



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OPERE KONJENİTAL KATARAKT HASTALARINDA
METABOLİK PROFİLİN ERKEN VE GEÇ DÖNEM
KOMPLİKASYONLARINA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Cansev ŞEKERLER

**UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**ANKARA
2022**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OPERE KONJENİTAL KATARAKT HASTALARINDA
METABOLİK PROFİLİN ERKEN VE GEÇ DÖNEM
KOMPLİKASYONLARINA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Cansev ŞEKERLER

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU
YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Öğretim Görevlisi Dr. Demet YABANOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, hastaların takibi ve çalışmaya dahil edilmesi, tezimin yazım ve sunum aşamalarındaki yol gösterici önerileri için, bilgi ve tecrübesiyle bana verdiği güven için saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Hande Taylan Şekeroğlu'na,

Öğr. Gr. Dr. Demet Yabanoğlu'na, Prof. Dr. Samiye Yabanoğlu Çiftçi'ye, Prof. Dr. Emirhan Nemutlu'ya ve Dr. Öğretim Üyesi İpek Baysal'a teşekkürü bir borç bilirim.

Değerli aile üyelerim annem Dr. Sevgi Şekerler'e, babam Nurettin Şekerler'e, kardeşim Candost Songür Şekerler'e ve Çağrı Yıldırım'a tez yazım sürecimdeki destekleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı hızlı destek proje türünde THD-2021-19384 kodu ile destekleyerek hayata geçirmemi sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Dr. Cansev ŞEKERLER

ÖZET

Şekerler C. Opere Konjenital Katarakt Hastalarında Metabolik Profilin Erken ve Geç Dönem Komplikasyonlarına Etkisinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.

Konjenital katarakt, doğumda olan veya erken postnatal dönemde ortaya çıkan lens opasitesidir. Tüm dünyadaki prevalansı 10.000’de 1,71 (0,63-9,74) olarak bilinmektedir. Nadir görülmesine rağmen çocukluk çağı kataraktları çocuklarda görme bozuklukları ve körlüğün en önemli sebeplerinden biridir ve tüm dünyada çocuklarda körlüğün %5-20’sinin sebebini oluşturur. Görmeyi tehdit eden bir kataraktın uygun yönetimi; lensin cerrahi olarak alınmasını (ekstraksiyon) takiben, afak tashih ile düzeltme ve agresif bir ambliyopi tedavisini gerektirir.

Konjenital katarakt ekstraksiyonunda, görsel prognozu etkileyen en kritik konu cerrahinin zamanlamasıdır. Unilateral kataraktlarda, ambliyopi gelişme riski daha yüksektir. Unilateral kataraktlarda 4-6 hafta arası, bilateral kataraktlarda ise 6-8 hafta arası önerilen cerrahi yaşıdır. Bilateral kataraktlarda bu süre 10 haftaya kadar uzatılabilmektedir.

Metabolomiks, hızla gelişmekte olan biyokimyasal çalışma sahasıdır. Biyolojik sistemlerdeki endojen ve ekzojen metabolitlerin semi-kantitatif olarak çalışılması ve kıyaslanması sağlar.

Bu çalışmada konjenital katarakt nedeniyle opere edilmiş olan hastalar post-operatif dönemde glokom geliştirip geliştirmediklerine göre glokom ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmış; bu iki grup arasındaki serum metabolik profilleri karşılaştırılarak glokom gelişiminde olası bir biyobelirteç belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 48 hasta dahil edilmiştir. 48 hastanın 9’unda post-operatif dönemde glokom gelişimi mevcuttur. Bir hasta takip sırasında öldüğü için hiçbir gruba dahil edilememiştir. Gruplar arası dağılımda glokom grubunda olan 9 hastadan 5’i erkek (%55,6), 4’ü (%44,4) kadındır, kontrol grubunda olan 38 hastadan 16’sı (%42,1)

erkek, 22'si (%57,9) kadındır (p=0,486). Otuz sekiz hastanın tanısı bilateral konjenital katarakt, 10 hastanın ise unilateral (5 sağ, 5 sol) konjenital katarakttır.

Glokom grubunda tanı yaşı ortancası 3 (3-6) ay, kontrol grubunda tanı yaşı ortancası 3 (2-9) aydır (p=0,720). Glokom grubunda operasyon yaşı ortancası 4 (3-7,5) ay, kontrol grubunda operasyon yaşı ortancası 6,5 (3,75-18) aydır (p=0,409).

Glokom grubunda çalışmaya dahil edildiğindeki ortalama yaş 8,13±5,11 (1,50-18) yaş, kontrol grubunda çalışmaya dahil edildiğindeki ortalama yaş 9,51±3,42 (2,00-15,00) yaşdır (p= 0,330).

Koopere olabilen tüm hastalara poliklinik muayenesinde görme keskinliği ölçümü yapılmıştır. Genel anestezi altında veya poliklinik muayenesinde göz içi basıncı ölçümü, kornea kalınlığı ölçümü, aksiyel uzunluk ölçümü, kornea çapı ölçümü, ön segmentin biyomikroskopik muayenesi, dilatasyonlu fundus muayenesi ve retinoskopi yapılmıştır; fundusun görülemediği durumlarda ise ultrasonografi ile değerlendirme yapılmıştır. Tüm hastalardan 1mL periferik kan örneği alınmıştır, kan santrifüjlendikten sonra plazma örnekleri eppendorf tüplerinde tüm plazma örnekleri birlikte analiz edilmek üzere -80°C'de saklanmıştır. GC-MS ve LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizler yapılmıştır.

Fiehn ve Golm kütüphanelerinde daha önceden tanımlanmış olan toplamda 327 adet metabolit tanımlanmıştır. 327 metabolit içinde 17 tanesinin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı saptanmıştır. Miyo-inositol (p<0,001), prolin (p=0,008), 3-indollaktik asit (p=0,010), gliserik asit (p=0,012), kolin (p=0,023), malik asit (p=0,035), trans-4-hidroksi-L-prolin (p=0,037), izositrik asit (p=0,041), fosfatidiletanolamin (p=0,044) metabolitlerinin düzeylerinde konjenital katarakt nedeniyle ameliyat olan hastaların ilerleyen takiplerinde glokom gelişimi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir.

Kontrol ve glokom grupları arasında değiştiği saptanan ana yolların arjinin ve prolin metabolizması (p=0,011), gliksilat ve dikarboksilat metabolizması (p=0,008), glisin, serin ve treonin metabolizması (p=0,008), askorbat ve aldatat metabolizması (p=0,035) olduğu tespit edilmiştir.

Glokom gelişimi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte metiyonin ($p=0,589$), triptofan ($p=0,542$), homoserin ($p=0,085$) düzeylerinin kontrol grubuna oranla azaldığı tespit edilmiştir.

Bu hedeflenmemiş metabolomiks çalışması, konjenital kataraktı olan hasta grubunda yapılmış olan ilk metabolomiks çalışmasıdır. Konjenital katarakt sonrası glokom gelişiminin ön görülmesinde rol oynayabilecek olası bir biyobelirteç belirlenmesi adına hedeflenmiş bir metabolomiks çalışması için pilot çalışma olup, daha geniş hasta grubunun olduğu çalışmalara öncülük edebilir.

Anahtar kelimeler: Glokom, metabolomiks, konjenital katarakt, metabolik profil

ABSTRACT

Şekerler C. Evaluation of the Metabolic Profile Affect on the Acute and Chronic Post-operative Complications of Congenital Cataract Surgery, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2022.

Congenital cataract is a lens opacification, present in the birth or occurring in the early postnatal period. Overall prevalence is known for 1.71/10.000. It's a rare disease, but one of the most important cause of childhood blindness and low vision. The reason of the 5-20% of the childhood blindness is congenital cataract. Appropriate management of the vision threatening cataract include cataract extraction, eyeglass/contact lens prescription and struggle against amblyopia.

One of the most critical entity is the time of the surgery. In unilateral cataract, risk of amblyopia development is higher than the bilateral cases. It is advised to do the surgery at 4-6 weeks in unilateral cataract and 6-8 weeks in bilateral cataract. In bilateral cataract, surgery time could be extended a little longer, like 10 weeks.

Metabolomics is a rapidly involving biochemical study field that gives us the opportunity of the analysing and comparing of the endogenous and exogenous metabolites in the biological systems.

In this study, participants were separated into two groups according to glaucoma development after cataract extraction surgery, aiming to find a possible biomarker while comparing the metabolic profile between groups, to predict glaucoma incident.

48 patients were included. 9 of them have been following for glaucoma. 1 patient died during study, and did not included any of the groups. 5 were male (55.6%), 4 were female (44.4%) in glaucoma group; 16 were male (42.1%), 22 were female (57.9%) in control group ($p=0.486$). 38 patient were diagnosed with bilateral congenital cataract, 10 patient were diagnosed with unilateral congenital cataract (5 right, 5 left).

Median diagnosis year was 3 (3-6) months in glaucoma group and 3 (2-9) months in control group ($p=0.720$). At the time of surgery, median age was 4 (3-7.5) months in glaucoma group, 6.5 (3.75-18) months old in control group ($p=0.409$). Mean age of the patients was 8.13 ± 5.11 (1.50-18) years old and 9.51 ± 3.42 (2.00-15.00) years old when included in the study in glaucoma and control group respectively ($p=0.330$).

According to cooperation status, visual acuity, corneal topography, biometry, biomicroscopy, fundus examination, ultrasonography examination have been done and recorded in outpatient clinic or under general anesthesia. 1 mL peripheral blood sample was obtained from all of the patient. After being centrifuged, all samples have been preserved in eppendorf tube in -80°C until the beginning of analysing process. GC-MS ve LC-qTOF-MS based metabolomics analysis have been completed.

327 metabolite that has been defined already in Fiehn and Golm library, has been recognised in this study. A statistically difference has been found in 17 of them among two groups. Myo-inositol ($p=0.001$), proline ($p=0.008$), 3-indolelactic acid ($p=0.010$), glyseric acid ($p=0.012$), choline ($p=0.023$), malic acid ($p=0.035$), trans-4-hydroxy-L-proline ($p=0.037$), phosphatdylethanolamine ($p=0.044$), isocitric acid ($p=0.041$), phosphatdylethanolamine ($p=0.044$) have been found to be upregulated in glaucoma group.

Mean pathways that is affected statistically significant between groups were arginin and proline metabolism ($p=0.011$), glyoxylate and dicarboxylate metabolism ($p=0.008$), glycine, serine and threonine metabolism ($p=0.008$), ascorbate and aldarate metabolism ($p=0.035$).

Methionine ($p=0.589$), tryptophan ($p=0.542$) and homoserine ($p=0.085$) levels have been found to be downregulated in glaucoma group, but this changing has not been statistically significant.

This untargeted metabolomics study is the first metabolomics study of congenital cataract patients. This study may be thought like a pilot study of a targeted metabolomics study aiming to discover potential biomarker that predicting glaucoma incident after congenital cataract surgery.

Keywords: Glaucoma, metabolomics, congenital cataract, metabolic profile

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | xiii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xv |
| TABLOLAR DİZİNİ | xvi |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. Lens..... | 4 |
| 2.1.1. Lensin Embriyolojisi | 4 |
| 2.1.2. Lensin Anatomisi | 7 |
| 2.1.2.1. Kapsül | 8 |
| 2.1.2.2. Zonül Lifleri | 8 |
| 2.1.2.3. Lens Epiteli..... | 8 |
| 2.1.2.4. Nükleus ve Korteks..... | 9 |
| 2.1.3. Lensin Fizyolojisi, Biyokimyasal Özellikleri ve Fonksiyonları | 9 |
| 2.2. Konjenital Katarakt | 10 |
| 2.2.1. Konjenital Katarakt Epidemiyolojisi | 10 |
| 2.2.2. Konjenital Katarakt Etiyolojisi ve Etiyolojik Sınıflandırması | 10 |
| 2.2.3. Konjenital Katarakt Morfolojik Sınıflandırması | 13 |
| 2.2.3.1. Ön Kataraktlar | 13 |
| 2.2.3.1.1. Ön Polar Katarakt | 13 |
| 2.2.3.1.2. Ön Piramidal Katarakt..... | 13 |

| | |
|---|----|
| 2.2.3.1.3. Ön Subkapsüler Katarakt | 14 |
| 2.2.3.2. Merkezi Kataraktlar | 14 |
| 2.2.3.2.1. Nükleer Katarakt | 14 |
| 2.2.3.2.2. Sütüral Katarakt | 14 |
| 2.2.3.2.3. Lamellar (Zonüler) Katarakt | 14 |
| 2.2.3.2.4. Noel Ağacı Katarakt..... | 15 |
| 2.2.3.2.5. Serulean (Mavi Nokta) Katarakt | 15 |
| 2.2.3.3. Arka Kataraktlar..... | 15 |
| 2.2.3.3.1. Posterior Lentikonus..... | 15 |
| 2.2.3.3.2. Persistan Fetal Damarlanma (Persistan Hiperplastik Primer Vitreus)..... | 15 |
| 2.2.3.3.3. Mittendorf Noktası | 15 |
| 2.2.3.3.4. Arka Subkapsüler Katarakt..... | 16 |
| 2.2.3.3.5. Yağ Damlası Katarakt | 16 |
| 2.2.3.3.6. Pulverulan Katarakt | 16 |
| 2.2.3.4. Total Katarakt | 16 |
| 2.2.3.5. Membranöz Katarakt | 16 |
| 2.2.4. Konjenital Kataraktlı Hastaların Tanısal Süreci | 16 |
| 2.2.5. Konjenital Kataraktlı Hastalarda Takip/Cerrahi Kararının Yönetimi | 18 |
| 2.2.6. Konjenital Katarakt Cerrahisi Öncesi Hazırlık..... | 19 |
| 2.2.7. Konjenital Kataraktlı Hastalarda Cerrahi | 19 |
| 2.2.7.1. Pars plana/plikata Lensektomi..... | 21 |
| 2.2.7.2. Limbal Lensektomi..... | 22 |
| 2.2.8. Konjenital Katarakt Cerrahisinin Komplikasyonları | 22 |
| 2.2.8.1. Erken dönem komplikasyonlar | 22 |

| | |
|--|----|
| 2.2.8.2. Geç Dönem Komplkasyonlar | 23 |
| 2.2.9. Konjenital Katarakt Cerrahisi Sonrası Görsel Rehabilitasyon ... | 23 |
| 2.3. Metabolomiks..... | 24 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 26 |
| 3.1. Araştırmanın Evreni, rnekleme, Araştırma Grubu | 26 |
| 3.1.1. Dahil Olma Kriterleri | 27 |
| 3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri | 27 |
| 3.2. Araştırmanın Yeri | 27 |
| 3.3. Araştırmanın Zamanı | 27 |
| 3.4. Araştırmanın Tipi..... | 27 |
| 3.5. Araştırma İçin Gerekli İnsan Gücü | 28 |
| 3.6. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları..... | 28 |
| 3.7. Metabolomiks Analizler | 31 |
| 3.7.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler | 31 |
| 3.7.2. Kullanılan Cihazlar | 31 |
| 3.7.3. Kullanılan Cam ve Sarf Malzemeler | 31 |
| 3.7.4. Çözeltilerin Hazırlanması | 32 |
| 3.7.5. Plazma rneklerinin Toplanması..... | 32 |
| 3.7.5.1. Plazma rneklerinin Hazırlanması: | 32 |
| 3.7.5.2. Kalite kontrol örneklerinin hazırlanması: | 33 |
| 3.7.6. Enstrümental Analizler..... | 33 |
| 3.7.7. Biyoinformatik Analizler | 35 |
| 3.8. Biyoistatistiksel Analizler | 36 |
| 4. BULGULAR | 37 |
| 4.1. Tanımlayıcı İstatistikler | 37 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2. Metabolomiks Analizler..... | 39 |
| 4.3. Yolak Analizleri..... | 48 |
| 4.4. Korelasyon Analizleri..... | 50 |
| 5. TARTIŞMA | 52 |
| 6. SONUÇ..... | 60 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 61 |



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | | |
|-------------------|---|---|
| AKO | : | Arka Kapsül Opasitesi |
| ATP | : | Adenozin Trifosfat |
| D | : | Diyoptri |
| DNA | : | Deoksiribonükleik Asit |
| FPL | : | Forced Choice Preferential Looking |
| GC-MS | : | Gas Chromatography-Mass Spectrometry (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi) |
| GİB | : | Göz İçi Basıncı |
| GİL | : | Göz İçi Lens |
| HMP | : | Human Metabolome Project (İnsan Metabolom Projesi) |
| IATS | : | Infant Aphakia Treatment Study |
| LC-qTOF-MS | : | Liquid Chromatography Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometrisi) |
| logMAR | : | Logarithm of the Minimum Angle of Resolution |
| mg | : | Miligram |
| mL | : | Mililitre |
| mm | : | Milimetre |
| µm | : | Mikrometre |
| MS | : | Mass Spectrometry (Kütle Spektrometrisi) |
| MVR | : | Mikro Vitreoretinal |
| NMR | : | Nükleer Manyetik Rezonans |
| PCA | : | Principal Component Analysis (Temel Bileşenler Analizi) |
| PEG | : | Psödoeksfolyasyon Glokomu |

| | | |
|---------------------|---|---|
| PES | : | Psödoeksfolyasyon Sendromu |
| PI (4, 5) P2 | : | Fosfatidilinositol 2 fosfat |
| PLS-DA | : | Partial Least-Squares Discriminant Analysis (Kısmi En Küçük Kareler-Farklılaştırma Analizi) |
| RNA | : | Ribonükleik Asit |
| TCA | : | Trikarboksilik Asit |
| TORCH | : | Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes Simpleks Enfeksiyonu |
| VEP | : | Visual Evoked Potentials (Görsel Uyarılmış Potansiyeller) |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|---------------------|---|----|
| Şekil 2.1. | Optik vezikül önünde yüzey ektoderm hizalanması ve lens plakodu oluşumu..... | 4 |
| Şekil 2.2. | Lens çukurunun derinleşmesi ve lens vezikülünün oluşmaya başlaması..... | 5 |
| Şekil 2.3. | Lens vezikülü oluşumunun tamamlanması | 5 |
| Şekil 2.4. | Primer lens liflerinin oluşumu..... | 6 |
| Şekil 2.5. | Primer lens liflerinin vezikül lümenini doldurması, lens epiteli ve lens kapsülünün oluşumu | 6 |
| Şekil 2.6. | Sekonder lens liflerinin oluşumu | 7 |
| Şekil 4.1.A. | LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizlere ait temel pik kromatogramları..... | 39 |
| Şekil 4.1.B. | LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizlere ait temel pik kromatogramları..... | 40 |
| Şekil 4.2. | LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizlere ait hizalandırılmış nokta sıralı kromatogram | 40 |
| Şekil 4.3. | A. PCA analizleri uygulanıp aykırı değerlerin tespit edildiği grafik B. Aykırı veriler çıkarılarak hazırlanmış PCA analiz grafiği | 46 |
| Şekil 4.4. | Kontrol ve Glokom grupları için elde edilen metabolomiks verisine ait çok değişkenli veri analizleri. | 47 |
| Şekil 4.5. | Yolak analizleri, metabolitlerin eşleşmelerinin ve etkinin yüksek olduğu yolaklar..... | 49 |

TABLOLAR DİZİNİ

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tablo 2.1. | Konjenital Katarakt Etiyolojisi ((2,24)'den uyarlanmıştır.) | 12 |
| Tablo 3.1. | Veri Toplama Formu | 30 |
| Tablo 3.2. | Metabolomiks Analizler İçin Optimize Edilmiş GC-MS Analiz Koşulları ve Cihaz Parametreleri | 33 |
| Tablo 3.3. | Metabolomiks Analizlerde Kullanılan Gradient Elüsyon Programı..... | 34 |
| Tablo 3.4. | Metabolomiks Analizler İçin Optimize Edilmiş LC-qTOF-MS Analiz Koşulları ve Cihaz Parametreleri | 34 |
| Tablo 4.1. | Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu | 41 |
| Tablo 4.1. | (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu | 42 |
| Tablo 4.1. | (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu | 43 |
| Tablo 4.1. | (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu | 44 |
| Tablo 4.1. | (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu | 45 |
| Tablo 4.1. | (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu | 46 |
| Tablo 4.2. | İstatistiksel Olarak Önemli Değişen Metabolitlerin Yer Aldıkları Yolaklar | 50 |

1.GİRİŞ

Katarakt, gözün yapısında bulunan kristalin lensteki her çeşit opaklık olarak tanımlanır; görüntülerdeki berraklığa engel olarak görme keskinliğinde ve kontrast duyarlılığında azalmaya sebep olur (1).

Konjenital katarakt, doğumda olan veya erken postnatal dönemde ortaya çıkan lens opasitesidir. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Erken görsel gelişim döneminde oluştuğu için ciddi görme kaybına ve göz tembelliğine yol açabilir (2). Bu nedenle nadir görülmesine rağmen çocukluk çağı kataraktları, çocuklarda görme bozuklukları ve körlüğün en önemli sebeplerinden biridir ve tüm dünyada çocukluk çağı körlüklerinin %5-20'sinin sebebini oluşturur. Dünyada yaklaşık 200.000 çocuğun katarakta bağlı kör olduğu ve her yıl yaklaşık 20.000-40.000 çocuğun konjenital katarakt ile doğduğu varsayılmaktadır (1).

Sheeladevi ve ark. 2016 yılında yayınladığı ve 24 çalışmayı dahil edip gözden geçirdikleri derlemeye göre konjenital katarakt prevalansı 10.000'de 1,7'dir (1).

Konjenital ve infantil kataraktların; genetik, metabolik, sendromik, enfeksiyöz, travmatik, radyasyon maruziyeti gibi çok çeşitli etiyojileri vardır. Etiyojisi bilinenler içinde en sık kalıtsal olarak görülür ve otozomal dominant olarak aktarılır. Trizomiler (13, 18 ve 21), delesyonlar (5p, 18p, 18q) diğer genetik sebeplerindendir. Buna rağmen çoğu tek taraflı vaka ve iki taraflı vakaların yarısına yakını idiyopatiktir (3).

Kataraktın görsel olarak anlamlı oluşu; tek taraflı veya iki taraflı olmasına, morfolojisine, boyutuna, yoğunluğuna ve yerleşimine bağlıdır (3). Görmeyi tehdit eden bir kataraktın uygun yönetimi; lensin cerrahi olarak alınmasını takiben, afak tashih ile düzeltme ve agresif bir ambliyopi tedavisini gerektirir. Cerrahi kararı ve cerrahinin zamanlaması; klinik olarak belirgin bir görsel yoksunluğa sebep olup olmayışına bağlıdır. Tek taraflı kataraktlarda 6 hafta, iki taraflı kataraktlarda 10 hafta

cerrahi için genel kabul gören ideal zamanlamadır (4). Ancak, olgu temelinde istisnalar olabilmektedir.

Erişkin katarakt cerrahisine kıyasla, konjenital katarakt cerrahisinin görsel başarı oranı, altta yatan ambliyopi nedeniyle genellikle daha düşüktür. Her cerrahide olduğu gibi konjenital katarakt cerrahisinin de riskleri ve komplikasyonları vardır. Komplikasyon gelişimi, hastanın ameliyat olduğu zamanki yaşına, kataraktın türüne ve cerrahi tekniğe göre değişkenlik gösterir. Komplikasyonlar gözün hem ön segmentini hem arka segmentini ilgilendirebilir; ameliyat sırasında veya ameliyat sonrasında da gelişebilir. Post-operatif dönemdeki komplikasyonlar kendi içinde erken ve geç dönem olarak ayrılır. Yara yeri sızıntısı, göz içi basıncı dalgalanmaları, kornea ödemi, ön üveit erken dönem komplikasyonlardır. Geç dönemde ise arka kapsülde opasite (AKO) oluşumu, glokom, retina dekolmanı görülebilir (5).

İnfant Afaki Tedavi Çalışması (Infant Aphakia Treatment Study (IATS))'na göre glokom, 21 mm Hg üzerindeki göz içi basıncına (GİB) ek olarak; korneada genişleme, kornea çapında veya aksiyal uzunlukta büyümeye eşlik eden asimetrik progresif miyopik kayma, optik sinirde çukurlaşmanın 0,2 ve/veya daha fazla olması, GİB değerini kontrol altında almak için cerrahi gereksinimi faktörlerinden en az birinin daha olması durumu olarak tanımlanır (5). Çocukluk çağı katarakt cerrahisinden sonra gelişen glokom tipik olarak açık açıdır. Bugüne kadar bu cerrahi sonrası glokom gelişim mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Gelişim sürecinde olan bir göze yapılan müdahalenin tetikleyebilmiş olabileceği, ön kamara inflamasyonu ve yetersiz gelişen iris ve trabeküler ağdan kaynaklanan sekonder glokom gelişimi gibi nedenler bu zamana kadar etiyolojiyi aydınlatmak için ortaya atılmış mekanizmalardandır (5). İki taraflı katarakt mevcudiyeti ve erken yaşta cerrahi öyküsü post-operatif dönemde glokom gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş risk faktörleridir (6). Bilimsel çalışmaların çoğunun ortak sonucu, cerrahi uygulanan yaş ne kadar artarsa glokom gelişme riskinin o kadar azalacağı yönündedir (5).

IATS çalışmasının çok değişkenli analizleri göstermiştir ki tek başına genç yaşta ameliyat öyküsü post-operatif dönemde glokom gelişme riskini 3,2 kat arttırmaktadır (7). En yüksek riskli grup iki taraflı kataraktı olup, 4 haftadan önce

cerrahi uygulananlardır. Ameliyatın geciktirildiği her bir ay için glokom gelişme riski 1,6 kat azalmaktadır (6,8).

Metabolomiks, hızla gelişmekte olan biyokimyasal çalışma sahasıdır. Biyolojik sistemlerdeki endojen ve ekzojen metabolitlerin semi-kantitatif olarak çalışılması ve kıyaslanmasını sağlar (9).

Bu uzmanlık tezinde konjenital katarakt nedeniyle opere edilmiş olan hastalar post-operatif dönemde glokom geliştirip geliştirmediklerine göre iki gruba ayrılmış; bu iki grup arasındaki serum metabolik profilleri karşılaştırılarak glokom gelişiminde olası bir biyobelirteç belirlenmesi amaçlanmıştır.

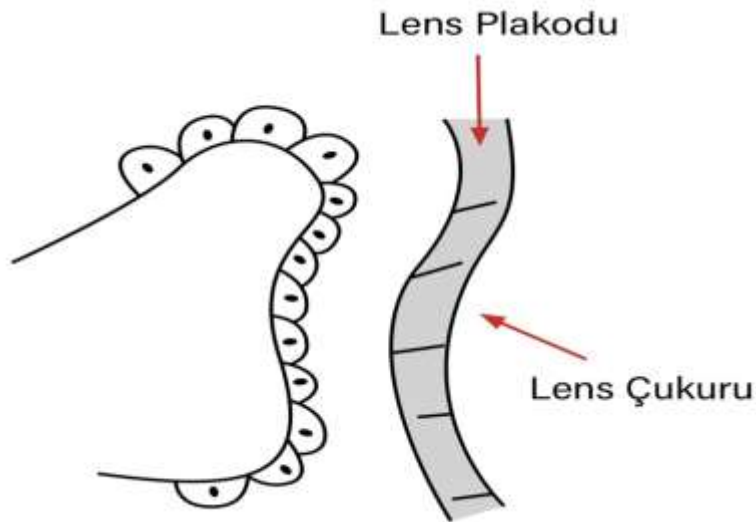


2.GENEL BİLGİLER

2.1. Lens

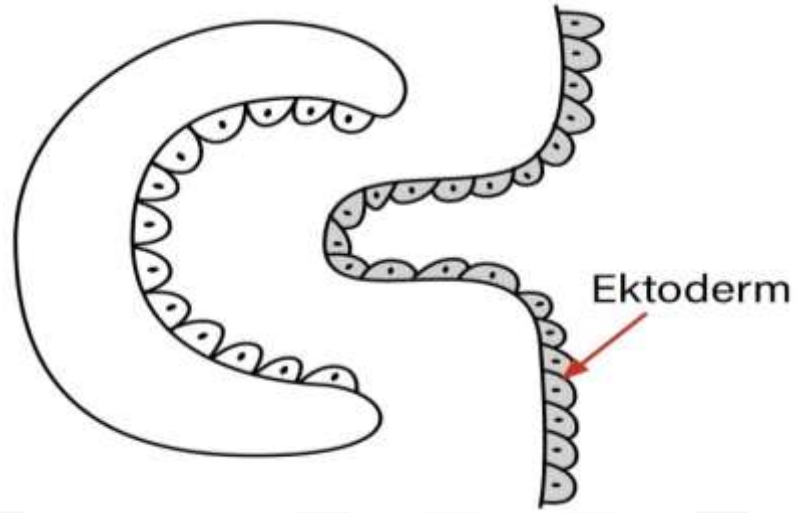
2.1.1. Lensin Embriyolojisi

Kristalin lens, embriyogenezin çok erken aşamalarında oluşmaya başlar. Gestasyonun yaklaşık olarak 25. gününde, diensefalonun iki kenarı kendi içinde katlanarak optik vezikülü oluşturur (10). Optik vezikül, genişleyip yana doğru uzarken tek katlı küboidal hücrelerden oluşan yüzey ektoderm hücreleriyle hizalanır. 27. günde, optik vezikül üzerinde uzanan küboidal ektoderm hücreleri kalınlaşıp kolumnar hale gelir, bu hücre topluluğu lens plakodu olarak isimlendirilir (10,11). Gestasyonun 29. gününde lens plakodunun çökmesiyle lens çukuru belirir (10,11).

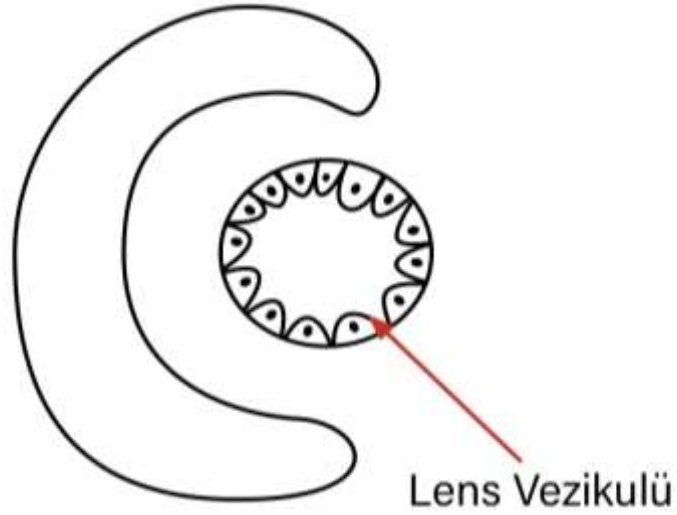


Şekil 2.1. Optik vezikül önünde yüzey ektoderm hizalanması ve lens plakodu oluşumu

Lens çukuru derinleşip kendi içinde katlanarak lens vezikülünü oluşturur (11). Bu süreç devam ederken lens çukurunun yüzey ektoderme bağlandığı sap kısmı programlı hücre ölümü ile kaybolur, lens hücreleri yüzey ektodermi ile bağlantısını kaybeder. Eş zamanlı olarak, optik vezikül de kendi içinde katlanarak iki sıralı optik kaseyi oluşturur (11).

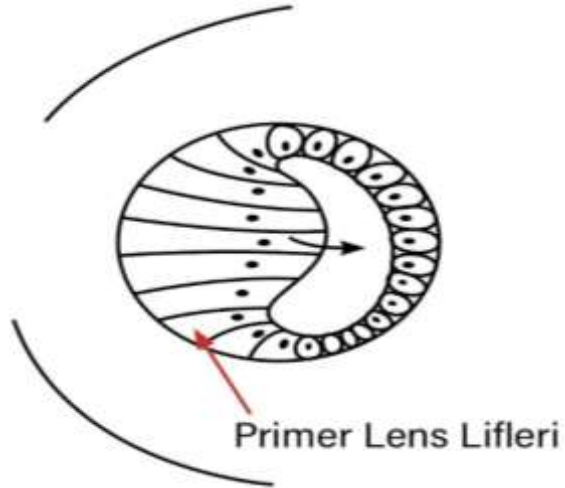


Şekil 2.2. Lens çukurunun derinleşmesi ve lens vezikülünün oluşmaya başlaması



Şekil 2.3. Lens vezikülü oluşumunun tamamlanması

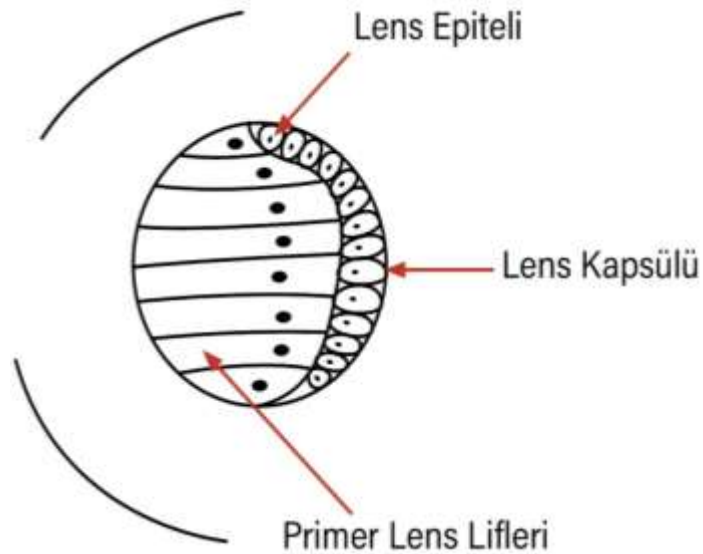
Gestasyonun 33. gününde, lens vezikülünün arka kısmında bulunan hücreler bölünmeyi bırakıp uzamaya ve lens vezikülünün lümenini doldurmaya başlarlar (10). Öne doğru uzanan bu hücreler primer lens lifleri olarak adlandırılır.



Şekil 2.4. Primer lens liflerinin oluşumu

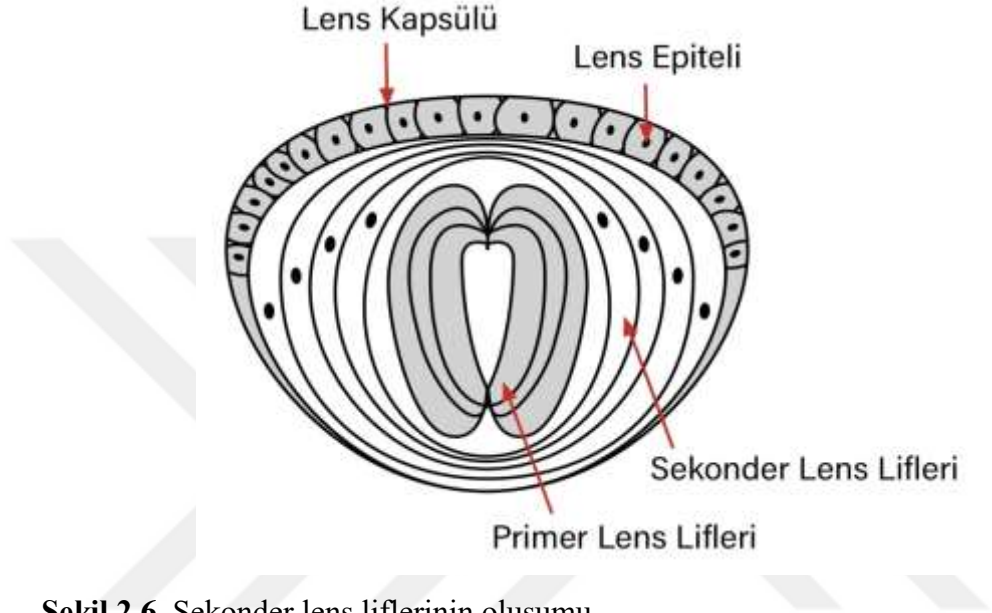
Gestasyonun yaklaşık olarak 40. gününde, lens vezikülünün lümeni tamamen dolar (10). Primer lens lifleri olgunlaşma sürecinde çekirdek ve organellerini kaybeder, bu süreç ışık saçılmasını azaltıcı bir mekanizmadır. Primer lens lifleri, ileride erişkin lensinin merkezi olacak olan embriyonik çekirdeği oluşturur (10,11).

Lens vezikülünün ön kısmında bulunan hücreler, tek katlı küboidal hücrelerden oluşan lens epiteline dönüşür. Epitel hücrelerinin bazal membranı ise kalınlaşarak lens kapsülüne dönüşür.



Şekil 2.5. Primer lens liflerinin vezikül lümenini doldurması, lens epiteli ve lens kapsülünün oluşumu

Lens ekvatoruna yakın yerleşen epitel hücreleri çoğaldıktan sonra uzayarak sekonder lens liflerini oluşturur. Gelişen lens lifleri öne ve arkaya doğru uzanır. Gestasyonun 2. ve 8. ayları arasında, katman katman oluşmaya devam ederek fetal çekirdeği meydana getirir (10). Lens lifleri; ön kutupta lens epitelinin altına doğru, arka kutupta arka kapsüle doğru uzamaya devam eder.



Şekil 2.6. Sekonder lens liflerinin oluşumu

Ön ve arka kutupta, uzayan lens liflerinin uç noktalarının bir araya gelip birleştiği noktalara sütür adı verilir. Sütürler, ön kutupta Y şeklinde, arka kutupta ise ters Y şeklindedir (10,12).

2.1.2. Lensin Anatomisi

Lens; irisin arkasında, vitreus cismin önünde yer alan, transparan, bikonveks bir yapıdır. Zonül adı verilen çok sayıda lif (Zinn lifleri) tarafından siliyer cisme asılır. Kapsül, epitel, korteks ve nükleus bileşenlerinden oluşur.

Lensin kırıcılık indeksi yaklaşık 1,4 civarındadır (13). İnsan gözünün ortalama 60 diyoptri (D) olan kırma gücünün yaklaşık 20 D kadarı lens tarafından sağlanır, geriye kalan 40 D'lik (13) kırma fonksiyonu ise kornea ve kornea-hava arayüzünün katkısıyla gerçekleşir.

Lens, bireyin hayatı boyunca büyümeye devam eder. Doğumda yaklaşık olarak 90 mg ağırlığındadır, erişkinlik döneminde ise yaklaşık olarak 255 mg ağırlığına ulaşır (14,15). Yaşlanmayla birlikte, göreceli olarak korteksin boyutu artar, lens daha kıvrımlı bir hale bürünür ve kırma gücü artar. Bununla birlikte, suda çözünmeyen proteinlerin miktarının artmasıyla kırıcılık indeksi düşebilir. Yaşa bağlı bu değişikliklerin kendi içindeki dengesine göre göz daha hipermetropik veya miyopik olabilir.

2.1.2.1. Kapsül

Lens kapsülü, epitel hücreleriyle sarmalanmış, tip 4 kollajen ve matriks proteinlerinden oluşan transparan ve elastik bir bazal membrandır. *Zonular lamella* olarak adlandırılan en dış kısmı zonül liflerine bağlantı noktası oluşturur. Lens kapsülünün en kalın yeri preekvatoryel bölgenin önü (21 μm) ve arkasındaki (23 μm) kısmıdır (15). Lensin ön kapsülü 14 μm kalınlığındadır. Arka kutuptaki merkez bölge ise en ince yeridir, 2-4 μm kalınlığındadır (15).

2.1.2.2. Zonül Lifleri

Lens, pars plana ve pars plikata'nın non-pigmente epitelinin bazal laminasından köken alan zonül lifleri ile desteklenir.

2.1.2.3. Lens Epiteli

Ön kapsülün hemen arkasında uzanan tek sıra epitel hücreleri metabolik olarak oldukça aktiftir; deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), protein ve lipid biyosentezisi de dahil olmak üzere hücresel aktiviteleri yürütür. Lensin enerji ihtiyacını karşılamak adına adenosin trifosfat (ATP) üretiminde rol alır. Epitel hücreleri mitoz bölünmeye uğrayan hücrelerdir. Ön kapsülün etrafında, yüksek premitotik DNA sentezinin gerçekleştiği germinatif bölge denilen bir alan vardır. Yeni sentezlenen hücreler bu alandan ekvator bölgesine göç ederek lens liflerine dönüşürler. Bu dönüşüm sırasında hücrenin protein kütlelerinde artış olur ve hücre çekirdeği de dahil olmak üzere mitokondri, ribozom gibi organellerini kaybeder. Bu kayıp, bu organeller

tarafından ışığın emilimini ve saçılımını ortadan kaldıracığından optik olarak avantaj sağlar (10,15). Organeller tarafından yürütülen metabolik fonksiyondan mahrum kalan lens lifleri, glikoliz ile enerji üretimi yönünden bağımlı hale gelir.

2.1.2.4. Nükleus ve Korteks

Yeni lens lifleri oluştuğunda, önceden oluşmuş olan lens lifinin üzerine sıkışır ve lensin yoğunluğu giderek artar. Böylece merkezde embriyogenez döneminde oluşmuş olan fetal ve embriyonik nükleusun olduğu, etrafının da yeni lens lifleriyle çevrildiği bir nükleus formu oluşur (10). Bütün bunların en dışında, radyal şekilde düzenlenen uzayan liflerin oluşturduğu korteks vardır. Korteks, nükleusu sarmalar ve farklılaşmaya devam eder (16).

2.1.3. Lensin Fizyolojisi, Biyokimyasal Özellikleri ve Fonksiyonları

Yaşam boyunca, lens epitel hücreleri çoğalmaya ve lens liflerine dönüşmeye devam eder. Metabolik olarak en etkin lens hücreleri dış kortekste ve epitelde bulunur. Bu yüzeysel hücreler; karbonhidrat, amino asit ve elektrolitlerin aktif transportu sırasında glukoz ve oksijen kullanır. Normal bir insan lensinin yaklaşık %66'sı su, %33'ü proteindir; su ve elektrolit dengesini korumak avasküler bir yapı olan lensin berraklığını korumak için kritiktir (17). Hücresel düzeyde hidrasyondaki bir düzensizlik lenste opaklaşmayla sonuçlanır.

Lens kendisini çevreleyen aköz hümör ve vitreusa kıyasla daha az su, sodyum ve klor; daha fazla amino asit ve potasyum ihtiva eder. Lensin içi ve dışı arasındaki katyon dengesi, hücre membranının geçirgenlik özelliği ve sodyum-potasyum pompa aktivitesinin ikisiyle birden sağlanır (18). Bu ikisinin kombinasyonuna lensin pompa-sızdırma sistemi denir. Potasyum lensin ön yüzünde, sodyum lensin arka yüzünde konsantre edilir. Pompa fonksiyonunun çoğunluğu lens epitel hücrelerinde ve yüzeysel korteks liflerinde bulunur.

Kendi berraklığını korumak, ışığı kırmak, akomodasyonu sağlamak lensin fonksiyonları arasındadır. Fetal gelişim döneminden sonra kan dolaşımı ve sinirsel

iletimden yoksun olması, lensi, metabolik ihtiyaçları ve atık ürünlerin temizlenmesi için aköz hmre bağımlı kılar.

Lensin en önemli fonksiyonlarından birisi de akomodasyon mekanizmasıdır. Helmholtz teorisine göre, lensteki akomodatif değişikliklerin çoğu lensin n yüzünde gerçekleşir (19). Siliyer kas, halka şeklinde bir kastır, sfinkter kaslarının aksine kasıldığı esnada zonül liflerindeki gerilimi rahatlatarak lensin daha sferik bir hal almasını sağlar. Siliyer kas kasıldığında; lensin ön arka uzunluğu artar, eni kısalır, kırma gücü artar. Siliyer kas gevşediğinde; zonüler gerilim artar, lens yassılaşır, lensin kırma gücü azalır (20). Akomodasyon amplitüdü, gözün akomodasyon sırasında kırma gücünü değiştirebilme kapasitesidir ve yaşla birlikte azalır (21).

2.2. Konjenital Katarakt

2.2.1. Konjenital Katarakt Epidemiyolojisi

Konjenital katarakt, tüm Dünya’da tedavi edilebilir çocukluk ağı körlüklerinin birinci sebebidir (22). Dünya’da yaklaşık 200.000 çocuğun konjenital katarakt nedeniyle kr olduğu, her yıl 20.000-40.000 çocuğun konjenital katarakt ile doğduğu tahmin edilmektedir (1). 4’ insidans, 20’si prevalans çalışması olmak üzere toplam 24 çalışmanın dahil edildiği Sheeladevi ve arkadaşlarının yaptığı derleme çalışmasında konjenital katarakt prevalansı 10.000’de 1,71 (0,63-9,74) olarak bulunmuştur (1). Gelişmekte olan ülkelerde; katarakt kaynaklı krlkler, ciddi ekonomik kayıp ve sosyal yk oluşturur (1). Erken tanı ve tedavi, iyi görsel prognoz için oldukça önem arzeder. Bu nedenle en kritik adım, erken postnatal dönemde göz taramaları ile konjenital katarakt varlığının erken saptanmasıdır. Ülkemizde, kırmızı refle testi rutin pratikte göz tarama testi olarak kullanılmakta, oftalmolojik patolojiden şüphelenilmesi halinde hastanın, göz hekimlerine refere edilmesinin yolunu açmaktadır (2).

2.2.2. Konjenital Katarakt Etiyolojisi ve Etiyolojik Sınıflandırması

Konjenital kataraktların, %62,2’sine idiyopatik, %22,3’ne herediter, %11,5’ine non-herediter olarak rastlanır (22). Etiyolojisi bilinen konjenital kataraktlar, non-herediter ve herediter olarak iki ana başlıkta incelenebilir.

Hereditör kataraktlar; izole olarak veya metabolik hastalıklarla ilişkili, renal hastalıklarla ilişkili, kas-iskelet sistemi hastalıkları ile ilişkili, dermatolojik hastalıklarla ilişkili, kraniyofasiyal anomalilerle ilişkili, genetik anomalilerle ilişkili olarak görülebilir (2). İzole hereditör kataraktların çoğu otozomal dominant kalıtım gösterir ve çoğunlukla bilateraldir (23). X kromozomuna bağlı ve otozomal resesif kalıtım da görülebilir, akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumlarda yaygındır. Sistemik hastalıkların dışında, persistan fetal damarlanma, ön segment disgenezileri, aniridi ve retinal bozukluklar gibi diğer oküler anomalilerle birlikte de görülebilir (23).

Metabolik hastalıklardan galaktozemi, Wilson hastalığı, diyabet, serebrotendinöz ksantomatozis, Fabry hastalığı, mannozidozis, Refsum hastalığı eşlik ediyor olabilir. Alport sendromu ve Lowe sendromu konjenital kataraktın görülebildiği renal hastalıklardandır. Miyotonik distrofi, Albright sendromu, Conradi-Hünemann sendromu, kondrodizplazi punktata yine konjenital kataraktın komponent olarak görülebildiği kas-iskelet sistemi hastalıklarıdır. İnkontinensiya pigmenti, Cockayne sendromu, Rothmund-Thomson sendromu konjenital kataraktın eşlik ettiği dermatolojik hastalıklardandır. Hallermann-Streiff, Rubinstein-Taybi, Smith-Lemni-Opitz konjenital katarakt etiyolojisinde sayılabilecek kraniyofasiyal anomalilerdendir. Trizomi 13, trizomi 18, trizomi 21, 5p delesyonu, 11p delesyonu, Norrie hastalığı, Nance-Horan sendromu konjenital katarakt etiyolojisinde rol oynayan genetik anomalilerdendir.

Non-hereditör kataraktlar ise; toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks (TORCH), sfiliz, varisella gibi enfeksiyöz etkenlerle, kortikosteroid kullanımı veya radyasyon maruziyeti gibi idiyopatik sebeplerle veya travma ilişkili olarak görülebilir (24).

Tablo 2.1. Konjenital Katarakt Etiyolojisi ((2,24)'den uyarlanmıştır.)

2.2.3. Konjenital Katarakt Morfolojik Sınıflandırması

Konjenital katarakt hastaları, çok farklı şekillerde kliniğe başvurabilirler ve genellikle etiyojilerine, anatomik yerleşimlerine ya da lensteki opasitenin şekline göre kategorize edilirler (25).

Kataraktın tarifi; yerleşim, renk, yoğunluk ve şekli içermelidir. Bu, takipte ve görsel prognoz tayininde önemlidir (24).

Morfolojik görünüm ve yerleşimine göre konjenital kataraktlar 5 grupta değerlendirilebilir;

- 1) Ön kataraktlar
- 2) Merkezi kataraktlar
- 3) Arka kataraktlar
- 4) Total katarakt
- 5) Membranöz katarakt

2.2.3.1. Ön Kataraktlar

2.2.3.1.1. Ön Polar Katarakt

Ön kapsülün tam merkezinde yer alan küçük (genellikle 1-2 mm çapında), beyaz opasitelerdir. Embriyolojik gelişim döneminde, yüzey ektodermi ve lens vezikülünün birbirinden ayrılamamasından kaynaklanır. Yoğunlukla ilerleyici değildir, görsel olarak anlamlı değildir, cerrahiye gerek kalmadan konservatif olarak izlenebilir (24). Ancak bazı yayınlarda; ön polar kataraktlı hastalarda şaşılık, anizometri, ambliyopi, korneal astigmatizma geliştiği ve ilerleyici olabildiği bildirilmiştir (26,27).

2.2.3.1.2. Ön Piramidal Katarakt

Bu tip kataraktlar koni şeklindedir, pupil boyunca ön kamaraya doğru uzanabilirler. Genellikle bilateraldirler, sporadik olarak oluşurlar ve spesifik bir sistemik hastalıkla ilişkilendirilememişlerdir (24).

2.2.3.1.3. Ön Subkapsüler Katarakt

Ön kapsülün hemen altında uzanan opasitelerdir. Çoğunlukla idiyopatik olarak görülür; yine de travma öyküsü sorgulanmalıdır. Anterior lentikonus, ön kapsülde incelme ve öne doğru yaylanma olarak tarif edilebilir ve bu durumun ön subkapsüler katarakta neden olabildiği bilinmektedir. Anterior lentikonus; Alport sendromu için patognomonik olduğundan (28), ön subkapsüler katarakt tanısı konulan hastalarda Alport sendromu ihtimali de gözden geçirilmelidir (24).

2.2.3.2. Merkezi Kataraktlar

Merkezi katarakt tanısı konulurken dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, bunun gerçekten nükleusun merkezini tutan bir katarakt mı; yoksa, nükleusun çevresini saran bir kortikal veya zonüler katarakt mı olduğunun ayırımını yapmaktır. Bu ayırım için de kilit nokta, Y sütür hattının dahil olup olmadığına bakmaktır. Y sütür hattını içine alan kataraktlar, santral kataraktlardır (24).

2.2.3.2.1. Nükleer Katarakt

Y sütürler arasındaki fetal veya embriyonik nükleustaki opaklıktır (24). Unilateral veya bilateral olarak görülebilir. Görmeyi anlamlı ölçüde etkilediği için tedavide geç kalınan hastalarda görsel prognoz kötüdür.

2.2.3.2.2. Sütüral Katarakt

Bu tip kataraktlarda opasite fetal nükleus çevresindeki Y sütür hattında yoğunlaşır (24). Genellikle ilerleyicidirler. Tek başına olduğunda görmeyi etkilemeseler de zamanla opasite genişleyerek lensin farklı bölgelerine ilerleyip görsel açıdan anlamlı hale gelebilirler.

2.2.3.2.3. Lamellar (Zonüler) Katarakt

Y sütürlerinin hemen dışından nükleusu saran beyazımsı kortikal opasitedir (24). Soğan zarı gibi katmanlar halinde gelişen bir katarakt türüdür. İlerleyicidirler ve çoğunlukla cerrahi olarak tedavi edilmek durumundadırlar.

2.2.3.2.4. Noel Ağacı Katarakt

Çok sayıda noktasal tarzda opasitenin mevcut olduğu bir katarakt türüdür. Miyotonik distrofi (29), psödohipoparatiroidizm ve hipoparatiroidizm ile ilintili bulunmuştur (24).

2.2.3.2.5. Serulean (Mavi Nokta) Katarakt

Korteks boyunca saçılan mavi/beyaz opasitelerdir. Çoğunlukla bilateral olan ve yavaş ilerleyen lezyonlardır. Genellikle görmeyi etkilemez ve takipte cerrahi tedaviye gerek duyulmaz (24).

2.2.3.3. Arka Kataraktlar

2.2.3.3.1. Posterior Lentikonus

Çoğunlukla unilateraldir. İrregüler lentiküler astigmatizmaya yol açabilir. Belirgin bir lens opasitesi görülmesi bile ambliyopiye sebep olabilir (24,30).

2.2.3.3.2. Persistan Fetal Damarlanma (Persistan Hiperplastik Primer Vitreus)

Primitif hiyaloid damar sisteminin regrese olmamasına bağlı olarak gelişir (30). Arka kapsül üzerindeki birkaç milimetre boyutlarındaki bir noktadan (Mittendorf noktası), siliyer cisime doğru uzanan büyük boyutlara kadar geniş bir spektrumda görülebilir (24).

2.2.3.3.3. Mittendorf Noktası

Persistan fetal damarlanmanın hafif bir formudur. Görme aksının genellikle nazalinde görülür. İlerleyici değildir, görmeyi etkilemez. Toplumda % 2 oranında görülür (24).

2.2.3.3.4. Arka Subkapsüler Katarakt

Arka kapsülün hemen önünde bulunan opasitedir. Çocuklardaki en sık sebebi posterior lentikonustur (24). Gözün nodal noktasına yakınlığı sebebiyle görmeyi etkiler ve çoğunlukla cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur.

2.2.3.3.5. Yağ Damlası Katarakt

Arka korteksin merkezinde oluşan opasitedir. Retroilluminasyon ile muayenede görüntüsü yağ damlasını andırır. Galaktozemi ile ilişkilidir (23,24). Erken tanı konulması ve diyetten en erken zamanda galaktozun çıkarılmasıyla birlikte sınırlı lens opasiteleri kaybolabilir (23).

2.2.3.3.6. Pulverulan Katarakt

Çoğunlukla embriyonik nükleusu tutan, toz taneleri şeklinde kataraktır (24).

2.2.3.4. Total Katarakt

Tüm lensin opak olmasıdır. Down sendromu, metabolik hastalıklar, travma, otozomal dominant geçişli kalıtsal hastalıklarla birlikte görülebilir (24).

2.2.3.5. Membranöz Katarakt

Kataraktın en ileri evresidir. Lens materyali tamamen absorbe olur. Ön ve arka kapsül yapışabilir. Travma, TORCH enfeksiyonu, uzun süre tedavisiz kalmış herhangi bir konjenital katarakt ile ilişkili olabilir (24).

2.2.4. Konjenital Kataraktlı Hastaların Tanısal Süreci

Konjenital kataraktlı hastaların, aileleri tarafından kliniğe getirilmesinin en sık sebepleri, gözde beyazlık, şaşılık veya titreme farkedilmesidir. Bazı çocuklar göz tembelliği şüphesi ile getirilebilir. Bebekler, ışık-obje takibi olmaması nedeniyle çocuk doktorları tarafından refere edilebilir. Bazı hastalarda ışık saçılmasından

kaynaklı fotofobi şikayeti olabilir. Ön polar katarakt, biyomikroskopi muayenesine gerek kalmadan oda ışığında bile seçilebilir. Persistan fetal damarlanmaya, mikrokornea eşlik edebileceği için, ailelerin başvuru sebebi bir gözün diğerinden daha küçük olduğunun fark edilmesi olabilir (31).

Kliniğe bu şikayetlerle başvuran hastalarda ilk önce dikkatli bir anamnez alınmalıdır. Annenin gebelik döneminde ateşli ve döküntülü bir hastalık geçirip geçirmediği, çocuğun eşlik eden bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olup olmadığı, ailede konjenital katarakt ile doğmuş veya çocukluk döneminde görme azlığı olan herhangi başka bireyin olup olmadığı, anne ve babanın akraba olup olmadığı sorgulanmalıdır (12,24).

Detaylı anamnezin alınmasını takiben oküler muayene yapılır. Direkt oftalmoskop ile kırmızı refleye bakılmalıdır. Kırmızı refle testi, bir tarama testidir. Amerikan Pediatri Akademisi, kırmızı refle testinin rutin olarak her yenidoğana doğumdan sonraki 3 gün içinde ve sonraki her vizitte yapılmasını önermektedir (32).

Konjenital katarakt, retinoblastom, konjenital glokom, optik disk hipoplazisi, optik disk kolobomu ve yüksek refraksiyon kusuru kırmızı refrenin asimetrik alınmasına yol açan patolojilerden bazılarıdır (33).

Görme keskinliği eğer mümkün ise bakılmalı, pupil yanıtı değerlendirilmeli, göz hareketleri kontrol edilmelidir. İris, olası bir travmayı düşündürecek iris sfinkter hasarı, Rieger anomalisini düşündürecek polikori bulgusu ve diğer ön segment anomalileri açısından dikkatlice değerlendirilmelidir (24). Daha sonra pupil hastanın yaşına, eşlik eden patolojilerine göre herhangi bir kontraendikasyon olma durumu gözetilerek uygun çeşit ve konsantrasyonda medikasyon ile dilate edilerek lens ve fundus değerlendirilmelidir. Koopere olamayan çocuklarda ve bebeklerde, sedasyon altında muayene tercih edilebilir. Katarakt, fundusun görüntülenmesine engel olacak yoğunlukta ise oküler ultrasonografi yapılmalıdır (12).

Yapılabiliyorsa eski fotoğraflar aileden istenerek kırmızı refle bakılabilir, bu sayede katarakt gelişim zamanı tayin edilebilir. Bütün bu muayenelerin, anne, baba ve kardeşlere de yapılması tavsiye edilir (12,24).

Oküler muayenenin tamamlanmasının ardından özellikle bilateral kataraktlarda, etiyojijiyi aydınlatmaya yönelik detaylı bir sistemik değerlendirme gerekir. Açlık kan şekeri, plazma fosfor ve kalsiyum seviyeleri, emzirmeyi takiben idrarda redükktan madde analizi, kırmızı kan hücrelerinde galaktokinaz düzeyi, TORCH titresi istenmesi gereken laboratuvar testlerindedir. Ayrıca özellikle bilateral konjenital kataraktı olan her hasta, eşlik edebilecek olası sistemik hastalıkların değerlendirilmesi için genel pediatri ve dismorfik bulgular açısından değerlendirilmesi için genetik bölümlerine konsülte edilmelidir (12,24).

2.2.5. Konjenital Kataraktlı Hastalarda Takip/Cerrahi Kararının Yönetimi

1970’li yıllara kadar, cerrahinin riskleri ve post-operatif dönemde gelişen komplikasyonlar düşünülerek konjenital katarakt yönetiminde konservatif bir yaklaşım izlenirdi. Atropin ile pupil dilatasyonu sağlanarak, hastanın kataraktın çevresinden görmesi sağlanmaya çalışılırdı. Bunun yetersiz geldiği noktalarda ise optik iridektomi önerilirdi (34). Bu yöntemlerle görme keskinliğinde artış elde edilememesi nedeniyle kataraktın cerrahi yöntemle alınması gündeme gelmeye başladı.

Daha önce morfolojik sınıflamada bahsedildiği gibi, bütün konjenital kataraktlar cerrahi tedavi gerektirmez. Boyutu 3mm’den küçük, kısmi, merkezi tutmayan kataraktlar takip edilebilir. Boyut açısından sınırdaki olan kataraktlar, %2.5’luk fenilefrin ile pupil dilatasyonu sağlanıp, günün belli saatlerinde iyi gören göze kapama verilerek izlenebilir. Fenilefrin ile dilatasyonun yetersiz kalması halinde, haftada bir ya da iki kez kullanılmak üzere %1’lik atropin veya %1’lik siklopentolat tedaviye eklenebilir. Uzamış sikloplejinin ambliyopiye neden olabileceği bilindiğinden, günlük atropin kullanımı önerilmez. Pupil dilatasyonu, preverbal çağdaki çocuklarda cerrahiye geciktirme için kullanılır. Kazanılan zaman sayesinde, ilerleyen yıllarda katarakt ekstraksiyonu ile eş zamanlı göz içi lens (GİL) implante edilebilir (24). Ancak bu yaklaşım, uzun süreli siklopleji ve dilatasyonun neden olabileceği riskler nedeniyle sınırlı olarak kullanılabilir.

Günümüzde, görme keskinliğinde belirgin azalmaya neden olan kataraktın tedavisi katarakt ekstraksiyonudur. Bebeklerde görme keskinliği subjektif olarak belirlenemeyeceği için, tercihli bakış (FPL) veya görsel uyarılmış potansiyel (VEP) testlerinden yararlanılabilir. Bu testler, yanıtıcı olabileceğinden bebeklerde cerrahi kararı alırken kataraktın morfolojik sınıfı ve özellikle retinoskopik özellikleri değerlendirilmelidir (12).

2.2.6. Konjenital Katarakt Cerrahisi Öncesi Hazırlık

Cerrahi endikasyonu konulan hastalarda, ameliyat öncesi tam oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Önerilen cerrahi yaşı tek taraflı kataraktlarda 6 hafta, iki taraflı kataraktlarda 8 hafta olduğundan; genellikle hastalar pre-operatif dönemde preverbal dönemde olmaktadır ve muayeneye koopere olamamaktadır. Oftalmolojik değerlendirme için, cerrahi planlanmadan önce hastalar genel anestezi altında muayene edilebilirler (35). Genel anestezi altında muayene sırasında; pupil dilate edilerek lens detaylı incelenebilir ve görüntüsü kaydedilebilir. El tipi taşınabilir otorefraktometre ile keratometri ölçümleri yapılabilir. Tonopen kullanılarak GİB ölçümü yapılabilir. Ön segment disgenezisini düşündüren bir durumda gonyoskopi yapılabilir. Cerrahi için yeterli dilatasyon sağlanıp sağlanmadığının tayini ve buna göre gerekirse iris reraktörü kullanımının planlanması, ayrıca retinoskopi ve biyometri ölçümü yapılabilir.

Geç tanı alan, cerrahi planlandığında 4 yaş ve üzerinde olan hastalar; çoğunlukla kooperasyonu sağlayabildiğinden pre-operatif değerlendirme poliklinik şartlarında yapılabilir.

2.2.7. Konjenital Kataraktlı Hastalarda Cerrahi

Konjenital katarakt ekstraksiyonunda, görsel prognozu etkileyen en kritik konu cerrahinin zamanlamasıdır (35). Konjenital katarakt tanısının geç kalınmadan, yaşamın ilk haftalarında konulduğu varsayıldığında; zamanlama ile ilgili bir ikilem mevcuttur. Eğer cerrahi çok geç yapılırsa kataraktlı gözde derin ambliyopi gelişmektedir; eğer cerrahi çok erken yapılırsa afak glokom gelişme

riski artmaktadır. Unilateral kataraktlarda, ambliyopi gelişme riski daha yüksektir. Unilateral kataraktlarda 4-6 hafta arası, bilateral kataraktlarda ise 6-8 hafta arası önerilen cerrahi yaşıdır. Bilateral kataraktlarda bu süre 10 haftaya hatta daha fazla uzatılabilmektedir (7,35).

Konjenital katarakt cerrahisinde, cerrahinin zamanlamasının yanı sıra, GİL implantasyonunun eş zamanlı (primer GİL implantasyonu) mı yoksa ikinci bir seansta (sekonder GİL implantasyonu) mı yapılacağı da bir tartışma konusudur. Primer GİL implantasyonu genellikle 2 yaşın üzerindeki çocuklarda yapılır. 7 aydan önce yapılan GİL implantasyonun, ciddi post-operatif komplikasyon, inflamasyon, AKO, glokom gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (36,37). Son yıllarda yapılmış bir meta-analizde, 2 yaşından küçüklerde, primer GİL implante edilen grupta, afak bırakılıp kontakt lens ile afak tashihi yapılanlara kıyasla görme keskinliğinin daha iyi olduğu; ancak, AKO gelişiminin daha fazla olduğu bulunmuştur (38).

Teorik olarak ilk seansta GİL implante edilmesinin görsel gelişim sürecindeki bir gözde stabil bir refraksiyon elde edilmesi, GİL'in kapsül içine implante edilmesi ve kontakt lens kullanımına gerek kalmaması gibi avantajları olsa da çocuk büyüdükçe miyopik kaymalar olur. İlerleyen yaşlarda GİL değişimine ihtiyaç duyulabilir (39).

Erişkin katarakt hastalarına yönelik tasarlanan biyometri cihazlarındaki GİL hesabı yapan formüllerden Holladay 1, çoğu çalışmada, çocuk hastalarda en tahmin edilebilir ölçümü veren ve hata payı en az olan formül olarak bulunmuştur (40,41). Çocukların erişkinlere kıyasla daha dik ve dar bir kornea yapıları vardır, aksiyel uzunlukları kısadır, ön kamaraları sığdır. Bu nedenle çocuklara yönelik bir biyometri formülü geliştirilmelidir (42).

Çocuk hastalarda katarakt ekstraksiyonunun, erişkin cerrahisine kıyasla çok farklı olduğu noktalar vardır (35,43). Çocuklarda ameliyat daima genel anestezi altında yapılır. Vizual korteksteki sinaptik bağlantılar da dahil olmak üzere, önemli yapıların nihai haline ulaşmamış olduğu; gözün hala gelişmekte olduğu bir dönemde ameliyat yapılır. Göz büyümeye devam edeceğinden miyopik tarafa kaymalar olur. Bu nedenle primer GİL implantasyonu yapılması planlanıyorsa miyopik kayma olacağı hesaba katılmalı ve hipermetropik bırakılacak şekilde GİL hesabı yapılmalıdır.

Çocukların dokuları daha esnektir, eşlik eden komorbiditeler daha yaygındır, komplikasyonlar daha sık görülür.

Fakoemülsifikasyon ve vitrektomi cihazlarının gelişimi, teknolojiye ilerlemeler, daha küçük insizyondan cerrahi yapılmasına imkan vermiş; bu da post-operatif görsel sonuçların kalitesini arttırmıştır (44). İntraoküler basıncı kontrollü bir şekilde dengeleyip, kataraktın aspire edilmesine imkan veren bu cihazlar, 1970'li yıllarda konjenital katarakt cerrahisinde çığır açılmasına neden olmuştur (45,46).

Konjenital katarakt cerrahisi, korneal tünel veya parasentez aracılığıyla ön segmentten (trans-korneal) ya da pars planadan (trans-skleral) yapılabilir (47). Cerrahi öncesi, midriyatik göz damlası ile pupil dilatasyonu sağlanır. Hastanın genel anestezi ile uyutulmasını takiben muayene sürecinden sonra göz dezenfekte edilir, cerrahi örtü örtülür. Göz kapağı spekulumu (blefarosta) takılır. Bu aşamalara kadar tüm yöntemlerde aynıdır.

2.2.7.1. Pars plana/plikata Lensektomi

Skleral insizyonun yapılacağı bölgedeki konjonktivanın açılmasını takiben, kullanılacak vitrektomi enstrümanlarına uygun boyutlardaki (20, 23, 25, 27 Gauge'lik) iğne ile tercihen saat 10 ve 2 hizalarında iki adet sklerotomi yapılır (30). İnsizyon yapılacak bölgenin limbusa olan mesafesini belirlemede hastanın yaşı gözetilir. 3 aydan küçük çocuklarda limbusun 1,5 mm gerisinden, 3-6 ay arası çocuklarda limbusun 2 mm gerisinden, 6 aydan büyük çocuklarda ise limbusun 2,5 mm gerisinden girilir (30,48). Sklerotomi girişlerinden biri basıncı sabit tutmak adına devamlı infüzyon için kullanılır. Skleral girişten mikro vitreoretinal (MVR) bıçak ile girilerek, lens kapsülünün ekvator bölgesinde vitrektomi cihazının probu olan okütomun sığacağı kadar bir açıklık oluşturulur (49). Daha sonra sklerotomi girişinden okütom ile girilerek önce nükleus alınır takibinde korteks temizliği yapılarak lensektomi tamamlanır. GİL implantasyonu yapılmasına fırsat verebilmek adına santral bölgeden arka ve ön kapsülotomi yapılır. Kapsülotominin boyutu 3,5-4 mm civarında olmalıdır (48). Ön vitrektomi tamamlanır. Yara yerinde vitreus olmadığından emin olunduktan sonra sklerotomi girişleri tercihen 7.00 vikril ile suture edilir (48).

Bu yöntem ile lense direkt olarak ulaşılabilmekte, bu sayede kornea endoteli ve iris ile minimal bir temas olmaktadır. İyatrojenik retina diyalizi ve siliyer cisim dekolmanı ise bu yöntemin olası komplikasyonlarından (45).

2.2.7.2. Limbal Lensektomi

Saydam korneal insizyonu takiben viskoelastik materyal ile ön kamara formasyonu sağlanıp ön kapsülotomi yapılır. Kapsülotomi için tercih edilen yöntem devamlı dairesel kapsüloreksistir. Bu aşamada, hem ön kapsülün görünürlüğü arttırdığından hem de kapsül elastisitesini azaltıp radyal kaçmaların önüne geçebildiğinden tripan kullanılması tavsiye edilir (44). Hidrodiseksiyon, nükleusun irigasyon/aspirasyonu, korteks temizliği aşamaları tamamlanır (46). Bu aşamadan sonra posterior kapsüloreksis/kapsülektomi ve ön vitrektomi yapılmasının görme aksını kapatabilecek bir AKO gelişimini önlemede etkili olduğu düşünülmektedir (44,50). Takibinde cerrahi öncesi planlamaya uygun olarak GİL implantasyonu yapılabilir veya GİL konulmayarak afak bırakılabilir. Viskoelastik maddenin temizlenmesini takiben yara yeri sızdırmazlık kontrolü yapılarak ameliyat tamamlanır (46).

2.2.8. Konjenital Katarakt Cerrahisinin Komplikasyonları

2.2.8.1. Erken dönem komplikasyonlar

1. Akut pupil bloklı glokom
2. Yara yeri sızıntısı
3. Yara yerinde iris
4. Yara yerinde vitreus
5. Retina ve vitreus kanaması
6. Kistoid makula ödemi
7. Üveit
8. GİL *capture*
9. Endoftalmi

2.2.8.2. Geç Dönem Komplkasyonlar

1. Glokom: Konjenital katarakt cerrahisi sonrası glokom gelişimi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Konjenital rubella enfeksiyonu ve Lowe Sendromu glokom gelişimine yatkınlık yaratan sistemik durumlardandır. Erken yaşıta cerrahi öyküsü, kronik inflamasyon, lens materyalinin kalması, bilateral katarakt, zayıf pupil dilatasyonu, mikroftalmi, mikrokornea, persistan fetal damarlanma ise oküler veya cerrahi ile ilgili risk faktörlerindedir (51).

Konjenital katarakt cerrahisi sonrası glokom gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konu ile ilgili ne sürülen mekanizmalardan giriş kısmında bahsedilmiştir.

2. AKO
3. Ambliyopi
4. Şaşılık
5. Retina dekolmanı

2.2.9. Konjenital Katarakt Cerrahisi Sonrası Görsel Rehabilitasyon

Katarakt cerrahisi sonrası oluşan edinsel refraksiyon kusuru, ambliyopinin önlenmesi açısından mutlaka düzeltilmelidir. Lens, gözün kırıcılık fonksiyonuna 1/3'lk bir oranda katkı sağlamaktadır. Bu, yaklaşık olarak 20 D'lik bir kırma gücüne karşılık gelir. Konjenital katarakt cerrahisinde, metinde daha önceki bölümlerde anlatıldığı üzere bazen aynı seansta İOL implante edilebilmektedir. İOL implantasyonunun başka seansa bırakıldığı hasta grubunda ise, göz afak bırakılarak cerrahi tamamlanır. Afaki, gözde kristalin lensin yokluğu olarak tanımlanır (52). Bu durumda, hastanın refraksiyon kusuru retinoskopi/otorefraktometre ile tespit edilmeli ve düzeltilmelidir. Düzeltme amacı ile kontakt lens veya gözlük reçete edilebilir (53). Bunlardan hangisinin verileceği ise çoğunlukla hasta ve hasta yakınlarıyla birlikte kararlaştırılır. Kontakt lens ilişkili komplikasyonların (54) nlenmesi adına çocuğun ailesine kontakt lens eğitimi verilmeli ve bu eğitime uyum sağlayabileceklerinden emin olunduktan sonra kontakt lens reçete edilmelidir. Afak hastalar, lensin

akomodasyon fonksiyonundan mahrum kalacağı için yakın eklemesi yapılmalıdır (35). Hasta kontakt lens kullanacaksa, yakın çalışma sırasında kullanmak üzere bir yakın gözlüğü ilave olarak reçete edilebilir. Hasta gözlük kullanacaksa, halihazırda kullanmakta olduğu gözlüğe yakın adisyonu eklenerek bifokal gözlük olarak reçete edilebilir.

Tek taraflı kataraktlarda kapama tedavisi unutulmamalıdır. İyi gören göz kapatılmalı; cerrahi olmuş göz, refraksiyon kusuruna yönelik tedavisi verilerek çalışmaya zorlanmalıdır (52).

Her ne kadar yerini İOL implantasyonu almış olsa ‘epikeratofaki’den tarihsel bir yöntem olarak bahsetmek gerekir (24). Epikeratofaki, epitelinin soyulmasını takiben alıcı yatağa lamellar korneal disk sütüre edilmesi şeklinde uygulanan bir tür korneal refraktif cerrahidir (45). Bu yöntem günümüzde kullanılmamaktadır.

2.3. Metabolomiks

Metabolomiks analiz, belirli bir zaman diliminde dokularda, hücrelerde ve fizyolojik sıvılarda küçük moleküllü (moleküler ağırlığı<1500 Da) metabolitlerin analitik kimya yöntemleriyle tanımlaması ve miktarının belirlenmesidir (55,56). Metabolomiks, genetik özelliklerin çevresel faktörler ile birleşip oluşturduğu fenotipin anlık resmini gösterir (57). Genler ne olabileceğini belirlerken, metabolitler olmuş olanı tanımlar (58).

Metabolomiks analizler için kullanılan iki majör platform vardır: nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) ve kütle spektrometrisi (MS) (59).

Metabolomiks çalışmalar hedefli veya hedefsiz olabilir. Hedefsiz metabolomiks çalışmalarında sayısız metabolite bakılır. Bu metabolitlerin isimlendirilmesi, metabolitlerin etkilemiş olabildiği yolların analiz edilmesi için özelleşmiş yazılımlara ve analize ihtiyaç vardır (59).

‘Metabolomiks’ terimi ilk olarak 2000’li yıllarda literatüre girmiştir. 2005 yılında ilk metabolomiks veri tabanı sistemi olan METLIN kurulmuştur. İnsan

Metabolom Projesi (HMP), 2007 yılından beri çalışmaları sürdürülen, insandaki bütün metabolitleri tanımlamak ve kategorize etmek için yürütülen bir projedir (59).

Göz, kan-aköz ve kan-retina bariyerleri sayesinde kendine has metabolik profili olduğu düşünülen bir organdır (9). Bundan yola çıkılarak hayvan ve hücre kültürü modellerinde; göz yaşı, aköz hümör, vitreus, kornea, lens ve retina örnekleri toplanıp oftalmoloji alanına uyarlanmış metabolomiks çalışmaları yapılmıştır (60). Kuru göz hastalığı, keratokonus, regmatojen retina dekolmanı, diyabetik retinopati, proliferatif vitreoretinopati, üveit, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi pek çok hastalıkta yapılmış metabolomiks çalışmaları mevcuttur (59,60).

Bugüne kadar insanlarda oftalmoloji alanında yapılmış metabolomiks çalışmaları; glokomda, serum, plazma, aköz hümör ve göz yaşı; diyabetik retinopatide vitreus örneği; miyopi hastalarında kornea epiteli, aköz hümör, vitreus, göz yaşı; yaşa bağlı makula dejenerasyonunda plazma; kuru gözde, göz yaşı, serum ve konjonktival epitel hücreleri; keratokonusta göz yaşı; proliferatif vitreoretinopatide vitreus örneği; regmatojen retina dekolmanında vitreus örneği gibi biyo-sıvılarda ve biyomateryallerde yapılmıştır (59). Bunlar dışında epiretinal membran materyali ve kadavradan elde edilmiş lens ile yapılmış çalışmalar da mevcuttur (61,62).

Oftalmoloji alanında kullanım hedefleri ise başlıca; sağlıklı biyo-sıvıların, hücrelerin, dokuların metabolom karakterini belirlemek, doku metabolizma çalışmaları, hastalık patolojileri çalışmaları, hastalık risk faktörü ve biyobelirteçlerinin tayini, ilaç geliştirme, etki, yan etki ve toksisite belirlenmesi olarak sıralanabilir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu

Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Şaşılık Biriminde takip edilen, 2008-2022 yılları arasında konjenital katarakt nedeni ile opere edilmiş, yaşları 3ay-14 yaş arasında olan 66 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Hastalardan 6 tanesi post-operatif takipleri sırasında hayatını kaybetmesi nedeniyle, 6 tanesi sistemdeki iletişim bilgileri yanlış olması nedeniyle, 6 tanesi de ebeveynlerinin çalışmaya katılmayı reddetmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilememiş olup; çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 48'dir. Hasta muayeneye geldiğinde, ebeveyn çalışma ile ilgili olarak bilgilendirilmiş, çalışmaya katılmak isterse izin verdiğiğine dair onam imzalatılarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Şaşılık Birimi'nde konjenital katarakt cerrahisinde ekstraksiyon yöntemi olarak limbal yaklaşımlı lensektomi tercih edilmektedir. Hastalar post-operatif dönemde serviste izlenir. Ameliyat sonrası ilk gün göz bandajı açılıp ön segment muayenesi yapıldıktan sonra saat başı dönüşümlü kortikosteroid ve antibiyotik içerikli göz damlaları damlatılır. Post-operatif ilk 1 hafta yakın takip edilir. 1. haftanın sonunda ameliyat sonrası izlemde olağan dışı bir durum saptanmaması halinde taburcu edilir. Muayenelerde tespit edilen inflamatuvar yanıt bulgularına göre göz damlaları azaltma şablonu aileye verilir. Ameliyatın 1. ayında hastanın kooperasyon durumuna göre poliklinikte veya genel anestezi altında muayene edilir. Genel anestezi altında muayene sırasında korneal kesilere konulan sütürler alınabilir. Bu muayene sırasında GİB ölçümleri yapılır. 21 mm Hg üzeri bir değer saptanması durumunda glokom şüphesi olarak kabul edilir. Glokom şüphesi mevcut olan hastalar, Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi ile birlikte takip edilir. Tedavide öncelikle topikal antiglokomatöz damla başlanarak 3 aydan uzun olmayan aralıklarla takip edilir. Antiglokomatöz damla tedavisi altında progresyon izlenen hastalarda trabekülotomi, trabekülektomi ve Ahmed Glokom valve implantasyonu gibi tedavi seçenekleri düşünülür.

3.1.1. Dahil Olma Kriterleri

Konjenital katarakt nedeni ile opere edilmiş olmak ve düzenli takipleri olmak

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Ameliyat öncesi dönemde glokom tanısı almış olmak, yeterli/düzenli takibi olmamak

3.2.Araştırmanın Yeri

Çalışmaya dahil edilen hastaların oftalmolojik değerlendirmeleri Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Şaşılık Birimi'nde yapılmıştır. Çalışma grubundan alınan periferik kan örneklerinin analizleri Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.3.Araştırmanın Zamanı

Araştırmaya 17/11/2020 tarihli GO 20/1060 kayıt numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından hızlı destek proje türünde desteklenmiş olup proje kodu THD-2021-19384'tür. Alınan malzemeler tüm periferik kan örnekleri toplandıktan sonra kullanılmak üzere muhafaza edildi. 7 Ekim 2022'de son periferik kan örneği alındı ve -80°C'de saklanmış olan örnekler analiz edilmek üzere çıkarıldı. 10 Kasım 2022'de çalışmanın metabolomiks analizleri ve istatistiksel analizleri tamamlandı.

3.4. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, prospektif kohort tipi bir araştırmadır.

3.5. Araştırma İçin Gerekli İnsan Gücü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dosya ve sistem taramaları ile hastaların oftalmolojik muayeneleri yardımcı araştırmacı (tez öğrencisi) Dr. Cansev Şekerler tarafından yapıldı. Klinik tanı konması ve grupların ayırımına karar verilmesinde sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Hande Taylan Şekeroğlu ve yardımcı araştırmacılar Öğr. Gör. Dr. Demet Yabanoğlu ve Dr. Cansev Şekerler rol aldı. Hastalardan alınan periferik kan örneklerinin analizi Prof. Dr. Samiye Yabanoğlu Çiftçi, Prof. Dr. Emirhan Nemutlu ve Dr. Öğr. Üyesi İpek Baysal tarafından yapıldı. Metabolomik profillerin yorumlanması tüm araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi.

3.6. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Hastaların medikal öyküsü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta dosyalarından ve medikal kayıt sisteminden tarama yapılarak retrospektif olarak toplanmıştır. Demografik bilgileri kaydedilmiştir. Hastaların ilk başvurusunda ve takiplerindeki muayene bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tanı anındaki yaşı, katarakt cerrahisinin uygulandığı tarih, cerrahi sonrasında yapılmış olan genel anestezi altında muayene bilgileri, hastaların takip süresi, glokom gelişip gelişmediği, glokom geliştirse cerrahi sonrası gelişme zamanı, varsa bilinen sistemik hastalıkları kaydedilmiştir.

Medikal takipler rutin olarak aksatılmadan yapılmıştır. Hastaların yaşı ve kooperasyon durumuna bağlı olarak poliklinik koşullarında görme keskinliği ölçümü yapılmıştır. Genel anestezi altında veya poliklinik muayenesinde GİB ölçümü, kornea kalınlığı ölçümü, aksiyel uzunluk ölçümü, kornea çapları ölçümü, ön segmentin biyomikroskopik muayenesi, dilatasyonlu fundus muayenesi, retinoskopi ve fundusun görülemediği durumlarda ise ultrasonografi ile değerlendirme yapılmıştır. Bu muayeneler opere konjenital katarakt tanılı hastalar için rutindir ve çalışmaya özel değildir. Verilerin toplanması için tüm olanaklar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda mevcuttur. Muayeneler için ek cihaz veya özel test istenmemiştir. Toplanan veriler, oluşturulan veri formuna aktarılmıştır.

Araştırmanın gerçekleştirilmesi gerekli olan 1 mL periferik kan örneğinin temininde aşağıda bahsedilen yol izlenmiştir: Katarakt cerrahisi sonrasında glokom gelişimini erken dönemde saptayabilmek için hastaların GİB ölçümleri düzenli olarak yapılmaktadır. GİB ölçümü çocuk yaş grubu hastalarda poliklinik şartlarında genellikle yapılamamaktadır. Bu sebeple opere konjenital katarakt hastaları rutin olarak düzenli aralıklarla genel anestezi altında muayene edilmektedirler. Genel anestezi altında muayene yöntemi ameliyathane ortamında gerçekleştirilen bir muayene yöntemidir. Genel anestezi öncesinde anestezi hazırlıklarını yaptırmak için hastalardan kan almak rutin bir işlemdir. Araştırmanın gerçekleştirilmesi için ihtiyaç duyulan 1 mL periferik kan örneği bu rutin kan alma işlemi sırasında hastanın ebeveyni izin verdiği takdirde alınmıştır.

Konjenital katarakt hastalarının mevcut kataraktlarının yanında sıklıkla eşlik eden sistemik hastalıkları da bulunmaktadır. Bu sistemik hastalıkları sebebiyle pediatriye düzenli olarak takip edilmekte ve düzenli olarak kan tahlilleri yapılmaktadır. Eğer hasta yaşı itibarıyla poliklinik koşullarında GİB ölçümüne kooperasi olabiliyorsa ve genel anestezi altında muayene işlemi gerekmiyorsa araştırmanın gerçekleştirilmesi için ihtiyaç duyulan 1 mL periferik kan örneği hastanın sistemik hastalığı sebebiyle rutin kan alma işlemi sırasında hastanın ebeveyni izin verdiği takdirde alınmıştır.

Hasta için genel anestezi altında muayene işlemi gerekmiyorsa ve rutin olarak kan tahlili yapılması gereken bir sistemik hastalığı yoksa ebeveynine bu araştırmadan bahsederek katılmak isteyip istemedikleri sorulmuştur. Bu araştırmaya çocuğunun katılmasını isteyen ebeveynlerden onam belgesi alınarak ihtiyaç duyulan 1 mL kan örneği hastadan alınmıştır.

Hastaların verilerinin gizli kalması adına her bir hastaya barkod numarası verilmiştir. -80°C'de saklanan örnekler 1'den 48'e kadar barkod numarası ile saklanmıştır.

Tablo 3.1. Veri Toplama Formu

| | |
|-------------------------------------|--|
| Barkod Numarası: | |
| Tanı: | |
| Tanı yaşı: | |
| Katarakt operasyon tarihi: | |
| Katarakt operasyon yaşı: | |
| Takiplerinde glokom gelişme durumu: | a) Evet b) Hayır |
| Glokom gelişme zamanı: | Post-operatif..... ay |
| Glokom gelişme yaşı: | |
| Takip süresi: | |
| Glokom tedavisi: | |
| Eşlik eden hastalıklar: | |
| Son muayene tarihi/yaşı: | |
| Son muayene bulguları: | <p><u>Görme Keskinliği</u> OD: OS:</p> <p><u>Göz İçi Basıncı</u> OD: OS:</p> <p><u>Kornea Kalınlığı</u> OD: OS:</p> <p><u>Kornea Çapı</u> OD: OS:</p> <p><u>Aksiyel Uzunluk</u> OD: OS:</p> <p><u>Ön Segment Bulguları</u> OD: OS:</p> <p><u>Fundus Muayene Bulguları (dilatasyonlu)</u> OD: OS:</p> <p><u>Retinoskopi</u> OD: OS:</p> <p><u>Ultrasonografi (lüzum halinde)</u> OD: OS:</p> |

3.7. Metabolomiks Analizler

3.7.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Asetik asit Merck®
- Asetonitril (MeCN) Merck®
- Fosforik asit Merck®
- Hidroklorik asit Merck®
- Metanol (MeOH) Lab-Scan®

3.7.2. Kullanılan Cihazlar

- GC-MS (Shimadzu QP2010 Ultra)
- LC-qTOF-MS (Agilent 6530)
- Hassas terazi (Mettler Toledo AG 285)
- Milli-Q su cihazı (Barnstead NanoPure Diamond)
- Otomatik mikropipet (Ependorf 10-100 µl ve 100-1000 µl)
- Santrifüj (Hettich, EBA 20)
- Ultrasonik banyo (Bandelin Sonorex RK 514 BH)
- Vorteks karıştırıcı (Heildoph Reax Top)

3.7.3. Kullanılan Cam ve Sarf Malzemeler

- Cam pipet (1-10 mL'lik, pyreks®)
- Balon jöje (5-1000 mL'lik, pyreks®)
- Beher (Çeşitli hacimlerde)
- GC kolon [DB5-MS kolon (30 m+10 m ön kolon; 0.25 mm iç çap ve 0.25 µm film kalınlığı)]
- LC kolon Zorbax Poroshell HPH-C18 (2.1x100mm, 2.7µm)
- Ön kolon Phenomenex C18 (4 mm x 3.0 mm i.ç.)

3.7.4. Çözeltilerin Hazırlanması

%0.1 formik asit içeren su: Derişik formik asit (% 86) çözeltisinden 1 mL alınarak içinde bir miktar distile su bulunan bir litrelik balon jöjeye aktarılmış ve bir litreye distile su ile seyreltilmiştir.

%0.1 formik asit içeren asetonitril: Derişik formik asit (% 86) çözeltisinden 1 mL alınarak içinde bir miktar asetonitril bulunan bir litrelik balon jöjeye aktarılmış ve bir litreye asetonitril ile seyreltilmiştir.

3.7.5. Plazma Örneklerinin Toplanması

Araştırmanın yöntemi ve veri toplama araçları bölümünde detaylı anlatıldığı gibi, kan örnekleri, Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Şaşılık Birimi koordinasyonu ile toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 1 mL periferik kan örneği, Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan hemşireler tarafından alınmıştır. Periferik kan örneği standart olarak vakumlu EDTA'lı mor tüpe alınmıştır. Kan alınması öncesi Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ile koordinasyon sağlanarak, kan örneğinin 10-15 dakika içerisinde santrifüj edilmesi sağlanmıştır. EDTA'lı tüpe toplanan kan örnekleri 3000 rpm 10 dakika santrifüjlendikten sonra, 100 µL plazma örneği transfer edilerek 400 µL metanol ile proteinler çöktürülmüştür. Buz üzerinde 10 dakika bekletildikten sonra 10000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendikten sonra 100 µL parçalar halinde -80 °C'de analiz öncesine kadar saklanmıştır.

3.7.5.1. Plazma Örneklerinin Hazırlanması:

Plazma örnekleri -80 °C'den çıkarılmış ve oda sıcaklığına getirildikten sonra her bir örnekten 200'er µL alınarak 2 mL'lik eppendorf tüplere aktarılmıştır. Plazma örneklerinin üzerine 900 µL metanol:su (9:1 h/h) karışımı eklenmiş ve örnekler 1 dakika vortekslendikten sonra örnekler +4 °C'de 15000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifügattan 400 µL'lik iki kısım alınmış ve GC-MS ile LC-qTOF-MS analizleri için -80 °C'de saklanmıştır.

3.7.5.2. Kalite kontrol örneklerinin hazırlanması:

Metanol ile çökrülmüş plazma örneklerinin tümünden 100 µL alınarak plazma analizleri için kalite kontrol örnekleri oluşturulmuştur.

3.7.6. Enstrümental Analizler

Plazma örneklerinden hedeflenmemiş metabolomiks analizler GC-MS ve LC-qTOF-MS ile gerçekleştirilmiştir.

GC-MS temelli metabolomiks analizler: -80°C’de saklanan numuneler oda sıcaklığına getirildikten sonra vakumlu santrifüjde kuruluğa kadar uçurulmuştur. Kurumuş örneklere 20 µL metoksiamin hidroklorür (20 mg/mL) çözeltisi eklenmiş ve 30°C’de 90 dakika inkübe edilerek metoksillendirilmiştir. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen örnekler üzerine 80 µL N-metil-N-trimetilsilil trifloroasetamit + trimetilklorosilan (MSTFA + %1 TMCS) eklenmiş ve örnekler 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakılarak türevlendirilmiştir. Türevlendirilen numuneler silillenmiş GC-MS viallerine aktarılmış ve DB5-MS kolon ile Tablo 3.2’de belirtilen optimize edilmiş GC-MS koşullarında analizler gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.2. Metabolomiks Analizler İçin Optimize Edilmiş GC-MS Analiz Koşulları ve Cihaz Parametreleri

| | |
|--------------------------------|---|
| Kolon | DB5-MS kolon (30 m+10 m ön kolon; 0.25 mm iç çap ve 0.25 µm film kalınlığı) |
| Fırın sıcaklık programı | Fırın sıcaklığı artışı 60 °C den (1 dakika tutulur) 325 °C’ye 10 °C /dakika artışla (10 dakika tutulur) |
| Analiz süresi | 37.5 dakika |
| Enjeksiyon hacmi | 1 µL |
| Taşıyıcı Gaz | Helyum 1 mL/dakika |
| MSD geçiş sıcaklığı | 290 °C |
| Çözücü gecikme süresi | 5.90 dakika |
| Kütle aralığı | 50-650Dalton |

LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizler: -80°C’de saklanan numuneler oda sıcaklığına getirildikten sonra vakumlu santrifüjde tamamen kuruluğa kadar uçurulmuş ve %0.1 formik asit içeren su:asetonitril (50:50, h/h) karışımı ile tekrar çözülmüştür. Analizler 0.3 mL/dakika akış hızında gradient elüsyon (Tablo 3.3) ile %0.1 formik asit içeren su (A) ve % 0.1 formik asit içeren asetonitril (B) hareketli fazlarıyla 30 dakikada C18 (100 mm x 2.1 mm, 2.7 µm) kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. qTOF-MS çalışma koşulları Tablo 3.4’de vermiştir. Piklerin tanımlanması için kalite kontrol numunelerine farklı enerji (10, 20 ve 40 eV) düzeyleri uygulanarak MS/MS spektrumları elde edilmiştir.

Tablo 3.3. Metabolomiks Analizlerde Kullanılan Gradient Elüsyon Programı.

| Zaman (dakika) | % Hareketli faz B* |
|----------------|--------------------|
| 0 | 10 |
| 1 | 10 |
| 14 | 90 |
| 15 | 90 |
| 20 | 10 |
| 25 | 10 |

*%0.1 formik asit içeren asetonitril

Tablo 3.4. Metabolomiks Analizler İçin Optimize Edilmiş LC-qTOF-MS Analiz Koşulları ve Cihaz Parametreleri

| | |
|----------------------------------|-------------|
| Kütle aralığı | 50-1700 amu |
| Tarama hızı (spektrum/sn) | 2 |
| Sprey voltajı (kV) | 3500 |
| Skimmer voltajı (V) | 65 |
| Gaz sıcaklığı (°C) | 325 |
| Gaz akışı (L/dakika) | 10 |
| Nebulizer (psig) | 45 |

3.7.7. Biyoinformatik Analizler

GC-MS ve LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizlere ait veri analizi:

GC-MS analizlerinden elde edilen kompleks kromatogramlar MS-DIAL yazılımı kullanılarak ayrıştırılmış, pik alıkonma zamanları düzeltilmiş ve veri matrisleri oluşturulmuştur. Daha sonra alıkonma indeksli Fiehn ve Golm kütüphaneleri kullanılarak metabolitlere ait pikler tanımlanmıştır. GC-MS temelli metabolomiks analizler sonucunda elde edilen veri matrisleri Excel çalışma dosyasına aktarılmıştır. LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizler sonucu elde edilen kompleks kromatogramlar MS-DIAL yazılımı kullanılarak ayrıştırılmış, pik alıkonma zamanları düzeltilmiştir. Veri matrisindeki piklerin tanımlanması için kalite kontrol örneklerine farklı enerji (10, 20 ve 40 eV) düzeyleri uygulanarak elde edilen MS/MS spektrumları kullanılmıştır. Bu spektrumlar MS-Finder yazılımı kullanılarak HMDB ve METLIN veri bankalarında taranmış ve pikler tanımlanmış ve oluşturulan veri matrisi Excel'e aktarılmıştır.

Oluşturulan veri matrisleri toplam pik alanına göre normalize edilmiştir. Verilerdeki eksik değerler, metabolit grubu içindeki en küçük derişimin yarı değeri ile doldurulmuştur. Daha sonra bu veri matrisi SIMCA-P+ (ver. 13.0) programına aktararak; temel bileşenler analizi (PCA) ve kısmi en küçük kareler-farklılaştırma analizi (PLS-DA) yöntemleri ile değerlendirilmiş ve grupların ayrılmasında önemli olan metabolitler ve regresyon katsayıları bulunmuştur. PCA analizleri veri setinde herhangi bir sistemik hata ve aykırı bir veri olup olmadığını görselleştirmek için kullanılırken, PLS-DA analizleri ile veri gruplarının birbirinden ayrılması sağlanmış ve veriler hakkında daha detaylı bilgiler elde edilmiştir. Öte yandan, PLS-DA analizlerindeki farklılaşmaya neden olan metabolitlerin bulunması için VIP (variable important in project) grafiklerinden yararlanılmıştır. En yüksek VIP değerine sahip metabolit ayırımında en büyük etkiye sahip metabolit olarak belirlenmiştir. VIP grafiklerinden önemli olan metabolitlerin bulunmasının ardından hangi grup içinde hangi metabolitin derişiminin arttığı veya azaldığını bulmak amacıyla regresyon analizi sonucunda elde edilen katsayı grafiklerinden yararlanılmıştır. Ayrıca, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişen metabolitleri belirlemek için t-testi uygulanmıştır. Metabolomiks analizler

sonucunda anlamlı değişim gösteren aday biyobelirteçlere ait ortak yolak analizleri Metaboanalyst (ver. 5.0) platformu aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Farklı analitik teknikler kullanılarak kapsamlı ve bütünleşik bir şekilde plazma örneklerinden analizleri sonucunda elde edilen t-testi sonuçlarına göre p değeri 0.05'ten küçük olan istatistiksel olarak anlamlı aday biyobelirteçler Metaboanalyst programına aktarılmış ve yolak analizleri gerçekleştirilmiştir.

3.8. Biyoistatistiksel Analizler

Analizler IBM SPSS Statistics V23 programı kullanılarak yapılmıştır. Nicel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılıma uyan değişkenler için T testi, normal dağılıma uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Nitel değişkenler arasında anlamlı ilişkiler olup olmadığı Ki-kare analizi ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 48 hasta intra-operatif ve post-operatif erken/geç dönem komplikasyonlar açısından incelendi. İstatistiksel olarak çalışmanın gücünün yüksek olabilmesi adına çalışma ve kontrol grubu oluşturma potansiyeli olan komplikasyon glokom olarak belirlendi. Kırk sekiz hasta, post-operatif dönemde glokom tanısı alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı.

4.1. Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmanın kriterlerini karşılayan 48 hastanın 9'unda glokom gelişimi mevcuttur. 48 hastanın 22'si (% 45,8) erkek, 26'sı (% 54,2) kadındır. Gruplar arası dağılımda glokom grubunda olan 9 hastadan 5'i erkek (% 55,6), 4'ü (% 44,4) kadındır, kontrol grubunda olan 38 hastadan 16'sı (% 42,1) erkek, 22'si (% 57,9) kadındır ($p=0,486$). Otuz sekiz hastanın tanısı bilateral konjenital katarakt, 10 hastanınki unilateral (5 sağ göz, 5 sol göz) kataraktır. Ki-kare analizi sonucuna göre tanı ile glokom gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p=0,206$).

Glokom gelişen tüm hastaların tanısının bilateral konjenital katarakt olduğu tespit edilmiştir ve bu hastaların her iki gözünde de glokom gelişimi mevcuttur. Kırk sekiz hastanın 2'sinde galaktozemi olduğu bilinmektedir; ancak, galaktozemisi olan hastaların hiçbirinde glokom gelişmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 2 tanesi Down sendromu tanısı ile takip edilmektedir; ancak, bu hasta grubunda da glokom gelişimi tespit edilmemiştir.

Glokom grubunda tanı yaşı ortancası 3 (3-6) ay, kontrol grubunda tanı yaşı ortancası 3 (2-9) aydır ($p=0,720$). Glokom grubunda operasyon yaşı ortancası 4 (3-7,5) ay, kontrol grubunda operasyon yaşı ortancası 6,5 (3,75-18) aydır ($p=0,409$).

Glokom grubunda çalışmaya dahil edildiğindeki ortalama yaş $8,13 \pm 5,11$ (1,50-18) yaş, kontrol grubunda çalışmaya dahil edildiğindeki ortalama yaş $9,51 \pm 3,42$ (2,00-15,00) yaştır ($p= 0.330$).

Glokom gelişmiş olan hastalarda, glokom gelişme yaşı ortancası 40 (5,50-73) ay olup, ameliyattan 4,75 (1-45) ay sonra glokom gelişmiştir.

Görme keskinliği, GİB, kornea kalınlığı, kornea çapı, aksiyel uzunluk, refraksiyon kusuru gibi göz ile ilgili parametreleri karşılaştırırken; glokom gelişimi olan opere kataraktlı gözler, glokom gelişimi olmayan opere kataraktlı gözler ve unilateral katarakt grubu için sağlam olan diğer gözler şeklinde üç grup halinde incelenmiştir. Bu parametrelere bakılırken, periferik kan analizinin alındığı gün yapılan muayenedeki ölçümler dikkate alınmıştır.

Görme keskinliği ortancası glokom gelişimi olan grupta 0,75 (0,40-0,80) logMAR; kontrol grubunda 0,70 (0,40-0,80) logMAR'dır (p=0,087). Unilateral katarakt grubunda sağlam gözün görme keskinliği 0,10 logMAR'dır.

GİB değerinin ortancası glokom gelişimi olan grupta 21,00 (18,00-26,00) mm Hg iken kontrol grubunda 14,00 (10,00-16,00) mm Hg'dır (p<0,001). Unilateral katarakt grubunda sağlam gözün GİB ortancası 11,50 mm Hg'dır.

Kornea kalınlığı değerinin ortancası glokom gelişimi olan grupta 667 (571-713) μm , kontrol grubunda 613 (578-641) μm 'dir (p=0,093). Unilateral katarakt grubunda sağlam gözün kornea kalınlığı ortancası 572 μm 'dir.

Vertikal kornea çapı değerinin ortancası glokom gelişimi olan grupta 10,00 (9,00-11,50) mm, kontrol grubunda 11,25 (10,50-11,50) mm'dir (p=0,222); horizontal kornea çapı değerinin ortancası ise glokom gelişimi olan grupta 11,00 (9,00-11,00) mm iken kontrol grubunda 11,25 (10,50-11,50) mm'dir (p=0,459).

Aksiyel uzunluk değerinin ortancası glokom gelişimi olan grupta 20,92 (19,83-22,04) mm, kontrol grubunda 21,43 (20,18-22,91) mm'dir (p=0,303). Unilateral katarakt grubunda sağlam gözün kornea kalınlığı ortancası 22,73 mm'dir.

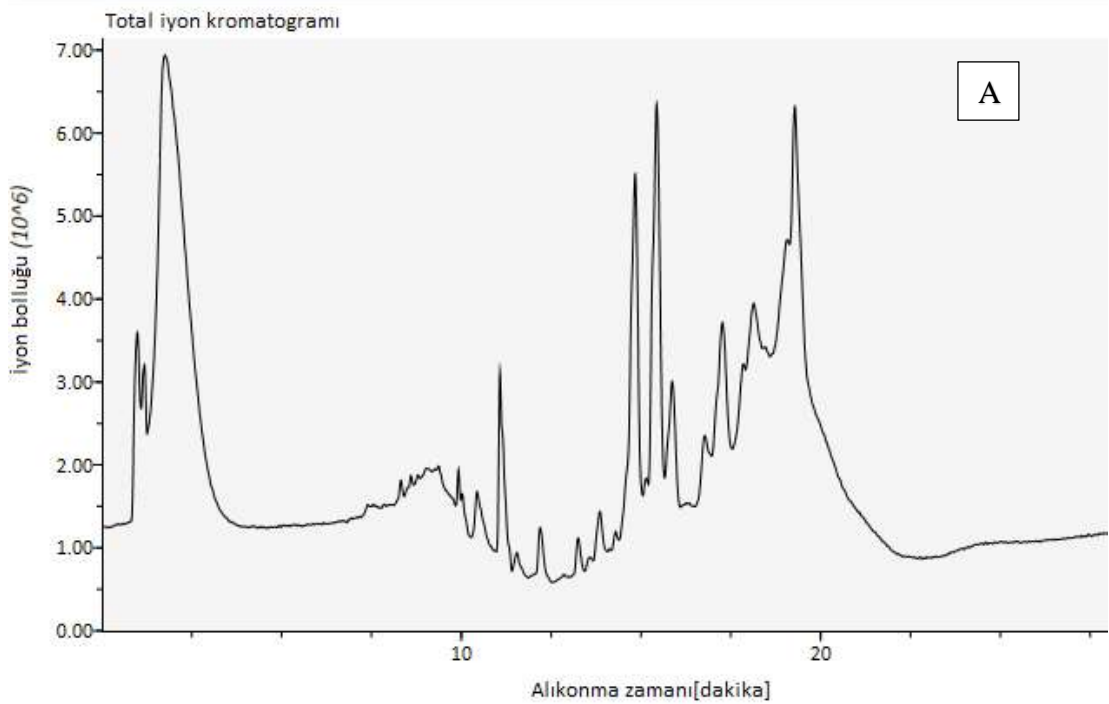
Refraksiyon kusuru sferik değerinin ortancası glokom gelişim olan grupta +12,75 (10,50-13,50), kontrol grubunda +13,13 (6,25-16,50) (p=0,833); refraksiyon kusuru silindirik değerinin ortancası glokom gelişim olan grupta +1,50 (1,00-2,00),

kontrol grubunda + 1,00 (0,00-2,00)dır (p= 0,207). Unilateral katarakt grubunda sağlam gözün sferik ve silendirik kırma kusuru ortancası sırasıyla +1,00 ve +0,25'tir.

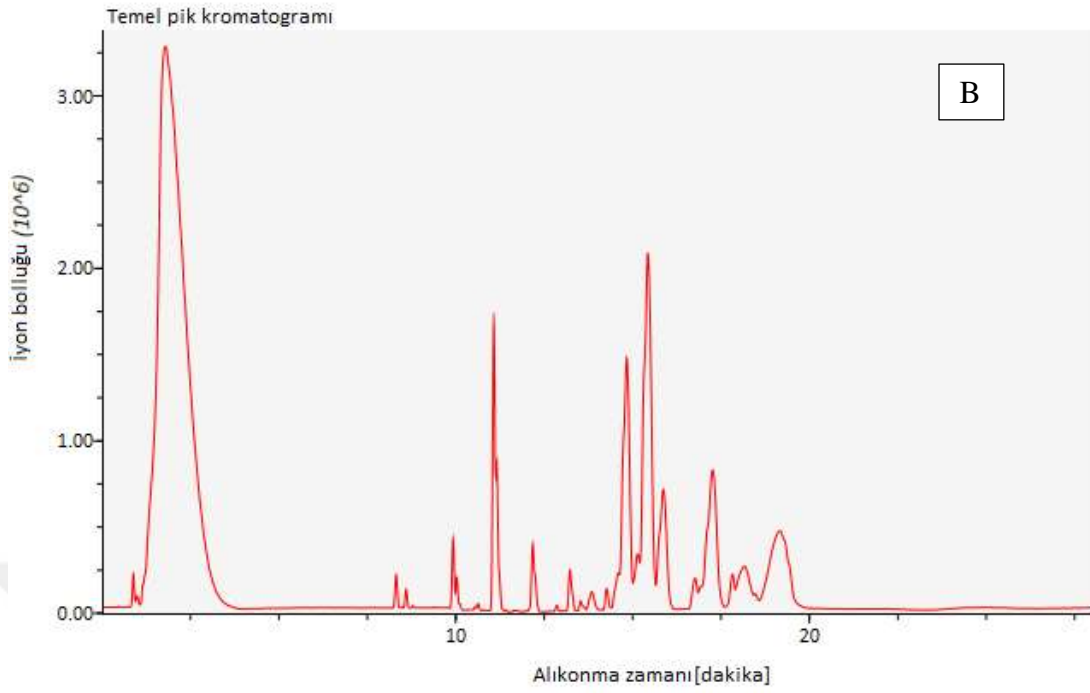
4.2. Metabolomiks Analizler

Bu çalışmada; konjenital katarakt nedeniyle ameliyat olan hastalarda, takipte glokom geliştiren ve geliştirmeyenler arasındaki metabolik profil farklılıkları analiz edilmiştir. Analizde, glokom gelişmeyen hastalar Grup 1 olarak isimlendirilirken, glokom gelişenler Grup 2 olarak isimlendirilmiştir.

Çalışma kapsamında metabolomiks analizler, GC-MS ve LC-qTOF-MS analitik platformları kullanılarak yapılmıştır (Şekil 4.1).

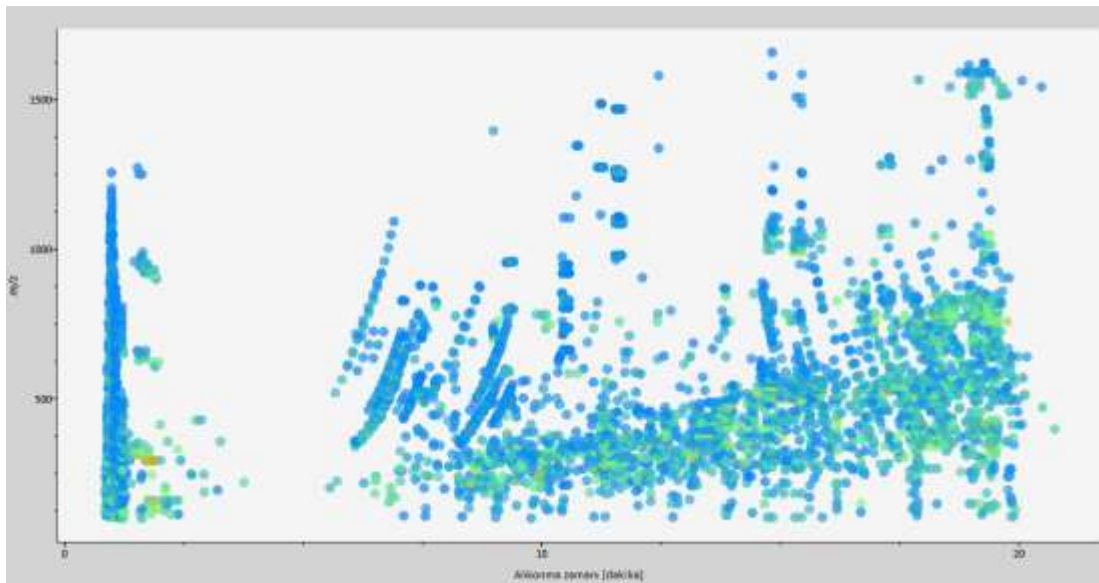


Şekil 4.1.A. LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizlere ait temel pik kromatogramları



Şekil 4.1.B. LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizlere ait temel pik kromatogramları

Metabolomiks analizlerinde, farklı analitik platformlar kullanılarak mümkün olan en fazla sayıda metabolitin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen kompleks kromatogramlar uygun yazılımlar kullanılarak ayrıştırılmış ve hizalandırılmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. LC-qTOF-MS temelli metabolomiks analizlere ait hizalandırılmış nokta sıralı kromatogram

Analizler sonucunda 327 metabolit referans kütüphaneler kullanılarak tanımlanmıştır (Tablo 4.1). Grupların karşılaştırılması t-testi kullanılarak yapılmış ve gruplar arasındaki p değerleri ve grup ortalamaları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu

| METABOLİT ADI | Cihaz | Grup 1 | Grup 2 | P Değeri |
|--|-------|--------|--------|----------------|
| Miyo-inositol | GC-MS | 0,819 | 1,421 | 0,00008 |
| Liksoz | GC-MS | 0,678 | 0,923 | 0,00109 |
| Prolin | GC-MS | 0,881 | 1,563 | 0,00860 |
| 3-indollaktik asit | GC-MS | 0,633 | 0,993 | 0,01044 |
| Gliserik asit | GC-MS | 0,616 | 0,770 | 0,01261 |
| Ksilitol | GC-MS | 0,579 | 0,746 | 0,01453 |
| Kolin | LC-MS | 0,932 | 1,165 | 0,02273 |
| Galakturonik asit | GC-MS | 0,478 | 0,639 | 0,02443 |
| N-etil glisin | GC-MS | 0,133 | 0,185 | 0,02760 |
| Stiren | LC-MS | 0,915 | 1,294 | 0,02833 |
| Malik asit | GC-MS | 0,581 | 0,763 | 0,03475 |
| Trans-4-hidroksi-L-prolin | GC-MS | 0,766 | 1,157 | 0,03725 |
| Prolin | LC-MS | 0,918 | 1,190 | 0,03961 |
| D-eritro-dihidrospingozin | LC-MS | 0,151 | 0,024 | 0,04022 |
| İzositrik asit | GC-MS | 0,590 | 0,747 | 0,04123 |
| Fosfatidiletanolamin (20:3/16:0) | LC-MS | 0,009 | 2,961 | 0,04403 |
| Tiyofen-2-karboksilik asit | LC-MS | 0,790 | 1,027 | 0,04589 |
| 4-hidroksi-6-metil-2-piron | LC-MS | 0,983 | 1,054 | 0,04647 |
| 6-deoksi-D-glukoz | GC-MS | 0,532 | 0,725 | 0,05665 |
| Beta alanin | GC-MS | 0,485 | 0,977 | 0,06397 |
| Fukoz | GC-MS | 0,295 | 0,395 | 0,06587 |
| Trans-akonitik asit | GC-MS | 0,495 | 0,605 | 0,07032 |
| Pirofosfat | GC-MS | 0,804 | 0,976 | 0,07314 |
| N-Palmitoyl-D-eritro-sfingozin | LC-MS | 0,152 | 0,613 | 0,07782 |
| Glutamik asit | GC-MS | 0,637 | 0,920 | 0,08081 |
| Homoserin | GC-MS | 0,797 | 0,559 | 0,08541 |
| Glutamin | LC-MS | 0,933 | 1,050 | 0,08850 |
| Okzalasetik acid | GC-MS | 0,756 | 0,959 | 0,09124 |
| Treoz | GC-MS | 0,786 | 0,996 | 0,09254 |
| 5-hidroksi-L-triptofan | GC-MS | 1,036 | 0,937 | 0,10403 |
| Riboz | GC-MS | 0,328 | 0,385 | 0,10499 |
| Şikimik asit | GC-MS | 0,794 | 0,584 | 0,11492 |
| 3-foşfoliserik asit | GC-MS | 0,270 | 0,442 | 0,11514 |
| 2-ketoizokaproik asit | GC-MS | 0,776 | 0,911 | 0,11703 |
| N-asetil-L-glutamik asit | GC-MS | 0,868 | 1,028 | 0,11904 |
| Alfa ketoglutarik asit | GC-MS | 0,651 | 0,755 | 0,12101 |
| Kaprik asit | GC-MS | 0,335 | 0,447 | 0,12401 |
| 2-desil-3-hidroksipentandioik asit | LC-MS | 1,245 | 0,201 | 0,12454 |
| O-foşfokolamin | GC-MS | 0,590 | 0,917 | 0,12554 |
| Alfa-glukozamin fosfat | GC-MS | 1,011 | 0,867 | 0,13120 |
| Sikloopenin | LC-MS | 1,013 | 0,954 | 0,13984 |
| Glukonik asit lakton | GC-MS | 1,022 | 0,908 | 0,14631 |
| (2e,4e)-n-[2-(4-hidroksifenil)etil]dodeka-2,4-dienamid | LC-MS | 1,054 | 0,923 | 0,15031 |
| (9z)-9-oktadekanoik asit | LC-MS | 0,963 | 1,140 | 0,15126 |
| Tartarik asit | GC-MS | 0,412 | 0,503 | 0,15318 |
| Fitoşfingozin | LC-MS | 1,049 | 0,878 | 0,15373 |
| Laktik asit | GC-MS | 0,753 | 0,935 | 0,16228 |
| Glikolik asit | LC-MS | 0,979 | 1,037 | 0,17881 |
| 4-kolesten-3-one | LC-MS | 1,018 | 0,888 | 0,20015 |
| M-kresol | GC-MS | 0,271 | 0,316 | 0,20907 |
| 4-hidroksiprolin | LC-MS | 1,017 | 0,974 | 0,21646 |
| Glikoursodeoksikolik asit | LC-MS | 0,929 | 1,237 | 0,23600 |
| Mannoz | GC-MS | 0,996 | 0,876 | 0,24348 |
| Aspartik asit | GC-MS | 0,679 | 0,868 | 0,25083 |
| 2-keto-L-gulonik asit | GC-MS | 1,021 | 0,960 | 0,25319 |
| 2-aminofenol | LC-MS | 0,984 | 1,047 | 0,25328 |
| Sitrik asit | GC-MS | 0,977 | 1,097 | 0,25822 |

Tablo 4.1. (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu

| METABOLİT ADI | Cihaz | Grup 1 | Grup 2 | P Değeri |
|---|-------|--------|--------|----------|
| Tiramin | LC-MS | 1,010 | 0,891 | 0,27006 |
| (3beta)-stigmast-5-en-3-ol | LC-MS | 1,006 | 1,062 | 0,28246 |
| Fosforik asit | GC-MS | 1,008 | 1,059 | 0,28395 |
| Gliserol-3 fosfat | GC-MS | 0,606 | 0,681 | 0,28430 |
| Sitrik asit | LC-MS | 0,995 | 1,098 | 0,28549 |
| 1-lauroy-2-hidroksi-sn-glisero-fosfokolin | LC-MS | 0,842 | 1,176 | 0,29222 |
| Glikolik asit | GC-MS | 0,910 | 1,076 | 0,29223 |
| Gljokoenodeksikolik asit | LC-MS | 0,930 | 1,371 | 0,29247 |
| Tiroksin | LC-MS | 0,979 | 1,075 | 0,29553 |
| Piroglutamik asit | LC-MS | 0,962 | 1,025 | 0,30549 |
| Glikodeksikolik asit | LC-MS | 0,937 | 1,239 | 0,30734 |
| Kinik asit | LC-MS | 0,992 | 1,055 | 0,31083 |
| Dehidrofitosfingozin | LC-MS | 0,993 | 0,952 | 0,32380 |
| N-oktanoylsfingozin,D-eritro | LC-MS | 0,949 | 1,071 | 0,32421 |
| Palmitik asit | GC-MS | 1,062 | 0,901 | 0,32434 |
| Linoleik asit | GC-MS | 0,942 | 0,654 | 0,33182 |
| Glukonik asit | GC-MS | 0,493 | 0,561 | 0,33620 |
| 1,3,6-tri-o-methylartotelin | LC-MS | 1,039 | 0,952 | 0,33918 |
| N,N-Dimetil-N'-p-tolilsülfamid | LC-MS | 0,973 | 1,032 | 0,34275 |
| Gliseril trioktanoat | LC-MS | 1,006 | 1,080 | 0,34300 |
| Glukoheptonik asit | GC-MS | 0,673 | 0,771 | 0,34577 |
| (s,s)-asperfenamat | LC-MS | 1,064 | 0,874 | 0,35241 |
| 1-hekzadekanol | GC-MS | 0,455 | 0,399 | 0,35273 |
| (z)-2-oktilpent-2-endioik asit | LC-MS | 0,968 | 1,164 | 0,35537 |
| Bilirubin | LC-MS | 0,957 | 1,210 | 0,35927 |
| Triptofan betain | LC-MS | 1,035 | 0,940 | 0,36225 |
| 7-metansülfetilheptan-1-amin | LC-MS | 1,018 | 0,886 | 0,36388 |
| 3,4-di-o-galloilkinik asit | LC-MS | 1,156 | 0,617 | 0,36544 |
| Androstan-3,17-diol | LC-MS | 0,980 | 1,137 | 0,36667 |
| Fenilalanin | GC-MS | 0,944 | 1,035 | 0,37200 |
| A alfa C | LC-MS | 1,028 | 0,944 | 0,37524 |
| Lignoserik asit | LC-MS | 0,919 | 0,975 | 0,37823 |
| Niasinamid | LC-MS | 0,965 | 1,027 | 0,38097 |
| Stearik asit | LC-MS | 0,986 | 0,913 | 0,38311 |
| Serin | GC-MS | 0,949 | 1,275 | 0,39344 |
| Piroglutamik asit | GC-MS | 0,977 | 1,139 | 0,39525 |
| Propentofilin | LC-MS | 0,957 | 1,073 | 0,39828 |
| Oleoil sarkozin | LC-MS | 1,012 | 1,071 | 0,39972 |
| Dpalmitoilkarnitin | LC-MS | 1,011 | 1,069 | 0,40433 |
| Treitol | GC-MS | 0,411 | 0,492 | 0,40471 |
| 4-hidroksi-6-metilpiran-2-on | LC-MS | 0,964 | 1,035 | 0,40474 |
| Alloz | GC-MS | 0,996 | 0,910 | 0,40780 |
| 2-okso-1,2-dihidro-kinolin-3,4-dikarboksilik asit | LC-MS | 0,954 | 0,874 | 0,40897 |
| N- (2-hidroksietil)iminodiasetik asit | GC-MS | 0,929 | 0,822 | 0,41161 |
| Tetradek-5-ynoik asit | LC-MS | 1,003 | 0,851 | 0,41638 |
| N-asetiaspartik asit | LC-MS | 1,036 | 0,937 | 0,41772 |
| Dopamin | LC-MS | 1,054 | 0,837 | 0,41865 |
| Kreatinin | LC-MS | 0,968 | 1,038 | 0,42166 |
| Sukroz | GC-MS | 0,692 | 0,245 | 0,42387 |
| Fenilalanin | LC-MS | 1,076 | 0,889 | 0,42871 |
| 1-monomiristin | LC-MS | 0,986 | 0,898 | 0,43038 |
| Lpc 18:1 | LC-MS | 0,965 | 1,069 | 0,43042 |
| Ribitol | GC-MS | 0,535 | 0,638 | 0,43046 |
| 2-metilbenzotiazol | LC-MS | 0,965 | 1,016 | 0,43589 |
| 7,8-dihidrometistisin | LC-MS | 0,954 | 1,100 | 0,45151 |
| Ksiloz | LC-MS | 0,665 | 0,785 | 0,45222 |
| Karnitin | LC-MS | 1,023 | 0,965 | 0,45345 |
| (s)-1-karbamoilpirolidin-2-karboksilik asit | LC-MS | 0,976 | 1,039 | 0,45357 |
| 4-metoksi-9H-ksanten-9-on | LC-MS | 1,077 | 0,620 | 0,45434 |
| Heptadekanoik asit | GC-MS | 0,602 | 0,525 | 0,45534 |
| Palmitoilkarnitin katyonu | LC-MS | 1,007 | 0,949 | 0,46184 |
| Pentakozan | LC-MS | 0,882 | 0,783 | 0,46553 |
| Kaprilik asit | GC-MS | 0,990 | 1,193 | 0,47877 |
| 2- (5-metoksi-1h-indo3-yl)etanamin | LC-MS | 0,976 | 0,903 | 0,48908 |

Tablo 4.1. (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu

| METABOLİT ADI | Cihaz | Grup 1 | Grup 2 | P Değeri |
|--|-------|--------|--------|----------|
| <i>N</i> -asetilsistein | LC-MS | 0,989 | 0,911 | 0,48968 |
| Serin | LC-MS | 1,104 | 0,648 | 0,49107 |
| Glukozaaminik asit | GC-MS | 0,775 | 0,851 | 0,49544 |
| Lpc 18:3 | LC-MS | 1,024 | 0,893 | 0,49944 |
| Heptadekanoik asit | LC-MS | 0,668 | 0,812 | 0,50172 |
| Arjinin | LC-MS | 1,002 | 1,052 | 0,51486 |
| 3-indolasetik asit | GC-MS | 0,642 | 0,736 | 0,51550 |
| Malat | LC-MS | 0,958 | 1,055 | 0,52933 |
| Kolesterol | GC-MS | 0,905 | 0,986 | 0,53222 |
| <i>N</i> -asetilfenillalanin | LC-MS | 1,096 | 0,653 | 0,53354 |
| Hipotaurin | GC-MS | 0,621 | 0,803 | 0,53428 |
| Linoleik asit | LC-MS | 1,055 | 0,874 | 0,53827 |
| Palmitoleoil etanolamid | LC-MS | 0,886 | 1,740 | 0,54121 |
| Triptofan | GC-MS | 0,965 | 0,829 | 0,54297 |
| Hiyokolik asit | LC-MS | 1,001 | 0,878 | 0,54638 |
| İminodiasetik asit | GC-MS | 1,035 | 0,947 | 0,54974 |
| Fenilasetat | LC-MS | 1,091 | 0,652 | 0,55269 |
| Stearoil etanolamid | LC-MS | 1,005 | 1,060 | 0,55438 |
| Treonin | GC-MS | 0,961 | 1,029 | 0,55498 |
| Heptadekan | LC-MS | 0,566 | 0,161 | 0,55699 |
| Metil oktadekanoat | LC-MS | 0,385 | 0,494 | 0,56318 |
| Delta-tokoferol | LC-MS | 1,004 | 0,912 | 0,56348 |
| <i>N</i> -metilprolin | LC-MS | 0,985 | 1,029 | 0,56576 |
| Dietanolamin | LC-MS | 1,023 | 0,986 | 0,56651 |
| Metoksitramin | LC-MS | 1,041 | 0,922 | 0,56761 |
| Oleik asit | GC-MS | 1,044 | 0,878 | 0,57336 |
| Propionilkarnitin | LC-MS | 0,998 | 1,072 | 0,57624 |
| <i>D</i> -eritro sfingozin | LC-MS | 0,972 | 0,856 | 0,57868 |
| Alfa tokoferol | GC-MS | 0,670 | 0,724 | 0,58102 |
| Heptadekanoil etanolamid | LC-MS | 0,966 | 0,924 | 0,58275 |
| Pentadekanoil etanolamid | LC-MS | 1,009 | 1,042 | 0,58554 |
| 1-heptadekanol | LC-MS | 0,962 | 1,070 | 0,58608 |
| Tiyazolidin-4-karboksilik asit | LC-MS | 0,970 | 1,025 | 0,58739 |
| Metionin | GC-MS | 0,733 | 0,673 | 0,58946 |
| Melamin | LC-MS | 1,005 | 0,947 | 0,59224 |
| Laurik asit | GC-MS | 0,722 | 0,805 | 0,59397 |
| 6-hidroksikaproik asit | LC-MS | 0,984 | 0,945 | 0,59457 |
| Lauroilkarnitin | LC-MS | 0,984 | 0,960 | 0,59517 |
| 1,3,5,8-tetrahidroksisanton | LC-MS | 1,002 | 0,949 | 0,60123 |
| Alanin | GC-MS | 0,957 | 1,037 | 0,60319 |
| <i>N</i> -asetilmuramik asit | LC-MS | 1,022 | 0,980 | 0,60701 |
| Lpc 18:2 | LC-MS | 1,000 | 1,053 | 0,61398 |
| Valin | LC-MS | 0,988 | 1,044 | 0,61879 |
| 24-epimakisteron a | LC-MS | 1,027 | 0,961 | 0,61923 |
| Betaïn | LC-MS | 0,960 | 1,012 | 0,62068 |
| Tartronik asit | GC-MS | 0,959 | 0,848 | 0,62374 |
| 3',5'-siklik dAMP | LC-MS | 0,897 | 0,456 | 0,62494 |
| Sikloheksilamin | LC-MS | 1,013 | 1,202 | 0,62607 |
| 1-oleoizin-glisero-3-fosfokolin | LC-MS | 0,936 | 1,113 | 0,62803 |
| Hekzaetilen glikol | LC-MS | 0,982 | 0,946 | 0,63264 |
| 6,7-dimetoksi-kinazolin-2,4-diol | LC-MS | 0,975 | 0,901 | 0,63653 |
| Triptofan | LC-MS | 1,001 | 1,072 | 0,64194 |
| 5-metoksitriptamin | LC-MS | 0,994 | 0,977 | 0,65083 |
| Salisiklik asit | LC-MS | 0,967 | 1,068 | 0,65311 |
| Ursokolanik asit | LC-MS | 1,008 | 1,053 | 0,65703 |
| <i>D</i> -sfingozin | LC-MS | 1,023 | 0,981 | 0,65785 |
| Tanshinone IIA | LC-MS | 0,970 | 1,004 | 0,65863 |
| Beta-tokotrienol | LC-MS | 0,461 | 0,569 | 0,65912 |
| 3- (5,7-dimetoksi-4-okzokromen-2-il)propanoik asit | LC-MS | 0,975 | 0,947 | 0,65961 |
| Miristik asit | GC-MS | 0,937 | 0,823 | 0,66110 |
| 2-metilindol | LC-MS | 1,000 | 0,958 | 0,66202 |
| Trans-4-hidroksiprolin | LC-MS | 1,000 | 0,958 | 0,66202 |
| Cis-akonitat | LC-MS | 0,981 | 0,994 | 0,66304 |
| (9 α ,12 e)-15,16-dihidroksioktadeka-9,12-dienoik asit | LC-MS | 0,980 | 0,954 | 0,66490 |

Tablo 4.1. (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu

| METABOLİT ADI | Cihaz | Grup 1 | Grup 2 | P Değeri |
|--|-------|--------|--------|----------|
| Trietilfosfat | LC-MS | 0,985 | 0,970 | 0,66567 |
| İndol-3-karbinol | LC-MS | 0,986 | 1,076 | 0,67526 |
| 2,5-diklor-1,3,6-tri-o-metilnorlikheksanton | LC-MS | 0,979 | 1,034 | 0,67556 |
| Adipik asit | GC-MS | 0,356 | 0,367 | 0,67616 |
| 3-metil-2-okzobutanoik asit | GC-MS | 0,807 | 0,771 | 0,67850 |
| Stigmasterol | LC-MS | 0,848 | 0,918 | 0,67907 |
| Metionin sülfon | LC-MS | 1,036 | 0,888 | 0,67913 |
| Biliverdin | LC-MS | 1,031 | 0,975 | 0,68283 |
| Okzalik asit | GC-MS | 0,639 | 0,611 | 0,68529 |
| Araşidonil dopamin | LC-MS | 0,985 | 1,097 | 0,69296 |
| Fenilfosforik asit | LC-MS | 0,912 | 0,881 | 0,69306 |
| Kolekalsiferol | LC-MS | 1,022 | 0,989 | 0,69437 |
| Asetol | GC-MS | 0,227 | 0,190 | 0,69603 |
| Norvalin | GC-MS | 0,998 | 1,054 | 0,69727 |
| Dokozenoik asit | LC-MS | 0,960 | 0,991 | 0,70119 |
| 4-hidroksibenzoilkolon | LC-MS | 0,995 | 0,980 | 0,70219 |
| HexCer t18:0 | LC-MS | 1,021 | 0,970 | 0,70348 |
| Arabitol | LC-MS | 0,964 | 0,926 | 0,70585 |
| İzolösin | GC-MS | 0,999 | 0,947 | 0,70694 |
| Treo-beta-hidroksiaspartik asit | GC-MS | 0,693 | 0,554 | 0,70729 |
| Kreatinin | GC-MS | 0,735 | 0,682 | 0,70779 |
| Stearik asit | GC-MS | 1,019 | 0,988 | 0,71124 |
| Menatetrenon | LC-MS | 0,971 | 0,946 | 0,72571 |
| (2r)-6-metilpiperidin-2-karboksilik asit | LC-MS | 0,999 | 1,032 | 0,72860 |
| 2-O-Asetil-20-hidroksiekdizon | LC-MS | 0,702 | 0,736 | 0,73154 |
| Porfin | GC-MS | 0,894 | 0,919 | 0,73209 |
| Eritroz | LC-MS | 0,975 | 0,923 | 0,73242 |
| Tagatoz | GC-MS | 0,882 | 1,059 | 0,73579 |
| Prolin betain | LC-MS | 1,066 | 0,894 | 0,74478 |
| Dekanoilkarnitin | LC-MS | 1,018 | 1,100 | 0,74578 |
| Dokozapentaenoik asit | LC-MS | 0,966 | 0,924 | 0,74788 |
| C17-sfinganin | LC-MS | 1,008 | 0,916 | 0,75030 |
| Guanidin | LC-MS | 1,025 | 1,100 | 0,75032 |
| Süksinik asit | GC-MS | 0,671 | 0,697 | 0,75974 |
| N,N-Dimetildodesilamin N-oksit | LC-MS | 1,018 | 0,996 | 0,76167 |
| Kolik asit | LC-MS | 0,751 | 0,696 | 0,76628 |
| Mannitol | LC-MS | 0,996 | 1,007 | 0,76654 |
| Sistin | LC-MS | 0,990 | 0,969 | 0,77329 |
| 22a-asetoksi-3-stiktanon | LC-MS | 0,930 | 0,960 | 0,77685 |
| Lizin | LC-MS | 0,996 | 1,019 | 0,77912 |
| 2-hidroksi-1-izopentil4-metil1h-imidazo5 (4h)-on | LC-MS | 1,046 | 1,003 | 0,78082 |
| Tetrazoanoik asit | LC-MS | 0,956 | 0,981 | 0,78793 |
| N8-asetilspermidin | LC-MS | 0,984 | 1,010 | 0,78844 |
| Araşidik asit | GC-MS | 0,268 | 0,274 | 0,78892 |
| Gama-sitosterol | LC-MS | 1,031 | 1,054 | 0,79784 |
| Guanozin siklik monofoşfat | LC-MS | 1,004 | 0,977 | 0,79842 |
| Lpe 18:2 | LC-MS | 1,005 | 1,044 | 0,79867 |
| Palmitik asit | LC-MS | 1,020 | 1,006 | 0,80102 |
| 2- (3- (8-hidroksioktil)fenoksi)-2-metilpropanoik asit | LC-MS | 0,988 | 0,965 | 0,81163 |
| Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) | LC-MS | 0,953 | 1,018 | 0,81765 |
| Palmitoleik asit | GC-MS | 0,887 | 0,863 | 0,82018 |
| 3-aminoizobutirik asit | GC-MS | 0,987 | 1,009 | 0,82201 |
| Aleüretik asit | LC-MS | 0,984 | 1,015 | 0,82312 |
| Taurin | LC-MS | 0,998 | 0,989 | 0,82562 |
| Kenodeoksikolik asit | LC-MS | 0,975 | 0,940 | 0,82842 |
| Daukosterol | LC-MS | 0,986 | 1,023 | 0,82922 |
| Nervonik asit | LC-MS | 1,024 | 0,997 | 0,83421 |
| Fumarik asit | GC-MS | 0,578 | 0,593 | 0,83691 |
| Vitamin K1 | LC-MS | 0,976 | 0,960 | 0,84046 |
| Pirüvik asit | GC-MS | 0,736 | 0,759 | 0,84162 |
| 2-hidroksibütirik asit | GC-MS | 0,721 | 0,749 | 0,84425 |
| Foşfokolin | LC-MS | 1,010 | 0,999 | 0,85057 |
| Kreatin | LC-MS | 1,037 | 1,010 | 0,85126 |
| Ürik asit | LC-MS | 0,966 | 0,945 | 0,85142 |

Tablo 4.1. (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu

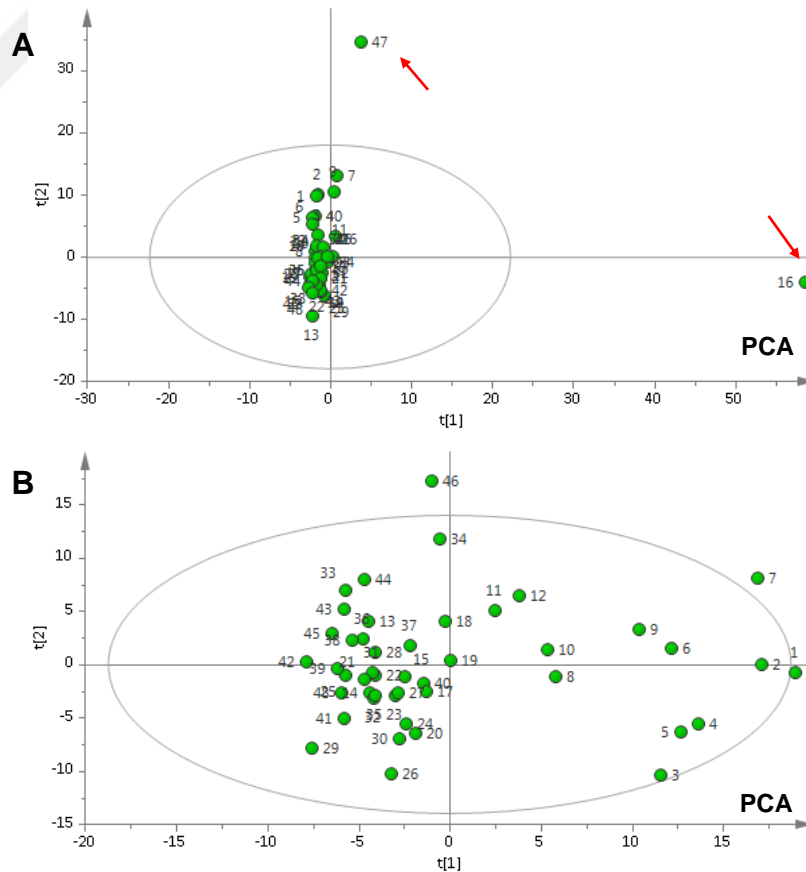
| METABOLİT ADI | Cihaz | Grup 1 | Grup 2 | P Değeri |
|---|-------|--------|--------|----------|
| <i>1,2-dihidroksiheptadek-16-in-4-il asetat</i> | LC-MS | 1,005 | 0,981 | 0,85338 |
| <i>Epotilon B</i> | LC-MS | 0,969 | 1,016 | 0,85423 |
| <i>L-glutamik-L-treonin</i> | LC-MS | 1,004 | 1,027 | 0,85518 |
| <i>Laktamid</i> | GC-MS | 0,968 | 0,904 | 0,86174 |
| <i>Deoksikolik asit</i> | LC-MS | 0,994 | 1,027 | 0,86379 |
| <i>2-amino-1-feniletanol</i> | GC-MS | 0,924 | 0,954 | 0,86507 |
| <i>Metil asterat</i> | LC-MS | 0,982 | 0,956 | 0,86532 |
| <i>Hipotaurin</i> | LC-MS | 0,988 | 0,995 | 0,86769 |
| <i>Maltol</i> | LC-MS | 1,013 | 0,985 | 0,86837 |
| <i>Mannitol</i> | GC-MS | 0,376 | 0,346 | 0,87045 |
| <i>C16 laktozil seramid (d18:1/16:0)</i> | LC-MS | 0,971 | 0,956 | 0,87354 |
| <i>Kolesterol</i> | LC-MS | 1,004 | 0,962 | 0,87493 |
| <i>2,3-bis (palmitoiloksi)propil palmitate</i> | LC-MS | 0,989 | 1,012 | 0,87494 |
| <i>Alanillösin</i> | LC-MS | 0,910 | 0,901 | 0,87539 |
| <i>1,5-anhidrosorbitol</i> | LC-MS | 1,020 | 1,004 | 0,87738 |
| <i>Gama-glutamilmertonin</i> | LC-MS | 0,974 | 0,961 | 0,88013 |
| <i>İzopalmitik asit</i> | LC-MS | 1,018 | 1,007 | 0,88443 |
| <i>3-nitrotirozine</i> | LC-MS | 0,976 | 0,965 | 0,89023 |
| <i>P-kresol</i> | GC-MS | 0,219 | 0,231 | 0,89091 |
| <i>Araşidik asit</i> | LC-MS | 0,950 | 0,966 | 0,89383 |
| <i>Erukamid</i> | LC-MS | 0,943 | 0,974 | 0,89426 |
| <i>2-hidroksiglutarik asit</i> | LC-MS | 0,983 | 0,976 | 0,89431 |
| <i>Hiyodeoksikolik asit</i> | LC-MS | 0,974 | 0,952 | 0,89444 |
| <i>Metilmalonik asit</i> | GC-MS | 0,611 | 0,619 | 0,90343 |
| <i>N- (3-metoksibenzil)palmitamid</i> | LC-MS | 0,969 | 0,948 | 0,90446 |
| <i>(e)-2-desilpent-2-endioik asit</i> | LC-MS | 1,023 | 1,038 | 0,90871 |
| <i>Beta-N-metilaminoalanin</i> | LC-MS | 1,021 | 1,048 | 0,91099 |
| <i>Üre</i> | GC-MS | 1,008 | 1,032 | 0,91140 |
| <i>Serin-kolik asit</i> | LC-MS | 1,006 | 0,973 | 0,91525 |
| <i>Lizin</i> | GC-MS | 1,003 | 0,987 | 0,91618 |
| <i>2,3-dihidroksipropil stearat</i> | LC-MS | 0,961 | 0,983 | 0,91760 |
| <i>Sedoheptulos</i> | GC-MS | 0,410 | 0,433 | 0,91930 |
| <i>Valin</i> | GC-MS | 0,951 | 0,942 | 0,92047 |
| <i>1-palmito2-oleoizin-glisero-3-foşokolin</i> | LC-MS | 0,983 | 1,000 | 0,92214 |
| <i>2-palmitoilgliserol</i> | LC-MS | 0,968 | 0,987 | 0,92318 |
| <i>Dehidroaskorbik asit</i> | GC-MS | 0,992 | 1,028 | 0,92679 |
| <i>Metil deoksikolat</i> | LC-MS | 0,977 | 0,971 | 0,93433 |
| <i>Sorbitol</i> | LC-MS | 0,997 | 1,000 | 0,93487 |
| <i>Sitozin</i> | LC-MS | 0,970 | 0,963 | 0,93854 |
| <i>Linoleoil etanolamid</i> | LC-MS | 0,603 | 0,618 | 0,94028 |
| <i>Ornitin</i> | LC-MS | 0,989 | 0,992 | 0,94248 |
| <i>Dihidrozeatin-9-beta-D-glukozid</i> | LC-MS | 0,963 | 0,943 | 0,94363 |
| <i>Akonitik asit</i> | LC-MS | 0,991 | 0,985 | 0,94520 |
| <i>Asetil koenzim A</i> | LC-MS | 0,989 | 1,000 | 0,94601 |
| <i>Leupeptin</i> | LC-MS | 0,966 | 0,978 | 0,94844 |
| <i>6-benziladenin</i> | LC-MS | 1,013 | 1,026 | 0,94849 |
| <i>Palmitoilkarnitin</i> | LC-MS | 0,996 | 1,062 | 0,94927 |
| <i>Adenozin</i> | LC-MS | 0,965 | 0,976 | 0,95102 |
| <i>1-monostearin</i> | LC-MS | 0,961 | 0,973 | 0,95190 |
| <i>2'-deoksiinozin 5'-monofosfat</i> | LC-MS | 1,011 | 1,016 | 0,95204 |
| <i>Gliserol</i> | GC-MS | 0,982 | 1,001 | 0,95246 |
| <i>Timidin-5'-difosfat</i> | LC-MS | 1,023 | 1,011 | 0,95301 |
| <i>Kolestan</i> | LC-MS | 0,944 | 0,999 | 0,95669 |
| <i>Glisin</i> | GC-MS | 1,015 | 1,022 | 0,95670 |
| <i>Ksantanol</i> | LC-MS | 0,956 | 0,973 | 0,95944 |
| <i>Oktadekanedioik asit</i> | LC-MS | 0,971 | 0,975 | 0,96401 |
| <i>Hipoksantin</i> | LC-MS | 0,892 | 0,887 | 0,96437 |
| <i>Bisoprolol</i> | LC-MS | 0,983 | 0,990 | 0,96488 |
| <i>Lpe 18:1</i> | LC-MS | 0,991 | 0,998 | 0,96599 |
| <i>Stigmasterol glukozid</i> | LC-MS | 0,963 | 0,953 | 0,96724 |
| <i>Lpc 16:0</i> | LC-MS | 1,013 | 1,016 | 0,96796 |
| <i>Malonik asit</i> | LC-MS | 0,921 | 0,924 | 0,96941 |
| <i>4,5-dihidroksi-3-propilsiklopent-2-en-1-on</i> | LC-MS | 1,003 | 1,006 | 0,97083 |
| <i>Lösin</i> | GC-MS | 1,005 | 1,010 | 0,97178 |

Tablo 4.1. (Devam) Metabolomiks analizlerinde GC-MS ve LC-qTOF-MS kullanılarak elde edilen metabolit tablosu

| METABOLİT ADI | Cihaz | Grup 1 | Grup 2 | P Değeri |
|--|-------|--------|--------|----------|
| Biotin | LC-MS | 0,990 | 0,993 | 0,97236 |
| Gliserol tritetradekanoat | LC-MS | 0,953 | 0,950 | 0,97494 |
| Adenin | LC-MS | 0,981 | 0,984 | 0,97533 |
| 2-amino-4-hidroksipirimidin-5-karboksilik asit | LC-MS | 0,978 | 0,980 | 0,97672 |
| 1- (2- (1h-indo3-il)etil)üre | LC-MS | 1,018 | 1,022 | 0,97673 |
| 18:1 (2s-oh) seramid | LC-MS | 1,008 | 1,013 | 0,97721 |
| 4-androstene-3,17-dion | LC-MS | 1,036 | 1,021 | 0,98496 |
| 2'-deoksinozin-5'-trifosfat | LC-MS | 0,956 | 0,950 | 0,98554 |
| Spermidin | LC-MS | 1,024 | 1,022 | 0,98562 |
| Glukoz | GC-MS | 1,030 | 1,029 | 0,98903 |
| Dihidrospingozin | LC-MS | 1,019 | 1,019 | 0,99287 |
| 1,2-dipalmitosin-glysero-3-fosfo-rak- (1-gliserol) sodyum tuzu | LC-MS | 0,959 | 0,958 | 0,99482 |
| 10-metilakridon | LC-MS | 0,967 | 0,965 | 0,99539 |
| Pc (18:1) | LC-MS | 1,019 | 1,019 | 0,99878 |

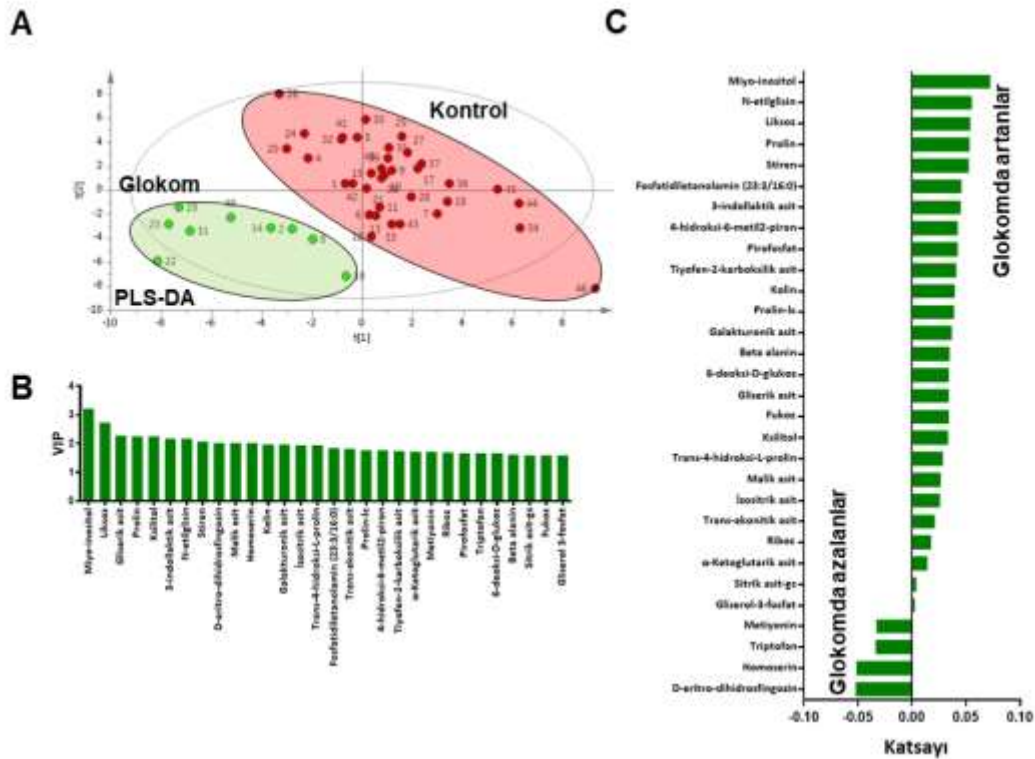
GC-MS= Gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi, LC-qTOF-MS= Sıvı kromatografisi-uçuş zamanlı kütle spektrometrisi, kabul edilen istatistiksel anlamlılık = $p < 0,05$.

Grup 1 ve Grup 2 için elde edilen metabolomiks (GC-MS ve LC-qTOF-MS) verileri çok değişkenli veri analizleri ile incelenmiştir. İlk önce metabolomiks verilerine PCA analizleri uygulanmış ve veri setinde herhangi bir sistemik hata veya aykırı bir değer olup olmadığı araştırılmıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. A. PCA analizleri uygulanıp aykırı değerlerin tespit edildiği grafik B. Aykırı veriler çıkarılarak hazırlanmış PCA analiz grafiği

Aykırı olduğu tespit edilen (16 ve 47 kodlu hastalar) veri setinden uzaklaştırıldıktan sonra, gruplar arasındaki metabolizma bazlı farklılaşmanın ayrıntılı bir şekilde incelenebilmesi için PLS-DA analizleri kontrol ve glokom gruplarında gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.4 A). PLS-DA grafiği incelendiğinde Grup 1 ve 2'de metabolit profillerinin birbirlerinden farklı olduğu, bu iki grubun belirgin bir şekilde metabolit düzeyinde ayrıldığı tespit edilmiştir. Bu ayrımı neden olan metabolitlerin belirlenebilmesi için VIP grafiklerinden yararlanılmıştır (Şekil 4.4 B ve Şekil 4.4 C). PLS-DA yönteminin doğruluğunun belirlenmesi R^2 ve Q^2 değerleri kullanılarak yapılmıştır. PLS-DA modeli için elde edilen R^2 ve Q^2 değerleri sırasıyla 0,685 ve 0,819 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen değerlerin 0,5'ten büyük olması yöntemin geçerli olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.4. Kontrol ve Glokom grupları için elde edilen metabolomik verisine ait çok değişkenli veri analizleri.

A. PLS-DA skor grafiği (R^2 : 0,685 Ve Q^2 : 0,819), **B.** Veri analizinde farklılaşmaya neden olan metabolitlere ait VIP grafiği. **C.** Regresyon katsayısı grafiği, glokom gelişmesi sonrasında kontrole göre artan ve azalan metabolitler

Grup 1 ve 2’de değişim gösteren ve biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olabilecek metabolitlerin belirlenmesi için VIP grafiği ve P değerlerinden yararlanılmıştır (Şekil 4.4 B ve Tablo 4.1).

Toplam 18 adet metabolitin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı saptanmıştır, bunlar içinden prolin metaboliti iki ayrı analitik platformda da analiz edilmiştir. Miyo-inositol ($p<0,001$), prolin ($p=0,008$), 3-indollaktik asit ($p=0,010$), gliserik asit ($p=0,012$), kolin ($p=0,023$), malik asit ($p=0,035$), trans-4-hidroksi-L-prolin ($p=0,037$), izositrik asit ($p=0,041$), fosfatidiletanolamin ($p=0,044$) metabolitlerinin düzeylerinde konjenital katarakt nedeniyle ameliyat olan hastaların ilerleyen takiplerinde glokom gelişimi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir (Şekil 4.4 C). Bu metabolitlerin görev aldıkları metabolik yollar ve rolleri glokom gelişimi çerçevesinde incelenmiştir.

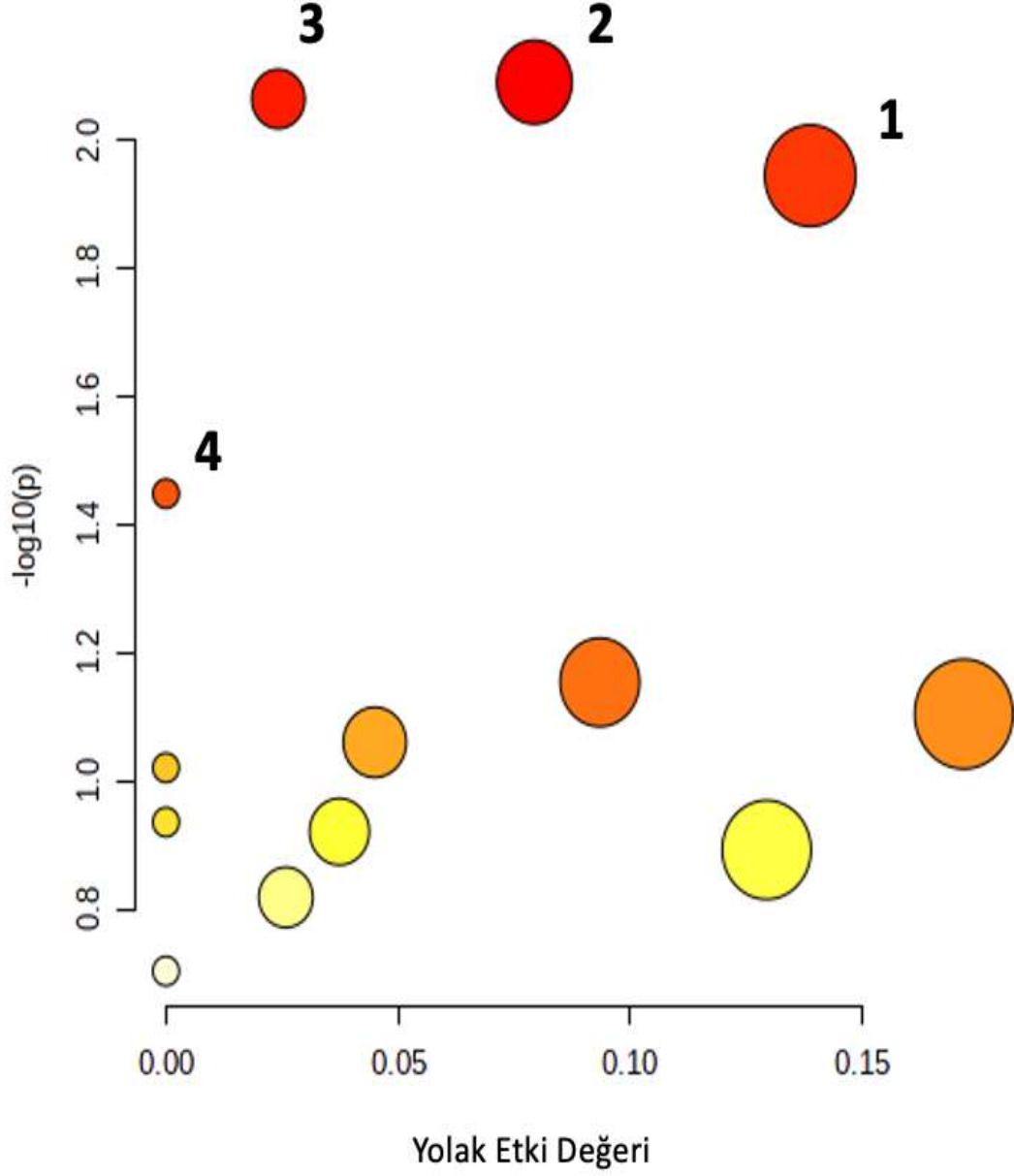
Liksoz ($p=0,001$), ksilitol ($p=0,014$), galakturonik asit ($p=0,024$), n-etilglisin ($p=0,027$), stiren ($p=0,028$), 2-tiyofenokarboksilik asit ($p=0,045$), 4-hidroksi metil piron ($p=0,046$) metabolitleri glokom grubunda istatistiksel olarak anlamlı artmış; D-eritro-dihidrosfingozin ($p=0,040$) glokom grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmış bulunsa da eksojen yolla alınan, insanda doğal yollarla metabolizması olmayan ara ürünler ya da tez konusu ile ilişkisi olmadığı düşünölen metabolitler olduğu için tartışmaya dahil edilmemiştir.

Glokom gelişimi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte metiyonin, triptofan, homoserin düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir.

4.3. Yolak Analizleri

Belirlenen çok sayıda metabolit arasından glokom gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı düzeyde farklılık ($p<0,05$) gösterdiği belirlenen metabolitler ile gerçekleştirilen yolak analizleri (MetaboAnalyst, Kanada) sonucunda etkilenen yollar belirlenmiştir (Şekil 4.5 ve Tablo 4.2). Kontrol ve glokom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştii saptanan ana yolların glioksilat ve dikarboksilat metabolizması ($p=0,008$), glisin, serin ve treonin metabolizması

($p=0,008$), arjinin ve prolin metabolizması ($p=0,011$), askorbat ve aldarat metabolizması ($p=0,035$) olduğu tespit edilmiştir



Şekil 4.5. Yolak analizleri, metabolitlerin eşleşmelerinin ve etkinin yüksek olduğu yolaklar¹

¹ Bu grafikte x eksenindeki yolak etki değeri ne kadar yüksekse ve y eksenindeki p değeri ne kadar küçükse yolak o kadar çok etkilenmiş olur (100).

Tablo 4.2. İstatistiksel Olarak Önemli Değişen Metabolitlerin Yer Aldıkları Yolaklar

| Yolak Kodu | Yolak Adı | Eşleşme | -log p | Etki | p |
|------------|--|---------|---------|---------|------------------|
| 1 | Arjinin ve Prolin metabolizması | 2/38 | 1,944 | 0,13879 | 0,011376 |
| 2 | Gliksilat ve Dikarboksilat metabolizması | 2/32 | 2,0898 | 0,07937 | 0,0081316 |
| 3 | Glisin, Serin ve Treonin metabolizması | 2/33 | 2,0636 | 0,0242 | 0,0086375 |
| 4 | Askorbat ve Aldarat metabolizması | 1/8 | 1,448 | 0,0 | 0,035642 |
| 5 | Gliserolipid metabolizması | 1/16 | 1,1537 | 0,09346 | 0,07019 |
| 6 | Pentoz ve Glukuronat dönüşümü | 1/18 | 1,1042 | 0,17188 | 0,07866 |
| 7 | Trikarboksilik Asit döngüsü | 1/20 | 1,0602 | 0,04498 | 0,087063 |
| 8 | Pentoz Fosfat yolu | 1/22 | 1,0205 | 0,0 | 0,0954 |
| 9 | Galaktoz metabolizması | 1/27 | 0,9357 | 0,0 | 0,11596 |
| 10 | Fosfatidil İnositol Sinyal sistemi | 1/28 | 0,92074 | 0,03736 | 0,12002 |
| 11 | İnositol Fosfat metabolizması | 1/30 | 0,89245 | 0,12939 | 0,1281 |
| 12 | Gliserofosfolipid metabolizması | 1/36 | 0,81829 | 0,02582 | 0,15195 |
| 13 | Aminoasıl-tRNA biyosentezi | 1/48 | 0,70335 | 0,0 | 0,19799 |

Eşleşme = Gruplar arasında anlamlı bulunan metabolit sayısının yolaktaki toplam metabolit sayısına oranı, istatistiksel anlamlılık= $p < 0,05$.

4.4. Korelasyon Analizleri

Korelasyon analizinde, gliserik asit düzeyi ile glokom gelişme yaşı arasında çok yüksek düzeyde ilişki ($p=0,003$ ve $r=0,92$), prolin düzeyi ile glokom gelişme yaşı arasında yüksek düzeyde ilişki ($p=0,040$ ve $r=0,731$), trans-4-hidroksi-L-prolin ile

glokom gelişme yaşı arasında yüksek düzeyde ilişki ($p=0,014$ ve $r=0,857$) bulunmuştur. Glokom gelişme yaşı arttıkça gliserik asit, prolin ve trans-4-hidroksi-L-prolin düzeyi artmaktadır.

Gliserik asit düzeyi ile GİB ortalaması düşük düzeyde ilişkili bulunmuştur ($p=0,026$ ve $r=0.328$). GİB arttıkça gliserik asit düzeyi artmaktadır.



5. TARTIŞMA

Metabolomiks analizler sonucu tespit edilen metabolitlerden istatistik çalışmaları sonucu elde edilen verilere göre anlamlı olanlar glokom gelişimi mekanizmalarıyla ilişkilendirilip; biyobelirteç potansiyeli olanlar ve glokom gelişiminde etkilenmiş olması olası olan yolaklar şeklinde sırasıyla tartışılacaktır.

İnositoller, şeker-alkol izomerleridir ve bir kısmı biyolojik olarak aktiftir ve bunlardan en yaygın olanı miyo-inositol'dür (63). İnositoller membran fosfolipidlerinin bileşenini oluştururlar ve ozmoregülasyona aracılık ederler (64).

Myo-inositol, beş tane serbest hidroksil grubu içeren fosfoinositollerin üst grubudur (65). Fosforillenmiş türevleri, sinyal iletimde ikinci haberciler olarak görev alırlar (66), proteinlerin fosforilasyonuna aracılık ederler, kromatin yeniden şekillenmesine ve gen ekspresyonuna katılır (67) ve çekirdekte sitozole mRNA taşınımını kolaylaştırırlar.

İnositol 5 fosfataz, fosfatidilinositol 3 fosfat ve fosfatidilinositol 2 fosfat (PI (4, 5) P2) hidrolizini sağlayarak PI (4, 5) P2 seviyelerini düzenleyen bir enzimdir. PI (4, 5) P2 varlığında aktin polimerizasyonun indüklenirken, yokluğunda aktin depolimerizasyonu görülür. Steroidlerin aktin ağındaki çapraz bağlanmaya sebep olabildiği bilinmektedir. Kowal ve ark. tarafından inositol 5 fosfataz enzimi hedeflenip indüklenerek PI (4, 5) P2 seviyelerinde düşüş elde edilmesi, bu sayede aktin depolimerizasyonu ve steroid ilişkili sitoskeletal değişikliklerin geriye döndürülmesinin amaçlandığı bir çalışma tasarlanmıştır (68). Steroid enjeksiyonu ile indüklenen hayvan glokom modeli oluşturularak, fosfoinositollerin steroidlerin glokom tetikleyici etkisini geri çevirmedeki etkinliği araştırılmıştır. Sonuç olarak, inositol 5 fosfataz enzim indüksiyonun, hem aköz akımında artışa neden olarak hem de aktin depolimerizasyonu sayesinde trabeküler ağdaki katılaşmaya engel olarak göz içi basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (68).

Myo-inositol seviyelerindeki değişiklik ve glokom birlikteliği nadir görülen ancak iyi tanımlanmış bir sendrom ile ilişkilendirilebilir: Lowe Sendromu. Bu sendromdan metin içinde konjenital katarakt nedenlerinden biri olarak bahsedilmiştir. Lowe Sendromu, X'e bağlı kalıtımla aktarılan, konjenital katarakt, glokom, mental

retardasyon ve proksimal renal tübüler disfonksiyon ile karakterize bir hastalıktır. İnositol polifosfat-5-fosfataz enzimini kodlayan OCRL genindeki mutasyondan kaynaklanır. Bu enzimin yokluğunda, fosfatidil inositol 4,5-bifosfat birikimi olur (65). Daha önce yapılmış çalışmalarda inositol polifosfat-5-fosfataz enziminin siliogenezinde rol aldığı  ne sürülmüştür. Lowe sendromunda, glokom gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da trabeküler ağdaki siliogenez sürecinde meydana gelen bir aksaklıktan kaynaklanan aköz dışa akım bozukluğunun sebep oluyor olabileceği etiyolojide d ş n len mekanizmalardan biridir (69).

Myo-inositoller, glukoz hemostazının da içinde olduğu birçok hücresel fonksiyonu düzenler. Myo-inositol seviyesinin düşüklüğünün, diyabet ve hücre sinyal bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Lens sağlığı da myo-inositol seviyelerinin normal sınırlarda olmasına bağlıdır. Lenste, sodyum bağımlı myo-inositol transportu vardır ve yüksek myo-inositol seviyeleri katarakt oluşumu ile ilişkilidir (70,71). Frankfater ve ark. 2020 yılında yayınladıkları, insan kataraktının fare modellemesi çalışmasında (71), lens ekstraktındaki metabolitler araştırılmış ve kromatogramda en bol miktarda bulunan metabolit, myo-inositol olarak raporlanmıştır. Bunu takip eden metabolitlerin ise kolesterol türevleri, L-laktik asit, fosfat, gliserol fosfat, palmitik asit, 9-oktadekenoik ait, beta-D-glukopiranoz, beta-D-galaktopiranoz olduğu bulunmuştur (71).

Bu çalışmada da artmış olarak bulunan myo-inositol seviyeleri, literatürdeki diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Kollajen, insan vücudunda önemli miktarda bulunan,  l  heliks yapıda bir proteindir. Deri, kemik, kıkırdak gibi bağ dokuların yapı taşı olan kollajenin majör komponentleri hidroksprolin, prolin ve glisindir (72). Her üç aminoasitten birinin glisin olduğu, tekrarlayan sekanslardan oluşan yapı kollajen için tanımlayıcıdır. Kollajen yapısında, glisin aminoasiti dışında prolin ve hidroksprolin de yer alır (73). Hidroksprolin, oksijen, askorbik asit, demir ve alfa-ketoglutarat varlığında, prolinin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluşur. Kollajen ve elastinin yapısında çok miktarda bulunur. Kollajenin matriks metalloproteinaz ve peptidaz enzimleri ile yıkımı sonucu hidroksprolin açığa çıkar (74). Hidroksprolinin, yapısal ve fizyolojik görevlerinin dışında, reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan özellik gösterdiği de

bilinmektedir. Konu ile ilgili yapılmış bir hayvan deneyinde, prolinin ve tirozinin lens proteinlerini agregasyondan koruduğu ve oksidatif strese bağlı glutasyon tüketiminin önüne geçtiği sonucuna varılmıştır. Prolinin ve tirozinin endojen antioksidan özellikleri nedeniyle lens enzimlerini oksidatif hasardan koruyarak katarakt oluşumunu engelledikleri bildirilmiştir (75).

Kollajen yapısındaki mutasyonların, Stickler sendromu, Alport sendromu, Knobloch sendromu, epidermolizis bülloza gibi hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Katarakt, bütün bu hastalıkların bir komponenti olarak görülebilir (76). *COL4A1* genindeki mutasyonun, otomozal dominant konjenital nükleer katarakta sebep olduğu tanımlanmıştır (77). Buna ek olarak, *P3H2* genindeki bir delesyonun, kollajenin modifikasyon sürecinde rol alan prolil-3-hidroksilaz enzim fonksiyonunda bozukluğa yol açarak otozomal resesif katarakta sebep olduğu da gösterilmiştir (78).

Yağcı ve ark. 2007 yılında yayınladıkları çalışmada, psödoeksfolyasyon sendromu (PES) olan hastaların aköz hümör ve serum hidroksiprolin seviyeleri kontrol grubu olarak alınan katarakt hastalarının aköz hümör ve serum hidroksiprolin seviyeleri ile kıyaslanmıştır (79). PES olan hastalarda hidroksiprolin konsantrasyonları aköz hümör ve serumda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun, PES olan hastalardaki artmış kollajen döngüsünden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (79). Sonuç olarak, literatürde katarakt ve glokom tanılı hastalarda hidroksiprolin seviyesinin yükseldiği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Bu artış, kollajen yapısındaki bir mutasyon nedeniyle yıkım ürünlerinin artışına bağlanabileceği gibi, katarakt oluşumuna sebep olabilecek oksidatif hasara cevaben antioksidan mekanizmaların devreye girmesi sonucu da izlenebilir.

Hidroksiprolin, kemik turnover artışı ve karaciğer fibrozisinin tanısında non-invaziv bir belirteç olarak kullanılan metabolittir. Literatürde metabolomiks ile ilgili yapılmış çalışmaların verileri ve biyobelirteç olarak kullanılma deneyimi de düşünüldüğünde prolin/hidroksiprolin glokom gelişimini öngörmede kullanabilecek potansiyel bir belirteçtir (72).

İndollaktik asit, insan plazmasında, serumunda ve idrarında bulunan bir triptofan metabolitidir. Triptofan, insanlarda kinurenin veya bir dizi indol yoluyla olmak üzere iki ana yolla metabolize edilmektedir (80).

C-mannozilasyon, endoplazmik retikulumda meydana gelen post-translasyonel modifikasyonlardan biridir. Monomerik alfa-mannoz, C-mannoziltransferaz enzim aktivitesiyle belirli triptofan kalıntılarına bağlanır. *ADAMTSL1* geninde meydana gelen bir mutasyon sonucu, proteinlerin mannozilasyon sürecinde bir defekt olduğu ve buna bağlı olarak glokom, miyopi ve retina patolojilerinin gelişebildiği bildirilmiştir (81).

Glokom grubundaki indollaktik asit konsantrasyonunda tespit edilen artış triptofan metabolizmasında oluşan değişiklik ile bağlantılı nörodejenerasyon varlığını yansıtır olabilir.

2-fosfoglisirik asit, 3-fosfoglisirik asit, 2,3-bisfosfoglisirik asit ve 1,3-bisfosfoglisirik asit dahil olmak üzere gliserik asidin çeşitli fosfat türevleri, glikolizde görev alan ara moleküllerdir (82).

Bu çalışmada glokom grubunda tespit edilen artmış gliserik asit düzeyinin hücre biyoenerjetik değişikliklerinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Organ fibrozisi ve kanser patofizyolojisinde bu mekanizma tanımlanmıştır. Kamel ve ark. bu mekanizmadan yola çıkarak glokom hastalarının lamina kribroza hücrelerinde metabolik yeniden programlanmanın olduğuna dair veriler bulmuşlardır (83). Bu yeniden programlanma, ilk olarak Otto Warburg tarafından kanser hücrelerinde tanımlanmıştır (83). Hücrelerin, oksijenli ortam olmasına rağmen, daha verimli bir yol olan oksidatif fosforilasyon yerine anaerobik glikolizi tercih ettiği bu duruma Warburg etkisi denmektedir (83). Çalışmada Warburg etkisine bağlı olarak glikoliz, glutamin ve karbon metabolizmalarına ait metabolitlerde artış tespit edilmiştir (83).

Kolin, hücrelerin normal yapısını ve fonksiyonunu sağlamada önemli bir moleküldür (84). Asetilkolinin ham maddesidir, aynı zamanda da yıkım ürünüdür. Retinal gelişim ve farklılaşmada fonksiyonları vardır. Bugüne kadar kolin eksikliğinin retinal hastalıklar, glokom, kuru göz sendromu, lens bozuklukları, optik sinir ve vizuel

korteks hastalıkları gibi oftalmolojik patolojilere yol açtığı gösterilmiştir (84). Kolinerjik sistem, nörokognitif fonksiyonların korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kolinerjik sistem üzerine etkili ilaçlar, aköz hümör akışına olan direnci azaltmakta ve glokom tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada glokom grubunda kolin düzeyleri bu bilgilere ters olarak artmış bulunmaktadır, bunun artmış asetilkolin yıkımına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Fosfatidiletanolamin, kristalin lens yapısında bulunan lipitlerden biridir (84). Psödoeksfolyasyon glokomu (PEG) risk faktörlerinin araştırıldığı bir metabolomiks çalışmasında fosfatidiletanolamin seviyeleri PEG'li hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (85).

Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), redoks reaksiyonlarının esansiyel koenzimidir. NAD koenzimi, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü, yağ asidi oksidasyonu, oksidatif fosforilasyon gibi enerji üretimi yollarında kritik rol oynar (86). Malik asit ve izositrik asit, TCA döngüsünün ara ürünlerindedir (87). NAD metabolizmasında görülen bir disregülasyon glokom ve Leber'in konjenital amorozisi gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde tanımlanmıştır. NAD metabolizması, bu hastalıklarda terapötik bir hedef olarak görülmektedir (86). Diyet ile NAD öncüsü olan B₃ vitamini alınmasını takiben, göz içi basınç artışı ile indüklenen metabolik disfonksiyon ve glokom gelişiminin önlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (88).

Tang ve ark. tarafından yayınlanmış bir meta analizde, primer açık açılı glokom hastalarının aköz hümör ve plazma örneklerinin metabolik profilleri ile kontrol grubuna ait örneklerin profilleri kıyaslanmıştır (72). On sekiz çalışmanın verileri derlenerek plazmada 101, aköz hümörde 133 adet metabolitin seviyelerinin kontrol grubuna göre değiştiği saptanmıştır. Yolak zenginleştirme analizlerinde, aköz hümörde aminoasit t-RNA biyosentez, D-glutamin ve D-glutamat metabolizması, galaktoz metabolizması, arjinin biyosentez, glisin metabolizması ve arjinin metabolizması olmak üzere toplam 6 adet yolakta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik olduğu tespit edilmiştir (72). Plazma örneklerinin yolak zenginleştirme analizinde ise arjinin ve prolin metabolizması, gliksilat ve dikarboksilat metabolizması ve beta-alanin metabolizması istatistiksel olarak anlamlı

olarak farklı bulunmuştur. Hem serum hem de aköz hümörde kontrol grubuna göre belirgin farklı olarak izlenen arjinin metabolizması glokom gelişiminde en dikkat çeken yollardan biri olmuştur (72). Arjinin metabolizması, diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da glokom gelişiminde rol oynayan yollardan biri olarak bulunmuştur.

Wang ve ark. 2021 yılında yayınladıkları ve glokom ile takip edilen hastalardan elde edilen çeşitli biyolojik örneklerde yapılmış 18 adet metabolomik çalışmasının dahil edildiği derlemede de 17 metabolit yüksek frekanslı diferansiyel metabolit olarak tespit etmiştir (89). Bunlardan arjinin, 4 kat farkla gruplar arasında en yüksek düzeyde farklılaştığı saptanan metabolit olarak belirtilmiştir. Kalan 16 metabolitin ise glisin, alanin, asetilkarnitin, butirilkarnitin, karnitin, glutamin, hipoksantin, lizin, metiyonin, propiyonilkarnitin, fosfatidilkolin diaçil C34:2, fosfatidilkolin diaçil C36:4, fenilalanin, spermin, spermidin ve tirozin olduğu rapor edilmiştir. Metabolik yolak analizinde ise; aköz hümörde, taurin/hipotaurin metabolizması, glisin/serin/treonin metabolizması, alanin, aspartat ve glutamat metabolizmaları; plazmada, sfingolipid, arjinin/prolin, beta alanin metabolizmalarının; serumda, glutasyon metabolizması, gliksalat/dikarboksilat metabolizması, amino açıl t-RNA biyosentezi, biotin metabolizması; gözyaşında ise, fenilalanin, tirozin ve triptofan biyosentezinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişen yollar olduğu belirtilmiştir (89).

Arjinin, arjinin/prolin metabolizması yolağındaki önemli bir bileşen olup, nitrik oksit üretiminde rol aldığı bilinmektedir (90). Nitrik oksit ise aköz hümör dinamiklerini, oküler kan akımını, nöronal görsel işlemleri, retinal gangliyon hücre ölümünü ve apoptozu düzenleyen esansiyel bir antioksidandır (89). Metiyonin ve arjinin aynı zamanda spermin ve spermidin üretiminin ham maddeleri olduğundan, metiyonin ve arjinin metabolizmasındaki bir aksaklık spermin ve spermidin üretimine yansiyabilir. Daha önce yapılmış çalışmalarda, spermin ve spermidin, apoptozis ve mitokondriyal membran potansiyeli konusunda metabolik bir düzenleyici olarak tespit edilmiş; primer açık açılı glokom gelişimindeki kilit elementlerden olabileceği öne sürülmüştür (89).

Gliksalat ve dikarboksilat, peroksizom tarafından detoksifiye edilen metabolitlerdir. Peroksizom biyogenez faktörlerini düzenleyen genlerden biri olan

PEX geninin mutasyonunda peroksizom biyogenez bozukluğu gelişir. Bu durumun glokom nistagmus, korneada bulanıklık, katarakt, pigmenter retinopati gibi oftalmolojik patolojilere yol açtığı bilinmektedir (91).

Glisin seviyelerinin retinal nörotransmisyon ile ilintili olduğu, ekstraselüler konsantrasyonuna göre inhibe edici veya uyarıcı olarak dual etkili olduğuna dair yapılmış çalışmalar mevcuttur. Buna ek olarak, glisin konsantrasyonundaki azalmanın glutatyon konsantrasyonunda azalmaya ve lipid peroksidasyonunda artışa neden olarak hücrede oksidatif stres yaratabileceği bilinmektedir (89).

O-metil askorbat dolaşımında bulunan bir C vitamini metabolitidir (92). Bugüne kadar antihipertansif ve antioksidan özellikleri tanımlanmıştır, antiglokomatöz özelliği de olduğu düşünülmektedir. Hysi ve ark. 2019 yılında yaptıkları plazma metabolomiks çalışması sonucunda göz içi basınç ile O-metilaskorbat düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ters ilişkili bulunmuş (92).

Bu yolaklar glokom ile takip edilen hastalara ait serum ve aköz hümör örneklerinde gerçekleştirilmiş diğer omik temelli çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Oftalmoloji alanında, serum ve plazma temelli metabolomiks çalışmaları yapılarak glokom, diyabetik retinopati ile patogenezlerin yıkıcı sonuçlar yaratmadan önce tanınabilmesi adına bir biyobelirteç tayin edilmeye çalışılmıştır (93,94). Diyabetik retinopatide HbA1c'nin diyabetik retinopatiye gidişatı belirlemede yetersiz kaldığından yola çıkılarak, diyabetik retinopati hastalarda 12-hidroksieikazotetraenoikasit ve 2-piperidon düzeylerinin arttığı tespit edilmiş ve bunların validasyon çalışmaları yapılmıştır (94).

Glokomda, ön kamara sıvısı örneklerinden yapılan metabolomiks çalışmalarında topikal ilaçların aköz hümördeki metabolizmasının tayin edilebileceği ve bu yollarla antiglokomatöz ilaç geliştirme teknolojisinde kullanılabileceği öngörülmüştür (93).

Onkoloji, enfeksiyon, gastroenteroloji branşları gibi dahili tıp bilimlerinde de tanı, prognoz tayini, ilaç geliştirme, işaretli moleküllerle ilaca verilen yanıtı değerlendirme gibi konularda da metabolomiks çalışmaları yapılmıştır (95–97).

Metabolomiks temelli çalışmaların genel kısıtlılığı örnekleme standardize etmenin güç olmasıdır (98). Metabolik profil, diyet, egzersiz (99), eşlik eden hastalıklar, etkin köken, çalışmanın yapılacağı materyalin temin edilme ve saklanma yöntemi gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Bunun önüne geçilmesinin bir yolu örnekleme geniş tutmak ve çok merkezli çalışmalar yapmak olabilir. Diğer bir yolu da örnek toplamındaki çeşitliliği azaltmak adına çalışma tipinin retrospektiften ziyade prospektif olarak seçilmesidir (98).

Örneklemin metabolomiks analizleri açısından standardize edilememesi ve glokom gelişimi olan/olmayan konjenital katarakt grubu verilerini kıyaslayabileceğimiz sağlam çocuk metabolik profil verisi olmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇ

- Glokom gelişen opere konjenital katarakt hastalarının operasyon yaşı ortancası glokom gelişmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,409$). Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte literatürdeki erken cerrahi yaşının glokom gelişiminde risk faktörü oluşturduğu bilgisini destekler niteliktedir.
- Miyo-inositol, prolin, trans-4-hidroksi-L-prolin, 3-indollaktik asit, gliserik asit, kolin, izositrik asit, malik asit, fosfatidiletanolamin literatürde yapılmış diğer metabolomiks ve glokom çalışmaları ile korele şekilde glokom hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak bulunmuştur.
- Kolin düzeyleri bizim çalışmamızda glokom hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulunmuştur. Bu bilgi literatürdeki diğer glokom çalışmalarıyla ters düşmektedir.
- Gliserik asit düzeyi ile glokom gelişme yaşı arasında çok yüksek düzeyde ilişki, prolin ve trans-4-hidroksi-L-prolin düzeyi ile glokom gelişme yaşı arasında yüksek düzeyde ilişki bulunmuştur. Glokom gelişme yaşı arttıkça gliserik asit, prolin ve 4-OH prolin düzeyi artmaktadır.
- Bu çalışma konjenital kataraktı olan hasta grubunda yapılmış olan ilk metabolomiks çalışmasıdır. Hedeflenmemiş bir metabolomiks çalışması olan bu çalışmada, konjenital katarakt sonrası glokom gelişiminin ön görülmesinde rol oynayabilecek olası bir biyobelirteç belirlenmesi adına hedeflenmiş bir metabolomiks çalışması için pilot çalışma olup, daha geniş hasta grubunun olduğu çalışmalara öncülük edebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, Suttle CM. Global prevalence of childhood cataract: A systematic review. *Eye (Basingstoke)*. 2016;30(9):1160-1169.
2. Şekeroğlu HT, Utine GE. Congenital cataract and its genetics: The era of next-generation sequencing. *Turk J Ophthalmol*. 2021;51(2):107-113.
3. Chan WH, Biswas S, Ashworth JL, Lloyd C. Educational paper: Congenital and infantile cataract: Aetiology and management. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):625-630.
4. Potter WS. Pediatric cataracts. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40(4):841-853.
5. Gasper C, Trivedi RH, Wilson ME. Complications of pediatric cataract surgery. *Dev Ophthalmol*. 2016;57:69-84.
6. Ruddle JB, Staffieri SE, Crowston JG, Sherwin JC, Mackey DA. Incidence and predictors of glaucoma following surgery for congenital cataract in the first year of life in Victoria, Australia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(7):653-661.
7. Lambert SR. The timing of surgery for congenital cataracts Minimizing the risk of glaucoma following cataract surgery while optimizing the visual outcome. *Journal of AAPOS*. 2016;20(3):191-192.
8. Freedman SF, Lynn MJ, Beck AD, Bothun ED, Öрге FH, Lambert SR. Glaucoma-related adverse events in the first 5 years after unilateral cataract removal in the infant aphakia treatment study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(8):907-914.
9. Tan SZ, Begley P, Mullard G, Hollywood KA, Bishop PN. Introduction to metabolomics and its applications in ophthalmology. *Eye (Basingstoke)*. 2016;30(6):773-783.
10. Tsai LM, Afshari NA, Brasington CR, et al. Embryology and Developmental Defect. In: *2021-2022 Basic and Clinical Science Course, Section 11: Lens and Cataract*. ; 2021:29-33.

11. Cook CS, Sivak JM, Sulik KK, Wright KW. Embryology. In: Wright KW, Strube YNJ, eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 3rd ed. ; 2012:29-33.
12. Lambert SR, Drack A v. Infantile Cataracts. *Surv Ophthalmol*. 1996;40(6):427-458.
13. Iribarren R. Crystalline lens and refractive development. *Prog Retin Eye Res*. 2015;47:86-106.
14. Aliancy JF MN. Crystalline Lens and Cataract. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; August 15, 2017.
15. Tsai LM, Afshari NA, Brasington CR, et al. Anatomy. In: *2021-2022 Basic and Clinical Science Course, Section 11: Lens and Cataract*. ; 2021:11-15.
16. Lim JC, Walker KL, Sherwin T, Schey KL, Donaldson PJ. Confocal microscopy reveals zones of membrane remodeling in the outer cortex of the human lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(9):4304-4310.
17. Bloemendal H, de Jong W, Jaenicke R, Lubsen NH, Slingsby C, Tardieu A. Ageing and vision: Structure, stability and function of lens crystallins. *Prog Biophys Mol Biol*. 2004;86(3):407-485.
18. Beebe D. The lens. In: Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*. 11th ed. ; 2009:131-163.
19. Hartridge H. HELMHOLTZ'S THEORY OF ACCOMMODATION. *Br J Ophthalmol*. 1925;9(10):521-523.
20. Schachar RA. The mechanism of accommodation and presbyopia. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(3):39-61.
21. Heys KR CSTR. Massive increase in the stiffness of the human lens nucleus with age: the basis for presbyopia? *Mol Vis*. 2004;10(16):956-963.
22. Wu X, Long E, Lin H, Liu Y. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6.

23. Khan AO. 2021-2022 *Basic and Clinical Science Course, Section 6: Pediatric Ophthalmology and Strabismus.*; 2021.
24. VanderVeen D. Pediatric cataracts and other lens abnormalities. In: Wright KW, Strube YNJ, eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus* . 3rd ed. Oxford; 2012:767-792.
25. Duoru Lin HL, Liu Z, Long E, et al. A novel congenital cataract category system based on lens opacity locations and relevant anterior segment characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6389-6395.
26. Nelson LB, Calhoun JH, Simon JW, Robison ;, Harley D. Progression of Congenital Anterior Polar Cataracts in Childhood. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1842-1843.
27. Prasher P, & SJS. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery in Indian population. *Int Ophthalmol*. 2017;37(3):683-689.
28. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM. *Alport Syndrome Synonyms: Familial Nephritis, Hereditary Nephritis, Thin Basement Membrane Disease, Thin Basement Membrane Nephropathy.*; 2001.
29. Goel N. Christmas tree cataract. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2016;30(3):210-211.
30. Wilson ME, Rupal HT. *Pediatric Cataract Surgery: Techniques, Complications and Management*. Second. (Wilson ME, Trivedi RH, eds.). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014.
31. Potter WS. Pediatric cataracts. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40(4):841-853.
32. Taksande A, Jameel PZ, Taksande B, Meshram R. Red reflex test screening for neonates: A systematic review and meta analysis. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(8):1994-2003.
33. Arnoldi KA, Buckley EJ, Ellis GS, et al. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics*. 2008;122(6):1401-1404.
34. Costenbader FD, Albert DG, Washington DC. Conservatism in the Management of Congenital Cataract. *AMA Arch Ophthalmol*. 1957;58(3):426-430.

35. Lagrèze WA. Treatment of congenital and early childhood cataract. *Ophthalmologie*. 2021;118:135-144.
36. Lambert SR, Lynn MJ, Hartmann EE, et al. Comparison of contact lens and intraocular lens correction of monocular aphakia during infancy: A randomized clinical trial of HOTV optotype acuity at age 4.5 years and clinical findings at age 5 years. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(6):676-682.
37. Solebo AL, Russell-Eggitt I, Cumberland PM, Rahi JS. Risks and outcomes associated with primary intraocular lens implantation in children under 2 years of age: The IoLunder2 cohort study. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(11):1471-1476.
38. Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP, Valleix S. Recent developments in the management of congenital cataract. *Ann Transl Med*. 2020;8(22):1545-1545.
39. Plager DA, Lynn MJ, Buckley EG, Wilson ME, Lambert SR. Complications in the first 5 years following cataract surgery in infants with and without intraocular lens implantation in the infant aphakia treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):892-898.e2.
40. Shuaib AM, Elhousseiny AM, Hassanein DH, Zedan RH, Elhilali HM. Predictive value of intraocular lens power calculation formulae in children. *Clinical Ophthalmology*. 2021;15:2527-2536.
41. Li J, Liu Z, Wang R, et al. Accuracy of intraocular lens power calculations in paediatric eyes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(3):301-310.
42. Moore DB, ben Zion I, Neely DE, et al. Accuracy of biometry in pediatric cataract extraction with primary intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(11):1940-1947.
43. Devi Shrestha U. Cataract surgery in children: Controversies and practices. *Nepal J Ophthalmol*. 2012;4(7):138-149.
44. Mohammadpour M, Shaabani A, Sahraian A, et al. Updates on managements of pediatric cataract. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(2):118-126.
45. Nelson LB, & WRS. Pediatric Cataract Surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 1994;34(2):165-189.

46. Weikert MP. Update on bimanual microincisional cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(1):62-67.
47. Taylor D. The Doyne Lecture. Congenital cataract: the history, the nature and the practice. *Eye (Lond)*. 1998;12(Pt 1):9-36.
48. Meier P, Sterker I, Wiedemann P. Pars plana lensectomy for treatment of congenital cataract. *Graefé's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2001;239(9):649-655.
49. Dodds E. Pars Plana Lensectomy. In: Becker M, Davis J, eds. *Surgical Management of Inflammatory Eye Disease*. Springer; :85-91.
50. Ahmadi H, Javadi MA, Ahmady M, et al. Primary capsulectomy, anterior vitrectomy, lensectomy, and posterior chamber lens implantation in children: Limbal versus pars plana. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(6):768-775.
51. Ruddle JB, Staffieri SE, Crowston JG, Sherwin JC, Mackey DA. Incidence and predictors of glaucoma following surgery for congenital cataract in the first year of life in Victoria, Australia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(7):653-661.
52. Trabucchi G, PA, BF, FM, NP, & BR. Congenital aphakia in Peters' anomaly syndrome. A case report. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(5):595-597.
53. Lim ME, Buckley EG, Grace Prakalapakorn S. Update on congenital cataract surgery management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(1):87-92.
54. Lambert SR, Kraker RT, Pineles SL, et al. Contact Lens Correction of Aphakia in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1452-1458.
55. Naz S, Vallejo M, García A, Barbas C. Method validation strategies involved in non-targeted metabolomics. *J Chromatogr A*. 2014;1353:99-105.
56. Liu X, Xu G. Recent advances in using mass spectrometry for mitochondrial metabolomics and lipidomics - A review. *Anal Chim Acta*. 2018;1037:3-12.
57. Fiehn O. Metabolomics-the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol*. 2002;48((1-2)):155-171.

58. Dunn WB, Broadhurst D, Begley P, et al. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nat Protoc.* 2011;6(7):1060-1083.
59. Nazifova-Tasinova N, Radeva M, Galunska B, Grupcheva C. Metabolomic analysis in ophthalmology. *Biomedical Papers.* 2020;164(3):236-246.
60. Luo Y, Cui HP, Liu Y, Chen L. Metabolomics and biomarkers in ocular matrix: Beyond ocular diseases. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(6):991-1003.
61. Yanshole V v., Yanshole L v., Snytnikova OA, Tsentalovich YP. Quantitative metabolomic analysis of changes in the lens and aqueous humor under development of age-related nuclear cataract. *Metabolomics.* 2019;15(3).
62. Tomita Y, Cagnone G, Fu Z, et al. Vitreous metabolomics profiling of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2021;64(1):70-82.
63. Lahiri Majumder A, Johnson MD, Henry SA. L-myo-Inositol-1-phosphate synthase. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1348((1-2)):245-256.
64. Majumder AL, Biswas BB. *Biology of Inositols and Phosphoinositides.* Vol 39.; 2006.
65. Pendaries C, TH, PM, & PB. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases. *FEBS Lett.* 2003;546(1):25-31.
66. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2009;1793(6):933-940.
67. Irvine R. Nuclear lipid signaling. *Sci STKE.* 2000;2000(48):re1.
68. Kowal TJ, Prosseda PP, Ning K, et al. Optogenetic modulation of intraocular pressure in a glucocorticoid-induced ocular hypertension mouse model. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(6).
69. Luo N, Kumar A, Conwell M, Weinreb RN, Anderson R, Sun Y. Compensatory Role of Inositol 5-Phosphatase INPP5B to OCRL in Primary Cilia Formation in Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe. *PLoS One.* 2013;8(6).

70. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95(10):1811-1827.
71. Frankfater C BSHFAUP. Alpha-crystallin mutations alter lens metabolites in mouse models of human cataracts. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238081.
72. Tang Y, Shah S, Cho KS, Sun X, Chen DF. Metabolomics in Primary Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2022;16.
73. Brodsky B, Persikov A v. Molecular structure of the collagen triple helix. *Adv Protein Chem*. 2005;70:301-339.
74. Hu S, He W, Wu G. Hydroxyproline in animal metabolism, nutrition, and cell signaling. *Amino Acids*. 2022;54(4):513-528.
75. Padalkar P, Bulakh PM, Melinkeri RR. Role Of Proline And Tyrosine In Hydrogen Peroxide Induced Cataract. *Global Journal of Biology, Agriculture & Health Sciences*. 2013;2(4):96-99.
76. Shiels A, Hejtmancik JF. Inherited cataracts: Genetic mechanisms and pathways new and old. *Exp Eye Res*. 2021;209(108662).
77. Xia XY, Li N, Cao X, et al. A novel COL4A1 gene mutation results in autosomal dominant non-syndromic congenital cataract in a Chinese family. *BMC Med Genet*. 2014;15(97).
78. Kandaswamy DK, Prakash MVS, Graw J, et al. Application of wes towards molecular investigation of congenital cataracts: Identification of novel alleles and genes in a hospital-based cohort of South India. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):1-23.
79. Yagci R, Ersöz I, Aydin B, et al. Aqueous Humor and Serum Concentration of Hydroxyproline in Pseudoexfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2007;16(2):225-229.
80. Fiedorowicz M, Choragiewicz T, Turski WA, et al. Tryptophan Pathway Abnormalities in a Murine Model of Hereditary Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1039.
81. Minakata S, Manabe S, Inai Y, et al. Protein C-Mannosylation and C-Mannosyl Tryptophan in Chemical Biology and Medicine. *Molecules*. 2021;26(17):5258.

82. Campbell NA. *Biology*. 8th ed. (Reece JB, ed.). Pearson Education, Inc.; 2008.
83. Kamel K, O'Brien CJ, Zhdanov A v., et al. Reduced oxidative phosphorylation and increased glycolysis in human glaucoma lamina cribrosa cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(13).
84. Hwang JS, Shin YJ. Role of choline in ocular diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
85. Kang JH, Zeleznik O, Frueh L, et al. Prediagnostic Plasma Metabolomics and the Risk of Exfoliation Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(9).
86. Hikosaka K, Yaku K, Okabe K, Nakagawa T. Implications of NAD metabolism in pathophysiology and therapeutics for neurodegenerative diseases. *Nutr Neurosci*. 2021;24(5):371-383.
87. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun*. 2020;11(1).
88. Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, et al. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science (1979)*. 2017;355(6326):756-760.
89. Wang Y, Hou XW, Liang G, Pan CW. Metabolomics in glaucoma: A systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(6).
90. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases : structure, function and inhibition. *Biochem J*. 2001;357(Pt 3):593-615.
91. Chen CT, Shao Z, Fu Z. Dysfunctional peroxisomal lipid metabolisms and their ocular manifestations. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10.
92. Hysi PG, Khawaja AP, Menni C, et al. Ascorbic acid metabolites are involved in intraocular pressure control in the general population. *Redox Biol*. 2019;20:349-353.
93. Pan CW, Ke C, Chen Q, et al. Differential metabolic markers associated with primary open-angle glaucoma and cataract in human aqueous humor. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1).

94. Xuan Q, Ouyang Y, Wang Y, et al. Multiplatform Metabolomics Reveals Novel Serum Metabolite Biomarkers in Diabetic Retinopathy Subjects. *Advanced Science*. 2020;7(22).
95. Tounta V, Liu Y, Cheyne A, Larrouy-Maumus G. Metabolomics in infectious diseases and drug discovery. *Mol Omics*. 2021;17(3):376-393.
96. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019;4(2):293-305.
97. Xiao Y, Ma D, Yang YS, et al. Comprehensive metabolomics expands precision medicine for triple-negative breast cancer. *Cell Res*. 2022;32(5):477-490.
98. Muthubharathi BC, Gowripriya T, Balamurugan K. Metabolomics: small molecules that matter more. *Mol Omics*. 2021;17(2):210-229.
99. Khoramipour K, Sandbakk Ø, Keshteli AH, Gaeini AA, Wishart DS, Chamari K. Metabolomics in Exercise and Sports: A Systematic Review. *Sports Medicine*. 2022;52(3):547-583.
100. Chen X, Chen Y, Wang L, Sun X. Metabolomics of the aqueous humor in patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis*. 2019;25:489-501.