

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

RETİNİTİS PİGMENTOSA'DA SERBEST RADİKALLERİN ROLÜ

Dr. Mustafa TÜMAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Rezan HATUNGİL

MERSİN - 2010

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

RETİNİTİS PİGMENTOSA'DA SERBEST RADİKALLERİN ROLÜ

Dr. Mustafa TÜMAY

YÜLSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Rezan HATUNGİL

Bu tez Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından BAP-SBE – (MT) 2009-2 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:164.....

MERSİN – 2010

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Retinitis Pigmentosa’da Serbest Radikallerin Rolü” adlı çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 19/04/2010



Doç. Dr. Atilla ARGİN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Serap YALIN
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



Yrd. Doç. Dr. Tolgay ERGENOĞLU
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Yukarıdaki tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 29.04.2010 tarih ve 2010/138... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Enstitü Müdürü

Prof. Dr. İktisat MELEK OĞLU



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, gösterdiği üstün anlayış, sabır ve rehberliği ile akademik açıdan yetişmemde büyük katkısı olan, danışman hocam Sayın Doç. Dr.Rezan HATUNGİL'e, tezimin hazırlanması boyunca gösterdiği titizlik, özveri ve bilimsel katkıdan dolayı teşekkür ederim.

MEÜ. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI'na yüksek lisans eğitimim boyunca yaptıkları bilimsel ve akademik katkılar ile eğitimim süresince gösterdiği anlayış, hoşgörü ve yetişmemde gösterdiği örnek kişilik ve davranışları nedeniyle teşekkür ederim.

MEÜ. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Atilla ARGİN ve Ar. Gör. Erdem DİNÇER'e tez çalışmalarım sırasınca hasta tespiti ve verdikleri bilgiler konusunda; MEÜ. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e ve Öğr. Gör. Semra ERDOĞAN'a yapılan istatistik analizlerin değerlendirilmesi ve yorumlanması konusundaki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

MEÜ. Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Serap YALIN'a ve Ar. Gör. Mehmet BERKÖZ'e gerek fakülte laboratuvarını kullanmam gerekse kaynakların bulunmasında yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

MEÜ. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine eğitimim süresince verdikleri destek ve bilimsel katkılar için teşekkür ederim. Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma eğitimim süresince destekleri için teşekkür ederim.

Hayatımda maddi manevi destekleri olan babam ve annem ile ağabeyim, ablam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Mustafa TÜMAY

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
ÖZET	xviii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gözün Anatomisi	3
2.1.1. Göz Küresi	3
2.1.2. Göz Küresini Çevreleyen Tabakalar	4
2.1.2.1. Tunica fibrosa	4
2.1.2.2. Tunica vasculosa	4
2.1.2.3. Tunica nervosa	5
2.1.3. Göz Kapağı	5
2.1.4. Lakrimal Sistem	5
2.1.5. Orbita	6
2.1.6. Konjonktiva	6
2.1.7. Kornea	6
2.1.8. Sklera	6
2.1.9. Lens (Mercek)	6
2.1.10. Humor Vitreus ve Humor Aquos	7
2.1.11. Retina	7
2.1.12. Optik Sinir	8

2.1.13.	Göz Hareketlerinin Kas Kontrolü	8
2.2.	Görme duyusu (Photoreception)	9
2.2.1.	Görme İçin Gerekli Uyarı ve Görüntünün Oluşması	11
2.3.	Akomodasyon	16
2.4.	Retinanın Reseptör Olarak İşlevi	19
2.5.	Fotoreseptörler (Çubuk ve Koniler)	21
2.5.1.	Rodopsinin Işık Enerjisi ile Parçalanması	22
2.5.2.	Rodopsinin Yeniden Oluşumu	23
2.5.3.	Rodopsin Oluşumunda A Vitamininin Rolü	23
2.5.4.	Çubuk Reseptör Potansiyeli Hiperpolarize Edicidir	23
2.5.5.	Retinada Bilgi İşlem Mekanizması	25
2.6.	Retina Duyarlılığının Düzenlenmesi	28
2.6.1.	Karanlığa Uyum	28
2.6.2.	Aydınlığa Uyum	29
2.6.3.	Aydınlık ve Karanlığa Uyumun Diğer Yolları	29
2.6.4.	Görmede Aydınlığa ve Karanlığa Uyumun Değeri	30
2.7.	Renkli Görme	30
2.7.1.	Retinanın Sinirsel İşlevi	31
2.7.2.	Retinal Nöronlar Tarafından Salınan Nörotransmitterler	31
2.7.3.	Retinal Nöronlardaki Sinyalin İleti Şekli	31
2.7.4.	Görsel Kontrastı Arttıran Lateral İnhibisyon	32
2.7.5.	Gangliyon Hücrelerinin Renk Sinyallerini İletilmesi	33
2.7.6.	Üç Tip Koninin Spektral Duyarlılıkları	33
2.7.7.	Sinir Sisteminde Rengin Yorumlanması	33
2.7.8.	Beyaz Işığın Algılanması	34
2.7.9.	Koniler Tarafından Renkli Görmeyi Fotokimyası	34
2.8.	Periskopik, Binoküler ve Stereoskopik Görme	36
2.8.1.	Periskopik Görme	36

2.8.2.	Binoküler Görme	36
2.8.3.	Stereoskopik Görme	37
2.9.	Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi ve Görme Yolları	37
2.10.	Görme Korteksinin Yapılanması ve İşlevi	38
2.10.1.	Primer Görme Korteksi	38
2.10.2.	Sekonder Görme Korteksi	39
2.10.3.	Ayrı Gözlerden Gelen Sinyallerin Etkileşimi	40
2.11.	Görsel Bilginin Analizi için Ana Yollar	40
2.11.1.	Cisimlerin Üç Boyutlu Duruşu, Şekli ve Hareketinin Analizi	40
2.11.2.	Detay ve Rengin Analizi	40
2.12.	Görüntü Analizi Sırasında Nöronal Uyarılma Kalıpları	40
2.12.1.	Rengin Saptanması	40
2.13.	Görme alanı	41
2.13.1.	Başlıca Görme Alanı Lezyonları	41
2.13.2.	Başlıca Optik Yol Lezyonlarının Görme Alanına Etkileri	41
2.14.	Göz Hareketleri ve Kontrolü	41
2.14.1.	Göz Hareketlerini Kontrol İçin Nöral Yollar	42
2.14.2.	Gözlerin Fiksasyon Hareketleri	42
2.14.2.1.	İstemli Fiksasyon Hareketleri	43
2.14.2.2.	İstemdışı Fiksasyon Mekanizması ve Süperiyör Kollikulusların Rolü	43
2.14.3.	İki Gözden Gelen Görüntülerin Birleştirilmesi	43
2.15.	Akomodasyon ve pupil açıklığının otonom kontrolü	43
2.15.1.	Gözlere Giden Otonom Sınırlar	44
2.15.2.	Akomodasyonun Denetimi	44
2.15.3.	Pupil Çapının Denetimi	44

2.15.4.	Pupillanın Işık Refleksi, Kornea Refleksi ve Akomodasyon Refleksi	45
2.16.	Retina'nın Kanlanması ve Kan–Retina Bariyeri	45
2.17.	Retinitis Pigmentosa	46
2.17.1.	Retinitis Pigmentosa'nın Kalıtımı	47
2.17.1.1.	Otozomal Dominant Retinitis Pigmentosa	50
2.17.1.2.	Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa	51
2.17.1.3.	X'e Bağlı Retinitis Pigmentosa	51
2.17.1.4.	Mitokondrial Retinitis Pigmentoza	52
2.17.1.5.	CERKL ve Retinitis Pigmentosa	52
2.17.2.	Retinitis Pigmentosa ve Moleküler Mekanizmalar	53
2.17.3.	Retinitis Pigmentosa'da Fotoreseptör Hücre Ölümüne Yol Açan Mekanizmalar	55
2.18.	Apoptozis	56
2.18.1.	Erstresek Yol	58
2.18.2.	İntresek Yol	59
2.19.	Retinitis Pigmentosa'nın Epidemiyoloji ve Patogenezi	60
2.20.	Retinitis Pigmentosa'nın Klinik Özellikleri ve Oftalmoloji	61
2.21.	Retinitis Pigmentosa'da Görme Prognozu	62
2.22.	Retinitis Pigmentosa'da Elektrofizyolojik Testler	62
2.23.	Retinitis Pigmentosa'da Semptomlarına Göre Evreler	62
2.23.1.	Kronolojik Sıra ile Belirtiler	64
2.24.	Retinitis Pigmentosa'ya Eşlik Eden Optik Özellikler	66
2.25.	Atipik Retinitis Pigmentosalar	66
2.26.	Pigmentsiz Retinitis Pigmentosa	67
2.27.	Eşlik Eden Diğer Sistemik Bozukluklar	68
2.28.	Retinitis Pigmentosa'da Tedavi	70

2.29.	Serbest radikaller	71
2.29.1.	Reaktif Oksijen Partiküllerinin Oluşumu	76
2.29.2.	Serbest Radikallerin Taranması	79
2.29.3.	Serbest Radikallerin Hücre ve Dokularda Yol Açtığı Zararlar	80
2.29.4.	Süperoksit dismutaz (SOD)	81
2.29.5.	Katalaz (CAT)	81
2.29.6.	Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX)	81
2.29.7.	Malondialdehit (MDA)	82
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	83
3.1.	Araştırma Gruplarının Oluşturulması	83
3.2.	Plazma Enzim Aktivitelerinin Ölçümü	83
3.2.1.	Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü	83
3.2.2.	Katalaz (CAT) Aktivitesi Ölçümü	85
3.2.3.	Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesi Ölçümü	85
3.3.	Malondialdehit (MDA) Ölçümü	86
3.4.	İstatistiksel Analiz	87
4.	BULGULAR	88
5.	TARTIŞMA	95
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	99
7.	KAYNAKLAR	100
	ÖZGEÇMİŞ	112

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Gözün anatomik yapısı	3
Şekil 2.2. Gözün fonksiyonel anatomisi	4
Şekil 2.3. Retinanın tabakaları ve işlevsel bileşenleri	7
Şekil 2.4. Göz hareketlerinin kas kontrolü	8
Şekil 2.5. Işık spektrumu	9
Şekil 2.6. Petek göz	10
Şekil 2.7. Işığın kırılması	12
Şekil 2.8. Kırılma, odak noktası, görüntü noktası ve optik eksen	13
Şekil 2.9. Merceğin ışığı kırma gücü ve fizyolojik optik	13
Şekil 2.10. Konveks mercekte kırılma	14
Şekil 2.11. Konkav mercekte kırılma	14
Şekil 2.12. Bir fotoğraf makinası olarak göz	14
Şekil 2.13. Işığın odaklanması ve ıraklanması, görüntü oluşumu	14
Şekil 2.14. A.B. Mercekte sferik ve kromatik kusurlar	15
Şekil 2.15. İyi görüşün yakın ve uzak noktası	16
Şekil 2.16. Göz uyumu (akomodasyon) ve sinir yolları (refleks arkı)	16
Şekil 2.17. Görme kusurları	17
Şekil 2.18. Astigmatizm ve düzeltilmesi	18
Şekil 2.19. Görme keskinliği	18
Şekil 2.20. Derinlik algısı	18
Şekil 2.21. İnsan gözünün fotoreseptörleri	19
Şekil 2.22. Basil ve koninin yapısı	20
Şekil 2.23. Basil ve koninin işlevsel şeması	20
Şekil 2.24. Rodopsin-Retinal görme döngüsü	22
Şekil 2.25. Karanlıkta ve aydınlıkta retinada Na^+ geçirgenliği ve reseptör potansiyeli	24

Şekil 2.26. Omurgalıların retinasındaki sinaptik yapılar	24
Şekil 2.27. Retinadaki sinirsel organizasyon	26
Şekil 2.28. Retina hücrelerinin uyarıya cevabı	26
Şekil 2.29. Retinadaki hücrelerin elektriksel potansiyel durumu	27
Şekil 2.30. Renkli görmede renkler	28
Şekil 2.31. Karanlığa uyum eğrisi	28
Şekil 2.32. Renkli görme	30
Şekil 2.33. Spektral duyarlılık eğrisi	30
Şekil 2.34. H: Horizontal hücre, B: Bipolar hücre, G: Gangliyon hücresi	32
Şekil 2.35. Lateral inhibisyon	32
Şekil 2.36. Üç ayrı tip konide renk emilim eğrileri	34
Şekil 2.37. Konilerde ışıkla renk uyarılması	34
Şekil 2.38. Görme merkezi	37
Şekil 2.39. Görme merkezi	37
Şekil 2.40. Görme merkezi	37
Şekil 2.41. Primer görme korteksinin tabakalı yapısı	39
Şekil 2.42. Serebral korteksin Brodman sahaları	39
Şekil 2.43. Göz hareketlerinin kontrolü için sinir yolları	42
Şekil 2.44. Gözün otonomik innervasyonu ve refleks arkı	42
Şekil 2.45. X'e bağlı olarak geçen RP'li bir kadın hastada görünüm	50
Şekil 2.46. Rod fotoreseptör yapısı	54
Şekil 2.47. Retinitis Pigmentosa erken evre	63
Şekil 2.48. Retinitis Pigmentosa orta evre	63
Şekil 2.49. Retinitis Pigmentosa geç evre	64
Şekil 2.50. Çok erken dönem retinitis pigmentosa	64
Şekil 2.51. Retinitis Pigmentosa'da erken dönem kemik spikülü tarzında pigmentasyon	64
Şekil 2.52. A.B. Retinitis pigmentosa'da yoğun pigmenter değişiklikler	65

Şekil 2.53. İleri dönem retinitis pigmentosa	65
Şekil 2.54. İleri dönem retinitis pigmentosada koroidal damarların görünür hale gelmesi	65
Şekil 2.55. Sektöryel retinitis pigmentosa	67
Şekil 2.56. Santral retinitis pigmentosa	67
Şekil 2.57. A.B. Retinitis punktata albescens	67
Şekil 2.58. Serbest Radikallerin Oluşumu	73
Şekil 2.59. Metabolizma sırasında serbest radikallerin oluşumu ve SOD, CAT ve GSH-Px enzimlerinin reaksiyonlardaki rolü	82
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına göre SOD değerlerine ait % 95 güven aralıkları	92
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına göre Katalaz değerlerine ait % 95 güven aralıkları	92
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol gruplarına göre GSH-Px değerlerine ait % 95 güven aralıkları	92
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarına göre MDA değerlerine ait % 95 güven aralıkları	92
Şekil 4.5. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının SOD değerlerine ait % 95 güven aralıkları	93
Şekil 4.6. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının CAT değerlerine ait % 95 güven aralıkları	93
Şekil 4.7. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının GSH-Px değerlerine ait % 95 güven aralıkları	93
Şekil 4.8. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının MDA değerlerine ait % 95 güven aralıkları	93
Şekil 4.9. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının SOD değerlerine ait % 95 güven aralıkları	94
Şekil 4.10. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının CAT	

Değerlerine ait % 95 güven aralıkları	94
Şekil 4.11. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının GSH-Px değerlerine ait % 95 güven aralıkları	94
Şekil 4.12. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının MDA değerlerine ait % 95 güven aralıkları	94

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Rod (çubuk) ve konların (koni) özelliklerinin karşılaştırılması	21
Çizelge 2.2. RP fenotipinden sorumlu genler, fonksiyonları ve kalıtım modelleri	48
Çizelge 2.3. İnsanda retinal hastalıkların fenotip ve genotip örneklerinin gösterimi	53
Çizelge 2.4. İç ve dış sinyallere karşı hücrenin yanıtı	57
Çizelge 2.5. Hücre içi ve hücre dışı yollarla uyarılan apoptozun biyokimyası	60
Çizelge 2.6. Organizmada serbest radikal oluşma yolları	75
Çizelge 2.7. A.B. Serbest radikallerin neden olduğu başlıca hastalıklar ve patolojik olarak önemli oksijen türevleri	77
Çizelge 2.8. Endojen ve eksojen antioksidanların sınıflandırılması	79
Çizelge 3.1. Malondialdehit (MDA) ölçümünde deneyin yapılışı	87
Çizelge 4.1. Hasta ve Kontrol grubuna ait bazı parametreler için tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri	88
Çizelge 4.2. Parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri	89
Çizelge 4.3. Kontrol ve hasta gruplarını cinsiyetlere göre belirlenmiş parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri	89
Çizelge 4.4. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının belirlenmiş parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri	90
Çizelge 4.5. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri	91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A ⁰	Angstrom
AD	Otozomal Dominant
AR	Otozomal Resesif
adRP	Otozomal Dominant Retinitis Pigmentosa
arRP	Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa
XLRP	X'e Bağlı Retinitis Pigmentoza
RP	Retinitis Pigmentosa
RNA	Ribonükleik Asit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
mRNA	Messenger RNA
DNAz	DNA'yı Parçalar Halinde Kesen Enzim
MR	Medial Rektus
LR	Lateral Rektus
SR	Superior Rektus
İR	İnferior Rektus
SO	Superior Oblik
İO	İnferior Oblik
<i>f</i>	Odak Uzaklığı
<i>a</i>	Lensten Işık Kaynağına Olan Uzaklık
<i>b</i>	Lenzin Her İki Tarafındaki Odağın Uzaklığı
D	Dioptri
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
ER	Endoplazmik Retikulum
IOP	Göz İçi Basınç
M	Molar
mM	Milimolar
mg	Miligram
ml	Mililitre
mμ	Milimikron
mm	Milimetre

µm	Mikrometre
nm	Nanometre
µl	Mikrolitre
mV	Milivolt
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDE	Fosfodiesteraz
pmol	Pikomol
RGC	Retina Gangliyon Hücreleri
RPE	Retina Pigment Epiteli
TBE	Tris-Borat-EDTA
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
V-1	Primer Görme Alanı
V-2	Sekonder Görme Alanı
ERG	Elektroretinogram
EOG	Elektrookulogram
RHO	Rodopsin
PDE6 Ave B	Fosfodiesteraz 6 α ve β Alt Üniteleri
GNGA1	Rod Cyclic Nucleotide Gated Channel
SAG	S-Antigen, Arrestin
RPE65	Retinal Pigment Epithelium 65 kD Proteini
RLBP1	Retinaldehyde Binding Protein
ABCR	ATP Binding Cassette Transporter
RGR	Retinal G Protein-Coupled Receptor
RDS	Peripherin/Retinal Degeneration Slow
ROM1	Rod Outer Segment Sembrane Protein 1
NRL	Neural Retina Leusin Zipper
CRX	Cone Rod Homeobox
RP1	Retinis Pigmentosa 1
FSCN2	Retinal Fascin 2
PRPC8	Precursor RNA Processing Complex C 8
PRPF31	Precursor RNA Processing Factor 31

LRAT	Lecithin Retinol Acyltransferase
TULP1	Tubby Like Protein 1
MERTK	C-mer Protooncogene Receptor Tyrosine Kinase
CERKL	Ceramide Kinase Like
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
TGF-s	Transforming Growth Factor seta
TNF	Tumor Nekrotizan Factor
RPGR	Retinitis Pigmentoza GTPase Regulator Geni
Apaf-1	Apoptotik Proteaz Aktive Eden Faktör 1
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
ICAM-1	Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1
AİF	Apoptozisi İndükleyen Faktör

ÖZET

Retinitis Pigmentosa'da Serbest Radikallerin Rolü

Retinitis pigmentosa (RP) görme kaybıyla seyreden, retinada ilerleyici dejenerasyonla karakterize bir hastalıktır. Apoptozisle fotoreseptörler kaybedilir. Karmaşık bir genetiğe sahiptir. Fotoreseptör ve fototransdüksiyonla ilgili genlerin mutasyonu hastalığa yol açar. Semptomların ortaya çıkışı her yaşta görülebilir. Görülme sıklığı 1/3500'dür. Kesin tedavisi yoktur. Çalışmamızda etiyojisi hala tam olarak bilinmeyen ve tedavisi olmayan bu hastalığın nedenlerini araştırmak amacıyla serbest radikallerin rolü incelenmiştir.

RP tanısı almış 10 yıllık eski hastalardan hasta grubu, sağlıklı bireylerden de kontrol grubu oluşturulmuştur.

Çalışmada, reaktif oksijen ürünlerinin retina hücrelerinin apoptozisindeki rollerini araştırmak için, serbest radikal hasarın göstergesi olan lipit peroksidasyon ürünü malondialdehit (MDA) ölçümleri yapılmıştır. Bunu yanında retinal hücrelerin apoptozisten koruyuculuğunu araştırmak amacıyla antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peoksidaz (GSH-Px) aktiviteleri incelenmiştir.

Hasta grubundaki MDA değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Antioksidan enzim aktivitelerinin kontrol grubu değerleri hasta grubundaki değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksektir ($p<0,0001$).

Kadınlarda hasta ve kontrol grupları arasında bütün parametreler için anlamlı bir farklılık bulunmuştur. MDA incelendiğinde hasta grubunun değeri daha büyüktür ($p<0,0001$). Diğer parametreler incelendiğinde ise kontrol grubundaki değer daha büyüktür ($p<0,0001$). Erkekler için de aynı farklılıklar bulunmuştur.

Yaşlar bakımından bütün parametreler için hasta ve kontrol grupları incelenmiş, 20 yaşın altındakiler ve 41 yaş ve üzerindeki için SOD, CAT, GSH-Px bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$). 20-30 yaş aralığında bütün parametreler için farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,0001$). 31-40 yaş aralığında ise sadece CAT için farklılıklar anlamlıdır ($p=0,026$).

Bu çalışmanın sonucunda RP'da radikal hasarın yüksek, bunun yanında antioksidan enzimlerin düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonucun, serbest radikallere maruz kalma veya antioksidan enzim yetersizliğinin RP'yi hazırlayan bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Retinitis pigmentosa, apoptozis, serbest radikal, antioksidan.

ABSTRACT

The Role of Free Radicals in Retinitis Pigmentosa

Retinitis pigmentosa (RP) occurred with loss of vision and characterized by progressive degeneration in retina. Photoreceptors are lost with apoptosis. It has a complex genetics. Gene's mutation associated with photoreceptor and phototransduction cause diseases. Symptoms arising can be seen in all ages. It has incidence of 1/3500 and there is no cure for it. The role of free radicals was investigated in our study to determine the cause of above mentioned disease which there is no cure for and no certain knowledge about the etiology of it.

Patients with 10 years of RP history formed patient group and healthy individuals constituted control group.

In order to investigate the role of reactive oxygen products in apoptosis of retina cells, measurement of malondialdehyde (MDA) which is the product of lipid peroxidation indicator of free radical damage was done. In addition, antioxidant enzyme activities such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutation peroksidase (GSH-Px) were investigated to examine the protection of retinal cells from apoptosis.

MDA values were significantly higher in patient group compared to control group ($p < 0,0001$). Antioxidant enzyme activities were higher in control group than in patient group ($p < 0,0001$).

There were significant differences between patient and control group for all parameter in females. MDA value was higher in patient group ($p < 0,0001$). All other parameters were higher in control group ($p < 0,0001$). Same differences were found for males.

Patients and control groups were investigated in respect to age for all parameters and there were statistically significant differences for SOD, CAT, GSH-Px in individuals under 20 years and over 41 years old ($p < 0,0001$). Age interval between 20 and 30, differences for all parameters were statistically significant ($p < 0,0001$). For the age interval of 20 to 30, only the differences for CAT was significant ($p = 0,026$).

As a result of this study, it was found that radical damage was high and antioxidant enzymes were low in RP. In conclusion, it was assumed that being exposed to free radicals or insufficient level of antioxidant enzymes can be the factor that may cause RP.

Key Words: Antioxidant, apoptosis, free radicals, retinitis pigmentosa.

1. GİRİŞ

Retinitis Pigmentosa (RP) retinada ilerleyici dejenerasyonla karakterize, bir grup kalıtsal bozuklukların hepsine birden verilen addır (1). Körlüğe kadar gidebilen, bilateral görme kaybıdır (2). Sporadik olarak görülmesinin yanı sıra, otozomal dominant (AD), otozomal resesif (AR) ve X bağlantılı resesif (XLR) olarak kalıtılır (1). Hastaların %30'u otozomal dominanttır ve bu hastalarda rodopsini kodlayan RHO geninde anomali vardır (3,4). Diğer fotoreseptör proteinlerini ve fototransdüksiyonla ilgili proteinleri kodlayan genlerin mutasyonu da RP'ya yol açar (5,6). RP, çok farklı genlere ait defektlerle bağlantılıdır, örneğin miyosin üretimi ile ilgili veya mitokondriyal DNA mutasyonları gibi (7). RP terimi ilk kez 1855 yılında, ilerleyici fotoreseptör kaybı ile olan pigmenter retinopatileri ifade etmek için Donders tarafından ortaya atılmıştır (1). Çoğu RP olgularında fotoreseptör hücrelerin önce çubuk şeklinde olan ve rod adı verilen hücrelerde dejenerasyon başlar (8), buna bağlı olarak rod fonksiyonları kaybolur. Konilerle görme kaybı skotom ile daha sonra ortaya çıkar. Fovea fonksiyonu orta döneme kadar devam eder (3,9). Fotoreseptör dejenerasyonunu izleyen, ilerleyici bir apoptozisle fotoreseptörler kaybedilir (10).

RP, karanlıkta görme kaybı ile başlayıp, bunu progressiv bir şekilde periferik ve santral görme keskinliğinin kaybının izlemesi ile karakterizedir (6). Görme alanı kaybı her yıl %5-%17 arasında ortaya çıkmaktadır (11). Histolojik olarak rod (çubuk) fotoreseptörlerin dejenerasyonu, gece körlüğüne yol açar. Koni fotoreseptörlerin dejenerasyonu, periferik ve santral görme alanının kaybı ile ilişkilidir (12). Çoğu RP olgularında önce çubuk şeklindeki hücrelerin dejenerasyonu başlar (8).

Ortak semptomlar; alacakaranlıkta görememe, gece körlüğü, ilerleyen periferik görme güçlüğü, periferik ve santral görme alanında ilerleyen kayıpla görme alanının daralması, havers kanalları tarzında pigmentasyon, azalmış ya da sönmüş elektroretinogramdır (1). RP hastalarının oftalmoskopla gözleminde; incelmış retinal arterler ve yaygın pigment akümüasyonu gözlenir (2).

Yapılan araştırmalar, ailenin diğer bireylerinin de bu hastalıktan etkilendiğini ortaya çıkarmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür (1). Hastaların çoğunda RP'nin etkileri göz ve görme ile sınırlı kalmaktadır. Buna karşın parsiyel ve total sağırılık vakaların %10'unda da görülmektedir. Bazı vakalar, mental yetmezlik, fasial

dismorfi, mikrosefali, obezite, böbrek yetmezliği, immün ve metabolik bozukluklarla bağlantılıdır. Çok ender olarak RP, konjenital olarak da var olmakta, fakat semptomların ortaya çıkışı her hangi bir yaşta görölmektedir (13). Genellikle çocukluk çağında başlar (2).

Yıllar boyu süren bir süreç içerisinde sadece merkezi (tünel) görüş kalana dek periferik görüş progressif bir şekilde kaybedilmektedir. Merkezi görme belirsiz bir süre devam etmekte, o da kaybedildiği zaman körlük ortaya çıkmaktadır (13).

RP'da retinada görmeyi sağlayan fotoreseptör hücrelerinin (koni ve çubuk) dejenerasyonu ve apoptozisi ile ilerleyen bir görme kaybı vardır. Rod adı verilen, çubuk şeklindeki hücreler retinanın dış bölgelerinde yoğundur ve periferik görüşü sağlar. Bu hücreler aynı zamanda karanlık veya az ışıklı ortamda görebilmemizi sağlar. Koniler makulada lokalize olup merkezi görmeyi ve değişik renkleri algılamayı sağlar (8).

Bazen RP'lı hastalarda, optik diskte neovaskülarizasyon gelişebilir. Bu neovaskülarizasyon gerileyebilir veya daha da ilerleyebilir. Bunun nedeni bilinmemektedir (14,15).

Yaklaşık 3500 kişiden birinde görülen bu hastalık için pek çok tedavi önerileri olmasına karşın kesin bir tedavi yoktur (16).

Daha önce yapılan çalışmalarda, ışığın indüklediği retinal dejenerasyonu antioksidanların hafiflettiği bildirilmiştir. Bu da, fotoreseptör hücrelerin ölümünden oksidatif stresin sorumlu olduğunu göstermektedir (10). Fotoreseptörlerin apoptozisinde reaktif oksijen substratlarının mediatör rolünü araştıran çalışmalar az sayıdadır. Etiyolojisi hala tam olarak bilinmeyen ve tedavisi olmayan bu hastalığın nedenlerinin araştırılması ile körlüğün önlenebileceği ve bu yolla önemli bir yarar sağlayacağı düşünülerek bu hastalıkta serbest radikallerin rolü araştırılmak amaçlanmıştır.

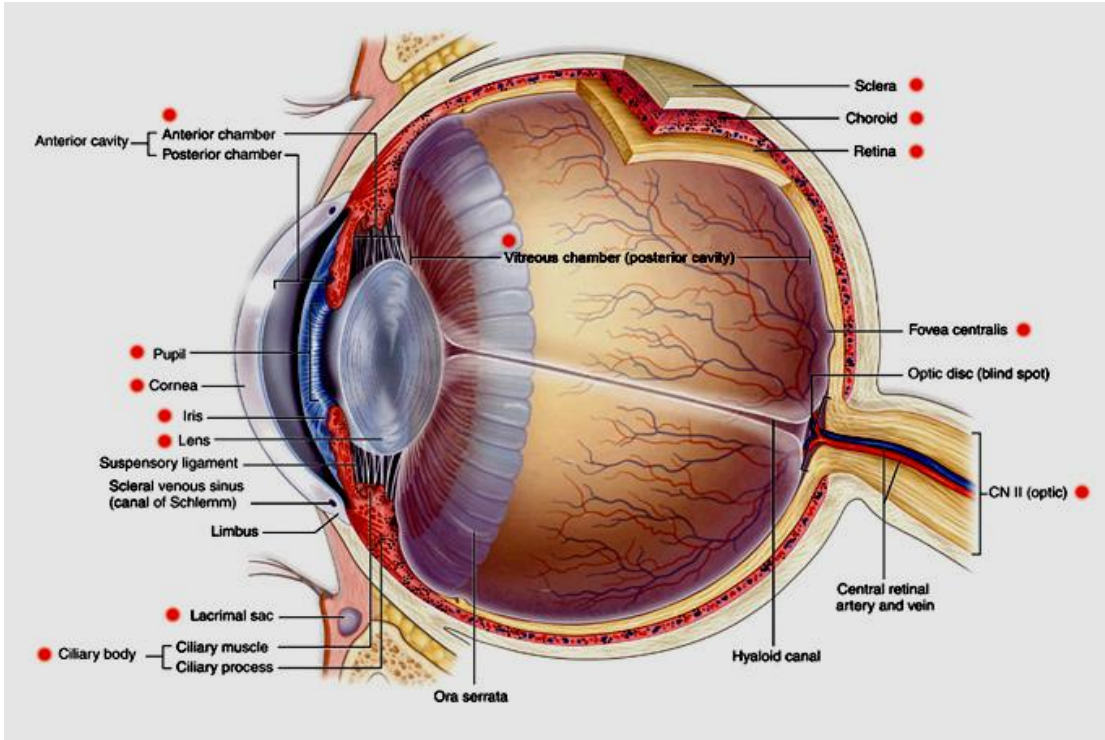
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gözün Anatomisi

Göz, kompleks ve iyi gelişmiş ışığa duyarlı (fotosensitif) bir organdır. Yaklaşık 24 mm çapında olup, kafatası içinde koruyucu kemik olan orbitalar içine yerleşmiştir. Her göz, küresel şekli koruyan dayanıklı fibroz bir yapıdan, görüntüyü odaklayan bir mercek sisteminden ve görüntüyü toplayan ve merkezi sinir sistemine ileten fotosensitif hücrelerden oluşur (17).

2.1.1. Göz Küresi

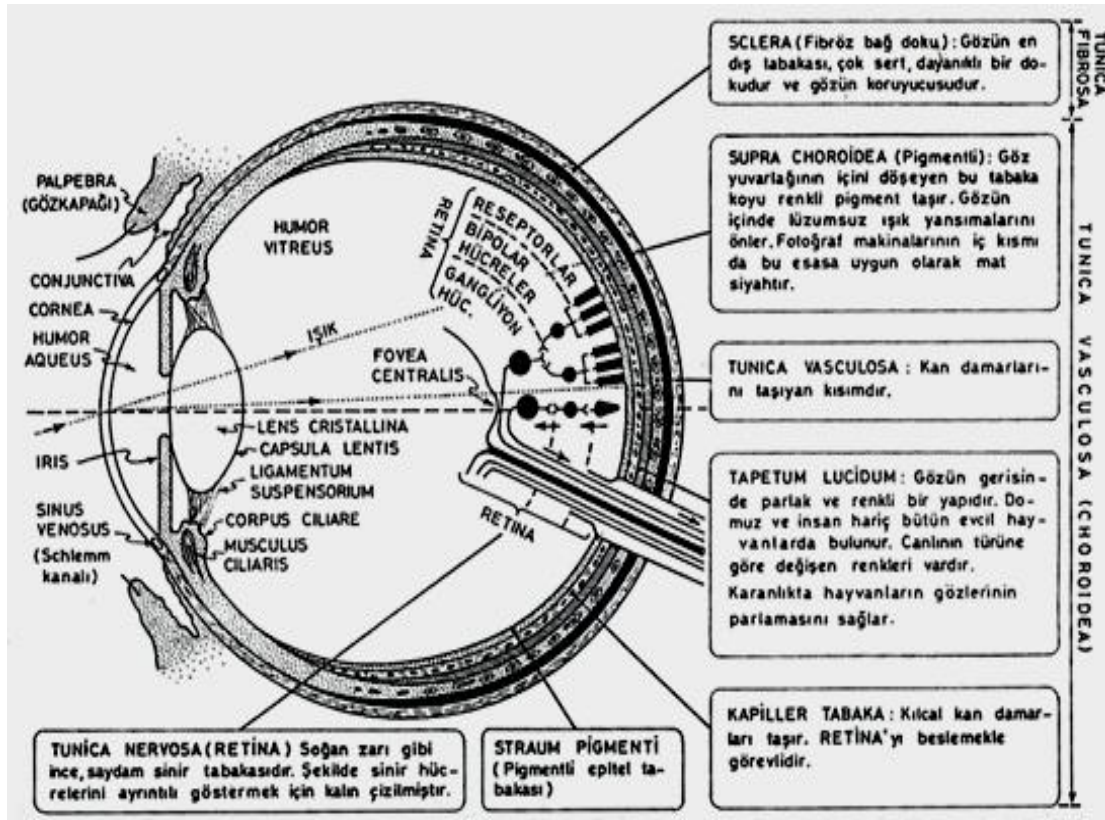
N.opticus, göz kapakları (palpebra), konjonctiva, lakrimal sistem ve göz kasları gibi yapıları içine alan organdır (17). Kürenin içinde *humor aquous*, *iris*, *lens* ve *humor vitreus* bulunur (Şekil 2.1.). Üç tabakadan oluşmuştur. Tabakalardan en içte bulunan *retina*'da ışık reseptörleri vardır. Mercek sisteminin görevi, ışığı bu reseptörlerin üzerinde toplamaktır. Göz sinirlerinin görevi de reseptörlerden gelen impulsları beyin merkezlerine iletmektir (18-21).



Şekil 2.1. Gözün anatomik yapısı (19).

2.1.2. Göz Küresini Çevreleyen Tabakalar

2.1.2.1. *Tunica fibrosa* (gözün dış tabakası) göz küresinin sağlamlığını sağlar. Bunun anterior kısmı *cornea*, posterior kısmı *sclera* adını alır. Cornea saydam, renksiz, kan damarları taşımayan bağ dokusu yapısındadır. Korneanın refraksiyon indeksi (kıırma indeksi) her tarafında aynıdır ve optik bakımdan homojendir. Tunica fibrosanın en geniş kısmı skleradır. Kollajen dokudan yapılmıştır ve saydam değildir (Şekil 2.2.) (17,20,21).



Şekil 2.2. Gözün fonksiyonel anatomisi (17).

2.1.2.2. *Tunica vasculosa* (gözün orta tabakası), *choroidea*, *corpus ciliare* ve *iris*'ten meydana gelmiştir. Bu tabaka, kan damarlarından, pigment hücrelerinden ve bağ dokusundan yapılmıştır. Gözün gerisinde vasküler ve kapiller tabakalar arasında parlak ve opak bir yapı vardır, buna *tapetum lucidum* denir. Renkli olan bu yapı domuz ve insan hariç bütün evcil hayvanlarda mevcuttur. Rengi hayvan türüne göre değişir ve karanlıkta hayvanların gözlerinin parlamasını sağlar. *Choroidea* retina ile sklera arasındaki damar tabakasıdır. Esas görevi retinanın dış tabakasını beslemektir (17,20).

Corpus ciliare halka şeklinde bir yapıdır. İrisin arka uzantısıdır ve silier kası içerir. Dış pigmentli epitel kısmı retina pigment epiteli ile devam eder, iç pigmentsiz epitel kısmı ise aköz sıvıyı üretir. Arkada choroidea, önde irise bağlanır. Esas kısımları **processus ciliaris** ve **m. ciliaris**'lerdir. Processus ciliarisler bol kan damarı taşırlar. M. ciliarisler düz kaslardan yapılmış bir halka oluştururlar (Şekil 2.2.) (17,20,21).

İris, corpus ciliareden kök alan ve düz kaslardan yapılmış bir diyaframdır. Ortasındaki açıklığa **pupilla** (göz bebeği) adı verilir. İris tabakalıdır ve gözün rengi epitel hücrelerdeki pigmente bağlıdır. İrisin kas telleri düz kaslardan yapılmıştır. Kasıldıklarında gözbebeğinin çapını daraltırlar. Radyal biçimde yer almış kaslar ise kasıldıkları zaman gözbebeğinin çapını genişletirler. Pupiller sfinkter kası, III. sinirin parasempatik lifleri, dilatator kası ise sempatik sinir lifleri ile innerve edilir (17,20,21).

2.1.2.3. Tunica nervosa (gözün iç tabakası: retina) gözün ışığa karşı duyarlı olan sinir tabakasıdır. Retina, görme siniri (**N. opticus**) ile beyne bağlıdır ve ışık reseptörleri retinanın çubukları (**rod**) ve konileridir (**cone**). Embriyoloji bakımından retina beynin bir parçası ve görme siniri de serebral traktuslardan birisi olarak kabul edilir (Şekil 2.2.) (17,20,21).

2.1.3. Göz Kapağı

Gözü korumakla görevli lameller yapılar olup dış yüzleri deri, iç yüzleri ise konjonktiva ile örtülüdür. Deri ile konjonktiva arasında fibröz tarsal tabakalar, üst kapak elevatörleri (levator kası, aponevrozu ve müller kası) ve alt kapak retraktörleri (inferior rektus fasyası ve inferior tarsal kas) bulunur. Levator kasını III. kranial sinir, Müller kası ile inferior tarsal kası ise sempatik sinirler innerve eder. Palpebral aralığı VII. kranial sinirin innerve ettiği orbicularis kası kapatır (18,19,21).

2.1.4. Lakrimal Sistem

Gözyaşı tabakası müsin, yağ ve sudan oluşur. Müsin, konjonktivadaki goblet hücrelerinden, yağ ise sebace bezler ile kapak kenarlarındaki Zeiss ve Moll bezlerinden salınır. Lakrimal boşaltım yolları: Punktumları, lakrimal keseyi ve nazolakrimal kanalı içerir (18,19).

2.1.5. Orbita

Armut şeklinde olup arkada apeks ve optik kanala doğru uzanır. Orbita duvarları 7 kemikten oluşur (etmoid, frontal, lakrimal, maksiller, palatin, sfenoid, zigomatik) (19). Orbital Açıklıklar: Etmoid foramen, superior orbital fissür, inferior orbital fissür, optik kanal, nazolakrimal kanal, zigomatikofasial ve zigomatikotemporal kanallardır (19,21). Anatomik olarak:

- a. **Superior orbital fissür** içinden **orbital venler, sempatik lifler, III., IV., VI. kranial ve V. kranial sinirin oftalmik dalı** geçer.
- b. **Inferior orbital fissür** içinden **orbital venler, zigomatik sinir ve V. kranial sinirin maksiller dalı** geçer (19).
- c. **Optik kanal** içinden **optik sinir, oftalmik arter ve sempatik sinirler** geçer.

2.1.6. Konjonktiva

Gözkapağının iç yüzeyini (palpebral konjonktiva) ve ön sklerayı (bulber konjonktiva) örten ince, saydam müköz membrandır (19,21)

2.1.7. Kornea

Gözün ana kırıcı yüzeyidir. Horizontal çapı 11,5 mm, vertikal çapı ise 10,6 mm'dir. Santral kalınlığı 0,52 mm, periferde ise 0.70 mm'ye kadar çıkar. Mikroskopik olarak epitel, Bowman tabakası, stroma, Descemet's membranı ve endotel olmak üzere 5 kattan oluşur (19,21-24).

2.1.8. Sklera

Önde limbus, arkada ise lamina kribrozanın skleral liflerinde optik sinir ile devam eder. Kalınlığı optik sinir etrafında 1 mm, ekvatorunda 0,5 mm ve önde 0,8 mm'dir. En ince kısmı rektus kaslarının yapışma yerindedir (19,21).

2.1.9. Lens (Mercek)

Humor vitreus ile iris arasında yerleşmiş bikonveks (iki tarafı dış bükey), saydam bir kitledir (Şekil 2.2.). Optik bakımdan refraktivitesi ortaya yaklaştıkça artar. Esnek ve saydam bir zar ile örtülüdür; buna *capsula lentis* denir. Yerinde tutan

ligamentum suspensorium'dur. Kapsüllü ve çok hücreli olup, kübik epitelle örtülüdür (17,19,21).

2.1.10. Humor Vitreus ve Humor Aquos

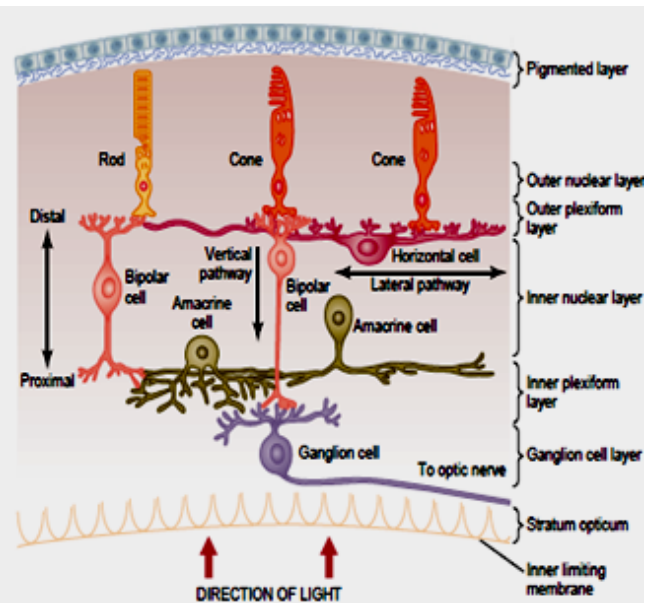
Humor Vitreus gözün en büyük hacmini oluşturur ve göz içi yapılara destek olur. Önde lens ve silier cisim, arkada retina ile sınırlıdır. Vitreus, hidrofilik mukopolisakkarit *hyaluronik asit* ile kollajen içeren *berrak jel* şeklinde bir maddedir. Yapısı serebrospinal sıvıya benzer ve processus ciliarislerdeki kapiller damarlardan gelir. Taşınması difüzyon ve aktif transport yoluyla olmaktadır. Humor aquos difüzyonla mercek ve korneanın beslenmesini sağlar. Drenajı kornea ve skleranın birleşme yerinde bulunan *schlemm kanalı* adlı venle olur. Göz içinde belirli bir basınç vardır; buna *göz içi (intraoküler) basıncı* denir ve 20 (15-25) mm Hg kadardır. Bu basınç göze bir dayanıklılık verir ve göz küresinin düzgünlüğünü sağlar (17,19).

2.1.11. Retina

Retina pigment epiteli (RPE) ve sensoriyel retina olmak üzere iki kattan oluşur. Tek kat hegzagonal hücrelerden oluşan RPE ora serratada silier cismin pigment epiteli ile devam eder (Şekil 2.3.). Sensoriyel retina ince saydam bir doku olup optik sinir yakınlarında 0,40 mm, ora serratada 0,15 mm'dir. **Fovea**, optik sinirin 3 mm temporalindedir (19,21,23).

Histolojik olarak retina katları:

1. Retina epitel tabaka
2. Fotoreseptör hücreler
3. Dış limitan membran
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış plexiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Ganglion hücre katı
9. Sinir lifi katı
10. İç limitan membran (24, 26).



Şekil 2.3. Retinanın tabakaları ve işlevsel bileşenleri (24, 26).

2.1.12. Optik Sinir (N. opticus)

Tabakası üç kısımda incelenir. **1.** Yüzeysel tabaka: Santral retina arteri tarafından beslenir. **2.** Prelaminer tabaka. **3.** Laminer tabaka. Prelaminer ve laminer tabaka kısa silier arterler tarafından (Zinn halkası) beslenir (19,20). N. opticusun devamında bulunan yapılar:

Kiazma: Diafragma sella üzerinde yer alır. Burada nazal retinal lifler çarpışmakta, temporal lifler ise aynı tarafta kalmaktadır. Kiazma arkaya doğru optik traktuslar ile uzanır ve üçüncü ventrikülün ön duvarını oluşturur (19,22).

Optik traktus: Kiazmanın arka tarafından çıkar, iki yana açıldıktan sonra serebral pedinküller etrafından arkaya uzanarak **lateral genikülat cisimlerde** sonlanır (20).

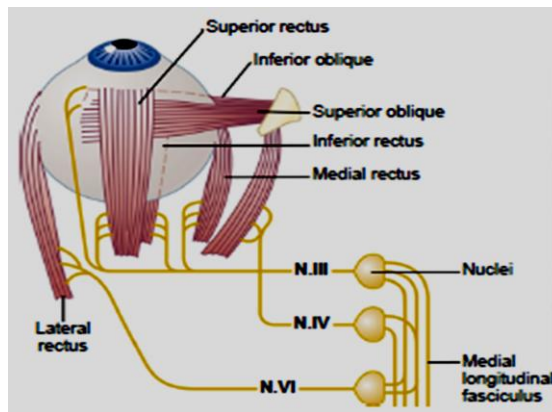
Optik radyasyo: Lateral genikülat cisimden oksipital lobun medialinde, kalkarin fissürün üstünde ve altında yerleşmiş olan **striat kalkarin kortekse** kadar uzanır (19).

2.1.13. Göz Hareketlerinin Kas Kontrolü

Göz hareketleri ekstraoküler üç kas çifti ile kontrol edilir:

1. **Medial Rektus (MR):** Gözü nazal tarafa baktırır.
2. **Lateral Rektus (LR):** Gözü temporal tarafa baktırır.
3. **Superior Rektus (SR):** Gözü yukarı tarafa baktırır.
4. **İnferior Rektus (İR):** Gözü aşağı tarafa baktırır.
5. **Superior Oblik (SO):** Gözü aşağı dışa baktırır.
6. **İnferior Oblik (İO):** Gözü yukarı dışa baktırır.

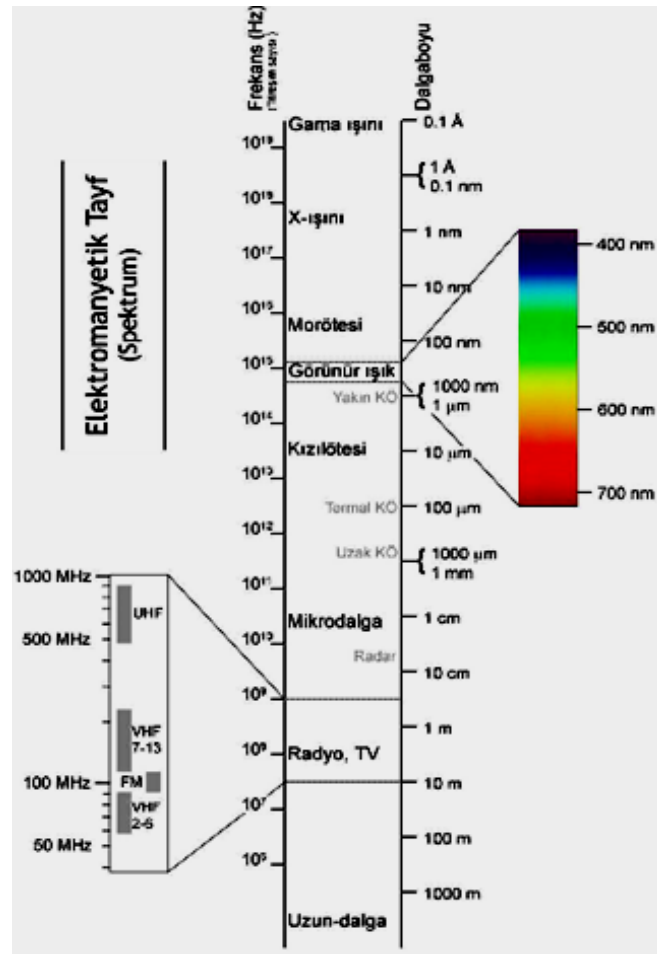
MR, SR, İR ve İO kasların innervasyonu III. kranial sinir, LR'un VI. kranial sinir ve SO'in ise IV. kranial sinir tarafından sağlanır (Şekil 2.4.) (21).



Şekil 2.4. Göz hareketlerinin kas kontrolü (26).

2.2. Görme Duyusu (Photoreception)

Işığa karşı reaksiyon gösterme canlıların genel bir yeteneğidir. Elektromagnetik spektrumun (Şekil 2.5.) 2.000'den 100.000 Angstrom'a (200'den 10.000 μm) kadar dalga boyundaki bölümüne *ışık* denir. İnsan gözü elektromagnetik dalgaların 4.000'den 7.400 Angstrom'a kadar olanlarını görebilir (*görünür ışık*). Bundan daha kısa olan ışık dalgalarına *ultraviyole* (morötesi), daha uzun olanlarına *infraruj* (kızılötesi) adı verilir (17,22).



Şekil 2.5. Işık spektrumu (17).

Bütün hayvanlar ışığa karşı reaksiyon gösterirler. *Protozoa*'da bile ışık reseptörü görevini yapan özel bir bölge, ışığa karşı duyarlıdır. Bu bölgedeki pigment ışık etkisiyle kimyasal bir değişikliğe uğrar ve görüntünün varlığından haberdar eder. Birçok omurgasız hayvanda ışık reseptörleri görüntü oluşturmaz; fakat sadece ışığın mevcut

olup olmadığından ve ışık yoğunluğundan, azalıp çoğalmasından hayvanı haberdar ederler. *Planaria*'daki göz noktaları bu tip ışık reseptörlerine bir örnektir (17).

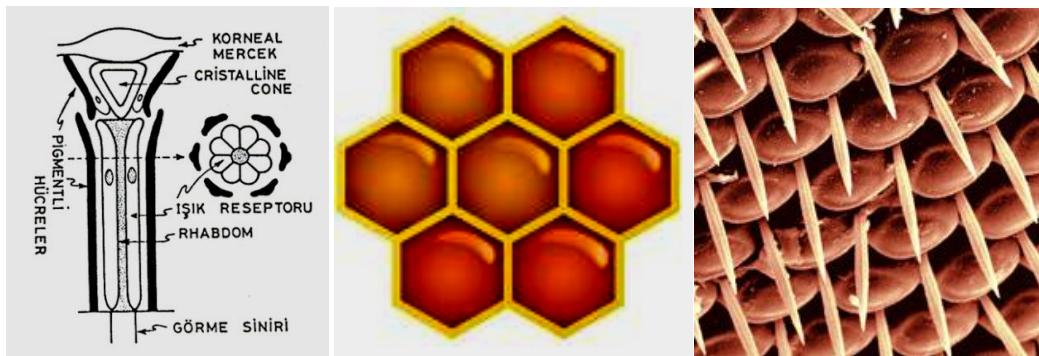
Çok hücreli hayvanların çoğunda ışığa karşı duyarlı pigment içeren özel reseptör hücreler vardır. Bu pigment genellikle karotenoid molekülünün bağlı bulunduğu bir proteindir. Karotenoidler sarı renkte ve ışığa karşı duyarlı pigmentlerdir. Hayvanlar ve insanlar besinleri içinde, sadece bitkiler tarafından sentezlenen, karotenoidi alırlar, bu bir provitamindir ve vücutta A vitaminine çevrilir (17).

Evrimi biraz daha ilerlemiş hayvanlarda gözler daha karmaşık yapıdadır. Reseptör hücreler üzerine ışığı yoğunlaştıran mercekle vardır. Böylece, az ışığın reseptör üzerine daha etkili olması sağlanmıştır. Başlangıçta ışığı bir noktada toplayıp yoğunlaştırmak için yapılmış olan mercek, evrim sonucu bazı *mollusca*, *arthropoda*, omurgalıların çoğunda ve solucanlarda, görüntü oluşturucu yapı halini almıştır (17).

Görüntü oluşturucu tipten gözlerin evrimi, birbirinden çok farklı iki tip gözü meydana getirmiştir: **1)** Petek göz (compound göz), böceklerin ve *krustasea* sınıfından hayvanların gözü bu tiptendir. **2)** Fotoğraf makinesi tipinde göz, mollusca ve omurgalıların gözü bu tiptendir.

Petek gözde birçok mercek bulunur ve her bir mercek birkaç reseptörü etkiler. Böyle bir sistemden meydana gelmiş üniteye *ommatidium* adı verilir (Şekil 2.6.). Petek gözün dış kısmı alınıp bununla fotoğraf çekildiğinde objenin hayali, mozaik parçalarının bir araya gelmesiyle yapılmış bir şekli andırır (Şekil 2.6.) (17).

Fotoğraf makinesi tipindeki gözün en ilkel örneği “ iğne deliği göz”dür (pinhole eye). Bu tip göz, kabuklu bir molluska olan *Nautilus*'da bulunur (17)



Şekil 2.6. Petek göz (17).

2.2.1. Görme İçin Gerekli Uyarı ve Görüntünün Oluşması:

Çeşitli uyarmalarla retina üzerine etki yapılarak ışık duyusu meydana getirilebilir. Göz üzerine basınç yapma, elektrikle uyarma, kesme gibi etkiler ışık duyusunu meydana getirirse de asıl fonksiyonel uyarma, ışığın retina üzerine düşmesiyle olur. Göz hem ışık reseptörü (*radioseptor*) hem de mesafe reseptörüdür (*teleseptor*) (17,22).

Daha önce de belirttiğimiz gibi insan retinasını uyarabilen dalgalar 4,000 ve 7,400 Angstrom arasındadır (17,19). Bu dalga frekansları, görme için en uygun olanlardır. Zira güneş ışınlarının yeryüzüne kadar ulaşılabilenlerinin % 80 kadarı bu frekans sınırları içinde olanlardır. Ayrıca, eğer göz X ışınlarından yahut ultraviyole ışınlarından etkilenseydi bu ışınların çok yüksek olan foton enerjisi, ışık reseptörlerini tahrip edebilirdi. Öte yandan görünen ışınların dışında kalan infraruj ışınların enerjisi o kadar azdır ki, görme ile ilgili pigment molekülünde gerekli değişikliği yaratmazdı (17).

İnsanda infraruj ışınlarını algılayan reseptörler yoktur. Fakat bazı yılan türlerinde, örneğin çingiraklı yılanda (*Crotalus viridis*) ve boa yılanında (*Boa constrictor*) infraruj ışınları alan ve hayvanı bundan haberdar eden reseptörler vardır. Bu reseptörler yılanı, karanlıkta avlayacağı hayvanın varlığından ve yerinden haberdar etmektedir (17,25,26).

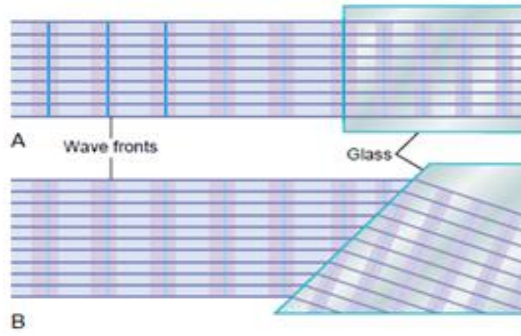
İnsan gözü ultraviyole ışınları görmez; çünkü mercek, merceklik görevinden başka, bir ışık filtresi gibi çalışarak 400 μm 'ye yakın olan (ultraviyole) ışınları absorbe ederek retinaya ulaştırmaz. Mercekte bulunan sarı renkli bir pigment ultraviyole ışınları emerek retinaya ulaşmalarını önlemektedir. Göz muayenesi için kullanılan Snellen levhası karanlık bir odada ultraviyole ile aydınlatılsa, normal göz hiçbir şey görmez. Katarakt ameliyatı ile merceği çıkarılmış insanlar ise yazıları gayet iyi görürler (17).

İnfraruj ışınlar, bunları absorbe eden cismin ısı derecesini yükseltirler. Bunlara *spektrumun termal kısmı* denir. Ultraviyole ışınlar, bunları absorbe eden cismin kimyasal aktivitesini arttırırlar ve *spektrumun aktinik kısmı* adını alırlar. Görünür ışık dalgaları retinayı uyarırlar ve *spektrumun lumnos kısmı* adını alırlar. Bu bölümler kesin sınırlarla birbirinden ayrılmış değildir (17).

Güneş, lamba veya ateş böceği ışık saçtıkları için görünürler. Fakat cisimlerin çoğu başka kaynaklardan aldıkları ve yansıtıkları ışıklar sayesinde görünürler. Görme

ile ilgili olarak düşünülduğünde, 6 metreden yakın olmayan bir kaynaktan gelen ışık demetleri birbirine paralel kabul edilebilir (17) .

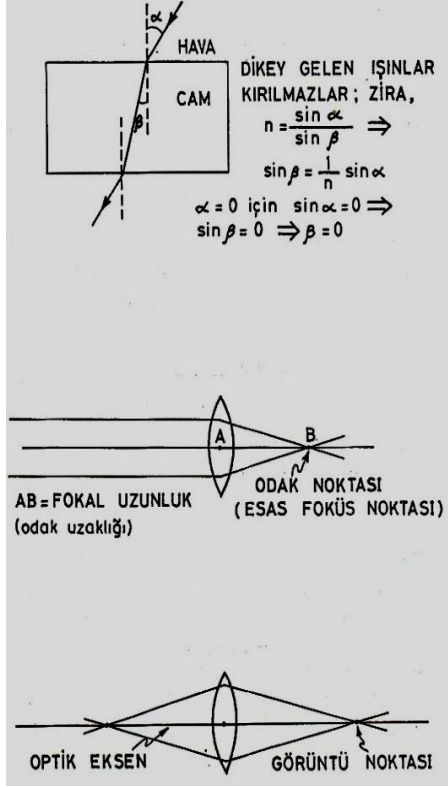
Işık ışınları havada yaklaşık 300.000 km/ sn hızla ilerlerken katı ve sıvı cisimler içinde daha yavaş bir hızla yol alırlar. Saydam bir cismin kırma indeksi (*refraktif indeks*), ışığın havadaki hızının cismin içindeki hızına oranıdır. Havanın kendi kırma indeksi 1,00'dır. Işık homojen ve saydam ortamda seyrederken aynı hızla ve düz seyreder. Fakat önüne yine saydam ama farklı yoğunlukta ortam çıkarsa, ışık hızı ve yönü değişmiş olarak, yeni ortam içinde seyreder (Şekil 2.7).



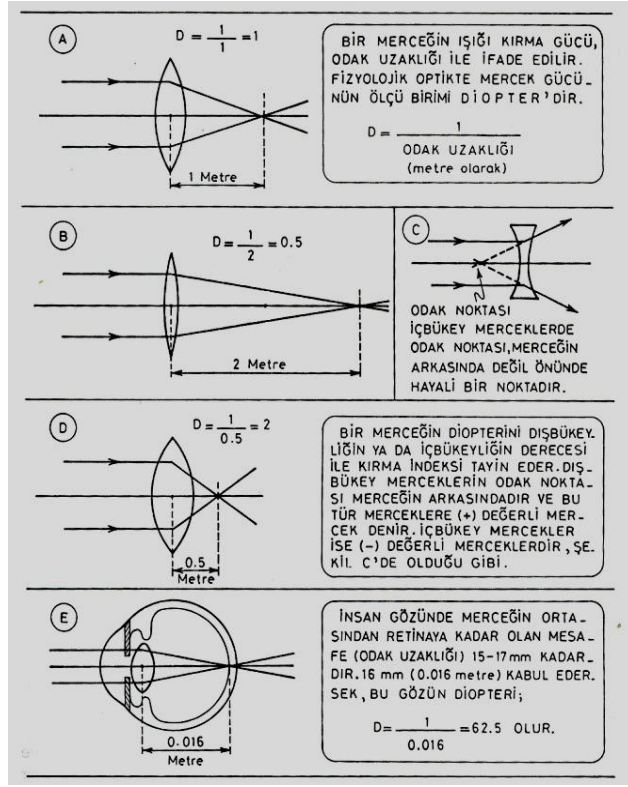
Şekil 2. 7. Işığın kırılması (26).

Bu hız ve yöndeki değişikliğe kırılma (*refraksiyon*) denir. Işık yoğunluğu az ortamdan yoğunluğu çok ortama girince dikey eksene yaklaşır; yoğunluğu çok ortamdan yoğunluğu az ortama girerken ise dikey eksenden uzaklaşır. Ortamın yüzeyine tam dikey gelen ışınlar kırılmazlar (17,26).

Konveks (dışbükey) Mercek: Paralel ışık demetinde ışınlar bikonveks (iki tarafı dışbükey) bir mercek üzerine düşerse birbirine yaklaşırlar ve merceğin öbür yüzünde bir noktada birleşirler. Paralel ışınlar için bu birleşme noktasına, *esas fokus noktası* (odak noktası) adı verilir (Şekil 2.8.). Esas fokus noktası ile mercek arasındaki mesafeye odak uzaklığı (*fokal uzunluk*) denir. Odak uzaklığını merceğin dışbükeylik derecesi ve kırma indeksi belirler. Bir merceğin ışığı kırma gücü, merceğin odak uzaklığı ile ifade edilir. Fizyolojik optikte mercek gücünün ölçü birimi *diyoptri*'dir. Odak uzaklığı 1 metre olan merceğin diyoptrisi (D) 1'dir. Odak uzaklığı 0,5 metre olan bu merceğin diyoptrisi 2 ve odak uzaklığı 2 metre olan bir merceğin diyoptrisi 0,5 olur (Şekil 2.8., Şekil 2.9.) (17,26).



Şekil 2.8. Kırılma, odak noktası, görüntü noktası ve optik eksen (17).



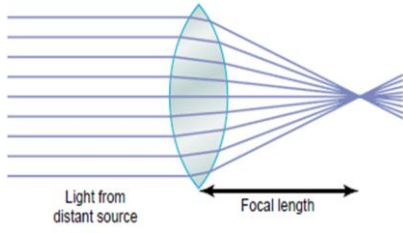
Şekil 2.9. Merceklerin ışığı kırma gücü ve fizyolojik optik (17).

Merceğin odak uzaklığı, noktasal ışık kaynağının uzaklığı ve odak uzaklığı arasındaki ilişki $1/f = 1/a + 1/b$ formülü ile ifade edilir. Burada, f paralel ışınlar için odak uzaklığını, a lensten noktasal ışık kaynağına olan uzaklığı ve b lensin her iki tarafındaki odağın uzaklığını göstermektedir.

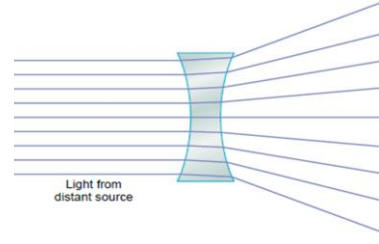
İnsan gözünün odak uzaklığı (mercek ortasından retina kadar olan uzaklık) 15-17 mm kadardır. (17,26). Buna göre bir merceğin diyoptrisi (ışığı kırma gücü birimi) 1 Diopter = 1 / metre olarak odak uzaklığı olduğuna göre; insan gözünün diyoptrisi (odak uzaklığını 15 mm kabul edersek) $D = 1/0,015 = 66,6$ olur.

Eğer bir ışık kaynağı, odak uzaklığından daha uzakta bulunursa birbirinden uzaklaşan ışık demetleri merceğe gelecek, mercekten geçtikten sonra esas fokus noktasından daha uzakta bir noktada birleşecektir. Bu noktaya **görüntü noktası** denir. Merceğin tam ortasından geçen çizgiye **optik eksen** denir (Şekil 2.9.) (17).

Dışbükey (konveks) mercekler ışık ışınlarını odaklarlar buna **konverjans** denir (Şekil 2.10.). İçbükey (konkav) mercekler ışık ışınlarını ıraksarlar buna **diverjans** denir (Şekil 2.11.). Kısaca dışbükey mercekler ışık ışınlarını yakınlaştırırken; içbükey mercekler ışık ışınlarını uzaklaştırırlar (17,26).



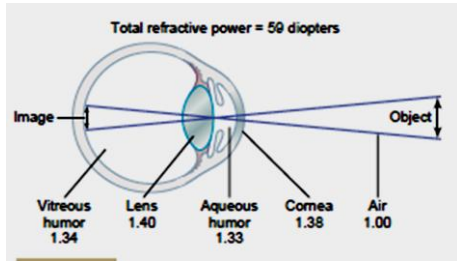
Şekil 2.10. Konveks mercekte kırılma ve kosnverjans (yakınsama) olayı (26).



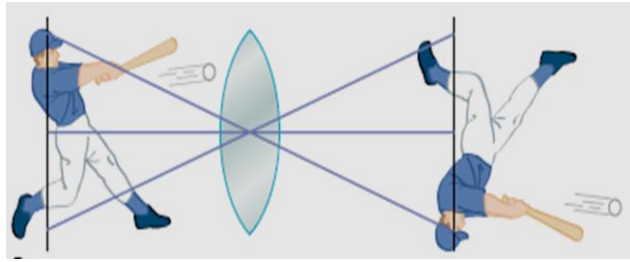
Şekil 2.11. Konkav mercekte kırılma ve diverjans (ıraksama) olayı (26).

Göz görüntü oluşumunda optik açıdan aynen bir fotoğraf makinesine eşdeğerdır. Bir merceğe, değişebilen bir ışık geçirme sistemine yani pupillaya ve filme karşılık gelen retinaya sahiptir. Havanın kırma indeksi 1; korneanın 1,38; aköz humorun 1,33; merceğin 1,40 ve vitreusun 1,34'tür (Şekil 2.12) (26).

Aslında görüntü nesneye göre ters çevrilmiş durumdadır (Şekil 2.13.). Ancak, retinadaki bu ters görüntü oluşumuna karşın beyin, görüntüleri normal konumuyla değerlendirmeye adapte olduğu için, nesneler düz şekilde algılanırlar. Ters görüntüyü düz görme yeteneği, hayatın ilk evrelerinde kazanılır (17,26).



Şekil 2.12. Bir fotoğraf makinası olarak göz ve kırma indeksleri (26).

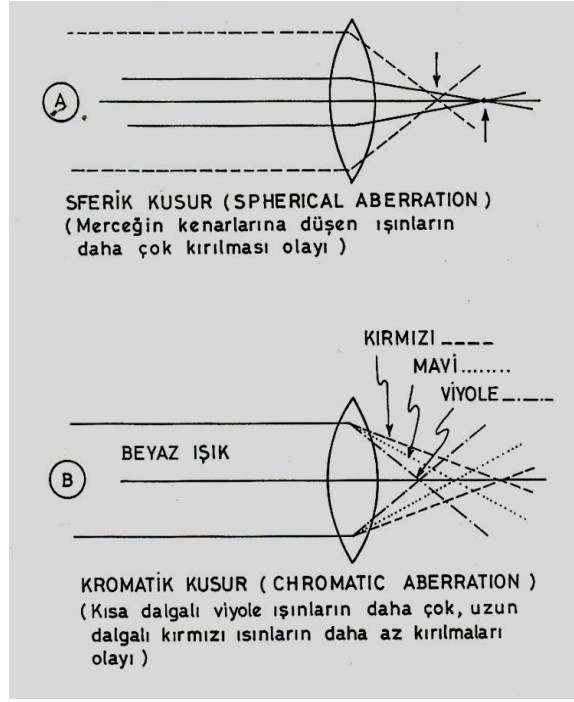


Şekil 2.13. Işığın odaklanması ve ıraklaşması, görüntü oluşumu (26).

Gözde başlıca refraksiyon yerleri kornea ve mercektir. İnsan gözünde kornea mercekten daha çok kırıcıdır. Optik aletlerde olduğu gibi gözde de birtakım optik kusurlar mevcuttur. Bunlardan birisi **Sferik aberrasyon**'dur (Şekil 2.14.A). Bunun nedeni, merceğin kenarlarına düşen ışık dalgalarının daha fazla kırılmasıdır. Böylece, görüntünün periferi tam keskin teşekkül etmez. Sferik aberasyon gözde ihmal edilecek derecede azaltılmıştır. İrisin, merceğin kenarlarına düşecek ışığı önlemesi ve merceğin refraksiyon indeksinin merkeze doğru artması bu hatayı azaltır (17).

Diğer bir optik kusur **kromatik aberrasyon**'dur (Şekil 2.14.B). Bunun nedeni, spektrumun viyole ucundaki kısa ışık dalgalarının daha fazla kırılmaları ve uzun dalgalı

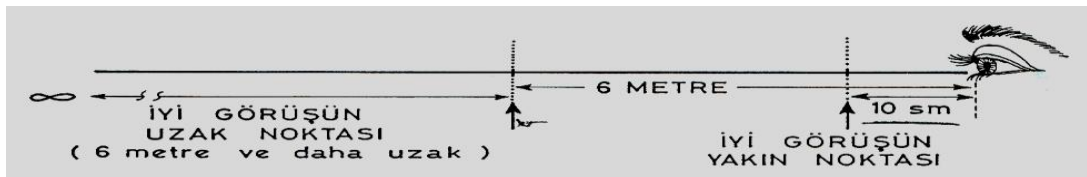
kırmızı ışıktan daha fazla merkeze doğru yaklaşmalarıdır. Bu kusur retina üzerindeki görüntünün perifer kısmının renkli olmasına neden olur. Göz bu kusuru pek az düzeltir. Fakat kromatik aberrasyonu meydana getiren en önemli ışık dalgaları spektrumun en çok kırmızı ve mavi-viyole olan kısımlarıdır. Bunlar retinayı uyarmazlar. Bu nedenle, kusur önemli değildir (17).



Şekil 2.14. A.B. Merceklerde sferik ve kromatik kusurlar (17)

İrisin önemli bir işlevi göze giren ışığı karanlıkta arttırırken, aydınlıkta azaltmaktır. Pupilla açıklığındaki değişimlere bağlı olarak göze giren ışık miktarı 30 kat kadar değişebilir (17).

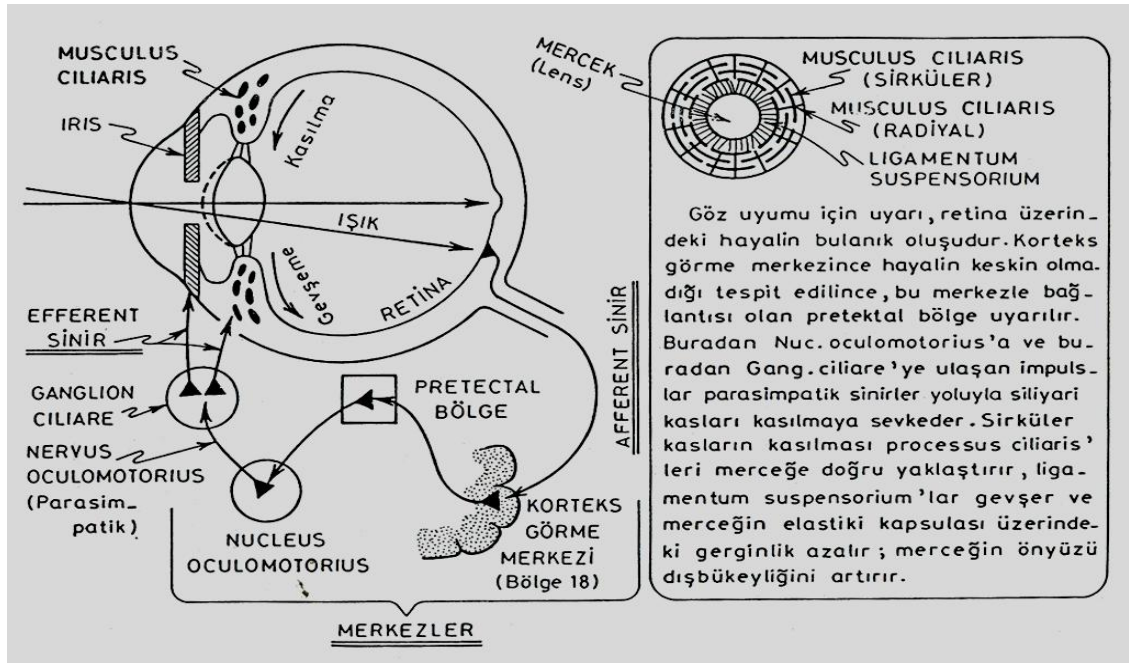
Göze 6 metreden daha yakın olan cisimlerin iyi görülebilmesi için gözün optik sisteminde bir ayarlama olması gerekir. Aksi halde görüntü retinanın gerisinde teşekkül eder. Eğer cisim daha çok yaklaştırılırsa, belirli bir mesafeden sonra artık göz kendini buna uyduramaz. Bu noktaya *iyi görüşün yakın noktası* denir (Şekil 2.15.) (17).



Şekil 2.15. İyi görüşün yakın ve uzak noktası (17).

2.3. Akomodasyon

Yakın görüşten uzak görüşe ve uzak görüşten yakın görüşe geçerken görüntüyü retinanın tam üzerine düşürmek için gözün optik sisteminde bir değişiklik olur ki buna uyum (*akomodasyon*) denir (Şekil 2.16.). İnsanda yakın cisimleri görme işi merceğin özellikle ön şişkinliğinin artırılması ile olur. Akomodasyon parasempatik sinirlerle denetlenir (17,22,26).



Şekil 2.16. Göz uyumu (Akomodasyon) ve sinir yolları (Refleks arkı) (17).

Akamodasyon tipleri:

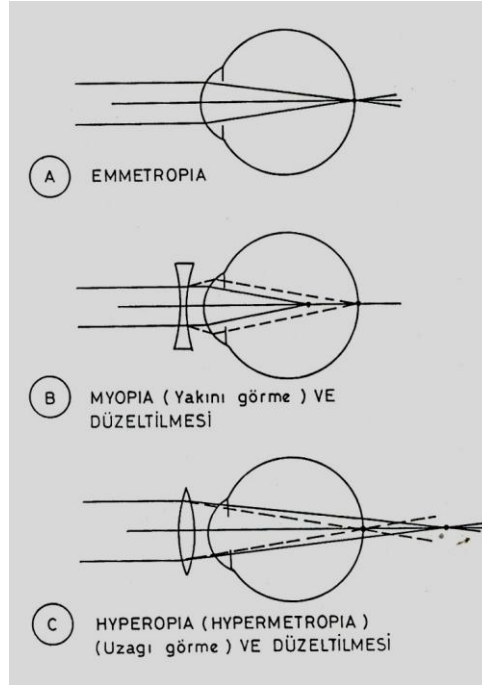
1. Retina'nın ileri geri hareketi ile (Mollusca ve artropod Copilia'da),
2. Lens'in ileri- geri hareketi ile (fotoğraf makinesi gibi, kemikli balıklarda),
3. Korneanın konveksitesinin azaltılıp çoğaltılması ile (bazı kuşlarda),
4. Lens'in konveksitesinin azaltılıp çoğaltılması ile (insan ve memelilerde) (17).

Normal bir gözün refraktif mekanizması istirahat halinde iken, bu göze paralel gelen ışık demeti retina üzerinde toplanır. Böyle bir göze *emetropik göz* denir (Şekil 2.17.). Bu olaya *emetropi* denir (Şekil 2.17.A). Emetropide iyi görüşün uzak noktası sonsuzdadır. Fakat gözde bu nokta 6 metreden daha uzakta demektir. Zira 6 metreden

daha uzaktaki cisimlerden gelen ışık demetlerinin göze paralel geldikleri kabul edilebilir (17,22).

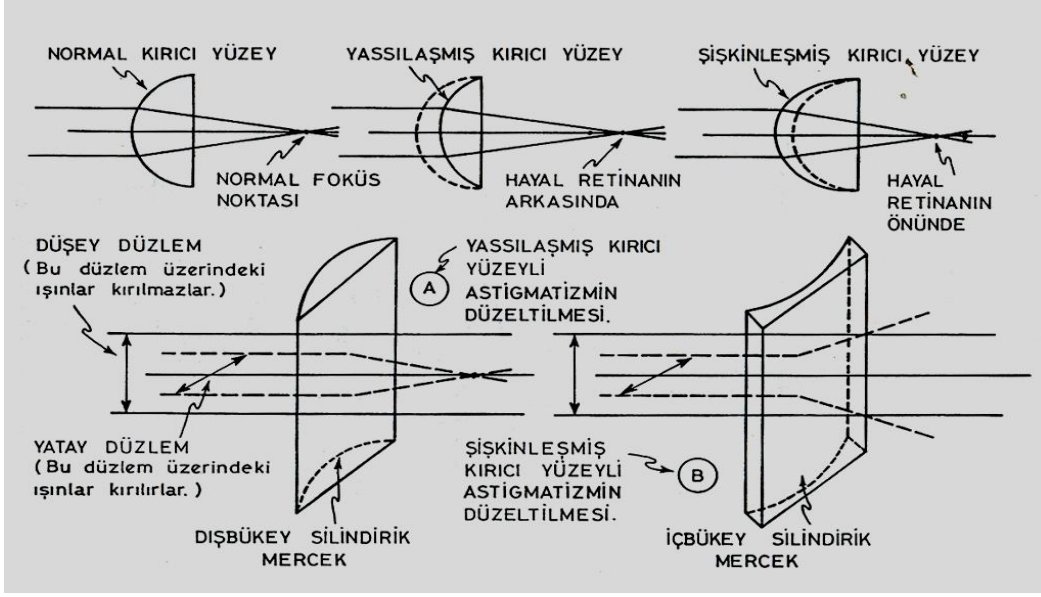
İstirahat halindeki göz, paralel ışık demetlerini retinanın önünde bir yerde birleştirirse bu olaya **myopi** denir (Şekil 2.17.B); yakını görme demektir. Nedeni, gözün önden arkaya çapının normalden fazla olmasıdır. İçbükey (konkav) mercek kullanmakla düzeltilebilir (17,22).

Eğer istirahat halindeki göz, paralel ışık demetlerini retinanın gerisinde bir noktada toplarsa, bu olaya **hiperopi** (hipermetrop) denir (Şekil 2.17.C); uzağı görme anlamına gelir. Nedeni, göz yuvarlağının önden arkaya çapının daralmasıdır. Dışbükey (konveks) mercek kullanmakla düzeltilebilir (17,22).



Şekil 2.17. Görme kusurları (17).

Çok görülen kırma kusurlarından birisi de **astigmatism**'dir. Gözün refraktif yüzeyleri düzgün değil, bazı yerleri girintili çıkıntılı ise, bu durum gelişir. Gözün ışığı kıran yüzeylerinin bazı yerleri emetropik, bazı yerleri miyopik veya hiperopiktir. Burada kornea, mercek veya her ikisi kusurlu olabilir. Fakat çoğunda kusur korneadadır. Silindir mercek kullanılarak düzeltilir (Şekil 2.18.) (17,22).

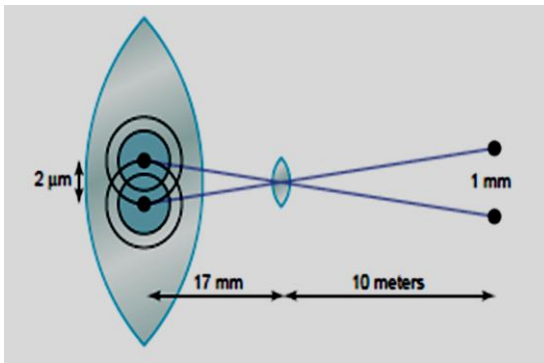


Şekil 2.18. Astigmatizm ve düzeltilmesi (17).

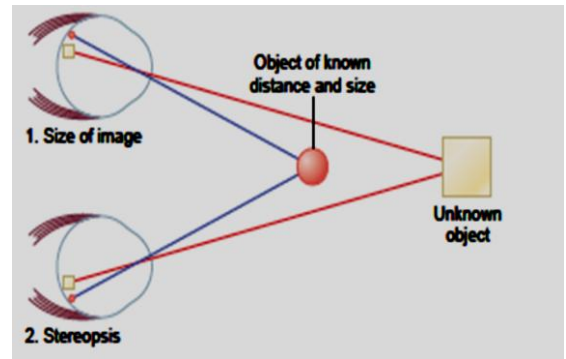
Optik anormalliklerin kontakt lens kullanımıyla düzeltilmesi mümkündür. Kontakt lens kullanıldığında korneal refraksiyon nötralize edilir, yerini kontakt lensin yüzünün normal refraksiyonu alır (26).

İnsan gözünün noktasal ışık kaynaklarını ayırma yeteneğine **görme keskinliği** denir ve normalde görme keskinliği 25 saniye kadardır (Şekil 2.19.). Bu, iki ayrı noktadan gelen ışık ışınlarının göze 25 saniyelik bir açıyla ulaşmaları durumunda, bir yerine iki ayrı nokta olarak ayırma yetenekleri demektir (26).

Bir nesnenin gözden uzaklığının belirlenmesi ise **derinlik algısı** olarak bilinir (Şekil 2.20.) (26).



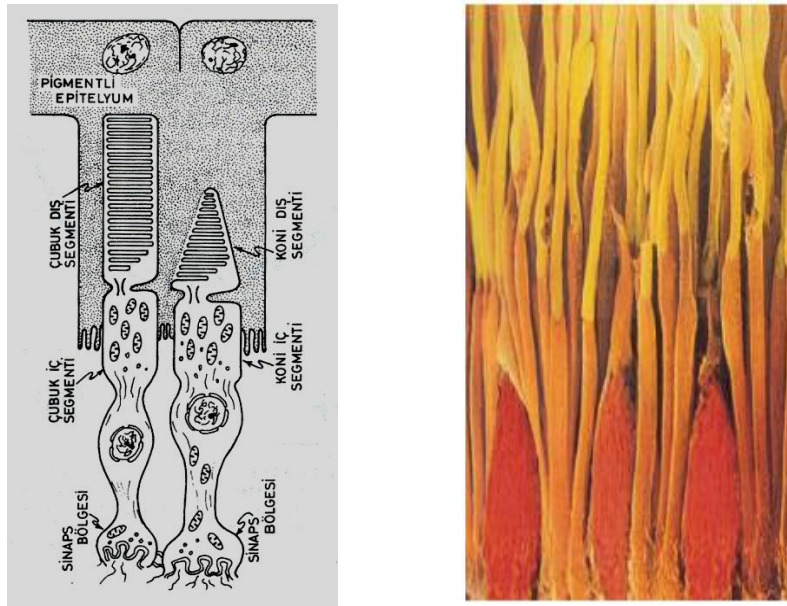
Şekil 2.19. Görme keskinliği (26).



Şekil 2.20. Derinlik algısı (26).

2.4. Retinanın reseptör olarak işlevi

Retina, renkli görmeden sorumlu olan *konileri* ve esas olarak karanlıkta görmeden sorumlu olan *çubukları* içeren, gözün ışığa duyarlı en iç tabakasıdır (Şekil 2.21.). Çubuklar ve koniler uyarıldıklarında, sinyaller retinadaki ardışık nöronlara ve sonuçta optik sinir liflerine ve en sonunda beyin korteksine iletilir (17,26,27). Bir fotoreseptör hücresi, dış segment, iç segment, çekirdek ve sinaptik gövde olmak üzere dört kısımdan oluşur (27-30).



Şekil 2.21. İnsan gözünün fotoreseptörleri: Çubuklar ve koniler (17, 29).

Çubukların sayısı yaklaşık 110-125 milyon, konilerin sayısı ise yaklaşık 6,3-6,6 milyon arasındadır. Foveada (sarı noktada) çubuklar yoktur, perifere doğru gidildikçe sayısı artar. Koniler ise aksine foveada yoğundur, sayısı perifere doğru azalır (18,26).

Retinanın yapısında görme reseptörlerinden başka başlıca 4 çeşit nöron vardır:

1. Bipolar hücreler,
2. Gangliyon hücreleri,
3. Horizontal hücreler,
4. Amakrin hücrelerdir (17).

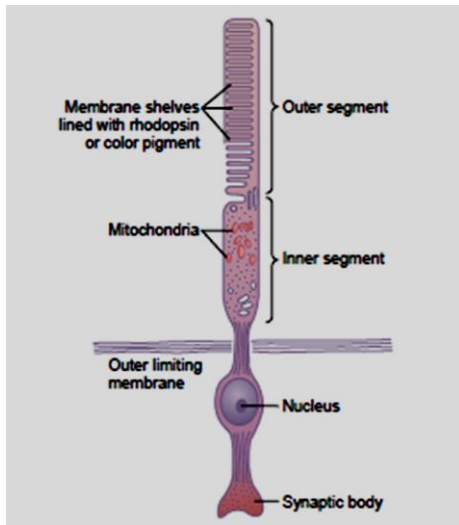
Reseptörler koroid tabakasına en yakın olan yapılardır ve bipolar hücrelerle sinaps kurmuşlardır. Bipolar hücreler de gangliyon hücreleri ile sinaptik birleşme yaparlar. Gangliyon hücrelerin aksonları görme sinirini (*Nervus opticus*) meydana

getirirler. Horizontal hücreler reseptörler ve bipolar hücreler arasında; amakrin hücreler de bipolar hücreler ve gangliyon hücreleri arasında bağlantı kurar (17,18).

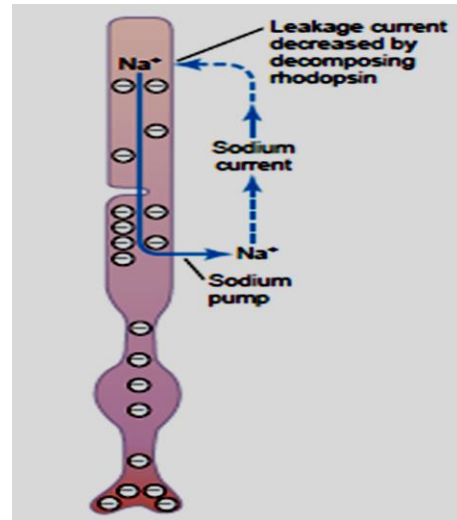
Görme sinirinin göz yuvarlağını terk ettiği yerde reseptör bulunmaz; sadece sinir aksonları bulunur. Buraya **optik disk** adı verilir. Optik disk bölgesinde reseptörler bulunmadığından ve görme duyusu alınmadığından buraya **kör nokta** denir. Retinanın hemen altındaki kan damarları, optik disk bölgesinde görme siniri içine girerler. Oftalmoskop ile yapılan göz muayenesinde optik disk, civarı ve buradaki kan damarları görülebilir. Vücutta arteriollerin gözle görülebildiği tek yer olması nedeniyle, oftalmoskopik muayene hipertansiyon, diyabet gibi kan damarlarını etkileyen patolojik durumların tanı ve izlenmesinde yardımcı olur (17,28).

Görmek istenilen bir objeye dikkatle bakıldığında, bu objenin görüntüsü retina üzerinde **macula lutea** adı verilen sarımsak renkte bir bölgeye düşer. Makula luteanın merkezinde retina incelmıştır ve hafif çukurluk (**fovea centralis**) bulunur. Burada sadece koni tip reseptörler bulunur. Retinanın en keskin görüş alanı da burasıdır (17,21,28).

Reseptörlerin dış segmentinde membrandan yapılmış yassı kesecikler sıralanmıştır (Şekil 2.22.). Bu keseciklerde ışığa duyarlı pigment bulunur. Bunlar aralıksız yenilenir ve eskileri fagosite edilerek ortadan kaldırılır (Şekil 2.23.). Fagositozis olayı iyi işlemez ise, kalıntıları birikir ve **retinitis pigmentosa** adı verilen bir göz hastalığına neden olur (17). Bunların genel özelliklerinin karşılaştırılması Çizelge 2.1'dedir.



Şekil 2.22. Basil ve koninin yapısı (26).



Şekil 2.23. Basil ve koninin işlevsel şeması (26).

Çizelge 2.1. Rod (çubuk) ve konuların (koni) özelliklerinin karşılaştırılması (17).

Özellik adı	Rodlar	Konular
Işığa duyarlılık	Yüksek	Düşük
Fotopigment miktarı	Yüksek	Düşük
Amplifikasyon özelliği	Yüksek	Düşük
Satürasyon	Gün ışığında satüre	Yoğun ışıkta satüre
Duyarlılık	Noktasal ışığa duyarlı	Eksensel ışığa duyarlı
Işığa yanıt süresi	Yavaş	Hızlı

Retinanın pigment tabakasındaki *melanin pigmenti* göz küresindeki ışık yansımalarını önler; bu net bir görüş için önemlidir. Bu pigment olmasaydı, ışık göz küresi içinde tüm yönlerde dağılır ve keskin bir görüntü oluşumu için gerekli olan karanlık ve aydınlık noktalar arasında kontrast oluşumu yerine retinanın yaygın olarak aydınlanmasına yol açardı (26).

Retinanın iç tabakaları için besleyici kan desteği retinal arterden kaynaklanır. Retinanın dış tabakaları özellikle çubuk ve konuların dış segmentlerinin beslenmeleri ve oksijen gereksinimleri, koroid damarlarından difüzyonla gerçekleşir (26).

2.5. Fotoreseptörler (Çubuklar ve Konular)

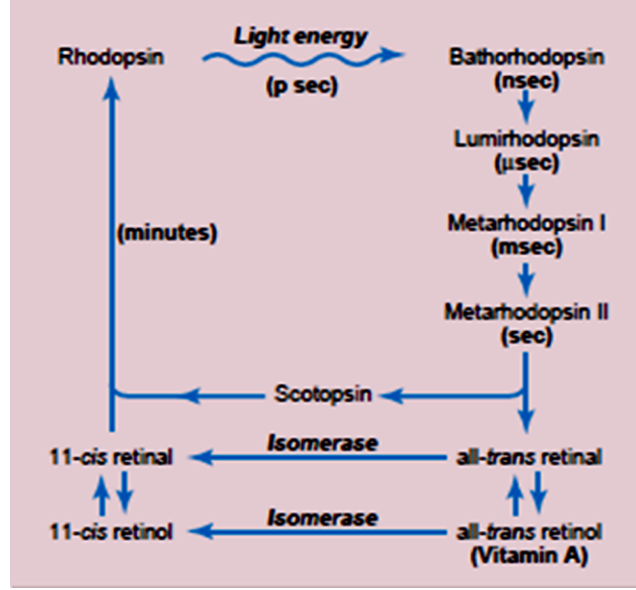
Retinanın çubuk ve konuları ışık reseptörleridirler. Işık bu reseptörleri etkileyince, bunlarda bulunan ışığa duyarlı pigmentler ışığı emerler ve yapılarında değişim olur. Reseptör potansiyelini doğuran da bu değişimdir. Çubuk ve konularda bulunan pigmentler farklıdır. Işığa duyarlı pigmentlerin hepsinin yapısında *opsin* adı verilen bir tür protein ve ayrıca bunun yanında *retinal* bulunur (17).

Az ışıkta görmeyi (*skotopik görüşü*) sağlayan çubuklarda bulunan pigmentin proteini *skotopsin*; aydınlıkta görmeyi (*fotopik görüşü*) sağlayan konularda bulunan pigmentin proteini ise *fotopsin*'dir (17).

Fotoreseptörlerin dış bölümünde, ışığa hassas fotokimyasal madde bulunur. Bu, çubuklarda *rodopsin*; konularda ise *iodopsin* adında üç renk fotokimyasal maddeden birini içeren renk pigmentidir. Renk pigmenti spektral duyarlılığındaki farklılıklar dışında neredeyse tamamen rodopsin gibi işlev görür (17,18).

2.5.1. Rodopsinin Işık Enerjisi ile Parçalanması

Çubukların dış segmentinde bulunan rodopsin, *skotopsin* proteini ile karotenoid pigment *retinalin* bir kombinasyonudur. Ayrıca, retinalin 11-cis retinal adını alan özel bir tipi vardır ve bu tipi rodopsin sentezlemek üzere skotopsinle bağlanabilir (Şekil 2.24.) (17).



Şekil 2.24. Rodopsin- Retinal Görme Döngüsü (26).

Işık enerjisi rodopsin tarafından soğurulduğunda, saniyenin trilyonda biri kadar süre içinde parçalanmaya başlar (Şekil 2.24.). Bunun nedeni rodopsinin retinal elektronlarının ışıkla aktive olmalarıdır. Böylece retinalin cis şeklinin all-trans şekline değişimine yol açar, bunun fiziksel yapısı farklıdır. Açılı bir molekülden çok düz bir moleküldür. All-trans retinalin reaktif bölgelerinin üç boyutlu yönelimi artık skotopsin proteini üzerindeki reaktif bölgelere uymadığı için skotopsinden uzağa çekilmeye başlar. O an oluşan ürün *Batorodopsin*dir. Batorodopsinin kendisi son derece kararsız bir bileşiktir ve *Lumirodopsine* bozuşur. Bu daha sonra *Metarodopsin I*, sonra *Metarodopsin II* ye ve sonuçta tamamen parçalanmış ürünlere, *skotopsin* ve *all-trans retinale* bozuşur (26) (Şekil 2.24.).

Çubuklardaki elektriksel değişiklikleri uyaran ve böylece daha sonra görüntüyü merkezi sinir sistemine ileten metarodopsin II' dir (26,28).

2.5.2 Rodopsinin Yeniden Oluşumu

İlk aşama all-trans retinalin 11-cis retinale dönüşümüdür. Bu süreç enerji gerektirir ve *retinal izomeras* enzimi ile katalize edilir. Bu da skotopsinle birleşir, oluşan rodopsinin parçalanması, ışık enerjisinin soğurulması ile tetikleninceye kadar kararlı kalır. Rodopsin molekülü karboksil ucundan bir kinaz tarafından fosforile edilerek ve 48K adı verilen diğer bir protein ile birleştirilerek istirahat halindeki rodopsine dönüştürülmektedir (Şekil 2.24.) (17,26).

2.5.3. Rodopsin Oluşumunda A Vitamini Rolü

All-trans retinalin 11-cis retinale dönüşebilmesi için ikinci bir kimyasal yol vardır (Şekil 2.24). Bu, all-trans retinalin, A vitamini all-trans retinole dönüşümüdür. Sonra all-trans retinol, izomeras enziminin etkisiyle 11-cis retinole dönüştürülür. Son olarak 11-cis retinol, 11-cis retinale dönüştürülür. Bu da skotopsinle birleşip rodopsini oluşturur (26).

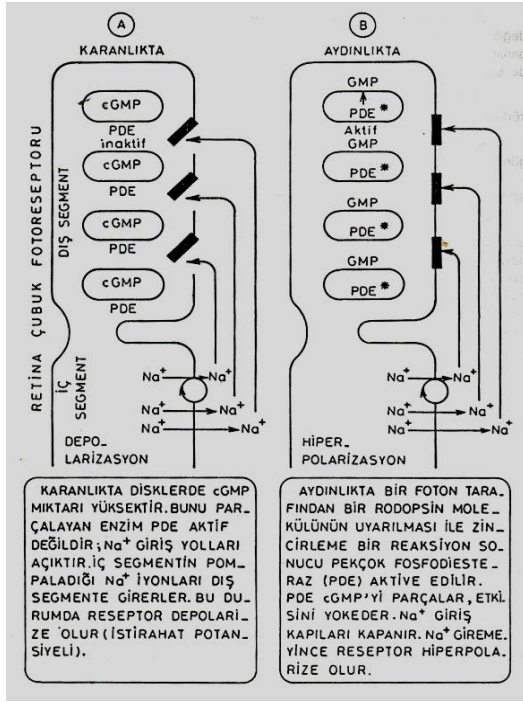
2.5.4. Çubuk Reseptör Potansiyeli Hiperpolarize Edicidir

Çubuk ışığa maruz kaldığında, oluşan reseptör potansiyeli, membranda artmış negativite sonucu hiperpolarizasyondur. Bunun nedeni rodopsinin parçalandığında, dış membranının sodyum geçirgenliğini azaltmasıdır. Rodopsin parçalanmaya başlayınca, çubuğun iç segmentinden dışarı sodyum pompalanması devam ettiği halde, dış segmentin sodyum iletkenliğini azalır. Böylece, içeri sızanlardan daha fazla sodyum iyonu çubuğu terk eder. Pozitif iyon olduklarından, çubuğun içinde eksilmeleri membran içinde negativiteyi artırır. Işık enerjisi ne kadar büyük olursa, hiperpolarizasyonun derecesi o kadar fazla olur. Maksimum ışık şiddetinde, membran potansiyeli -30 mV'den -70 mV'ye düşer (17,26).

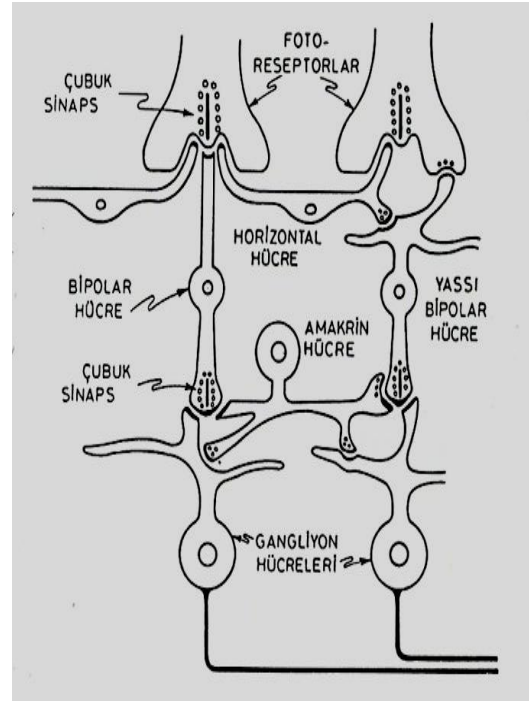
Biyokimyasal mekanizma şu şekilde tanımlanmıştır: Ca^{+2} iyon geçiş yollarını etkilememekte; fakat az miktarda cGMP iyon geçiş yollarını hızla açmaktadır. Bir tek rodopsin molekülünün bir foton ile uyarılması sonucu, müthiş bir zincirleme tepkime ile pek çok fosfodiesteraz (PDE) enzimi aktive edilmektedir. Bu enzim cGMP moleküllerini parçalayarak etkisini ortadan kaldırmaktadır. cGMP miktarı azalınca, iyon giriş yolları kapanmaktadır (17,31-33). Ca^{+2} azlığında çubukların ışığa karşı duyarlılığı azalmaktadır. Ca^{+2} , ışığa uyum sağlamada aracılık etmektedir (17). Şelale tarzında çok

hassas bir dizi kimyasal reaksiyon sonucu küçük miktarda bir ışık büyük bir uyarılmaya yol açmaktadır (Şekil 2.25.) (26,31-33).

Omurgalıların retinasında iki tür çubuk veya kurdele biçimi sinaps yapısı görülmüştür. Transmitter madde vezikülleri bu çubuk biçimi yapı etrafında dizilmişlerdir (Şekil 2.26.) (17).



Şekil 2.25. Karanlıkta ve aydınlıkta retina Na⁺ geçirgenliği ve reseptör potansiyeli (17).



Şekil 2.26. Omurgalıların retinasındaki sinaptik yapılar (17).

Reseptörlerde meydana gelen hiperpolarizasyon, elektronik olarak bipolar ve horizontal hücelere ulaşır; bipolar hücreler elektriksel sinyalleri gangliyon ve amakrin hücrelerine ulaştırırlar. Gangliyon hücrelerinde meydana gelen aksiyon potansiyeli, görme siniri (nervus opticus) yoluyla beyin merkezlerine (corpus geniculatum laterale) ve buradan da beyin korteksindeki görme merkezlerine ulaşır (17,26).

Retinadaki sinapslarda transmitter maddelerden asetilkolin, dopamin, serotonin, indolamin, GABA, glisin ve melatonin bulunduğu deliller vardır. Gangliyonlarda GABA önemlidir. Dopamin, reseptörlerde kırmızı-yeşil renklerin ayırt edilmesinde işe karışan transmitter maddedir (17).

Rodopsin, az ışıkta görme işi ile ilgilidir. Karanlıkta görmede (az ışıkta görmede) renk ayrımı yoktur. Aydınlıkta aynı zamanda renkler de görülür. Retinadaki

çubukların karanlıkta, konilerin ise aydınlıkta görme ile ilgili olduklarını destekleyen deliller:

1. Fotopik görüşün en kuvvetli olduğu yer fovea centralis'tir. Bu bölgede sadece koniler vardır.
2. Skotopik görüşün en kuvvetli olduğu yer fovea centralis değildir; aksine bunun perifer kısmıdır. Geceleyin bir yıldızla doğru bakınca pek parlak görülmemesinin; fakat biraz yan bakılınca daha parlak görülmesinin nedeni de bu durumu açıklar.
3. Tam renk körlüğü konilerin fonksiyonel bozukluğuna bağlıdır. Gece körlüğü (*nyctalopia*) ise çubukların fonksiyonel bozukluğuna bağlıdır.
4. Bazı gece hayvanlarının (kedi ve baykuş) retinalarında çubuklar çoktur; gündüz kuşlarının (güvercin) retinalarında ise koniler çoktur (17).

2.5.5. Retinada Bilgi İşlem Mekanizması

Retinaya düşen ışığın giriş yeri reseptör hücrelerdir (çubuk ve koniler); çıkış yeri ise gangliyon hücreleridir. Gangliyon hücrelerinden çıkan sinyal sonuçta beyindeki görme merkezlerine ulaşır (17,26).

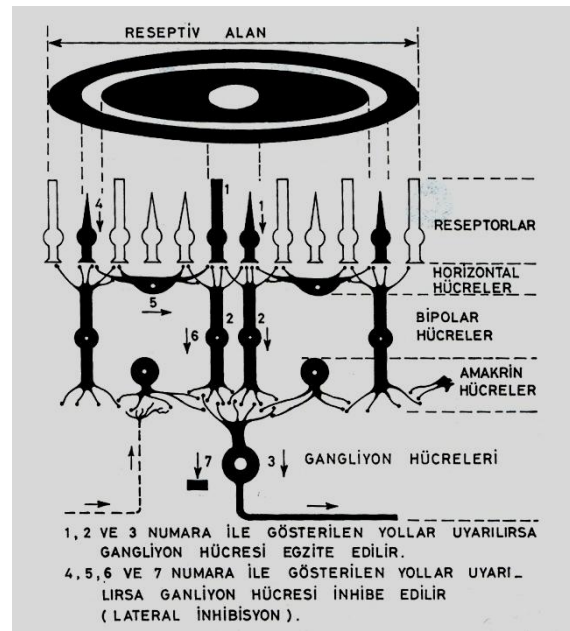
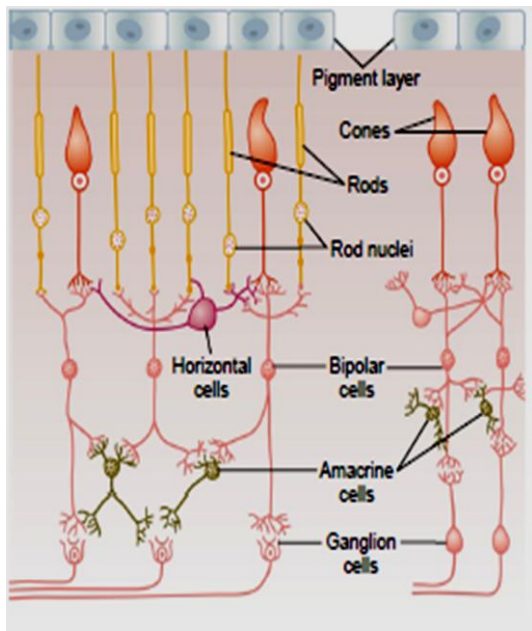
Retinadaki sinirsel hücre tipleri aşağıdadır:

1. Fotoreseptörlerin kendileri; **çubuklar** ve **koniler**. Bunlar sinyalleri dış pleksiform tabakaya iletirken bipolar hücreler ve horizontal hücreler ile sinaps yaparlar.
2. Sinyalleri dış pleksiform tabakada, çubuk ve konilerden alıp bipolar hücrelere yatay olarak ileten **horizontal hücreler**.
3. Sinyalleri çubuk, koni ve horizontal hücrelerden alıp, gangliyon hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yaptıkları iç pleksiform tabakaya ileten **bipolar hücreler**.
4. Sinyalleri iki doğrultuda ileten, bipolar hücrelerden doğrudan gangliyon hücrelerine ya da iç pleksiform tabaka içinde bipolar hücre aksonları, gangliyon hücreleri dendritleri ve/veya diğer amakrin hücreler arasında ileten **amakrin hücreler**.
5. Çıkış sinyallerini retinadan optik sinir aracılığıyla beyne ileten **gangliyon hücreleri** (Şekil 2.27.).
6. Retinadaki altıncı bir sinirsel hücre tipi de **interpleksiform hücre**'dir. Bu hücre sinyalleri retrograd olarak, iç pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya iletir. Bu sinyallerin tümü inhibitördür ve görsel sinyallerin horizontal hücreler tarafından dış

pleksiform tabaka içinde lateral yayılımını kontrol ettiğine inanılır. Rollerini olasılıkla, görüntüdeki kontrast derecesinin kontrolüne yardımcı olmaktadır (26).

Retina dışındaki vücudun diğer reseptörleri uyarıldıkları zaman aldıkları etkiyi sinir impulsu halinde beyin merkezlerine gönderirler; bilginin değerlendirilmesini sadece beyin merkezleri yaparlar. Retinada ise durum değişiktir; reseptörlerin aldığı bilgi retinada geniş ölçüde işlenir (17).

Retinada her **gangliyon hücresinin** belirli bir reseptif alanı vardır. Bu alan içinde bir bipolar hücre reseptörden sinyal alırsa, hiperpolarize olur (Şekil 2.28.); aksine



Şekil 2.27. Retinadaki sinirsel organizasyon (26). Şekil 2.28. Retina hücrelerinin uyarıya cevabı (17).

horizontal hücre yoluyla sinyal alırsa, depolarize olur. Retina gangliyon hücreleri hiçbir ışık uyarısı olmadan spontan olarak belirli bir hızda aktivite gösterirler yani implus çıkarırlar. Uyarıldıkları zaman aktiviteleri ya hızlanır yahut yavaşlar; kısaca aktiviteleri değiştirilir.

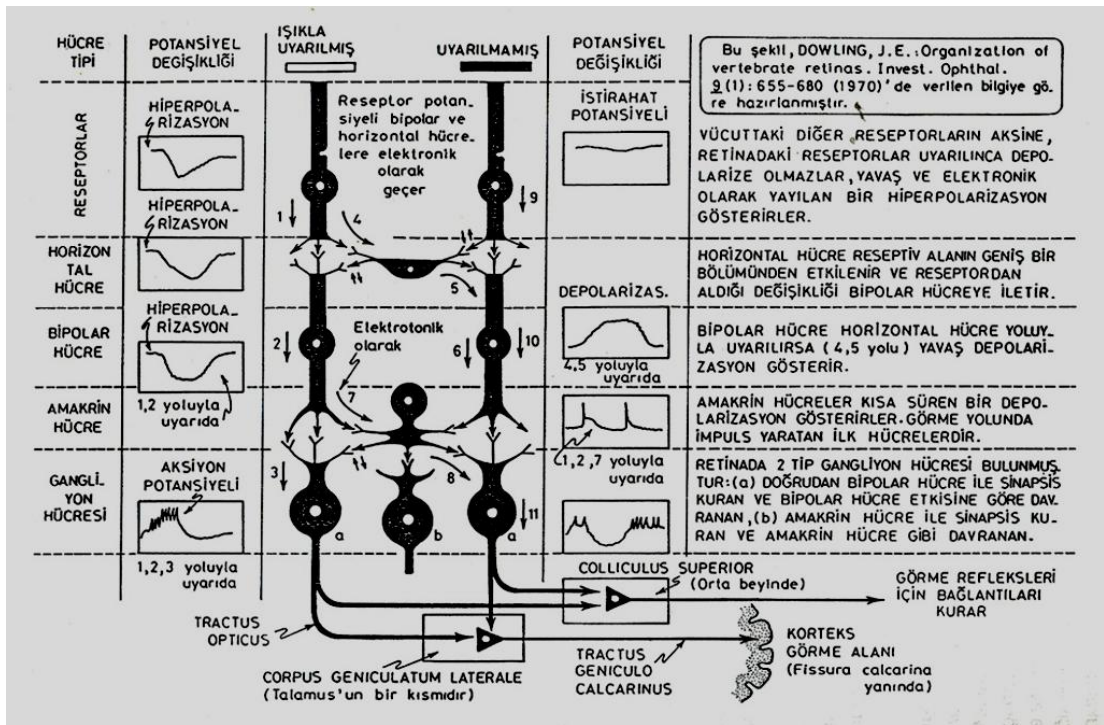
Horizontal hücreler de hiperpolarize edici yavaş bir potansiyel değişikliği gösterirler. Horizontal hücreler çubuk ve koni reseptörlerin uyarıya karşı oluşan reaksiyonlarını birleştirerek bir bütün halinde değerlendirme görevi yaparlar.

Bipolar hücrelerin uyarıya karşı gösterdikleri potansiyel değişiklikleri biraz farklıdır. Reseptif alanın yalnız merkezi aydınlatılırsa, bipolar hücre hiperpolarize olur.

Reseptiv alanın yalnız periferi aydınlatılırsa bipolar hücrede bir değişiklik olmaz (Şekil 2.28.).

Amakrin hücreler uyarılınca kısa süren bir depolarizasyon gösterirler. Bunlar görme yolunda impuls meydana getiren ilk hücrelerdir; bunlardan önceki hücreler impuls meydana getirmezler. Amakrin hücreler aydınlatmadaki değişikliklerden etkilenirler (Şekil 2.28.).

Retinadaki çeşitli hücrelerin çeşitli uyarımlara karşı gösterdikleri elektriksel potansiyel değişiklikleri Şekil 2.29'da gösterilmiştir (17).



Şekil 2.29. Retina'daki hücrelerde elektriksel potansiyel durumu (17).

Karanlıkta fotoreseptör depolarize olur ve devamlı transmitter madde salınır. Salınan transmitter madde bipolar hücreyi etkiler. Çubuk reseptörler bir tip bipolar hücrelerle sinaps yapar. Koni reseptörler iki değişik bipolar hücrelerle sinaps yapar (17).

İnsanda yön seçici sistem retinada değil beyin korteksindedir. Newton 17. yüzyılda beyaz ışığı bir prizmadan geçirerek, birçok renklere ayrıldığını ve beyaz ışığın çeşitli renklere ait ışık dalgalarının karışımından meydana geldiğini bulmuştu. "Herbir spektrum rengi monokromatiktir; yani diğer renklere ayrılamaz." deniliyordu. Öte yandan, ressamlar biliyorlardı ki, üç primer pigment (renkli madde) karıştırılarak,

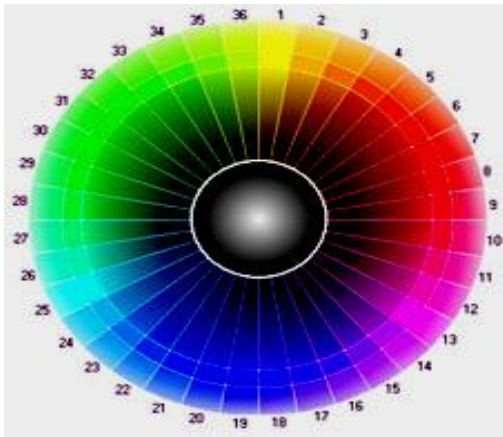
spektrumun herhangi bir rengi meydana getirilebilir (17). Bu uyuşmazlık, Thomas Young tarafından açıklığa kavuşturulmuştur. Young'ın üç renk (*trikromasi*) teorisine göre, retinada üç esas renge duyarlı, üç ayrı reseptör vardır. Bu renkler; mavi, yeşil ve kırmızı renklerdir. Bu teori, Helmholtz'un ve daha sonra deneysel, ispatı Rushton'un psikofiziksel araştırmaları ile desteklendi. Marks, balık retinasında tek tek konilerin ışık absorpsiyonlarını, spektrofotometrik olarak saptadı. Sonuçlar gösterdi ki, üç ayrı koniden her biri, üç esas renklerden birisini en çok absorbe ediyordu. İnsan ve maymun retinalarında yapılan incelemeler de aynı sonuçları vermiştir (17,34).

2.6. Retina duyarlılığının düzenlenmesi

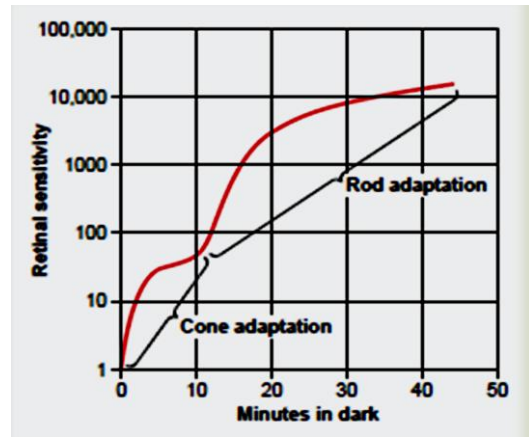
2.6.1. Karanlığa Uyum

Güneş ışığı altında insan çeşitli renkleri görmektedir (Şekil 2.30.). Eğer bir kişi uzun süre karanlıkta kalırsa, çubuk ve konilerdeki retinal ve opsiner yeniden ışığa duyarlı pigmentlere dönüştürülürler. Dahası, A vitamini yine ışığa duyarlı pigmentler oluşturmak üzere retinale geri dönüştürülür; son sınır, çubuk ve konilerdeki opsinerin miktarı ile belirlenir. Buna *karanlığa uyum* adı verilir (26,33).

Bir kişinin saatlerce parlak ışıkta bulunduktan sonra mutlak karanlığa geçtiğinde gözlenen karanlığa uyum sürecini, Şekil 2.31 göstermektedir. Karanlığa ilk girişte retinanın duyarlılığının çok düşük olduğuna; fakat 1 dakika içinde hassasiyetin hemen 10 kat arttığına, yani retinanın cevap verebilmesi için önceden gereken ışık şiddetinin 1/10'unun yeterli olduğuna dikkat ediniz. Yirmi dakika sonunda, duyarlılık yaklaşık 6000 kez ve 40 dakika sonunda da yaklaşık 25.000 kez artmıştır.



Şekil 2.30. Renkli görmede renkler (26).



Şekil 2.31. Karanlığa uyum eğrisi (26).

Ortaya çıkan eğriye *karanlığa uyum eğrisi* adı verilir. Eğrinin erken bölümü konilerin uyumu ile meydana gelir; çünkü görmenin uyum dahil tüm kimyasal olayları konilerde çubukların yaklaşık dört katı hızla meydana gelir. Öte yandan, koniler çubukların yaptığı gibi karanlıkta hassasiyet değişimini ona yakın bir derecede gerçekleştiremezler. Hızlı uyuma rağmen, koniler yalnızca birkaç dakika sonra uyuma son verirler, oysa yavaş uyum sağlayan çubuklar, dakikalarca hatta saatlerce uyum sağlamaya devam ederler (26,33).

2.6.2. Aydınlığa Uyum

Öte yandan, eğer kişi uzun süre parlak ışıkta kaldıysa, çubuk ve konilerdeki fotokimyasal maddelerin büyük bölümü retinal ve opsine geri dönüşmüş olacaktır, dahası çubuk ve konilerdeki retinalin çoğu A vitaminine dönüşmüş olacaktır. Bu iki etkiden ötürü, koni ve basillerde geriye kalan ışığa duyarlı kimyasal maddelerin konsantrasyonları belirgin şekilde azalır ve buna uygun olarak gözün ışığa duyarlılığı azalır. Buna *aydınlığa uyum* adı verilir (26,33).

2.6.3. Aydınlık ve Karanlığa Uyumun Diğer Yolları

Rodopsin veya renkli fotokimyasal maddelerin yoğunluklarındaki değişikliklerle ortaya çıkan uyuma ek olarak, gözümüzün aydınlığa ve karanlığa uyumu için başka iki mekanizması daha vardır. Bunlardan ilki pupilla büyüklüğündeki değişimdir. Bu, saniyenin kesirleri içinde, yaklaşık 30 kat uyum sağlar. Diğer yol, retinanın kendisindeki görme zincirinin ardışık aşamalarındaki nöronları ve beyni ilgilendiren sinirsel uyumdur. Yani, ışık şiddeti ilk arttığında, bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve gangliyon hücreleri tarafından iletilen uyarıların şiddetlerinin tümü artar.

Oysaki, sinirsel iletinin değişik aşamalarında, bu işaretler hızla azalır. Bu uyumun derecesi, fotokimyasal sistemin uyumu sırasında gerçekleşen binlerce katlık uyuma kıyasla yalnızca birkaç katlık da olsa, sinirsel uyum pupilla uyumuna benzer şekilde ve fotokimyasal tam uyum için gerekli dakikalar ve saatlerin tersine, saniyenin kesri içinde meydana gelir (26).

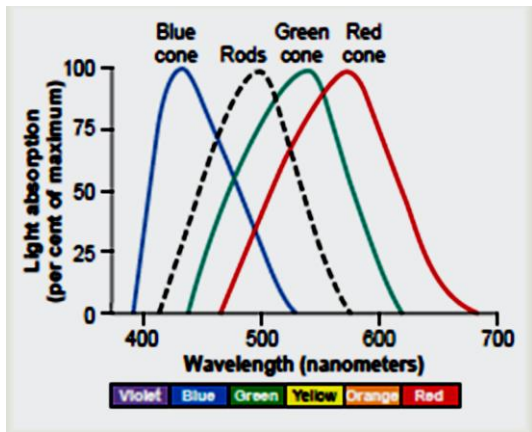
2.6.4. Görmede Aydınlığa ve Karanlığa Uyumun Değeri

Maksimum karanlığa uyum ve maksimum aydınlığa uyum sınırları içinde, göz; ışığa duyarlılığını aydınlanmadaki değişikliklere uyacak şekilde 500.000 - 1.000.000 kat değiştirebilir.

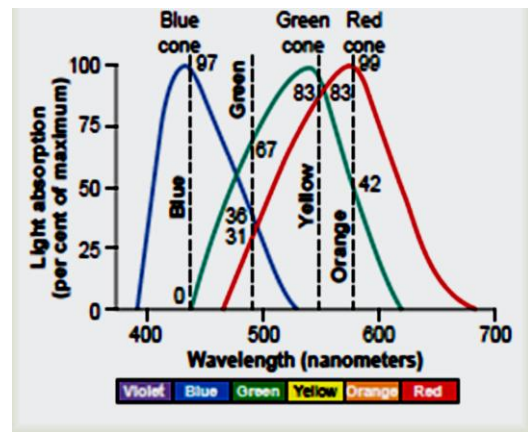
Görüntülerin retina tarafından kaydedilebilmesi, görüntüdeki hem karanlık hem de aydınlık noktaların saptanmasını gerektirdiğinden, retinanın duyarlılığının ayarlanması ve reseptörlerin aydınlık alanlara yanıt vermesi; ancak karanlık alanlara yanıt vermemesi gerekir. Retina uyumunun ayarlanmamasına örnekte kişi sinema salonundan parlak güneş ışığına çıkınca, görüntülerdeki karanlık noktalar dahi parlak görünür ve sonuçta tüm görüntü, bölümleri arasındaki az kontrast nedeniyle solar. Bu zayıf görüştür ve retinanın uyum sağlamasına kadar zayıf kalır (26). Tersine, kişi karanlığa girince retinanın duyarlılığı öyle azdır ki, görüntüdeki aydınlık noktalar dahi retinayı uyaramaz. Uyumdan sonra, aydınlık noktalar kaydedilmeye başlar. Aydınlığa ve karanlığa uyumda, göz hem parlak gün ışığında hem de belli bir dereceye kadar yıldız ışığında işlev görebilir (26).

2.7. Renkli Görme

Renkli görme insan gözünün yalnızca kırmızı, yeşil ve maviden ibaret tek renkli (*monokromatik*) ışıkların farklı kombinasyonlarda uygun şekilde karıştırılması ile elde edilen renklerin hemen hemen tüm derecelerini saptaması şeklindedir. Şekiller 2.30, 32, ve 33'de renkli görmede renkler, renkli görme olayı ve spektral duyarlılık eğrisi, gösterilmiştir (26).



Şekil 2.32. Renkli görme (26).



Şekil 2.33. Spektral duyarlılık eğrisi (26).

2.7.1 Retinanın Sinirsel İşlevi

Daha önce de bahsettiğimiz gibi retinanın sinirsel organizasyonunda Şekil 2.27’de sağda, koni sistemini temsil eden foveal bölümünden başlayan görme yolu; solda, hem çubukların hem de konilerin yer aldığı periferik retina için sinirsel bağlantılar gösterilmiştir (26).

Konilerden gangliyon hücrelerine olan görme yolu, çubuk yolundan farklıdır. Retinanın hem çubuk görüşüne dayanan hem de koni görüşüne dayanan görmesi vardır. Koni görüşü için gerekli görsel sinyalleri ileten sinir hücreleri ve sinir lifleri, çubuk görüşü için görsel sinyalleri taşıyanlardan büyüktür ve beyne daha hızlı iletilirler (26).

2.7.2. Retinal Nöronlar Tarafından Salınan Nörotransmitterler

Çubuklar ve konilerin her ikisi de bipolar hücrelerle yaptıkları sinapslarda glutamat serbestlerler. Histolojik ve farmakolojik çalışmalar inhibitör transmitter olarak işlev gören, gama-amino bütirikasit, glisin, dopamin, asetilkolin ve indolamin gibi çeşitli transmitterler serbestleyen birçok tipte amakrin hücrelerin bulunduğunu göstermiştir. Bipolar, horizontal ve interpleksiform hücrelerin nörotransmitterleri açık değildir; ancak horizontal hücrelerin en azından bazı sinapsları kimyasal iletiden çok elektriksel ileti yaparlar (26).

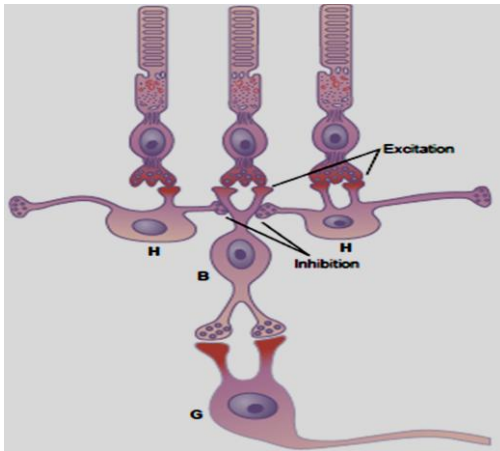
2.7.3. Retinal Nöronlardaki Sinyalin İleti Şekli

Görme sinyallerini her zaman aksiyon potansiyelleri ile ileten tek retinal sinir hücresi gangliyon hücresidir ve sinyallerini beyne kadar gönderir. Amakrin hücre de zaman zaman aksiyon potansiyeller kaydedilebilir. Bunların dışında, tüm retinal nöronlar, görme sinyallerini elektrotonik ileti ile gönderirler. Elektrotonik ileti nöronal sitoplazma içinde eksitasyon noktasından çıkış sinapsına kadar tüm yolda aksiyon potansiyeli değil, direkt elektrik akımı anlamına gelir. Gerçekte, çubuk ve konilerde dahi görme sinyallerinin oluştuğu dış segmentlerden sinaptik cisimlere kadar ileti elektrotonik ileti ile olur. Elektrotonik iletinin önemi, sinyal şiddetinin dereceli iletisine olanak sağlamasıdır. Böylece, çubuk ve koniler için hiperpolarizasyona yol açan çıkış sinyalinin şiddeti, aydınlanma şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Sinyal aksiyon potansiyellerinde olduğu gibi hep ya da hiç şeklinde değildir (26).

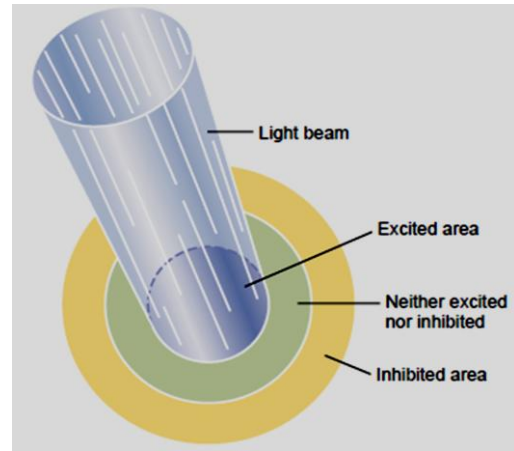
2.7.4. Görsel Kontrastı Arttıran Lateral İnhibisyon

Horizontal hücreler bipolar hücrelerle, bunlarda gangliyon hücrelerle bağlantı yapıp fotoreseptörlerden gelen uyarıyı beyne iletirler (Şekil 2.34.). Horizontal hücreler, bipolar hücrelerle olduğu gibi, çubuk ve konilerin sinaptik gövdeleri arasında lateral bağlantı yaparlar. Horizontal hücrelerin outputları her zaman inhibitördür. Bu yüzden, bu lateral bağlantı ve oluşan lateral inhibisyon, görsel paternlerin uygun görsel kontrastla merkezi sinir sistemine kadar iletilmesini sağlar. Bu olayı açıklayan Şekil 2.35'te retinada odaklanmış küçük bir ışık noktası gösterilmiştir. Işığın düştüğü en merkezi bölgeden başlayan görme yolları uyarılırken, sinyal retinada genişçe yayılacağına, çevre bölgelerde lateral inhibisyon sağlayarak bunu önler. Bu, görüntüdeki kontrastlı kenarların iletilmesinde yüksek görme keskinliğine olanak sağlayan esas mekanizmadır. Bazı amakrin hücreler de lateral inhibisyon sağlamaktadır. Gözdeki lateral inhibisyon mekanizması kontrastı saptamaya ve güçlendirmeye yarar (26).

Depolarize edici bipolar hücre ve hiperpolarize edici bipolar hücre olarak iki tip bipolar hücre vardır ve bunlar görme yolunda eksite edici ve inhibe edici zıt uyarılar oluştururlar. Yani, çubuk ve koniler uyarıldığı zaman bazı bipolar hücreler depolarize olurken, diğerleri hiperpolarize olurlar. Nedeni iki bipolar hücrenin tümüyle farklı tipte olduğu ya da bazı bipolar hücrelerin çubuk ve konilerden direkt uyarı alması, diğerlerinin sinyallerini indirekt almasıdır. Önemi, bipolar hücrelerin bir yarısının pozitif sinyalleri diğer yarısının negatif sinyalleri iletmesine izin vermesi ve ikinci bir lateral inhibisyon mekanizması sağlamasıdır (26).



Şekil 2.34. H: Horizontal, B: Bipolar, G: Gangliyon hücresi (26)



Şekil 2.35. Lateral inhibisyon (26).

Gangliyon hücreleri foveada konilerle ve periferik retinada çubuk ve konilerle bağlantısı kurar. Her retina yaklaşık 100 milyon çubuk ve 6 milyon koni içerir; oysa gangliyon hücresi sayısı yalnızca 1,6 milyon kadardır. Yani, her bir optik sinir lifine ortalama 60 çubuk ve 3 koni bağlanır (26).

2.7.5. Gangliyon Hücrelerinin Renk Sinyallerini İletilmesi

Tek bir gangliyon hücresi değişik sayıda koni tarafından uyarılabilir. Üç koni tipinin tümü (kırmızı, mavi ve yeşil tip) aynı gangliyon hücresini uyardığında, gangliyon hücresinden iletilen sinyal '**beyaz**' bir sinyaldir.

Öte yandan, bazı gangliyon hücreleri depolarize edici belli bir renk koni tarafından direkt uyarılırken, öte yandan hiperpolarize edici ikinci bir renk tipi koni tarafından indirekt inhibe edilir. Bunun önemi, retinanın kendisinin renkleri ayırt etmeye başladığı bir mekanizmayı oluşturmasıdır. Böylece gangliyon hücresinin, her bir renk kontrast tipi bir renk tarafından uyarılırken '**zıt renk**' tarafından inhibe edilir. Böylece, renk analizi retinada başlar ve tümüyle beynin bir işlevi değildir (26).

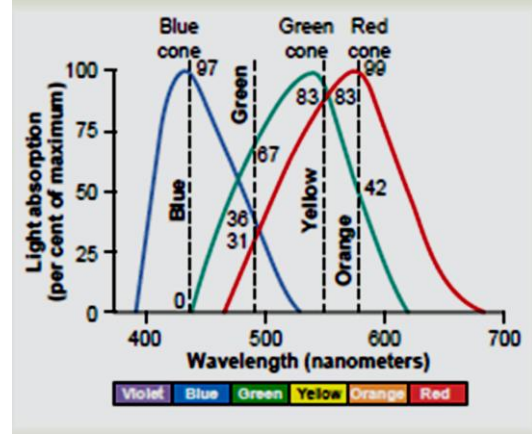
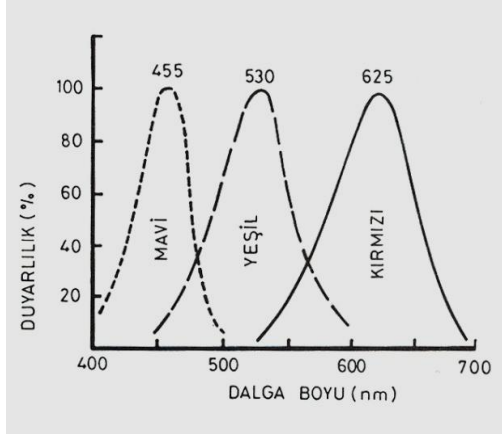
2.7.6. Üç Tip Koninin Spektral Duyarlılıkları

Renk görme testleri ile insandaki konilerin üç tipinin spektral duyarlılıklarının, ilgili konilerde bulunan üç tip pigmentin ışık soğurma eğrileri ile aynı olduğu kanıtlanmıştır. Bunlar Şekil 2.32 ve 2.33'de görülmektedirler ve aynı zamanda aşağıdaki Şekil 2.36 ve 2.37'de de farklı olarak gösterilmiştir. Bu eğriler renkli görme olaylarının çoğunu açıklamaktadır (17,26).

2.7.7. Sinir Sisteminde Rengin Yorumlanması

580 nanometre dalga boyundaki portakal rengi bir monokromatik ışığın 99 gibi bir uyarı değerine (optimum dalga boyundaki tepe uyarımın yüzde 99'u) kadar kırmızı konileri uyardığı, yeşil konileri 42 gibi bir uyarı değerine kadar uyardığı; fakat mavi konileri hiç uyarmadığı görülür. Öyleyse, bu durumda üç tip koninin uyarılma oranları 99:42:0' dır. Sinir sistemi bu oran dizisini portakal rengi duyusu olarak yorumlar. Öte yandan, 450 nanometre dalga boyunda monokromatik bir mavi ışık, kırmızı konileri 0 uyarı değerine; yeşil konileri 0 uyarı değerine ve mavi konileri 97 uyarı değerine uyarır.

0:0:97' lik bu oran dizisi sinir sistemi tarafından mavi olarak yorumlanır. Benzer şekilde, 83:83:0 oranı sarı, 31:67:36 oranı yeşil olarak yorumlanır (Şekil 2.37.) (26).



Şekil 2.36. Üç tip konide renk emilim eğrisi (17). Şekil 2.37. Konilerde ışıkla renk uyarılması (26).

2.7.8. Beyaz Işık Algılanması

Tüm kırmızı, yeşil ve mavi konilerin yaklaşık eşit uyarımları kişiye beyaz görme hissi verir. Beyaza karşılık gelen ışığın dalga boyu yoktur; bunun yerine, beyaz spektrumdaki tüm dalga boylarının bileşimidir. Ayrıca, ilgili koni tiplerini eşit şekilde uyararak yalnız bu üç seçilmiş rengin uygun bileşimi ile retina uyarılarak beyaz duyusu yaratılabilir (26).

2.7.9. Koniler Tarafından Renkli Görmenin Fotokimyası

Konilerdeki fotokimyasal olaylarda hemen tümüyle çubuklardaki rodopsinin kimyasal bileşiminin aynısıdır. Tek farklılık opsinlerdedir; konilerdeki fotopsinler çubukların skotopsininden farklıdır. Konilerdeki tüm görme pigmentlerinin retinal bölümü çubuklardaki ile tümüyle aynıdır. Konilerin renge duyarlı pigmentleri, retinal ve fotopsinlerin birleşimleridir (26).

Retinada üç tür koni vardır ve her biri, bir primer renge ışık dalgasından etkilenen bir fotopigment taşır. Konilerdeki pigment *fotopsin* adı verilen protein ile *retinal* molekülünden kurulmuştur. Bir foton ilgili pigment tarafından emilince, enerjisinin bir kısmı pigment molekülüne geçer ve fotokimyasal olayları başlatır. Bu sonuçlara dayanarak, Young'ın üç renk teorisini, üç koni pigmenti olarak ele alabiliriz. Üç ayrı konide doğan elektriksel potansiyel değişikliklerinin oranına göre, renk duyusu

meydana gelmektedir. Mavi ışık dalgalarının emen koninin uyarılması, mavi renk duyusunu meydana getirir. Fakat hem kırmızı hem de mavi koniler uyarılırsa, mor renk duyusu meydana gelir (Şekil 2.37.) (17).

Farklı konilerin her birinde renk pigmentlerinin üç tipinden birinin bulunduğu, böylece konileri seçici olarak mavi, yeşil ve kırmızı gibi renklere duyarlı yaptığı belirlenmiştir. Bu renk pigmentleri sırasıyla maviye duyarlı pigment, yeşile duyarlı pigment ve kırmızıya duyarlı pigment olarak adlandırılırlar. Üç tip konideki pigmentlerin soğurma özellikleri sırasıyla **455**, **530**, ve **625** nanometre ışık dalga boylarında soğurma tepe değerleri gösterir. Bunlar aynı zamanda her bir tip koni için tepe ışık duyarlılığının dalga boyları olup retinanın renkleri nasıl ayırt ettiğini açıklamaktadır. Bu üç pigment için soğurma eğrileri Şekil 2.36 ve 2.37'de görülmektedir. Ayrıca, çubuklardaki rodopsinin de **505** nanometrede tepesi olan soğurma eğrisi Şekil 2.32'de görülmektedir (17,26).

Bilindiği gibi karanlıkta (az ışıktaki) renkler görülmez; aydınlıkta görülür. Retinada bulunan üç ayrı tip koniden bir tip koni kırmızı renge, diğer bir tip koni yeşil renge ve üçüncü bir tip koni mavi renge duyarlıdır. Herbir tip koninin taşıdığı pigment de farklıdır. Kırmızı renge duyarlı konilerde *eryhrolabe*, yeşil renge duyarlı konilerde *chlorolabe* adı verilen pigment bulunur. Üçüncü bir tip konide ise mavi renge duyarlı bir pigment *cyanolabe* vardır (17,33).

Konilerden gelen ve renklere ait enformasyon, retinada işlenmekte ve görme sinirlerinde impuls doğmasına veya doğmamasına neden olmaktadır. Retinadaki horizontal hücrelerden bazıları, örneğin kırmızı ışığa duyarlı konilerden depolarize edici, yeşil ışığa duyarlı konilerden ise hiperpolarize edici etki alırlar. Böylece, horizontal hücrede yaratılan potansiyel değişikliğin derecesi ve pozitif yahut negatif oluşu, bunun derecesine ve oranına bağlıdır. (17,31).

Bazı balık türlerinde, amfibiya, reptiliya ve kuşlarda renk görmenin mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu hayvanların retinalarında koniler bulunmaktadır. İnsanlar ve maymunlar dışında memelilerin çoğu renkleri iyi ayırt edemezler. Omurgasızlardan insectada renk görme iyi gelişmiştir (17).

Konilerde bulunan üç ayrı pigmente (kırmızı, yeşil ve mavi pigmentlere) ait proteinleri sentezleyen genler izole edilmişlerdir. Bu genlerden herhangi birinde meydana gelen bozukluk bu renge ait renk körlüğüne neden olmaktadır (31,32).

Renk körlüğü cinsiyete bağlı resesif genetik bir karakter gösterir. (17,34). Bir şahısta konilerde bulunan ve renk görmeyi sağlayan üç pigmentten birisi mevcut değil ise, bu şahıslar renk körüdürler (*dichromat*). Protanop dikromatlarda kırmızıya duyarlı pigment *erythrolabe* noksanıdır (*protanopia*). Deutanop dikromatlarda ise yeşile duyarlı pigment *chlorolabe* mevcut değildir (*deutanopia*) (17,34).

Kırmızıya duyarlı pigment bulunmayınca, spektrumun yeşilden kırmızıya kadar olan dalga boyundaki ışınlar (525-625 nm) sadece yeşile duyarlı konileri uyarırlar. Eğer yeşile duyarlı pigment mevcut değilse, yeşilden kırmızıya kadar olan ışık dalgaları sadece kırmızı pigment taşıyan konileri uyarırlar ve bu sınırlar içindeki renkler gösterilse, bu renklerin hep birbirine benzediğini söyler; sadece koyuluk ya da açıklık bakımından hafif farklı olduğunu bildirir (17,34).

Bazı şahıslar üç tip koni pigmentini taşımalarına rağmen bu pigmentlerden biri veya birkaçı normal çalışmamakta, görevini kısmen yapmaktadır. Bu şahıslar *trichromat*'tirlar. Trichromatlar renk körü değildirler; sadece renkleri ayırt etmeleri zayıftır. Trichromatlığın iki tipi vardır: kırmızı kusurlu olan *protanomali* ve yeşil kusurlu olan *deutanomali* (17,34).

Sonuç olarak, kırmızıdan yeşile kadar olan renklerin (kırmızı, portakal rengi, sarı ve yeşil renkleri) görülmesindeki bozuklukların iki tipi vardır: Dikromat ve trichromat. Bunların da ayrıca alt grupları vardır (17,34).

2.8. Periskopik, Binoküler ve Stereoskopik Görme

2.8.1. Periskopik Görme

Gözleri başın yan yüzeylerinde yer almış hayvanlarda görülür. Bu hayvanlarda görüş monokülerdir ve iki göz aynı şeyi aynı anda göremez. Kuşların çoğu (güvercin ve papağan gibi) ve bazı memeliler (tavşan gibi) periscopik görüşe sahiptirler.

2.8.2. Binoküler Görme

Her iki göz bir cismi aynı zamanda görür. Gözlerin baş üzerinde yerleşimi, bir gözün alanı ile öteki gözün görme alanı sınırları birbiri içine girmiştir ve her iki gözün aynı cisim üzerine çevrilmesi mümkündür. Binocular görüş etoburlarda avı yakalamada, yüksek memeli hayvanlarda ön ekstremitelerin hassas hareketleriyle uygunluk gösterir.

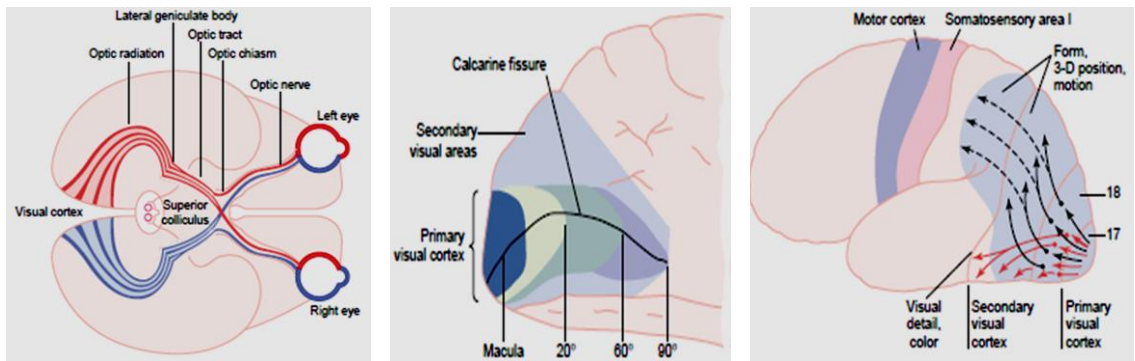
2.8.3. Stereoskopik Görme

Hacimli görüştür ve üç boyut tam olarak algılanır. Stereoskopik görüş olabilmesi için görüntü bir gözün temporal retinası üzerine düşüyorsa, öteki gözün nasal retinası üzerine düşmesi gerekir. Her iki gözün retinalarının karşıt kısımlarından çıkan sinir lifleri, görme merkezinde aynı sinir hücrelerine ulaşırlar. İnsanların % 2 kadarı stereoskopik görmeye sahip değildirlir (17).

Gangliyon hücrelerinde meydana gelen impuls, N. opticus yoluyla corpus geniculatum lateraleye gelir. Buradan da korteksteki görme merkezine ulaşır (17).

2.9. Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi ve Görme Yolları

İki retinadan görme korteksine giden ana görme yolları Şekil 2.38, 39 ve 40' da görülmektedir. Sinir uyarıları retinaları terk edince, optik sinirler aracılığıyla arkaya geçerler. Optik kiazmada, retinaların nazal yanlarından kalkan liflerin tamamı karşı tarafa geçerler, karşı taraf temporal retinalardan kalkan liflere katılırlar ve optik traktusu meydana getirirler. Her bir optik traktusun lifleri dorsal lateral genikülat nükleusta sinaps yapar ve buradan kalkan genikülokalkarin lifler, optik radyasyo (ya da genikülokalkarin traktus) yolu ile oksipital lobun kalkarin bölgesindeki *primer görme korteksi*'ne ulaşır (17,21,26).



Şekil 2.38., 2.39., 2.40. Görme merkezi (27).

Ek olarak, görme lifleri beynin daha eski bölgelerine geçer:

1) Vücudun çeşitli fizyolojik değişimlerini gece ve gündüzle sinkronize eden sirkadiyen ritmin kontrolünü sağlamak üzere, optik traktustan hipotalamusun *suprakiazmatik nükleus*'una,

- 2) Cisimler üzerine gözün odaklanması için refleks hareketleri ve pupilla ışık refleksini sağlamak üzere *pretektal çekirdekler*'e,
- 3) İki gözün hızlı doğrultusal hareketlerini kontrol etmek üzere *süperiyor kollikulus*'a,
- 4) Olasılıkla, vücudun bazı davranışsal işlevlerini kontrole yardım etmek üzere, talamusun ventral lateral genikülat nükleusuna ve sonra beyni çevreleyen *bazal bölgeler*'e ulaşır.

Böylece, görme yolları orta ve ön beynin tabanına ulaşan eski sistem ve görme korteksine direkt ileti sağlayan yeni sistem şeklinde ayrılabilir. Yeni sistem, bilinçli görmenin, görüntünün ve renklerin tüm yönleriyle algılanmasından sorumludur (26).

Görme sisteminin optik sinir liflerinin tümü, lateral genikülat cisim olarak adlandırılan talamustaki *dorsal lateral genikülat nükleus* içinde sonlanır. Burası iki temel işlev yapar:

1. Optik traktusun görsel bilgisini optik radyasyo (genikülokalkarin traktus) yolu ile görme korteksine bağlar (26).
2. Görme korteksine sinyallerin iletilmesinde, sinyallerin ne kadarının geçmesine izin verileceğini kontrol eder (26).

2.10. Görme Korteksinin Yapılanması ve İşlevi

Görme korteksi esas olarak oksipital loblarda yerleşmiştir. Şekil 2.39 ve 2.40'da görüldüğü gibi görme korteksi, primer görme korteksi ve sekonder görme korteksi alanlarına ayrılır (26).

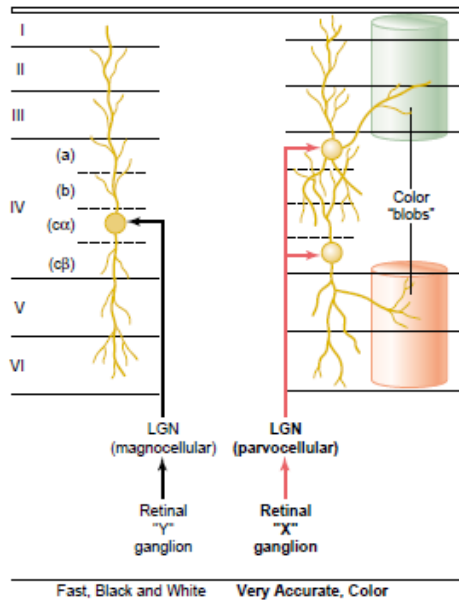
2.10.1. Primer Görme Korteksi

Bu alan kalkarin fissür alanında her bir oksipital korteksin medial bölümünde oksipital kutba doğru uzanır (Şekil 2.40). Gözlerden gelen direkt görme sinyallerinin sonudur. Retinanın maküler alanından gelen sinyaller şekilde gösterildiği biçimde oksipital kutbun yakınında sonlanır; daha periferik retinadan gelen sinyaller kutbun önünde konsantrik çemberler şeklinde sonlanır. Retinanın üst bölümü yukarıda, alt bölümü aşağıda temsil edilir (26).

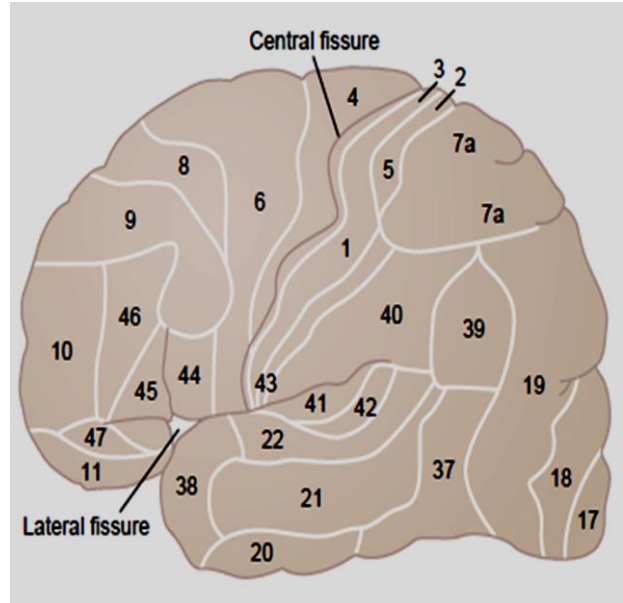
Özellikle makula geniş bir alanla temsil edilmiştir. Foveanın sinyallerini ilettiği bölge burasıdır. Fovea, görme keskinliğinin en üst derecesinden sorumludur. Retinal

alan açısından kıyaslandığında fovea primer görme korteksinde retinanın periferik bölümlerinin yüzlerce katı bir alanla temsil edilir (26).

Primer görme korteksinin tabakalı yapısı Şekil 2.41’de belirtilmiştir (26). Primer görme korteksi Brodmann’ın **17.** kortikal alanı ile aynı yerdır (Şekil 2.42). Aynı zamanda **I. görme alanı** ya da basitçe **V-1** diye de adlandırılır. Primer görme korteksinin bir başka ismi de **striat kortektir**; çünkü bu alanın genel olarak çizgili bir görünüşü vardır (26).



Şekil 2.41. Primer görme korteksinin tabakalı yapısı (26)



Şekil 2.42. Serebral korteksin Brodmann Sahaları (26)

2.10.2. Sekonder Görme Korteksi

Görsel asosiyasyon alanlar olarak da adlandırılan sekonder görme alanları, primer görme korteksinin lateral, anterior, süperior ve inferiorunda uzanırlar. Bu alanların çoğu oksipital korteksin lateral yüzeyinde yer alır (Şekil 2.40). Sinyaller, görüntünün analizi için bu alanlara iletilirler. Primer görme korteksinin etrafında bulunan Brodmann’ın 18. alanı primer görme korteksinden gelen sinyallerin bir sonraki bölüme iletiildiği alandır. Sekonder görme korteksi Brodmann’ın 18. kortikal alanı ile aynı yerdır (Şekil 2.42). Bu sebepten, Brodmann’ın **18.** alanı, **II. görme alanı** ya da kısaca **V-2** olarak adlandırılır. Bundan başka, yarım düzineden fazla sekonder görme alanları vardır. Bunların önemi, görüntünün çeşitli yönlerinin ayrılıp analiz edildiği alanlar olmasıdır (26).

2.10.3. Ayrı Gözlerden Gelen Sinyallerin Etkileşimi

İki ayrı gözden gelen görme sinyallerinin lateral genikulat nükleus içindeki ayrı nöronal tabakalara iletilmektedir. Bu sinyaller, primer görme korteksinin tabakalarına yayılırken ayırım kaybolur. Bu sırada korteks, iki görüntünün birbirine uygun olup olmadığını irdeleyip karşılaştırır. Sonra, bu deşifre edilmiş bilgi, gözlerin hareketini kontrol etmek üzere birbiriyle birleştirilir. Ayrıca bu, kişinin cisimler arasındaki mesafeyi ayırt etmesini sağlar (26).

2.11. Görsel Bilginin Analizi İçin Ana Yollar

Görme bilgisinin primer görme alanını terk ettikten sonra sekonder görme alanlarında iki ana yolda analiz edilmektedir (Şekil 2.40).

2.11.1. Cisimlerin Üç Boyutlu Duruşu, Şekli ve Hareketinin Analizi

Bu işlevler Şekil 2.40'ta gösterilmişti. Siyah oklar görsel cisimlerin üç boyutlu görüntü ve şekil analizini yapar ve nerede olduğunu, hareket edip etmediğini açıklamaktadır. Primer görme korteksini terk ettikten sonra bu yolun sinyalleri bir sonraki sinapsını sekonder görme korteksinde yapar. Sonra temporal alana ve oksipitoparietal kortekse devam eder ve cismin üç boyutlu ayrıntılı analizi yapılır (26).

2.11.2. Detay ve Rengin Analizi

Bu işlevler Şekil 2.40'ta açıklanmıştı. Kırmızı oklar, primer görme alanından sekonder görme alanına ve sonra oksipital ve temporal kortekse geçen, görsel detayın analizini sağlayan esas yolu göstermektedir. Bu yol harfleri tanıma, okuma, yüzeylerin yapılarını tanımlama, cisimlerin renklerini belirlemeye ve bu bilgilerden ne olduğunu çözmeye yarar (26).

2.12. Görüntü Analizi Sırasında Nöronal Uyarılma Kalıpları

Görme korteksinde bulunan *basit hücreler* retinadan gelen görüntünün yerleşim yönünü ve doğrultusunu belirler. Böylece görüntünün yatay, düşey ve eğimi belirlenir

(26). Görme korteksinde bulunan *karmaşık hücreler* ise retinadan gelen görüntünün yer değiştirmesini saptamaktadır (17,26).

2.12.1. Rengin Saptanması

Renk, çizgilerin saptanmasıyla hemen hemen aynı bir yolla, tespit edilir. Örneğin, kırmızı bir alan yeşil bir alana karşı güçlendirilir. Tüm renkler, ayrıca görüntüdeki beyaz bir alana karşı da güçlendirilebilirler. Rengin saptanmasında esas olarak beyaza karşı kontrast artırma işleminin sorumlu olduğuna inanılmaktadır (17, 26). Renk kontrast analizinin mekanizması, kontrast renklerin birbirinden farklı sinir hücrelerini uyarması gerçeğine dayanır (17,26).

2.13. Görme Alanı

Belli bir anda bir göz tarafından görülen görüş alanıdır. Nazal tarafta görülen alan *nazal görme alanı*, lateral tarafta görülen alan ise *temporal görme alanı* olarak adlandırılır. Retinanın belli bölümlerindeki körlüğü teşhis etmek için perimetri denilen işlemde her bir göz için görme alanı tespit edilir. Merkezi görme noktasının yaklaşık 15 derece lateralinde bulunan optik disk üzerinde çubuk ve konilerin eksikliğiyle oluşan bir *kör nokta* bulunur (17,26).

2.13.1. Başlıca Görme Alanı Lezyonları

Zaman zaman, görme alanının bazı kısımlarında optik disk alanlarından başka kör noktalar bulunur. Bu kör noktalar *skotom* olarak adlandırılır; sıkça glokom, retinada alerji, kurşun zehirlenmesi ve tütün kullanımı gibi toksik koşullar nedeniyle oluşan optik sinir hasarı ile meydana gelir (20,26).

Perimetre ile teşhis edilebilen diğer bir durum ise *retinitis pigmentosa*'dır. Bu hastalıkta, retinanın bazı bölümleri dejenerer olur ve bu alanlarda pigment depolanır. RP önce retinanın periferik görme alanında körlüğe yol açar ve sonra giderek merkezi bölgelere ilerler (20,26).

2.13.2. Başlıca Optik Yol Lezyonlarının Görme Alanına Etkileri

1. Bir optik sinirin tamamının tahrip olması, etkilenen gözün körlüğüne yol açar.

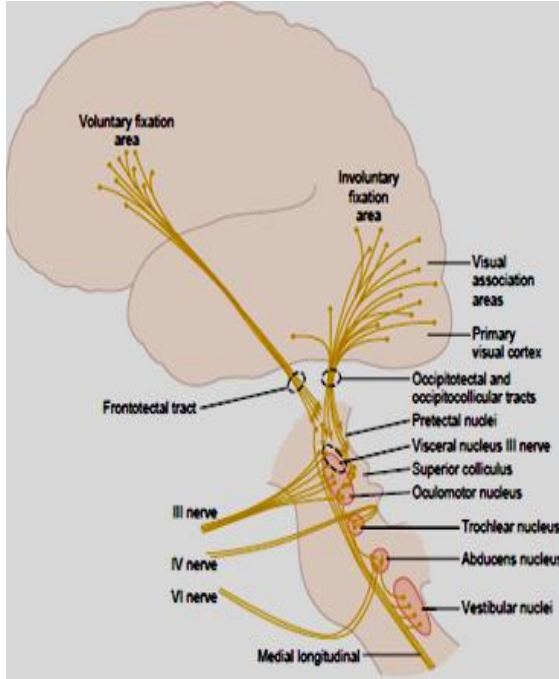
2. Optik kiazmanın hasarında temporal alanlar kör olur (*bitemporal hemianopsi*). Bu lezyonlar, optik kiazma üzerine bası yapan hipofiz bezi tümörleri sonucunda oluşur.
3. Görme korteksini tahrip eden durum genelde posteriyor serebral arter trombozudur ve foveal görme alanını hariç oksipital kortekste sıklıkla infarktüse yol açtığı için merkezi görme çoğu kez korunmuş olur (20,26).

2.14. Göz Hareketleri ve Kontrolü:

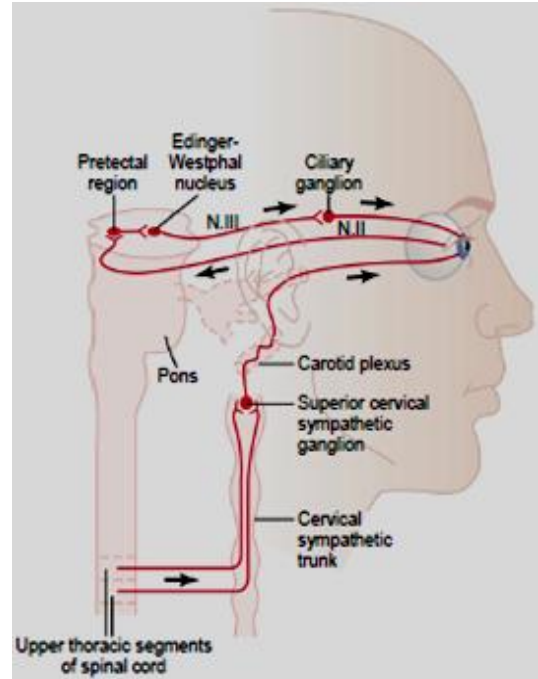
Gözlerden gelen sinyalleri yorumlayan sistem kadar, gözlerin görülen cisme yönltilmesini sağlayan serebral kontrol sistemi de önemlidir.

2.14.1. Göz Hareketlerini Kontrol İçin Nöral Yollar

Göz kaslarının innervasyonu, III., IV. ve VI. kranyal sinirlerin çekirdekleri ve aralarındaki bağlantılar yoluyla gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.43). Her bir gözün üç kas grubunun her biri zıt olarak innerve edilir yani kas çiftine ait bir kas gevşerken diğer kas kasılır (Şekil 2.44). Ayrıca oksipitotektal, oksipitokolliküler ve frontotektal traktus aracılığı ile sinyallerin kortikal kontrolü gerçekleşmektedir (21,26).



Şekil 2.43. Göz hareketlerinin kontrolü için sinir yolları (26).



Şekil 2.44. Gözün otonomik innervasyonu ve refleks arkı (26).

2.14.2. Gözlerin Fiksasyon Hareketleri

Göz hareketlerinin en önemlisi gözlerin bir odağa fikse edilmesidir. Fiksasyon hareketleri iki nöronal mekanizma tarafından kontrol edilir. Bunlardan ilki, kişinin gözlerini istemli olarak hareket ettirerek, bakışını fiske etmek istediği cismi bulmasını sağlar; bu *istemli fiksasyon* mekanizması olarak adlandırılır. İkincisi ise, cisim bir kez bulduktan sonra gözlerin cisim üzerinde tutulmasını sağlayan *istem dışı fiksasyon* mekanizması olarak adlandırılır (21,26).

2.14.2.1. İstemli Fiksasyon Hareketleri: Bu hareketler, frontal lobların premotor kortikal bölgelerinde bilateral olarak yerleşmiş bulunan küçük bir kortikal alan tarafından kontrol edilir (Şekil 2.43). Öte yandan cisim bir kez bulduktan sonra gözlerin o cisim üzerine kilitlenmesini sağlayan fiksasyon mekanizması, Brodman'ın 19. alanı başta olmak üzere oksipital korteksin sekonder görme alanları tarafından kontrol edilir (21,26).

2.14.2.2. İstem dışı Fiksasyon Mekanizması ve Süperiyör Kollikulusların Rolü: İstem dışı fiksasyon kilitleme tipi, dikkat edilen nesnenin, retinanın foveal parçasını terk etmesini önleyen bir negatif geri bildirim mekanizmasının sonucudur. Gözlerin normalde bile sürekli fakat fark edilmeyen üç tip hareketi vardır:

1. Göz kaslarındaki motor ünitelerin ardışık kasılmaları ile ortaya çıkan saniyede 30 ile 80 döngülük hıza sahip sürekli bir tremor,
2. Göz kürelerinin bir yönde veya diğer yönde yavaş kayması,
3. İstem dışı fiksasyon mekanizması tarafından kontrol edilen ani fırlama hareketleri.

İstem dışı fiksasyon yeteneği çoğunlukla süperiyör kollikuluslar tahrip olduğunda kaybedilir (20,26). Süperiyör kollikulusların temel görevi, gözleri ve başı görsel uyarılmanın olduğu tarafa çevirmektir (21,26).

2.14.3. İki Gözden Gelen Görüntülerin Birleştirilmesi

Görüntü algılanmaların daha anlamlı yapılması için, iki gözdeki görüntüler iki retinanın karşılıklı noktaları üzerinde birbirleriyle birleşirler. Birleşmede görme merkezi önemli bir rol oynar. İki retinanın birbirine karşılık gelen noktaları, görüntü sinyallerini lateral genikülat cismine iletir ve sonra bu sinyaller görme merkezindeki nöronlara

ulaşmaktadır. Kortikal nöronların arasında etkileşimler meydana gelir ve böylece görüntü uyumlu hale getirilir (26).

2.15. Akomodasyon ve Pupil Açıklığının Otonom Kontrolü

2.15.1. Gözlere Giden Otonom Sinirler

Göz hem parasempatik hem de sempatik sinir lifleri ile innerve olur. Parasempatik lifler Edinger-Westphal çekirdeğinden kalkar ve sonra üçüncü sinir içinde silyer gangliyona geçer ve göz küresine lifler gönderir. Parasempatik lifler, göz merceğinin odaklanmasını kontrol eden silyer kas ve pupillayı daraltan iris sfinkterini uyarır. Gözün sempatik inervasyonu, omuriliğin birinci torakal segmentinin intermediyolateral boynuz hücrelerinden kaynaklanır. Sempatik lifler ekstraoküler ve silyer kası innerve eder.

2.15.2. Akomodasyonun Denetimi

Akomodasyon, görme keskinliği için şarttır. Silyer kasın kasılma ve gevşemesi ile ortaya çıkar. Kasılma lens sisteminin gücünü artırır. Lensin uyumu, odaklama gücünü en yüksek derecede görme keskinliği için otomatik olarak ayarlayan bir negatif geribildirim mekanizması ile düzenlenir. Gözlerin çabuk ve keskin odaklanmasını sağlayan hassas kontrol mekanizması açık olmamakla birlikte, bilinenlerden ilki gözler aniden fiksasyon noktasının mesafesini değiştiren, lens kırıcılığını değiştirerek yeni bir odak oluşturur. İkincisi lensin gücünü doğru yönde değiştirmesi için yardımcı olabilecek ipuçları şunlardır:

- 1.** Kromatik aberasyon önemli görünmektedir. Lens mavi ışınları kırmızıdan daha çok kırar. Bu akomodasyon için bir ipucu oluşturur.
- 2.** Gözler yakın bir nesneye fiske olduğunda birbirlerine doğru konverjans yaparlar. Konverjans için olan sinirsel mekanizma, aynı anda lensi güçlendirmek üzere bir sinyale yol açar.
- 3.** Fovea, retinanın diğer bölümlerinden daha çukur bir alanda yer aldığı için fovea çukurundaki odağın berraklığı kenerlardaki odağın berraklığından farklıdır. Bunun da, lensin gücünün hangi yönde değiştirilmesi gerektiği ile ilgili ipuçlarını verdiği düşünülmektedir.

4. Lensin uyum derecesinin sürekli olarak saniyede ikiye yakın frekansta hafif bir osilasyon yaptığı bulunmuştur. Osilasyon sırasında merceğin gücü uygun yönde değiştiğinde görüntü daha berrak, yanlış yönde değiştiğinde ise daha bulanık hale gelir. Bu ise uygun odaklanmanın sağlanması için, lensin gücünün hangi yönde değiştirilmesi gerektiği hakkında çabuk bir ipucu verebilir (26).

2.15.3. Pupil Çapının Denetimi

Parasempatik sinirlerin uyarılması pupillanın sfinker kasını uyarır ve pupilla açıklığı azalır; buna *miyozis* adı verilir. Sempatik sinirlerin uyarılması irisin radyal liflerini uyarır ve pupillanın genişlemesine yol açar, buna da *midriyazis* adı verilir (26).

2.15.4. Pupillanın Işık Refleksi, Kornea Refleksi ve Akomodasyon Refleksi

1. Pupil ışık refleksinde afferent yol II. kranial sinirdir, efferent yol III. kranial sinirdir ve ışıkta m. konstriktör pupilla kasılıp pupili daraltır.
2. Akomodasyon refleksinde afferent yol II. kranial sinirdir, efferent yol III. kranial sinirdir. Hedef m. siliaristir böylece uyum sağlayarak yakını görmeyi sağlar.
3. Kornea refleksinde afferent yol V. kranialin oftalmik dalı, efferent yol VII. kranial sinirdir ve korneaya dokununca göz kapağı kapanır (26).

2.16. Retina'nın Kanlanması ve Kan–Retina Bariyeri

Retina iki kaynaktan beslenir. 1/3 dış kısmı koroidal dolaşımdan, kalan 2/3 iç kısmı santral retinal arterden beslenmektedir (21,27).

Kan–Retina Bariyeri: Retina kan damarları ve RPE tarafından oluşturulur. Bariyer fonksiyonu; endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarca oluşturulur ve hücre zarından büyük molekül (proteinler gibi) ve partiküllerin geçişini önler. Retinal dokuyu sistemik dolaşımdan ayıran iki bariyer vardır: **1) Dış bariyer:** RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden meydana gelir (koroidal kapillerler fenestralıdır). **2) İç bariyer:** Retinal kapillerlerde bulunan endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılarca oluşturulur. Makuladaki retinal damarlar, astrosit hücreleri ile çevrelenirler. Glial hücreler, endotel tarafından sağlanan, bariyeri güçlendiren (glial hücre kökenli

nörotrofik faktör ve neurturin) veya zayıflatan “Transforming growth factor seta (TGF-s), Tümör nekrozis faktör (TNF) gibi faktörleri salgılayabilir (21,27).

Endotelyal hücrelerin bariyer fonksiyonlarını kontrol eden molekül, vasküler permeabilite faktörü olarak da adlandırılan vasküler endotelyal growth faktördür (VEGF). VEGF, RPE hücreleri tarafından üretilir, koroidal vasküler endotelin yüksek geçirgen ve pencereli karakterini desteklemek için RPE hücrelerinin bazal tarafından salgılanır (21,27).

2.17. Retinitis Pigmentosa

Retinitis Pigmentosa (RP) retinada ilerleyici dejenerasyonla karakterize bir gurup kalıtsal bozuklukların hepsine birden verilen genel addır (1). Daha önceleri de tanınmasına rağmen RP terimi, ilerleyici fotoreseptör kaybı ile olan pigmenter retinopatileri ifade etmek için ilk kez 1855 yılında Donders tarafından ortaya atılmıştır. Yıllar boyunca *tepatoretinal dejenerasyon, primer pigmenter dejenerasyon, pigmenter retinopati* ve *rod-kon distrofisi* şeklinde değişik adlandırılmıştır (1). Son yıllara ait bilgiler yaklaşık 190 farklı kalıtsal göz hastalığının varlığını ortaya koymuştur (36). Bu hastalıklardan birisi olan RP, gece körlüğünü takiben ilerleyen görme kaybı ile karakterize bir hastalıktır (35). RP, karanlıkta görme kaybı ile başlayıp, bunu progressiv olarak periferik ve santral görme keskinliğinin kaybının izlemesi ile karakterizedir (6).

Retinitis Pigmentoza (RP) öncelikle çubuk fotoreseptörlerini etkileyen kalıtsal bir göz hastalığı olup, retinal dejenerasyonların heterojen grubunu oluşturmaktadır. RP gece körlüğüne, periferik görme kaybına, retinada pigmentasyona ve sonuç olarak tamamen körlüğe yol açar. Bu hastalık dünyada 1,5 milyon insanı etkilemekte ve sıklığı yaklaşık 3500 kişiden 1’inde görülmektedir (16).

Ortak semptomlar; alacakaranlıkta görememe, gece körlüğü, ilerleyen periferik görme güçlüğü, periferik ve santral görme alanında ilerleyen kayıpla görme alanının daralması, pigmentasyon artışı, azalmış ya da sönmüş ERG’dir (1,35). Oftalmaskopla gözleminde; incelmış retinal arterler ve yaygın pigment birikimi gözlenir (2).

Rod adı verilen çubuk şeklindeki hücreler retinanın dış bölgelerinde yoğunur ve periferik görüşü sağlar. Bu hücreler aynı zamanda karanlık veya az ışıklı ortamda görebilmemizi sağlar. Koniler ise makulada lokalize olup merkezi görmeyi ve değişik

renkleri algılamayı sağlar (8). Hastalık çubuk fotoreseptör fonksiyonu üzerine etkili olmaktadır. Çoğu RP olgularında fotoreseptör hücrelerin önce çubuk şeklinde olan hücrelerde dejenerasyon başlar (8); buna bağlı olarak çubuk fonksiyonları kaybolur. Konilerde görme kaybı skotom ile daha sonra ortaya çıkar. Foveanın fonksiyonu orta döneme kadar devam eder (3,9). Moleküler mekanizması tam olarak bilinmeyen hastalık, apoptozis ile meydana gelmekte ve oluşan dejenerasyon ile fotoreseptörler kaybedilmektedir (3,8-10,37). Yıllar boyu devam eden bir süreç içerisinde sadece merkezi (tünel şeklinde) görüş kalana dek periferik görüş ilerleyici bir şekilde kaybedilmektedir. Merkezi görme belirsiz bir süre devam etmekte, o da kaybedildiği zaman körlük ortaya çıkmaktadır (13). Körlüğe kadar gidebilen, görme kaybı bilateraldir (2). Nedeni bilinmemekle birlikte bazen RP'lı hastalarda, optik diskte neovaskülarizasyon gelişebilir. Bu neovaskülarizasyon gerileyebilir veya ilerleyebilir (14,15).

Ailenin diğer bireylerinin de bu hastalıktan etkilendiği bilinmektedir. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür (1). Hastaların çoğunda RP'nin etkileri göz ve görme ile sınırlı kalmaktadır. Buna karşın bazı vakalar, sistemik hastalıklarla beraberlik gösterir. Çok ender olarak RP, konjenital olarak da var olmakta, fakat semptomların ortaya çıkışı her hangi bir yaşta görülmektedir (13). Genellikle de çocukluk çağında başlar (2). Görme alanı kaybı her yıl %5-%17 arasında ortaya çıkmaktadır (11). Tipik RP diffüz, simetrik bir retinal distrofidir. Histolojik olarak çubuk fotoreseptörlerin dejenerasyonu, gece körlüğüne yol açar. Koni fotoreseptörlerin dejenerasyonu ise periferik ve santral görme alanının kaybı ile ilişkilidir (12). Ancak klinik özellikleri hastadan hastaya ve hatta bu hastalığın bulunduğu ailelerin bireyleri arasında bile değişkenlik göstermektedir. Hastalığın ortaya çıktığı yaş, ilerleme hızı, görme kaybının derecesi ve eşlik eden oküler semptomların varlığı sıklıkla kalıtım şekliyle ilişkilidir (35).

2.17.1. Retinitis Pigmentosa'nın Kalıtımı

Sporadik olarak görülmesinin yanı sıra, otozomal dominant (AD), otozomal resesif (AR) ve X'e bağlantılı resesif (XLR) olarak kalıtılır (1). Hastaların %30'u otozomal dominanttır ve bu hastalarda rodopsini kodlayan RHO geninde anomali vardır (3,4).

RP genetiği oldukça komplekstir. Bugün RP ile ilişkili olduğu bilinen 40'dan fazla lokus, 32 farklı gende çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır (38-40). Tanımlanan genlerden 14'ü otozomal dominant (adRP), 20'si otozomal resesif (arRP) ve 5'i ise X'e bağlı (XLRP) kalıtılır. Bu genler fonksiyonel açıdan yüksek düzeyde farklılık sergilemektedir (Çizelge 2.2). Ancak RP olgularının % 60'ının genetik nedeni saptanamamıştır (41).

Hastalığa neden olan genler 4 kategoriye ayrılmaktadır:

1. Fototransdüksiyonda doğrudan görev alan genler,
2. Fotoreseptör fonksiyonunda ve yapısında önemli olan genler,
3. Biyokimyasal olaylar zincirinden meydana gelen görme döngüsünün önemli genleri,
4. Regülatör genler (transkripsiyon ve işleme) (38).

RP'den sorumlu genlerin en önemli grubunu transdüksiyonda görevli genler oluşturmaktadır. Bilindiği gibi görme, foton enerjisinin nöral sinyale dönüşmesi olayıdır ve ışığın RHO (rodopsin) moleküllerince absorpsiyonu ile başlar. Daha sonra meydana gelen olaylar zincirinde yer alan **PDE6 A** ve **B** (fosfodiesteraz α ve β alt üniteleri), **GNGAI** (rod cyclic nucleotide gated channel), **SAG** (S-Antigen, arrestin) gibi bazı proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar RP fenotipinin oluşmasına neden olur (42).

Seri biyokimyasal olaylardan meydana gelen görme döngüsünde rol alan **RPE65** (Retinal pigment epithelium 65 kD proteini), **RLBPI** (Retinaldehyde binding protein), **ABCR** (ATP binding cassette transporter), **RGR** (Retinal G protein-coupled receptor) gibi genlerdeki varyasyonların da RP'ye neden olduğu bildirilmiştir (42).

Bir diğer grubu ise yapısal genler ve transkripsiyon faktörleri oluşturmaktadır. Bazı yapısal proteinleri kodlayan genlerdeki, **RDS** (Peripherin/Retinal degeneration slow) ve **ROM1** (Rod outer segment membrane protein 1) mutasyonlarının (43,44), **NRL** (Neural retina leusin zipper), **CRX** (Cone rod homeobox) gibi fotoreseptör spesifik gen ekspresyonunda önemli olan transkripsiyon faktörlerindeki bozuklukların da RP fenotipini ortaya çıkardığı bilinmektedir (45,46).

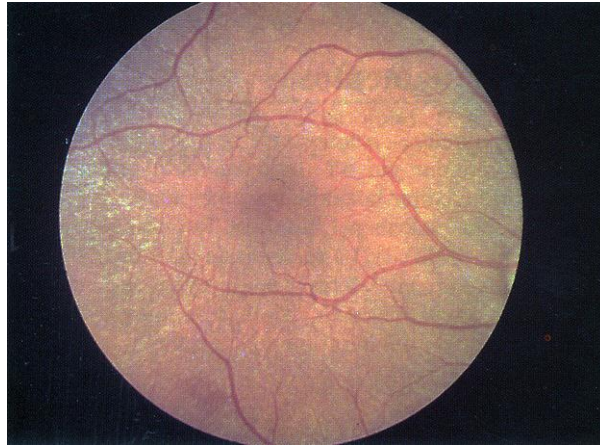
RP tanısında pigment düzeyindeki değişiklik en önemli faktörü oluşturmaktadır. Karakteristik belirtisi, retinal pigment epitelinin (RPE) dejenere olmuş hücrelerinden salınan pigment granüllerinin birikimidir. Hastalık çocukluktan orta yaş grubuna kadar farklı başlangıç yaşı sergilemektedir ve hastalık belirtilerinin ortaya çıktığı yaş grubu ile hastalığın kalıtım modeli arasında bağlantı olduğu bilinmektedir (42).

Çizelge 2.2. RP fenotipinden sorumlu genler, fonksiyonları ve kalıtım modelleri.

<u>Kalıtımı</u>	<u>Gen ID</u>	<u>Kromozomal Lokalizasyon</u>	<u>Fonksiyon</u>
ADRP	CRX	19q13.32	fotoreseptör transkripsiyon faktörü
ADRP	FSCN2	17q25	fotoreseptör morfolojik yapısında
ADRP	HPRP3	1q21.2	işleme mekanizmasında rol alır
ADRP	IMPDH	17q32.1	hücre bölünmesini regüle eder
ADRP	NRL	14q11.2	fotoreseptör transkripsiyon faktörü
ADRP/ARRP	PDC	1q25-32.1	transdüksiyon şalesi
ADRP	PRPF8	17p13.3	–
ADRP	PRPF31	19q13.42	pre mRNA işlenmesi
ADRP	RDS	6p21.2	fotoreseptör yapısı
ADRP	RHO	3q22.1	transdüksiyon şalesi
ADRP	ROM1	11q12.3	fotoreseptör yapısı
ADRP	RP1	8q12.1	transkripsiyon faktörü
ADRP	RP9	17p14.3	–
ADRP	RP17	17q22	pre mRNA işlenmesi
ARRP	ABCA4	1p22.1	retinal katabolizmada önemli
ARRP	CGNA1	4p12	transdüksiyon şalesi
ARRP	CGNB1	16q13	transdüksiyon şalesi
ARRP	CRB1	1q31.3	transkripsiyon faktörü
ARRP	LRAT	4q32.1	retinoid metabolizması
ARRP	MERTK	2q13	–
ARRP	NR2E3	15q23	ligand bağımlı transkripsiyon faktörü
ARRP	PDE6A	5q33.1	transdüksiyon şalesi
ARRP	PDE6B	4p16.3	transdüksiyon şalesi
ARRP	RGR	10q23.1	retinoid metabolizması
ARRP	RLBP1	15q26.1	retinoid metabolizması
ARRP	RPE65	1q31.2	retinoid metabolizması
ARRP	SAG	2q37.1	transdüksiyon şalesi
ARRP	TULP1	6p21.31	fotoreseptör transkripsiyon faktörü
ARRP	USH2A	1q41	retinal gelişimede önemli
ARRP	RP22	16p12.1	–
ARRP	RP25	6cen-q15	–
ARRP	CERKL	2q31-q33	seramid metabolizması
ARRP	RP28	2p16-p11	–
ARRP	RP29	4q32-q34	–
XLRP	RP2	Xp11.23	protein katlanması
XLRP	RPGR	Xp11.4	protein transportu
XLRP	RP6	Xp21.3-21.2	–
XLRP	RP23	Xp22	–
XLRP	RP24	Xq26-27	–

Kalıtımın tüm modellerini sergileyen RP, sadece genetik olarak değil, aynı zamanda klinik olarak da heterojen hastalıkların en iyi örneğidir. RP, otomozal dominant, otomozal resesif ve X'e bağlı olarak intikal eden bir izole bozukluk şeklinde ortaya çıkabildiği gibi, genellikle otomozal resesif kalıtım gösteren bazı sistemik bozukluklarla birlikte meydana gelebilmektedir. Günümüzde RP'den sorumlu olup, otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtılan birçok gen bilinmektedir.

1. Herhangi bir aile hikayesi bulunmayan **sporadik** vakalar tüm hastaların %23'ünü oluşturur. Aslında bu vakaların bir kısmı otomozal resesif karakterde geçiş gösterenler olup diğer bir kısmı otomozal dominant ya da X'e bağlı mutasyonları temsil etmektedir.
2. **Otomozal dominant** geçişliler, vakaların %43'ünü kapsayan en sık görülen gruptur. En iyi prognoz da bunlarda bulunur.
3. **Otomozal resesif** geçiş, vakaların %20'sini oluşturur.
4. **X'e bağlı resesif** geçiş gösterenler çok yaygın olmayan ancak en kötü prognoza sahip olup, vakaların %8'ini teşkil eder. Kadın taşıyıcılar normal funduslara sahip olabildikleri gibi, makula temporalinde neredeyse tanı koydurucu türden 'altın metalik' tapetal rölfe de gösterebilirler (Şekil 2.45.). Diğer vakalarda, taşıyıcılar fundusun bir sektörünü tutan periferik retinal atrofi ve pigmentler düzensizlikler gösterebilirler.
5. Vakaların %6'sında hiç bir aile hikayesi mevcut değildir (35). Kalıtsal olmayan RP'lerin haricinde kalıtsal grupta hastaların yaklaşık %30'unu adRP, %20'sini arRP, %10'unu ise XLRP'ler oluşturmaktadır (41,45,47).



Şekil 2.45. X'e bağlı olarak geçen RP'li bir kadın hastada görünüm (35).

2.17.1.1. Otomozal Dominant Retinitis Pigmentosa (adRP): *RHO*, *RPI*, Periferin/RDS, *NRL*, *CRX*, *FSCN2* (retinal fascin), *PRPC8* (precursor RNA processing complex C), *PRPF31* (precursor RNA processing factor) ve başka bir çok genin adRP'den sorumlu olduğu bilinmektedir (44,46,48-55).

RHO gen mutasyonları tüm adRP vakalarının %25'inde görülür, bu gendeki mutasyonlar aynı zamanda konjenital kalıcı gece körlüğüne ve arRP'ye de yol açar. *RPI*

mutasyonları vakaların %6–8’inde görülmektedir (55,56). adRP hastalarının yaklaşık % 3’ünde mutasyona uğrayan RDS geni ise adRP’nin yanısıra makular dejenerasyonlara da yol açar (57).

CRX, fotoreseptörlerde ifade edilen bir gen olup erişkin tip adRP’nin yanısıra kon-rod distrofisi ve Leber konjenital amaroşise (LCA) neden olmaktadır (45,58). *CRX* ve *NRL*, sinerjetik etki ile çekinik RP’nin oluşumunda etkili olan iki genin, β -*fosfodiesteraz* ve *arrestin*’in, transkripsiyonunu aktive eder (59, 60). adRP’ya neden olan genlerin çoğunun fonksiyonu aydınlatılmamış olsa da bu genler sadece retinada ifade ksprese edilir ve görme işleminde önemli rol oynayan proteinleri kodlarlar. Bu proteinler fototransdüksiyon sisteminin önemli parçası olup ışık fotonlarının sinir uyarısına dönüştürülmesinde ya da fotoreseptör yapısında ve gelişiminde etkindirler.

2.17.1.2. Otozomal Resessif Retinitis Pigmentosa: Bugüne kadar arRP ile ilgili 20 lokus ve 17 gen aydınlatılmıştır (41). Bu genlerden bazıları, *RHO*, *PDE6 A* ve *B*, *CNGA1* ve *CNGB1*, gibi fotoreseptör gelişiminde ve fototransdüksiyonda önemli genlerdir (47,48,61- 63).

Moleküler çalışmalar sonucunda belirlenen *ABCR*, vitamin A’nın 11-cis-retinole çevrilmesinde görev alan *LRAT* (Lecithin retinol acyltransferase), retinoid metabolizmasında önemli olan *RPE65*, fototransdüksiyon şelalesinde inhibe edici rol oynayan *SAG*, koni fotoreseptörlerinin üretiminde ve hücre-hücre etkileşiminde rolü olduğu düşünülen *NR2E3*, *TULP1* (Tubby like protein), fotoreseptör dış segment fagositozunda rol oynadığı varsayılan *MERTK* (c-mer protooncogene receptor tyrosine kinase), *RGR*, *RLBP*, *CERKL* (Ceramide kinase like) gibi genler de arRP fenotipinden sorumludur. arRP ile ilgili çok sayıda gen bilinse de bulunan genlerin hemen hemen hepsinde mutasyon oranı çok düşüktür. Bu nedenle arRP fenotipinden sorumlu daha çok genin varlığı düşünülmektedir (38,64-74).

2.17.1.3. X’e Bağlı Retinitis Pigmentosa: XLRP retinitis pigmentozanın en şiddetli formudur (48). RP’nin bu formu ile ilgili 5 farklı lokus *RP2*, *RP3*, *RP6*, *RP23*, *RP24*, bilinmektedir. En iyi karakterize edilen gen ise *RPGR* (Retinitis pigmentoza GTPase regulator)’dir. Gen RP3 lokusunda yerleşim göstermekte ve tüm XLRP vakalarının %70’inde mutasyona uğramaktadır (75). RP2 ise fotoreseptörlerin yapısal gelişiminde

rol oynayan β -tubulin katlanmasına etkili olan proteini kodlamaktadır (76) ve XLRP vakalarının %10-20'sinde mutasyona uğrar (77). Diğer lokuslardaki genler ise henüz aydınlatılmamıştır.

2.17.1.4. Mitokondrial Retinitis Pigmentoza: 1999 yılında Mansergh ve arkadaşları tarafından *MTTS2* (mitochondrial serine tRNA) genindeki bir mutasyonun RP fenotipi ile bağlantısı saptanmıştır (78). Bugün mitokondri metabolizması ile ilgili genlerdeki farklılıkların RP benzeri semptomlara yol açtığı bilinmektedir. Mitokondri genetiğinin karmaşıklığı semptomlardaki değişkenliği de beraberinde getirmektedir (79,80).

2.17.1.5. CERKL ve Retinitis Pigmentosa: Kalıtsal retinal dejenerasyonlar apoptozis nedeniyle ilerleyen fotoreseptör kaybı ile karakterize edilir. RP en yaygın olan retinal dejenerasyondur. Bugün RP ile ilgili çok sayıda gen bilinse de araştırmalar yeni genlerin belirlenmesi yönünde devam etmektedir (81-85).

Belirlenen her yeni gen ve fonksiyonu hastalığın temel mekanizmasına ışık tutmaktadır. Bu çalışmalardan biri 2004 yılında Tuson ve çalışma grubunca gerçekleştirilmiş ve arRP vakalarında hastalıktan sorumlu *CERKL* geni aydınlatılmıştır (38). Gen 1998 yılında haritalanmıştır (86).

Bu gen retinal hastlıklarda lipid metabolizmasının önemini ortaya çıkaran ilk kanıt olup, seramid kinazla (CERK) %50 homoloji sergilemektedir. Seramid kinaz, hücrede bir sfingolipid olan seramidi seramid-1-fosfata (C1-P) dönüştüren enzimdir. CERK ve C1-P apoptozis regülasyonunda, nörotransmitter salınımında, fagolizozom oluşumunda ve inflamasyonda önemlidir (87-92).

Sfingolipidler yapısal membran komponenti olup, özellikle nöronlarda çok miktarda bulunmaktadır. Hücrede sfingolipid birikimi şiddetli nörodejeneratif hastalıklara (Gaucher, Tay-Sachs, Niemann Pick) yol açar (93). Son yıllara ait bilgiler fosforile ve defosforile sfingozin ve seramidin hücresel strese, hücresel çoğalma ve apoptoziste gerekli ikinci haberci olduğunu ortaya koymuştur (94,95). Defosforile form hücre büyümesini engeller ve apoptozise yol açarken, fosforile form antiapoptotik ve nöroprotektif etkiye sahiptir (96,97).

RP'de nörodejenerasyonun hücresel stresle başlatılan apoptozisin bir sonucu olduğu rapor edilse de insanda kalıtsal retinal hastalıklar için tanımlanmış genetik

bozukluklardan hiç birinin apoptozisle doğrudan bağlantısı belirlenememiştir (38). *Drosophila* mutantları ile ilgili yapılan bir çalışmada hücre içi seramid miktarındaki azalmanın fotoreseptör dejenerasyonunu önlediği rapor edilmiştir (98). Her ne kadar CERKL enzim yetersizliğinin hücrede seramid miktarının artmasına ve seramid-1-fosfat düzeyinin düşmesine neden olarak fotoreseptör hücrelerinin stres ve apoptotik sinyallere karşı daha hassas olmasına yol açabileceği düşünülse de (38) sonraki çalışmalar CERKL'nin hücrede seramid fosforilasyonunda görev almadığını göstermiştir (99).

2.17.2. Retinitis Pigmentosa'da Moleküler Mekanizmalar

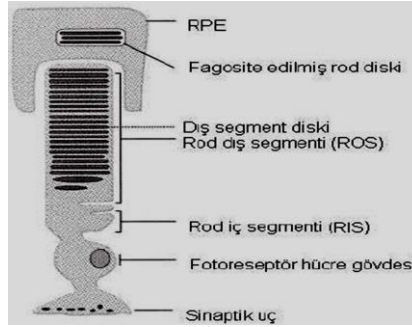
Görme, retinadaki çubuk ve koni fotoreseptörlerince gerçekleştirilir. Çubuklar tüm fotoreseptörlerin yaklaşık % 97'sini oluşturur ve karanlıkta görmeyi sağlar. Koniler ise daha ayrıntılı, renkli görüşü sağlamakta ve retina merkezine doğru yoğunluğu artmaktadır. Retinitis pigmentozada genellikle karanlıkta görme, yani çubuk fotoreseptör fonksiyonu bozulur ve gece körlüğü ortaya çıkar.

Çizelge 2.3. İnsanda retinal hastalıkların fenotip ve genotip örneklerinin literatürde gösterimi.

Demonstrated or Probable Examples of Genetic Modification of Retinal Disease in Humans in which the Disease Haplotype or Genotype has been Established and Large Phenotypic Variability, Independent of Age, has been Observed				
<i>Primary mutation</i>	<i>Genotype</i>	<i>Phenotypic variability observed</i>	<i>Chromosomal location or identity of modifier</i>	<i>References</i>
Peripherin/RDS	Leu85Pro	Retinal disease: variability ranging from RP, pattern dystrophy, fundus flavimculatus, and macular degeneration	Diallelic inheritance observed with rod outer segment membrane protein 1 (<i>ROM1</i>)	6,15-17
(<i>PAP-1</i>) protein target of Pim-1 kinase	His137Leu	Retinitis pigmentosa 9 (RP9): in the original large pedigree reported, phenotypes ranged from minimally affected with no symptoms, moderately affected with mild symptoms, abnormal ERGs, and equal loss of rod and cone function in affected areas of the retina; and severely affected with extinguished ERGs and barely detectable dark adapted static threshold sensitivities		10,92
RP1	Arg677Ter	Retinitis Pigmentosa 1 (RP1): intra and interfamilial variability in patients ranging from degeneration, initially of rods, in the far peripheral inferior nasal retina, to minimal or absence of disease		93

Çubuk fotoreseptörleri dış segment (ROS), iç segment (RIS), hücre gövdesi ve sinaptik uçtan oluşmuştur (Şekil 2.46). Dış segmentin tepe kısmı, sinaptik uç ve beyin arasındaki bağlantının olduğu retinal pigment epitelyumdur (RPE). Özel yapısı ve

fonksiyonu ile ROS görmede çok önemlidir. Ayrıca, fotoreseptör ve RPE arasındaki metabolik olaylarda etkin rol oynar. ROS’da meydana gelebilecek her hangi bir hasar bu metabolik akışı bozarak retinal dejenerasyona neden olur.



Şekil 2.46. Rod (çubuk) fotoreseptör yapısı (17).

ROS’da görme olaylarında önemli birçok gen ürünü bulunmaktadır. Işığa duyarlı rodopsin proteini, transmembran protein olan periferin/RDS ve ROM1, fotoreseptör disklerinde yerleşmiştir. Rodopsin ROS’daki total proteinin yaklaşık %85’ini oluşturur. Bu durum rodopsinin sadece fototransdüksiyonda değil, aynı zamanda yapısal öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalar RP’de rodopsin mutasyonlarının ya katlanma ya da transport açısından hatalı protein sentezine neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum; fonksiyonel rodopsin miktarının %50 azalmasına ve mutant rodopsinin birikimine yol açar. Rodopsin miktarındaki azalmanın RP fenotipi ortaya çıkarmadığı, bunun tersine mutant rodopsin birikiminin hücre ölümünü başlatabileceği olası görülmektedir (37).

Periferin/RDS de RP fenotipinde önemli bir gen grubunu oluşturur. (37). RP’de diğer önemli protein cGMP fosfodiesterazdır. Bugüne kadar gende tanımlanan tüm mutasyonların enzim fonksiyonunu bozduğu saptanmıştır (61,62,81,82). Enzim aktivitesinin tamamen kaybının ROS’da cGMP konsantrasyonunu arttırdığı ve bu artışın da dolaylı veya doğrudan hücre dejenerasyonunu başlattığı rapor edilmiştir (83,84). cGMP iyon kanal kapısı proteinindeki varyasyonlar da RP fenotipine yol açmaktadır. Bu proteinin mutant formlarının çubuk plazma membranına ulaşmadığı, dolayısıyla hücrede sodyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının azaldığı rapor edilmiştir. Düşük kalsiyum konsantrasyonunun cGMP sentezini arttırdığı ve bu yolla retinal dejenerasyona neden olduğu düşünülmektedir (37).

RPE hücreleri fotoreseptör dış segmentinin beslenmesinde ve yıkımında önemli olmanın yanısıra, retinol metabolizmasında da önemlidir. Son yıllarda retinol türevlerinin rejenerasyonunda görev alan genlerde meydana gelen bozuklukların RP fenotipini ortaya çıkardığı, retinol eksikliğinin fotoreseptör dejenerasyonuna neden olduğu belirlenmiştir (85).

2.17.3. Retinitis Pigmentosa'da Fotoreseptör Hücre Ölümüne Yol Açan

Mekanizmalar

Birçok fotoreseptör hücre ile ilişkili gende meydana gelen mutasyonlar, hücrelerin fonksiyonunu ya da yapısal bütünlüklerini bozarak hücre ölümüne yol açar (100). RP'ye neden olan genetik bozukluk ve hücreye olan etkisi bilinse de, öncelikle çubukların daha sonrada konilerin nasıl ve hangi mekanizma ile öldükleri tam olarak bilinmemektedir (101). RP'da ki ortak patolojik süreç apoptozistir. RP modellerinde de fotoreseptör hücre ölüm yolunun apoptozis olduğu gösterilmiştir. RP'deki açıklanması gereken konu; genlerde oluşan mutasyonların ne şekilde apoptozise yol açtığıdır. Bunun yanı sıra, merkezi görmeden sorumlu koni hücrelerin, çubuk hücrelerinin maruz kaldığı genetik defekten etkilenerek apoptozise uğramasıdır (102).

Membran stabilitesindeki bozukluk, anormal fototransdüksiyon kaskad proteinleri, direkt hücre içi Ca^{+2}/ Na^{+} arasındaki sitotoksik dengesizlikler veya aşırı artmış cGMP seviyeleri, apoptozisle fotoreseptör hücre ölümüne neden olabilir. Başka olasılıklar içerisinde hücrenin metabolik aktivitesini durduran, membran bütünlüğünü bozan basit nekrotik işleyiş vardır ki serbest radikaller, çeşitli toksinler ve enflamatuar ajanlar tarafından gerçekleştirilir (101). Wagreich ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada, 80 RP'lı olguda serum protein elektroforezinde; albumin seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, akut ve kronik enflamasyonla artış gösteren alfa 1 ve gama globulin bantlarında artış saptanmıştır (103). Bu çalışmalara dayanarak bazı araştırmacılar hücreyi apoptozise sürükleyen mekanizmalarda kronik enflamasyon olasılığına da yer vermektedirler (103).

RP'da ilave bir patolojik durumda daha önce bahsedildiği üzere retinal kan damarlarında zayıflama ve koriokapiller atrofiye neden olan retinal oksijenizasyon bozukluğudur. Ancak bu durumun hastalığın sebeplerinden biri mi, yoksa sonuçlarından biri mi olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber zayıf oksijenizasyonun

myokardial iskemi ve felçlerde apoptozisi etkilediği bilinmektedir. RP'de azalmış retinal oksijenizasyonun kısır bir döngü şeklinde fotoreseptör hücre ölümüne katkıda bulunması aynı olasılıktır (102).

2.18. Apoptozis

Programlanmış hücre ölümünü ifade eden apoptozis, Yunanca yaprak dökme anlamına gelen bir terimdir.

Apoptozis çok hücreli bir organizmanın embriyolojik dönemindeki gelişiminden başlayarak erişkin bir organizma olmasına ve yaşlanmasına kadar tüm gelişim aşamasında homeostazisin sürmesini sağlayan fizyolojik bir işlevdir. DNA'sı virüsle enfekte olmuş, hasarlanmış, yaşlanmış, hatalı hücrelerin ortadan kalkması ve hücre proliferasyonunu ile çoğalan hücrelerin yerine gelecek genç hücrelere yer açılmasını sağlayarak homeostaziste önemli rol oynamaktadır. Büyüme faktörlerinin ortadan çekildiği koşullarda, örneğin meme bezi ve uterus involusyonunun temel mekanizması hücrelerin apoptozis ile ölümüdür (104,105).

Bir hücrenin yaşaması, bölünmesi, farklılaşması ya da ölmesi seçeneklerinden hangisine yöneleceğinin belirlenmesi, hücre içi veya dışı faktörlerin etkileşimine bağlıdır. Gelen sinyaller, hücrenin yüzeyinde bulunan reseptörler aracılığı ile hücre içine iletilir. İletilen bu bilginin hücrede hangi yanıtı yol açacağı, iç ortamdaki etkenler tarafından belirlenir.

Hücrenin, bölünmeden yaşamasını, çoğalmasını ya da ölmesini belirleyen üç temel etmen vardır: **a)** Hücrenin beslenmesi için gerekli besin maddelerinin varlığı veya yokluğu, **b)** Büyüme faktörlerinin varlığı veya yokluğu, **c)** Hücre dışından gelen ve hücredeki reseptörler aracılığı ile hücreye iletilen ölüm sinyallerinin varlığı veya yokluğu. Bu etkenler dışında hücrenin hasar görmesi ya da DNA yapısının bozulması da ölüm-yaşam kararının verilmesinde belirleyici rol oynar (107,108).

Apoptozis, hücre zarının ve metabolik süreçlerin ağır biçimde hasar gördüğü, zar geçirgenliğinin bozulduğu, hücrenin şişerek zarın yırtıldığı ve hücre içeriğinin dışarı çıkmasıyla sonuçlanan **nekroz**'dan farklıdır. Apoptoziste zar bütünlüğü bozulmamaktadır (107-110).

Çizelge 2.4 İç ve dış sinyallere karşı hücrenin yanıtı (110)

<u>Dışarıdan gelen bilgi</u>	<u>Hücre içindeki bilgi</u>	
	Genotip	Hücrenin yanıtı
Sinyal molekülleri	Fenotip	Mitoz
Hücrelerarası iletişim	Metabolizma	Apoptoz
Substratlarla iletişim	Siklus	Durgunluk
Fiziksel ve kimyasal değişiklikler	DNA hasarı	Farklılaşma

Apoptotik uyarının ardından hücre yapıştığı zeminden ve komşu hücrelerden ayrılarak küçülür, çekirdek içinde kromatin yoğunlaşır, sürecin ilerlemesiyle hücre zarla sarı tohumcuklar halinde kopar. Bu parçalar komşu hücreler ya da fagositler tarafından fagosite edilir. Apoptotik süreçte inflamasyon oluşmaz. Uyarıların bazıları, büyüme faktörlerinin azalması, sitokinler, hücre içi Ca^{+2} artışı, TNF, TGF-s, DNA hasarıyla p53'un aktive olması, viral-bakteriyel enfeksiyonlar, iskemi, glukokortikoidler ve reaktif oksijen radikalleri (hem mitokondri, hem plazma membranı, hem de genom üzerinde oluşturabileceği hasarlara bağlı) olarak sayılabilmektedir (102,107-109).

Apoptozda hücreler tek tek etkilenir, hacimce küçülür, komşu hücrelerle temasını kaybederler. Hücresel büzülmenin nedeni, Na^+ , K^+ , Cl^- taşıyıcı sisteminin durması nedeniyle, hücre içi ve dışı arasındaki sıvı hareketinin olmamasıdır. Elektron mikroskopunda gözlenen değişiklikler de, bu olay hızla gerçekleşirken aynı anda hücrede değişik yüzey çıkıntıları ve kıvrıntıları oluşur. Bunların membranla çevrili olarak hücreden ayrılmasıyla **apoptotik cisimler** meydana gelir (110-112).

Apoptozis iki yolla başlatılır: **1-** Ekstrensek yol: Hücre dışından tetiklenen TNF- α varlığı veya büyüme faktörü yokluğu. **2-** İntrensek yol: DNA hasarı, endoplazmik retikulum (ER) stresi, mitokondri kaynaklı olabilmektedir

Her iki yolda da apoptotik süreç, **kaspazlar** adı verilen proteolitik enzimlerle gerçekleştirilir. Bu enzim, yüz kadar farklı proteini keserek apoptoza neden olur. Kaspazlar, proteinleri yalnızca aspartik asit bulunan bölgelerden kesen sistein proteazlardır. Bu nedenle **c-asp-ases** adını almışlardır. [Caspase= cysteine-dependent-**aspartate**-specific proteases] (113).

2.18.1. Ekstresek Yol

Apoptozis, ölüm reseptörleri adı verilen reseptörlerin uyarılması ile başlatılır. Bu reseptörler, ölüm sinyallerinin varlığında sinyali algılayarak hücrenin içsel apoptozis yolağını tetiklemektedir. TNF süper gen ailesinin üyeleri olan ölüm reseptörlerinin günümüze kadar 8 üyesi tanımlanmıştır. CD95 (APO- 1/Fas), TNF ilişkili apoptoz uyarıcı ligantlar TRAILR1, TRAILR2, TNF-R1, DR3 ve DR6 bunlardan bazılarıdır (114). Ölüm reseptörleri transmembran reseptörler olup, bir ucu hücre dışında, diğer ucu hücre içine bakan bir yapıdadır. Hücre içi tarafındaki ölüm bölgesi, inaktif prokaspaz 8 in aktifleşmesini sağlar. Hücre zarındaki özgün reseptöre bağlanan ligandlar hücre içindeki bir dizi molekülle etkileşerek, prokaspaz 8'i iki parçaya böler. Aktif kaspaz 8, inaktif durumdaki proenzimlerin (kaspaz 3, 6 ve 7'nin) aktifleşmesine yol açar (106).

Diğer taraftan aktif kaspaz 8, Bcl-2 ailesi proteinlerinden olan Bid'in aktifleşmesini sağlar. Bid mitokondriyi etkileyerek, mitokondriden Sitokrom-c ve Ca^{+2} 'un serbestleşmesine yol açar. Bu şekilde ölüm reseptörleri mitokondriyal yolu da aktif hale getirmiş olur. (Kalsiyum apoptozda yapısal değişikliklere neden olan enzimleri etkinleştirir). Fas ve TNF- α dışında TRAIL reseptörleri de hücre içinde benzer yollarla ölümü uyarabilir (115).

Hücre dışından gelen sinyallerin hücre içinde apoptozisi tetiklemesine aracılık eden diğer bir yol da sfingolipid yoludur. Sfingomiyelin hücre zarının yapı taşlarından biridir. Radyasyon ve kemoterapinin yanı sıra ölüm reseptörleri aracılığı ile de aktif hale gelen sfingomiyelinaz enzimi ile seramide dönüştürülür. Seramid ve seramidden oluşan sfingozin, mitokondriyal yol üzerinden apoptozisi tetikler (116).

Bcl-2 ailesi anti-apoptotik veya pro-apoptotik rolleri olan bir protein ailesi olup apoptozun regulasyonunda görevlidir. Bcl-2 proteini mitokondrinin hem iç hem de dış membranında lokalize olduğu gibi endoplazmik retikulumda nukleus membranı periferinde ve sitoplazmada az miktarda bulunabilir, genellikle membran yapıları ile işbirliğindedir. Bu proteinler, iyon alış-verişini düzenler ve zarın parçalanmasına karşı koruyucu etki yaparlar. Özellikle antiapoptotik genler içinde yer alan Bcl ailesi proteinleri mitokondriyal hasarı engelleyerek mitokondriyi koruduğu ileri sürülmektedir. Bu sayede apoptoz inhibisyonu gerçekleşmektedir (117).

2.18.2. İntrensek Yol

Mitokondri, hücre içinde ATP üretiminin kaynağı olmasının yanında, hücre içi ve dışı yollardan gelen ölüm sinyallerinin üzerinde birleştiği bir organeldir. Mitokondrideki solunum zincirinde yer alan bir enzim olan sitokrom c, apoptozisi indükleyen faktör (AİF), SMAC ve ENDO-G adlı DNAz enzimlerin tümü sitoplazmaya dağılır. Sitokrom c, sitoplazmada inaktif halde bulunan **Apaf-1** (apoptotik proteaz aktive eden faktör) molekülüne bağlanarak **apoptozom** adı verilen yapının oluşumunu sağlar. Apoptozom, kaspaz 9'u aktifleştirir. Kaspaz 9 ise diğer tüm kaspazları aktifleştirerek apoptozisi gerçekleştirir.

ER da apoptozisi başlatan organellerden biridir. Hücre içi Ca^{+2} 'un artışı ile mitokondri yolunu aktive eder (118).

p53, DNA koruyucusu da denen ve üzerinde en çok çalışılan tümör supressor proteinlerden biridir. Oluşan hücre hasarı, bir transkripsiyon regülatör geni olan p53'ü aktive eder. p53 protein ürünü, DNA'ya doğrudan bağlanarak hasarı tanıdıktan sonra, ya hücre siklusunun durmasını indükleyerek tamir için gerekli zamanı kazanır (119). Ya da hücre ağır biçimde hasar gördüyse, DNA'da belli genlerin aktivasyonuna (BAX, APAF-1 ve FAS), belli genlerin de baskılanmasına (Bcl-2, Bcl-X) yol açarak apoptozise yönlendiren bir transkripsiyon faktörüdür (105).

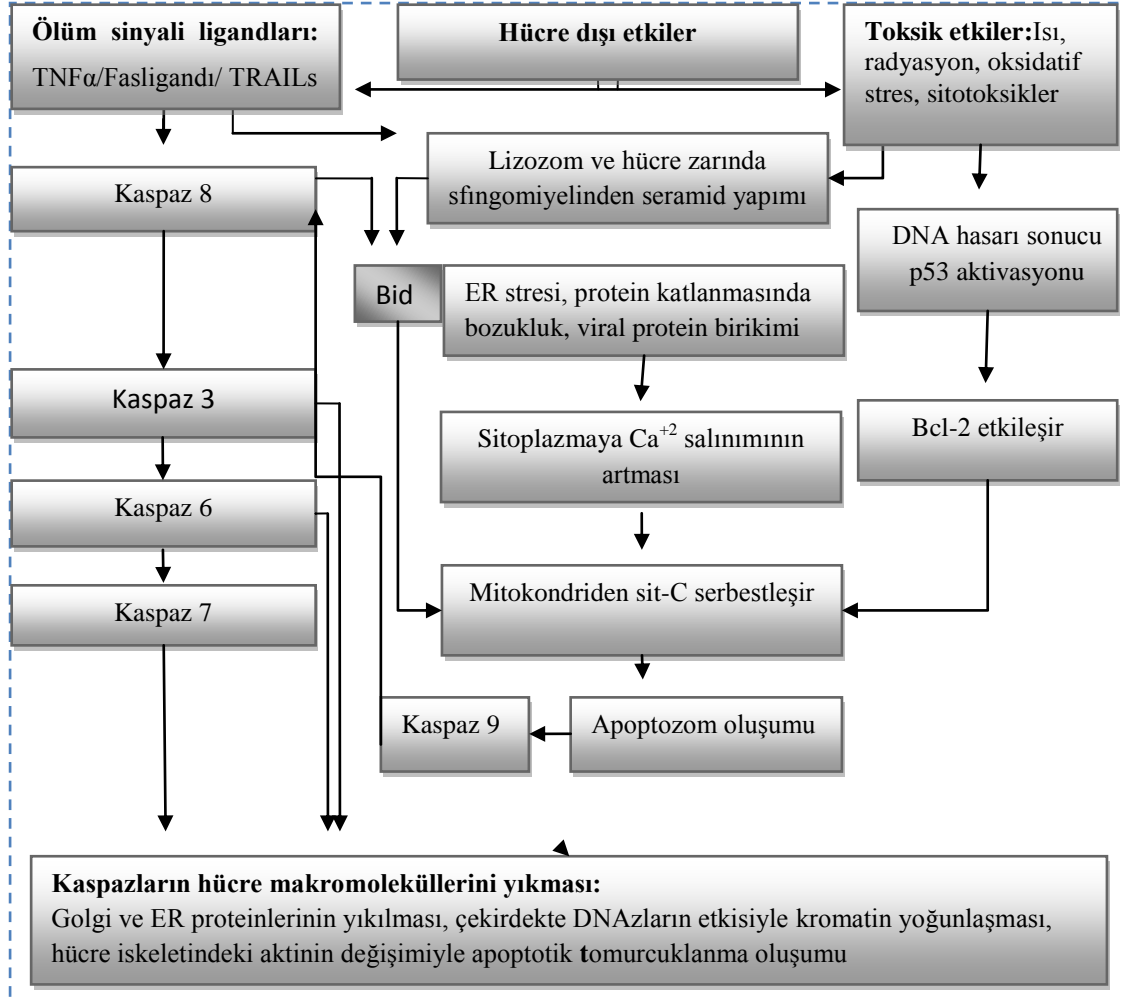
Yukarıda belirlenen yollarla aktifleşen kaspazlar, hücre iskeletinin bileşenleri olan aktin, miyoson ve spektrin gibi molekülleri keserek, apoptozisin ilk döneminde gözlenen hücrenin küçülmesi ve yapıştığı ortamdan ayrılması gibi morfolojik bozukluklara yol açarlar. Aktin ve miyozin etkileşimi, hücrenin zarla sarılı tomurcuklar halinde kopmasına neden olur. Kaspazlar çekirdek laminasını parçalar.

Endojen DNAzlar DNA'yı parçalar halinde keser. Transkripsiyon faktörleri, ribozomlar, RNA, Golgi ve ER tüm organeller parçalanır (120). Normal hücrede çift katlı hücre zarının dış tabakasında bulunmayan **fosfatidilserin** ve **fibronektin** dış tabakaya geçer. Bu olay hücrenin fagosite edilmesi için komşu hücrelere ve makrofajlara bir haber niteliğindedir. Zarla sarılı apoptotik cisimler fagosite edilerek apoptotik süreç sona erer.

Nörodejeneratif hastalıklarda (Alzheimer, Parkinson, Huntington koresi, Amiyotrofik Lateral Sklerozis gibi) hatalı protein üretimi, oksijen radikali yapımında

artış, hücre içi Ca^{+2} artışı gibi mekanizmalarla nöron kaybına apoptozisin yol açtığı gösterilmiştir (121).

Çizelge 2.5 Hücre içi ve hücre dışı yollarla uyarılan apoptozun biyokimyası (110)



Ekstresek yol: $TNF\alpha$ varlığı/ GF yokluğu

İntrensek yol: DNA hasarı/ ER stresi/ Mitokondri kaynaklı

Ölüm sinyali ligandları: $TNF\alpha$ / Fas ligandı/ TRAILs

Gerçekleştiren enzimler: Kaspazlar (inaktif prokaspaz ve aktif kaspaz8, 3, 6, 7)

Gerçekleşen reaksiyon: Uyarıyla hücre zarı iç kısmındaki transmembran ölüm reseptörlerine ligandlar bağlanır. İnaktif prokaspazlar aktifleşir (önce 8 sonra bunun etkisiyle 3, 6 ve 7). Aktif kaspazlar Bcl-2 ailesi proteini olan Bid'i aktive eder. Bid mitokondriyi uyarır. Sit-c ve Ca^{++} serbestleşir. **Sonuç:** Apoptoz

2.19. Retinitis Pigmentosa'nın Epidemiyoloji ve Patogenezi

Retinanın herediter pigmenter patolojileri, fotoreseptör hücrelerin ve epitelin ilerleyici dejenerasyonu ve fonksiyon kaybı ile karakterize, bazı formlarda sistemik hastalıklarla beraberlikleri olan bir grup herediter hastalık olarak tanımlanabilen bu

patolojiler bilateral ve simetriktir (122). RP terimi, geçmişte spesifik fundus görüntüsü için kullanılsa da günümüzde geniş kapsamlı bu hastalık grubu için kullanılmaktadır (102).

Birçok olguda bu hastalıklar, tekil genlerdeki, DNA değişikliğinden kaynaklanan genetik bir alt yapıya dayanmaktadır. Hastalığın X'e bağlı formu da olduğu için, erkekler kadınlara göre biraz daha fazla etkilenebilir (123). Primer fotoreseptör dejenerasyonu insidansı 1:3.000-1:5.000 arasındadır. Resesif RP insidansına dayanarak resesif RP taşıyıcılığı oranı yaklaşık 1:100'dür (124,125). Bu hastalığın dünyada 1,5- 2 milyon insanı, ülkemizde de 15- 20 bin kişiyi etkilediği sanılmaktadır (126).

2.20. Retinitis Pigmentosa'nın Klinik Özellikleri ve Oftalmoloji

RP'lı bireyler, doğduklarında herhangi bir klinik belirti göstermezler. Bununla birlikte hayatlarının çeşitli dekatlarında semptomlar belirmeye başlar ve zamanla yavaş yavaş tam körlükle sonuçlanır. Hastalığın ortaya çıkışı, genellikle niktalopi adı verilen karanlığa adaptasyon kusuruyla (gece körlüğü) meydana gelmektedir. Hastaların %75'inden fazlası 30 yaşından başlayarak semptomatik hale gelirler (35,127,128).

Tipik RP'de klinikte semptomlar ve bulgular içerisinde *niktalopi* en sık ve en belirgin olanıdır. Genellikle üçüncü dekatta %75 vakada görülen yüksek miyopiye ilaveten gece körlüğü şeklindedir. RP'nin ikinci semptomu görme alanında uzun yıllarda ve yavaş gelişen simetrik, bilateral, ilerleyici kayıptır. RP'nin üçüncü semptomu tipe bağlı değişiklik gösteren RPE defekti sonucu gelişen merkezi görme kaybıdır. RP'de dördüncü semptom ise nonspesifik olarak dejenere retinanın anormal sinyaller göndermesine bağlı olarak ortaya çıkan ışık çakmalarıdır (35,127).

RP tanısı aşağıdaki kriterler mevcut olduğunda konulmaktadır: Bilateral tutulum, periferik görmenin kaybı, çubuklarda fonksiyon bozukluğu, fotoreseptör fonksiyonunda ilerleyici azalma. RP'nin klinikte oftalmolojik muayene sırasında tespit edilen klasik triadı:

1. Arteryoller atenüasyon,
2. Retinada kemik spikülü tarzında pigmentasyon ve
3. Balmumu görünümünde disk solukluğudur (35,127-132).

2.21. Retinitis Pigmentosa'da Görme Prognozu

Görme keskinliğindeki kayıp, RP'nin bizzat foveayı tutması, makulopati veya katarakt sebebiyle meydana gelmektedir:

- a. Hastaların yaklaşık %25'i çalışma hayatları boyunca- kaydedilemeyen ERG de 2-3° 'lik santral görme alanlarına rağmen- iyi bir görme keskinliğini ve okuyabilecek ölçüde görme seviyelerini korur.
- b. Yirmi yaşın altında, hastaların çok küçük bir kısmında görme keskinliği 10/100 ve daha altındaki seviyelere düşer.
- c. Elli yaştan sonra hastada görme keskinliği önemli derecede azalacaktır (35,133).

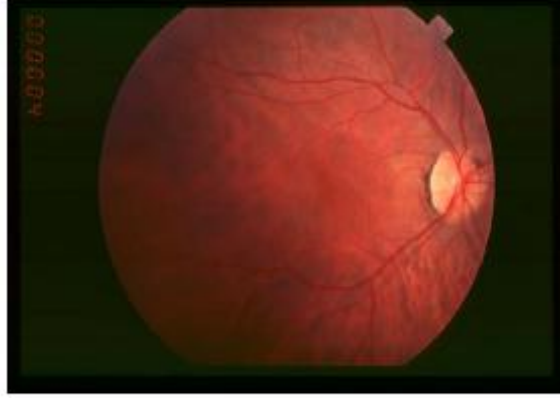
2.22. Retinitis Pigmentosa'da Elektrofizyolojik Testler

1. **ERG**, fundus değişikliklerinin minimal olduğu hastalığın erken dönemlerinde bile anormaldir. Skotopik ve daha sonraları fotopik **b** dalgalarının ampitüdleri azalması önemli bir bulgudur. Işık uyarısı ile **b** dalgasının zirvesi arasında gecikme mevcuttur (ileti zamanında uzama).
2. **EOG**'de, ışık yükselmesinin olmadığı görülür (35).

2.23. RP'da Semptomlarına Göre Evreler

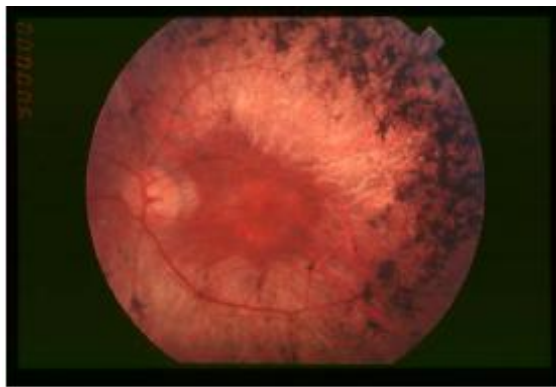
1- Erken evre: En erken ve başlıca bulgu gece körlüğüdür. Hastaların bazılarında yaşamın ilk yılında başlayıp ikinci dekata kadar öylece kalabilir. Orta şiddette gece körlüğü genellikle genç yetişkin dönemde mevcuttur ve diğer belirtiler de eşlik edebilir. Karanlığa uyum azalmıştır. Karanlık merdiven boşlukları problem yaratır. Hastalar yaşamlarını normal olarak devam ettirirler. İyi aydınlatılmış caddelerde araba kullanabilirler. Esas problem sisli havalarda ortaya çıkar. Bu evrede tanı, aile hikayesi yoksa oldukça zordur. Kemik spikülleri; retina pigment epitelinde değişikliğe uğrayan hücrelerin meydana getirdiği pigmentlerdir. Görme keskinliği iyi, fundus muayenesi normaldir. Kemik spikülleri ya yoktur ya da nadirdir. Retinal arterioller hafif zayıf ya da normaldir. Optik disk normaldir. Ayrıca renkli görmede aynı durumdadır.

Elektroretinogram (ERG) bulguları sıklıkla anormaldir ve **b** dalgalarının amplitüdlerinde azalma gözlenir (Şekil 2.47.) (35,128,129).



Şekil 2.47. Retinitis Pigmentosa erken evre (35).

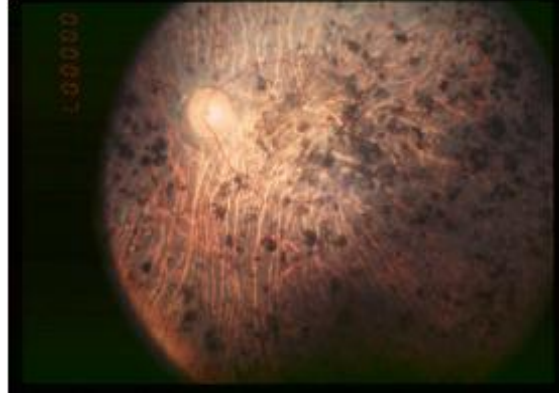
2- Orta evre: Klinik çerçeve tamamlanmıştır. Gece körlüğü nedeni ile hastalar gece araba kullanamazlar ve karanlık yollarda yürüyemezler. Periferik görme bozulmuştur. Hastalarda sıklıkla yeşil ve mavi renk diskromotopsi görülür. Ek olarak hastalarda ışığa hassasiyet başlamıştır. Makuler ödem ve atrofi eşlik ediyorsa, görme keskinliğinde azalma söz konusudur. Subkortikal katarakt görülebilir. Fundus gözlemlendiğinde, orta ve uzak periferik retinada RPE ve çubuk fotoreseptör hücre atrofisi ve incelmeye mevcuttur. Retina damarları incelmeye ve optik disk orta dercede soluktur (Şekil 2.48.) (35,130).



Şekil 2.48. Retinitis Pigmentosa orta evre (35).

3- Geç evre: Periferik görme tamamen kaybolmuştur. Merkezi görme, koni hücreleri henüz korunduğu için tünel şeklinde görme mevcuttur. Hastaların çoğunda çubuklardan

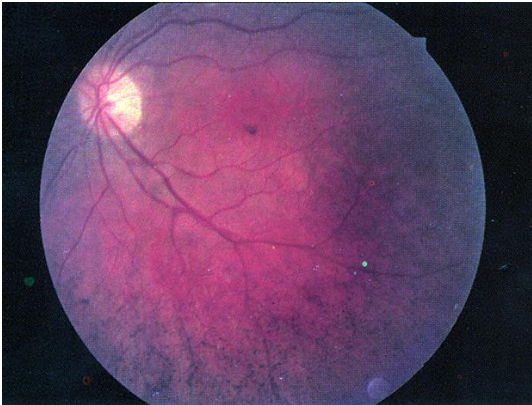
sonra koni hücreleri de atrofiye uğradığından zaman içerisinde tam körlük gelişmektedir. Fundusta makulada geniş ve yaygın pigment depositleri, optik diskte solukluk mevcuttur. Retina damarları atrofik ve incedir (Şekil 2.49.) (35,131,132).



Şekil 2.49. Retinitis Pigmentosa geç evre (35).

2.23.1. Kronolojik Sıra ile Belirtiler:

- a. Arteryoller daralma, ince toz görünümünde pigmentasyon ve retina pigment epitelinden pigment kaybı. Geçmişte bu görünüm *retinitis pigmentosa sine pigmento* olarak adlandırılırdı (Şekil 2.50.). Optik sinir normaldir.
- b. Perivasküler kemik spikülü formasyonu eşliğinde kaba pigmentler değişiklikler, başlangıçta retina periferinde izlenmektedir (Şekil 2.51.).

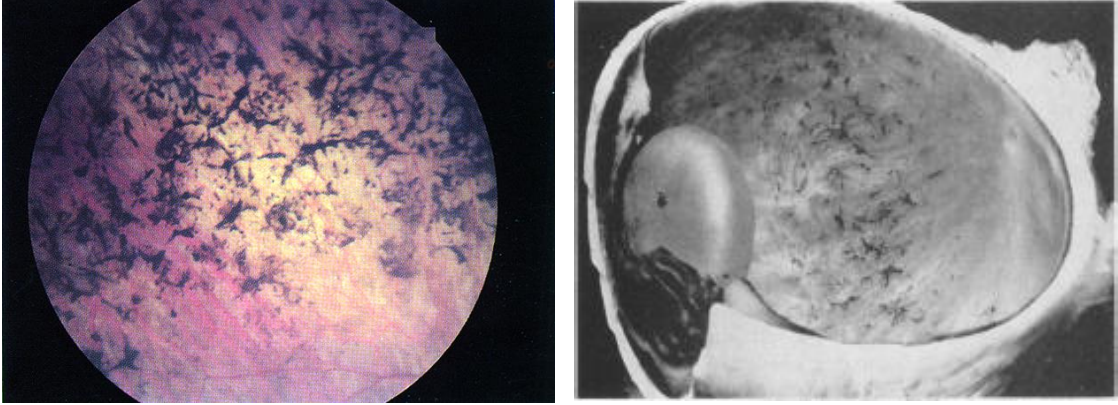


Şekil 2.50. Çok erken dönem RP (35).



Şekil 2.51. Retinitis Pigmentosa'da erken dönem kemik spikülü tarzında pigmentasyon (35).

c. Pigmenter değişiklikler giderek daha yoğun bir hal alır (Şekil 2.52.).



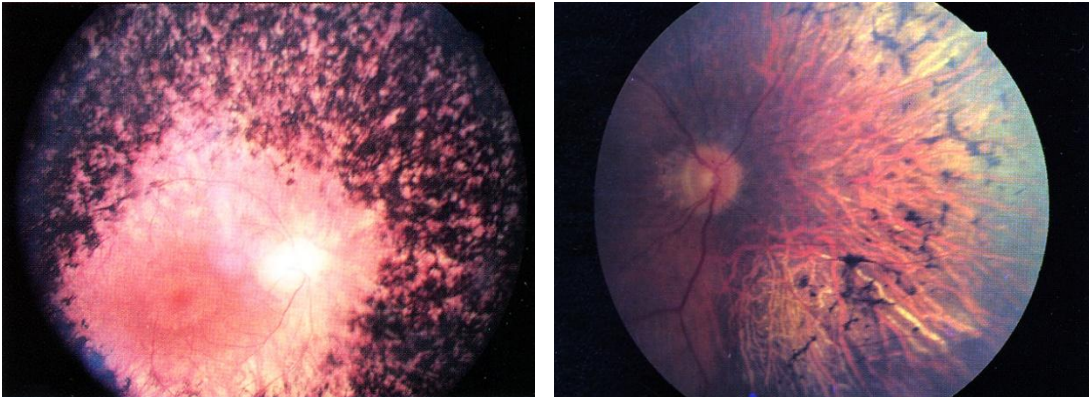
Şekil 2.52. A.B. Retinitis pigmentosada yoğun pigmenter değişiklikler (35).

d. Giderek artan oranlarda pigmantasyon, görme alanında önemli derecede kayba neden olur (Şekil 2.53.).

e. Görme alanındaki ilerleyici daralma sonuçta küçük bir santral görme adası kalmasına yol açar. Bu safhada optik sinir balmumu renginde soluk bir görünüme bürünür.

f. İleri dönem belirtileri, fundusun alacalı bir görünüm kazanmasına sebep olacak şekilde büyük koroidal kan damarlarının görünür hale gelmesi (Şekil 2.54.), şiddetli arteriyoler atenüasyon ve bariz optik disk soğukluğu ile karakterizedir.

g. Görülme ihtimali bulunan üç makulopati tipleri: Atrofik, selofan ve sistemik asetazolamid tedavisinden yararlanılabilecek kistoid makuler ödem (35).



Şekil 2.53. İleri dönem retinitis pigmentosa (35)

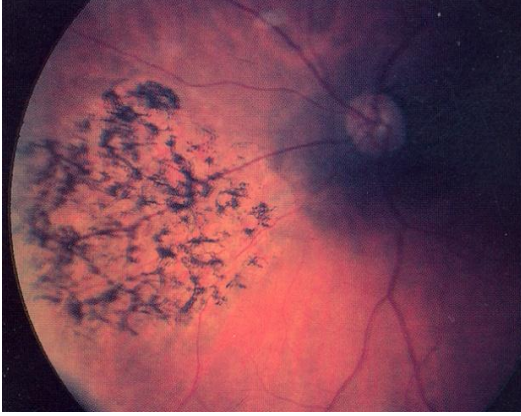
Şekil 2.54. İleri dönem retinitis pigmentosa koroidal damarların görünür hale gelmesi (35)

2.24. Retinitis Pigmentosa'ya Eşlik Eden Optik Özellikler

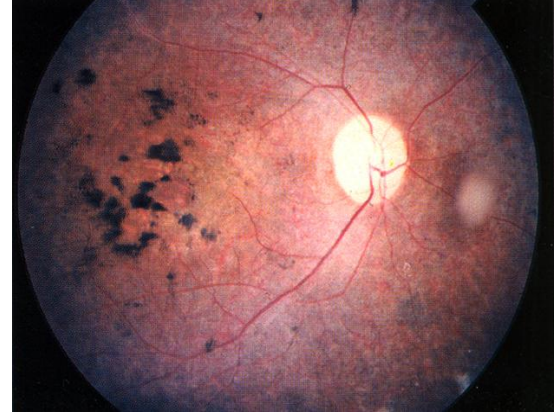
1. **Optik diskte drusen (kolloid cisimcikleri)**, RP gözlerde yaygındır.
2. **Açık açılı glokom**, RP hastalarının %3'ünde ortaya çıkar.
3. **Posterior subkapsüler kataraktlar**, RP'nin bütün formlarında yaygın olarak görülmektedir. Başta hafif formlarda yer alanlar olmak üzere, bu kataraktların ekstraksiyonu genellikle görmede görece iyileşme sağlar.
4. **Keratokonus**, retinitis pigmentosa hastalarında yüksek prevalansla ortaya çıkmaktadır.
5. **Miyopi** sıklıkla görülür.
6. **Vitreus değişiklikleri**, posterior vitreus dekolmanı ve bazı olgularda üveite de rastlanmaktadır (35).

2.25. Atipik Retinitis Pigmentosalar

1. **Eksudatif vaskülopati ile birlikte bulunan retinitis pigmentosa**, telenjektazik görünüm yanı sıra periferik retinada lipid depositleri ve eksudatif retina dekolmanı ile karakterizedir (35,133).
2. **Pigmente paravenöz koryoretinal atrofi**, kemik spikülü tarzında pigmental bozukluk ile birlikte bulunan veya bulunmayan RPE'nin paravenöz dağılımı, dikkat çeken bir bozukluğu ile karakterize, nadir bir hastalıktır. Hastaların bazılarında bu klinik durum asemptomatikken diğerlerinde ağır görme kaybına sebep olmaktadır (35).
3. **Sektöryel retinitis pigmentosa**, fundusun sadece bir kadranının (Şekil 2.55.) ya da sadece bir yarısının (genellikle inferior) tutulumuyla karakterizedir. Hastalığın ilerleyişi yavaş olup, birçok vaka durağan kalır (35,133).
4. **Santral ve Perisantral retinitis pigmentosalar**, pigmenter değişikliklerin retina periferine dokunmaksızın perisantral veya santral retina ile sınırlı kalması haricinde tipik RP'ye benzemektedir (Şekil 2.56.) (35,133).

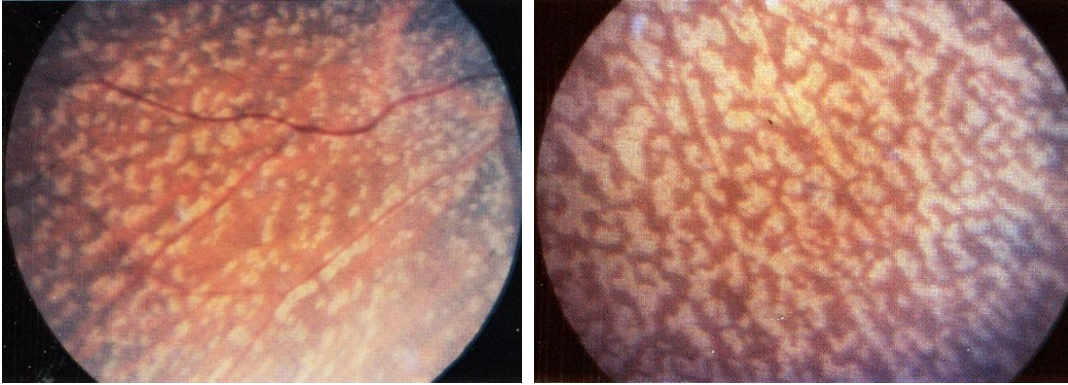


Şekil 2.55. Sektöryel RP (35)



Şekil 2.56. Santral retinitis pigmentosa (35)

5. **Retinitis punktata albescens**, en sık biçimde arka kutupta yerleşmiş olarak bulunan, dağınık beyaz noktacıklarla karakterizedir (Şekil 2.57.). Sıklıkla bu bulgular tipik RP'da olduğu gibi kemik spikülü pigmentasyonu gelişimi, arterioller atenüasyon, gece körlüğü ve görme alanı daralması ile birlikte bulunmaktadır (35).



Şekil 2.57. A.B. Retinitis punktata albescens.

2.26. Pigmentsiz Retinitis Pigmentosa (*retinitis pigmenter sine pigmentosa*)

RP'daki aynı semptomlar retinada gözle görülebilir pigment olmaksızın ortaya çıkar. Muhtemelen RP'nin erken dönemdeki ince intraretinal pigment birikimi ile birlikte RPE'de pigment kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Progresiftir ve optik atrofiye yol açar (133).

Daha önce yapılan çalışmalarda, ışığın indüklediği retinal dejenerasyonu antioksidanların hafiflettiği bildirilmiştir. Bu da, fotoreseptör hücrelerin ölümünden

oksidatif stresin sorumlu olduğunu göstermektedir (10). Fotoreseptörlerin apoptozisinde reaktif oksijen substratlarının mediatör rolünü araştıran çalışmalar az sayıdadır (133).

2.27. Eşlik Eden Diğer Sistemik Bozukluklar

Sıklıkla atipik RP (çoğu otozomal resesif karakterle geçen) geniş bir dizi sistemik bozukluk ile birlikte bulunabilir. Çok önemli beraberliklerinden birkaçı aşağıdadır.

Sık görülen sendromik RP'ler:

1. **Usher Sendromu:** Çocukluk dönemi sağırılıklarının %5'ini oluşturur. Konjenital ilerleyici sağırılık ve ilerleyici RP bulunur.
2. **Bardet-Biedl Sendromu:** Mental retardasyon, polidaktili, hipogonadizm, obezite ve renal yetmezlikle beraber RP bulunur.

Düşük sıklıkta görülen sendromik RP'ler:

a. Renal anomaliler:

3. **Senior Loken Sendromu:** Sıklıkla transplantasyon gerektiren renal yetersizlikle beraber RP bulunur.
4. **Alport Sendromu:** Sağırılık ve ilerleyici nefritle beraber RP bulunur.

b. Dismorfik sendromlar:

5. **Cohen Sendromu:** Sıklıkla yüzde dismorfik tablo, mental retardasyon, uzun ve dar parmaklar, nötropeniyle beraber RP bulunur.
6. **Jeune Sendromu:** Toraks hipoplazisi, brakidaktili ve kronik nefritle beraber RP bulunur.

7. **Cockayne Sendromu:** Mental retardasyon, gelişme geriliğiyle beraber RP bulunur.

c. Metabolik hastalıklar:

8. **Homosistinüriyle beraber Metil malonik asidüri:** B12 vitamin metabolizmasındaki genetik defektle beraber RP bulunur.
9. **Bassen-Korntzweig Sendromu:** Spinoserebellar ataksi, abetalipoproteinemi, akantositoz beraberinde RP bulunur.
10. **Bietti's Hastalığı:** Sitokrom P450 genetik bozuklukla beraber fundus ve korneada karakteristik mikrokristal birikimlerle beraber RP bulunur.

11. **Sistinosis:** Sistin birikimiyle gelişen DM, hipotiroidi, böbrek yetmezliği ve korneada tipik kristal birikimiyle beraber RP bulunur.
12. **Mukopolisakkaridozlar:** Hurler, Scheie, Hunter ve Sanfilippo tabloları RP ile beraberdir. Tabloda yüz ve kemik defektleriyle mental retardasyonla beraber RP bulunur.
13. **Zellweger (serebrohepatorenal) Sendromu:** Sıklıkla beraberinde RP bulunur.
14. **Tip 1 Hiperoksalüri:** Sıklıkla beraberinde RP bulunur.
15. **Neonatal Adrenolökodistrofi:** Sıklıkla beraberinde RP bulunur.
16. **İnfanıl ve Adult Refsum Hastalığı:** Fitantik asit metabolizması bozukluğudur. Hipertrofik periferik nöropati, serebellar ataksi, sağırılık, aritmi ile birlikte katarakt ve RP bulunur.
17. **Refsum dışındaki peroksizomal hastalıklar:** Beraberinde RP bulunur.

d. Nörolojik hastalıklar:

18. **Batten hastalığı (Nöronal Seroid Lipofuksinozis):** Amartik idiosis de denen hastalıkta RP'da bulunur.
19. **Joubert Sendromu:** Değişik merkezi sinir sistemi gelişim anomalileriyle beraber RP bulunur.
20. **Friedrich Ataksisi:** Ataksi, nistagmus ve bazı nörolojik bulguların yanısıra yaygın RP bulunur.
21. **Myotonik distrofi:** Katarakt ve RP ile beraberlik gösterir.
22. **Hallervorden-Spatz Sendromu:** Dizartri demans, demir birikimiyle beraber RP bulunur.
23. **Kearns-Sayre Sendromu:** Mitokondrial sitopatidir. Myosis, oftalmopleji RP ile birlikte bulunur. Sıkça ani ölümle sonuçlanır.
24. **Laurence-Moon Sendromu:** Mental retardasyon, hipogonadizm ve spastik parapleji RP ile birlikte (35,127)

2.28. Retinitis Pigmentosa'da Tedavi

RP'nin gelişmesini durduracak ve görmenin düzeltilmesini sağlayacak bir tedavi henüz yoktur. Ancak dejenerasyonu yavaşlatmak, komplikasyonları tedavi etmek ve

hastaların körlüğün sosyal ve psikolojik etkileri ile başetmesine yardımcı olmak amaçlı bazı yöntemler vardır: Amaç hücre ölümünü önlemek ve görme fonksiyonunu korumaktır (127).

1. Vitaminler: A ve E vitaminleri trofik ve antioksidan etkileri ile, fotoreseptörleri korurlar. 5-12 yıl kadar bir süre E vitamininin günde 15.000 ünite kullanılmasının ERG amplitüdünü hafifce düşürdüğüne dair birkaç çalışma vardır (134).

2. Komplikasyonların tedavisi: Katarakt, makula ödemi, inflamatuvar reaksiyonların tedavisinin yanı sıra miyopi ve glokomun da tedavisini içerir. Glokom, RP ile bağlantılı olmamasına karşın, glokomda artan intraokuler basınç nedeni ile görme alanının hızla gerilemesinden korumak için RP li hastalarda göz tansiyonunun dikkatli kontrolü gerekir (135,136).

3. Psikolojik destek: Gittikçe hareketliliğin azalması ve daha az okuyabilme nedeniyle yararlıdır (137).

4. Nedene yönelik tedavi: Gen tedavisi (138), farmakolojik tedavi (Ca kanal blokörleri bazı hayvan modellerinde denenmiştir ancak başarı çok sınırlı kalmıştır (139). Fare modelinde çalışılan 9-cis retinal in rod aktivitesini onardığı gösterilmiştir (140). NAD analog desteği de RP da etkili olabilir (141).

5. Fotoreseptör hücre ölümüne yönelik tedavi: Hücre ölümü fotoreseptör ortamından proapoptotik sinyallerin verilmesi sonucunda ya da yaşayan hücrelerden normal olarak üretilmekte olan yaşama/canlılık faktörlerinin yokluğu nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda anlaşılmıştır ki, çubuklar konilerin hayatta kalması için gerekli faktörler üretirler (142,143). Tipik RP'da çubuklar mutant gen ekspresyonu nedeni ile ölürlür. Mutant gen ekspresyonu olmadığı halde koniler de ölürlür çünkü rodların salgıladığı faktörlerin yokluğu nedeni ile sekonder olarak dejenerasyona uğrarlar (127). **Antiapoptotik faktörlerin kullanımı:** Hayvan modellerinde Bcl-2 gen transferi ve kaspaz-3'ü inhibe eden peptitlerin kullanılması hayvan modellerinde fotoreseptör hücre ölümünü yavaşlatmıştır (144,145).

6. Büyüme faktörlerinin kullanımı (Nöronları koruma): Siliar nörotrofik faktör (CNTF), gliaların ürettiği nörotrofik faktör (GDNF), kardiyotropin-1, beyinden üretilen nörotrofik faktör (BDNF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hayvan modellerinde bazı yararlar sağlamıştır (143).

7. Çubuklardan üretilen koni yaşama faktörü, (RdCVF): RP lı fare modellerinde denenmektedir (143).

8. Hücre veya doku transplantasyonu: Doğumdan sonra fotoreseptörler üretilmezler ve bölünmezler. Fotoreseptör implantasyonu veya yapay aygıtlar üzerinde yoğun çalışmalar başlamıştır (bir çip retina implante edilir ve hastanın gözlüğüne yerleştirilmiş kameradan alınan görüntüleri beyne iletmesi sağlanır) (127).

9. Kök hücreler: Emriyonik ve yetişkin, retina veya başka bir dokudan alınan kök hücrelerin kullanılması (127).

Bu ilginç çalışmalar ve yaklaşımların gelecekte RP'nın tedavisinde yeni ışıklar yakmasını umalım.

2.29. Serbest Radikaller

Serbest radikal, dış yörüngesinde, bir veya birden fazla çiftlenmemiş elektron içeren atom veya organik ya da inorganik moleküllere verilen isimdir. Bu moleküllere *Serbest radikaller, oksidan moleküller* veya *reaktif oksijen partikülleri* denmektedir. Serbest radikallerin elektron yapılanmaları onları yüksek derecede kararsız ve kimyasal olarak fazla reaktif hale getirir. Bulabildikleri herhangi bir molekül ile etkileşime girer ve bu molekülden ya bir elektron alır ya da ona bir elektron vererek yapısını bozarlar (146).

Serbest radikaller; organizmanın yapı elemanları olan lipidler, proteinler, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi temel hücresel bileşenlerde hasara yol açabilme ve enzimlerin yapısını bozabilme özelliğine sahiptir (147). Oluşan bu hasar kanser, romatoid artrit, katarakt, parkinson, diabetes mellitus, yaşa bağlı immün yetmezlik ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir ve biyolojik yaşlanma sürecinde rol oynamaktadır. Günümüzde hemen her hastalığın bir dereceye kadar *oksidatif strese* bağlı olduğu kabul edilmektedir (148).

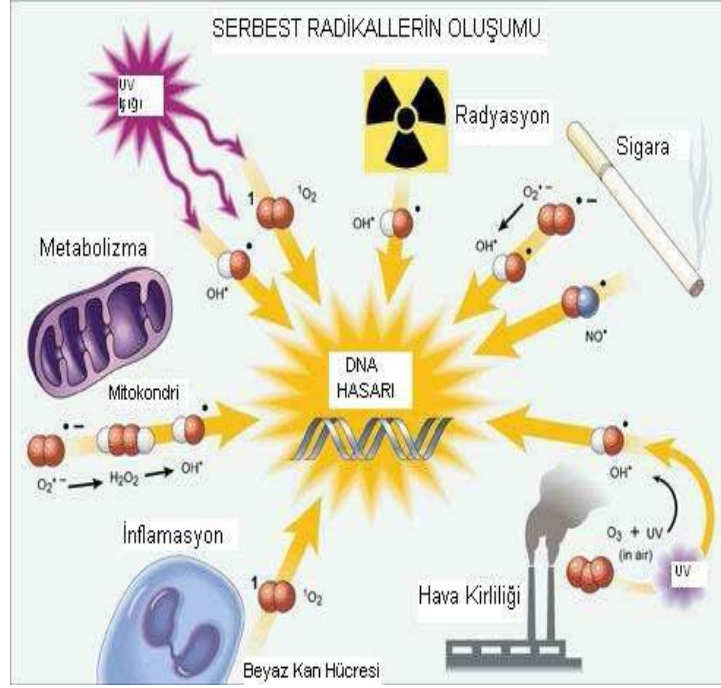
Serbest radikaller vücuttaki hücrelere saldırır ve tahrip eder. İlk saldırıda öncelikli olarak yeni bir serbest radikal oluşur ve kontrol edilemeyen zincirleme bir reaksiyon başlar. Biyolojik hasarla karakterize radikal reaksiyonlar arasında en belirgin olanı lipid peroksidasyonudur. Serbest radikaller, hücre zarındaki yağlardan birine saldırdığında yağ molekülü değişime uğrar. Yağların değişimi sonucunda; hücre zarının

yapısı ve fonksiyonları zarara uğrar, hücre zarı gıdaların, oksijenin ve suyun uzun süreli olarak transferini yapamaz, harcanan ürünlerin atılmasını düzenleyemez. Serbest radikal saldırısının devamı; hücre zarının yapısında bulunan yağların parçalanmasına, zarının yırtılmasına ve hücre bileşenlerinin dağılmasına sebep olur. Hücre içi bileşenlerin hücre dışına çıkması etraftaki dokulara da zarar verir. Serbest radikal saldırısı ve hücre zarının tahribatı *yağların oksidasyonu* veya *oksidatif hasar* olarak adlandırılır. Serbest radikallerin dokulardaki zararının, arteroskleroz ve kalp hastalıklarının başlıca nedeni olduğu düşünülmektedir. Oksidatif zararlar parçalanmış trombositlerin arter duvarlarına yapışması ve kolesterolün yükselmesi damarlarda tahribata yol açar. Bu oluşumların tümü aterosklerozun ilerlemesine sebep olur. Daha ileri safhalar ise; kardiyovasküler hastalıklar, kalbe ve beyine giden kan ve oksijenin azalmasıdır (149,150).

Oksidatif stres durumunda endotel hücreleri de koruyucu fenotiplerini kaybederek proinflatuar moleküller sentezlerler. Bunlar arasında vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 yer almaktadır. Reaktif oksijen türleri NO inaktivasyonunu hızlandırarak vazomotor fonksiyonunu bozar endotel hücrelerinden büyüme faktörlerinin sekresyonunu hızlandırarak endotel hücre proliferasyonuna yol açar. Ayrıca apoptotik sinyal aktivasyonu ile endotel hücre kaybına yol açar (151).

Serbest radikaller, somatik hücrelere ve bağışıklık sistemine de saldıran moleküllerdir (152).

Serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri insan vücudunda sürekli meydana gelmektedir (153). Bu radikaller normal hücresel metabolizma sırasında oluşabildiği gibi, çeşitli dış etkenler aracılığı ile de meydana gelebilir. Kirli havada, sigara dumanında, radyasyonda, bitki koruma ilaçlarında, bozulmuş gıdalarda ve egzoz dumanında bulunurlar (149,150). Serbest radikal oluşumuna ayrıca, pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, ilaçlar, güneş ışınları, X-ışınları, hatta yiyeceklerde bulunana bazı bileşikler neden olur. Yoğun egzersizler de oksijen kullanımındaki artışla serbest radikal oluşumuna neden olur (152). Serbest radikallerin oluşma yolları ve yapmış olduğu DNA hasarı Şekil 2.58'de şematize edilmiştir (154).



Şekil 2.58. Serbest Radikallerin Oluşumu (154).

Canlı organizmalarda hücrelerin çoğunluğu, kendilerini serbest radikallerin hasar verici etkilerinden koruyacak hücre içi ve hücre dışı kimyasal mekanizmalarla donatılmışlardır. Antioksidatif korunma sistemine sahiptirler (155). Serbest radikaller eğer bu hüresel bileşenler tarafından etkili biçimde süpürülmezlerse hastalıklara yol açarlar. Radikallerin bu zararlı etkileri, serbest radikalleri temizleyen ve organizmayı detoksifiye eden antioksidan maddeler tarafından engellenir (156).

Antioksidan maddeler dokularda doğal bir şekilde bulunur ve farklı oksidasyon reaksiyonlarını düzenlerler. Canlılarda redoks dengesinde meydana gelebilecek herhangi bir değişiklik, hücrelerin ve doku fonksiyonlarının bozulmasına sebep olabilir. Ayrıca antioksidan maddeler veya antioksidan telafi sistemlerinde bulunan bazı bileşenlerin endojen sentezinde meydana gelebilecek bir yetersizlik, farklı hastalık türlerini meydana getirebilir (153).

Antioksidanlar, serbest radikallerin etkilerini nötralize eden, kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonlarını engelleyen moleküllerdir (152).

Bu moleküller, hem direkt, hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir. Vitamin C, E, A, beta karoten, metallothionin, poliaminler,

melatonin, NADPH, adenzin, koenzim Q-10, urat, ubikuinol, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, S-adenozil-L-metionin, nitroksidler, GSH, glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, tioredoksin redüktaz, nitrikoksid sintaz, hem oksijenaz-L ve eozinofil peroksidaz bu gruba girer (157).

Serbest radikallerdeki aşırı yüklenme vücut için tehlike oluşturur. Ancak vücudun işlevlerini görebilmesi ve hastalıklardan korunabilmesi için de gereklidirler. Serbest radikaller vücudun hastalıklara karşı direncini vücudu saran mikroorganizmaları yok ederek artırır (147). Radikal moleküller ve antioksidan savunma gücü dinamik bir denge içinde kaldıkları sürece organizma için yararlıdırlar. Örneğin; lökositlerle mikroorganizmaların öldürülmesinin ana mekanizması serbest radikal yaratımıdır (156-158). Serbest radikaller, apoptozisin tetikleyicisi, habercisi ve efektörü olarak görev yaparlar (156). Bu şekilde; aşırı hücre proliferasyonunu önleyerek homeostaziste yer alırlar. Antioksidan savunmanın çökmesi de apoptozisi tetiklemektedir (156,159). İkinci habercidirler. Transkripsiyon faktörlerini aktive ederler (160-164). Hücreler arası haberleşmede görev alırlar (165,166). Hücrenin büyümesini sağlayan olayları düzenlerler (160,163). Sitozolde ve mitokondride üretilen serbest oksijen radikali, protein sistein kalıntılarının redoksunu düzenleyerek proteinlerin yapı ve işlevinin düzenlenmesinde rol oynar (160). Haber iletim şelalesinin kritik aşamalarında oksidan ve antioksidanların etkileri vardır (165). Tüm bunlara karşın serbest radikaller fazla üretildiğinde vücuttaki bazı dokularda hasara neden olarak hastalıklara yol açar (157).

Organizmadaki prooksidan ve antioksidan dengenin bozulması *oksidatif stres* olarak tanımlanmaktadır. Bu radikaller hücredeki diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif stres oluştururlar. Birçok hastalıkta serbest radikallerin rolü açık bir şekilde ortaya konulmuştur (156,159,160).

Çizelge2.6. Organizmada serbest radikal oluşma yolları (161)

Organizmada Serbest Radikal Oluşma Yolları.
A.Ekzojen Faktörler:
1.Diyetsel
a. Çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme
b. Alkol alımı
c. Fazla kalonli beslenme (obesite)
d. Hayvansal proteinlerce zengin beslenme
e. Aşırı demir ve bakır alınması
f. Yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması
g. Yemek pişirme yöntemlerindeki hatalar
2.Çevresel
a. Sigara dumanı
b. Hava kirliliği (O ₃ , NO ₂ , SO ₂ , hidrokarbonlar,
c. Diğer kirlenmeler (asbest, pestisitler vs.)
d. Radyasyon
3.İlaçlar
a. Antikanser ilaçlar (adriamisin, vs.)
b. Glutasyon tüketen ilaçlar (asetaminofen, kokain, vs.)
B.Endojen Faktörler:
1.Fiziksel egzersiz / sedanter yaşam
2.Stres
3.Yaşlılık
4.Doku hasarı ve kronik hastalıklar (ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, vs.)
5.Diyetsel antioksidanlarının sağlanmasını etkileyen koşullar (iştahsızlık, kolestaz, malabsorbsiyon, vs.)

Serbest radikallerle ilgili araştırmalar, antioksidanlar yönünden zengin besinlerin kardiyovasküler hastalıkların, kanserlerin, Parkinson ve Alzheimer dahil nörodejeneratif hastalıkların ve ayrıca inflamasyonun, hücre ve deri yaşlanmasının neden olduğu problemlerin önlenmesinde önemli rol oynadıklarını açıkça göstermektedir (165). “Fonksiyonel gıdalar” adını verebileceğimiz bu ürünler; doğal antioksidanlar, lifli yapılar gibi fitokimyasallardan oluşmaktadır. Özellikle meyve ve sebzelerde bulunan fitokimyasallar, insan vücudundaki serbest radikaller ile birleşerek, hücreleri zararlı radikallerin saldırılarından korumaktadırlar. Bu yönde yapılan çalışmalar, meyve ve sebzelerle beslenmekle kalp hastalıkları, akciğer, bağırsak, mide kanserleri, diyabet ve yaşlanma ile oluşan hastalıkların önlenmesi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir (166).

Doğal kaynaklarda bulunan antioksidanlar; tokoferoller, flavonoidler, fenolik bileşikler, alkaloid, klorofil, protein, amin gibi azotlu bileşikler, polifonksiyonlu organik asitler ve karotenlerdir. Doğal kaynaklı antioksidanların tersine sentetik antioksidanların toksik olduğunu ve kansere yol açabileceğini ortaya koyan çalışmalar vardır. Doğal kaynaklı E ve C vitamini uzun yıllardır besinlerde ayrı ayrı veya sinerjik etkiden dolayı birlikte antioksidan olarak kullanılmaktadır. Ancak tokoferol ve askorbik asidin antioksidan aktivitesi görece olarak sentetik antioksidanlardan daha düşüktür (167).

Beta-karoten, askorbik asit ve alfa-tokoferol gibi antioksidanların serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önlediğini invitro ve invivo çalışmalarla gösterilmiştir. Bunların dışında taurin, bilirubin ve ürik asit de bilinen doğal antioksidanlardır. Diğerleri gibi bunlar da serbest radikal oluşumunu önlerler. Ayrıca biyoflavonoidler de antioksidan özelliğe sahiptir. KoenzimQ pek çok dokuda E vitamini gibi davranır. Lipoik asit ve glutatyon kükürt içerikli bileşiklerdir. Hidrojen atomu donörü gibi davranarak fenoller gibi görev yaparlar (167).

2.29.1. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Oluşumu

Serbest radikaller çoğunlukla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. Bu radikallerin en çok rastlanan kaynağı, iki tane çift olmayan (tek) dış elektrona sahip olan **oksijen**dir. Olağan hücre metabolizması sırasında, hücreler enerji üreticisi oksijeni işleyerek suya dönüştürürler. Bu sırada meydana gelen tepkimelerin bazılarında **süperoksit radikali** oluşur ($O_2\bullet$). Bu ürün kararsız bir yapıdır ve çevresindeki bir organik veya inorganik yapıya saldırabilir.

Kuantum kimyasına göre ancak iki elektron bir bağın yapısına girebilir. Ayrıca iki elektronun ters dönüş doğrultusunda olması gerekir. Yani yukarıya doğru dönen bir elektronun eşi aşağıya doğru dönen bir elektrondur. Elektron çiftleri oldukça kararlıdır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları elektron çifti halinde bulunur.

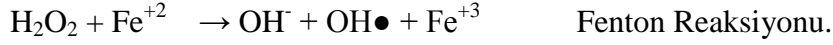
Bir bağ koptuğunda elektronlar ya ikisi de aynı atoma katılır ve birlikte kalır ya da biri bir atoma, diğeri diğerine olacak şekilde ayrılırlar. Eğer birlikte kalırlarsa oluşan atom bir **iyon** olur, eğer ayrılırlarsa da **serbest radikaller** oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp işlerine engel olurlar. Bu işlem serbest radikalleri hem tehlikeli hem kullanışlı yapar. Çoğu elektronlar çift halde

bulunurken, serbest radikal bu elektronları birbirinden ayırarak reaksiyonu durdurur. Ama sonuçta serbest radikal kendine bir çift elektron alarak elektron çifti haline geçer, diğer elektron serbest radikal olur (152). Antioksidanlar ise serbest radikaller için kolay bir elektron hedefi oluşturur. İki radikali birleştirerek nötralize edebilme özelliğine sahip bir enzimle (glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz v.b.) karşılaşınca kadar stabil bir yapı oluşturur (152).

Çizelge 2.7 A.B. Serbest radikallerin neden olduğu başlıca hastalıklar ve patolojik olarak önemli oksijen türevleri (161, 173).

Serbest radikallerin neden olduğu hastalıklar:		Patolojik olarak önemli oksijen radikalleri:	
		Adı	Moleküler Formülü
1. Ateroskleroz		Süperoksit radikali	$O_2^{\cdot-}$
2. Kanser		Hidroksil radikali	$\cdot OH$
3. Alzheimer hastalığı		Nitrik oksit	NO^{\cdot}
4. Parkinson hastalığı		Ferril iyonu	$FeO^{\cdot+2}$
5. Esansiyel hipertansiyon		Perferril iyonu	$FeO_2^{\cdot+2}$
6. Katarakt		Alilil	R^{\cdot}
7. Fankoni anemisi		Alkoksil	RO^{\cdot}
8. Bloom sendromu		Peroksil	ROO^{\cdot}
9. Amiloidoz		Radikal olmayan oksijen türevi bileşikler:	
10. Diabetes mellitus		Hidrojen Peroksit	(H_2O_2)
11. Lanek sirozu		Singlet Oksijen	$(^1O_2)$
12. Amiyotrofik lateral skleroz		Ozon	(O_3)
		Hipoklorit asit	$(HOCl)$
		Lipit hidroperoksit	$(LOOH)$
		Peroksinitrit	$(ONOO^{\cdot})$

Mitokondride aerobik solunumda kullanılan oksijenin % 2- 5'i serbest oksijen radikallerine (ROS) dönüştürülür (168). Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller süperoksit ve hidroksil radikalleridir (166). Canlı sistemlerde oksijen radikalının zararlı etkilerinin uzaklaştırılması gerekir. Çünkü süperoksit radikali sulu çözeltilerde H_2O_2 oluşturmakta ve oluşan hidrojen peroksit veya süperoksit radikali, Fe^{+2} ve Cu^{+2} gibi geçiş metalleri ile tepkimeye girmesi sonucu daha etkili bir serbest radikla olan hidroksil radikalini (OH^{\cdot}) oluştururlar (169). Bu dönüşümler Fenton ve Haber-Weiss tepkimeleri olarak isimlendirilir:



$\text{OH}\bullet$ radikali, canlı sistemlere çok zararlı olabilecek çok güçlü bir radikaldir. Birçok patolojiye neden olan biyokimyasal değişimleri oluşturulabilir (170).

Oksijenin diğer bir metaboliti singlet oksijendir (O_2). Bu molekül oksijenin enerji yakalamasıyla şekillenir. Singlet oksijen serbest radikal değildir (171). Ancak biyokimyasal olaylarda önemlidir ve doku hasarlarına yol açabilir. Bu zararlarının ortadan kalkışı vitamin A ve diğer retinoitler veya β -karoten ve diğer karotenoitler gibi antioksidanların singlet oksijeni organizmaya zarar vermeden O_2 'ye dönüştürmesiyle olur (172).

Bu açıklamalara göre oksidanlar, tek elektron eksiklikleri nedeniyle başka moleküller ile kolayca elektron alışverişi yapabilenler (radikaller) ve elektron eksiklikleri olmadığı halde başka moleküllerle radikallerden daha zayıf bir şekilde bileşenler (non-radikaller) olmak üzere 2 grupta toplanırlar (173). Bunlar:

1. Radikaller

- Süperoksit ($\text{O}_2\bullet$)
- Hidroksil radikali ($\text{OH}\bullet$)
- Alkoksil radikali ($\text{LO}\bullet$)
- Peroksit radikali ($\text{LOO}\bullet$)

2. Non-Radikaller

- Hidrojenperoksit (H_2O_2)
- Lipit hidroperoksitler (LOOH)
- Hipoklorik asit (HOCl)

Oksidanlar, organizmada glukozun oksidasyonu sırasında olmak üzere tüm anabolik ve katabolik reaksiyonlar sırası ve sonrasında sürekli bir oluşum ve "endojen antioksidanlar" adı verilen moleküller tarafından sürekli etkisizleştirilme süreci içindedirler. Sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge (homeostazis) içindedir (174).

Çizelge 2.8. Endojen ve eksojen antioksidanların sınıflandırılması (167).

A- Endojen (Doğal) Antioksidanlar		
I. Enzimler	II. Makromoleküller	III. Mikromoleküller
- Süperoksit dismutaz	- Seruloplazmin	- E vitamini ve analogları
- Katalaz	- Transferrin	- C vitamini
-Glutasyon peroksidaz	- Ferritin	- Tiyoil içerenler: GSH
- Glutasyon redükaz	- Hemoglobin	-N-asetil sistein, Metiyonin, kaptopril
- Hidroperoksidaz	- Miyoglobin	- A vitamini-β-karoten
- Sitokrom -C oksidaz		- Glikoz
		- Ürik asit
		- Ubikinon
		- Bilirubin
B - Eksojen Antioksidanlar (İlaçlar)		Gıda Antioksidanları
- NADPH oksidaz inhibitörleri		- Bütil Hidroksitoluen (BHT)
-Endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler		- Bütil Hidroksianisol (BHA)
- Non-enzimatik serbest radikal toplayıcıları		- Sodyum benzoat
- Demir redoks döngüsü inhibitörleri		- Etoksikuin
- Nötrofil adezyon inhibitörleri		- Propilgalat
- Rekombinant h-SOD		
- 21 - Aminosteroidler, Indopamid		
- Sitokinler, Flavonoidler		
- Ksantin oksidaz inhibitörleri		
- Barbitüratlar, Trimetazidin		

2.29.2. Serbest Radikallerin Taranması

Serbest radikallerin ileri derecede reaktif olmaları nedeniyle, normal koşullarda ömürlerinin kısa olması ve düşük yoğunlukta bulunmaları yüzünden tespit edilmeleri oldukça güçtür (175). Genellikle biyolojik serbest radikal reaksiyonları, lipid peroksidasyon ürünlerinin özellikle malondialdehid (MDA) belirlenmesiyle incelenir. Ayrıca koruyucu antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi serbest radikaller ve oluşturdukları doku harabiyeti hakkında fikir vericidir. Antioksidan savunma sistemi; serbest radikaller normal metabolizma sürecinde de olduğundan tüm aerobik hücreler bunların yıpratıcı etkilerinden korunacak mekanizmalara sahiptir. Hücreler serbest oksijen radikallerini ve bunların metabolitlerini ortadan kaldıracak enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlerle donatılmıştır. Bu enzimlerden biri olan süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikalının H_2O_2 'ye dönüşümünü sağlar. SOD çeşitli biçimlerde bulunur. Mangan içeren şekli olanı mitokondriyal matrikste, çinko ve bakır içeren şekli sitoplazmada bulunur. Peroksidazlar (GSH-Px) ve katalaz (CAT), H_2O_2 'nin su ve oksijene

indirgenmesini sağlar (176-179). Glutasyon, selenyum ve A, C, E vitaminleri de antioksidan etkilidirler. Serbest oksijen radikallerini nötralize eden en güçlü antioksidan olan E vitamini membran fosfolipidlerinin ve doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna engel olur. Lipid membranların stabilitesini artırır. E vitamininin hücre zarında özellikle serbest radikal oluşturan enzimlere yakın bölgelerde bulunduğu düşünülmektedir (180-182). A ve C vitamininin de antioksidan etkileri vardır. Ancak bu etkilerin E vitamini kadar güçlü olmadığı belirtilmektedir. Diyetle alınan diğer bir antioksidan da selenyumdur. Selenyum, GSH-Px enziminin oluşumu için gereklidir (180-182).

2.29.3. Serbest Radikallerin Hücre ve Dokularda Yol Açtığı Zararlar

- 1- DNA'nın tahrip olması
- 2- Nükleotid yapıları koenzimlerin yıkımı
- 3- Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfid oranının değişmesi
- 4- Protein ve lipidlerle kovalan bağlanması
- 5- Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler
- 6- Mukopolisakkaritlerin yıkımı
- 7- Proteinlerin tahrip olması
- 8- Lipid peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi
- 9- Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması
- 10- Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi
- 11- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü bileşiklerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması (161).

2.29.4. Süperoksit Dismutaz (SOD)

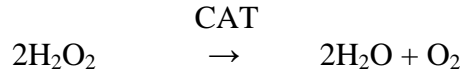
Süperoksit radikallerinin canlılarda üretildiği uzun yıllar bilinmesine karşın; bu radikallerinin temizlenmesi ile ilgili herhangi bir enzimatik etkinlik 1968 yılına kadar bilinmiyordu. 1968 yılında Fridowich ve arkadaşları tarafından, süperoksit radikallerinin dismutasyonunu katalizleyen bir enzimin varlığı gösterildi ve enzim SOD olarak adlandırıldı (171).

Aerobik solunum yapan hücrelerde mitokondri tarafından sürekli üretilen süperoksit anyonları, organizmada SOD katalizörlüğünde suya dönüştürülür (183). Bu GSH-Px enzimi ile detoksifiye edilir (184).



2.29.5. Katalaz (CAT)

H₂O₂, biyolojik sistemler için zararlıdır ve OH• oluşumunu arttırmaktadır. Bu yüzden oluşan H₂O₂'nin uzaklaştırılması gerekmektedir. Hücre içinde H₂O₂'yi yıkan enzimlerden birisi de katalazdır ve aşağıdaki reaksiyon ile H₂O₂'yi yıkar (184).

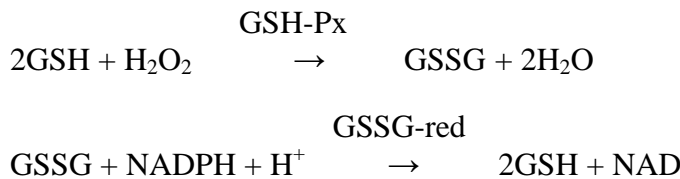


Katalazın alt ünitelerin her birisi Fe⁺³ ve NADPH içerir. Bu molekül enzimi stabilize etmektedir. Katalazın reaksiyon mekanizması aşağıdaki reaksiyondaki gibi gerçekleşmektedir (185).



2.29.6. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px enzimi ilk kez 1957 yılında Amerika'da G.C. Mills tarafından hayvan dokusunda keşfedildi. Bu enzimin substratı tiyol bileşiği olan glutatyondur (GSH). Glutasyon, f-glutamil sisteinil glisin'den oluşmuş atipik bir tripeptiddir yani gama pozisyonundan sisteine bağlanmıştır. Serbest glutasyonun büyük çoğunluğu GSH şeklinde bulunur, az bir kısmı ise okside glutasyon (GSSG) halindedir. (GSH-Px), aşırı H₂O₂ varlığında GSH'ın GSSG'ye oksidasyonunu katalize eder ve bu arada H₂O₂ de suya dönüştürülerek detoksifiye edilmiş olur (185,186).

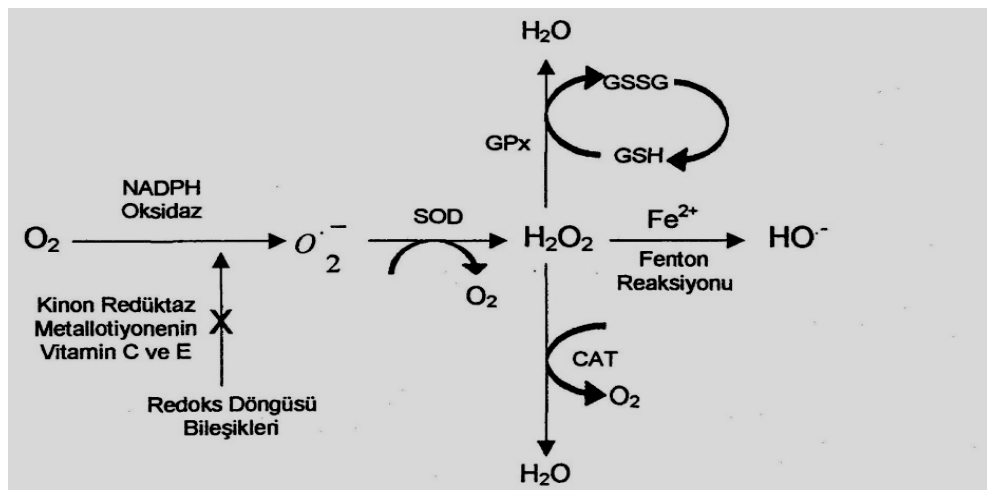


GSH ile GSSG arasındaki dinamik dengenin korunabilmesi için glutatyonun oksitlenmiş formu (GSSG) glutatyon redüktaz (GSSG-red) enzimi ile GSH'a indirgenir ve burada kofaktör olarak NADPH kullanılır. Hücre içi glutatyon miktarındaki düşüşlerin hücreyi oksidatif stres yolu ile apoptozise sürüklediğine dair çalışmalar vardır (185). Glutatyon seviyesinde düşme peroksit miktarındaki artışla sonlanır ki bu durum hücrenin antioksidan direncinin kaybolmasına neden olur (187).

2.29.7. Malondialdehit (MDA)

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Membran komponentlerinin (protein, lipid gibi) polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA; deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi, intrinsek membran özelliklerini değiştirebilir. MDA ayrıca, nükleer membrandan diffüze olabildiğinden, DNA'yla reaksiyona girebilmekte ve pürin-pirimidin yapılarında modifikasyona ve DNA iplikçiklerinde kopmalara neden olabilmektedir (188).

Lipit peroksidasyonu sırasında açığa çıkan ürünlerden olan MDA, konjuge dien, organik hidroperoksit ve pentan gibi ürünlerin seviyeleri kantitatif olarak ölçülebilmekte ve böylece süperoksit radikalleri ile indüklenen peroksidasyonun derecesi belirlenebilmektedir (188).



Şekil 2.59. Metabolizma sırasında serbest radikallerin oluşumu ve SOD, CAT ve GSH-Px enzimlerinin reaksiyonlardaki rolü (189).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Gruplarının Oluşturulması:

Bu çalışmada 1999- 2009 tarihleri arasında MEÜ. Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları ABD polikliniğine başvuran ve önceki kayıtlardan belirlenerek ulaşılan RP tanısı konmuş hastalar ve sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Tanı koyma kriterleri olarak, bilateral tutulum, periferik ve merkezi görme kaybı, çubuk fonksiyonlarında bozukluk ve pigment birikimi varlığı göz uzmanlarınca kabul edilmiştir. Yeterli denek sayısına ulaşmak için Mersin Diyabet Cemiyeti Hastanesi, Mersin Özel Vizyon Göz Hastanesi, Adıyaman, Aksaray, Kayseri illerindeki körler derneklerinden aynı özelliklere sahip kontrol ve hasta grupları oluşturulmuştur. Her iki grup için görme kaybına yol açan kronik hastalıklara (diabet ve hipertansiyon) sahip olmayan bireyler çalışmaya alınmıştır. Sigara ve alkol tüketimi dikkate alınmamıştır. Kıırma kusurlarının varlığı dikkate alınmamıştır. RP'ya bağlı olarak tam körlük gelişmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Benzer yaş grubu ve cinsiyete sahip olmak üzere yeterli sayıda hasta ve kontrol grubundan oluşturulan bireylerden plazma ölçümleri yapmak amacıyla EDTA'lı ve heparinli tüplere venöz kan örnekleri alınmış ve ardından santrifüj edilip elde edilen plazma örnekleri soğuk zincirde taşınmıştır. Alınan örnekler MEU. Eczacılık Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz için dondurularak stoklanmıştır.

Sonuç olarak kan örneği alınan 34 hasta bireyin yeterli kriterleri taşıyan 30'unun ve kontrol amacıyla kan örneği alınan 52 bireyin 45'inin kan örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışmada, lipit peroksidasyonunu belirlemek için plazma MDA düzeyine, antioksidan aktiviteyi belirlemek için ise, SOD, CAT ve GSH-Px düzeylerine bakılmıştır.

3.2. Plazma Enzim Aktivitelerinin Ölçümü

3.2.1. SOD Aktivitesi Ölçümü (IU/L):

Deneyin Prensibi: Oksidatif yolla enerji üretimi sırasında oluşan endojen ve eksojen kaynaklı toksik süperoksit radikallerinin suya ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandıran SOD enzim aktivitesinin ölçüm prensibi, ksantin varlığında ksantin oksidazın açığa çıkardığı süperoksit radikallerinin nitroblue tetrazolium (NBT) ile 560 nm’de absorblanan rengin ölçülmesine dayanır (157).

Kullanılan Reaktifler:

- **Sodyum Hidroksid Çözeltisi (0,1 N):** 0,4 g NaOH bidistile suda çözülerek 100 mL’ye tamamlanmıştır.
- **Stok Ksantin Çözeltisi (3 mM):** 4,6 mg ksantin tartılıp, 1 mL 0,1 N NaOH çözeltisinde hafif ısı uygulaması ile çözülerek bidistile su ile 10 mL’ye tamamlanmıştır.
- **Ksantin Çözeltisi (0,3 mM):** Stok ksantin çözeltisinden 1 mL alınarak bidistile su ile 10 mL’ye tamamlandı. Her deney günü taze olarak hazırlanmıştır.
- **Etilen Diamin Tetraasetik Asit Çözeltisi (0,6 mM):** 22,32 mg Na₂EDTA bidistile suda çözülerek 100 mL’ye tamamlanmıştır.
- **Sodyum Karbonat Çözeltisi (400 mM):** 4,24 g Na₂CO₃ bidistile suda çözülerek 100 mL’ye tamamlanmıştır.
- **BSA Çözeltisi (1 g/L):** 10 mg BSA bidistile suda çözülerek 10 mL’ye tamamlanmıştır.
- **Nitroblue Tetrazolium Klorür (NBT) Çözeltisi (0,15 mM):** 1,226 mg NBT bidistile suda çözülerek 10 mL ye tamamlandı. Her deney günü taze olarak hazırlanmıştır.
- **SOD Çalışma Reaktifi:** 10 mL 0,3 mM ksantin, 5 mL 0,6 mM Na₂EDTA, 3 mL 400 mM Na₂CO₃, 1,5 mL 1 g/L BSA, 5 mL 0,15 mM NBT karıştırılarak her deney günü taze olarak hazırlanmıştır.
- **Amonyum Sülfat Çözeltisi (2 M):** 26,428 g (NH₄)₂SO₄ bidistile suda çözülerek 100 mL’ye tamamlandı.
- **Ksantin Oksidaz Çözeltisi (167 U/L):** 2 mg ksantin oksidaz soğutulmuş (NH₄)₂SO₄ çözeltisinde çözülerek 1 mL’ye tamamlanmıştır.

- **Bakır Klorür Çözeltisi (0,8 mM):** 13,64 mg CuCl₂ bidistile suda çözülerek 100 mL'ye tamamlanmıştır.

Deneyin Yapılışı: 2,85 ml SOD reaktifi örnek ve kör tüpüne aktarılmıştır. Örnek tüpüne 100 µl plazma ilave edilmiş ve her iki tüpe de 50 µl ksantin oksidaz eklenmiştir. Tüpler 25 °C'de 20 dakika inkübe edildikten sonra tüplere 100 µl CuCl₂ çözeltisi eklenmiştir. En son aşama olarak da kör tüpüne 100 µl plazma eklenerek karıştırılmıştır. Kör ve örnek tüplerinin 560 nm'de absorbansları ayrı ayrı ölçülüp SOD aktivitesi tespit edilmiştir. Doku SOD aktivitesi, IU/L cinsinden bulunmuştur (190).

3.2.2. CAT Aktivitesi Ölçümü (IU/L):

Deneyin Prensipleri: Katalaz aktivitesi tayini Aebi tarafından tarif edilen yöntemle yapıldı (156). Yöntemin esası, H₂O₂ substratının katalaz ile enzimatik yıkılmasının 240 nm'de izlenmesidir.

Kullanılan Reaktifler:

- **Potasyum Dihidrojen Fosfat Çözeltisi (A):** 0,681 g KH₂PO₄ bidistile suda çözülerek 100 mL'ye tamamlanmıştır.
- **Disodyum Hidrojen Fosfat Çözeltisi (B):** 2,77 g Na₂HPO₄ bidistile suda çözülerek 155 mL'ye tamamlanmıştır.
- **Fosfat Tamponu (50 mM pH 7,0):** A/B oranı 1/1,55 olacak şekilde karıştırılarak hazırlanmıştır.
- **Hidrojen Peroksid Çözeltisi (30 mM):** 34 µl %30 luk H₂O₂ 10 mL'ye fosfat tamponu ile tamamlanmıştır.

Deneyin Yapılışı: Kuvartz spektrofotometre küvetlerine 10 µl plazma ve üzerlerine 1990 µl fosfat tamponu ilave edilmiştir. Örnek küvetine 1 mL 30 mM H₂O₂ ilave edilmiş ve hemen karıştırılarak örneğin absorbansındaki azalma köre karşı 1 dakika boyunca 240 nm'de izlenmiştir. Doku katalaz aktivitesi, IU/L cinsinden ifade edilmiştir (191).

3.2.3. GSH-Px Aktivitesi Ölçümü (IU/L):

Deneyin Prensipleri: GSH-Px tarafından katalizlenen reaksiyonda GSH'nın H₂O₂ ile oksidasyonu sonucu oluşan GSSG'nin glutatyon redüktaz (GSSG-Rd) kataliziyle tekrar

GSH'a dönüşmesi sırasında tüketilen NADPH konsantrasyonu üzerinden 340 nm'de oluşan absorbans azalmasının 4 dakika boyunca izlenmesi prensibine dayanır.

Kullanılan Reaktifler: Plazma örneği olmak üzere

- Fosfat Tamponu 2,65 mL
- Redükte Glutasyon çözeltisi 0,1 mL
- NADPH çözeltisi 0,1 mL
- Glutasyon Redüktaz çözeltisi 0,01 mL
- Sodyum Azid çözeltisi 0,01 mL
- Numune 0,1 mL
- Hidrojen Peroksit çözeltisi 0,1 mL olmak üzere tamamlanmıştır.

Deneyin Yapılışı: Hazırlanan çözelti 25 °C'de 2 dakika inkübe edildikten sonra 340 nm'deki absorbansı ölçülmüş ve bu değere karşı spektrofotometre sıfırlanmıştır. Bu çözelti üzerine 0,1 ml H₂O₂ çözeltisi eklenerek 2 dakika boyunca enzim aktivitesindeki düşüş gözlenmiştir (155). Her numune ve kontrol tüpü için, 2. ve 4. dakikalarda değerleri hesaplanmıştır. Doku GSH-Px aktivitesi, IU/L cinsinden verilmiştir (192).

3.3. MDA Ölçümü (nmol):

Deneyin Prensibi: Lipit peroksidasyon ürünlerinden en stabili olan MDA'nın tiobarbütirik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe kırmızı rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır (158).

Kullanılan Reaktifler:

- **Stok Tetrametoksiopropan Çözeltisi:** 0,92 gr tetrametoksiopropan 1 mL'de çözülmüştür.
- **Günlük Tetrametoksiopropan Çözeltisi:** 10 mL'lik stok çözelti 100 mL'ye distile su ile tamamlanmıştır. Çalışma sırasında günlük çözelti tekrar 1/10 oranında seyreltilmiştir.
- **SDS Çözeltisi:** 8,1 gr SDS tartılıp 100 mL'ye distile su ile tamamlanmış ve çözülmüştür.
- **Asetik Asit Çözeltisi:** 20 mL asetik asit distile su ile 100 mL'ye tamamlanmış ve pH'sı 3,5'e ayarlanmıştır.

- **TBA Çözeltisi:** 0,8 gr TBA tartılıp 100 mL'ye distile su ile tamamlanmış ve ısıtılarak çözülmüştür.
- **N-Bütanol-Piridin Çözeltisi (15:1):** Stok piridin 1 mL'si 15 mL n-bütanol ile karıştırılmıştır.

Deneyin Yapılışı:

Çizelge 3. 1. MDA ölçümünde deneyin yapılışı

	Kör	Standart	Örnek
Standart (1/10 dilüe) (µL)	-	50	-
Örnek (µL)	-	-	50
SDS çöz. (µL)	100	100	100
Asetik asit çöz. (µL)	750	750	750
TBA çöz. (µL)	750	750	750
Distile su (µL)	400	350	350

Tüpler 95 °C'de 30 dakika süre ile inkübe edilmiştir. Musluk suyunda soğutulmuştur. 500 µL distile su eklenmiştir. 2,5 mL n-bütanol-piridin karışımı eklenip tüpün kapağı kapatılarak karışımlar beyazlaşmaya kadar vortekslenmiştir. 4000 rpm'de 15 dakika santrifüjlenmiştir. Plazma fazdan 1 mL alınıp 532 nm'de köre karşı spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. MDA düzeyi nmol cinsinden ifade edilmiştir (193).

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 11.5 paket programına girildikten sonra sürekli ölçümlerin normallik testleri Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş ve normal dağılım gösterdiği gözlemlenmiştir. Sürekli ölçümlerde gruplar arasındaki ve cinsiyetler arasındaki farklılıklar için Independent Samples t testi ile yaş grupları arasındaki farklılıklar için One-Way ANOVA testi ile test edilmiştir. Yaş ve cinsiyet parametreleri için gruplar arasındaki farklılıklar ise Pearson Ki-kare testi ile kontrol edilmiştir. Grafikler ise STATISTICA 6.0 istatistik paket programından elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda $p < 0,001$ ise fark veya ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

30'u hasta 45'i kontrol, olmak üzere toplam 75 birey çalışmaya alınmıştır. Buna göre kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 28 iken hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması ise 27 olarak belirlenmiştir. Yaş değişkeni sınıflandırılmış ve gruplar arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Ayrıca cinsiyet değişkeni için de gruplar arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Bunlara ait tanımlayıcı istatistikler (sayı = n ve yüzde = %) ve p değerleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hasta ve Kontrol grubuna ait bazı parametreler için tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri

		Kontrol		Hasta		p
		n	%	n	%	
Yaş	20'nin altı	7	15,6	11	36,7	0,214
	20-30	22	48,9	11	36,7	
	30-40	9	20,0	4	13,3	
	41 ve üstü	7	15,6	4	13,3	
Cinsiyet	Kadın	29	64,4	18	60,0	0,697
	Erkek	16	35,6	12	40,0	

Çizelge 4.1'e göre, gruplar arasında yaş ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p değerleri sırasıyla 0,214 ve 0,697). Yani kontrol ve hasta grubunda yaş dağılımları bakımından ve cinsiyet bakımından dağılımlar benzerdir. Yaş değişkenine göre inceleyecek olursak, kontrol grubundaki 45 bireyin % 15,6'sı, hasta grubunun ise % 36,7'si 20 yaşın altında iken, kontrol grubunun % 48,9'u, hasta grubunun ise % 36,7'si 20 ile 30 yaş aralığında, kontrol grubunun %20'si hasta grubunun ise % 13,3'ü 30 ile 40 yaş aralığında dağılmaktadır. Ayrıca, 40 yaşın üzerinde kontrol grubunda % 15,6'sını oluştururken, hasta grubunda ise bu değer % 13,3 olarak belirlenmiştir.

Cinsiyet bakımından incelediğimizde, hem kontrol grubunda hem de hasta grubunda daha fazla sayıda kadın bireye rastlanmaktadır. Toplam 47 kadının % 61,7'si kontrol grubunda % 38,3'ü ise hasta grubunda yer almaktadır. Toplam 28 erkek bireyin ise % 57,1'i kontrol grubunda iken, % 42,9'u hasta grubunda yer almaktadır. Ayrıca, kontrol grubunda toplam 45 bireyden % 64,4'ü kadın % 35,6'sı erkektir. Bunun yanı sıra

toplam 30 hasta bireyin ise % 60'ı kadın % 40'ı erkektir.

SOD, CAT, GSH-Px ve MDA parametrelerinin gruplar arasındaki dağılımları incelendiğinde tüm parametreler için gruplar arasında farklılıklar belirlenmiştir. Bunlara ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) ve p değerleri Çizelge 4.2'de verilmiştir. MDA için hasta grubu değerleri kontrol grubu değerlerine göre daha fazladır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer parametreler için ise kontrol grubu değerleri hasta grubundaki değerlere nazaran daha büyüktür ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çizelge 4.2. SOD, CAT, GSH-Px ve MDA parametrelerinin gruplar arasındaki dağılımlarına ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri

	Kontrol	Hasta	p
SOD	3,61 ± 1,50	1,04 ± 0,66	< 0,0001
CAT	1426,31 ± 638,75	488,24 ± 301,47	< 0,0001
GSH-Px	2,38 ± 0,72	1,47 ± 0,51	< 0,0001
MDA	17,02 ± 2,26	19,73 ± 2,43	< 0,0001

Kontrol grubunda SOD, CAT, GSH-Px ve MDA parametreleri için cinsiyetler bakımından farklılık gösterip göstermediği incelendiğinde hiçbir parametre için farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde hasta grubu için de incelenmiş ve kadınlar ve erkeklerde bu parametreler bakımından farklılık bulunmamıştır. Bunlara ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) ve p değerleri Çizelge 4.3 'de verilmiştir. Kontrol grubunda CAT için kadınlarda 1535,41 gibi bir değer erkeklerde ise 1228,57 gibi bir değer elde edilmiştir. Aralarında 306,84 gibi bir farklılık vardır ama bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 4.3 Kontrol ve hasta gruplarını cinsiyetlere göre SOD, CAT, GSH-Px ve MDA parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri

		SOD	CAT	GSH-Px	MDA
Kontrol	Kadın	3,67 ± 1,62	1535,41 ± 686,56	2,31 ± 0,59	17,50 ± 1,93
	Erkek	3,51 ± 1,29	1228,57 ± 502,21	2,52 ± 0,92	16,16 ± 2,63
	p	0,729	0,124	0,36	0,057
Hasta	Kadın	1,16 ± 0,62	509,39 ± 269,44	1,45 ± 0,45	19,25 ± 2,17
	Erkek	0,86 ± 0,71	456,52 ± 354,36	1,49 ± 0,60	20,45 ± 2,70
	p	0,234	0,646	0,856	0,191

Ayrıca kadınlar için parametreler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı incelendiğinde, bütün parametreler için farklılık anlamlı bulunmuştur. Örneğin, SOD bakımından incelendiğinde kontrol grubundaki değer hasta grubundaki değere nazaran daha büyüktür. CAT ve GSH-Px için bakıldığında da kontrol grubunun değeri hasta grubunun değerinden daha büyüktür. MDA incelendiğinde ise hasta grubunun değeri kontrol grubunun değerinden daha büyüktür. Erkekler bakımından incelediğimizde, aynı şekilde bütün parametreler için hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklılık anlamlı bulunmuştur. Bunlara ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) ve p değerleri Çizelge 4.4’de verilmiştir.

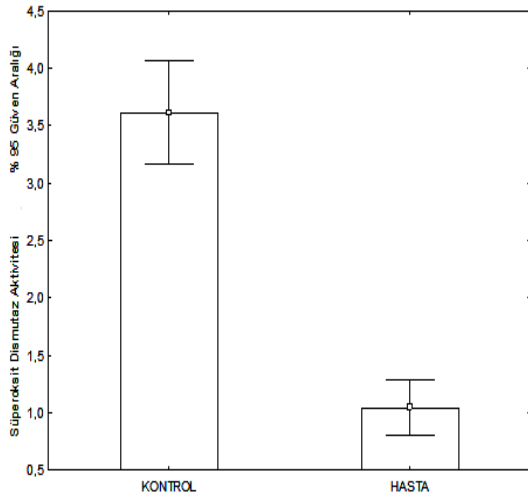
Çizelge 4.4. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının belirlenmiş parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri

		SOD	CAT	GSH-Px	MDA
Kadın	Kontrol	3,67 ±1,62	1535,41 ± 686,56	2,31 ± 0,592	17,50 ± 1,93
	Hasta	1,16 ± 0,62	509,39 ± 269,44	1,45 ± 0,45	19,25 ± 2,17
	p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,006
Erkek	Kontrol	3,51 ± 1,29	1227,57 ± 502,21	2,52 ± 0,92	16,16 ± 2,63
	Hasta	0,86 ± 0,71	456,52 ± 354,36	1,49 ± 0,60	20,45 ± 2,70
	p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,002	< 0,0001

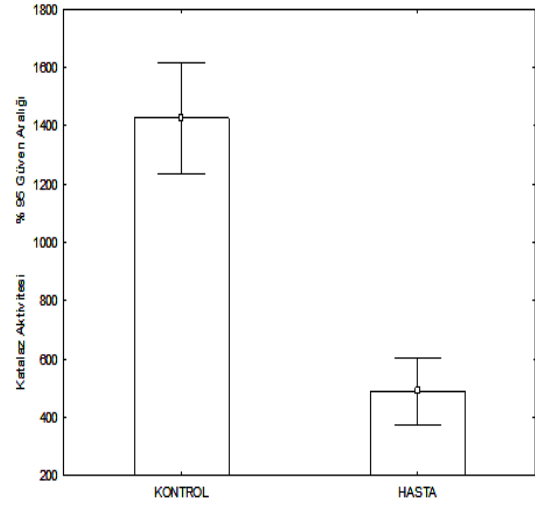
Yaşlar bakımından bütün parametreler için hasta ve kontrol grupları incelenmiş ve bunlara ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri Çizelge 4.5’de verilmiştir. Çizelgeye göre 20 yaşın altındakiler için sadece MDA değerleri bakımından hasta ve kontrol grubunda farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,149). 20-30 yaş aralığında bütün parametreler için farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. 31-40 yaş aralığında ise sadece CAT için hasta ve kontrol grubunda farklılıklar anlamlıdır (p=0,026). 41 yaş ve üzerinde ise sadece MDA değerleri bakımında hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (p=0,072).

Çizelge 4.5. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri

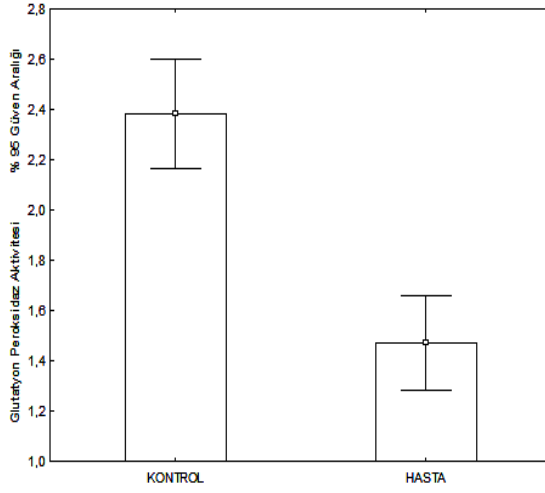
		SOD	CAT	GSH-Px	MDA
20'nin altı	Kontrol	4,13 ± 1,67	1648,78 ± 383,34	2,30 ± 0,87	18,25 ± 2,42
	Hasta	1,29 ± 0,72	466,48 ± 287,35	1,36 ± 0,52	20,18 ± 2,77
	p	< 0,0001	< 0,0001	<0,011	0,149
20-30	Kontrol	3,68 ± 1,49	1336,73 ± 736,54	2,25 ± 0,57	16,94 ± 2,13
	Hasta	0,86 ± 0,47	490,44 ± 369,76	1,48 ± 0,52	19,70 ± 2,64
	p	< 0,0001	<0,001	<0,001	<0,003
31-40	Kontrol	2,79 ± 1,51	1252,70 ± 487,85	2,58 ± 1,03	16,43 ± 2,32
	Hasta	1,25 ± 0,79	579,74 ± 255,88	1,49 ± 0,50	19,16 ± 1,69
	p	<0,085	<0,026	<0,072	<0,116
41 +	Kontrol	3,95 ± 1,19	1708,59 ± 635,59	2,64 ± 0,56	16,43 ± 2,32
	Hasta	0,67 ± 0,76	450,55 ± 259,40	1,73 ± 0,55	19,16 ± 1,69
	p	<0,001	<0,005	<0,030	<0,072



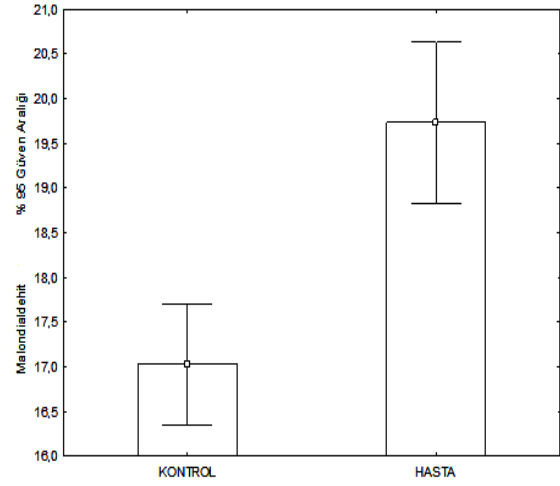
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına göre SOD değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



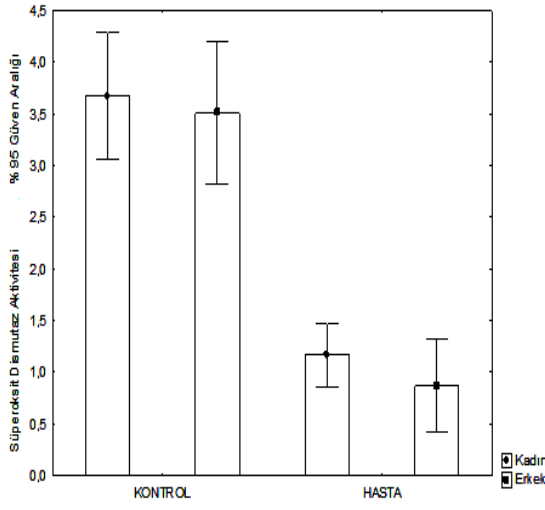
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına göre Katalaz değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



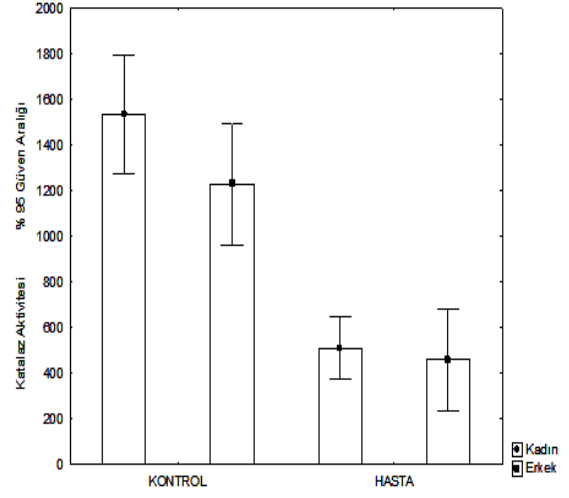
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol gruplarına göre GSH-Px değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



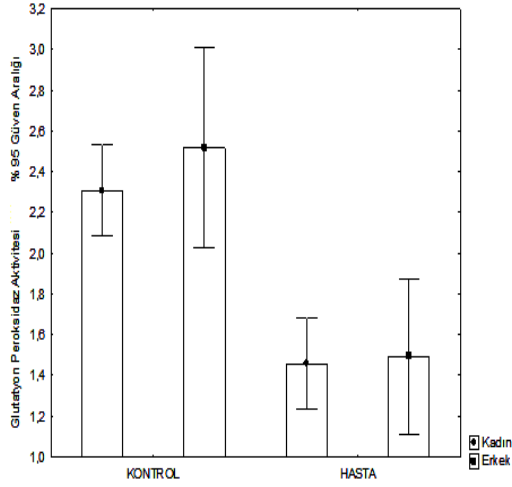
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarına göre MDA değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



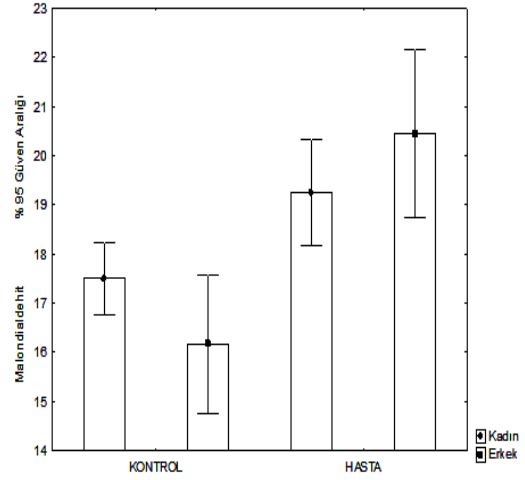
Şekil 4.5. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının SOD değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



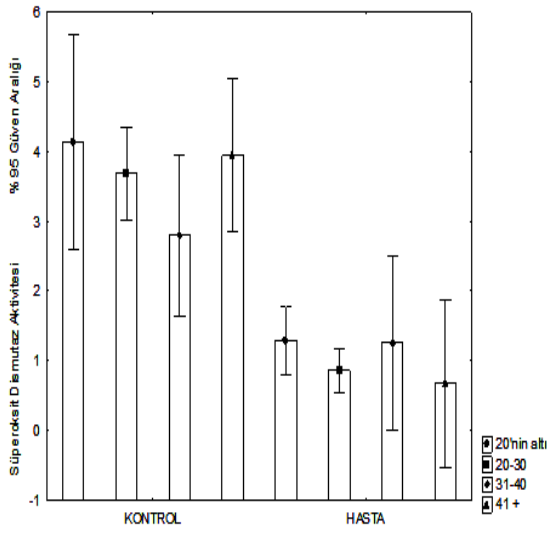
Şekil 4.6. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının CAT değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



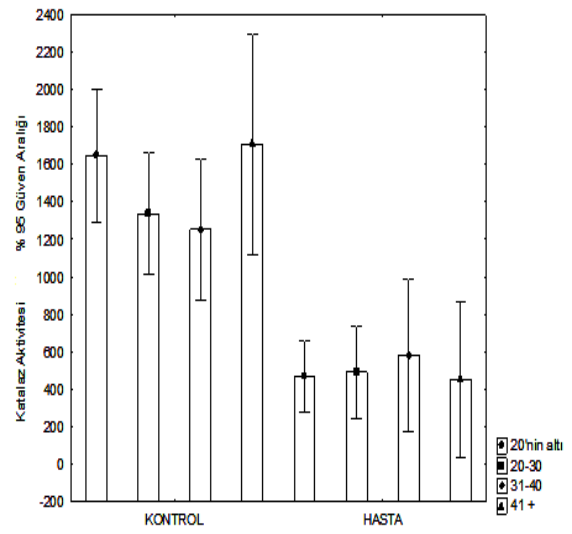
Şekil 4.7. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının GSH-Px değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



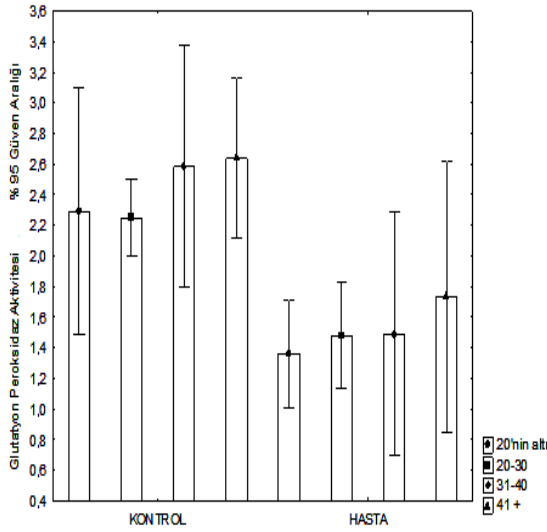
Şekil 4.8. Cinsiyetlere göre kontrol ve hasta gruplarının MD A değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



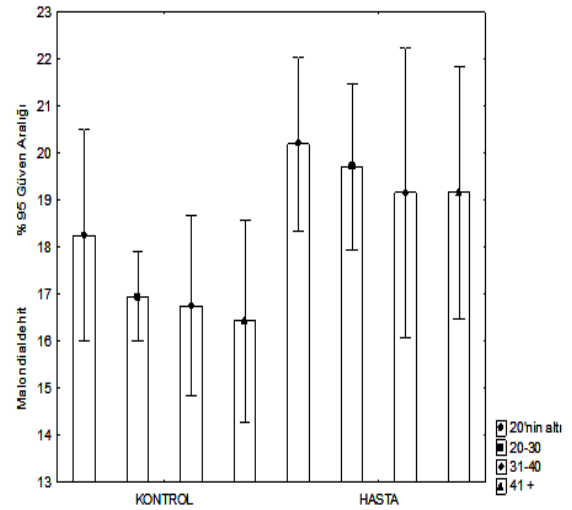
Şekil 4.9. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının SOD değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



Şekil 4.10. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının CAT değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



Şekil 4.11. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının GSH-Px değerlerine ait % 95 güven aralıkları.



Şekil 4.12. Yaş dağılımına göre kontrol ve hasta gruplarının MDA değerlerine ait % 95 güven aralıkları.

5.TARTIŞMA

Retinitis Pigmentosa (RP), retinada ilerleyici dejenerasyonun varlığında, körlükle sonuçlanabilen, bilateral görme kaybı ile karakterize bir grup kalıtsal bozukluğun adıdır (1,2). RP'da fotoreseptör hücrelerinin (çubuk ve koni) dejenerasyonunda rol oynayan patolojik süreç apoptozistir (8). İnsanlarda olduğu gibi değişik hayvan RP modellerinde de, fotoreseptör hücre ölüm yolunun apoptozis olduğu gösterilmiştir. RP'nın çok farklı genlere ait defektlerle bağlantılı olduğu bilinmektedir (7). Fotoreseptörlere ait genlerde oluşan mutasyonlar, söz konusu reseptör hücrelerin işlevlerini ve yapısal bütünlüklerini bozarak hücre ölümüne yol açar (51). RP'da açıklanmayı bekleyen konu; genlerde oluşan mutasyonların ne şekilde apoptozise yol açtığıdır. Apoptozis başka hangi mekanizmalar tarafından tetiklenmektedir. RP'ya neden olan genetik bozukluk ve bunun hücreye olan etkisi bilinmesine karşın, neden öncelikle çubukların ve daha sonra konilerin öldükleri ve bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir (18). Merkezi görmeden sorumlu koni hücreleri, çubuk hücrelerinin karşılaştığı genetik defektten etkilenerek niçin apoptozise uğramaktadır (23). Genlerin dışında ayrıca daha pek çok faktörün üzerinde durulmaktadır. Ancak bu faktörler hakkındaki bilgiler kesinlik kazanmış değildir.

RP'da bir diğer patolojik durum da retinal kan damarlarında zayıflama ve koriokapiller atrofiye yol açan retinada oksijenizasyon bozukluğudur. Bu durumun hastalığın nedenlerinden veya sonuçlarından olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber zayıf oksijenizasyonun myokard iskemisi ve felçlerde apoptozisi etkilediği bilinmektedir. RP'da azalmış retinal oksijenizasyonun kısır bir döngü şeklinde fotoreseptör hücre ölümüne katkıda bulunması aynı olasılıktır (194).

Membran stabilitesindeki bozukluk, anormal fototransdüksiyon kaskad proteinleri, direkt hücre içi Ca^{+2}/Na^{+} arasındaki sitotoksik dengesizlikler veya hücre içi cGMP seviyelerinin artması; çubuk ve koni hücrelerin ölümüne yol açan olasılıklardandır. Bu olasılıklar, fotoreseptör hücreleri apoptozise sürükleyerek ölümüne neden olmaktadır (101).

Enflamasyon da hücreyi apoptozise iten nedenler arasındadır. RP'da da inflamasyonun etken olabileceğine dair çalışmalar vardır. Wagreich ve arkadaşları (103)

tarafından yapılan çalışmadan yola çıkarak hücreyi apoptozise sürükleyen mekanizmalardan birinin kronik enflamasyon olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Ayrıca aktif nötrofiller tarafından aşırı miktarda üretilen reaktif oksijen metabolitlerinin, doku hasarına yol açtığı bilinmektedir (98). Bu nedenle oksidatif metabolizmanın yoğun olduğu fotoreseptör hücreleri de etkileyebilecek olan mikro düzeyde bir enflamasyon dahi genetik yapının zemin hazırladığı hücre ölümüne neden olabilmektedir (77).

RP'da fotoreseptör hücre ölümüne yol açan mekanizmalar şunlardır:

- **Genler:** RPE hücreleri fotoreseptör dış segmentinin beslenmesinde ve yıkımında önemli olmanın yanısıra, retinol metabolizmasında da önemlidir. Son yıllarda retinol türevlerinin rejenerasyonunda görev alan genlerde meydana gelen bozuklukların RP fenotipini ortaya çıkardığı, retinol eksikliğinin fotoreseptör dejenerasyonuna neden olduğu belirlenmiştir (85).
- **Rodopsin:** Yapılan çalışmalar RP'da rodopsin mutasyonlarının ya katlanma ya da transport açısından hatalı protein sentezine neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum; fonksiyonel rodopsin miktarının azalmasına ve mutant rodopsinin birikimine yol açar. Rodopsin miktarındaki azalmanın mutant rodopsin birikimine ve sonuçta bunun da hücre ölümünü başlatabileceği olası görülmektedir (37).
- **cGMP fosfodiesteraz:** RP'da diğer önemli protein cGMP fosfodiesterazdır. Bugüne kadar gende tanımlanan tüm mutasyonların enzim fonksiyonunu bozduğu saptanmıştır (61,62,81,82). Enzim aktivitesinin tamamen kaybının ROS'da cGMP konsantrasyonunu arttırdığı ve bu artışın da hücre dejenerasyonunu başlattığı rapor edilmiştir (83,84).

cGMP iyon kanal kapısı proteinindeki varyasyonlar da RP fenotipine yol açmaktadır. Bu proteinin mutant formlarının rod plazma membranına ulaşmadığı, dolayısıyla hücrede sodyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının azaldığı rapor edilmiştir. Düşük kalsiyum konsantrasyonunun cGMP sentezini artırdığı ve bu yolla retinal dejenerasyona neden olduğu düşünülmektedir (37).

Günümüzde birçok genetik varyasyon ve genler RP fenotipi ile ilişkilendirilmiş olsa da devam eden moleküler genetik çalışmalar RP fenotipi ile bağlantılı çok sayıda gen ve mutasyonların aydınlatılmasını amaçlamaktadır. Bu, hastalığın genetik temelini aydınlatılması açısından önemli olduğu kadar, moleküler mekanizmaların

anlaşılmasında, hastalığın tanı ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde de önemli olacaktır.

- **Peroksit oluşumu:** Carmody'nin (10) çalışmasında apoptoz sürecindeki peroksit oluşumu, nükleer kümelenme veya hücre büzüşmesinin önemli bir göstergesi olarak görülmüştür.

Retina, birim ağırlığına göre vücutta en yüksek metabolik hıza sahip olan dokudur. Hücrede meydana gelen metabolik faaliyet sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasar fotoreseptör hücre ölümüne yol açabilir. RP hastalarındaki oksidatif ve metabolik değişimlerle ilgili bilinenler oldukça azdır.

Daha önce yapılan çalışmalarda, ışığın indüklediği retinal dejenerasyonu antioksidanların hafiflettiği bildirilmiştir. Bu da, fotoreseptör hücrelerin ölümünden oksidatif stresin sorumlu olduğunu göstermektedir (10). Ancak bu konudaki çalışmalar oldukça az sayıdadır.

Bu çalışmanın amacı RP'da çubuk ve konların apoptozisinde serbest radikallerin rolünü araştırmaktır. Bu araştırmada serbest radikallerin etken olabileceğini düşündüren bulgulara raslanmıştır.

En önemli serbest radikaller süperoksit ve hidroksil radikalleridir (166). Hücre metabolizması sırasında, meydana gelen tepkimelerin bazılarında **süperoksit radikali** oluşur ($O_2\bullet$). Süperoksit radikali sulu çözeltilerde H_2O_2 oluşturmakta ve oluşan hidrojen peroksit veya süperoksit radikalleri, Fe^{+2} ve Cu^{+2} gibi metaller ile tepkimeye girerek daha etkili bir serbest radikal olan **hidroksil radikalini** ($OH\bullet$) oluştururlar (144).

Hidroksil radikalleri, süperoksit anyonları hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen substratları, lipid peroksidasyonunda artışa yol açarlar. Serbest radikal reaksiyonlarının belirlenmesi, lipid peroksidasyon ürünleriyle özellikle MDA ile tespit edilir.

Ayrıca koruyucu antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi serbest radikaller ve oluşturdukları doku harabiyeti hakkında fikir vericidir: Cu^{+2} ve Zn^{+} içeren bir enzim olan SOD, süperoksit radikalini detoksifiye etmekte ve hücreyi serbest radikal hasardan korumaktadır. Mitokondri tarafından sürekli üretilen süperoksit anyonları, organizmada SOD katalizörlüğünde H_2O_2 'e dönüştürülür (166). H_2O_2 , biyolojik sistemler için zararlıdır ve $OH\bullet$ oluşumunu arttırmaktadır. Hücre içinde H_2O_2 'yi yıkan enzimlerden birisi de CAT'dır.

Bu araştırmada, RP tanısı konmuş hastaların plazma SOD, CAT ve GPx antioksidan enzim değerleri kontrol gurupları ile karşılaştırıldığında, her bir enzim değeri kontrol gurubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,0001$). Bu bulguları destekleyen nitelikte olan ve John Hopkins Üniversitesinde (195) yapılan bir araştırmada, fare modelindeki RP da, CAT ve SOD'ın artmış ekspresyonunun, koni hücre ölümünü önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir.

Buna ek olarak; fotoreseptörlerin apoptozisinde reaktif oksijen türlerinin mediatör rol oynadığını gösteren bir çalışmada ise, ışığın indüklediği retina dejenerasyonunu antioksidanların düzelttiği bildirilmiştir. Bu olgu fotoreseptör hücrelerin ölümünden oksidatif stresin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (10).

Cinsiyetler arasında enzim yönünden bir fark bulunamamış, sadece CAT ölçümü değerlendirilirken, kadınlara ait değerler erkeklere ait değerlerden daha fazla olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Farklı bir bulgu olarak, Geromel ve arkadaşları ise (196), RP'lı hastada süperoksit radikalının aşırı yüksek olduğunu, bunun da SOD aktivitesini indüklediğini göstermişlerdir. Hücre ölümü ile bağlantılı olarak artan SOD aktivitesi, oksidatif stresin göstergesi olduğu yorumunu getirmektedirler. Fotoreseptör hücre membranı, doymamış yağ asitleri yönünden son derece zengindir. RP'da primer patolojik olan hücre dejenerasyonu sonucu, toksik ürünler bu hücrelerin zarında çok kolay bir şekilde peroksidasyona yol açar. Bunun sonucu olarak da MDA seviyesi yükselir (197).

Bu tezdeki MDA bulgularında, RP'lı hastaların plazma MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta plazma MDA düzeyi kontrol gurubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Wu ve arkadaşlarının (198) çalışması da bizim bulgularımızı desteklemektedir. RP'daki kon hücre ölümünde oksidatif hasarın büyük rol oynadığını göstermişlerdir (198). Çeşitli hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda da RP nın apoptozisle ilişkisinin, oksidatif stres sonucunda gercekleştiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmalarda antioksidanların tedavideki yararı bildirilmiştir (199).

Bu ve benzer çalışmaların hücreyi apoptozise götüren mekanizmalar içinde serbest radikallerin önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. Etiyolojide rol oynayan olası daha başka faktörlerin araştırılması ve belirlenmesi ile bu konu açıklık kazanacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve tedavisi olmayan RP'de serbest radikallerin rolü araştırılmıştır.

Çalışma sonucunda:

1. Vücutta süperoksit serbest radikalının temizleyici enzimi olan SOD değeri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
2. Vücutta serbest radikallerin bir diğer temizleyici enzimi olan CAT değeri hasta grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
3. Yine serbest radikallerin temizleyici enzimi olan GSH-Px değeri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
4. Dokularda lipit peroksidasyonunun ve buna bağlı olarak serbest radikal hasarın göstergesi olan MDA seviyesi ise hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bu bulgulara göre RP'lı hastalarda serbest radikal hasarı yüksek ve bu hasarı önleyecek antioksidan enzimlerin yetersiz olduğu sonucu elde edilmiştir.

Antioksidanların, serbest radikallerin yol açtığı hasarı azalttığı daha önceki çalışmalarda da belirlenmiştir. Bu nedenle RP'li hastaları, serbest radikal hasarına yol açacak etkenler hakkında ve antioksidan enzim sistemini güçlendirecek faktörler hakkında bilinçlendirilmesi önerilmektedir. Bunun yanı sıra oksidatif hasar yaratacak etkenlerden uzak duracak ve antioksidan enzim sistemini güçlendirecek beslenme ve yaşam biçimi önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- **Chakrabarti S.** Clinical Genetic Analysis of Retinitis Pigmentosa in Indian Population. *IJHG* **2001**; 1(2): 133-137.
- 2- **Dufier JL.** Early Therapeutic Trials for Retinitis Pigmentosa. *Bull Acad Natl Med.* **2003**;187:1685-1692.
- 3- **Jurklics B.** Retinis Pigmentosa- clinical genetic and pathophysiologic aspects. *Klin Monatsbl Augenheilk* **1997**; 210; 1-18.
- 4- **Ponjavic V.** Autosomal dominant retinitis pigmentosa with a rhodopsin mutation (Arg-135-Trp) Disease phenotype in a Swdsh family. *Acta Ophtalmol Scand* **1997**; 75: 218- 223.
- 5- **Milla E.** Rhodopsin C110Y mutation causes a type 2 autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Ophtalmic Genet*, **1998**; 19; 131- 139.
- 6- **Nakazawa M.** Arrestin gene mutations in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Arch Ophtalmol*, **1998**; 116: 498- 501.
- 7- **Van Drei MA.** ABCR unites what ophtalmologists divide. *Ophtalmic Genet*, **1998**; 19: 117- 122.
- 8- <http://frmck.com/retinitis-pigmentosa>. Erişim tarihi: 21.07.2008; 21.33.
- 9- **Sternberg PJr.** The negative coincidence of retinitis pigmentosa and proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophtalmol* **1984**; 97: 788-789.
- 10- **Carmody RJ, McGowan AJ, Cotter TG.** Reactive Oxygen Species as Mediators of Photoreceptor Apoptosis in Vitro. *Experimental Cell Research* **1999**; 248, 520- 530.
- 11- **Baumgartner WA.** Etiology, pathogenesis and experimental treatment af retinitis pigmentosa. 1: **2000**; 54 (5) : 814-824.
- 12- **Carmody RJ, Cotter TG.** Oxidative Stress induces Caspase-independent Retinal Apoptosis in vitro. *Cell Death and Differantiation* **2000**; 7,282-291.
- 13- <http://www.sağlıkbilgisi.com/makale/Retinitis+Pigmentosa>. Erişim Tarihi:21.07.2008.
- 14- **To KW.** Bilateral optic disc neovascularisationin association with retinitis pigmentosa. *Canada J Ophtalmol*, **1991**; 26: 152- 155.
- 15- **Uliss AE.** Retinitis pigmentosa retinal neovascularization. *Ophtalmology* **1986**; 93: 1599-1603.
- 16- <http://www.acbadem.com.tr/kordonkani> . Erişim tarihi: 21.07.2009.
- 17- **Noyan A.** Yaşamda ve Hekimlikte Fiziyojji. **1998**,4-423-463. Meteksan Yay. 10. Baskı. Ankara
- 18- <http://www2.bayar.edu.tr/baristoprak.dersler.htm>. Erişim tarihi: 21.01.2010.

- 19- **Özkiriş A.** Gözün Anatomisi. Nobel Tıp Yay. Ankara 22.12.2008.
- 20- **Kendiroğlu G.** Nöro-Oftalmoloji. Nobel Tıp Yay. 10; 423. İstanbul 1995.
- 21- **Ferner H. & Straubesaad J.** Atlas of Human Anatomy. İnsan Anatomisi Atlası. Arıncı K. 1:211-242.18. Baskı Urban & Schwarzenberg München 1985.
- 22- **McPhee SJ.** Lange Hastalıkların Patofizyolojisi. : 2006162-166. Palme Yay. 4. Baskı Ankara.
- 23- **Flynn HW.** Basic And Clinical Science Course Section 12, Retina And Vitreus. *American Academy of Ophthalmology*, 2004; San Francisco USA. 2003.
- 24- **Di Fiore MSH.** Atlas of Human Histology. Histoloji Atlası. Özel duyular. 1985. 255. Kayalı H. Güven Yay.5.Baskı Ankara
- 25- **Gamow R. I. ve Harris JF.** The infrared receptors of snakes. *Sci. Am*, 1973. 228 (5) 94-100.
- 26- **Guyton &Hall.** Textbook of Medical Physiology Tıbbi Fizyoloji, Çavuşoğlu H. 2001. 49, 50, 51.566-601 Nobel Yay. 10. Baskı.
- 27- <http://webvision.med.utah.edu/sretina.html>. Erişim tarihi: 21.07.2008.
- 28- **Ganong WF.** Review of Medical Physiology 8th. Ed. *Lange Medical Pub.* California 1977.
- 29- **Defagot C ve Zubin P.** Effect of different illumination conditions and ionic environment on the guanylate cyclase activity in retina, optic nerve and optic chiasm of the rat *Journal of Physiology*, 1997; Volume 91, 91- 95.Issue 2.
- 30- **Michael CR.** Retinal processing of retinal images. *Sci. Am*, 1969; 220.5. 104-114.
- 31- **Borstein D.**The molecular biology of color vision. *Science*, 1986; 232 (4747): 142-143.
- 32- **Nathans J,** Piantanida TP, Eddy RL, Shows T.B. ve Hognes DS. Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science*, 1986; 232 (4747): 203-210.
- 33- **Werblin FS.** The control of sensitivity in the retina. *Sci. Am*, 1973; 228: 71-79.
- 34- **Rushton WAH.** Visual pigments and color blindness. *Sci. Am*, 1974; 232: 64-74.
- 35- **Kanski JJ.** Klinik Oftalmoloji. Orağlı K. M. 2001. 439-443. Nobel Yay. 4. Baskı. İstanbul
- 36- **MacDonald IM,** Tran M, Musarella MA. Ocular genetics: current understanding. *Surv Ophthalmol*, 1996; 49, 159–160.
- 37- **Van Soest S,** Westerweld A, De Jong PT, Bleeker-Wagemakers EM, Bergen A. Retinitis pigmentosa: Defined from a molecular point of view *Surv of Ophth.* 1999; 43 (4), 321-334.
- 38- **Tuson M, Marfany G, Gonzalez-Duarte R.** Mutation of CERKL, a novel human ceramide kinase gene, causes autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP26). *Am J.Hum.Gene.* 2004. 74, 128-138.

- 39- **Saleem RA, Walter MA.** The complexities of ocular genetics. *Clin Genet*, **2002.** 61, 79-88
- 40- (<http://www.sph.uth.tme.edu/RetNet/disease.htm>) Erişim tarihi: 21.01.2010.
- 41- **Wang DY, Chan WM, Tam POS, Baum L, Lam DSC, Chong KKL, Fan BJ, Pang CP.** Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications *Chimica Clinica Acta*, **2005.** 351, 5-16
- 42- **Phelan JK, Bok D.** A brief review of retinitis pigmentosa and identified retinitis pigmentosa genes. *Mol. Vision*, **2000.** 6, 116-124.
- 43- **Farrar GJ, Kenna P, Jordan SA.** A three- base- pair deletion in the peripherin- RDS gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature*, **1991.** 354, 478-480.
- 44- **Kajiwara K, Berson EL, Dryla TP.** Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM loci. *Science*, **1994.**264,1604-1608.
- 45- **Sohocki MM, Sullivan LS, Mintz-Hittner HA, Birch D, Heckenlively JR, Freund CL.** A range of clinical phenotypes associated with mutations in CRX, a photoreceptor transcription-factor gene. *Am J Hum Genet*, **1998;** 63, 1307-1315.
- 46- **Bessant DA, Payne AM, Mitton KP.** Mutation in NRL is associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nat. Genet*,**1999;** 21, 355-6.
- 47- **Bareil C, Hamel CP, Delague V, Arnaud B, Demaille J, Claustres M.** Segregation of a mutation in CNGB1 encoding the beta-subunit of the rod cGMP-gated channel in a family with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Hum Genet*, **2001;**108, 328-334.
- 48- **Dryja TP, McGee TL, Hahn LB, Cowley GS, Olsson JE, Reichel E.** Mutations within the rhodopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *N Engl J Med*, **1990.** 323, 1302-1307.
- 49- **Pierce EA, Quinn T, Meehan T, McGee TL, Berson EL, Dryja TP.** Mutations in a gene encoding a new oxygen regulated photoreceptor protein cause dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet*, **1999.** 22, 248-254.
- 50- **Sullivan LS, Heckenlively JR, Bowne SJ, Zuo J, Hide WA, Gal A.** Mutations in a novel retina-specific gene cause autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet*, **1999.** 22, 255-259.
- 51- **Connell G, Bascom R, Molday L, Reid D, McInnes RR, Molday RS.** Photoreceptor peripherin is the normal product of the gene responsible for retinal degeneration in the rds mouse. *Proc Natl Acad Sci, USA*, **1991.**88, 723-726.
- 52- **Wada Y, Abe T, Takeshita T, Sato H, Yanashima K, Tamai M.** Mutation of human retinal fascin gene (FSCN2) causes autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **2001.** 42, 2395-2400.
- 53- **Mc Kie AB, McHale JC, Keen TJ, Tarttelin EE, Goliath R, van Lith-VerhoevenJJ.** Mutations in the pre-mRNA splicing factor gene PRPC8 in autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP13). *Hum Mol Genet*, **2001.**10, 1555-1562.

- 54- **Vithana EN, Abu-Safieh L, Allen MJ, Carey A, Papaioannou M, Chakarova C.** A human homolog of yeast pre-mRNA splicing gene, PRP31, underlies autosomal dominant retinitis pigmentosa on chromosome 19q13.4 (RP11). *Mol Cell*, **2001**. 8, 375–381.
- 55- **Inglehearn CF, Keen TJ, Bashir R, Jay M, Fitzke F, Bird AC.** A completed screen for mutations of the rhodopsin gene in a panel of patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum. Mol. Genet*, **1992**. 1, 41–45.
- 56- **Berson EL, Grimsby JL, Adams SM, McGee TL, Sweklo E, Pierce EA.** Clinical features and mutations in patients with dominant retinitis pigmentosa-1(RP1). *Invest Ophtha lmol Vis Sci*, **2001**. 42. 2217–2224.
- 57- **Felbor U, Schilling H, Weber BH.** Adult vitelliform macular dystrophy is frequently associated with mutations in the peripherin/RDS gene. *Hum Mutat*, **1997**. 10, 301–309.
- 58- **Furukawa T, Morrow EM, Cepko CL.** Crx, a novel otxlike homeobox gene, shows Photoreceptor-specific expression and regulates photoreceptor differentiation. *Cell*, **1997**. 91, 531–541.
- 59- **Chen S, Wang QL, Nie Z, Sun H, Lennon G, Copeland NG.** Crx, a novel Otx-like paired-homeodomain protein, binds to and transactivates photoreceptor cell-specific genes. *Neuron*, **1997**. 19, 1017–1030.
- 60- **Lerner LE, Gribanova YE, Ji M, Knox BE, Farber DB.** Nrl and Sp nuclear proteins mediate transcription of rod-specific cGMP-phosphodiesterase beta-subunit gene: involvement of multiple response elements. *J Biol Chem*, **2001**. 276, 34999–35007.
- 61- **Huang SH, Pittler, SJ, Huang XH, Oliveria L, Berson EL, Dryja TP.** Autosomal recessive retinitis pigmentosa caused by mutations in the alpha subunit of rod cGMP phosphodiesterase, *Nature Genetics*, **1995**. 11, 468-471.
- 62- **McLaughlin ME, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP.** Recessive mutations in the gene encoding the beta subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. *Nature Genetics*, **1993**. 4, 130-134.
- 63- **Weber B, Riess O, Hutchinson G, Collins C, Lin BY, Kowbel D, Andrew S, Schappert K, Hayden MR.** *Nature Genetics*. **1991**, Genomic organization and complete sequence of the human gene encoding the beta-subunit of the cGMP.
- 64- **Rosenfeld PJ, Hahn LB, Sandberg MA, Dryja TP, Berson EL.** Low incidence of retinitis pigmentosa among heterozygous carriers of a specific rhodopsin splice site mutation. *IOVS*. **1995**. 36, 2186–2192.
- 65- **Gal A, Li Y, Thompson DA, Weir J, Orth U, Jacobson SG, Apfelstedt-Sylla E, Vollrath D.** Mutations in MERTK, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa. *Nature Genetics*, **2000**. 26, 270-271.
- 66- **Gerber S, Rozet JM, Takezawa SI, dos Santos LC, Lopes L, Gribouval O, Penet C, Perrault I, Ducroq D, Souied E, Jeanpierre M, Romana S, Frezal J, Ferraz F, Yu-Umesono R, Munnich A, Kaplan J.** The photoreceptor cell-specific nuclear receptor gene (PNR) accounts for retinitis pigmentosa in the Crypto-Jews from Portugal (Marranos), survivors from the Spanish Inquisition. *Hum. Genet*, **2000**. 107, 276-284.

- 67- **Fuchs S, Nakazawa M, Maw M, Tamai M, Oguchi Y, Gal A.** A homozygous base pair deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi disease in Japanese. *Nature Genetics*, **1995**. 10, 360-362.
- 68- **Thompson DA, Li Y, McHenry CL, Carlson TJ, Ding X, Sieving PA.** Mutations in the gene encoding lecithin retinol acyltransferase are associated with early-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet*, **2001**. 28, 123–124.
- 69- **Cemers FPM, Pol DJR. van de, Driel M van, Hollander AI den, Haren FJJ van, Knoers NVAM, Tijmes N.** Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Starardt's disease gene ABCR. *Hum. Mol. Genet*, **1998**. 7, 355-362.
- 70- **Kleyn PW, Fan W, Kovats SG, Lee JJ, Pulido JC, Wu Y, Berkemeier LR, Misumi DJ, Holmgren L, Charlat O, Woolf EA.** Identification and characterization of the mouse obesity gene tubby: a member of a novel gene family, *Cell*, **1996**. 85(2), 281-290.
- 71- **Gu SM, Thompson DA, Srikumari CR, Lorenz B, Finckh U, Nicoletti A.** Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet*, **1997**. 17, 194–197
- 72- **Ruiz A, Winston A, Lim YH, Gilbert BA, Rando RR, Bok D.** Molecular and biochemical characterization of lecithin retinol acyltransferase. *J Biol Chem*, **1999**. 274, 3834–3841.
- 73- **Morimura H, Saindelle-Ribeauveau F, Berson EL, Dryja TP.** Mutations in RGR, encoding a light-sensitive opsin homologue, in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet*, **1999**. 23, 393–394.
- 74- **Hagstrom SA, North MA, Nishina PL, Berson EL, Dryja TP.** Recessive mutations in the gene encoding the tubby-like protein TULP1 in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet*, **1998**. 18, 174–176.
- 75- **Meindl A, Dry K, Hermann K, Manson F, Ciccodicola A, Edgar A.** A gene (RPGR) with homology to the RCC1 guanine-nucleotide Exchange factor is mutated in X-linked retinitis pigmentosa (RP3), *Nature Genetics*, **1996**. 13, 35-42.
- 76- **Schwahn U, Lenzner S, Dong J, Feil S, Hinzmann B, van Duijnhoven G.** Positional cloning of the gene for X linked retinitis pigmentosa 2. *Nat Genet*, 19. **1998**. 327–332.
- 77- **Hardcastle AJ, Thiselton DL, Van Maldergem L, Saha BK, Jay M, Plant C.** Mutations in the RP2 gene cause disease in 10% of families with familial X-linked retinitis pigmentosa assessed in this study. *Am J Hum Genet*, **1999**. 64, 1210–1215.
- 78- **Mansergh FC, Millington-Ward S, Kennan A, Kiang AS, Humphries M, Farrar GJ.** Retinitis pigmentosa and progressive sensorineural hearing loss caused by a C12258A mutation in the mitochondrial MTTS2 gene. *Am J Hum Genet*, **1999**. 64, 971–985.
- 79- **Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE.** 2001. Triallelic inheritance in Bardet–Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science*, 293, 2256–2259.
- 80- **Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP.** Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, , and inheritance patterns. *Hum Mol Genet*, **2002**. 11,1219– 1227.
- 81- **Danciger M, Blaney J, Gao YQ.** Mutations in the PDE6B gene in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Genomics*, **1995**. 30, 1–7.
- 82- **Valverde D, Solans T, Grinberg D.** A novel mutation in exon 17 of the beta- subunit of rod phosphodiesterase in two RP sisters of a consanguineous family. *Hum Genet*, **1996**. 97, 35–38.

- 83- **Lolley RN, Farber DB, Rayborn ME, Hollyfield JG**, Cyclic GMP accumulation causes degeneration of photoreceptor cells: simulation of an inherited disease. *Science*, **1977**. 196, 664–666.
- 84- **Ulshafer RJ, Garcia CA, Hollyfield JG**. Sensitivity of photoreceptors to elevated levels of cGMP in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **1980**19, 1236–1241.
- 85- **Hayes KC**. Retinal degeneration in monkeys induced by deficiencies of vitamin E or A. *IOVS*, **1974**. 13, 499–510,
- 86- **Bayes M, Goldaracena B, Marti'nez-Mir A, Iragui-Madoz MI, Solans T, Chivelet P, Bussaglia E, Ramos-Arroyo MA, Baiget M, Vilageliu L, Balcells, S., Gonzalez-Duarte R, Grinberg D**. **1998**. A new autosomal recessive retinitis pigmentosa.
- 87- **Gomez-Munoz A, Kong JY, Salh B, Steinbrecher UP**. Ceramide- 1 phosphate blocks apoptosis through inhibition of acid sphingomyelinase in macrophages. *J. Lipid Res*. **2004**. 45, 99–105.
- 88- **Bajjalieh SM, Martin TF, Floor E**. Synaptic vesicle ceramide kinase. A calcium- stimulated lipid kinase that co-purifies with brain synaptic vesicles. *J. Biol. Chem*, **1989**. 264, 14354–14360.
- 89- **Hinkovska-Galcheva VT, Boxer LA, Mansfield PJ, Harsh D, Blackwood A, Shayman JA**. The formation of ceramide-1-phosphate during neutrophil phagocytosis and its role in liposome sion, *J. Biol. Chem*, **1998**. 273, 33203–33209.
- 90- **Pettus BJ, Bielawska A, Spiegel S, Roddy P, Hannun YA, Chalfant CE**. E kinase mediates cytokine- and calcium ionophore- induced arachidonic acid release, *J. Biol. Chem*, **2003**. 278, 38206–38213.
- 91- **Mitsutake S, Kim TJ, Inagaki Y, Kato M, Yamashita T, Igarashi Y**. Ceramide kinase is a mediator of calcium-dependent degranulation, *Biol. Chem*, **2004**. 279, 17570–17577.
- 92- **Kim JW, Inagaki Y, Mitsutake S, Maezawa N, Katsumura S, Ryu YW, Park CS, Taniguchi M, Igarashi Y**. Suppression of mast cell degranulation by a novel ceramide kinase inhibitor, the F-12509 Aolefin isomer K1, *Biochim. Biophys. Acta*, **2005**. 1738, 82–90.
- 93- **Buccoliero R, Futerman AH**. The roles of ceramide and complex sphingolipids in neuronal cell function. *Pharmacol Res*, **2003**. 47, 409–419.
- 94- **Spiegel S, Milstien S**. Sphingosine 1-phosphate, key cell signaling molecule. *J Biol Chem.*, **2002**. 277, 25851–25854.
- 95- **Luberto C, Kravaka JM, Hannun YA**. **2002**. Ceramide regulation of apoptosis versus differentiation: a walk on a fine line. Lessons from neurobiology. *Neurochem Res*, 27, 609– 617.
- 96- **Frago LM, Canon S, de la Rosa EJ, Leon Y, Varela-Nieto I**. Programmed cell death in the developing inner ear is balanced by nerve growth factor and insulin-like growth factor I. *J Cell Sci*, **2003**. 116, 475–486.
- 97- **Hannun YA, Obeid LM**. The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind. *J Biol. Chem*, **2002**. 277,25847–25850.
- 98- **Acharya U, Patel S, Koundakjian E, Nagashima K, Han X**. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signaling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2003**. 4, 397–407.

- 99- **Bornancin FD, Mechtcheriakova S, Stora C, Graf A, Wlachos P, Devay N, UrtzT, Baumruker A.** Characterization of a ceramide kinase-like protein, *Biochim. Biophys. Acta*, **2005**. 1687, 31–43.
- 100- **Berson EL.** Retinitis Pigmentosa: Unfolding its Mystery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1996**. 93. 4526- 4528, 5.
- 101- **Dagier SP, Sullivan LA, Rodriquez JA.** Correlation of Phenotype with Genotyph in Inherited Retinal Degeneraion. *Behavioral and Brain Sciences* **1990**. 18 (3): 452- 467.
- 102- **Erdinc MA , Gurelik G.** Retinitis Pigmentozaada Geliştirilmekte Olan Tedavi Seçenekleri *Retina –Vitreus Dergisi*, **2004**; 12: 65-75.
- 103- **Wagreich H, Lasky MA, Elkan B.** Some Biochemical Studies in Retinits Pigmentosa *Clinical Chemistry*. **1961**.7, No. 2, 143–148.
- 104- **Vaux D.L, Korsmeyer S J.** Cell death in development. *Cell*. **199**. 9 96: 245-254.
- 105- **Gewies A.** Introduction to apoptosis: <http://www.celldeath.de/encyclo/aporev> <http://www.celldeath.de/encyclo/aporev/aporev.htm> . Erişim tarihi: 21.01.2010.
- 106- **Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR.** Cell death the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* **1980** 68:251-306.
- 107- **MacLaren AP, Chapman RS, Wyllie AH, Watson CJ.** p- 53- Dependent Apoptosis İnduced By Proteasome Inhibition in Mammary Epithelial Cells. *Cell Death Differ*, **2001**. 8(3): 210-218.
- 108- **Haendeler J, Tischler V, Hoffmann J, Zeiher MA, Dimmeler S.** Low Doses of Reactive Oxygen Species Protect Endothelial Cells From Apoptosis by Increasing Thiredoxin-1 Expression. *FEBS Letters*, **2004**. 577: 427- 433.
- 109- **Thornberry NA, Rano AT, Petreson PE, Rasper MD, Timkey T, Garcia-Calvo M, Houtzager MV, Nordstrom PA, Roy S, Vaillancourt PJ, Chapman TK, Nicholsan WD.** A Combinatorial Approach Defines Specificites of Members of The Caspase Family and Granzyme B. *The Journal Of Biological Chemistry*, **1997**.272(29): 17907- 17911.
- 110- **Elmore S.** Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathology*, **2007**. 35(4): 495- 516,
- 111- **Danial NN, Korsmeyer JS.** Cell Death: Critical Control Points. *Cell*, **2004**.116: 205- 219.
- 112- **Majno G, Joris I.** Apoptosis, Oncosis and Necrosis. *American Journal of Pathology*, **1995**. 146-151.
- 113- **Yılmaz N, Pence S.** Kaspazlar. *İbni Sina Tıp Dergisi*, **2002**.7: 127- 146.
- 114- **Wyllie AH, Golstein P.** More Than One Way To Go. *PNAS*, **2001**. 98(1): 11- 13.
- 115- **Spierings DC, de Vries EG, Vellenga E.** Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *J Histochem Cytochem* **2004**.52(6): 821-831.
- 116- **Taha TA, Mullen TD, Obeid LMA.** House divided: ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate in programmed cell death.*Biochim Biophys Acta*, **2006**.1758 (12):2027-36.Epub.

- 117- **Budihardjo I, Oliver HLM.** Biochemical Pathways Of Caspase Activation During Apoptosis. *Annual Review Of Cell And Developmental Biology*, **1999**.15: 269- 90.
- 118- **Xu C, Bailly-Maitre B, Reed J.C.** Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* **2005**.115(10):2656.
- 119- **Kruz T, Terman A, Brunk UF.** Autophagy, Ageing And Apoptosis: The Role Of Oxidative Stress And Lysosomal Iron. *Archives Of Biochemistry And Biophysics*, **2007**. 462: 220-230.
- 120- **Taylor R.C, Cullen SP, Martin SJ.** Apoptosis: Controlled demolition at the cellular level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2008**. 9:231-241.
- 121- **Bredesen DE, Rammohan VR, Mehlen P.** Cell death in the nervous system. *Nature*, **2006**. 443,19: 796- 802;
- 122- **Milam AH, De Castro EB, Smith JE, Tang W, John SK, Gorin MB, Stone EM, Aguirre GD, Jacobson SG.** Concentric Retinitis Pigmentosa: Clinicopathologic Correlations. *Exp. Eye Res.* **2001** 73, 493 -508.
- 123- **Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A and Hageman G.** The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Age- related Macular Degeneration. *Survey of Ophthalmology* **2006**. 51 -2 137-151.
- 124- **Bougman JA, Conneally PM, Nance WE.** Population Genetic Studies of Retinitis Pigmentosa. *Am J Genet.* **1980**; 32: 223 -235.
- 125- **Haim M.** Epidemiology of Retinitis Pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol*, **2006**, 233: 1- 34.
- 126- **Yanoff M, Duker JS.** Ophthalmology. Kısım 108, Konu: Distrofiler, Retinitis Pigmentosa ve İlişkili Hastalıklar.
- 127- **Hamel C.** Orphanet Journal of Rare Diseases 2-12. Review Retinitis Pigmentosa Diagnostic Criteria **2006**, 1:40.
- 128- **Deutman AF.** Rod- kon Dystrophy: Primary, Hereditary, Pigmentary Retinopathy, Retinitis Pigmentosa in: Krill AE and Archer DB, eds. Krill's Hereditary retinal and 75 Choroidal Disease, Clinical Characteristics. New York: Harper and Row; **1977**: 479- 576.
- 129- **Merin S, Auerbach E.** Retinitis Pigmentosa. *Surv Ophthalmol*, **1976**;20: 303- 346.
- 130- **Pruett RC.** Retinitis Pigmentosa. *Surv Ophthalmol*, **1988**; 33: 137- 177.
- 131- **Fishman GA, Maggiero JM, Fishman M.** Foveal Lesions Seen in Retinitis Pigmentosa. *Arc Ophthalmol*, 1977;1993- 1996.
- 132- **Berson EL.** Retinitis Pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Investigative ophthalmology and Visual science*, 4.**1993**. 34, No.5 1659- 1679.
- 133- **Aydın P, Akova YA.** Temel Göz Hastalıkları. 293- 296 Güneş Yay. Ankara **2001**
- 134- **Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ.** Further evaluation of

- docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* , **2004**, 122:1306-1314.
- 135- **Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE.** Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*, **1997**, 17:222-231.
- 136- **den Hollander AI, Heckenlively JR, van den Born LI, de Kok YJM, van der Velde-Visser SD, Kellner U, Jurkles B, van Schooneveld MJ, Blankenagel A, Rohrschneider K, Wissinger B, Cruysberg JRM, Deutman AF, Brunner HG, Apfelstedt-Sylla E, Hoyng CB, Cremers FPM.** Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with coatslike exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (CRB1) gene. *Am J Hum Genet*, **2001**, 69: 198-203.
- 137- [http://www.snof.org/liens/lien_shorsweb.html]. Erişim tarihi: 02.2010
- 138- **Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV, Pearce-Kelling SE, Anand V, Zeng Y, Maguire AM, Jacobson SG, Hauswirth WW, Bennett J.** Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet*, **2001**, 28:92-95.
- 139- **Frasson M, Sahel JA, Fabre M, Simonutti M, Dreyfus H, Picaud S.** Retinitis pigmentosa: rod photoreceptor rescue by a calcium- channel blocker in the rd mouse. *Nat Med*, **1999**, 5:1183-1187.
- 140- **Radu RA, Mata NL, Bagla A, Travis GH.** Light exposure stimulates formation of A2E oxiranes in a mouse model of Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci, USA* **2004**, 101:5928-5933.
- 141- **Bowne SJ, Sullivan LS, Blanton SH, Cepko CL, Blackshaw S, Birch DG, Hughbanks-Wheaton D, Heckenlively JR, Daiger SP.** Mutations in the inosine monophosphate dehydrogenase 1 gene (IMPDH1) cause the RP10 form of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum Molec Genet*, **2002**, 11: 559-568.
- 142- **Mohand-Said S, Deudon-Combe A, Hicks D, Simonutti M, Forster V, Fintz AC, Leveillard T, Dreyfus H, Sahel JA.** Normal retina releases a diffusible factor stimulating cone survival in the retinal degeneration mouse. *Proc Natl Acad Sci, USA* **1998**, 95:8357-8362
- 143- **Uteza Y, Rouillot JS, Kobetz A, Marchant D, Pecqueur S, Arnaud E, Prats H, Honiger J, Duffier JL, Abitbol M, Neuner-Jehle M.** Intravitreal transplantation of encapsulated fibroblasts secreting the human fibroblast growth factor 2 delays photoreceptor cell degeneration in Royal College of Surgeons rats. *Proc Natl Acad Sci, USA* **1999**, 96: 3126-3131.
- 144- **Bennett J, Zeng Y, Bajwa R, Klatt L, Li Y, Maguire AM.** Adenovirusmediated delivery of rhodopsin-promoted bcl-2 results in a delay in photoreceptor cell death in the rd/rd mouse. *Gene Ther*, **1998**, 5: 1156-1164.
- 145- **Liu C, Li Y, Peng M, Laties AM, Wen R.** Activation of caspase-3 in the retina of transgenic rats with the rhodopsin mutation s344ter during photoreceptor degeneration. *J Neurosci*, **1999**, 19: 4778-4785.
- 146- **Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T.** Reaktif oksijen partikülleri veAntioksidan savunma, *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi* **1997**. 3-4, 92-95.
- 147- **Temür N.** Çam , kavak , söğüt ve armut ağaçları üzerinde yetisen ökse otu (*Viscum album* l.) bitkilerinin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi. *GOP Üni.* **2006**.

- 148- **Çakatay U, Kayalı R.** Serbest Radikal Biyokimyasının Tarihsel Süreçteki Gelişimi, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **2006**. 37, 162-167.
- 149- **Floyd R.** Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J* **1990**; 4:2 587-2597
- 150- **Mccord J.** Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med*, **1985**; 312: 159-163)
- 151- **Demircan, G.** Glukoz-İnsülin-Potasyum (GİK) infüzyonu uygulanmış Dilate kardiyomiyopatili hastalarda radikal süpürücü enzim aktivitelerinin araştırılması, Y. L. Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun,56. **2005**.
- 152-http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm. Erişim tarihi: 1. **2007**
- 153- **Ak T.** Curcumunun Antioksidan ve Antiradikal Özelliklerinin İncelenmesi. **2006**, Y.L. Tezi. Atatürk Üniversitesi
- 154-- <http://www.stayhealthy100.com/freeradicals.html>). Erişim tarihi: 1. **2005**
- 155-**Tunalı Z, Öztürk N, Kosar M, Baser KHC, Duman H, Kırmırcı N.** Bazı sideritis türlerinin antioksidan etki ve fenolik bileşikler yönünden incelenmesi, Bitkisel İlaç Hammaddeleri. **2002**.
- 156- **Gençaslan, G.** Türkiyede tıbbi amaçla kullanılan bazı bitkilerin antioksidan özelliklerinin taranması.” Yüksek Lisans Tezi” (Ankara Üniversitesi). **2007**.
- 157- **Mercan, U.** “Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi ” *Yüzüncü yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*. **2004**. 15 (1-2) Sayfa: 91-96
- 158- **Carol MP.** Pathophysiology. Lippincott. Philadelphia NY **1994**: 39-40.
- 159- **Tekin D.** Uzmanlık tezi, Ankara **1998**. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D.
- 160- **Tamer L.** Serbest Radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2000**; **1**: 52-58.
- 161- **Uysal M.** Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*. **1998**. 11:336-341.
- 162- **Zhu Y, Liao HL, Lin JHC, Verna L, Stemberman MB.** Low-density lipoprotein augments interleukin-1-induced vascular adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Atherosclerosis* **1999**; 144: 357-365.
- 163- **Bouloumie A, Marumo T, Lafonta M, Busse R.** Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J*. **1999**; 13: 1231-1238.
- 164- **Fan H, Sun B.** Oxygen radicals trigger activation of NF- κ B and AP-1 and upregulation of ICAM-1 in perfused canine heart. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol* **2002**; 282: H1778-H1786.
- 165- **Zhou LZH, Johnson AP, Rando TA.** NF- κ B and AP-1 mediate transcriptional responses to oxidative stress in skeletal muscle cells. *Free Radical Biology & Medicine* **2001**; **31**: 1405-1416.

- 166- **Halliwell B, Gutteridge, WMC.** Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford Medicine Press, **1999**, 246-351.
- 167- **Arkan MC, Leonarduzzi G, Biasi F, Başıa H, Poli G.** Physiological amounts of ascorbate potentiate phorbol ester-induced nuclear-binding of AP-1 transcription factor in cells of macrophagic lineage. *Free Radical Biology & Medicine* **2001**; 31: 374-382
- 168- **Jensen PA, Soriano J, Ahuja S, Morell FB, Tello MS Romero FJ, Abrahamson M, Veen T.** Low Glutathione Peroxidase in Rd1 Mouse Retina Increases Oxidative Stress And Proteases. Lippincott Williams & Wilkins. Vol. 18, No. 8, 28 May **2007**.
- 169- **Wolf R, Wolf D, Ruocco V.** Vitamin E :The Radical Protector, *J. of Eur. Academy of Derm.* **1998**. 10, 103-117.
- 170- **Betteridge D.J.** What is Oxidative Stress? *Metabolizm.* **2000**. 49, 3-8.
- 171- **Kılınc K.** Oksijen Radikalleri, Üretilmeleri, Fonksiyonları, Toksik Etkileri, *Biyokimya Dergisi*, **1985**,10: 60-89.
- 172- **Diplock AT.** Antioxidant Nutrients and Disease Prevention: An Overview, *Am. J. Chim Nutr.* **1991**. 53: 1895-1935.
- 173- **Halliwell B, Gutteridge, WMC.,** Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford Medicine Press, **1999**. 246-351.
- 174- **Repine JE.** Oxidant - Antioxidant Balance : Some Observation From Studies of Ischemia Reperfusion in Isolated Perfused Rat Hearts, *The Am. J. Of Med.* **1991**,, 91, 45-53.
- 175- **Southorn P, Garth P.** Free radicals in the medicine. II. involvement in human disease. *Mayo Clin Proc.* **1998**; 63: 390-408.
- 176- **Halliwell B.** Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *The Lancet* **1984**; 23: 1396-8.
- 177- **McCreadie RG, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR.** The Nithsdale schizophrenia survey XIV. Plasma lipid peroxide and serum vitamin E level in patient with and without tardive dyskinesia and in normal subject, *Br J Psychiatry*, **1995**; 167:610-17.
- 178- **Pavlova O.** Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with schizophrenic, affective and schizoaffective psychosis, X. *Dünya Psikiyatri Kongresi* **1996**.
- 179- **Reddy R, Sahebarao M, Mukherjee S.** Enzymes of the antioxidants defence system in chronic schizophrenic patients, *Biol Psychiatry* **1991**; 30: 409-12.
- 180- **Delibaş N, Özcankaya R, Özgüner MF, Boz F.** Bilişsel durum değişimleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **1996**; 7:46-52.
- 181- **Lohr J, Cadet J L, Lohr M.** Alpha tocopherol in tardive dyskinesia (letter). *The Lancet*, **1988**; 18:913-14.
- 182- **Nasrallah HA .** Neurochemistry and neuropharmacology of schizophrenia. Amsterdam: E sevier. *Science Publ.* **1987**.
- 183- **Polat DK.** Retinitis pigmentosa'lı hastalarda bazı enflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin değişimi. Uzmanlık tezi. İstanbul. **2008**.

- 184- **Fernandes R, Cotter T.** Apoptosis Or Necrosis: Intracellular Levels Of Glutathione Influence Mode of Cell Death. *Biochem. Pharmacol.* **1994** . 48, 675–681,
- 185- **Aydın A, Sayal A, İsimer A.** Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sayı: 20, **2001**,1-87.
- 186- **Eskandari HG, Acartürk, E, Yüregir GT, Demir M, Belge E.** **2001**, Glutathione Concentration, Glutathione Peroxidase and Superoxide Dismutase Activity of Erythrocytes in the Early Onset of Acute Myocardial Infarction, *Annals of Medicine Sciences*, 110-112.
- 187- **Luberda Z.** The Role of Glutathione in Mammalian Gametes. *Reproductive Biology* **2005**; 5(1):5-17.
- 188- **Gutteridge JMC, Halliwell B.** Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*, **2000**; 899: 136 –147.
- 189- **İşgör YG.** Ankara Üniv. Sağlık Bil. Enst. Biyokimya ABD Doktora Tezi. Ankara. **2002**.
- 190- **Sun Y, Oberley LW, Ying L.** A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, **1988**;34(3):497-500.
- 191- **Aebi H.** Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, **1984**;105:121-126.
- 192- **Paglian D, Valentine WN.** Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*, **1987**;70 (1):158-169.
- 193- **Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, **1979**; 95(2):351-358.
- 194- **Arden GB.** The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa: implications for pathophysiology and possible treatment . *Br J Ophthalmol* **2001**;85:366-370.
- 195- **Usui S.** Increased expression of catalase and superoxide dismutase reduces cone cell death in retinitis pigmentosa. *Mol Ther*, **2009**;17(5):778-786.
- 196- **Geromel V.** Superoxide-induced massive apoptosis in cultured skin fibroblasts harboring the neurogenic ataxia retinitis pigmentosa (NARP) mutation in the ATPase-6 gene of the mitochondrial DNA. *Hum Mol Genet.* **2001** 15;10(11):1221-1228.
- 197- **Zigler JSJr.** Effects of lipid peroxidation products on the rat lens in organ culture: a possible mechanism of cataract initiation in retinal degenerative disease. *Arch Biochem Biophys.* **1983**; 225(1):149-156.
- 198- **Wu Z.** Reduction of p66Shc suppresses oxidative damage in retinal pigmented epithelial cells and retina. *J Cell Physiol.* **2006**;209 (3):996-1005.
- 199- **Jensen PA, Soriano J, Ahuja S, Morell FB, Tello MS Romero FJ, Abrahamson M ve Veen T.** Low Glutathione Peroxidase in Rd1 Mouse Retina Increases Oxidative Stress And Proteases. *Lippincott Williams & Wilkins.* **2007**. Vol. 18, No. 8, 28.

ÖZGEÇMİŞ

18 Eylül 1968 yılında Malatya Darende’de doğdu. İlkokulu Mersin Salim Güven İlkokulu’nda, orta ve lise eğitimini Mersin Tevfik Sırrı Gür Lisesi’nde tamamladı. 1987 yılında girdiği ÖSS sınavında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandı ve 1996 yılında üniversite eğitimini tamamlayıp aynı yıl mecburi hizmetini yapmak üzere Erzurum’a gitti. 1998 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Dairesi bünyesinde Mediko Sosyal Sağlık Merkezi’nde çalışmaya başladı. 2008 yılında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen aynı üniversitede çalışmasına ve eğitimine devam etmektedir.