır.(24,29)

Travma ile endotel hücre sayısı azalıp kalan hücreler daha büyük ve pleomorfik hale gelince, bariyer ve pompa işlevlerinin idame ettirilmesi veya tekrar kazanılması güçleşir. Endotel hücreleri arasındaki boşluk arttığından ve hücreler daha geçirgen bir duruma geldiğinden bariyer fonksiyonu azalır. Hasarlı bölgede pompa fonksiyonu da geçici olarak durur fakat 14 gün içinde kendini toparlar.(17) Ancak hücre sayısı 600 hücre/mm² değerinin altına düşerse, endotel pompa yetmezliği başlar ve kornea katlarında su miktarı artar. Stres altında kalan hücreler yüzeylerinde yeni pompalar oluşturup ölen hücrelerin kayıp fonksiyonlarını kompanse edebilirler. Bundan dolayı endotel yoğunluğu 300–500 hücre/mm² olan bazı kornealar hala saydam kalabilmektedir. Ancak bu sayı cerrahi yönünden çok risklidir. 500–1000 hücre/mm² de yine cerrahi için büyük risk taşımakta, 1000–2000 hücre/mm² aralığında ise cerrahi risk devam etmekle beraber azalmaktadır. Endotel yoğunluğu 300 hücre/mm² altına düştüğünde ise stromaya sızan sıvı stromadan atılan sıvıya göre çok daha fazla

miktarda olacağından, kaçınılmaz olarak kornea dekompanse olur. Korneal saydamlık tamamen yitirilir ve büllöz keratopati klinik tablosu ortaya çıkar.(20)

3. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES



Şekil 2: Oksidatif hasar oluşturan etkenler

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondri olmak üzere hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi- reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler.(30,32) Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinin sorumludur.(33,36)

3.1 Serbest Radikaller

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak

veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir.(37) Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin homojen bir şekilde bölünmesi, elektron kaybına uğraması veya tek bir elektronun eklenmesi sonucu serbest radikaller oluşur .

Üretilen bu radikaller membran lipitlerine, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücrel hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir.

Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen (O_2) veya dioksijen olarak adlandırılır. Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere hücrel kompartmanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali (OH^{\cdot}) ve hidrojen peroksit (H_2O_2)'dir. Bunlardan ilk ikisi serbest radikal olup hidrojen peroksit ise prooksidandır.(38)

3.1.1 Süperoksit Radikali

Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak oluşturulur.

3.1.2 Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücrel kompartmanlarda bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminosit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının. ($O_2^{\cdot-}$) varlığında (Haber-Weiss Reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini (OH^{\cdot}) oluşturur.(40,41) Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan oluştuğu yerden uzakta olan ve Fe^{2+} içeren hücrel membranlarda da hasar oluşturabilir.

3.1.3 Hidroksil Radikalleri (OH•)

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü 9-10 saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdür.(43) Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur.(43)

3.2 Oksidatif Stres

3.2.1 Oksidatif Stresin Hücresel Yapılar Üzerine Etkisi

Reaktif oksijen türlerinin hücre içerisinde yukarıda sayılan nedenlere bağlı olarak artışı veya antioksidanların patolojik süreçler sonucunda azalmasına bağlı olarak oksidatif denge bozulur.(46) ROS miktarındaki bu artış sonuçta hücre membranlarında hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA'da yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar.

3.2.2 Oksidatif Stres Ve Hücresel Lipit Yapılar Üzerine Etkisi

Reaktif oksijen türleri biyolojik membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde (PUFA) oksidasyona yol açarak lipit peroksidasyonunu başlatırlar.(44) ROS içerisinde en güçlü reaktiviteye sahip olan radikal Fenton veya Haber Weiss reaksiyonu ile oluşan hidroksil radikalidir (OH•). Temelde süreç yüksek reaktiviteye sahip radikallerin hücre membranlarında bulunan poliansature yağ asitlerine saldırarak bir hidrojen atomunu metilen gruptan (-CH²) koparması ile başlar. Hidrojen atomu sadece bir elektron içerdiğinden metilen gruptan bir elektron kopması sonucunda karbon üzerinde eşleşmemiş bir elektron kalır.

Yağ asitinde bulunan çift bağ, kendisine bitişik karbon ile hidrojen arasındaki bağı zayıflattığından dolayı (C-H) hidrojenin koparılması kolaylaşmış olur (45). Bu nedenle özellikle hücresel membran lipitlerinin poliansatüre yağ asiti zincirleri peroksidasyona daha fazla duyarlıdır.

Hidrojen kaybeden yağ asiti moleküler olarak yeniden düzenlenir ve konjuge dien yapısı oluşur. Oluşan konjuge dien yapı oksijenle birleşir ve lipit peroksil radikallerine (LOO•) dönüşür. Bu peroksil radikalleri diğer yağ asitlerinden hidrojen

kopararak zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarını başlatır.(47)

Lipit peroksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşan lipit peroksidleri (Lipit peroksid, siklik peroksid ve siklik endoperoksid) sonuçta sekonder veya son ürünler olan Malondialdehit (MDA), 4-Hidroksinonenal (HNE) ve hegzanal isimli aldehitlere dönüşür.(48,49) Membranlarda meydana gelen zincirleme peroksidasyon reaksiyonları ortama zincir kırıcı bir antioksidan eklenene kadar (örn, Vit E) devam eder.

Antioksidanların yokluğunda peroksid radikalleri birbirleri ile çapraz kovalent bağ oluşturarak membran yapısını bozar ve membranı hasarlanmaya yatkın hale getirir.

Biyolojik membranlarda meydana gelen peroksidasyon membran akışkanlığında bozulma, membran potansiyelinde azalma, membranların H⁺ ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinde artışa yol açarak membranların rüptüre olmasına ve organel içeriğinin sitoplazmaya salınmasına sebep olur. Sonuç olarak hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelir.(50)

3.2.3 Oksidatif Stres Ve Hücresel Protein Yapılar Üzerine Etkisi

Oksidatif stres sonucunda oluşan başta hidroksil radikali olmak üzere reaktif oksijen türleri hücre içi proteinler üzerinde geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz oksidatif modifikasyona ve sonuçta oksidatif hasara yol açar.(53,54)

Hücre içi protein yapılar okside olduklarında yan zincirleri (Prolin, Arginin, lizin ve treonin) üzerinde karbonil gruplar oluşur. Protein karbonil yapılar aynı zamanda α -amidasyon yolağı ve glutamil yan zincirlerin oksidasyonu sonucunda proteinlerin parçalanması ile de ortaya çıkar.(55)

Bunun dışında protein yan zincirleri üzerindeki sistein, histidin ve lizin rezidülerinin lipitperoksidasyonu sonucu oluşan aldehitler (MDA, HNE), indirgeyici şekerler tarafından oluşturulan karbonil deriveleri (ketoaminler ve ketoaldehitler) ve proteinlerin lizin rezidülerinin oksidasyon ürünleri (glükasyon, glükoksidasyon) ile sekonder reaksiyona uğramaları sonucunda da proteinler üzerinde karbonil gruplar oluşabilir.(55)

Oksidatif stres sonucunda protein yapılarında oluşan oksidatif modifikasyonlar, hücre iskeletini oluşturan proteinlerde ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Protein karbonilasyonu ve tirozin nitrasyonu geri dönüşümsüz oksidatif modifikasyonlar olarak kabul edilirken sistein modifikasyonların geri dönüşümlü olduğu kabul edilir.(53,54)

Bu modifikasyonlar birçok hastalığın patogenezinde sorumludur. Oksidatif stres sonucu oluşan protein karbonil deriveleri (PCO) protein oksidasyonunun en yaygın kullanılan belirteci olup hastalıklar sonucunda oluşan oksidatif stresi değerlendirmede kullanılır. Ölçüm yöntemlerinin çoğu karbonil grupların 2,4-Dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile derivatizasyonu sonucu dinitrofenol (DNP) oluşumuna dayalıdır. Son ürün spektrofotometrik, ELİSA ve Western Blotting gibi yöntemlerle ölçülebilir.

Protein karbonil derivelerinin daha erken oluşması ve daha stabil olmaları nedeniyle oksidatif hasar belirteci olarak kullanılmaları yarı ömrü dakikalarla sınırlı olan lipit peroksidasyon ürünlerine göre daha avantajlıdır.(55,56)

4. ANTIOKSİDANLAR

Biyolojik sistemlerde genel olarak serbest radikallerin daha spesifik bir alt grup olarak ise ROS'un hücresel yapılara vereceği hasarı engellemek için antioksidan sistemler veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları mevcuttur. Endojen (antioksidan enzimler vb.) ve Ekzojen (vitaminler vb.) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır

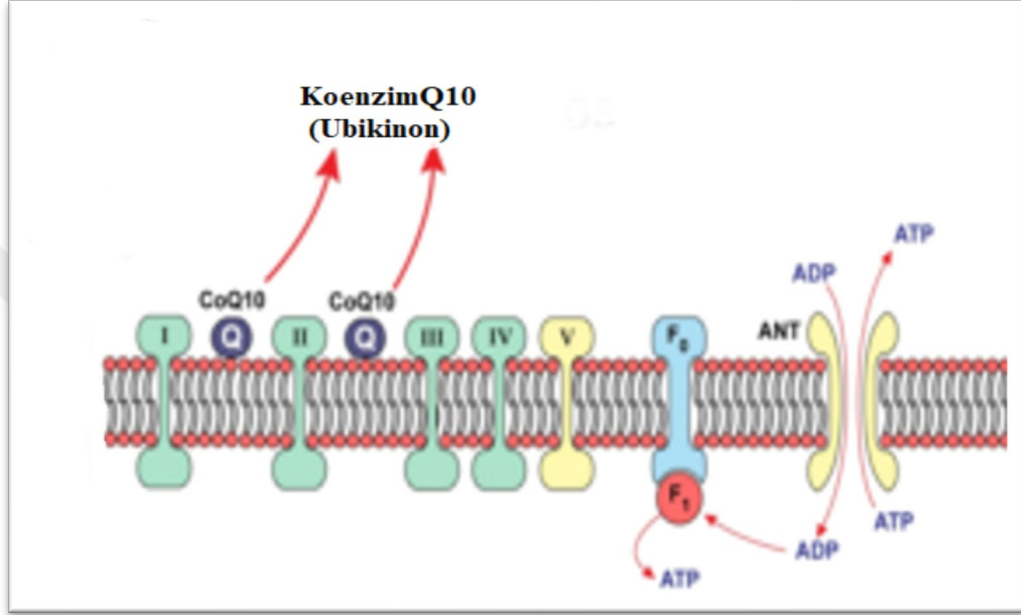
Antioksidanların etki mekanizmaları;

- Oksijeni ortamdan uzaklaştırır veya lokal olarak bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltırlar.
- Katalitik metal iyonlarını ortamdan uzaklaştırırlar.
- Süperoksit veya hidrojen peroksit gibi anahtar role sahip ROS'u ortamdan uzaklaştırır veya daha zayıf moleküllere çevirirler.
- Serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engellerler.

- Serbest radikallere bağılı oluşan hasarı onarıcı etkiler gösterirler.

4.1 Elektron Taşıma Sistemi (ETS)

Mitokondri tüm hücrelerde bulunmakta ve hücrelerin oksijenli solunumda enerji ihtiyacını karşılamaktadır.(64) ATP üretimi mitokondri iç zarındaki elektron taşıma sistemi ile oksidatif fosforilasyonun gerçekleşmesi ile oluşmaktadır.(65)



Şekil 3 : Mitokondri iç zarında meydana gelen ETS basamakları

Mitokondri iç zarında: Oksidatif fosforilasyonu gerçekleştiren enzimler, elektron taşıma sistemi(ETS) elemanları ve ATP sentaz enzimi bulunur. ETS'de dört özel protein grubu vardır ve bu moleküller, elektron isteği en az olandan en çok olana doğru sırası ile; NAD-Q redüktaz, Ubikinon(Q10), Sitokrom redüktaz, Sitokrom-c, Sitokrom oksidaz şeklindedir.(64,65,66)

ETS elemanlarından ubikinon protein yapıda olmayan ve koenzim olarak görev yapan bir moleküldür. Diğer ETS molekülleri protein yapıdadır. Mitokondri zarında yukarıdaki gibi bir dizi reaksiyon ile oksidatif fosforilasyon ile ATP sentezi ve H₂O oluşumu gerçekleşir.(63,65,66)

Oksijen enerji üretiminde yer alırken bir yandan da reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Vücutta bu iki mekanizma denge

halindedir.

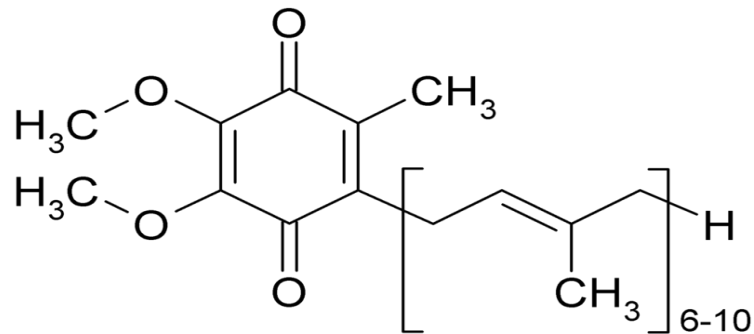
ETS de elektron hücre zarında iletilerek ortamdan serbest halde kalması engelenmiş olur. Hücre zarının çeşitli nedenlerle hasarlanması (oksidatif stres, travma, inflamasyon, yaşlanma vs..) elektronların oluşan serbest radikallerle tepkimeye girmesine neden olur. Oluşan serbest radikaller hücrelerde geri dönüşlü veya dönüşümsüz hasara neden olur(64,65,66). KoenzimQ10 bu dengenin antioksidasyon lehine devam etmesini sağlayan kilit koenzimlerden bir tanesidir.

4.2 KoenzimQ10 (CoQ10)

İlk olarak 1957 yılında Dr.Frederick Crane tarafından sığır kalbinin mitokondrisinden izole edilmiştir. Yapılan çalışmalarda hücre elektron transferinde rol oynadığı tespit edilmiştir. KoenzimQ10 organik, doğal, yağda çözünen, vitamin benzeri bir maddedir. Ubikinon olarak da isimlendirilir.

Son yıllarda en popüler besin takviyelerinden biri haline gelmiştir. KoenzimQ10'un temel aktivitesi enerji üretiminde, enzimlerle bir arada çalışarak hücrelerin ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamasına yardımcı olmaktadır.

Hücrelerde enerji üretiminden sorumlu organel mitokondri olduğu için koenzimQ10 mitokondride bulunur.(64,65) Tüm hücrelerimiz de mitokondri bulunmaktadır. Vücudumuzda en çok mitokondri kalp hücrelerinde bulunur. Kalp ve damar rahatsızlıkları ve kas erimesi olan kişilerde koenzimQ10 seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir.(70)



Şekil 4: KoenzimQ10 un kimyasal yapısı

KoenzimQ10 oftalmoloji ve diğerk bir çok alanda kullanılmakta ve umut verici sonuçlar vermektedir. KoenzimQ10 ATP sentezinde önemli bir role sahiptir. ATP nin vücudun tüm işlevlerini yerine getirmek için kullanıldığı(68) ve oksidatif hasarın hücreler için yıkıcı olduğu düşünülduğünde, bazı kronik hastalıkların koenzimQ10 ile ilişkilendirilmesi şaşırtıcı değildir.

KoenzimQ10 vücudumuzun her hücresinde mevcuttur. Bununla birlikte en yüksek konsantrasyonlarda kalp, böbrekler, akciğer ve karaciğerde bulunmaktadır.(69)

Kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı veya yüksek tansiyon gibi diğerk kalp rahatsızlıklarının bir sonucudur. Bu problemler nedeniyle oksidatif stres artar ve kalp üzerine olumsuz etkilere yol açar, koenzimQ10'un tedaviye ek kullanılması mevcut olan hasarı azaltmaktadır.(70,71)

Bunun yanında üreme ve doğurganlık, cildin genç tutulması, egzersiz performansını artırmak, diyabeti önlemek ve diyabet nedeniyle oluşan hasarın önlenmesine yardımcı olmak, kanser gibi kontrolsüz hücre çoğalmasını azaltmak için kullanılmakla beraber mitokondriyal hastalıklar, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.(77,78,79)

Oftalmolojide retina hastalıkları, optik disk hasarı, glokom, korneal bozukluk ve oküler yüzey bozukluğu olmak üzere birden çok alandan kullanılmaktadır.

4.3 Vitamin E

E vitamini, bitkiler tarafından üretilmektedir ve 8 farklı formu bulunmaktadır. Tüm yeşil dokularda önemli miktarda bulunur, fakat çoğunlukla tohumlarda oluşturulurlar.

Vitaminler, su ve lipit hücre bileşenlerini oksidatif reaksiyonlar sırasında üretilen reaktif oksijen radikallerinin saldırısından direk olarak korurlar veya

süperoksit dismutaz/glutatyon peroksidaz sistemi tarafından bu radikallerin eliminasyonu artırılır.(80)

Günümüzde E vitamininin moleküler ve hücrel etkileri; hücre zarlarına veya proteinlere zarar vermelerini önlemek amacıyla spesifik olarak reaktif oksijen türlerini temizlemek, sadece bir antioksidan olarak etki etmek yada spesifik enzimler ve transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek ve onları düzenleyerek, zarlar ve lipit kısımları gibi hücrel yapıları korumak şeklinde açıklamıştır. E vitaminin en önemli etkisi yaşlanma sırasında oksidatif strese karşı beyindeki sinir sistemini korur ve dolayısıyla bilişsel işlevlerin azalmasını önler.(80)

Ayrıca E vitamini büyüme, üreme, çeşitli hastalıkların önlenmesi ve dokuların bütünlüğünün korunması gibi vücut fonksiyonları için gereklidir. Pek çok alanda kullanıldığı gibi oftalmoloji de de, okuler yüzey hastalıkları, yaşa bağlı macula dejenerasyonu, glokom gibi bir çok hastalıkta destek tedavisi olarak kullanılmaktadır.

5. SPEKÜLER MİKROSKOPİ

Speküler mikroskop (SM), pürüzsüz kornea yüzeyinin ayna gibi yansıtma özelliğine sahip olmasına dayanan, korneal doku yüzeyine yarık ışık düşürüp yansıyan ışığı bir film düzlemi üzerine toplayarak dokunun görüntüsünü sağlayan alettir. Bu prensip ile ön segment yapıları da incelenebilmekte, ancak klinikte SM en çok kornea endotelinin görsel izlemi ve endotelial görüntünün morfolojik analizi için kullanılmaktadır.



Şekil 5: Speküler mikroskopi cihazı

5.1 Tarihçe

İlk olarak 1919'da Vogt, speküler aydınlatma prensibini biyomikroskoba uygulayıp canlı gözde korneal endotel muayenesini yapmıştır ancak teknik yetersizlikler o dönemde klinik şartlarda kullanılabilir bir cihaz yapılmasını engellemiştir. 1968'de Maurice aynı temel prensiple donör korneaların laboratuarda incelenebildiği speküler mikroskobu geliştirmiştir.

1975'te ilk kez Laing ve arkadaşları tarafından in vivo endotel görüntüleri alan bir SM geliştirilmiştir. Daha sonra Kaufmann ve Bourne bu cihazların modifikasyonlarını geliştirerek klinikte uygulamaya daha elverişli olan tiplerini sunmuşlardır. 1978'de Holm, Brown ve McCorey nonkontakt cihazı geliştirmişlerdir.(81)

5.2 Optik Prensipler

SM ile kornea arka yüzeyine bir yarı ışık düşürülmektedir. Korneanın saydam olması ve aköz-kornea kırıcılık indisleri farkının çok az olması nedeniyle gönderilen yarı ışığın ancak çok az bir kısmı aköz-kornea bileşkesinden geri yansımaktadır. Çoğu aköze geçen ışığın bu yansıyıp geri dönen kısmından görüntüler elde

edilmektedir.

Endotel hücrelerine düşüp yansıyan ışık ışınları aydınlık bir görüntü oluştururken, hücreler arası sınırlara düşen ışık ışını aletin kolektör optiklerine geri yansımadağından karanlık görünmektedir.(81)Hücre yüzeyi düzensizse ışınlar buralardan farklı açılarla yansyacağından hücre sınırları içinde noktacıklar ve koyu çizgiler oluşmaktadır.

Fuch's distrofisinde bulunan endotel hücre yükseltelerinde ışık ışınları dağıldığı için bu alanlar koyu renkte görülür. Pigment birikimleri gibi düzgün yüzeye sahip oluşumlar ise beyaz renkli bölgeler halinde görülür. Endotele kadar olan kornea yapılarında stromal veya epitel ödemi gibi patolojiler olduğunda ise buradan yansıyan ışınlar görüntülerin birbirine karışmalarına neden olup görüntü kalitesini bozarlar.(81,82)

SM'un nonkontakt ve kontakt olarak uygulama yöntemleriyle çalışan iki ayrı tipi kullanılmaktadır. Nonkontakt yöntem hastalar tarafından daha iyi tolere edilmektedir ancak kontakt yönteme göre odaklama ve santralizasyon daha zayıf olduğu için iyi görüntü elde edilmesi daha zordur. SM ile kalitatif, morfometrik ve kantitatif analiz yapmak mümkündür (82).

5.2.1 Kalitatif Analiz

Genç bireyin normal speküler mikrografında sınırları belirgin olan, hemen hemen aynı büyüklükte altıgen hücrelerin oluşturduğu endotel hücre mozaığı saptanır. Yaşla birlikte hücrelerin boyutu büyür ve hücre dağılımı çok şekilli hale gelir.

5.2.2 Morfometrik Analiz

Pek çok çalışmada hücre alanındaki ve şeklindeki varyasyonun endotel hücre bütünlüğü ve fonksiyonu hakkında daha iyi fikir verdiği saptanmıştır. Morfometrik analiz tek basına hücre yoğunluğunun ölçümü ile anlaşılamayan hücre kaybının, hücre boyut ve şekil varyasyonunun ölçümü ile daha hassas ortaya çıkarılmasını sağlamaktadır. Morfometrik analizin hassaslığı bir örnekle açıklanacak olursa: 100 hücre arasından 1 hücre kaybı olduğunda ortalama hücre alanı ve hücre yoğunluğu

istatistiksel olarak anlamsız olarak sadece %1 değişecektir. Ancak aynı durumda en az 2 (%2) ve en fazla 6 (%6) hücrenin uzayarak, kayarak veya birleşerek bu hasarı kapatmaya çalışmasıyla, hücre morfolojisi verilerinde daha belirgin değişimler oluşacaktır.

5.2.3. Kantitatif Analiz

SM ile alınan görüntülerin kantitatif analizi hücre yoğunluğu, hücre sekil ve boyut varyasyonu yüzdesi gibi sayısal değerlerin elde edilmesini sağlar. Speküler mikrografların kantitatif analizi başlıca üç yöntemle yapılmaktadır.(81)

Manüel yöntem: Fotoğraf üzerine standart boyutta karelere bölünmüş çerçeve imajı düşürülür. Hücrelerin sınırları çizilip hücreler işaretlenerek hücre sayıları, geometrik şekilleri belirlenip oranları saptanır. Ayrıca fotoğraf üzerinde hücrelerin köşe noktalarının ve merkezlerinin işaretlenip hücre analizin yapılması için bilgisayar programlarından da yararlanılabilir.

Otomatik yöntem: Bilgisayar programı görüntüdeki hücre sınırı ve hücre yüzeyleri arasındaki renk kontrast farkından endotel katmanının bir haritasını çizer. Bu haritadan hücre sayısı, hücre yoğunluğu, varyasyon katsayısı, hegzagonal hücre sayısı gibi parametreler hesaplanıp sonuç halinde verilir.

Yarı otomatik yöntem: Bilgisayar programının oluşturduğu haritadaki eksik veya fazla hücre sınırlarının uygulayıcı tarafından düzeltilmesiyle oluşturulan endotel haritasının tekrar bilgisayar programıyla incelenmesiyle yapılır.

Tüm bu yöntemler karşılaştırıldığında manuel yöntemin en güvenilir ama daha zor olduğu, yarı otomatik sistem güvenilirliğinin manuel sisteme yakın olmakla birlikte ondan daha kolay ve daha az zaman alan bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır. Bu metotların hepsinin güvenilirliği, seçilen bölgenin tüm endoteli yansıtabilmesi ile doğru orantılıdır.(81)

Speküler Mikroskopinin Kantitatif Verileri

- **Sayılan hücre:** Değerlendirme çerçevesinin içindeki hücre sayısı
- **Toplam alan:** Kullanılan çerçevenin içinde kalan toplam alan (μm^2).
- **En büyük hücrenin alanı (MAX):** Değerlendirme çerçevesindeki hücrelerden en büyüğünün alanı (μm^2).
- **En küçük hücrenin alanı (MİN):** Değerlendirme çerçevesindeki hücrelerden en küçüğünün alanı (μm^2).
- **Ortalama hücre alanı (ORT):** İncelenen alanın o alandaki hücre sayısına bölünmesi ile elde edilir. Normalde erişkindeki değeri $150\text{--}350 \mu\text{m}^2$ dir.
- **Standart sapma (SS):** Hücre alanı ortalamasının standart sapmasıdır (μm^2).
- **Varyasyon (değişkenlik) katsayısı (VK):** Hücre alanları arasındaki değişkenliği gösteren polimegatizmin objektif bir ölçütüdür. Bir endotel bölgesindeki hücre alanlarının standart sapmasının, ortalama hücre alanına olan oranıdır. Normal değeri 0.30 (%30) altında olmalıdır. Hücrelerden bazılarının küçük, onun çevresindeki hücrelerin ise büyük olması polimegatizm varlığının bir göstergesidir. Bu hücreler rozet şeklinde görülür ($CV : (SS/ORT \times 100)$).
- **Hekzagonalite (6A):** Hekzagonal hücre oranıdır (%). İdeali bu oranın %100 olmasıdır. Pleomorfizm endotel hücre şekillerinin farklılığının arttığını, hegzagonal hücre şekillerinden sapmayı ifade eder. 3, 4, 5, 6, 7 veya 8 kenarlı hücrelerin oranının ölçüsüdür. Kornea endotel hücrelerinin apikal yüzeyi mozaik görünümündedir. Genç, sağlıklı bireylerin kornea endotel hücrelerinin %70-80'i hegzagonaldır. Yaşam boyunca altıgen hücrelerin oranı %75- 100'lerden %60'lara kadar düşer. Hekzagonal hücrelerin sayısının azalıp hücre sayısının artmasıyla beraber hücre kenarlarının 6'dan az veya fazla sayıda olmasına ya da hegzagonaliteden sapmaya pleomorfizm denir. Pleomorfizm endotel hücrelerindeki stresin bir işareti olabilir.
- **Hücre yoğunluğu(HY):** 1 mm^2 düşen hücre sayısıdır. Normal değeri erişkinde ortalama $2400 \text{ hücre}/\text{mm}^2$ dir.



Şekil 6: Speküler mikroskop çıktısı

5.3 Speküler Mikroskopinin Katarakt Cerrahisinde Kullanım Alanı

Katarakt cerrahisinde SM özellikle daha önce intraoküler operasyon geçirmiş ve bilinen endotel distrofisi bulunan hastalarda, kornea endotel rezervinin belirlenerek cerrahinin planlanmasında kullanılmaktadır.

Genel olarak aşağıdaki parametrelerin varlığı korneanın intraoküler cerrahiye tolere edemeyeceğini gösterir.(83)

Düşük hücre yoğunluğu: Özellikle 1000 hücre/mm² ‘den az olması.

Yüksek polimegatizm: Varyasyon katsayısının (VK) 0.40’tan büyük olması.

Yüksek pleomorfizm: Altıgen biçiminde olan hücrelerin oranının %50’den az olması. SM; endotelial distrofi şüphesi olan hastalarda operasyon öncesinde tanının konması, dolayısıyla dekompansement riski olan korneaların preoperatif bilinmesi açısından da klinisyene yardımcı olabilir. Biyomikroskopide kornea guttata, keratik presipitatlar, pigmente ve inflamatuvar hücreler, endotel veya descemet zarı düzensizlikleri, artmış kornea kalınlığı görülmesi intraoküler cerrahi öncesi speküler mikroskopi incelemesini gerektirir.(5)

5.4 Speküler Mikroskopi ve Kornea Endoteli

Fuch’s endotelial distrofisi olan hastaların speküler mikroskopisinde genişlemiş endotelial hücrelerin yanı sıra, guttatalara uyan bölgelerde koyu renkli alanlar dikkati çekecektir. Bazen ortalarında parlak merkezi yansımalar vardır. Guttatalar kornea merkezine sınırlı ve periferde endotel hücre sayısı yüksek ise

katarakt cerrahisi sonrası kornea nakli ihtiyacı doğma olasılığı düşüktür.(5,6)

Posterior polimorfoz distrofide descemet membranı seviyesindeki veziküller, daha açık bazen noktalı olan ve ayrıntıları seçilebilen merkezi alanların çevresinde dairesel koyu kabarık halkalardan oluşur. Yerleşimi endotel hücrelerinin anteriorundadır ve çevre endotel hücreleri normaldir. İridokorneal endotelyal sendromda ise benzer bir görüntü oluşacaktır ama bu yapı endotelin içindedir, çevre hücreler ise bozuk şekilli ve normalden küçük saptanırlar.(5,6)

SM endotelyal distrofi tanısı ve katarakt cerrahisindeki kullanımından başka birçok hastalıkta ve başka cerrahi uygulamalarda da kullanılmaktadır. Keratokonus, akut dar açılı veya kronik açık açılı glokom, travma, üveit, keratit, greft reddi, geçirilmiş oküler cerrahi, diyabet, kontakt lens kullanımı ve vitreokorneal temas gibi endotel sağlığını etkileyen durumlarda faydalı bilgiler vermektedir. Sekonder intraoküler lens implantasyonu, kornea nakli, refraktif cerrahi gibi uygulamalarda da kullanımına ihtiyaç duyulabilmektedir.(6)

6. PAKİMETRİ

Kornea kalınlığının ölçülmesi işlemine pakimetri denmektedir. Normal kornea kalınlığı santralde ortalama 0.52 mm'dir ve periferik zonlara doğru (0.63 mm'den 0.70 mm'ye) artar. Korneanın en ince yeri genellikle kornea merkezinin 1,5 mm temporalidir.(83)

Kornea kalınlığının ölçümü ilk kez 1951'de Maurice ve Giardini tarafından optik biomikroskopik pakimetre ile gerçekleştirilmiştir. Günümüzde ultrasonik pakimetre, spekül mikroskopi, konfokal mikroskopi, optik koherens tomografi, lazer doppler interferometri, yüksek frekanslı ultrason dijital işleme, Orbscan ve Pentacam gibi cihazlarla kornea kalınlığı ölçülebilmektedir.(5)

Kornea kalınlığını ölçmek için kullanılan optik pakimetreler teknik olarak optik çiftleme veya optik odaklama prensiplerine bağlı olarak çalışmaktadır.(83)

Optik çiftleme tekniğinde keratometre veya aplanasyon tonometrisine benzeyen bir tarzda korneal görüntüyü çiftleyen bir prizma ve biyomikroskop birlikte kullanılır. Biyomikroskop ile kornea üzeri yarıklı ışıkla aydınlatılır. Korneanın ön ve arka yüzlerince oluşturulan Purkinje-Sanson görüntüleri arasındaki mesafeyi ölçmek üzere prizmalar kullanılıp görüntüler üst üste getirildiğinde, göstergeden okunan değer kornea kalınlığını verir.

Optik odaklama tekniğinde ise speküler mikroskopi kullanılır. Speküler mikroskopla endotele odaklanarak sıfır noktasına göre kornea kalınlığı otomatik olarak ölçülebilir.(83)

Ultrasonik pakimetrelerde ise aksiyel uzunluk ölçümünde de kullanıldığı gibi ultrasonik dalgalar kullanılmaktadır. Ultrasonik dalgaların korneadan geçiş hızı hassas olarak ölçülerek bundan korneal kalınlık saptanır. Genel olarak ultrasonik pakimetreler ile optik pakimetrelere nazaran daha kolay ve daha doğru ölçümler alınmaktadır.(84)

Pakimetrinin Endotel Hücre Fonksiyonu Tespitindeki Önemi

Endotel hücrelerindeki kayıp veya hasar, endotel tabakasının fonksiyonunu aksatıp, korneal kalınlıkta artışa neden olur. Dolayısıyla korneal kalınlığın ölçümü kornea endotel fonksiyonu hakkında dolaylı yoldan bilgi verir.(13)

Katarakt cerrahisi sonrasında da endotel hücrelerinin hasarı ve fonksiyonlarının aksaması santral kornea kalınlığı artışında primer öneme sahiptir. Özellikle postoperatif ilk gün ki santral korneal kalınlık artışının korneal endotel kaybıyla korele olduğu gösterilmiştir(85). Rezidüel endotel hücrelerinin ödemi kompanse etme görevini üstlenmeleri sonucunda, hücrelerin pompa fonksiyonları cerrahiden bir hafta sonra artar.

Dolayısıyla fizyolojik sınırları aşmamış endotel hücre kaybı olan sağlıklı kornealarda, ödem azalarak santral kornea kalınlığı birkaç ay içinde eski değerine döner.(86) Orta derecede endotel hücre hasarı olup sağlıklı hücrelerin halen korneal

dehidratasyonu sağlayabildiği kornealarda, pakimetre endotel hücre tabakası fonksiyonunu tam olarak yansıtamamaktadır. Ancak Fuch's endotel distrofisi veya geçirilmiş intraoküler cerrahi gibi nedenlerle anlamlı derecede endotel disfonksiyonu bulunduğu, intraoküler cerrahi planlanırken endotel pompa fonksiyonunu saptamak açısından pakimetreden faydalanılabilir.

7. FAKOEMÜLSİFİKASYON CERRAHİSİ

Fakoemülsifikasyon cerrahisi, kendiliğinden sütürsüz iyileşebilen 2,3-3,2 mm'lik küçük korneal tünel kesiden lens materyalinin parçalara ayrılarak temizlenmesini sağlayan bir kapalı sistem ekstra kapsüler katarakt ekstraksiyonu (EKKE) yöntemidir. Erken görsel rehabilitasyon sağlaması nedeniyle günümüzde birincil katarakt ekstraksiyonu yöntemi haline gelmiştir. EKKE cerrahisinde yapılan nükleus doğurtma işleminin yerini, lensin intraoküler emülsifiye edilip parçalanmasını, bu parçacıkların irrigasyon ve aspirasyon sistemleri ile emilmesini sağlayan fakoemülsifikasyon cihazı almıştır.(87)

Fakoemülsifikasyon cihazı aşağıdaki bölümlerden oluşur.(87,88)

- Makine konsolu
- Bağlantı sistemi
- Elcikler
- Pedal

Makine konsolu; cihazın temel bölümüdür. Elektromanyetik alan oluşturulmasını ayrıca içerdiği kontrol paneliyle üretilen elektrik alanının, irrigasyonun, akım hızının ve aspirasyon pompasının kontrolünü sağlar.

Bağlantı sistemi; elektromanyetik gücü fako elciğine ileten kablolardan, irrigasyon-aspirasyon tüplerinden ve kasetten oluşur.

Elcik; gövde kısmında elektrik enerjisini ultrasonik enerjiye dönüştüren, piezoelektrik

ya da magnetrostriktif sistemi içerir. Oluşturulan ultrason enerjisi, elciğin titanyum yapılı ucuna iletilir.

Titanyum uç ortalama 1 mm çapında olup lümeninden aspirasyon, distal kısımda bulunan iki delikten irrigasyon yapılacak şekilde üretilmiştir. Ucun üzerine silikon kılıf takılıp, kılıf ile uç arasından irrigasyon sıvısının geçmesi, dolayısıyla açığa çıkar.

7.1 Ultrasonik Enerji Ve Ultrasonik Emülsifikasyon

Bazı yarı iletken kristallere uygun koşulda elektrik akımı uygulanması, bunların fiziksel ve kimyasal olarak daha kararsız bir hal alıp deformasyona uğramasıyla sonuçlanır. Elektrik akımının kesilmesi ise tekrar kararlı hale dönüşü sağlar. Bu özelliğe sahip maddelere piezoelektrik kristaller denir. Aynı olay magnetrostriktif maddeler kullanılarak manyetik alanda da gerçekleşebilmektedir. Bu maddelerin kararlı halden kararsız hale veya kararsız halden kararlı hale geçiş durumlarında titreşim ortaya çıkmaktadır.(88,89)

Fako cihazlarında konsolda bulunan bilgisayar programları elektrik akımını veya magnetik alanı milisaniyelik zaman birimlerinde düzenlerler. Fako elciğinde bulunan transduserler, konsolda düzenlenmiş bu akımı yapısında bulunan piezoelektrik kristaller üzerinden mekanik titreşime dönüştürürler. Titreşimlerin frekansı (1 saniye içinde oluşan titreşim sayısı) transduserde olan piezoelektrik kristallerin cinsine göre belirlenir ve 20000 ile 80000 Hz arasında değişir. Oluşturulan bu titreşimler elcik ucuna longitudinal, horizontal ya da torsiyonel osilasyonlar olarak yansıtılmaktadır. Bu hareketlerin amplitüdü, maksimumu 100 H olabilen ultrasonik darbe şiddetini belirler. Fakoemülsifikasyon gücü artırıldığında konsoldan gelen akımın miktarı artar, buna bağlı olarak elciğin ucunun darbe şiddeti artar. Transduserdeki maddenin cinsine göre oluşan titreşim frekansı ise değişmez.(88,89)

7.2. Fakoemülsifikasyon Cerrahisinin Endotel Hasar Oluşturma Mekanizmaları

7.2.1 Termal Hasar

Ultrasonik emülsifikasyonda fako tipinin yüksek titreşiminden ve irrigasyon kılıfına sürtünmesinden açığa çıkan ısı enerjisi soğutulmadığında korneada doğrudan termal hasara yol açacaktır.(90)

Termal hasarın korneada oluşturduğu hasar incelendiğinde, epitel ve endotelin koagülasyon nekrozuna uğradıkları, hasarlı epitelin dökülüp sekelsiz olarak iyileştiği, endotelde ise sağlam kalan hücrelerin genişlemesiyle fonksiyonel bir endotel tabakası oluşturulmaya çalışıldığı izlenir. Termal etkinin stromada oluşturduğu cevap ise travmanın şiddetine bağlıdır. Geri dönüşlü olabilir veya kalıcı hasar bırakabilir. Eğer sadece kollajen yapısındaki disülfid bağların kontraksiyonu söz konusuysa korneal strialar oluşur ve bunlar geri dönüşlüdür. Kollajen yapısındaki disülfid bağlar kopup kollajen üçlü sarmal yapısı bozulursa saydamlığını geri dönüşümsüz olarak yitirmiş opak bir stroma izlenir.

Fako süresinin uzaması, yetersiz viskoelastik verilmesi, küçük tünel keside çalışılması, aspirasyon-irrigasyonun tıkanması ve fako probunun yanlış tutulmasıyla silikon kılıfın kesi yerinde sıkışması termal hasarın önemli nedenleri olarak sayılabilir.(90)

7.2.2 Mikro Hava Kabarcıklarının Oluşturduğu Hasar

Ultrasonik emülsifikasyon esnasında oluşan mikro hava kabarcıkları endotel yüzeyinde birikip, yüzey gerilimini artırarak doğrudan endotel hasarına yol açabilirler.(91)

7.2.3 Hidroksil Radikallerinin Oluşturduğu Hasar

Kavitasyon etkisiyle irrigasyon solüsyonlarından oluşan hidroksil radikallerin apoptozisin uyarılmasına, hücre içi organellerin yıkımına ve DNA zinciri kırılmalarına yol açarak endotel hücre kaybına neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu hasar mekanizması göze alınarak yapılan çalışmalarda irrigasyon sıvılarına antioksidan (vitamin A, vitamin C, vitamin E ve glutatyon) eklenmesiyle endotel hücre kaybının daha az olabileceği savunulmuştur.(92)

7.2.4 Mekanik Travmanın Oluşturduğu Hasar

Mekanik travmayla endotel hücre kaybına neden olarak; cerrahi enstrümanların, lens parçacıklarının ve göz içi lenslerinin endotele teması, korneal kesinin mekanik etkisi önemlidir. Ayrıca irrigasyon solüsyonlarının oluşturdukları türbülansta mekanik etkiyle endotel hücre kaybı yapabilir.(93,94)

7.2.5. İrrigasyon solüsyonu nedeniyle oluşan hasar

İrrigasyon solüsyonlarının oluşturdukları türbülansta mekanik etkiyle endotel hücre kaybı yapabilir. Kullanım amacı ön kamara derinliğini, lens materyallerinin ve toksik oluşumların temizlenmesini, sıcaklık artışının giderilmesini sağlayarak endotel hasarını azaltmaktır. Kullanılan irrigasyon sıvılarının endotel hücrelerin canlılığını tehdit etmemesi gerekmektedir. Özellikle bikarbonat, glutatyon ve adozin molekülleri içeren solüsyonlar kullanıldığında daha iyi sonuçlar alınabilir. İrrigasyon solüsyonlarının ve sıcaklığının; pupil çapı, kornea endoteli ve korneal pakimetriye etkilerinin incelendiği bir çalışmada solüsyon sıcaklığının bu parametrelere belirgin etkisinin olmadığı bildirilmiştir.(95,96)

8. MATERYAL METHOD

Retrospektif klinik çalışmamıza, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğine Eylül 2016 – Kasım 2019 tarihleri arasında katarakt tanısı almış ve cerrahi uygulanmış hasta dosyalarından elde edilen verilerden ameliyat öncesi koenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu kullanım öyküsü olan 27 hastanın 27 gözü çalışmaya dahil edildi. Kontrol gurubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu, katarakt tanısı almış ilaç kullanım öyküsü olmayan 27 hastanın 27 gözünün verileri çalışmaya dâhil edildi.

Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul’undan E.48904 protokol no’lu etik kurul onayı alındı. Çalışmada Helsinki Deklerasyonu’na uygun olarak hareket edildi.

8.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya klinik olarak katarakt tanısı almış olan ve fakoemülsifikasyon cerrahisinden en az 1 ay önce herhangi bir sebeple koenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu (CoQun[®], Visufarma SpA, Via Canino, 21, 00191 Roma) başlanılmış olan, CoQ-10+vitE kombinasyonu dışında ilaç kullanım öyküsü olmayan, okuler ve sistemik hastalığı bulunmayan saydam korneaya sahip olan ve sorunsuz fakoemülsifikasyon cerrahisi geçirmiş olan hastalar dahil edildi.

Katarakt dışında görmeyi azaltan herhangi bir göz hastalığı olan geçirilmiş göz cerrahi ve travması öyküsü olan, korneanın yapısını bozacak; enfeksiyöz keratit, dejeneratif kornea hastalığı bulunan glokom ve okuler hipertansiyon öyküsü olan, psödoeksfolyasyonlu hastalar, CoQ-10+vitE kombinasyonu dışında göz damlası kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

8.2 Takip ve Değerlendirme Parametreleri

En az 1 aylık takibi olan ve muayenelerine düzenli gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların fakoemülsifikasyon cerrahisi öncesi ve sonrası 1. Ayda kontrolleri yapıldı. Snellen eşeli ile düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) ve gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçüldü ve istatistiksel analiz için logMAR'a çevrildi. Tedavi öncesi ve sonrası kontrol muayenelerinde santral korneal kalınlığı için Carl Zeiss Cirrus 4000 Spektral Domain OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) cihazı kullanıldı. Biyomikroskopik muayene Topcon SL-3G (*Tokyo Optical Co. Ltd-Japan*) cihazı ile yapıldı. Goldman applanasyon tonometresi (Haag Streit, Inc, ABD) ile göz içi basınç ölçümleri, 90 D (Volk Optical, Inc, ABD) ile fundus muayeneleri yapılarak kaydedildi. Korneal endotel hücre sayısı ve morfolojisi için SP-3000P Speküler Mikroskop (Topcon, Japan) kullanıldı.

8.3 Tedavi Protokolü ve Cerrahi Yöntem

Tüm hastalara konvansiyonel fakoemülsifikasyon yöntemiyle lens ekstraksiyonu yapıp intraokuler lens implantasyonu benzer tecrübedeki iki cerrah

tarafından uygulandı. Fakoemülsifikasyon cerrahisi için Alcon Centurion (Fort Worth, Texas, USA) cihazı kullanıldı. Göz içi lens (GİL) ölçümü için non-kontakt optik biometri cihazı ile (İol Master 500, Zeiss,Almanya) cihazı kullanıldı.

8.3.1 Cerrahi Öncesi Hazırlık

Ameliyat öncesi pupil, %1'lik siklopentolat (Sikloplejin®, Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye), %1'lik tropikamid (Tropamid® Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye) ile dilate edilerek, preoperatif dilatasyon sağlandı. Ameliyat öncesi endoftalmi profilaksisi için herhangi bir antibiyotik kullanılmadı. Göz içi lens (GİL) ölçümü non-kontakt optik biometri cihazı ile (İol Master 500, Zeiss,Almanya) yapılmaktadır.

8.3.2. Cerrahi Teknik Aşamaları

- Hastalar ameliyat masasına yatırıldıktan sonra %0.5 proparakain hidroklorür (Alcaine® Alcon) uygulanarak topikal anestezi sağlandı.
- Cerrahi alanın temizliği %10'luk povidon iyodin ile temizlendikten sonra göz oftalmik drape ile uygun şekilde kapatıldı. Blefarosta takıldı. Konjonktiva %5'lik povidone iyodin ile yıkandı.
- Lidokain içeren (jetokain ampul®) 0.5-1 cc kullanılarak subtenon anestezi sağlandı.
- Çalışılan göze, 20G MVR bıçak ile iki adet şeffaf korneal port açıldı.
- Ön kamara sodyum kondroitin sülfat- sodyum hiyalüronat (discovisc, Alcon™) viskoelastik madde ile doldurulup viskomidriyazis ve ön kamara formasyonu sağlandı.
- Kornea ya 2,75 mm bıçak ile girilerek saydam korneal tünel kesi oluşturuldu.
- Yetersiz pupil dilatasyonu olan olgularda ön kamaraya %0.0001 epinefrin verildi.
- Ana girişten “kapsuloreksis penseti” ile kontinu kurvilineer kapsülöreksis yapıldı ve hidrodiseksiyon ve hidrodelineasyon işlemleri gerçekleştirildi.
- %30-50 ultrason gücü, 50 mmHg vakum, 24cc/sn akım hızı ile nükleus merkezine oluk açıldı ve iki parçaya bölündü.
- Vakum 350-500 mmHg ye çıkarıldı ve her parça stop and chop tekniğiyle emülsifiye edildi. Daha sonra irigasyon/aspirasyon (I/A) modunda korteks temizliği yapıldı.
- Sodyum kondroitin sülfat – sodyum hiyalüronat (discovisc, Alcon™) kullanımıyla ön kamara ve kapsül içi doldurulup, 2,75 mm'lik kesiden lens implantasyonu için

tasarlanmış enjektörle katlanabilir arka kamara lensi (AcrySof® SA60AT) bag içine implante edildi.

- İspirasyon aspirasyon elcikleriyle viskoelastik maddenin aspirasyonu yapıldı.
- Yara yerinin, stromal hidrasyon ile kapatılıp sızdırmazlığı kontrol edildikten sonra gerektiğinde bir adet 10/0 naylon sütün konuldu.
- Göz steril göz kapama pedi ile kapatıldı ve operasyon sona erdirildi.
- Postoperatif ilk 3-4 hafta %0.1lik dexametazon (Maxidex, Alcon) ve %0.5'lik moxifloksasin (moxai, Abdi İbrahim İlaç, İstanbul) göz damlaları topikal olarak kullanıldı.
- Operasyon sırasında komplikasyon gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
- Operasyon sonunda; fakoemülsifikasyon cihazı ekranında belirtilen toplam ultrason süresi (UST) ve toplam kullanılan enerji (CDE) kaydedildi.

UST fako ucuna ultrason enerjisinin yansıtıldığı toplam zamanı vermekteydi. CDE ise kullanılan ultrason enerjisinin kümülatif değeri idi. 1. ayda düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi, ayrıntılı biyomikroskopik muayene, Goldman aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü, speküler mikroskop ile kornea endotel sayımı ve santral kornea kalınlık ölçümü yapıldı.

Çalışmanın klinik verilerin toplanması işlemini araştırma görevlisi Dr.Ercan Gömleksiz tarafından gerçekleştirildi.

Tespit edilen verilerin değerlendirilmesi ve tartışılması, Öğretim Görevlisi Doktor Mehmet Murat Uzel ile birlikte gerçekleştirildi.

9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel İncelemeler Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı veriler kategorik değişkenler için sayı, oran, yüzde; sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ile kullanılarak değerlendirildi.

Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde kıkare testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Stundet's T Testi, iki bağımlı grup arasında Eşleştirimş örneklem t testi kullanıldı. Kovaryans analizi ile diğer bağımsız değişkenlerin etkisi ortadan kaldırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

10. BULGULAR

Araştırma kapsamında 54 hastanın 54 gözüne fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulandı. 27 olgu fakoemülsifikasyon cerrahisinden önce CoQ-10+vitE kombinasyonu kullananlardan(grup1) oluşurken, diğer 27 olgu öncesinde herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayanlardan(grup2) oluşmakta idi. Grup1'de yer alan 27 hastanın yaş ortalaması $68,19 \pm 8.203$ (50-80) yıl olup 13'ü(%48.1) erkek, 14'ü(%51.9) kadındı. Grup2'de ise 27 hastanın yaş ortalaması 65.14 ± 8.1 (52-80) yıl olup 17'si (%62.9) erkek, 10'u (%33.3) kadındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.(sırasıyla, $p=0.225$, $p=0.206$) Katarakt sertliği açısından değerlendirildiğinde Grup1'de yer alan hastaların 10'unun (%37) hafif, 13'ünün (%48.1) orta, 4'ünün (14.8) sert katarakęı mevcut iken; Grup2'de yer alan hastaların 13'ünün (%48.1) hafif, 10'unun (%37) orta ve 4'ünün (%14.8) sert katarakęı mevcut idi. Grup1 ve Grup2'de yer alan hastalara katarakt sertliği açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.($p=0.676$)(**Tablo 1**)

Tablo 1: Katılımcıların gruplara göre katarakt sertliği dağılımları

Katarakt sertliği	Grup 1		Grup 2		P değeri
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Hafif	10	37	13	48.1	0.676
Orta	13	48.1	10	37	
Sert	4	14.8	4	14.8	
Toplam	27	100	27	100	

Hastaların ortalama EİDGK düzeylerinin cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası post op 1.ay değerleri **tablo 2**'de gösterilmiştir. Grup1 ve Grup2'de yer alan hastaların cerrahi sonrası 1.ay EİDGK düzeyleri, cerrahi öncesine göre karşılaştırıldığında her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlı idi.($p<0.001$)

Her bir çalışma grubunun kendi içinde cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.ay endotelyal hücre dansitesi (EHD) değerindeki değişim **tablo2**'te belirtilmiştir. Grup1 ve Grup2'de yer alan hastaların cerrahi sonrası 1.ay EHD değeri cerrahi öncesine göre anlamlı olarak düşüktü.($p<0.001$, $p<0.001$)

Grup1 ve Grup2'nin kendi içinde cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.aydaki varyasyon katsayısı(VK) değerindeki değişim **tablo2**'de belirtilmiştir. Grup1'de yer alan hastaların cerrahi sonrası 1.aydaki VK değeri cerrahi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti. ($p<0.001$) Aynı şekilde Grup2'de yer alan hastalarında cerrahi sonrası 1.ay VK değeri cerrahi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti. ($p<0.001$)

Her bir çalışma grubunun kendi içinde cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.ayda hegzagonalite(HGZ) değerindeki değişim **tablo2**'de belirtilmiştir. Grup1 ve Grup 2 yer alan hastaların cerrahi sonrası 1.aydaki hegzagonalite değerlerindeki azalış miktarı cerrahi öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi.($p<0.001$, $p<0.001$)

Grup1'de yer alan hastaların cerrahi öncesi SKK değeri $531,48\pm 28,800$ iken cerrahi sonrası 1.ay SKK değeri $541,19\pm 26,954$ idi. Aynı şekilde Grup2'de yer alan hastaların cerrahi öncesi SKK değeri $528,56\pm 32,895$ iken cerrahi sonrası 1.aydaki SKK

değeri 546,67±32,845 idi. Her iki grup içerisinde de bu değer istatistiksel olarak anlamlı idi.(p<0.001, p<0.001)

Toplam fakoemülsifikasyon enerjisi (CDE) Grup 1 için ortalama 5,96±4,34 iken Grup 2 için ortalama 6.15±1.81 saptanıp aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.(p=0.838)

Tablo2: Grup1 ve Grup 2'nin preop ve post op 1. ay EİDGK,EHD,VK, HGZ değerleri ve istatistiksel analizi

	Grup 1			Grup2		
	Preop (Ort+SS)	Post op 1.ay (Ort+SS)	P	Preop (Ort+SS)	Post op 1.ay (Ort+SS)	P
EİDGK	0.18±0.11	0.80±0.23	<0.001	0.178±0.12	0.75±0.27	<0.001
EHD	2065,30±289,5	1822,24±266,23	<0.001	2091,30±341,29	1759,1±401,96	<0.001
VK	37,15±11,9	41,44±10,13	<0.001	34,74±8,11	39,22±9,15	<0.001
HGZ	48,85±12,94	44,37±12,17	<0.001	51,74±10,75	45.56±9,08	<0.001
SKK	531,48±28,80	541,19±26,95	<0.001	528,56±32,89	546,67±32,84	<0.001

EİDGK: En iyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, EHD: Endotelyal hücre dansitesi, VK: Varyasyon katsayısı, HGZ: Hegzagonalite, SKK: Santral korneal kalınlık, Pre-op: Preoperatif, Post op: Post operatif

Grup1 ve Grup2'nin cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 1.ay EHD değişimleri arasındaki fark Tablo3'te gösterilmiştir. Her iki grubun cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.ay EHD değerindeki azalış miktarları karşılaştırıldığında aralarında oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.09)

Çalışma grupları arasında cerrahi sonrası 1.aydaki VK değerine göre cerrahi öncesi VK değerinde oluşan farkın dağılımı **tablo3**'te belirtilmiştir. Grup1'de yer alan hastaların cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.ayda VK değerindeki artış miktarı grup2'de yer alan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.617)

Çalışma grupları arasında cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.aydaki hegzagonalite değeri arasındaki farkın dağılımı **tablo3**'te belirtilmiştir. Grup1'de yer alan hastaların cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 1.ayda hegzagonalite değerindeki

azalış miktarı, Grup2’de yer alan hastalar ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.(p=0.218)

Tablo3: Grup 1 ve Grup 2 için preop değerlere göre post op 1 ay EHD,VK,HGZ değişim yüzdesinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup2	
	Ort±SS (%)	Ort±SS (%)	p
EHD	11,625±6.925	16,065±11.398	0.09
VK	15,34±18.98	13.34±8.01	0.617
HGZ	9.28±5.16	11.51±7.71	0.218

11. TARTIŞMA

Katarakt, tedavi edilebilir olmasına rağmen; ekonomik zorluklar, yetişmiş personel ve uygun koşulların oluşturulamaması nedeniyle dünyanın birçok yerinde başlıca körlük nedenidir (1).Sigara, alkol, diyabet, oksidatif stres, travma, bazı göz hastalıkları ve değişik sistemik ve topikal ilaçların uzun süreli kullanımı, ultraviyole ışınları ve yeterince antioksidan alınmaması katarakt oluşumunda başlıca risk faktörleridir (2).Günümüzde halen kataraktın tek tedavi yöntemi cerrahidir.

Fakoemülsifikasyon (FAKO) cerrahisi 1960’larda Dr.Charles D.Kelman tarafından icat edilen ve geliştirilen bir tekniktir. Deneylerin, testlerin ve gelişmelerin tamamlanması için gereken süre sebebiyle günümüz modern fako cihazının atası olan sistemin patenti 1971 yılında Cavitron/Kelman tarafından alınmıştır.(3)

Zaman içerisinde fakoemülsifikasyon cerrahisini günümüzde ulaştığı noktaya getiren üç temel gelişme olmuştur: Katı fazlı elektronik kontrol mekanizmalarının gelişmesi, cerrahi tekniklerin evrimi ve yüksek kaliteli katlanabilir göz içi lens (GİL)

üretimi (4,5). Fako cerrahisinin, klasik ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu (EKKE) cerrahi yöntemleri ile kıyaslandığında; kısa operasyon süresi, küçük kesi nedeniyle daha az astigmatizma ve erken rehabilitasyon gibi birçok avantajı vardır.

Ameliyatın küçük insizyonla kapalı sistemle uygulanmasında ameliyat sırasında ve sonrasında oluşabilecek irisin prolebe olması, hifema ve ekspulsif hemoraji gelişmesi, kistoid maküla ödemi ve retina dekolmanı gibi riskleri azaltmaktadır.(6)

Bu kapalı sistem cerrahisinin son yıllarda yaygınlaşması ile birlikte getirdiği sorunlarada dikkat çekmek gerekir. Fakoyu oluşturan fiziksel temeller, işlem sırasında ortamda önemli miktarda ısı enerjisi, şok dalgası, mikro gaz habbecikleri ve toksik serbest radikallerin açığa çıkmasına yol açmaktadır (7,8). Her ne kadar sözü edilen faktörleri ortadan kaldırmak mümkün değilse de kornea endotel hasarı ve kornea tünel kesisi yanığı gibi ciddi sonuçlara yol açan sorunlara karşı önlem alınması gerekmektedir. Fako sırası ve sonrasında kornea endotel hücreleri olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu etkilenme ortalama hücre hacminde artış, hücre sayısında azalma ve hücreler arası büyüklük farklılığı şeklinde olmaktadır.

Kornea endoteli korneanın saydamlığının sağlanması ve idame ettirilmesinde önemli görevlere sahiptir. Endotel hücre tabakası mekanik olarak bariyer işlevi görüp, aközden stromaya bir ölçüde sıvı akışını engeller. Ayrıca hücrelerin içerdiği pompa mekanizmalarıyla stromaya giren sıvı aköze geri pompalanarak korneal dehidratasyonu sağlar. Dolayısıyla fako sonrasında kornea endotelinin etkilenmesi ile hücre hacminde artış, hücre sayısında azalma ve hücreler arası büyüklük farklılığı gelişmektedir.

Bunun sonucunda bu tabakanın fonksiyonel ve mekanik işlevini bozacak, korneal saydamlığın sağlanması ve idame ettirilmesindeki hayati önemini sekteye uğratacaktır. Bu oluşan bozulmalar nedeniyle postoperatif korneal ödem oluşması ile, görsel rehabilitasyon da geçici veya büllöz keratopatide olduğu gibi kalıcı bir şekilde sağlanamayacaktır.(4,18)

Fako sağlayan ultrasonik akustik enerjinin başta kornea endoteli ve stroması olmak üzere komşu oküler yapılar üzerinde oluşturduğu hasar, henüz tam olarak anlaşılammış karmaşık etki mekanizmaları ile açıklanmaktadır.(79)

Termal etki ve kavitasyon, üzerinde durulan başlıca iki mekanizmadır. fako ucunun cerrahi ortamda yüksek frekanstaki titreşimi ve yakın temas halinde bulunduğu yüzey ile sürtünmesi sonucu açığa çıkan ısı enerjisi ciddi doku yanıklarına kadar uzanan bir dizi komplikasyona yol açmakta, cerrahi sonrası rehabilitasyon zamanını önemli ölçüde uzatmaktadır.(55)

“Kavitasyon” fenomeni yüksek frekansta titreşim gösteren metalik fako ucunun akışkan humör aköz ortamında mikro habbecik oluşumuna yol açtığı tahrip edici fiziksel bir olaydır (4). Fako ucunun çalıştığı sınırlı bir alan içinde açığa çıkan yüksek düzeydeki enerji, aköz ortamında çözülmüş molekülleri gaz haline geçirerek mikro habbecikler oluşturmaktadır (4). Bahsettiğimiz bu habbecikler, ön kamarada dağılarak kornea endoteliyle temas haline geçmekte, yüzey gerilimi mekanizmasıyla endotel hücrelerinde hasara neden olmaktadır.(54). Bununla birlikte “kavitasyon” ile ilişkili olarak açığa çıkan enerjinin cerrahi ortamda toksik hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açabileceği, ilgili oküler doku ve hücre düzeyinde uzun dönemde yıkıcı etkileri tetikleyebileceği gösterilmiştir.(79,80)

Ortamda artan serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırılmaması hücre ölümünü hızlandırmaktadır. Bu aşamada mitokondri zarında mevcut olan koenzimQ10 nun rolü büyüktür. KoenzimQ10 mitokondri zarında bulunan vitamin benzeri bir yapıdır.(100) Elektron Transport Sisteminin (ETS) önemli bir elemanı olup ATP oluşumunda ve serbest radikal oluşumunun engellenmesinde görev almaktadır.(100) Eksikliğinde serbest radikallerin hücrelere olan etkisi belirgin olarak artmaktadır.

KoenzimQ10 ciddi nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer vs), serbest radikal oluşumun belirgin olarak arttığı diyabet, yaşlanma, travma ve inflamasyon artışı gibi durumlarda serbest radikal hasarını azaltmak ve önlemek amaçlı bir çok alanda kullanılmaktadır.(102) Geçmişten günümüze pek çok alanda deneysel ve klinik olarak etkileri gösterilen koenzimQ10 oftalmolojide serbest radikal hasarının rol oynadığı düşünülen diyabetik retinopati, glokom, korneal hastalıklar, gözyaşı bozuklukları tedavisinde kullanılmakta ve başarılı sonuçları bildirilmektedir.

Mekanik olarak deney farelerinde optik sinir hasarı oluşturulduktan sonra koenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu kullanan grupta apoptozdan sorumlu elemanların azaldığı anti- apoptotik elemanlarda artış olduğu gösterildi.(14) 2018 yılında başka bir çalışmada iskemik retinal hasarlanma sonrasında CoQ10 ilaveli beslenme takviyesinin 2 hafta sonrasında astroglial ve mikroglial aktiviteyi yavaşlattığı ve kaspaz yolağında yer alan apoptotik markerlar da azalmaya neden olduğu gösterildi.(15)

Bir hayvan modeli çalışmasında glokomatöz farelerin, glutamate toksisitesi ve oksidatif stress sonrasında retinal gangliyon hücrelerinde oluşan mitekondriyal değişikliklerin Co-Q10 takviyesi sonrası 6. Ayda yapılan ölçümlerde mitokondriyal değişiklikleri koruduğu ve optik sinir başında ve aksonlarda astroglial aktiviteyi inhibe ettiği gösterildi. Glokom ve retina ile bir çok benzer çalışma yapılmış ve retina ve glokomatöz hasar sonrasında gangliyon hücrelerinde dejeneratif sürecin yavaşladığı veya durduğuna yönelik benzer sonuçlarla karşılaşmıştır.

Pek çok çalışmada glokom ile süperoksit dismutaz (SOD) ve total oksidan madde seviyesinde normal insanlara göre daha fazla artış olduğu gösterilmiş fakat glokom tipleri arasında bir fark bulunamamıştır.(98)

KoenzimQ10 retina ve glokom yanında günümüzde okuler yüzey bozukluklarında antioksidan olarak tercih edilmeye başlamıştır. Yakın M. ve arkadaşlarının albino farelerde öncesinde koenzimQ10 damlatılmış lakrimal bez hücrelerine yüksek doz radyasyon uyguladıktan sonra 7 gün boyunca devam edilmiş sonrasında lakrimal gland hücrelerinde doku sitokin seviyelerine bakılmış koenzimQ10 kullanılan grupta antioksidan seviyesinde artış, oksidan faktörlerde azalma olduğu görülmüştür.(101)

Kroslinking yapılan hastalarda sadece hyaluronik asit ve koenzimQ10 ile kombine kullanımı karşılaştırılmış koenzimQ10 kullanılan grupta OSDI skorlarında belirgin düzelme olduğu fakat sonu visyon, intraokuler basınç ve fundus değerlendirilmesinde fark görülemez.(97) Bir çalışmada belirtildiği gibi ekzamer laser yapılan hastalarda koenzimQ10 nun korneal iyileşmeyi hızlandırdığı ve korneal fibroblastlarda apoptozisi yavaşlattığı gösterilmiştir.

Özateş ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada ise koenzimQ10 sonrası fako cerrahi uygulanan hastaların SOD seviyesinde artışın kullanmayanlara göre daha az olduğu olduğu diğer markırların ise benzer seviyelerde olduğu gösterilmiş.(99) Günümüzde ultrasonik enerjinin fako esnasında düşük ve azami ölçüde kullanılması üzerinde görüş birliği mevcuttur.(79)

Endotel hücrelerindeki fonksiyonel ve morfolojik değişikliklerin cerrahi travmanın boyutunu ortaya koyma ve bir cerrahi tekniğin güvenilirliği ile ilgili yorum getirebilme açısından önemli parametreler olduğu bilinmektedir.(88) Endotel tabakasının hasarı sonucunda endotel hücresi yoğunluğunda azalma ve hücre morfolojisinde değişiklikler oluşmakta ve bunun sonucunda santral kornea kalınlığında artış meydana gelmektedir.(89) Bu nedenle hücre yoğunluğu yanında kornea kalınlığı ve hücre morfolojisindeki değişikliklerin saptanmasının endotel hücre hasarının ortaya konmasında önemli diğer faktörlerdir.(90)

Biz çalışmamızda fakoemülsifikasyon cerrahisi öncesinde koenzimQ10 + vitamin E kombinasyonu kullanımının santral kornea kalınlığı ve endotel sayısını üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Fonksiyonel değişikliklerin saptanmasında SKK ölçümü, morfolojik değişikliklerin saptanmak için hegzogonalite(HGZ), varyasyon katsayısı(VK), endotel hücre yoğunluğu değerlendirilmiştir.

Konvansiyonel fako ile opere edilmiş olgularda yapılan çalışmalarda fako sonrası kornea kalınlığındaki artışın geçici olduğu belirtilmektedir (72). Cheng ve Amon'un konvansiyonel yöntemlerle yapmış olduğu çalışmalarda artmış kornea kalınlığının cerrahi öncesi değerlere cerrahi sonrası 1.ayda eski değerlerine geldiğini göstermiştir. (91,92). Olsen ve ark'nın yaptığı bir çalışmada bu sürenin cerrahi sonrası 6. ayı, Kohlhaas ve ark'nın yaptığı çalışmada ise cerrahi sonrası 1. yılı bulabileceği ifade edilmektedir. (93,94)

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kornea kalınlığı cerrahi sonrasında 1. ayda her iki grupta artmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamli bir farka rastlanilmamıştır. Fakat istatiksels olarak anlamsız olsada coqun grubunda korneal kalınlık rubuna göre daha az görölmektedir. Bu da bize bu ilacin uzun dönemde koruyucu etkisinin olabileceği yönünde bilgiler vermektedir.

Carlson ve Bourne katarakt cerrahisi sonrasında geçici olarak azalan endotel bariyer fonksiyonunun ameliyat sonrası 3 ayda tekrar düzeldiğini bildirmişlerdir.(95) Yapılan takiplerde 3 ay - 1 yıl arasında korneal kalınlığın preoperatif değerlere geri döndüğü göstermişlerdir. (72) Hayashi ve ark'nın yaptığı bir çalışmada büyük çoğunluğu fako olmak üzere katarakt cerrahisi uyguladıkları, endotel patolojisi ve Fuchs distrofisi olan endotel sayısı düşük (500-1000 hücre/mm²) hasta grubu ile endotel sayısı normal olan hasta grubu arasında cerrahi sonrası 1. ve 3. ayda endotel hücre kaybı oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış; bununla birlikte SKK'daki artışın cerrahi sonrası 1. ayda endotel sayısı düşük olan grupta normal gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu 3. ayda ise aralarında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. SKK normal endotel grubunda cerrahi sonrası 1. ayda cerrahi öncesi değere tekrar gelmişken, düşük endotel sayısı olan grupta cerrahi sonrası 1. ayda, cerrahi öncesi dönemden anlamlı olarak daha yüksek seyretmeye devam ettiği, ancak cerrahi sonrası 3.ay ölçümlerinde cerrahi öncesi değerlere yaklaştığı gösterilmiştir.(96)

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak endotel hücre kaybı fako cerrahisi sonrası coqun grubunda 1.ayda ortalama %11 kontrol grubunda %13 olarak bulunmuştur. Çalışmada coqun grubunda azalış yüzdesinin daha az olmasına rağmen aralarındaki fark anlalı bulunmamıştır. Kornea endoteli hasarında ultrasonik enerjisi önemli bir parametre olarak kabul edilmiş olsa da bu etkinin irrigasyonun oluşturduğu türbülans, cerrahi aletlerin ve GİL'in yerleştirilmesi sırasında meydana gelen mekanik travma ve cerrahi teknik gibi fako sırasında endotel hasarına yol açabilecek pek çok faktör olduğu düşünöldüğünde payının düşük olabileceği düşünölmektedir.

Bununla birlikte her ne kadar speküler mikroskopi, cerrahi sonrası endotel hücre yoğunluğunun ölçülmesinde ve morfolojisinin değerlendirilmesinde standart bir teknik haline gelmişse de ölçümlerde %5'lik bir standart sapma olabileceği, kornea oluşan ödeminin ve kırışıklığın özellikle erken dönemde morfolojik incelemeyi güçleştirebileceği bazı yazarlarca ifade edilmektedir.(59)

Endotel fonksiyonu değerlendirilmesinde kullanılan morfolojik parametreler polimegatizm ve polimorfizmdir. Hücre kaybını göstermede hücre yoğunluğunun ölçümü tek başına yeterli olmayabilir. Endotel oluşan hasarı arttıkça daha çok yüzeyi kaplamak zorunda kalan hücrelerin bu altıgen biçimi bozulur ve sayısı azalır. Bu altıgen yapıdan uzaklaşma polimorfizm ile sonuçlanır. Polimegatizm ve polimorfizm sayısal olarak varyasyon katsayıları ile ifade edilir. VK, ortalama değerin standart sapmaya oranıdır. Bu değerin normal korneada 0,25 'in altında olması gerekir. Normal sağlıklı korneada hücrelerin %70-80'i altıgen biçimindedir.(66,89)

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak VK, cerrahi sonrası 1.ayda anlamlı olarak her iki grupta da yüksek bulunduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı gösterilmiştir.Hegzagonalite değerlerinin her iki grupta da 1. ayda anlamlı azalma göstermiş olup ki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte coqun grubunda azalmanın daha az olduğu gösterilmiştir.

Fako cerrahisinde harcanan enerji miktarı ile endotel hücre kaybı arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Nükleus sertliğinin artması ile fako zamanı uzamakta, ortamda açığa çıkan enerji miktarı artmaktadır. Bu nedenle nükleus sertliğinin tespiti, kullanılacak ultrasonik enerjinin etkinliği ve miktarı hakkında cerraha ışık tutan bir parametredir.(87)

Davidson ve ark'nın, LOCS sistemi kullanılarak kataraktlarda nükleus evresi ile fako sırasında harcanan enerjiyi karşılaştırdıkları çalışmada özellikle evre 4 ve üzeri olgularda harcanan enerjinin logaritmik bir artış gösterdiği bununla birlikte daha düşük evrelerde bu artışın lineer olduğu bildirilmiştir.(87)

Bizim çalışmamızla uyumlu olarak ultrason enerjisi ile katarakt evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olup çalışmada yer alan hastaların çok az miktarının ileri evre katarakt olması ve diğer hastaların benzer evrelerde katarakt olması nedeniyle gruplar arasında enerji ve katarakt evresi arasında değerlendirmenin kıyaslama yapılacak düzeyde olmadığı düşünülmüştür.

12. SONUÇ

Fako cerrahisi sonrasında kornea endotel hücrelerinde morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Endotel hücre sayısı yaşla birlikte azalma gösterirken cerrahiye sonrası bu azalma daha da hızlanmaktadır. Oluşan bu endotel hücre kaybı sonucunda hücrelerin şekil ve konum değiştirmesi ile endotel fonksiyonlarının eksiksiz sağlandığı görülmektedir. Birçok çalışmada koenzimQ10 nun bir çok hastalıkta destekleyici ve tedavi edici etkilerini göz önüne alırsak fako cerrahisinde hücrelerde oksidatif stresi yopun bir şekilde artırmasından dolayı uzun dönem CoQ-10 + vitE kombinasyonu ve benzeri koenzimQ10 takviyelerinin riskli hasta grubunda (mitokondriyal hastalıklar, travma, diyabet, fuchs gibi) kullanılmasının endotel üzerine koruyucu etkilerini olabileceği düşünülmektedir.

Bunun için uzun dönem çalışmaları yapılmalı ve cerrahisinde oluşan endotel hücre kaybına neden olan faktörleri belirleyebilmek için daha homojen gruplar oluşturulmalı, sonuca etki edebilecek değişken sayısı azaltılmalıdır. Fako cerrahisi öncesi veya sonrasında koenzimQ10 kullanımı ve süresinin endotel fonksiyonu üzerine koruyucu etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı prospektif kontrollü çalışmalara, daha büyük hasta serilerine ve uzun takip sürelerine gerek olduğunu düşünüyoruz.

13. KAYNAKLAR

1. H. S. Dua, L. A. Faraj, D. G. Said, T. Gray, and J. Lowe, "Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's Layer)," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 9, pp. 1778–1785, 2013.
2. Y. A. Akova, Ed., "Temel Göz Hastalıkları" in *Temel Göz Hastalıkları*, 3. baskı., Ankara: güneş kitabevi, 2015, pp. 145–180.
3. J. Fischbarg, "Mechanism of fluid transport across corneal endothelium and other epithelial layers: a possible explanation based on cyclic cell volume regulatory changes.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 81, no. 1, pp. 85–9, Jan. 1997.
4. W. M. Bourne, "Biology of the corneal endothelium in health and disease," *Eye*, vol. 17, no. 8, pp. 912–918, Nov. 2003.
5. Coşar B: Korneanın doku özellikleri ve tanı yöntemleri. 27. Ulusal Oftalmoloji Kursu Kornea ve Kontakt Lens 2007; 247-58.
6. Mc Dermott ML, Atluri HKS: Kornea Endotel. Yanoff M, Duker JS (Eds.). *Bavdek T* (Çeviri editörü). *Oftalmoloji*. İkinci baskı. İstanbul Hayat Yayıncılık 2007; 422-430.
7. Wilson RF, Roper-Hall MJ: Effect of age on the endothelial cell count in the normal eye. *Br J Ophtalmol* 1982; 66:513-15
8. Pepose JS, Ubels JL: *Cornea and Sclera*. *Adler's Physiology of the Eye*. 10th ed. St. Louis Mosby 2003; 59-92.
9. .J. Fischbarg, "Mechanism of fluid transport across corneal endothelium and other epithelial layers: a possible explanation based on cyclic cell volume regulatory changes.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 81, no. 1, pp. 85–9, Jan. 1997.
10. Kozer L, Manav G, Sezen F, Akova Y. Yaşa bağlı kornea endotel değişimleri. *T Oft Gaz* 1987; 17:213-16. 65
11. Sahin A, Bayer A, Ozge G, et al. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4597-604.
12. Sugar J, Mitchelson J, Kraff M: The effect of phacoemulsification on corneal endothelialcell density. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:446-48.
13. Ventura AS, Walti R, Bohnke M: Corneal thicness and endothelial density before and aftercataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:18-20.

14. Ekicier Acar S¹,et al.: Neuroprotective effects of topical coenzyme Q10 + vitamin E in mechanic optic nerve injury model. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Mar 11:1120
15. JuWK¹,etal.:Ubiquinol promotes retinal ganglion cell survival and blocks the a popotic pathway in ischemic retinal degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Sep 18;503(4):2639-2645.
16. Nishida T: Cornea. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds.). *Cornea Volume 1*. 2nd ed. Philadelphia Elsevier Inc., 2005; 3-22.
17. Bengisu U: Kornea. Göz Hastalıkları.4.baskı.Ankara Palme Yayıncılık 1998; 69-89.
18. Farjo AA, Soong HK: Kornea Epiteli. Yanoff M, Duker JS (Eds.). *Bavdek T*(Çeviri editörü). *Oftalmoloji*. 2. baskı. İstanbul Hayat Yayıncılık 2007; 413-21.
19. Kanski J: Kornea ve sklera. Kanski J (Ed.). (Çeviri: Orağlı K). *Klinik oftalmoloji*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2001; 94-155.
20. Committee on Ophthalmic Procedures Assesment. *Corneal Endothelial Photography*. *Ophtalmol* 1991 Sep;98(9):1464-68.
21. Mishima S: Clinical investigations on the corneal endothelium. *Am J Ophtalmol* 1982; 93:1-29
22. Goldstein AS et al The Effects of Diabetes Mellitus on the Corneal Endothelium: A Review. *Surv Ophthalmol*. 2020 Jan 8.
23. Wilson RF, Roper-Hall MJ: Effect of age on the endothelial cell count in the normal eye. *Br J Ophtalmol* 1982; 66:513-15
24. Kozer L, Manav G, Sezen F, Akova Y. Yaşa bağlı kornea endotel değişimleri. *T Oft Gaz* 1987; 17:213-16.
25. Varela-Garcia A et al: Cytosine-functionalized bioinspired hydrogels for ocular delivery of antioxidant transferulic acid. *Biomater Sci*. 2020 Jan 29.
26. Pepose JS, Ubels JL: Cornea and Sclera. *Adler's Physiology of the Eye*. 10th ed. St. Louis Mosby 2003; 59-92.
27. Arffa RC: Anatomy. *Grayson's Diseases of the Cornea*. Kist K, Penny R, Casey J (eds.). St Louis Mosby 1991; 1:1-24
28. Waring GO: Posterior collagenous layer of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1982;100(1):122-34
29. Tuft SJ, Coster DJ: The corneal endothelium. *Eye* 1990; 4:389-424.

30. Yan LJ, Sohal RS. Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:896-901.
31. Yan LJ. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biol* 2014;9:165-169.
32. Dokuyucu R, Karateke A, Gokce H, et al. Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:23-27.
33. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*. 1997;272:20313-20316.
34. Motor S, Ozturk S, Ozcan O, et al. Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata. *Int J Clin Exp Med* 2014;7: 1089-109
35. Aydın M, Selcoki Y, Nazlı Y, et al. Relationship between total antioxidant capacity and the severity of coronary artery Disease. *J Clin Exp Invest* 2012;3:22-28.
36. Şahin DY, Elbasan Z, Gür M, et al. Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *J Clin Exp Invest* 2012;3:174-180.
37. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002;33:110-118.
38. Navarro A, Boveris A. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:1244-1249.
39. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12:1161-1208.
40. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
41. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283:65-87.
42. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:360438.
43. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev* 2011;111:5944-5972
44. Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4405-4409.

45. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41:1819-1828.
46. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91: 31-38.
47. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems, *J Lipid Res* 1998;39:1529-1542.
48. Kanner J, German JB, Kinsella JE. Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1987;25:317-364.
49. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11:81-128.
50. Catalá A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1482-1495.
51. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990;186:407-421.
52. Pryor WA. On the detection of lipid hydroperoxides in biological samples. *Free Radic Biol Med* 1989;7:177- 178.
53. Prokai L, Yan LJ, Vera-Serrano JL, et al. Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. *J Mass Spectrom* 2007;42:1583-1589.
54. Rao RS, Moller IM. Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics* 2011;11:4166-4173
55. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003;329:23-38.
56. Levine RL, Garland D, Oliver CN, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1990;186:464-478.
57. Breen AP and Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med* 1995;18:1033-1077.
58. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-Hydroxy-guanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods Enzymol*

1999;300:156-166.

59. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *Faseb J* 2003;17:1195-214.

60. Hu JJ, Dubin N, Kurland D, Ma BL and Roush GC. The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities. *Mutat Res* 1995;336:193-201.

61. Hardie LJ, Briggs JA, Davidson LA, et al. The effect of hOGG1 and glutathione peroxidase I genotypes and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. *Carcinogenesis* 2000;21:167-172.

62. Guyton AC. *Textbook of Physiology* WB.Saunders Company-Phil 1976, 5 th.

63. Leonard JV, Schapira AHV. Mitochondrial respiratory chain disorders I: Mitochondrial DNA defects. *The Lancet* 2000;355:389.

64. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG; et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457.

65. Taanman JW. The human mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta* 1999;1410:103.

66. Wang S, Zhang J, Jiang T, Zheng L, Wang Z, Zhang J, et al. Protective effect of Coenzyme Q(10) against oxidative damage in human lens epithelial cells by novel ocular drug carriers. *Int J Pharm.* 2011; 403(1-2):219-29.

67. Rosenfeldt F, Marasco S, Lyon W, Wowk M, Sheeran F, Bailey M, et al. Coenzyme Q10 therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:25–32.

68. Littarru GP, Ho L, Folkers K. Deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease-part II. *Int J Vit Nutr Res* 1972;42:413–34

69. Tomasetti M, Alleva R, Borghi B, Collins AR. In vivo supplementation with coenzyme Q10 enhances the recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage. *FASEB J.* 2001;

70. Fujisawa S, Kadoma Y. Kinetic study of the radical-scavenging activity of vitamin E and ubiquinone. *In Vivo.* 2005;19(6):1005-11.

71. Nepote V, Maestri DM, Lamarque AL, Zygadlo JA. Natural products as antioxidants. In: Imperato F, editor. *Phytochemistry: advances in research.* Kerala,

India: Research Signpost; 2006. p. 105-35.

72. Gokce M, Saydam O, Hanci V, Can M, Bahadir B. Antioxidant vitamins C, E and coenzyme Q10 vs dexamethasone: comparisons of their effects in pulmonary contusion model. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7(1):92.

73. Wajda, R., Zirkel, J., Schaffer, T., 2007. Increase of bioavailability of coenzyme Q(10) and vitamin E. *J. Med. Food* 10, 731

74. Rosenfeldt, F.L., Pepe, S., Linnane, A., Nagley, P., Rowland, M., Ou, R., Marasco, S., Lyon, W., Esmore, D., 2002. Coenzyme Q10 protects the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 959, 355–359 discussion 463–465

75. Winkler-Stuck, K., Wiedemann, F.R., Wallesch, C.W., Kunz, W.S., 2004. Effect of coenzyme Q10 on the mitochondrial function of skin fibroblasts from Parkinson patients. *J. Neurol. Sci.* 220, 41–48.

76. Muller, T., Buttner, T., Gholipour, A.F., Kuhn, W., 2003. Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 341, 201–204.

77. Klauber, M.R., Schafer, K., Grundman, M., Woodbury, P., Growdon, J., Cotman, C.W., Pfeiffer, E., Schneider, L.S., Thal, L.J., 1997. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* 336, 1216–1222.

78. Traber MG, Atkinson J: Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine.* 2007;43:4-15

79. Phillips C, Laing R, Yee Richard: *Specular microscopy.* Krachmer JH, Mannis MJ, Holand EJ (Eds.). *Cornea* Volume 1, 2nd ed. Philadelphia Elsevier Inc. 2005; 261-81.

80. Waring GO: Posterior collagenous layer of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1982;100(1):122-34

81. Johns KJ, Feder RS, Hamil MB, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE: Examination techniques for the external eye and cornea. *The foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 8 External Disease and Cornea.* San Francisco: The foundation of AAO 2007; 2:15-51

82. Johns KJ, Feder RS, Hamil MB, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE: Telescopes and optical instruments. The foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 3 Optics Refraction and Contact Lenses. San Francisco: The foundation of AAO 2007; 9:241-289
83. Lundberg B, Jonsson M, Behndig A: Postoperative corneal swelling correlates strongly to corneal endothelial cell loss after phacoemulsification surgery. Am J Ophthalmol 2005;139:1035-41
84. Suzuki H, Oki K, Takahashi K, Shiwa T, Takahashi H: Functional evaluation of corneal endothelium by combined measurement of corneal volume alteration and cell density after phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 2007; 33:2077-82.
85. Ozcetin H: Güncel katarakt cerrahisi. Ozcetin H (Editör). Katarakt ve tedavisi. Birinci baskı. İstanbul Scala yayıncılık 2005; 299-390.
86. Allen D: Fakoemulsifikasyonun mekanik ve hidrodinamik yonu. Yanoff M, Duker JS (Eds.). Bavdek T(Çeviri editörü). Oftalmoloji. İkinci baskı. İstanbul Hayat Yayıncılık 2007; 345-48.
87. Zanini M, Savini G, Buratto L: Fakoemulsifikasyonun fizik prensipleri. Buratto L. (Ed.), Ozdamar A, Devranoğlu K (Ceviri editorleri).
88. Fakoemulsifikasyon prensipleri ve teknikleri. İkinci baskı. İstanbul Aksu Kitabevi
89. Ernest P, Rhem M, McDermott et al. Phacoemulsification conditions resulting in thermal wound injury. J. Cataract Refract Surg 2001; 27:1829-39.
90. Kim K, Cristol SM et al: Viscoelastic protection from endothelial damage by air bubbles.J. Cataract Refract Surg 2002; 28:1048-53.
91. Cameron MD, Poyer JF, Aust SD: Identification of free radicals produced during phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 2001; 27:463-470.
92. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F: Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 1996; 22:1079-84.
93. Miyata K, Maruoka S, Otani S et al. Corneal endothelial cell protection during phacoemulsification. J. Cataract Refract Surg 2002; 28:1057-59.

94. Yagoubi MI, Armitage WJ, Diamond J, Easty DL: Effects of irrigation solutions on corneal endothelial function. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:302-306
95. Jousseaume AM et al. Effects of irrigation solution and irrigation temperature on the cornea and pupil during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:392- 97
96. İdil A. Dünyada körlüğün dağılımı ve sebepleri. *TKLİN Oftalmoloji* 1994
97. Postorino EI et al: Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Jan;28(1):25-31.
98. Ferreira SM et al : Brain antioxidant status in a high pressure-induced rat model of glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2013 Feb;91(1):e64-70
99. Ozates S et al: Evaluation of oxidative stress in pseudo-exfoliative glaucoma patients treated with and without topical coenzyme Q10 and vitamin E. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Mar;29(2):196-2
100. Crane FL¹ et al: Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001 Dec;20(6):591-8.
101. Yakin M et al: Coenzyme Q10 for the Protection of Lacrimal Gland against High-Dose Radioiodine Therapy-Associated Oxidative Damage: Histopathologic and Tissue Cytokine Level Assessments in an Animal Model *Current Eye Research*, 42:12, 1590-159
102. Clifford et al: Effects of Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease *Arch Neurol*. 2002;59(10):1541-1550