



T.C
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı: Prof.Dr.Zeliha YAZAR

**DİABETES MELLİTUS'UN HÜMÖR AKÖZ VE SERUMDA
OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN KAPASİTEYE ETKİSİ**

Dr.Özlem DARAMAN

UZMANLIK TEZİ

Kars-2016



T.C

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı: Prof.Dr.Zeliha YAZAR

DİABETES MELLİTUS'UN HÜMÖR AKÖZ VE SERUMDA
OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN KAPASİTEYE ETKİSİ

Dr.Özlem DARAMAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Zeliha YAZAR

Kars-2016

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Programı çerçevesinde hazırlanmıştır.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük yardımda bulunan, değerli katkılarıyla bana yol gösteren, çok değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof.Dr.Zeliha YAZAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde ve göz cerrahisi öğrenmemde büyük katkıları olan, göz cerrahisini en ince ayrıntılarına kadar sabırla öğreten ve mevcut tezimin hazırlanmasında bana büyük yardımda bulunan hocam Yrd.Doç.Dr.Halil Hüseyin ÇAĞATAY'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde büyük paya sahip olan, bize paylaşmayı ve dostluğu aşılamanı, değerli hocalarım sayın Prof.Dr.M.Ersin OBA ve Prof.Dr.Ayşe BURCU'ya teşekkür ederim.

Bilgisi, fikirleri, cerrahi deneyimleriyle yetişmemde katkısı olan değerli hocalarım sayın Doç.Dr.Metin EKİNCİ'ye ve Yrd. Doç.Dr.Yaran KOBAN'a teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyokimya Kliniği'nden Yrd.Doç.Dr.Emel KILIÇ'a ve Yrd.Doç.Dr.Hayriye ERMAN'a teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen ve her zaman yanımda olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Özlem DARAMAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VII
TABLolar LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes mellitus'un tanımı ve epidemiyoloji	2
2.1.1 Tip 1 DM (İnsüline bağımlı DM).....	3
2.1.2. Tip 2 DM (İnsüline bağımlı olmayan DM).....	3
2.1.3. Gestasyonel diabet.....	3
2.1.4. Diğer tip diabetler.....	4
2.1.5. Diabetin kronik komplikasyonları.....	4
2.2. Diabetes mellitus ve göz bulguları	5
2.2.1. Diabet ve Kornea.....	5
2.2.2. Diabet ve Lens.....	6
2.2.3. Diabet ve Glokom.....	6
2.2.4. Diabet ve optik nöropati.....	7
2.2.5. Diabetik retinopati.....	7
2.3. Serbest Radikaller	8
2.3.1. Süperoksit radikali.....	9
2.3.2. Hidrojen peroksit.....	10
2.3.3. Hidroksil radikali.....	10
2.3.4. Singlet oksijen.....	10
2.3.5. Hipoklorik asit.....	10

2.4. Serbest radikallerin etkileri.....	11
2.4.1. Serbest radikallerin lipidlere etkileri.....	11
2.4.2. Serbest radikallerin proteinlere etkileri.....	11
2.4.3. Serbest radikallerin DNA'ya etkileri.....	12
2.4.4. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri.....	12
2.5. Total oksidatif stres.....	12
2.6. Antioksidanlar.....	13
2.6.1. Enzimatik antioksidanlar.....	14
2.6.1.1. Süperoksit dismutaz.....	14
2.6.1.2. Katalaz.....	14
2.6.1.3. Glutasyon peroksidaz.....	14
2.6.1.4. Glutasyon redüktaz.....	14
2.6.1.5. Glutasyon S-transferazlar.....	14
2.6.1.6. Mitokondriyal sitokrom oksidaz.....	14
2.6.2. Non-enzimatik antioksidanlar.....	15
2.6.2.1. Glutasyon.....	15
2.6.2.2. Vitamin C.....	15
2.6.2.3. Vitamin E.....	15
2.7. Total antioksidan kapasite.....	16
2.8. Diabet ve oksidatif stres ilişkisi.....	16
2.9. Hümör aköz dinamiği.....	17
2.9.1. Hümör aköz üretimi.....	19
2.9.2. Hümör aköz oluşum hızı.....	19
2.9.3. Hümör aközün fonksiyonu.....	20
2.9.4. Hümör aköz içeriği.....	20
2.9.5. Hümör aköz dışa akım.....	23
2.10. Katarakt.....	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Numunelerin toplanması ve saklanması.....	27
3.2. Numunelerin biyokimyasal incelenmesi.....	27
3.3. İstatistiksel yöntem.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	47
7. ÖZET.....	48
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	50

KAYNAKLAR

KISALTMALAR

DM : Diabetes mellitus

TOS : Total oksidatif stres

TAK : Total antioksidan kapasite

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

SOD : Süperoksit dismutaz

MDA : Malondialdehit

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor= Damar endoteline ait büyüme faktörü

ÖK : Ön kamara

DR : Diabetik retinopati

PDR : Proliferatif diabetik retinopati

NPDR: Non-proliferatif diabetik retinopati

GİB : Göz içi basıncı

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1: Diabetes mellitus'un kronik komplikasyonları.....	5
Tablo 2: Reaktif oksijen ürünleri.....	9
Tablo 3: Hastaların cinsiyet dağılımı.....	29
Tablo 4: Hastaların yaş dağılımı.....	30
Tablo 5: Venöz kan serum TOS düzeyleri.....	31
Tablo 6: Venöz kan serum TAK düzeyleri.....	31
Tablo 7: Hümör aköz TOS düzeyleri.....	32
Tablo 8: Hümör aköz TAK düzeyleri.....	32
Tablo 9: DM hastalarında (grup 1) HbA1c ile serum ve hümör aköz TOS ve TAK ilişkisi.....	33
Tablo 10: Grup 1 hastalarda serum ve hümör aköz TOS ve TAK değerlerinin yaşla ilişkisi.....	34
Tablo 11: Grup 2 hastalarda serum ve hümör aköz TOS ve TAK değerlerinin yaşla ilişkisi.....	35
Tablo 12: Grup 1 hastalarda serum ve hümör aköz TOS ve TAK değerlerinin cinsiyetle ilişkisi.....	36
Tablo 13 : Grup 2 hastalarda serum ve hümör aköz TOS ve TAK değerlerinin cinsiyetle ilişkisi.....	37

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülinin sekresyonunda, etkinliğinde veya her ikisinde de eksiklik sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıktır (1). Hiperglisemiye neden olan faktörler insülin sekresyonunda azalma, glukoz kullanımında azalma veya glukoz üretiminde artış olabilir. Diabetin farklı tipleri vardır; genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkar (2). Diabetin fizyopatolojisinde ve komplikasyonlarında oksidatif stresin de rolü vardır (3).

Oksidatif stres organizmada zararlı serbest radikallerin oluşmasıyla ortaya çıkar. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Toksik düzeydeki serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara neden olmaktadır. Organizma bu zararlı radikallerin etkisini ortadan kaldırmak için bazı enzimatik ve non-enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (4).

İnflamasyon; organizmanın ekzojen yabancı maddelere veya endojen patolojik bozukluklara karşı vermiş olduğu bir yanıttır. İnflamasyonun tip 2 DM'de belirgin olarak arttığı ve diabetin vasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stres ile inflamasyon arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir ve bu konuda çalışmalar mevcuttur (5). Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diabet oluşturulan ratlarda ve diabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diabet etiyojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir (6). Ayrıca antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin ve uzamış oksidatif stresin, diabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından saptanmıştır (3).

Bu çalışmadaki amacımız diabetin hümör aközde ve venöz kan serumunda oksidatif strese ve antioksidan kapasiteye etkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS'UN TANIMI ve EPİDEMİYOLOJİ

Diabetes mellitus pankreas beta hücrelerinden salgılanan endojen insülin hormonu yokluğu, üretimdeki yetersizliği veya dokularda direnç gelişimine bağlı etkisinin azalması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri gibi bozukluklarla karakterize kronik multisistemik metabolizma bozukluğudur. Diabetin klasik belirtileri poliüri, polidipsi ve polifajidir (1,7).

Tip 1 DM, tip 2 DM'ye göre daha akut seyirli olma eğilimindedir; tanı klasik bulgularla birlikte yüksek plazma glukoz seviyesinin tespiti ile yapılmaktadır (1).

Diabet hiperglisemi, diabetik ketoasidoz veya hiperglisemik non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut metabolik komplikasyonlarının yanında, uzun dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler (ateroskleroz, hipertansiyon veya kalp yetmezliği), renal (kronik böbrek yetmezliği), retinal (diabetik retinopati-DR) ve nörolojik (periferik nöropati) bozukluklara yol açabilir. Bu nedenle morbidite ve mortalite riski yüksek bir hastalıktır.

Tüm diabet vakalarının %90-95'i Tip 2 DM'den (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus), %5-10'u ise Tip 1 DM'den (insüline bağımlı diabetes mellitus) oluşur (8).

Diabetes mellitus'un klinik sınıflandırması

1. Tip 1 DM (insüline bağımlı DM)
2. Tip 2 DM (insüline bağımlı olmayan DM)
3. Gestasyonel diabet
4. Diğer tip (ikincil) diabetler
 - A. Pankreas beta hücrelerinin yıkımına neden olan hastalıklar
 - B. Periferik insülin direncine neden olan hastalıklar
 - C. İlaça bağlı diabet
 - D. Malnutrisyonel diabet (J tipi diabet)
 - E. MODY (Maturity onset diabetes of the young)

2.1.1. Tip 1 DM (insüline bağımlı DM)

Tip 1 DM, pankreatik beta hücrelerini tahrip eden ve insülin eksikliğine yol açan genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimlerinin bir sonucudur. Tip 1 DM otoimmün beta hücre yıkımından kaynaklanır. Genetik olarak yatkın bireylerin doğumda beta hücre kitleleri normaldir, ancak aylar-yıllarca süren otoimmün yıkımdan sonra beta hücrelerini kaybetmeye başlarlar (2).

Diabet olgularının %5-10'u Tip 1 DM'den oluşur (8). Genellikle 30 yaşından genç, zayıf bireylerde görülen insüline bağımlı diabet tipidir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM multigenik ve çevresel faktörler sonucu oluşmaktadır. Hastaların %80-90'ında adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları veya glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları, tirozin kinaz otoantikorlarından biri veya birkaçı bulunabilir. Pankreas beta hücrelerinin %85-90'ının harabiyeti ile hiperglisemi gelişir. En belirgin özelliği insülin yetersizliğine bağlı olarak diabetik ketoasidoz gelişmesidir (8).

2.1.2. Tip 2 DM (insüline bağımlı olmayan DM)

Tip 2 DM; insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimi olmak üzere üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir.

Tüm diabetli hastaların %90-95'ini Tip 2 DM oluşturmaktadır (8). Tip 2 DM'li hastaların çoğunda obezite vardır. Bu hastalarda hiperglisemik non-ketotik hiperosmolar koma gelişme riski daha yüksektir. Tip 2 DM'nin kuvvetli multigenik eğilimi vardır. Ailelerinde DM öyküsü olup genetik faktörler daha büyük önem taşır (2,8).

2.1.3. Gestasyonel diabet

Gebelik sırasında gelişen, kalıtım yoluyla pankreas beta hücre sayısında azalma, plasenta hormonlarına bağlı oluşan periferik insülin direncini yenebilecek insülinin pankreas tarafından salgılanamaması sonucu oluşan, glukoz toleransında bozuklukla karakterize diabet tipidir. Genellikle gebelerin %2-5'inde görülür (8).

2.1.4. Diğer tip (ikincil) diabetler

A. Pankreas beta hücrelerinin yıkımına neden olan hastalıklardan akut veya kronik pankreatit, pankreas kanseri, pankreatektomi, kistik fibroz, hemokromatoziste diabet oluşabilir.

B. Periferik insülin direncine neden olan Cushing Sendromu, hiperaldosteronizm, feokromasitoma ve akromegali gibi patolojilerde diabet ortaya çıkabilir.

C. İlaça bağlı diabet, tiazid grubu diüretikler, glukokortikoidler, antikonvulzif ajanlar, antineoplastik ajanlar, beta adrenerjik reseptör blokeri (atenolol, metaprolol, betaksolol gibi) ilaçlarının kronik kullanımı ile oluşabilir.

D. Malnutrisyonel diabet (J tipi diabet): 10-40 yaş arasında malnutrisyonu olan hastalarda görülen diabet tipidir. Belirgin diabet semptomları vardır. Tedavilerinde insuline ihtiyaç duyulur.

E. MODY (Maturity onset diabetes of the young): Monogenik, otozomal dominant olup gençlerde görülen tip 2 DM tipidir. Genellikle aile hikayesi olan ve 25 yaşından genç bireylerde ortaya çıkar. Bu hastalar obez değildir; diabet semptomları gösterirler. Fakat MODY tip diabette ketonüri görülmez (8,9).

2.1.5. Diabetin Kronik Komplikasyonları

Diabet birçok organ sistemini etkileyebilir ve diabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğundan komplikasyonlar sorumludur. Kronik komplikasyonlar vasküler ve non-vasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir (Tablo 1).

Hiperglisemi süresine bağlı olarak kronik komplikasyon riski artar; genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM'de uzun bir asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden, hastaların çoğunda tanı esnasında diabetik komplikasyonlar görülebilir (2).

Tablo 1: Diabetes Mellitus'un kronik komplikasyonları

Mikrovasküler -Retinopati -Nöropati (duyusal, motor ve otonom) -Nefropati Makrovasküler -Koroner arter hastalığı -Periferik vasküler hastalık -Serebrovasküler hastalık Diğer -Gastrointestinal (gastroparezi, ishal) -Genitoüriner (üropati/seksüel disfonksiyon) -Enfeksiyöz
--

2.2. DİABETES MELLİTUS VE GÖZ BULGULARI

Gelişmekte olan tedavi metodlarıyla diabet hastalarının yaşam süresi uzatılırken, diabetik retinopati ve diğer oküler komplikasyonların da görülme sıklığı artmaktadır. Diabet gözde kornea, lens, iris, retina ve optik sinir gibi oküler dokuları ve glob dışında da perioküler yapıları ve göze gelen III, IV ve VI. kranial sinirleri etkileyebilen bir hastalıktır (10).

2.2.1. Diabet ve Kornea

Diabetli hastalarda kornea epitelinin bariyer fonksiyonu bozulmuştur. Diabetik kornealarda normalden daha kolay ayrılabilen bir bazal membran mevcuttur (11). Bu hastalarda bazal membrandaki bozukluğa sekonder kornea abrazyonları, punktat keratit, persistan epitel defekti ve mikrobiyal keratit daha sık görülmektedir.

Periferik nöropatinin (N.Trigeminus ve dallarının etkilenmesine bağlı) lakrimal gland fonksiyonlarını etkilemesine bağlı olarak bazal gözyaşı sekresyonunda ve kornea hassasiyetinde önemli derecede azalma gösterilmiştir. Kornea hassasiyeti, DM'nin süresiyle ve DR'nin şiddetiyle orantılı olarak azalmaktadır (11,12).

İmpresyon sitoloji çalışmalarında, diabetik hasta konjonktivalarında bazal membran kalınlığında artış ve goblet hücre yoğunluğunda azalma, skuamöz metaplazi gösterilmiştir. Kornea ve konjonktiva komplikasyonları spontan olarak meydana gelebilir fakat daha çok cerrahi strese bağlı olarak ortaya çıkar (13).

2.2.2. Diabet ve Lens

Diabet, geçici refraksiyon değişikliklerinin en sık nedenidir. Bu durum kristalin lensteki osmotik değişimler sonucu olur. Hiperglisemi durumunda aközdeki glukoz seviyesi artar. Glukoz diffüzyonla lens içine geçer. Osmotik etki ile lens su olarak şişer. Sonuçta lensin kırma gücü değişir. Hastaların serum glukoz düzeyine göre gün içerisinde refraksiyon değişimleri olur. Bir sonraki aşamada hücre içinde artan glukozu metabolize edecek enzim kalmaz, biriken glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüştürülür. Sorbitol, glukozdan daha fazla osmotik gradiyent oluşturur ve lens geçirgenliği daha çok artar. Bu durum katarakta neden olur. Ayrıca diabetli katarakt hastalarında glutatyon, ileri oksidatif protein ürünleri, malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerinde diabetli olmayan katarakt hastalarına göre anlamlı şekilde artış olduğu gözlemlenmiştir. Diabetik hastalarda erken katarakt oluşumunda ve komplikasyonların ortaya çıkışında major faktörlerden birisi oksidatif streştir (14).

Diabette bilateral, kar tanesi görünümünde kortikal lens opasiteleri tipiktir ve tip 1 diabeti olan genç hastalarda daha sık görülür. Kısa zamanda bu opasiteler artarak tüm lenste kesafete neden olabilir (15).

Katarakt diabetik hastalarda daha erken yaşta, daha sık meydana gelir. Diabetik hastalarda katarakt riski 2-4 kat daha fazladır. Daha hızlı ilerleme gösterir ve diabetin süresi ile ilişkilidir (16).

2.2.3. Diabet ve Glokom

Diabetik hastalarda normal popülasyona göre primer açık açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyon prevalansı yüksek bulunmuştur. Fakat diabet ile PAAG arasında bağlantı olduğu kesin tespit edilememiştir. Glokomlu hastalarda diabet görülme oranı, glokomu olmayanlarda diabet görülme oranının yaklaşık iki katıdır (sırasıyla %13, %6,9) (17).

İris neovaskularizasyonu proliferatif diabetik retinopatili (PDR) hastalarda görülür. Neovasküler glokom tüm diabetlilerin %2,1'inde, PDR'li hastaların ise %21,3'ünde görülür (10).

2.2.4. Diabet ve optik nöropati

Diabetli hastaların bir çoğunda DR olmamasına rağmen görsel uyarılmış potansiyellerde (VEP:Visually Evoked Potentials) artmış latans ve azalmış amplitüdle ortaya konulan subklinik optik nöropati mevcuttur. Diabetli hastalarda ön iskemik optik nöropati riski artmıştır. Genellikle ağrısız, tek taraflı görme azalması ile karakterizedir. En belirgin özelliği optik diskte hiperemik olmayan soluk şişmedir. Diğer gözün 5 yıl içinde tutulma oranı %12-19'dur. Görme keskinliğindeki kayıp hafif olabileceği gibi ışık hissine neden olabilecek kadar ağır da olabilir. Optik diskteki ödemin gerilemesiyle segmenter ya da diffüz optik atrofi gelişebilir (18).

Diabetli hastalarda diabetik papillopati de görülür. Hiperemik akut optik disk ödemiyle karakterizedir. Hastaların bir veya iki gözünde, ağrısız, hafif görme kaybıyla seyreden benign optik disk ödemidir. Diabetik papillopati tanısında kullanılan kriterler; diabet varlığı, %60 tek taraflı optik disk ödemi ve hafif optik sinir disfonksiyonudur; tedavi gerektirmez, genellikle 2-10 ayda kendiliğinden düzelir (18,19).

2.2.5. Diabetik Retinopati

Diabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyolları, kapilleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Diabetli hastalarda görme kaybına yol açan, 20-65 yaş arasında en sık yasal körlüğe neden olan, diabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Hipergliseminin retinal hücreler üzerine direkt etkisi patogeneizde rol oynar. Hücresel hasarın mekanizmasında, intrasellüler sorbitol birikimi, glutatyon son ürünlerinin birikimi, serbest radikal artışına bağlı oluşan oksidatif stres rol oynar.

Kapiller hasar, perisitlerin ölümü, kapiller bazal membran kalınlaşması ve vasküler düz kas hücrelerin proliferasyonu ile oluşmaktadır.

Kapiller disfonksiyon sonucu sızıntı ve damar tıkanıklıkları ortaya çıkar. Kapiller non-perfüzyon retinal hipoksiye sebep olur ve hipoksi sonucu preretinal ve intraretinal neovaskülarizasyon oluşur. İntraretinal mikrovasküler anomaliler arterler ve venler arasındaki şant damarlarıdır. Yeni damar oluşumu anjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengesizliğe bağlıdır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF), trombosit büyüme faktörü olmak üzere birçok anjiogenik stimülatörler saptanmıştır. Diabetik retinopati oluşumunda özellikle VEGF-A önemli gözükmektedir. Endostatin, anjiostatin ve pigment epitel kaynaklı faktör antianjiogenik faktörlerdir. Retinopati aktivitesinde ana faktör VEGF ve endostatin arasındaki dengedir (20).

Diabet hastalarında retinopati sürecinin herhangi bir aşamasında makula bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diabetik makula ödemi gelişebilir. Diabetik makula ödemi, geçirgenliği artmış dilate kapiller ve mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar sonucu ortaya çıkar. Mikrovasküler damarlardaki sızıntıya bağlı olarak lokalize veya diffüz retina ödemi oluşabilir; diabetik retinopatinin ve diabetik makula ödeminin kontrolü; hastalığın erken teşhisine ve kan şekeri düzeyinin sıkı kontrolüne bağlıdır (20).

2.3. SERBEST RADİKALLER

Doku ve hücre hasarı oluşumundaki etkileri ile serbest oksijen radikalleri son yıllarda tıbbın ilgi çekici konularından biri haline gelmiştir. Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içeren ve bağımsız olarak bulunabilen çok kısa ömürlü kimyasal olarak reaktif moleküllerdir. Reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller, eşlenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek daha kararlı yapıları oluştururlar. Kimyasal ve biyokimyasal tepkimeler atomların dış yörüngelerindeki elektronlar seviyesinde gerçekleşir. Dış yörüngelerde paylaşılmamış elektron bulunması, söz konusu kimyasal ürünün reaktivitesini arttırdığı için radikaller reaktivitesi çok yüksek olan kimyasal moleküllerdir (21).

Süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi moleküller serbest radikallere örnek olarak verilebilirler. Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların reaksiyonlar ile ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif denge korunduğu sürece organizma, serbest radikallerden korunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir azalma, oksidatif dengenin bozulmasına neden olur (22).

Oksijen derivativesi serbest radikaller; diabetes mellitus, ateroskleroz, epilepsi, inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (23). Serbest radikaller tarafından indüklenmiş lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarının temel nedenlerinden biridir. Oluşan reaktif ara ürünlerin hepsi radikal değildir. Bu özelliklerinden dolayı reaktif oksijen ürünleri radikaller ve radikal olmayanlar şeklinde iki başlık altında incelenmektedir (23) (Tablo 2).

Tablo 2: Reaktif oksijen ürünleri

Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Hidroksil	Hipoklorik asit
Nitrik oksit	Peroksinitrit
Lipit peroksil	Lipit hidroperoksit
	Singlet oksijen

2.3.1. Süperoksit radikali

Tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu ortaya çıkar. Süperoksit radikalının kendisi direkt olarak zarar vermez, bu radikal anyonun asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Nitrik oksit ile birleşerek peroksinitrit meydana gelir. Nitrit oksitin zararlı etkilerinden peroksinitrit sorumludur (24).

Süperoksit radikalının; apoptozis, inflamasyon, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesi gibi yararlı etkileri vardır.

Artmış süperoksit düzeyleri süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Bu şekilde hücrel süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Süperoksitin fazla üretilmesi veya enzimatik korumanın azalması büyümenin yavaşlaması, mutagenez ve hücre ölümüyle sonuçlanır (23).

2.3.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit, süperoksidin süperoksit dismutaz (SOD) ile dismutasyonu sonucu oluşur. Spontan olarak da oluşabilmektedir. Hidrojen peroksit serbest radikal olmamakla birlikte, reaktif oksijen türleri içine girmektedir çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek, toksik olan hidroksil radikalini oluşturabilir (21,25). Katalaz ve/veya glutatyon peroksidaz enzimleri hidrojen peroksitin detoksifikasyonunda etkilidir (25).

2.3.3. Hidroksil radikali

En reaktif serbest radikaldir. Radikal olmayan çeşitli moleküllerle kolaylıkla tepkimeye girerek, onları da radikal yapabilmesi ve bir dizi zincirleme reaksiyon başlatabilme özelliğinden dolayı, olduğu yerde büyük hasara sebep olmaktadır (21,23).

2.3.4. Singlet Oksijen

Radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür (21). Singlet oksijen eksitasyon ürünü olup etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir.

2.3.5. Hipoklorik Asit (HOCl)

Myeloperoksidaz enzimi, hidrojen peroksiti klorür iyonuyla birleştirerek, güçlü bir oksidan ve antibakteriyel ajan olan hipoklorik aside dönüştürür (21).

2.4. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Hücrelerin protein, lipid, karbonhidrat, DNA gibi tüm önemli moleküllerini etkilerler. Serbest radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak miktarlarda oluştukları zaman organizmada hücre hasarına yol açarlar.

Yapılan çalışmalarla serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı sonucu birçok kronik hastalık ve komplikasyona yol açtığı düşünülmektedir. Diabetes mellitus, ateroskleroz, kanser, romatoid artrit, osteoartrit, Behçet hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur (23). Serbest radikal kaynaklı oksidatif stresin bu hastalıkların nedeni veya sonucu olup olmadığı tam olarak bilinmemekle birlikte, serbest radikallerin pek çok hastalığın fizyopatolojisindeki önemi gün geçtikçe artmaktadır (26,27).

2.4.1. Serbest radikallerin lipidlere etkileri

Hücrelerin serbest radikallere karşı en hassas kısımları lipidlerdir. Membran fosfolipidlerinin yapısındaki yağ asitlerinin reaktif oksijen türleri tarafından oksidasyonuna lipid peroksidasyonu denilmektedir. Membran lipidlerinin oksidasyonu sonucu bu membranların fizyokimyasal özellikleri değişerek iyon geçirgenliği bozulur. Bunun sonucunda organel, hücre ve doku hasarı ortaya çıkar. Oksidasyona duyarlı olan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu ile tiobarbitürik asit ile ölçülebilen MDA meydana gelir. Malondialdehit hücre için çok toksiktir; mutajenik ve karsinojenik organik bir bileşiktir. Dokudaki ve kandaki MDA düzeyleri lipid peroksidasyonunu gösterir ve lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir (28,29).

Lipid peroksidasyonu ateroskleroz, kanser, DM, myokard infarktüs gibi birçok hastalığın ve yaşlanmanın patogeneğinde önemli rol oynar (23).

2.4.2. Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikal harabiyetine karşı lipidlere göre daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme derecesi içerdikleri amino asit düzeyleri ile ilişkilidir. Proteinler amino asitlerin türüne ve dizilimine göre serbest radikallerden etkilenirler ve yeni serbest radikaller oluştururlar (30).

Genel olarak doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi daha fazladır, özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelir. Yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Dolayısıyla protein yapısında olan enzimlerin aktivitelerinde de değişiklikler oluşur (31).

Okside proteinlerin tamir mekanizmaları kısıtlıdır eğer bu proteinler uygun bir şekilde ortadan kaldırılamazsa, birikerek ve zamanla hücrelerin normal görevlerini yerine getirmesine engel olarak hücre ölümüne veya nekroza yol açabilir.

2.4.3. Serbest radikallerin DNA'ya etkileri

Oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek, hücrelerde mutasyona ve ölüme yol açabilir. Sitotoksisite nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan değişikliklerle veya DNA'daki diğer bozukluklarla ilişkilidir (32).

2.4.4. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle oluşan ürünler çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Oluşan bu moleküller, diabetes mellitus ve sigara içimi ile ilgili bazı kronik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynar (30).

2.5. TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS)

Serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge vardır. Serbest radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında azalma bu dengenin bozulmasına neden olur, bu durum oksidatif stres olarak isimlendirilir (33).

Serum ya da plazmadaki oksidan moleküllerin konsantrasyonları pek çok metodla ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Oksidatif stres arttığında bu moleküllerin oksidan etkileri birbiri üzerine eklenebilir. Tek tek ölçüm yerine total ölçümün daha pratik olacağı düşünülerek tüm oksidanların durumunu yansıtabilecek yöntemler geliştirilmiştir.

Oksidatif stresin toplam değeri Total Oksidatif Stres (TOS) olarak ifade edilir. Geliştirilen tam otomatik kolorimetrik yöntemlerle in vitro TOS ölçümü yapılabilmektedir.

Oksidatif stres, aşırı miktarda reaktif oksijen radikali ve/veya nitrojen radikallerinin oluşumu veya antioksidan tampon sisteminin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Oksidatif stresin artışı hücrelere toksik etki göstererek hücrenin lipid, protein ve DNA benzeri moleküllerine zarar verir (34-36).

2.6. ANTIOKSİDANLAR

Serbest radikal düzeyi ile antioksidan düzeyi arasında hassas bir denge vardır (37). Bu dengenin serbest radikal düzeyi artışı yönüne kaymasıyla, hücre hasarı ortaya çıkmaktadır. Serbest radikallerin bu zararlı etkilerine karşı organizmada savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bu savunma mekanizmaları; serbest radikal oluşumunu önlemek veya oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktır. Bunları gerçekleştiren maddelere genel olarak 'Antioksidanlar' olaya da 'Antioksidan savunma sistemi' denir.

Genel olarak antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler; bunlar temizleme, baskılama, zincir koparma veya onarma şeklindedir (38).

Antioksidanlar, endojen veya ekzojen kaynaklı olabilirler (39). Endojen antioksidanlar, enzim olan ve enzim olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar;

1. Enzim olan endojen antioksidanlar: Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferazlar (GST), katalaz (CAT), mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidaz.
2. Enzim olmayan endojen antioksidanlar: Glutatyon, seruloplazmin, transferin, myoglobin, hemoglobin, melatonin, ferritin, bilirubin, sistein, metiyonin, urat, laktoferrin, albümin.

Vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları ekzojen antioksidanlardır.

2.6.1. Enzimatik antioksidanlar

2.6.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Organizmada serbest radikallere karşı ilk enzimsel savunma süperoksit dismutaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Süperoksit dismutaz, hücre içi kuvvetli bir antioksidan enzimdir. Süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürmektedir (38). Bu enzimin fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. Süperoksit dismutaz, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar (39).

2.6.1.2. Katalaz (CAT)

Katalaz, tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan, yapısında dört tane 'hem' grubu içeren hemoproteindir. Katalaz enzimi esas olarak peroksizomlarda lokalizedir. Bu enzim lipid peroksitler gibi büyük moleküllere karşı etkin olmadığı halde, hidrojen peroksiti parçalayarak oksijen ve su açığa çıkarır. Hücrede oluşan hidrojen peroksidi hidroksil serbest radikali oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır (40).

2.6.1.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz hücrelerin sitoplazmasında bulunur ve tetramerik yapıdadır. Glutasyon peroksidaz, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişimini engelleyici özellikte olan bir enzimdir. Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin detoksifikasyonunda etkin rol oynar (41).

2.6.1.4. Glutasyon redüktaz (GSH-Redüktaz)

Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için okside glutasyonun yeniden redükte glutatyona (GSH) dönüştürülmesi gerekir. Glutasyon redüktaz, NADPH varlığında bu indirgenme reaksiyonunu katalizler (41).

2.6.1.5. Glutasyon S-transferazlar (GST)

Glutasyon S-transferazlar; ksenobiyotiklerin metabolizmasını veya detoksifiye edilmelerini katalizleyen enzimlerdir (40).

2.6.1.6. Mitokondriyal sitokrom oksidaz

Mitokondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi detoksifiye eder (39).

2.6.2. Non-enzimatik Antioksidanlar

Enzim olmayıp antioksidan etki gösteren bir takım maddeler vardır. Bu antioksidanlara örnek olarak; seruloplazmin, transferrin, hemoglobin, miyoglobin, ferritin, bazı vitaminler (vitamin C, A, E), ürat, bilirubin, glutasyon, sistein, metiyonin, bazı ilaçlar (rekombinant süperoksit dismutaz, ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri, mannitol, probukol gibi), laktoferrin ve albümin verilebilir. Non-enzimatik antioksidanlar hem intraselüler hem ekstraselüler etkinlik gösterirler (42).

2.6.2.1. Glutasyon (GSH)

Glutasyon karaciğerde sentezlenir. Glutasyon hem endojen hem ekzojen kaynaklıdır. Glutasyon; glutasyon peroksidaz için substrat görevi görür, reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda yer alır, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur (43).

2.6.2.2. Vitamin C (Askorbik asit)

Askorbik asit güçlü bir antioksidandır. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali ile reaksiyona girerek onları ortamdaki uzaklaştırır. Askorbik asit antioksidan etkisi ile birlikte oksidan etki de gösterebilir. Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak oksidan etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görülebileceği, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği tespit edilmiştir (44).

2.6.2.3. Vitamin E (α -tokoferol)

Vitamin E, insanlar ve hayvanlar için esansiyel olan, lipid ve membranlarda serbest radikallerin neden olduğu zincir reaksiyonlarını sonlandırarak lipid peroksidasyonunu önleyen çok güçlü bir antioksidandır.

Hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma ürünü olarak görev yapmaktadır. Vitamin E, süperoksit ve hidroksil radikallerini, lipid peroksid radikallerini ve diğer radikalleri indirger.

Glutasyon peroksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı özelliktedirler. E vitamini, insan ve hayvan vücudunda sentezlenemediği için mutlaka dışarıdan alınması gereken bir antioksidandır (45).

2.7. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAK)

Organizma, endojen ve/veya ekzojen nedenlerle meydana gelen serbest radikaller ve fazla radikal oluşumu sonucu ortaya çıkan oksidatif stres ile mücadele eden antioksidan savunma sistemine sahiptir. Total antioksidan kapasitenin büyük bir kısmı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden oluşmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit gibi antioksidanlar plazmadaki total antioksidan seviyenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Çünkü bu antioksidanlar bilirubin, α -tokoferol, indirgenmiş glutatyon ve β -karoten gibi antioksidanlara oranla plazmada daha yüksek miktarda bulunur. Antioksidanlar plazmada kendi aralarında etkileşim içinde olduklarından tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla antioksidan etki gösterebilmektedirler. Bu nedenle total antioksidan durumun belirlenmesi antioksidanların ayrı ayrı ölçülerek belirlenmesinden çok daha değerlidir (46).

2.8. DİABET VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

Diabetes mellitusta hiperglisemi sonucu oluşan oksidatif stres, hücre hasarının esas nedenidir. Yüksek glukoz düzeyi serbest radikal oluşumunu indükler. Zayıf savunma sistemi reaktif oksijen türlerinin oluşumuna engel olamayarak oksidatif stres oluşumuna neden olur (47). Reaktif oksijen türleri, hücrelerde çeşitli yollarda rol aldıkları için normal metabolik olaylarda önemlidir. Bunun yanı sıra fazla veya kontrolsüz serbest radikal oluşumu zararlıdır.

Diabette oksidatif stres, insülin direncine ve glukoz intoleransında ilerlemeye neden olarak aterosklerotik, mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonların oluşumunu tetikler (48).

Diabet ve diabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini araştıran çalışmalarda, non-enzimatik glikolizasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği tespit edilmiştir (3,49).

Hiperglisemi sonucu meydana gelen oksidatif stres, hücre fizyolojisinde değişikliklere yol açar. Bu değişikliklere en duyarlı yapılardan biri pankreas adacık hücreleridir.

Pankreas beta adacık hüceleri karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında daha düşük düzeyde antioksidan enzim içerdiğinden oksidatif strese çok duyarlıdır (50). Pankreas adacık hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (3). Hidrojen peroksidin, hidroksil radikaline dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü araştırmacılar tarafından savunulmaktadır. Glikolizasyon aracılı serbest radikal üretiminin, insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve pankreas adacık hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü desteklemektedir (3,49,50).

Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü deneysel hayvan çalışmaları ile de desteklenmiştir. Bu çalışmalarda insanlardakine benzer diabet oluşturmak için kullanılan N-nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozotosin, oksidan maddeler meydana getirerek langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmekte ve uygun olmayan nitrik oksit cevapları vererek diabeti başlattığı düşünülmektedir (3).

Yapılan araştırmalar sonucu vasküler komplikasyonları olan diabetik hastalarda, hiperglisemiye bağlı hem LDL'nin oksidasyonunda hem de non-enzimatik glikolizasyonda artışlar olduğu gösterilmiştir. Diabetik hastalarda, lipidlere ek olarak protein oksidasyonu da artmaktadır. Özellikle kollajen, elastin ve myelin kılıfındaki ekstrasellüler proteinlerin oksidasyonu sonucu bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır; mikroanjiopati, katarakt, ateroskleroz ve nefropatidir (3).

2.9. HÜMÖR AKÖZ DİNAMIĞI

Göz içi basıncı (GİB), hümör aközün kornea ve skleraya karşı oluşturduğu gerilimdir. Göz içi basıncını oluşturan hümör aköz üretimi ile drenajı arasında bir denge mevcuttur. Bu dengeye Goldmann eşitliği denir. Bu eşitliğe göre GİB; hümör aköz yapım hızına, trabeküler dışı akım kolaylığına, uveoskleral dışı akım ve episkleral venöz basınca bağlıdır (51).

Hümör aköz; göz içi basıncının oluşturulması, optik saydamlığın korunması, kornea ve lensin beslenmesi ve toksik maddelerin uzaklaştırılması gibi önemli görevleri olan sıvıdır.

Ön kamara (ÖK); önde kornea, arkada iris ve pupilla alanında lens ile sınırlıdır. Ortalama derinliği yaklaşık 3 mm'dir. Siliyer cisim; iris ve koroid arasında yer alan akomodasyon ve hümör aköz üretiminden sorumlu uveal dokudur. Siliyer cisim; epitel, siliyer kas ve stromadan oluşmaktadır. Hümör aköz, arka kamarada siliyer epitel hücreleri tarafından üretilir. Pupiller alandan geçerek ön kamaraya ulaşır kornea ile irisin birleşme yeri olan ön kamara açısından venöz dolaşıma katılır (51).

Siliyer epitel; siliyer cismin arka kamaraya bakan kısmını kaplar. Pigmente ve non-pigmente olmak üzere iki katlıdır. Pigmente epitel, dışta stromal tarafta yer alır. Pigmente tabaka bazal membran üzerine oturmuş kübik hücrelerden oluşur ve stromasında çok sayıda melanin granülleri içerir. Non-pigmente epitel, içte arka kamara ile pigmentli epitel arasında yer alır. Non-pigmente tabaka hücreleri küboidal olup daha çok sayıda, daha büyük mitokondriler ve endoplazmik retikulum içererek daha fazla metabolik etkinliğe sahiptir (52).

Pigmente ve non-pigmente tabaka apeksleriyle birbirine bağlantılıdır. Arka kamaraya sekrete edilen hümör aköz, siliyer cisimdeki stromanın ultrafiltratından farklı bir içerikte olduğu için stroma ve arka kamara arasında selektif geçirgen bir bariyer olmalıdır. Makromoleküllerin arka kamaraya geçişini önleyen bu bariyer siliyer epitel içinde yer alır. Pigmente ve non-pigmente epitel hücrelerinin arasında ve non-pigmente epitel hücrelerinin birbiri arasında zonüla oklüdens denilen sıkı bağlantılar vardır. Bunlar su, iyon ve makromoleküllerin aköze geçişini kontrol eden özel bağlantılardır. Kalsiyum bağımlı bağlantılar olup, iki hücre arasında aminoasit, glukoz, iyon ve nükleotid gibi küçük moleküllerin geçişini sağlar (52).

Siliyer cismin kan-aköz bariyeri fonksiyonu, non-pigmente epitel tabaka tarafından sağlanır. Non-pigmente hücreler, apikal yüzeylerine yakın, zonula oklüdensler veya tight junction'larla bağlıdır. Tight junction'lar tarafından selektif bir bariyer oluşturularak su ve küçük moleküllerin arka kamaraya geçişine izin verilir, böylece siliyer epitelde osmotik ve elektrik gradiyent oluşumu sağlanır. Oluşan bu gradiyent aköz üretiminde çok önemlidir. Siliyer epiteldeki bu sıkı bağlantılara ve irisin vasküler endotelial hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarına

rağmen az miktarda plazma proteini aköz hümöre geçebilir. Hümör aközdeki protein konsantrasyonu plazmanın %1'inden azdır.

Kan-aköz bariyerine rağmen hümör aköze proteinin nasıl geçtiği tam olarak bilinmemektedir. Siliyer cisim stromasından iris kökü yoluyla direkt ÖK'ye diffüze olduğu düşünülmektedir (52).

2.9.1. Hümör aköz üretimi

Siliyer çıkıntılardaki kapiller ağdan stromaya sızan plazma, stroma boyunca ilerledikten sonra pigmente ve non-pigmente epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda birikir. Hümör aköz siliyer epitelden 3 mekanizmayla üretilir:

1. Diffüzyon: Yağda eriyen maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak membranın lipid içeren kısımlarından geçmesidir. Enerjiye bağımlı değildir.
2. Ultrafiltrasyon: Su ve suda eriyen maddelerin, arka kamara ile siliyer çıkıntılarının kapilleri arasındaki hidrostatik basınç farkına veya osmotik gradiyentine cevap olarak siliyer epitelden geçmesidir. Enerjiye bağımlı değildir.
3. Aktif transport: Çeşitli enzimatik mekanizmalar ile oluşan aktif metabolik olaylar sonucu aközün non-pigmente siliyer epitelden salgılanmasıdır. Suda çözünen büyük maddeler veya elektriksel gücü yüksek olan maddeler hücre membranından aktif olarak taşınır. Enerjiye bağımlı bir sistem olup basınçtan bağımsızdır. Karbonik anhidraz, Na^+/K^+ ATPaz gibi enzimler yoluyla aktif transport sağlanır (53).

2.9.2. Hümör aköz oluşum hızı

Hümör aköz yapım hızı gece 1.2 $\mu\text{l}/\text{dakika}$, gündüz 3.0 $\mu\text{l}/\text{dakika}$ olup ortalama 2.0 $\mu\text{l}/\text{dakika}$ dır. Aköz üretim hızı bir çok faktörden etkilenir:

-Göz içi basıncının artması, aköz üretiminde azalmaya yol açar. Fakat GİB'deki kalıcı bir artış aköz akım hızı üzerinde çok az etkilidir.

-Yaşlanmayla birlikte aköz üretimi azalır. Her dekatta %2 (0.06 ml/dak) azalma görülür.

-Diabetik hastalarda hümör aköz üretimi azalır.

- Gece aköz yapım hızı azalır. Diurnal fluktuasyon, siliyer epitelde beta adrenerjik reseptörler üzerine etki eden endojen adrenalin konsantrasyonuna bağlıdır.
- Üveitte aköz yapımı azalır.
- Siklodiyalizi takiben akut fazda aköz yapımı azalır, ancak iridosiklitle beraber olmayan kronik siklodiyalizde üretim etkilenmez.
- Hipotoninin eşlik ettiği koroid dekolmanında üretim genellikle azalır.
- Aköz yapımı fiziksel egzersizle azalır.
- Beta blokörler, semptomimetikler ve karbonik anhidraz inhibitörleri gibi farmakolojik ajanlarla hümör aköz üretimi azalır (51,53).

2.9.3. Hümör aközün fonksiyonu

- Uygun göz içi basıncı oluşmasına ve devam ettirilmesine yardımcı olarak gözün yapısal bütünlüğünü sağlar.
- Hümör aközde kan hücreleri ve plazma proteinlerinin %99'u olmadığı için görme için optik olarak saydam bir ortam sağlar.
- Hümör aköz hem avasküler olan lens, kornea, trabeküler ağ gibi ön segment dokularının glukoz, aminoasit gibi maddelerle beslenmesini sağlar, hem de bu dokuların laktik asit gibi metabolik artıklarını uzaklaştırır.
- Plazmadakinden 10-50 kat daha yüksek askorbik asit içerir. Askorbik asit, hem hümör aköz hem de ön segment dokuları için önemli bir antioksidandır.
- Hümör aköz parsiyel olarak ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve süperoksit radikallerini temizler.
- İnfeksiyon ve inflamasyon durumlarında hücrel ve hümoral cevabı kolaylaştırır (54).

2.9.4. Hümör aközün içeriği

Hümör aközün sıvı ve elektrolit değerleri plazma ile benzerdir. Aköz plazmanın ultrafiltrasyonu ile değil, siliyer cisim epitelinden enerji gerektiren bir işlemle üretilir. Hümör aköz içeriği üretim, dışa akım ve ön segment dokuları ile devamlı değişim ile belirlenen dinamik bir denge içindedir. Hümör aköz inorganik iyonlar ve organik anyonlar, karbonhidratlar, glutatyon, üre, proteinler, büyüme modülatör faktörü, oksijen ve karbondioksit içerir (54).

İnorganik iyonlar: Sodyum, potasyum ve magnezyumun hümör aközdeki miktarı plazmadaki gibidir, kalsiyum ise plazmadakinin yarısı kadardır. Klor ve bikarbonat 2 ana anyondur. Hümör aközde fosfat da mevcuttur fakat tamponlama yapmayacak kadar düşük düzeydedir. Demir, bakır, çinko hümör aközde yaklaşık 1mg/ml konsantrasyonda (plazmadaki ile aynı seviyede) bulunur.

Organik anyonlar: Laktat hümör aközde en fazla bulunan organik anyondur, konsantrasyonu plazmadakinden daima daha yüksektir. Askorbik asit belki de aközün en önemli içeriğidir. Konsantrasyonu 0.6-1.5 mmol/l arasında olup plazmadakinden 10-50 kat daha yüksektir. Askorbik asit, hem hümör aköz hem ön segment dokuları için önemli bir antioksidandır.

Karbonhidratlar: Hümör aközdeki glukoz konsantrasyonu plazmadakinin %70'idir. Diabet hastalarında aközde glukoz seviyesi yükselir ve lenste de yüksek konsantrasyonlara ulaşır. İnozitol, ön segmentte fosfolipit sentezi için önemlidir ve plazmadakinden yaklaşık 10 kat fazla konsantrasyondadır.

Glutasyon ve Üre: Glutasyon, önemli bir tripeptid olup hümör aközde bulunur. Hümör aközdeki glutasyon, kandan diffüzyonla veya siliyer epitelden aktif transportla oluşabileceği gibi lens ve korneadaki kayıplar nedeniyle de oluşabilir. Glutasyon fazla hidrojen peroksiti uzaklaştırarak ve askorbik asidi oksidasyondan sonra fonksiyonel formuna tekrar dönüştürerek hümör aközde antioksidan dengeyi sağlar. Hümör aközde aktif sekresyon sonucunda yüksek konsantrasyonda serbest aminoasit bulunmaktadır. Üre konsantrasyonu plazmadakinin %80-90'ı kadardır. Yüksek aköz/plazma oranı ürenin epitel bariyerinden kolaylıkla geçebildiğini gösterir.

Proteinler: Non-pigmente siliyer epitel hücre tabakasındaki kan-aköz bariyerinden dolayı plazma proteinlerinin stromadan arka kamaraya geçişi önlenir, bu nedenle plazma proteinlerinin hümör aköze tek muhtemel geçiş yolu iris köküdür.

İnsanlarda proteinlerin plazma seviyesi 7g/100 ml iken, hümör aközde 0.02g/100ml 'dir. Hümör aközde en fazla bulunan plazma proteinleri albümin ve transferrin olup ikisi birlikte tüm proteinlerin %50'sini oluştururlar. Hümör aközde çok sayıda proteinaz ve proteinaz inhibitörleri de tespit edilmiştir. Bu proteinazlar siliyer epitel hücrelerinden sentezlenip salınan katepsin D ve katepsin O'dur. Proteinaz inhibitörlerinden α_2 -makroglobulin ve α_1 -antitripsin en fazla çalışılanlardır.

Proteinaz ve proteinaz inhibitörleri arasındaki dengesizlik hümör aköz içeriğinde değişime neden olarak glokom gibi bazı hastalıklara yol açabilir. Hümör aközde kompleman komponenti C4, apolipoprotein D, selenoprotein P, hiyalüronidaz, karbonik anhidraz ve lizozim bulunmaktadır. Hümör aköz IgG içerir, ancak aközde IgD, IgA ve IgM yoktur. Hümör aközde, koagülasyon ve fibrinolitik sistem faktörleri bulunmaktadır. Doku plazminojen aktivatörü plazmadakinden 30 kat daha fazladır.

Büyüme modülatör faktörler: Hümör aközde çok sayıda büyümeyi teşvik eden ve farklılaşmayı sağlayan faktörler vardır. Bunlar oküler dokuların proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlar. Fonksiyonel yaşama yeteneği ve yara iyileşmesinde rol oynarlar. Bu faktörler şunlardır:

- Transforme eden büyüme faktörü 1 ve 2
- Asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü
- İnsülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I)
- İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan proteinler (IGFBP)
- Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)
- Transferrin

Diabetik hastalarda çeşitli büyüme faktörlerinin rolü çalışılmıştır. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan proteinler (IGFBP), retinopati eşlik etmeyen diabetik hastalarda 5 kat yüksektir, IGF-I ise retinopatisi olan diabetik hastalarda yüksektir. Yüksek VEGF seviyeleri sadece proliferatif diabetik retinopatiden dolayı aktif neovaskülarizasyonu olan hastalarda değil, santral retinal ven oklüzyonundan sonra görülen iris neovaskülarizasyonu olan hastalarda da görülür.

Lipidler: Çoğunlukla plazma lipidleri yüksek molekül ağırlıklı lipoproteinlerle bağlı olduklarından kan-aköz bariyerini geçemezler. Kan-aköz bariyerini geçebilenler fosfolipitler, lizofosfotidilkolin, sfingomiyelin ve fosfotidilkolindir.

Oksijen ve Karbondioksit: Hümör aközde oksijen mevcut olup kısmi basıncı yaklaşık 55 mmHg'dir. Bu değer atmosferdeki konsantrasyonunun 1/3'ü kadardır. Atmosferden korneaya net bir oksijen geçişi olmadığı için hümör aközdeki oksijen siliyer cisim ve irise gelen kandan temin edilir. Korneanın saydamlığını sağlayan aktif sıvı transport mekanizması için kornea endotelinin aköz oksijenine ihtiyacı vardır. Lens ve trabeküler ağın endotel tabakası da ihtiyacı olan oksijeni hümör aközden alır.

Hümör aközde karbondioksit bulunmaktadır ve kısmi basıncı 40-60 mmHg arasındadır. Total bikarbonatın %3'ünü sağlar. Karbondioksit sürekli aközden diffüzyonla kornea boyunca göz yaşı film tabakasına ve atmosfere kaybedilir (54).

Hümör aköz plazmaya göre daha hipertonic ve asidik yapıdadır (pH:7.2). Asidik olması bikarbonatın düşük konsantrasyonda olmasına bağlıdır (51).

2.9.5. Hümör aköz dışa akımı

Hümör aköz, arka kamaradan ön kamaraya pupilladan geçer ve oradan gözü iki şekilde terk eder:

1. Trabeküler (konvansiyonel) yol: Dışa akımın yaklaşık %90'ı trabeküler yol ile gerçekleşir. Aköz, trabekülünden Schlemm kanalına geçer ve oradan da episkleral venlerle drene olur. Bu akım yüksek hacimli ve basınca hassas olup: basıncın artmasıyla artar. Trabeküler akım ilaçlarla (miyotikler, sempatomimetikler), laser trabeküloplasti ve filtrasyon cerrahisi ile artabilir.
2. Uveaskleral (konvansiyonel olmayan) yol: Hümör aközün siliyer cismin yüzeyinden suprakoroidal boşluğa geçtiği ve siliyer cisim, koroid ve skleradaki venöz dolaşıma katıldığı yoldur. Dışa akımın %10'u bu yolla gerçekleşir. Uveaskleral yolda dışa akım miyotiklerle azalır; atropin, sempatomimetikler ve prostaglandin analoglarıyla artar. Bir miktar aköz iris tarafından drene edilir.

Dışa akım kolaylığı tonografi ile ölçülür. Normal değeri 0.28 ± 0.5 $\mu\text{l}/\text{dakika}/\text{mmHg}$ 'dir (51,53).

2.10. KATARAKT

Katarakt lensin progresif olarak saydamlığını yitirmesidir. Katarakt tedavi edilebilir körlük nedenlerinin başında yer alır. Katarakt morfolojik veya etiyolojik faktörlere göre sınıflandırılabilir. Etiyolojiye göre konjenital, gelişimsel, senil, metabolik, travmatik, toksik, komplike kataraktlar olarak sınıflandırılır. Doğumsal (konjenital) kataraktlar; izole, sendromlarla birlikte ve infantil kataraktlar, edinsel kataraktlar ise; senil, komplike, travmatik ve sekonder kataraktlar olarak gruplandırılabilir(55,56).

Senil kataraktlar en sık görülen katarakt tipidir. Yaşlı nüfusun artmasından dolayı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, katarakta bağlı görme kaybı halen en önemli körlük nedenidir (56).

Senil kataraktlar kortikal, nükleer ve arka subkapsüler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Birçok hasta birden çok grubun elementlerini bir arada bulundurur.

Kortikal katarakt en sık görülen morfolojik senil katarakt tipidir. Lens fibrilleri arasında vakuoller ve yarıklar oluşması ile ortaya çıkar. Bu yarıklar zamanla kesifleşerek tipik ışınal görünümün oluşmasına neden olurlar (56).

Subkapsüler katarakt diğer tiplere göre nadir görülür. Daha çok arka subkapsüler ve santralde lokalize şekilde klinik bulgu verir. Hastalar erken evrelerde ışık saçılması (glare) ve yakın görmede zorlanma şikayetiyle başvururlar. Kontrast duyarlılıkta en fazla kayıp oluşturan katarakt tipi olduğu bildirilmiştir (56).

Nükleer tipte katarakt artan yaşla birlikte lenste oluşan fizyolojik sklerotik değişikliklerin bir sonucudur. Nükleer lens yapısal proteinleri yaşlanmayla birlikte çeşitli fizikokimyasal değişikliklere uğrayıp yüksek molekul ağırlıklı ve suda çözünabilirliği daha az olan proteinlere dönüşür. Bu yüksek molekul ağırlıklı proteinlerin birikimiyle nükleus sertleşir ve pigmentasyonu artar. Bunların sonucunda nükleus lameller yapısını kaybeder. Biomikroskopide nükleusun rengi önce sarıya, daha sonra kahverengi görünüme bürünen katarakt morfolojisi izlenir (56).

Diabetik hastalarda bilateral, kar tanesi görünümünde kortikal lens opasiteleri görülür. Tip 1 diabeti olan genç hastalarda daha sık görülür (15).

Katarakt diabetik hastalarda daha erken yaşta, daha sık meydana gelir. Diabetik hastalarda katarakt riski 2-4 kat daha fazladır. Daha hızlı ilerleme gösterir ve diabetin süresi ile ilişkilidir (16).

Katarakt cerrahisinde günümüzde kullanılan cerrahi yöntem fakoemülsifikasyon (FAKO) ve göz içi lens implantasyonudur. Fakoemülsifikasyon özellikle son 15 yılda en tercih edilen metod olmuştur. Fakoemülsifikasyon ultrason enerjisi yardımıyla lens materyalinin bölünüp küçültülerek temizlenmesi ilkesine dayalı bir kapalı sistem ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu cerrahisidir (57).

Fakoemülsifikasyondaki daha küçük kesi, ameliyat sonrası daha az indüklenmiş astigmat oluşumuna ve ameliyat sonrası refraksiyonun daha erken stabilize olmasını sağlamaktadır (57,58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mayıs 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Göz Hastalıkları Polikliniği'ne, az görme şikayeti ile başvuran ve katarakt tanısı alıp, cerrahi tedavi önerilen hastalarla gerçekleştirildi. Bu hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1 tip 2 DM ve kataraktı olan hastalardan, grup 2 ise sadece kataraktı olan, başka sistemik veya oküler hastalığı olmayan hastalardan oluşturuldu.

Grup 1 hastalarda çalışmaya dahil olma kriterleri :

- En az 10 yıldır tip 2 DM varlığı
- HbA1c değerinin 7'den düşük olması
- Katarakt dışında oküler patolojinin eşlik etmemesi
- Katarakt dışında DM'e bağlı herhangi bir komplikasyon (retinopati, nefropati, nöropati) eşlik etmemesi
- Göz içi cerrahisi geçirmemiş olması ve laser uygulanmamış olması
- Glokom olmaması ve psödoeksfoliyasyonun eşlik etmemesi
- Oküler travma öyküsü veya bulgusu olmaması
- Herhangi bir oküler inflamatuvar hastalığı olmaması
- En az 1 yıl içerisinde sigara ve alkol kullanmamış olması

Grup 2 hastalarda çalışmaya dahil olma kriterleri :

- Herhangi bir sistemik hastalığın eşlik etmemesi
- Katarakt dışında oküler patolojinin eşlik etmemesi
- Göz içi cerrahisi geçirmemiş olması ve laser uygulanmamış olması
- Glokom olmaması ve psödoeksfoliyasyonun eşlik etmemesi
- Oküler travma öyküsü veya bulgusu olmaması
- En az 1 yıl içerisinde sigara ve alkol kullanmamış olması

Bu çalışma, Kafkas Üniversitesi etik komitesinden onay alınarak (Tarih: 13.05.2015 Karar No:01 Evrak No:59), Helsinki deklarasyonu ile uyumlu yürütüldü ve çalışmaya dahil edilen her hastanın yazılı onamı alındı.

Ameliyat öncesi tüm hastalar tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildi. Olguların yaşı, cinsiyeti, hangi gözün opere edileceği kaydedildi. Snellen eşeline göre düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçüldü. Biomikroskopik muayene ile nükleus sertliği (biomikroskop altında 1'den 4'e kadar değerlendirildi), kataraktın cinsi (kortikal, nükleer, arka subkapsüler, matür veya kombinasyonları) incelendi. Biometrik olarak ÖK derinliği, lens kalınlığı, aksiyel uzunlukları ölçüldü ve SRK II formülüne göre göz içi lens dioptrisi tayin edildi. Fundusu aydınlanan olguların 90 D'lik lensler ile biomikroskopik fundus muayenesi yapıldı.

Tüm hastalar katarakt ameliyatı ve komplikasyonları ile ilgili bilgilendirildi ve yazılı aydınlatılmış onamları alındı. Katarakt cerrahisi uygulanan hastalardan preoperatif rutin biyokimya, hemogram, hepatit markerları için venöz kan alındı. Preoperatif hazırlık olarak pupil dilatasyonu için operasyondan 2 saat önce %1 tropikamid damla, %1 siklopentolat hidroklorür ve %2.5 fenilefrin hidroklorür damla kullanıldı. Tüm hastalara subtenon anestezi ile lidokain HCl 20 mg/ml 2cc uygulandı.

Cerrahi teknik: Tüm olgulara 2.8 mm saydam korneal tünel kesi uygulandı. Ön kamaraya hava verilmeden önce 27 gauge kanül takılan insülin enjektörüyle hümör aköz alındı. Ön kamaraya girilip hava verildikten sonra ön kapsül tripan mavisi ile boyandı. Ön kamaraya sodyum hiyaluronat verildi. Sirküler kapsülöreksis 5 mm olarak ayarlanmaya çalışıldı. Hidrodiseksiyon sonrası nükleusa rotasyon yaptırıldı. Nükleus stop&chop yöntemiyle parçalanarak emülsifiye edildi. Rezidüel kortikal materyal bırakılmayacak şekilde aspire edildi. Kapsüler yatağa sodyum hiyaluronat verildi. Hidrofilik veya hidrofobik göz içi lensi kapsül içine yerleştirildi. Ön kamarada kalan tüm viskoelastik materyal aspire edildikten sonra, kesi yerleri stroma hidrate edilerek kapatıldı ve yara yeri sızıntı açısından kontrol edildi. Ameliyat esnasında irrigasyon-aspirasyon sıvısı olarak ringer laktat kullanıldı. Ameliyat sonrası rutin olarak tüm hastalar 1 hafta antibiyotik, 1 ay içinde azaltılarak kesilecek şekilde steroidli damlalar kullandı.

3.1. Numunelerin toplanması ve saklanması

Rutin katarakt cerrahisi aşamalarından biri olan korneadan, yan giriş açma işlemi sonrasında göz içine hava, herhangi bir sıvı veya viskoelastik madde vermeden önce 27 gauge kanül takılmış insülin enjektörü ile en az 0.1 ml hümör aköz alındı. Alınan hümör aköz eppendorf tüplerine konuldu. Hümör aköz içeren numuneler en geç 30 dakika içerisinde -80°C'lik derin dondurucuya konularak saklandı.

Cerrahiden bir gün önce tüm hastalardan ön koldan venöz kan alınarak (12 saat açlık sonrası), jelli antikoagülsüz tüplere konuldu. Her bir jelli tüp, en fazla 20 dakika içinde 2500 devirde 15 dakika süreyle santrifüj edildi ve 2 eppendorf tüpüne ayrıldı. Venöz kandan elde edilen serumu içeren eppendorf tüpleri, numunelerin alınmasından en geç 30 dakika içerisinde, -80°C'lik derin dondurucuya konularak saklandı.

Tüm hastaların hümör aköz ve venöz kan serumu numunelerinin toplanması tamamlandıktan sonra tüm numunelerin aşağıdaki biyokimyasal incelemeleri yapılarak veriler elde edildi.

3.2. Numunelerin biyokimyasal incelenmesi

HbA1c Tesbiti

Diabetik hastaların glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri Kafkas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye polikliniğinde hasta takibinde bakılan kan tetkiklerinden elde edilmiştir.

Total Oksidatif Stres (TOS)

Total Oksidatif Stres, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik yöntemle incelendi (46). Numunede bulunan oksidanlar ferröz iyon-*o*-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksidlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xyleneol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilir. Sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit equivalent olarak ifade edilir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L) .

Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Total Antioksidan Kapasite, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntemle incelendi (46). Bu yöntem güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur.

Bu yöntemin çalışma prensibine göre; Fe⁺²-o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak hidroksil radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen radikali indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Bulgular mmol Trolox equivalent/L olarak ifade edildi.

Diabeti ve kataraktı olan grup 1 hastalarından elde edilen venöz serum ve hümör aköz TOS ve TAK bulguları ile, sadece kataraktı olan grup 2 hastalarından elde edilen venöz serum ve hümör aköz TOS ve TAK bulguları karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS for Windows, version 20 paket programı kullanılarak analiz edildi. Veriler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum biçiminde gösterildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Diabetik olgular ile kontrol grubundan elde edilen verilere ait ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı bağımsız t testi ve Mann Whitney U testi ile araştırıldı. P değeri 0.05 veya altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi. Bu hastaların katarakt nedeniyle opere edilen gözlerinden alınan hüner aköz ile aynı hastaların venöz kan serumları incelendi. Hastalar grup 1 ve grup 2 olmak üzere ikiye ayrıldı. Grup 1 katarakt ve DM dışında başka bir sistemik hastalığı olmayan 20 hastadan, grup 2 sadece katarakt olup başka bir sistemik hastalığı olmayan 20 hastadan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan hastaların 25'i (%62.5) erkek, 15'i (%37.5) kadın idi. Cinsiyet yönünden gruplar arası dağılıma bakıldığında, 1.gruptaki bireylerin %65'i erkek (13 hasta) ve % 35'i kadın (7 hasta), 2. gruptaki bireylerin %60'ı erkek (12 hasta), % 40'ı kadın (8 hasta) idi. Cinsiyet yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Hastaların cinsiyet yönünden dağılımı tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3: Hastaların cinsiyet dağılımı

	Grup 1 (DM+Katarakt)		Grup 2 (Katarakt)		p
	n	%	n	%	
Erkek	13	65	12	60	>0.05
Kadın	7	35	8	40	>0.05
Toplam	20	100	20	100	

n: Hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı birinci grupta 62.2 ± 11.2 (40-84) yıl, ikinci grupta ise 70.5 ± 11.9 (42-88) yıl idi. Median yaş grup 1 hastalarda 60.5 yıl

ve grup 2 hastalarda 69.5 yıl olarak saptandı. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Grup 1 ve grup 2’de bulunan hastaların yaş dağılımı Tablo 4’de gösterilmektedir. Diabetli hastaların bulunduğu grup 1’deki hastalar, sistemik hastalığı olmayan hastaların bulunduğu grup 2’deki hastalara göre anlamlı olarak daha gençti ($p<0.05$)

Tablo 4: Hastaların yaş dağılımı

	Grup 1 (DM+Katarakt)	Grup 2 (Katarakt)	p
Min-Max (yıl)	40 - 84	42 - 88	
Ortalama \pm SD (yıl)	62.2 \pm 11.2	70.5 \pm 11.9	<0.05*
Median (yıl)	60.5	69.5	<0.05*

Min-Max: En küçük-en büyük

SD: Standart deviasyon

Birinci grubun venöz kan serumunun ortalama TOS değeri 20.22 \pm 3.21 (17.12-28.39) μ mol H₂O₂ Equiv./L, ikinci grubun 14.47 \pm 1.62 (12.10-16.97) μ mol H₂O₂ Equiv./L idi. Venöz kan serumda median TOS düzeyi grup 1’de 19.26 μ mol H₂O₂ Equiv./L ve grup 2’de 14.35 μ mol H₂O₂ Equiv./L olarak bulundu. Venöz kan serum TOS düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Birinci gruptaki serum TOS düzeyleri, ikinci gruptakilere göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Grup 1 ve grup 2’de bulunan hastaların serum TOS düzeyleri Tablo 5’de gösterilmektedir.

Tablo 5 : Venöz kan serum TOS düzeyi

	Grup 1 (DM+Katarakt) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	Grup 2 (Katarakt) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	p
Min-Max	17.12 - 28.39	12.10 - 16.97	
Ortalama \pm SD	20.22 \pm 3.21	14.47 \pm 1.62	<0.05*
Median	19.26	14.35	<0.05*

Min-Max: En küçük-en büyük

SD: Standart deviasyon

Birinci gruptaki hastaların venöz kan serumunun ortalama TAK değeri 1.67 ± 0.17 (1.38-1.88) mmol Trolox equivalent/L, ikinci gruptakilerin ise 1.76 ± 0.21 (1.48-2.21) mmol Trolox equivalent/L idi. Venöz kan serumda median TAK düzeyi grup 1’de 1.64 mmol Trolox equivalent/L ve grup 2’de 1.70 mmol Trolox equivalent/L olarak bulundu. Venöz kan serum TAK düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). İki grup TAK değerleri karşılaştırıldığında diabetli hastalardan oluşan birinci gruptaki TAK düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşüktü (Tablo 6).

Tablo 6: Venöz kan serum TAK düzeyi

	Grup 1 (DM+Katarakt) (mmol Trolox equivalent/L)	Grup 2 (Katarakt) (mmol Trolox equivalent/L)	p
Min-Max	1.38 - 1.88	1.48 - 2.21	
Ortalama \pm SD	1.67 ± 0.17	1.76 ± 0.21	<0.05*
Median	1.62	1.70	<0.05*

Min-Max: En küçük-en büyük

SD: Standart deviasyon

Birinci gruptaki hastaların hümör aköz ortalama TOS değeri 15.66 ± 5.68 ($9.72-34.81$) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ikinci grubun ise 15.58 ± 2.73 ($10.71-19.91$) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L idi. Hümör aközde median TOS düzeyi grup 1’de $14 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L ve grup 2’de $15.8 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L olarak bulundu. İki grup TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hastaların hümör aköz TOS düzeyleri tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7: Hümör aköz TOS düzeyleri

	Grup 1 (DM+Katarakt) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	Grup 2 (Katarakt) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	p
Min-Max	9.72 - 34.81	10.71 - 19.91	
Ortalama \pm SD	15.66 ± 5.68	15.58 ± 2.73	>0.05
Median	14	15.8	>0.05

Min-Max: En küçük-en büyük

SD: Standart deviasyon

Birinci gruptaki hastalarda hümör aközün ortalama TAK değeri 1.37 ± 0.24 ($0.91-2.01$) mmol Trolox equivalent/L, ikinci grupta 1.38 ± 0.31 ($1.01-2.04$) mmol Trolox equivalent/L idi. Hümör aközde median TAK düzeyi grup 1’de 1.42 mmol Trolox equivalent/L ve grup 2’de 1.31 mmol Trolox equivalent/L olarak bulundu. İki grup TAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hastaların hümör aköz TAK düzeyleri tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8: Hümör aköz TAK düzeyleri

	Grup 1 (DM+Katarakt) (mmol Trolox equivalent/L)	Grup 2 (Katarakt) (mmol Trolox equivalent/L)	p
Min-Max	0.91 - 2.01	1.01 - 2.04	
Ortalama \pm SD	1.37 ± 0.24	1.38 ± 0.31	>0.05
Median	1.42	1.31	>0.05

Min-Max: En küçük-en büyük

SD: Standart deviasyon

Diabeti olan katarakt hastalarından oluşan grup 1 hastaları HbA1c düzeyleri 7'nin altındaydı. Bu gruptaki hastalar HbA1c seviyesi 5-5.9 arasında olanlar ve HbA1c seviyesi 6-6.9 arasında olanlar diye kendi içinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun serum ve hümor aköz TOS ve TAK düzeyleri karşılaştırıldı. HbA1c seviyesi 6'dan düşük olanların oluşturduğu grupta ortalama serum TOS düzeyi 18.97 ± 0.87 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.7 ± 0.11 mmol Trolox equivalent/L idi. HbA1c seviyesi 6-6.9 arasında olan ikinci gruptaki hastaların serum TOS düzeyi 20.90 ± 3.8 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.64 ± 0.13 mmol Trolox equivalent/L idi. HbA1c seviyesi 6'dan düşük olanların oluşturduğu grupta ortalama hümor aköz TOS düzeyi 14.21 ± 9.1 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama hümor aköz TAK düzeyi 1.41 ± 0.33 mmol Trolox equivalent/L idi. HbA1c seviyesi 6-6.9 arasında olan ikinci gruptaki hastaların hümor aköz TOS düzeyi 13.25 ± 1.72 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama hümor aköz TAK düzeyi 1.30 ± 0.15 mmol Trolox equivalent/L idi. Gruplar arasında serum ve hümor aköz TAK ve TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$). Hastaların serum ve hümor aköz TAK ve TOS düzeyleri tablo 9'da gösterilmektedir. Tablo 9: DM hastalarında (Grup 1) HbA1c ile serum ve hümor aköz TOS ve TAK ilişkisi

		HbA1c 5 -5.9 (Ort±SD)	HbA1c 6 -6.9 (Ort±SD)	P
Serum	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	18.97 ± 0.87	20.90 ± 3.8	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.7 ± 0.11	1.64 ± 0.13	>0.05
Hümor Aköz	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	14.21 ± 9.1	13.25 ± 1.72	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.41 ± 0.33	1.30 ± 0.15	>0.05

Ort: Ortalama

SD: Standart sapma

Diabeti olan katarakt hastalarından oluşan grup 1 hastalarının serum ve hümör aköz TOS ve TAK düzeylerinin yaşla ilişkisini araştırmak için grup 1 kendi arasında 40-64 yaş ve 65-90 yaş olacak şekilde iki alt gruba ayrıldı. Bu gruplar arasından 40-64 yaşlarından oluşan hastaların ortalama serum TOS düzeyi 19.71 ± 2.3 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.67 ± 0.14 mmol Trolox equivalent/L, ortalama hümör aköz TOS düzeyi 13.36 ± 6.9 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama hümör aköz TAK düzeyi 1.33 ± 0.18 mmol Trolox equivalent/L idi. İkinci gruptaki 65-90 yaş arasındaki hastaların ortalama serum TOS düzeyi 20.99 ± 4.2 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.66 ± 0.11 mmol Trolox equivalent/L, ortalama hümör aköz TOS düzeyi 13.62 ± 2.01 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, hümör aköz TAK düzeyi 1.32 ± 0.29 mmol Trolox equivalent/L idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Grup 1 hastalarda serum ve hümör aköz TOS ve TAK değerlerinin yaşla ilişkisi

		Grup 1 Hastaları		p
		40-64 yaş (Ort \pm SD)	65-90 yaş (Ort \pm SD)	
Serum	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	19.71 \pm 2.3	20.99 \pm 4.2	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.67 \pm 0.14	1.66 \pm 0.11	>0.05
Hümör Aköz	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	13.36 \pm 6.9	13.62 \pm 2.01	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.33 \pm 0.18	1.32 \pm 0.29	>0.05

Ort: Ortalama

SD: Standart sapma

Katarakt dışında ek sistemik hastalığı olmayan hastalardan oluşan grup 2 hastalarının serum ve hümör aköz TOS ve TAK düzeylerinin yaşla ilişkisini araştırmak için grup 2 kendi arasında 40-64 yaş ve 65-90 yaş olacak şekilde iki alt gruba ayrıldı. Bu gruplar arasından 40-64 yaşlarından oluşan hastaların ortalama serum TOS düzeyi 13.39 ± 1.21 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.76 ± 0.24 mmol Trolox equivalent/L, ortalama hümör aköz TOS düzeyi 14.68 ± 2.9 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama hümör aköz TAK düzeyi 1.31 ± 0.30 mmol Trolox equivalent/L idi. İkinci gruptaki 65-90 yaşlarındaki hastaların ortalama serum TOS düzeyi 14.54 ± 1.34 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.76 ± 0.20 mmol Trolox equivalent/L, ortalama hümör aköz TOS düzeyi 15.24 ± 2.5 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama hümör aköz TAK düzeyi 1.41 ± 0.32 mmol Trolox equivalent/L idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11: Grup 2 hastalarda serum ve hümör aköz TOS ve TAK değerlerinin yaşla ilişkisi

		Grup 2 Hastaları		p
		40-64 yaş (Ort \pm SD)	65-90 yaş (Ort \pm SD)	
Serum	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	13.39 ± 1.21	14.54 ± 1.34	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.76 ± 0.24	1.76 ± 0.20	>0.05
Hümör Aköz	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	14.68 ± 2.9	15.24 ± 2.5	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.31 ± 0.30	1.41 ± 0.32	>0.05

Ort: Ortalama

SD: Standart sapma

Diabeti olan katarakt hastalarından oluşan grup 1 hastalarının serum ve hümör aköz TOS ve TAK düzeylerinin cinsiyetle ilişkisini araştırmak için grup 1 kendi arasında erkekler ve kadınlar olacak şekilde iki alt gruba ayrıldı. Erkek hastalardan oluşan grupta ortalama serum TOS düzeyi 19.98 ± 3.42 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.70 ± 0.13 mmol Trolox equivalent/L idi. Kadın hastalardan oluşan grupta serum TOS düzeyi 20.69 ± 2.96 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.62 ± 0.11 mmol Trolox equivalent/L idi. Erkek hastalardan oluşan grupta ortalama hümör aköz TOS düzeyi 12.91 ± 6.68 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama hümör aköz TAK düzeyi 1.27 ± 0.18 mmol Trolox equivalent/L idi. Kadın hastalardan oluşan grupta ortalama hümör aköz TOS düzeyi 11.07 ± 1.38 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, hümör aköz TAK düzeyi 1.42 ± 0.28 mmol Trolox equivalent/L idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12: Grup 1 hastalarda serum ve hümör aköz TOS ve TAK değerlerinin cinsiyetle ilişkisi

		Grup 1 Hastaları		p
		Erkek	Kadın	
Serum	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	19.98 ± 3.42	20.69 ± 2.96	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.70 ± 0.13	1.62 ± 0.11	>0.05
Hümör Aköz	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	12.91 ± 6.68	11.07 ± 1.38	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.27 ± 0.18	1.42 ± 0.28	>0.05

Ort: Ortalama

SD: Standart sapma

Katarakt dışında ek sistemik hastalığı olmayan hastalardan oluşan grup 2 hastalarının serum ve hümör aköz TOS ve TAK düzeylerinin cinsiyetle ilişkisini araştırmak için grup 2 kendi arasında erkekler ve kadınlar olacak şekilde iki alt gruba ayrıldı. Erkek hastalardan oluşan grupta ortalama serum TOS düzeyi 14.61 ± 1.48 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.79 ± 0.24 mmol Trolox equivalent/L, ortalama hümör aköz TOS düzeyi 14.68 ± 2.72 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama hümör aköz TAK düzeyi 1.40 ± 0.24 mmol Trolox equivalent/L idi. Kadın hastalardan oluşan grupta ortalama serum TOS düzeyi 14.25 ± 1.91 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, ortalama serum TAK düzeyi 1.72 ± 0.14 mmol Trolox equivalent/L, ortalama hümör aköz TOS düzeyi 13.51 ± 1.91 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, hümör aköz TAK düzeyi 1.35 ± 0.41 mmol Trolox equivalent/L idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 13).

Tablo 13: Grup 2 hastalarda serum ve hümör aköz TOS ve TAK değerlerinin cinsiyetle ilişkisi

		Grup 2 Hastaları		p
		Erkek	Kadın	
Serum	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	14.61 ± 1.48	14.25 ± 1.91	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.79 ± 0.24	1.72 ± 0.14	>0.05
Hümör Aköz	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	14.68 ± 2.72	13.51 ± 1.91	>0.05
	TAK (mmol Trolox equivalent/L)	1.40 ± 0.24	1.35 ± 0.41	>0.05

Ort: Ortalama

SD: Standart sapma

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Tüm dünyada 2010 yılı itibarı ile erişkin (20-79 yaş) nüfusta diabet prevalansı %6,6'dır ve 2030 yılında %18 artış ile bu değerin %7,8 olacağı öngörülmektedir. Dünyadaki diabet nüfusu 2009 sonu itibarı ile 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir (59,60). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)'nin sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diabet prevalansı %7.2 bulunmuştur (61). Diabet hastalarındaki metabolik düzensizlik birçok organda patofizyolojik değişikliklere sebep olarak diabetik bireylerde ve sağlık sisteminde ciddi bir yük oluşturmaktadır (2).

Katarakt, tedavi edilebilir körlüğün başlıca nedenidir. Diabetik katarakt, DM'nin önemli bir komplikasyonudur (62-64). Diabetik hastalarda katarakt görülme riski 2-4 kat daha fazladır (16,65,66). Katarakt diabetik hastalarda daha hızlı ilerleme gösterir ve diabet süresi ile ilişkilidir (16). Farklı mekanizmaların diabetik katarakta yol açtığı ileri sürülmüştür. Bunlar; poliöl yolunun aktivasyonu ile osmotik stresin artması, lens proteinlerinde non-enzimatik glikasyon ve oksidatif stresin artmasıdır (67-71).

Falck ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diabetik kataraktın genç yaşlarda görüldüğü belirtilmiştir (64).

Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diabetik hastalarda kataraktın daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve katarakt başlangıcının özellikle yaş, retinopati şiddeti ve diüretik kullanımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (66).

Bizim çalışmamızda da diabetik gruptaki hastaların yaşı, kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha gençti. Bu sonuç literatürle uyumlu olarak diabetik hastalarda kataraktın daha erken yaşlarda görüldüğünü destekler niteliktedir.

Raman ve arkadaşlarının diabet hastalarında katarakt prevalansını ve risk faktörlerini incelemek için yaptıkları çalışmada diabetik hastalarda kadınlarda daha yüksek katarakt prevalansı saptanmıştır. Bu farklılığın kadınlarda postmenopozal östrojen hormonu düşüklüğüyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (72).

Donnelly ve arkadaşları, kadınlarda daha sık katarakt görüldüğünü belirtmişlerdir. Bunun kadınlarda yüksek albumin/total protein oranı ve serum trigliserid düzeyiyle ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (73)

Harding ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diabetik hastalarda kadın ve erkekler arasında katarakt görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır (74)

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda diabetin kadın ve erkeklerde katarakt oluşumu açısından önemli bir risk faktörü olduğu fakat cinsiyetler arasında katarakt görülme oranı açısından anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (16,75,76)

Diabetes mellitusta hastaların takip ve tedavisinde glisemik durumların tayini çok önemlidir. Diabetik hastaların glisemik durumların takibinde en yaygın kullanılan testler kan glukoz ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümüdür. Kan glukoz düzeyi günlük glisemik durumu gösterirken, HbA1c geçmiş 2-3 aylık dönemdeki ortalama glukoz değerini yansıtır bu nedenle HbA1c diabet komplikasyonların gelişme riskinin bir göstergesidir. Çalışmalarda HbA1c'nin gliseminin klinik değerlendirmesinde en önemli gösterge olduğu anlaşılmıştır. Normal değeri %4-6'dır. Diabetik hastalarda HbA1c değeri 7'den az olanlarda mikrovasküler komplikasyon riski çok düşük, 7'den büyük olanlarda bu risk artmaktadır (77-80).

Çalışmamızda diabetik hastalardan oluşan grup 1'e HbA1c düzeyi 7'den düşük olan hastalar dahil edildi. Bu hastalarda katarakt dışında herhangi bir mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyon eşlik etmiyordu. Bu da HbA1c düzeyi düşük olanlarda daha az komplikasyon görüldüğünü destekler nitelikteydi.

Çalışmaya başlarken hastaların glukoz düzeylerinin regüle olmasına ve hastalarda retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler veya makrovasküler herhangi bir komplikasyonun eşlik etmemesine özen gösterildi. Literatürde oksidatif stres artışının komplikasyon eşlik eden diabetik hastalarda yüksek olduğunu tespit eden birçok çalışma mevcuttur (3,48,49). Çalışmamızda diabetik komplikasyona bağlı oksidatif stres artışını önlemek için diabetik hastalarda katarakt dışında herhangi bir komplikasyonun veya sistemik hastalığın olmamasına dikkat edildi, bu nedenle hasta sayımız kısıtlıydı. Bu da çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Diabetik hastalarda HbA1c ile serum ve hüner aköz TOS ve TAK ilişkisini araştırmak için grup 1 kendi arasında iki alt gruba ayrıldı. Hastalardan HbA1c düzeyi 5-5.9 olan bir gruba, HbA1c düzeyi 6-6.9 olanlar diğer gruba alındı. İki grup arasında serum ve hüner aköz TOS ve TAK düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında serum ve hüner aköz TAK ve TOS

düzeyleri açısından fark olmayışı hastaların glisemik kontrolünün iyi olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Oksidatif stres Alzheimer, Parkinson, diyabet ve katarakt gibi birçok hastalığın etiolojisinde yer alır (81,82). Oksidatif stres pankreas beta adacık hücre disfonksiyonunda ve insülin rezistansında önemli rol oynar (83). Pankreas beta adacık hücrelerinde katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler düşük konsantrasyonda bulunduğundan bu hücreler hiperglisemiye ve artan serbest yağ asitlerin etkilerine daha duyarlıdır (83,84).

Hayvan çalışmalarında diyabetik rat retinasında ve yüksek dozda glukoz maruz bırakılan retina hücrelerinde süperoksit radikalinin arttığı görülmüştür (85,86). Diyabet oluşturulmuş hayvanların retinalarında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin azaldığı görülmüştür. Diyabetik ratlarda intraretinal glutatyon düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (86,87).

Yapılan çalışmalarda araştırmacılar diyabette düşük insülin duyarlılığı ve yüksek glukoz düzeylerinin serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif stresi tetiklediği ve bunun da diyabetik komplikasyonların oluşumunda rol aldığını savunmaktadırlar (42,43).

Böylece in vivo ve in vitro yapılan çalışmalarla oksidatif stresin, diabetes mellitus etiolojisinde ve gelişiminin farklı evrelerinde etkili olduğu gösterilmiştir; bunlar glukoz toleransının gelişmesi, postprandiyal hiperglisemi ve sonunda semptomatik diyabetik dönemdir (88,89).

Paraoksanaz (PON) ve Arilesteraz (ARE) lipid peroksidasyonunu önleyen enzimlerdir. Bu özelliklerinden dolayı antioksidan savunma sistemi içinde yer almaktadırlar (90).

Hashim ve arkadaşları yaşlanma ve diyabet varlığıyla oksidatif stresin kataraktla olan ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada hastalar dört gruba ayrılmıştır. Bunlar; senil kataraktı olanlar, senil katarakt grubuyla aynı yaş aralığında olup kataraktı olmayanlar (kontrol grubu), diyabet ve kataraktı olanlar, diyabet ve katarakt grubuyla aynı yaş aralığında olup kataraktı olmayan diyabetik hastalardan oluşan grup (kontrol grubu) şeklindedir. Hastaların serum PON, ARE, MDA, LDL düzeylerine bakılıp gruplar arasında karşılaştırılmıştır. ARE ve PON düzeyleri senil katarakt grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diyabet hastalarında katarakt olanlar ile diyabetik kontrol grubunda

serum PON düzeyleri istatistiksel olarak düşük tespit edilmiş olup katarakt eşlik edenlerde kontrol grubuna göre daha da azaldığı belirtilmiştir. Serum MDA düzeyi senil ve diabetik katarakt grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bulgular diabette oksidatif stresin arttığını destekler niteliktedir. Bu çalışmada yaşlanmanın PON1 düzeyinde azalmaya neden olduğu vurgulanmış, yaşla birlikte oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir (91).

Geyikli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bireyler; 20-30 yaş arası, 31-50 yaş arası, 51-70 yaş arası olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu hastaların venöz kan serumunda koenzim Q₁₀, MDA, TAK, PON ve ARE enzim düzeylerine bakılarak antioksidanların yaşlanma ile birlikte değişimleri incelenmiştir. Serum MDA düzeyi açısından yaş, kadın ve erkek cinsiyetleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Serum TAK düzeyleri, yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 31-50 ve 51-70 yaş grubundaki bireylerin TAK düzeylerinin, 20-30 yaş grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca TAK düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Serum PON ve ARE düzeyleri açısından yaş ve cinsiyetler arasında herhangi bir değişiminin olmadığı görülmüştür. TAK düzeylerindeki artış, sağlıklı bireylerde yaşın ilerlemesiyle antioksidan sistemin oksidan bileşikleri ortadan kaldırabilmek ve bunu kompanse edebilmek için daha fazla antioksidan bileşik sentezlemeye çalışmasına bağlanmıştır (92).

İnal ve arkadaşları lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerinin yaşlılıkla değişimini araştırmışlardır. Sağlıklı insanların eritrositlerindeki SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz ve plazmadaki MDA seviyesini incelemişlerdir. Süperoksit dismutaz aktivitesi ve yaşlılık arasında negatif bağlantı bulurken; katalaz, glutatyon peroksidaz aktiviteleri ve MDA seviyesi ile yaşlılık arasında pozitif bağlantılar bulmuşlardır. Sonuç olarak eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerinde yaşla ilgili farklılık bulmuşlardır. Ayrıca, peroksidatif zararın yaşlılık basamaklarında yükseldiğini belirtmişlerdir (93).

Çalışmamızda hastaların yaşları ile serum ve hümör aköz TAK ve TOS düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için gruplar kendi içinde 40-64 yaş aralığında olanlar ve 65-90 yaş aralığında olanlar şeklinde iki alt gruba ayrıldı. Diabeti olan katarakt hastalarından oluşan grup 1 ile katarakt dışında ek sistemik hastalığı olmayan grup 2'deki 65-90 yaş aralığındaki hastaların serum TOS düzeyleri , 40-64 yaş aralığındaki hastalara göre daha yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak

anlamli değildi. Yaşlanma fizyopatolojisinde oksidatif stresin etkisi bilinmesine rağmen çalışmamızda anlamlı fark tespit edilmemesini yaş açısından gruplar arasında homojen bir dağılımın olmamasına ve hasta sayımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların cinsiyetleri ile serum ve hümör aköz TAK ve TOS düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için gruplar kendi arasında alt gruplara ayrıldı. Diabeti olan katarakt hastalarından oluşan grup 1 hastaları ile katarakt dışında ek sistemik hastalığı olmayan hastalardan oluşan grup 2 hastaları erkekler ve kadınlar olmak üzere iki alt alt gruba ayrıldı. Her bir gruptaki hastaların serum ve hümör aköz TAK ve TOS düzeyleri kadın ve erkek hastalar arasında karşılaştırıldı. Birinci ve ikinci gruptaki erkek hastaların serum TAK düzeyleri Geyikli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Birinci ve ikinci gruptaki erkek ve kadın hastaların serum TOS düzeyi, hümör aköz TAK ve TOS düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Erkek hastalarda kadın hastalara göre antioksidan kapasite daha yüksek olsa bile istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Memişoğulları ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diabetik hastaların serum glutatyon, glutatyon peroksidaz düzeyleri anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiş olup diabette antioksidan sistemin bozulduğu gösterilmiştir (94).

Akkuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar tip 2 diabetes mellitus olanlar ile diabetik olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrılmış; hastalarda lökosit lipid peroksidasyon, SOD, glutatyon peroksidaz, vitamin C ve serum vitamin C düzeylerine bakılmıştır. Diabetik hastalardan oluşan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde lökosit lipid peroksidasyonu yüksek, vitamin C düzeyi düşük tespit edilmiştir. Gruplar arasında lökosit SOD, glutatyon peroksidaz ve serum vitamin C düzeyleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmada diabetik hastalarda lökositlerde lipid peroksidasyon artışı olduğu görülmüş ve diabetik hastalarda lökositlerin mikrobiyal aktivitesinde bozulma olabileceği vurgulanmıştır (95)

Saygılı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar diabetik ve diabet olmayıp senil kataraktı olanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve hastaların serum TAK,

TOS ve total serbest sülfidril düzeyleri ölçülmüştür. Diabetik hastaların serum TOS düzeyi, diabet olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında serum TAK ve total sülfidril düzeyleri açısından fark tespit edilmemiştir. Bu bulgular sonucunda diabetik komplikasyonlardan biri olan katarakt gelişiminde oksidatif stres artışının etken olabileceği vurgulanmıştır (96).

Caner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar diabeti olup retinopatisi olmayan hastalar, diabetik retinopatili hastalar ve katarakt tanısı dışında ek bir hastalığı olmayan hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu hastaların venöz kan serum ve hümor aközlerinde TOS, TAK, PON1 ve ARE değerlerine bakılmıştır. Retinopatili ve retinopati eşlik etmeyen diabetik hastalardan oluşan gruptaki serum PON1 değerleri , katarakt dışında ek sistemik hastalığı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuca göre Caner ve arkadaşları diabet hastalarında antioksidan savunma sisteminin azaldığı kanısına varmışlardır. Aynı çalışmada gruplar arasında serum TAK değerleri karşılaştırıldığında diabetik retinopatili grupta, retinopatisi olmayan diabetik grup ile katarakt tanısı dışında ek sistemik hastalığı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Üç grup arasında serum TOS değerleri karşılaştırıldığında diabetik retinopatili grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (97).

Thiol grupları, antioksidan savunma sisteminin bir üyesi olup reaktif oksijen türlerini ve serbest radikalleri ortadan kaldırmaya çalışır (98). Plazma thiol seviyesinin tespiti antioksidan savunma sistemi hakkında bilgi verir.

Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diabetik hastalardan oluşan grupta oksidatif stresin bir göstergesi olarak plazma thiol düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (99).

Kırboğa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diabetik hastalardan oluşan grubun serum total thiol düzeyi, diabeti olmayan kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçla antioksidan özelliği olan total thiolün, diabetik retinopatili hastalarda azaldığını tespit etmiş olup diabette antioksidan savunma sisteminin bozulduğu görüşüne varmışlardır. Bu çalışmada aynı zamanda gruplar arasında serum TAK ve TOS

düzeyleri karşılaştırılmış ve diabetik retinopatili grupta kontrol grubuna göre serum TAK düzeyi daha düşük, serum TOS düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir (100).

Türk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar diabetik grup ve kontrol grubu olmak üzere iki gruptan oluşturulup plazma TBARS (thiobarbituric acid reactive substance), SOD ve katalaz düzeyleri karşılaştırılmıştır. Diabetik grupta serum TBARS düzeyinin ve SOD aktivitesinin arttığı, katalaz aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Diabetik nefropati ve retinopatinin eşlik ettiği hastalarda, mikroangiopati eşlik etmeyen hastalara göre serum TBARS düzeyi yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmayla diabetik komplikasyonların olduğu hastalarda lipid peroksidasyonun arttığı gösterilmiştir (101)

Mancino ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar NPDR'li, PDR'li ve diabetik olmayanlar (kontrol grubu) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Serum, hümeör aköz ve vitreus MDA ve TAK düzeyleri ölçülerek gruplar karşılaştırılmıştır. PDR'li hastaların kan ve vitreus MDA düzeyleri, NPDR'li ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında hümeör aköz MDA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunun vitreus ve hümeör aköz TAK düzeyi, diabetik gruplara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında serum TAK düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. PDR'li hastaların vitreus ve hümeör aköz TAK düzeyleri, kontrol ve NPDR'li gruba göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu bulgular sonucu diabetik retinopati gelişiminin yüksek oksidatif stres ve bozulmuş antioksidan savunma sistemine bağlı olduğu düşüncesine varılmıştır (102).

Bizim çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak retinopati eşlik etmeyen diabetik hastalarda serum TAK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma tespit edildi. Ayrıca serum TOS değeri retinopati eşlik etmeyen diabetik grupta, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Çalışmamızda katarakt dışında herhangi bir komplikasyonun eşlik etmediği diabetik grupta venöz serum TOS düzeyini yüksek ve serum TAK düzeyini düşük tespit etmiş olmamız komplikasyon olmadan da sadece diabet varlığının oksidatif stresi arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini bozduğu düşüncesini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

İnsanlarda proteinlerin plazma seviyesi 7g/100 ml iken, hümör aközde 0.02g/100ml'dir (54). Bu değerlerle hümör aközün protein konsantrasyonunun, plazma protein konsantrasyonunun %1'inden az olduğu görülmektedir. Non-pigmente siliyer epitel hücre tabakası kan-aköz bariyeri özelliği gösterdiğinden plazma proteinlerinin stromadan arka kamaraya geçişi önlenir (54). Kan-aköz bariyerinden dolayı hümör aközde düşük konsantrasyonlarda protein ve antioksidan enzimler bulunur. Askorbik asit, yüksek konsantrasyonda bulunan antioksidanlardandır. Hümör aköz düşük molekül ağırlıklı antioksidanlardan da SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazı içerir (103,104). Travma ve inflamasyon gibi durumlarda kan-aköz bariyeri yıkımı ile geçirgen boşluklar oluşur ve rölatif olarak büyük molekül ağırlıklı proteinlerin ön kamaradaki seviyesi artarak aköz sıvı dinamiğini etkiler (105).

Oküler oksidan maddelerin artışı, lens ve diğer dokulara zarar verir. Oksidan maddelerin artışı yaşlılıkta veya psödoeksfoliyasyon sendromu, diabetik retinopati, glokom, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve senil katarakt gibi oküler hastalıklarda da görülür (103,106,107).

Kırboğa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hümör aköz TAK düzeyleri açısından diabetik retinopatili grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış fakat diabetik retinopatili grubun hümör aköz TOS düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu sonuçla diabetik retinopati patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı görüşüne varmışlardır (100).

Caner ve arkadaşları hümör aköz TAK ve TOS düzeyleri açısından diabetik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (97).

Beyazyıldız ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların hümör aköz TAK ve TOS düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hastalar 4 gruba ayrılmış olup birinci grup sadece kataraktı olan hastalar, ikinci grup retinopati eşlik etmeyen diabetik hastalar, üçüncü grup NPDR'li hastalar, dördüncü grup PDR'li hastalardan oluşturulmuştur. Hümör aköz TOS düzeyinin diabetik hastalarda, sadece kataraktı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca TOS düzeyinin retinopati eşlik eden diabetik hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hümör aköz TAK düzeyinin, retinopati eşlik eden diabetik hastalarda daha fazla

olmakla birlikte tüm diabetik hastalarda azaldığı görülmüştür. Bu bulgular diabetik retinopati ilerlemesinde oksidatif stresin arttığı görüşünü destekler niteliktedir (108).

Bizim çalışmamızda diabetik hastalardan oluşan grupta hümör aköz TAK düzeyi kontrol grubuna göre düşüktü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diabetik hastalardan oluşan grupta hümör aköz TOS düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diabetik hastalar ile katarakt dışında başka hastalığı olmayan hastalarda benzer sonuç elde edilmesi retinopati eşlik etmeyen DM hastalarında kan-aköz bariyerinin korunduğunu düşündürmektedir.

Oksidatif stres diabetin oluşumunda, ilerlemesinde ve komplikasyon gelişiminde önemli bir etkidir. Diabetin varlığı da oksidatif stres artışına neden olmaktadır (109-111).

Çalışmamızın eksik yönleri; retinopati eşlik eden hastaların çalışmaya alınmamış olması ve olgu serimizin az olmasıydı.

Sonuç olarak, diabetik hastalarda daha erken yaşlarda katarakt görülmektedir. Herhangi bir sistemik komplikasyonu olmayan, DR'si bulunmayan diabetik hastalarda sadece diabetin varlığı, oksidatif stresi arttırmakta ve antioksidan kapasiteyi azaltmaktadır. Diabetik hastaların hümör aköz TOS ve TAK düzeylerinin sağlıklı bireylerle benzer olması retinopati eşlik etmeyen DM hastalarında kan-aköz bariyerinin korunduğunu göstermektedir.

Bu bulgular diabetin, oksidatif stresi arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini bozduğu düşüncesini destekler niteliktedir. Ancak daha geniş hasta serilerinden oluşan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1-Katarakt diabetes mellitus hastalarında her iki cinstede eşit oranda görülmektedir.

2-Diabetik hastalarda katarakt diabetik olmayanlara göre daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır.

3-Diabetik hastalarda mikrovasküler ve/veya makrovasküler herhangi bir komplikasyon eşlik etmese de sağlıklı kişilerden farklı olarak venöz kan serumunda oksidatif stres artmaktadır. Sadece diabet varlığı oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır.

4-Diabetik hastalarda mikrovasküler ve/veya makrovasküler herhangi bir komplikasyon eşlik etmese de sağlıklı kişilerden farklı olarak venöz kan serumunda antioksidan kapasite azalmaktadır. Bu durum diabetik hastalarda antioksidan savunma sisteminin bozulduğunun göstergesidir.

5-Diabetik hastalarda venöz kandaki TAK ve TOS düzeyindeki bu değişiklikler hümör aközde görülmemektedir. Diabetik retinopati dahil herhangi bir komplikasyon olmayan diabet hastalarının hümör aköz değerlerinin sağlıklı hastalarla benzer olması, komplikasyon eşlik etmediğinde kan-aköz bariyerinin korunduğunun göstergesidir.

6-Diabetik hastalarda venöz kan serum TAK ve TOS düzeyleri sağlık bireylerden farklı olmakla birlikte yaş ve cinsiyetle ilişkisizdir.

Diabetes mellitusta oksidatif stres rolünü ve antioksidan mekanizmanın etkilendiğini gösteren daha kapsamlı araştırmalara gerek vardır.

7. ÖZET

Diabetes mellitus'un hümör aköz ve serumda oksidatif stres ve antioksidan kapasiteye etkisi

AMAÇ: Bu çalışmada katarakt hastalarında venöz serum ve aköz hümörde Total antioksidan kapasite (TAK) ve Total oksidatif stres (TOS) düzeylerine bakılarak diabetin hümör aközde ve venöz kan serumunda oksidatif strese ve antioksidan kapasiteye etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Prospektif olarak planlanan bu çalışmada olgular Mayıs 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Göz Hastalıkları Polikliniği'ne, az görme şikayeti ile başvuran ve katarakt tanısı alıp cerrahi tedavi önerilen hastalar arasından seçildi. Bu hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1 tip 2 DM ve kataraktı olan hastalardan, grup 2 sadece kataraktı olan hastalardan oluşturuldu. Her bir grup ayrı ayrı 20 hasta içerecek şekilde toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların katarakt nedeniyle opere edilen gözlerinden alınan hümör aköz ile aynı hastaların venöz kan serumları incelendi. Her iki grupta hem venöz kan serumu hem hümör aköz TAK ve TOS düzeyleri incelendi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: Venöz serum TAK düzeyi diabetik hastalardan oluşan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Venöz serum TOS düzeyi diabetik hastalardan oluşan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. İki grubun hümör aköz sonuçları karşılaştırıldığında TAK ve TOS düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi. Grup 1, HbA1c düzeylerine göre iki alt gruba ayrılıp HbA1c'nin serum ve hümör aköz TAK ve TOS düzeyleriyle ilişkisi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar kendi içinde yaş ve cinsiyetin serum ve hümör aköz TAK ve TOS düzeyleriyle olan ilişkisini araştırmak için alt gruplara ayrıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

SONUÇ: Diabetik hastalarda daha erken yaşlarda katarakt görülmektedir. Sistemik komplikasyon ve retinopatisi olmayan diabetik hastalarda sadece diabetin varlığı, oksidatif stresi arttırmakta ve antioksidan kapasiteyi azaltmaktadır.

Diabetik hastaların hümör aköz TOS ve TAK düzeylerinin sağlıklı bireylerle benzer olması retinopati eşlik etmeyen DM hastalarında kan-aköz bariyerinin korunduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Katarakt, Total antioksidan kapasite, Total oksidatif stres, Oksidatif stres



8. İNGİLİZCE ÖZET

ABSTRACT

The effect of Diabetes Mellitus on Oxidative Stress and Antioxidant Capacity in Humor Aqueous and Serum

Aim: This study aimed to investigate the effect of diabetes mellitus on oxidative stress and antioxidant capacity in humor aqueous and venous serum using Total antioxidant capacity (TAC) and Total oxidative stress (TOS) levels in venous serum and humor aqueous in cataract patients.

MATERIAL AND METHOD: In this prospective study patients were selected from Kafkas University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology who applied with vision impairment complaints and were diagnosed cataracts and recommended surgery for treatment between May 2015 to October 2015 dates. These patients were divided into two groups. Group 1 was composed of patients with type 2 diabetes and cataract and group 2 was composed of patients with cataracts who are not accompanied by diabetes mellitus and cataract patients who are not accompanied by systemic diseases.. Each group consisted of 20 patients, totally 40 patients were included in the study. The humor aqueous which was collected from the eyes in the begin of the cataract surgery and venous blood serum collected from the same patients were analyzed. In both groups, venous blood serum and aqueous humor TAC and TOS levels were evaluated and compared between the groups.

RESULTS: Venous serum TAC levels in the group of diabetic patients were significantly lower than the control group. Venous TOS serum levels in groups of diabetic patients was statistically higher than the control group. Difference between TAC and TOS levels were not statistically significant when compared the two groups' humor aqueous results. Group 1, divided into two subgroups according to their HbA1c levels, there was no statistically significant difference between the subgroups when HbA1c levels were compared with the relationship between serum and aqueous humor's TAC and TOS levels. The groups were divided into subgroups to investigate the relation between the age, sex qualities and TAC-TOS levels in serum and humor aqueous, there was no statistically significant difference between the subgroups.

CONCLUSION: Cataract occurs earlier in patients with diabetes. Presences of diabetes is the only risk factor for increase of oxidative stress and decrease of antioxidant capacity in patients without a systemic complication of diabetes and diabetic retinopathy.

In our study, diabetic patients without retinopathy showed similar aqueous humour TOS and TAC levels to healthy individuals, this finding indicates that blood-aqueous barrier is protected in these patients.

Key Words: Diabetes mellitus, Cataract, Total Antioxidant Capacity, Total Oxidative Stress, Oxidative Stress



KAYNAKLAR

1. Oztürkmen C. Endokrin hastalıkları. In: Aydın P, ed. American Academy of Ophthalmology Türkçe baskı Genel Tıpta Yenilikler Cilt 1. Ankara; Güneş Tıp Kitabevleri; 2007-2008:202-206.
2. Akçay T. Diabetes mellitus. In: Biberoglu K, ed. Harrison's principles of internal medicine Türkçe baskı Cilt 2. İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri; 2013:2275-2285.
3. Altan N, Diñel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Turk J Biochem. 2006;31:51-56.
4. Halliwell B. Antioxidants and human disease. A general introduction. Nutr Rev. 1997;55:44-52.
5. Melinda T, Coughlan M, Harry M. Repression of oxidant induced nuclear faktor-kB activity mediates placental cytokine responses in gestational diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3585-3594.
6. Martha L, Michael P. Release of proinflammatory cytokines and 8-isoprostane from placenta, adipose tissue and skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:5627-5633.
7. Tanyeri F. Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve prevelansı. Aktüel Tıp Der. 1996;7:500-503.
8. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Car. 2015;38:10-15.
9. Vaxillaire M, Froguel P. Genetic basis of maturity-onset diabetes of the young. Endokrinol Metab Clin North Am. 2006;35:371-384.
10. Rosenblatt BJ, Benson WE. Diabetic retinopathy in: Yanoff M, Duker JS, Eds. Ophthalmology (2nd ed). Mosby;2004:877-886.
11. Gekka M, Miyata K, Nagai Y, et al. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. Cornea 2004;23:35-37.
12. Cousen P, Cackett P, Bennett H, et al. Tear production and corneal sensitivity in diabetes. J Diabetes Complications 2007;21:371-373.
13. Wylegala E, Mocko L, Woyna-Orlewicz A, et al. Diabetic complications with in ocular surface. Pol Merkur Lekarski 2006;21:495-497.

14. Yıldırım Z, Yıldırım F, Uçgun NI, et al. The evaluation of the oxidative stress parameters in nondiabetic and diabetic senile cataract patients. *Biol Trace Elem Res.* 2009;128:135-143.
15. Ersöz R, Erdem E. Sistemik hastalıklarda göz bulguları. In: Aydın P, Akova YA, Eds. *Temel göz hastalıkları 3. baskı.* Ankara; Güneş tıp kitapçevleri; 2015;1142.
16. Bernth-peterson P, Bach E. Epidemiologic aspects of cataract surgery. III: Frequencies of diabetes and glaucoma in a cataract population. *Acta Ophthalmol.* 1983;61:406-416.
17. Mitchell P, Smith W, Chey T, et al. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:712-718.
18. Giuliari GP, Sadaka A, Chang PY, et al. Diabetic papillopathy: current and new treatment options. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7:171-175.
19. Regillo C, Brown G, Savino P. Diabetic Papillopathy: Patient Characteristics and Fundus Findings. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:889-895.
20. Karalezli A. Retinal Vasküler Hastalık. In: Akova YA, Ed. *Jack J Kanski Brad Bowling Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım 7. Baskı.* Ankara; Güneş Tıp Kitapevleri; 2013:535-536.
21. Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49:481-493.
22. Mason RP, Walter MF, Mason PE. Effect of oxidative stress on membran structure small angle X-ray diffraction analyses. *Free Radic Biol Med.* 1997;3:419-425.
23. Ozgocmen S, Kaya H, Fadilloğlu E, et al. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem.* 2007;295:45-52.
24. Vincent AM, Russell JW, Low P, et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004;25:612-628.
25. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91:14-22.
26. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982;47:412-426.

27. Uysal M. Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim 1998;11:336-341.
28. Halliwell B. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. The Lancet 1984;23:1396-1398.
29. Rumley AG, Paterson JR. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. Ann Clin Biochem. 1998;35:181-200.
30. Baykal Y, Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı. Sendrom 2000;9:31-39.
31. Halliwell B. Reactive oxygen species and central nervous system. J Neurochem. 1992;59:1609-1623.
32. Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the oxidative status in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004;7:161-168.
33. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. Redox Report 2004;9:145-152.
34. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;9:1-9.
35. Işık A, Selek Ş. Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Behçet's Disease. F. Ü. Sağ. Bil. Der. 2006;20:415-421.
36. Işık A, Selek Ş. Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Rheumatoid Arthritis. F. Ü. Sağ. Bil. Der. 2007;21:67-73.
37. Memişoğulları R. Diabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Der. 2005;3:30-39.
38. Michiels C, Raes M, Toddsaint O, et al. Importance of Se-Glutathione Peroxidase, Catalase, Cu-Zn Superoxide Dismutase for Cell Survival Against Oxidative Stress. Free Rad Biol Med. 1994;17:235-248.
39. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. Toxicol Pathol. 2002;30:620-650.
40. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol. 2005;29:4-5.

41. Fujii J, Iuchi Y, Matsuki S, et al. Cooperative function of antioxidant and redox systems against oxidative stress in male reproductive tissues. *Asian J Androl*. 2003;5:231-242.
42. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med*. 1991;91:2-13.
43. Schulz BJ, Lindenau J, Seyfried J, et al. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem*. 2000;267:4904-4911.
44. Şimşek F. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipit peroksidasyonu. *T Klin J Pediatr*. 1999;8:42-47.
45. Ullegaddi R, et al. Antioxidant supplementation with or without B-Group Vitamins after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:108-114.
46. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37:112-119.
47. Pandey KB, Mishra N, Rizvi SI. Protein oxidation biomarkers in plasma of type 2 diabetic patients. *Clin Biochem*. 2010;43:508-511.
48. Salvayre AN, Salvayre R, Aug'e RN, et al. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:3071-3109.
49. Saxena AK, Srivastava P, Kale RK, et al. Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate. *Biochem Pharmacol*. 1993;45:539-542.
50. Robertson AP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem*. 2004;279:42351-42354.
51. Yalvaç IS. Glokom. In: Aydın P, Akova YA, Eds. *Temel göz hastalıkları 3.baskı*. Ankara; Güneş tıp kitapevleri; 2015;563-567.
52. Morrison JC, Freddo TF. Anatom, microcirculation and ultrastructure of the ciliary body. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, Eds. *The Glaucomas (2nd ed)*. St. Louis; Mosby Year Book; 1996;125-138.
53. Yıldırım N. Glokom. In: Akova YA, Ed. *Jack J Kanski Brad Bowling Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım. 7. Baskı*. Ankara; Güneş Tıp Kitapevleri; 2013:312-313.

54. Tomaç S. Hümör aköz In: Aydın P, Ed. American Academy of Ophthalmology Türkçe baskı Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri Cilt 2. Ankara; Güneş tıp kitabevleri; 2007-2008:315-322.
55. Haagaard B, Wolfaht J, Rosenbeg T, et al. Risk factors for idiopathic congenital/infantile cataract. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:3067-3073.
56. Seddon J, Fong D, West SK, et al. Epidemiology of risk factors for age related cataracts. Surv Ophthalmol. 1995;39:323-334.
57. Öncel B. Lens. In: Akova YA, Ed. Jack J Kanski Brad Bowling Klinik Oftalmoloji Sistematiik Yaklaşım. 7. Baskı. Ankara; Güneş Tıp Kitapevleri; 2013:281.
58. Yaycıoglu RA, Pelit A, Gür S, et al. Fakoemülsifikasyon cerrahisinde öğrenme eğrisi: İki cerrahın karşılaştırılması Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2005;14:156-161.
59. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009.
60. Sekikawa A, LaPorte RE. Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, Eds. International Textbook of Diabetes Mellitus (2nd ed). New York; John Wiley & Sons Ltd; 1997;89-96.
61. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-1556.
62. Sharma S, Oliver-Fernandez A, Liu W, et al. The impact of diabetic retinopathy on health-related quality of life. Curr Opin Ophthalmol. 2005;16:155-159.
63. Kothadia AD, Shenoy AM, Shabaraya AR, et al. Evaluation of cataract preventive action of phycocyanin. Int J Pharm Sci Drug Res. 2011;3:42-44.
64. Falck A, Laatikainen L. Diabetic cataract in children. Acta Ophthalmol Scand 1998;76:238-240.
65. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Am J Ophthalmol. 1995;119:295-300.

66. Klein BE, Klein R, Wang Q, et al. Older-onset diabetes and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 1995;2:49-55.
67. Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocr Rev.* 2005;26:380-392.
68. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:3-21.
69. Araki N, Ueno N, Chakrabarti B, et al. Immunochemical evidence for the presence of advanced glycation end products in human lens proteins and its positive correlation with aging. *J Biol Chem.* 1992;267:10211-10214.
70. Duhaiman AS. Glycation of human lens proteins from diabetic and nondiabetic senile cataract patients. *Glycoconj J.* 1995;12:618-621.
71. Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, et al. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control: observational study with diabetes database. *BMJ.* 1999; 319:83-86.
72. Raman R, Pal SS, Adams JS, et al. Prevalence and risk factors for cataract in diabetes: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study, report no. 17. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6253-6261.
73. Donnelly CA, Seth J, Clayton RM, et al. Some blood plasma constituents correlate with human cataract. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:1036-1041.
74. Harding JJ, Egerton M, Van Heyningen R, et al. Diabetes, glaucoma, sex, and cataract: analysis of combined data from two case control studies. *Br J Ophthalmol.* 1993;1:2-6.
75. Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 1981;91:381-395.
76. Harding JJ, Harding RS, Egerton M. Risk factors for cataract in Oxfordshire: diabetes, peripheral neuropathy, myopia, glaucoma and diarrhoea. *Acta Ophthalmol.* 1989;67:510-517.
77. Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, et al. Evaluating once and twice-daily self-monitored blood glucose testing strategies for stable insulin-treated patients with type 2 diabetes: The Diabetes Outcomes in Veterans Study. *Diabetes Care* 2002;25:1744-1748.

78. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control instable, insulin treated veterans with type 2 diabetes. The Diabetes Outcomes in Veterans Study. *Diabetes Care* 2003;26:1759-1763.
79. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
80. Lyons TJ, Silvestri G, Dunn JA, et al. Role of glycation in modification of lens crystallins in diabetic and nondiabetic senile cataracts. *Diabetes* 1991;40:1010-1015.
81. Vinson JA. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology* 2006;13:151-162.
82. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001;18:685-716.
83. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, et al. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. *Diabetes* 2003;52:1-8.
84. Benhamou PY, Moriscot C, Richard MJ, et al. Adenovirus-mediated catalase gene transfer reduces oxidant stress in human, porcine and rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1998;41:1093-1100.
85. Du Y, Miller CM, Kern TS. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radic Biol Med.* 2003;35:1491-1499.
86. Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes* 2001; 50:1938-1942.
87. Haskins K, Bradley B, Powers K, et al. Oxidative stress in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1005:43-54.
88. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007;43603.

89. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, et al. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1529-1533.
90. Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum paraoxonase status: A major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol Environ Health*. 1993;40:337-346.
91. Hashim Z, Zarina S. Assessment of paraoxonase activity and lipid peroxidation levels in diabetic and senile subjects suffering from cataract. *Clin Biochem*. 2007;40:705-709.
92. Geyikli İ, Akan M, Tarakçıoğlu M. Yaşlanma ile antioksidanların ilişkisi. *Turk J Biochem*. 2013;38:18-24.
93. İnal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clinica Chimica Acta* 2001;305:75-80.
94. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct*. 2003;21:291-296.
95. Akkuş İ, Kalak S, Vural H, et al. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 1996;244:221-227.
96. Saygılı EI, Aksoy SN, Gürler B. Oxidant/ antioxidant status of patients with diabetic and senil cataract. *Biotechnol&Biotechnol EQ*. 2010;24:1648-1652.
97. Caner C, Vural Ozec A, Aydın H, et al. Diyabetik ve diyabetik olmayan katarakt hastalarında hümör aközde ve serumda total oksidatif stres, total antioksidan kapasite, paraoksonaz, arilesteraz ve lipid peroksidaz Seviyelerinin Karşılaştırılması. *Turk J Ophthalmol*. 2012;42:47-52.
98. Mascio di P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:194-200.
99. Yazıcı EA, Paşaoğlu H, Yücel D, et al. Tip II Diabetes mellituslu hastalarda plazma total tiyol ve eritrosit redükte glutatyon düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2002;22:487-492.

- 100.**Kırboga K, V. Ozec A, Kosker M, et al. The Association between Diabetic retinopathy and levels of Ischemia-modified albumin, total thiol, total antioxidant capacity and total oxidative stress in serum and aqueous humor. *J Ophthalmol.* 2014.
- 101.**Türk HM, Sevinc A, Camcı C, et al. Plasma lipid peroxidation products and antioxidant enzyme activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2002;39:117-122.
- 102.**Mancino R, Pierro DD, Varesi C, et al. Lipid peroxidation and total antioxidant capacity in vitreous, aqueous humor, and blood samples from patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis.* 2011;17:1298-1304.
- 103.**Sawada H, Fukuchi T, Abe H. Oxidative stress markers in aqueous humor of patients with senile cataract. *Curr Eye Res* 2009;34:36-41.
- 104.**Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, et al. Antioxidant status in the aqueous humor of patients with glaucoma associated with exfoliation syndrome. *Eye* 2009;23:1691-1697.
- 105.**Toris CB, Camras CB, Yablonski ME, et al. Effect of exogenous prostoglandins on aqueous humor dynamics and blood aqueous barrier function. *Survey of Ophthalmol.* 1997;41:69-75.
- 106.**Spector A, Ma W, Wang R-R. The aqueous humor is capable of generating and degrading H₂O₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:1188-1197.
- 107.**Tsubota K. Oxidative stress and inflammation: hypothesis for the mechanism of aging. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2007;111:193-205.
- 108.**Beyazyıldız E, Çankaya AB, Ergan E, et al. Changes of total antioxidant capacity and total oxidant status of aqueous humor in diabetes patients and correlations with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2013;6:531-536.
- 109.**Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 2000;49:27-29.
- 110.**Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9.
- 111.**Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-412.