

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

**OLANZAPİNİN RAT RETİNASINDA NMDA İLE**  
**OLUŞTURULAN İSKEMİDE NÖROPROTEKTİF**  
**ROLÜ**

**Dr. H. İbrahim ÖNDER**  
**GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**  
**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülderen AKTAN**

**DÜZCE-2007**

## **TEŞEKKÜR**

**Uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve deneyimlerini aktaran, ihtiyaç duyduğum her anda ilgi ve desteğini esirgemeyerek, huzurlu bir çalışma ortamı yaratan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Kaya başta olmak üzere bu tezin hazırlanmasında ve yönlendirilmesinde birikimiyle büyük katkı ve emek veren tez hocam Prof. Dr. Gülderen Aktan'a ve hocam Prof.Dr. Murat Tunç'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.**

**Çalışmamda histopatolojik incelemeleri yapan Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Dr. Ümran Yıldırım'a, biyokimyasal analizleri yapan Yard. Doç. Dr. Abdurrahman Coşkun'a, ilaçların hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Coşkun Sılan'a, istatiksel analizleri için Yard. Doç. Dr. Nuray Yeşildal'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.**

**Dr.Halil İbrahim Önder**

# İÇİNDEKİLER

<b>1- GİRİŞ</b>	<b>5</b>
<b>2- GENEL BİLGİLER</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Retina Anatomisi</b>	<b>7</b>
<b>2.1.1. Retina Pigment epiteli</b>	<b>8</b>
<b>2.1.2. Duysal Retina</b>	<b>8</b>
<b>2.1.3. Glial Sistem</b>	<b>12</b>
<b>2.1.4. Vasküler Elemanlar</b>	<b>13</b>
<b>2.1.5. Kan Retina Bariyeri</b>	<b>13</b>
<b>2.2. Retinada Otonom Kontrol Mekanizmaları</b>	<b>13</b>
<b>2.2.1. Metabolik Otoregülasyon</b>	<b>14</b>
<b>2.2.2. Miyojenik Otoregülasyon</b>	<b>14</b>
<b>2.2.3. Damarların Nörojenik Kontrolü</b>	<b>15</b>
<b>2.2.4. Endotelyal Mediyatörler</b>	<b>15</b>
<b>2.3. İskemik Retina Histolojisi</b>	<b>16</b>
<b>2.3.1. Erken Dönem</b>	<b>16</b>
<b>2.3.2. Geç Dönem</b>	<b>16</b>
<b>2.4. Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyonu</b>	<b>17</b>
<b>2.5. Glokomda Fیزیopatoloji</b>	<b>18</b>
<b>2.5.1 Apoptoz</b>	<b>19</b>
<b>2.5.2 Eksitotoksisite</b>	<b>20</b>
<b>2.5.3 NMDA ve NMDA'nın Retinada Hasar Yapıcı Etkisi</b>	<b>22</b>
<b>2.6. Glokomda Nöroproteksiyon ve Tedavi Yaklaşımları</b>	<b>23</b>
<b>2.7. Olanzapin</b>	<b>23</b>
<b>2.7.1. Farmakolojik Özellikleri (Farmakodinamiği, Farmakokinetiği)</b>	<b>27</b>
<b>2.7.2. Klinik Kullanımı</b>	<b>28</b>

<b>3- GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Deney Hayvanları</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Anestezi</b>	<b>30</b>
<b>3.3. Gruplar</b>	<b>30</b>
<b>3.4. Histopatolojik İnceleme</b>	<b>31</b>
<b>3.5. Biyokimyasal Değerlendirme</b>	<b>31</b>
<b>3.6. Phosphate Buffered Saline (PBS) Tampon Hazırlanması</b>	<b>32</b>
<b>3.7. İlaçların Hazırlanması</b>	<b>32</b>
<b>3.8. İstatistiksel Yöntem</b>	<b>32</b>
<b>4- BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Histopatolojik Bulgular</b>	<b>33</b>
<b>4.2. Biyokimyasal Bulgular</b>	<b>41</b>
<b>5- TARTIŞMA</b>	<b>45</b>
<b>6- SONUÇ</b>	<b>51</b>
<b>7- ÖZET</b>	<b>53</b>
<b>8- SUMMARY</b>	<b>54</b>
<b>9- KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>
<b>10- RESİMLEMELER LİSTESİ</b>	<b>63</b>
<b>11- ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>64</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

- AMPA:**  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol
- DLM:** Dış Limitan Membran
- DNT:** Dış Nükleer Tabaka
- DPT:** Dış Pleksiform Tabaka
- EDHF:** Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör
- GABA:** Gama-aminobütirik asit
- GHT:** Ganglion hücre tabakası
- İLM:** İç Limitan Membran
- İNT:** İç Nükleer Tabaka
- İPT:** İç Pleksiform tabaka
- MDA:** Malondialdehit
- NMDA:** N-metil D-aspartat
- NO:** Nitrik oksit
- NOS:** Nitrik oksit sentaz
- PBS:** Phosphate Buffered Saline
- RPE:** Retina pigment epiteli
- ROS:** Reaktif oksijen molekülleri

# 1.GİRİŞ

Retina, santral sinir sisteminin göz içindeki devamı olarak kabul edilmekte, dolayısıyla ortaya çıkan hastalıkların fizyopatolojisi genelde benzer mekanizmalarla oluşmaktadır. Bu nedenle retinayı iskemiden koruma çabaları santral sinir sisteminin iskemik-nörodejeneratif hastalıklarının tedavisiyle ortak noktalarda çakışmaktadır. Glokomda ortaya çıkan retina ve optik sinir lezyonlarında esas rolü retina iskemisinin oynadığı düşünülmektedir. İskemik hasara bağlı apoptozis ve nöronal hücre ölümü meydana gelmektedir. Bundan dolayı nöroproteksiyon kavramı son dönemlerde glokom araştırmalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Glokom fizyopatolojisinde, lokal otheregülasyon mekanizmalarında bozukluk, glutamat benzeri eksitotoksik maddelerde artış ve aksoplazmik akımın bozulmasına bağlı gelişen iskemik etkilerin retina ganglion hücrelerinin optik atrofiyle sonuçlanan ölümüne yol açabileceği üzerinde durulmaktadır.

Retina ganglion hücreleri, tüm nöronlar gibi doğumdan sonra bölünme yeteneği olmayan hücrelerdir, dolayısıyla harabiyetleri kalıcıdır. Nöroproteksiyon kavramı esas olarak retina ganglion hücre popülasyonunu korumayı amaçlamaktadır. Glokomda nöron korunması, bir ilacın retinaya ulaşarak, risk faktörlerinin indüklediği ganglion hücre ölümünü yavaşlatmasıdır.

Glokom tedavisinin amacı, hastaların görme alanını korumak ve hastalıkla ilişkili görme fonksiyonu kaybını önlemektir. Bu amaca yönelik tedavi protokolünün belirlenmesinde göz içi basıncının daha ilerisine odaklanmak gerekmektedir. Glokomdaki retina ganglion hücre ölümünün, vasküler yetmezlik, aksonal transportun blokağı, toksik ajanların sinir hücresine difuzyonu veya apoptozis gibi birçok nedeni vardır. Retina ganglion hücresini olası her türlü zarardan direkt olarak korumayı amaçlayan tedavi glokomda nihai tedavi olabilir; çünkü nöroproteksiyon stratejisi glokomun etiyolojisine bakılmaksızın hastaların görme fonksiyonunu koruyabilecektir.

Deneyisel hayvan modelleri göstermiştir ki klasik dopamin antagonistleri ile yapılan çalışmalar sonucunda oküler kan akımı artmış ve böylece iskemi önlenmiştir. <sup>1,2,3,4</sup> Önceki yıllarda (1992 ve 1993 ) Chiou GC, Chen YJ <sup>3</sup> ve Chiou GC, Li BH <sup>4</sup> tarafından yapılan çalışmalarda klasik dopamin antagonistlerinin koroidal, retinal ve siliyer kas kan akımlarını

artırdığı ve bu ajanların iskemi sonrası retinal fonksiyonları iyileştirdiği, iskemik retinopati tedavisinde ve glokom tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

İleride retinal iskemide kullanılma ihtimali olabilecek olan klasik dopamin antagonistlerinin her ne kadar topikal ya da lokal kullanılmış olsa da mutlaka sistemik yan etkileri olacaktır. Çalışmamızda klasik dopamin antagonistlerine göre sistemik yan etkileri (extrapiramidal sistem ve gastrointestinal sistem ) daha az olan yeni kuşak (atipik) dopamin antagonisti olan olanzapinin ratlarda N- metil D-aspartat (NMDA) ile retina hasarı modelinde nöron koruyucu etkisini histopatolojik olarak retina ganglion hücre sayımı yaparak ve biyokimyasal olarak malondialdehit (MDA) düzeyine bakarak araştırmayı amaçladık.

Olanzapinin oküler kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmalarda olanzapinin kaudat putamende ve hipokampusta nöron koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Yalnız olanzapinin nöron koruyucu etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Olanzapinin yeni bir ilaç olması ve oküler kullanımıyla ilgili çalışma olmaması nedeniyle biz bu ilaç ile çalışma yapmayı düşündük. Biz olanzapinin klasik dopamin antagonistlerine benzer mekanizmayla oküler kan akımını artırarak nöron koruyucu etkisi olabileceğini düşünüyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Retina Anatomisi

Retina, içte duysal (nörasensoryal) retina ve dışta retina pigment epiteli(RPE) olmak üzere iki esas bölümden oluşan, optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitre boşluğunun arka bölümünü çevreleyen transparan bir membrandır. Retina topografik olarak üç bölümde incelenebilir.

1-Temporal damar arkının içi arka kutup veya makula olarak adlandırılır ve dıştan içe parafovea, perifovea, fovea ve foveolayı barındırır.

2-Arka kutuptan ekvatora kadar olan bölüm midperiferdir. Bu bölge retina dejeneresanslarının sık görüldüğü arka kısa siliyer arterlerle büyük iris arter çemberinin anastomoz yeri olup beslenme yönünden koroidin en zayıf bölgesidir.

3- Ekvator ile ora serrata arası eksterm-periferdir.

Retina periferde gidildikçe, özellikle ora serrata da 100 mikrona kadar incilir, arka kutup kenarında kalınlığı 230 mikrondur, ancak foveada yeniden incilir. Merkezi 400 mikronluk alanda retina kapillerleri bulunmaz.<sup>5,6</sup>

Histolojik olarak retina; içte 9 tabakadan oluşan nörosensoryal bölüm ve dışta retina pigment epiteli olmak üzere 10 farklı tabakadan oluşur ve hayat boyunca retinohipotalamik yol olarak bilinen bir yapı aracılığıyla ön beyinle ilişkide kalır.<sup>7</sup>

#### 2.1.1. Retina Pigment epiteli

RPE hücreleri, çoğunlukla hegzagonal olup periferde küboidal özellik kazanarak tek katlı hücreler halinde optik diskten ora serrataya uzanır. Ora serratada siliyer cismin pars planasının

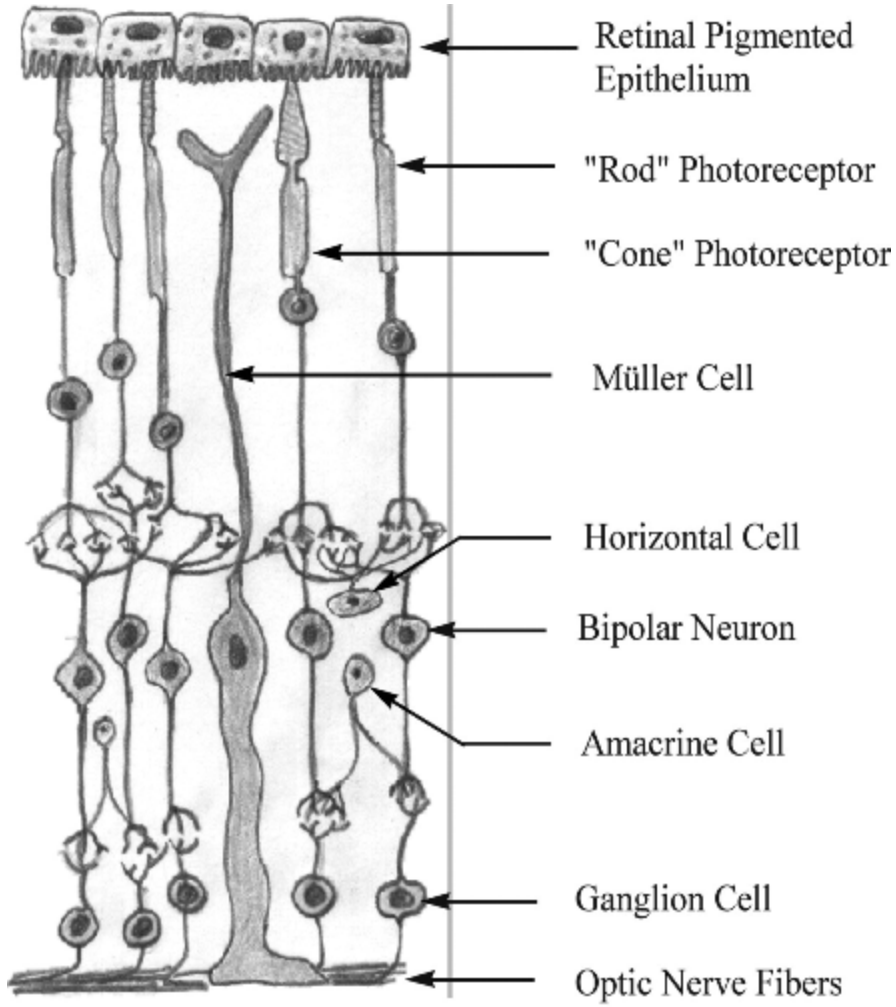


pigment epiteli olarak devam eder. RPE Bruch membran ile koroidden ayrılır. Bazal membranları Bruch membranına sıkıca yapışık olup apekslerinde villöz uzantıları vardır. Bu uzantılar mukoid bir ortamda koni ve basil dış segmentlerini çevreler.

### 2.1.2. Duyusal Retina

Duyusal retina 9 tabakadan oluşan ince, şeffaf ve hücreli bir yapıdır. Nöronal, glial ve vasküler olmak üzere üç tip doku içerir. Burada ışık sinyalleri sinir uyarısına dönüştürülür ve horizontal, bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri arasındaki devrelerle entegre edilip, sinir lifleri tabakası ve optik sinir yoluyla beyne iletilir. En göze çarpan glial eleman Müller hücresi olup, retinanın hemen hemen tüm kalınlığına uzanır ve retinanın iskelet desteğini sağlar, bu hücreler glikojen sentez ve depolama kapasitesine sahip hücrelerdir ve komşu nöronları besleyici fonksiyonunda üstlenirler.<sup>8</sup> Diğer glial elemanlar olan astrositler kan damarları ile ilişkilidir. İç pleksiform tabakadan içeride kalan retina, santral retinal arter dallarından, dışarıda kalan retina bölümleri ise koroidin koriokapillarisinden beslenir. Duyusal retinanın dıştan içe doğru tabakaları (şekil-1);

1. Fotoreseptör tabakası
2. Dış limitan membran
3. Dış nükleer tabaka
4. Dış pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. İç pleksiform tabaka
7. Ganglion hücre tabakası
8. Sinir lifleri katı
9. İç limitan membran



Şekil-1 Şematik retina histolojisi

### Rod (basil) ve Koni Tabakası (fotoreseptörler)

Fotoreseptörler son derece özelleşmiş hücreler olup, ışığı görme pigmenti içeren bir molekül içine absorbe ederler. Işık enerjisi bu molekülleri değiştirerek sinir uyarısını üretir. Dış limitan membranın dışında yer alan fotoreseptör tabakası rod ve konilerin iç ve dış segmentlerinden oluşur.

### Dış Limitan Membran (DLM)

**DLM gerçek anlamda bir membran olmayıp, komşu fotoreseptörlerin plazma membranları ile Müller hücrelerini birleştiren bir seri bağlantı cisimciğinin oluşturduğu bir membran görünümüdür. Fotoreseptör tabakasını dış nükleer tabakadan ayırır.**

### **Dış Nükleer Tabaka (DNT)**

**DNT nükleus ve sitoplazmalarıyla birlikte fotoreseptör hücre gövdelerinden oluşur. Bu hücrelerin aksonları dış pleksiform tabakadaki horizontal ve bipolar hücreler ile sinaps yapar.**

### **Dış Pleksiform Tabaka (DPT)**

**DPT fotoreseptörler (rod ve koniler ) ile birinci nöron (bipolar hücreler) arasında kavşak yeridir. Kendi içinde dış, orta ve iç bölgelere ayrılır. Dış bölge fotoreseptörlerin aksonal uzantılarını (Henle lifleri tabakası) ve Müller hücrelerinin sitoplazmalarını orta bölge fotoreseptör aksonlarının uçlarını ve iç bölge bipolar , horizontal ve Müller hücrelerinin uzantılarını içerir.**

### **İç Nükleer Tabaka (İNT)**

**İNT, kabaca dört tabaka hücre gövdesinden oluşur. Bunlar içten dışa doğru amakrin, Müller, bipolar ve horizontal hücrelerin nükleuslarıdır. Bipolar hücreler birinci nöronu temsil ederler ve sinir iletisini fotoreseptörlerden ganglion hücrelerine taşırlar. Horizontal ve amakrin hücrelerin horizontal uzantıları vardır ve muhtemelen devre tamamlama görevi görürler. Glial Müller hücreleri, esas olarak destek ve besleyici rol oynarlar ancak henüz Bilinmeyen bir yol ile sinir iletilerinin taşınma ve modifikasyonunda da rol oynayabilirler.**

## **İç Pleksiform tabaka (İPT)**

İPT, İNT ile ganglion hücre tabakası arasında yer alır ve birinci nöron (bipolar hücreler) ile ikinci nöron (ganglion hücreleri) arasındaki sinapsların olduğu bölgedir. Bipolar, amakrin, ganglion ve Müller hücrelerinin uzantılarını içerir. Tek tük ganglion veya amakrin hücre gövdesi İPT'ya deplase olmuş olabilir.

## **Ganglion hücre tabakası(GHT)**

GHT ikinci nöron olan ganglion hücrelerinin gövdelerini içerir. Koni ve basil hücrelerinde üretilen sinyaller bipolar hücreler ile ganglion hücrelerine iletilir. Bu hücrelerin aksonları da sinir lifleri tabakasını, optik siniri ve optik traktusu oluşturur ve sonunda lateral genikulat cisimde sinaps yaparlar.<sup>9</sup> Kedi, maymun ve bunlara çok benzer şekilde primatlarda ve insanda, birçok akson tipine ait birçok ganglion hücresi tipi vardır. Bunlar farklı bir fonksiyonla lateral genikulat cismin farklı bölgelerine uzanmaktadır. Genel olarak üç akson grubu vardır: W, X ve Y? ve bunlar da gama, beta ve alfa ganglion hücreleri olmak üzere üç ganglion hücresi grubuna aittir.

## **Sinir Lifleri Katı**

Ganglion hücrelerinin aksonları papillada toplanarak optik siniri oluşturur. Makuladan çıkan lifler mekik şeklinde bir alan oluşturarak (makulopapiller demet) optik sinire doğru düz bir seyir gösterirler, temporal retinadan gelen liflerde bu makulopapiller demet etrafından arkuat bir yol izleyerek papillaya ulaşırlar. Nazal retinadan çıkan liflerse yine nisbeten düz bir seyir izleyerek papillaya ulaşırlar. Ganglion hücrelerinin aksonları retinada miyelinsiz, papilladan sonra ise miyelinlidir. Çünkü embriyogenezis sırasında optik sinirin miyelinizasyonu lamina cribrosada durur. Ancak nadir olmayarak optik disk kenarında veya retinanın herhangi bir yerinde yama tarzında miyelinli lifler görülebilir.

Büyük alfa tipi ganglion hücrelerinin aksonları olan Y liflerinin geniş bir çapı vardır. Lateral genikulat ganglionun magnosellüler tabakası düzeyine uzanırlar. İletim hızları yüksektir. Alfa hücreleri retinanın zayıf yoğunluktaki (%10) hücreleridir. Y lifleri ve bunların alfa ganglionları glokomda erken dönemde etkilenirler.

**Orta çaplı X lifleri, orta büyüklükteki beta hücrelerine aittir, iletim hızları daha düşüktür. Beta hücreleri ve X lifleri retinada % 40 oranında bulunurlar.**

**W lifleri oldukça fazladır (% 50), daha incedirler, en küçük ganglion hücreleri olan gama hücrelerine aittir. Lateral genikulat cismin parvosellüler tabakasına uzanırlar. Bu gün için işlevleri çok iyi tanımlanmamıştır.**

### **İç Limitan Membran (İLM)**

**İLM, orta kalınlıkta PAS (+) filamentöz bir bazal membrandır. Çoğu kısmı Müller hücrelerinden kaynaklanır. Vitreal yüzü düz, retinal tarafı irregülerdir.**

### **2.1.3. Glial Sistem**

#### **Müller Hücreleri**

**Müller hücresi en büyük retinal hücredir. İLM'dan DLM'a kadar hemen hemen tüm retinal katlarda uzanır. Bu hücreler, glikojen sentezler ve depolarlar. Bu nedenle komşu horonlara önemli bir besleyici fonksiyon görürler. Müller hücresinin gövdesi, İNT'nin iç kısmında yer alır. İç retinal yüzey boyunca nadiren astrositlerin bulunduğu alanlar dışında Müller hücre uzantıları sinir lifleri tabakasını İLM'dan ayırır.**

#### **Aksesuar Glial hücreler**

**Bu hücreler arasında astrositler, nadir oligodendrositler sadece SLT'da , GHT'da ve İPT'da bulunurlar. Mikroglialar makrofajlara eşdeğerdir ve sadece fagositik olduğunda ayırt edilebilir. Astrositler yıldız şeklindedir ve uzantılarını sinir hücreleri ve kan damarlarının etrafına gönderirler. Oligodendrositlerin fonksiyonu bilinmemektedir. Başka dokularda olduğundan farklı olarak retinada miyelin üretmezler.**

#### 2.1. 4. Vasküler Elemanlar

Santral retinal arter ve venin her ikisi de dört ana dala, süperior ve inferior nazal ve temporal dallara ayrılır. İlk çatallanmadan sonra arterler musküler tabakalarını ve internal elastik laminalarını kaybederek arteriol halini alır. Arter kesitleri venlere göre daha sirküler ve daha kalındır.<sup>10</sup>

Optik sinir başını, radial peripapiller kapiller ağ adı verilen ayrı bir kapiller sistem çevreler.

#### 2.1.5. Kan-Retina Bariyeri

Nöral retinayı beyine benzer şekilde büyük moleküllü toksik maddelerden koruyan bir bariyer vardır. Nöral retinanın dış üçte bir kısmı retinanın pigment epitel hücreleri arasındaki boşlukları kapatan zonula okludensler sayesinde korunurken, üçte iki iç kısmı da retinal kapillerlerin endotelial hücreleri arasındaki boşlukları kapatan zonula okludensler tarafından korunur.<sup>9</sup>

#### 2.2. Retinada Otonom Kontrol Mekanizmaları – Otoregülasyon

Retina ganglion hücre ve sinir lifi tabakasının fonksiyonunu devam ettirebilmesi için retinanın kesintisiz ve uygun şekilde kanlanması kritik önemi vardır. Bu hassas tabakalarda, besin ve oksijen desteğinin ve metabolik artıkların uzaklaştırabilmesi için devamlı bir kan perfuzyonu olmalıdır. Retinanın iç kısmını besleyen damarlar santral retinal arterden dallanırlar. Retinanın dış kısımları koroid üzerindedir ve koroidin damar ağından beslenir. Bu damar ağıysa kısa posterior silier arterden köken alır. Santral retinal arter, retina sinir lifi tabakası boyunca uzanan dallara ayrılarak, iç retina katlarını besler.

Bir dokunun vasküler yatağında kan akışının otoregülasyonu, o dokunun perfuzyon basıncındaki orta dereceli değişimlere rağmen kan akımını göreceli olarak sabit tutabilmesi yeteneği olarak tanımlanır. Retina ve optik sinir başı otoregülasyon yeteneğine sahiptir.

Retinal kan akımı arteriöl duvarını ve/veya vasküler endoteli çevreleyen retinal dokudan vazoaaktif aminlerin salınımı yoluyla, miyojenik ve metabolik mekanizmaların etkileşimi ile otoregüle edilir.

### 2.2.1. Metabolik Otoregülasyon

Arteriyel kan akımında azalma, vazodilatatör metabolitlerin lokal olarak artmasına sebep olur. Optik sinir mikro damarlarında arterioler kasılma, parsiyel oksijen basıncı ve arteriyel pCO<sub>2</sub> düzeyleri ile ilişkilidir ve hiperkapni optik sinirin kan akımını artırır. Hipoksik dokuda üretilen adenozinin hipoksi ile indüklenen vazodilatasyonun potansiyel bir mediyatörü olduğu düşünülmektedir. Nöral nitrik oksit (NO), hiperkapnik vazodilatatör yanıtta büyük ölçüde katkıda bulunur.<sup>11</sup>

### 2.2.2. Miyojenik Otoregülasyon

Otoregülasyonun miyojenik hipotezine göre, arteriyoller transmural basınç artışına konstrüksiyon ile cevap verirler. Laplace bağıntısına göre; yükselmiş iç basınç damar duvarını gererse duvar basıncı yükselir. Miyojenik otoregülasyonda, duvar basıncının artışına, arteriyoller konstrüksiyon ile karşılık verilir. Miyojenik kasılmayı başlatabilen en muhtemel mekanizmalar endotelyal faktörlerdir ve damar düz kasındaki sodyum ve kalsiyum kanallarının bu kasılmada kritik bir rolü vardır. Damar düz kasında kasılmanın gerçekleşmesi için hücrenin depolarize olması gereklidir. Bu depolarizasyon hücre içinde Na<sup>+</sup> un artması ile sağlanır, artan Na<sup>+</sup> hücre dışına atılırken, Na<sup>+</sup>- Ca<sup>++</sup> exchanger sistemiyle hücre içine Ca<sup>++</sup> alınır. Hücre içi Ca<sup>++</sup> mobilizasyonu da damar düz kasında kasılmayı başlatır. Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) gibi endotelyal faktörler, damar düz kas hücrelerinde Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> pompasının stimülasyonu ile hücre içinde Na<sup>+</sup> u azaltıp, hiperpolarize olmasını sağlayarak damarın gevşemesine yol açar.<sup>12</sup>

### 2.2.3. Damarların Nörojenik Kontrolü

Retina ve optik sinirin prelaminer bölgesindeki damarların nöral innervasyonu yoktur. Servikal sempatik zincirin uyarılması, uveada bir vazokonstriksiyon oluşturur, fakat retina ve ön optik sinir kan akımı üzerine etkisi yoktur. Bununla birlikte, alfa ve beta adrenerjik reseptörler, retinal ve posterior silier damarlarda gösterilmiştir. Optik sinirin vazomotor kontrolünde bu reseptörlerin fizyolojik önemi bilinmemektedir.

### 2.2.3. Endotelyal Mediyatörler

Vazoaktif endotel türevi faktörler; prostanoidler, NO ve NO içeren bileşikler, düz kas hücre hiperpolarizasyon faktörleri ve endotelinlerdir. Damar duvarındaki lokal renin-anjiyotensin sistemi de vazomotor kontrolde önemlidir. Prostanoid ve NO vazodilatatör etkilidir. Damar endotel hücreleri ayrıca güçlü vazokonstriktör maddeler de üretir. Tromboksan A<sub>2</sub> ve Prostaglandin H<sub>2</sub> bunlardan ikisidir. En güçlü vazokonstriksiyon oluşturan bileşikler endotelinlerdir. Endotelin-1, preproendotelin ve proendotelinden oluşur. Vazokonstriksiyon, fosfolipaz C hidrolizi yoluyla sinyalizasyonla aktive edilerek aktive edilmiş reseptörlerle yürütülür. Damar duvarındaki lokal renin-anjiyotensin sisteminin de vazomotor kontrolde ayrı bir önemi vardır. Renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin-1'e çeviren enzimdir. Anjiyotensin-2 biyolojik olarak inaktif anjiyotensin-1'in, endotelyal hücre anjiyotensin-konverting enzimi ile çevrilmesiyle oluşur. Anjiyotensin-konverting enzimi ayrıca bradikininin inaktive eder, bu da prostanoid ve NO artışını uyararak bir peptid transmittedir.<sup>13</sup>

Bazal durumlarda ve farklı uyaranlara karşı oküler kan akımını düzenleyen birçok faktör vardır. Oküler kan akımının daha iyi anlaşılması, retina iskemisi kan akımı dinamiklerinin ve glokomda yeni tedavi konseptlerinin gelişimi için kritik önem taşımaktadır.



## 2.3. İskemik Retina Hitolojisi

### 2.3.1. Erken Dönem

1-Retinanın retinal arteriollerce beslenen iç tabakalarında koagülasyon nekrozu görülür. Arter tıkanıklığından sonraki ilk birkaç saatte nöronal hücreler ödemli bir hal alır. İntrasellüler şişme klinik olarak gri retinal opasitelerin nedenidir. Ganglion hücrelerinde piknozis görülebilir.

2-Eğer koagülasyon nekroz alanı küçük ve lokalize ise klinik olarak yumuşak eksudalara neden olur.

Klinikte atılmış pamuk manzarası veren yumuşak eksudalar, retinanın sinir lifleri tabakasında lokalize aksoplazmik debris birikimidir. Ganglion hücrelerinde aksoplazmik akım blokajından kaynaklanır. Retinal sinir lifleri tabakasında aksonal akımın kesilip yumuşak eksudaların oluşmasında en sık neden iskemidir. Ancak fokal olarak aksonal akımı durduracak herhangi bir neden de benzer birikimlere neden olacaktır. Mikroinfarktlar rüptüre olmuş ve şişerek büyümüş aksonların mikroskopik olarak görülen agregatlara (Cytoid bodies) neden olur. Akson içinde eozinofilik kitle görünmesi (nükleoid) hücre içinde nükleusu andırır, bu nedenle cytoid terimi kullanılır. Cytoid cisimler internal limitan membranın hemen altında yer alırlar. Cytoid cisimlerle birlikte lokalize ödem mikroinfarkt alanlarını belirler.

3-Eğer koagülasyon nekrozu alanı çok geniş ise klinik olarak gri retina olarak görülür ve arkadaki koroidal paternin görülmesine engel olur.<sup>14</sup>

### 2.3.2. Geç Dönem

1 -Retina dış yarısı iyi korunmuştur.

2-Retina iç yarısı rölatif asellüler zona homojenize olmuştur. İç nükleer tabakada incelme görülebilir.

Glia hücrelerde diğer retina elemanlarıyla birlikte öldüğü için gliosis görülmez. Retina iç yarısındaki farklı tabakalar arasındaki sınırlar silinir. Shalizi ve Ashton glial hücrelerin retinal iskemiyeye en dayanıklı hücreler olduğunu ve de Yanoff ve Fine'den farklı olarak deneysel

fokal iskemiden sonra 25. günde gliozis gördüklerini bildirmektedirler. Shakip ve Ashton histopatolojik çalışmalarında 7. günde basit şişmenin kaybolduğunu, makrofajların görülmeye başladığını, 2-4. haftalarında muhtemelen lokal proliferasyona bağlı makrofajların sayısında artışın dikkat çektiğini bildirmektedirler.<sup>15</sup>

#### 2.4. Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikallerinin üretimi aerobik metabolizmanın doğal bir sonucu olarak meydana gelir. Çünkü bunlar hücrel kimyasal reaksiyonlar ile in vivo devamlı olarak üretilirler. Serbest oksijen radikalleri tarif olarak; O<sub>2</sub>, OH, NO, ONOO<sup>-</sup> gibi oksijenle ilişkili çiftleştirilmemiş elektronlu türlerdir. Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri birçok makromoleküler hücrel unsurlarla zarar verici reaksiyona girebilir ve protein değiştirme, lipid peroksidasyonu veya nükleik asit yıkımına yol açabilir. Bu nedenle hücreler katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi enzimlerin kullanımı ve askorbat, α-tokoferol, glutatyon gibi diğer bileşikler içeren doğal antioksidan defans mekanizmalarını geliştirmişlerdir. Hiperoksi veya iskemi / reperfüzyon gibi patolojik durumlarda serbest oksijen radikalleri doğal hücrel antioksidan defans sistemi fazlalığıyla oluşturulur ve hücrel hasar veya yıkımla sonuçlanabilir.<sup>16</sup>

Oksijen kaynaklı serbest radikallerin süperoksit ve hidroksil radikali gibi akut iskemiden sonra görülen hasarın büyük bölümünden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Dokular normalde süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimlerin sayesinde oksidatif hasardan korunurlar. Bununla beraber iskemiden sonra serbest radikallerin birikmesi hücrelerin savunma kapasitelerini aşabilir ve hücre ölümüne neden olabilir.<sup>17</sup>

Oksijen radikallerinin hücre yıkımı ve hasarı yaptığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Yüksek reaktivite ve hücre hasarı yapma kabiliyetine sahip olduklarından iskemi, inflamasyon, akut hipertansiyon ve travmatik beyin yaralanmalarındaki hasarda mediatör olabileceği bildirilmektedir.<sup>14-16</sup>

Serbest radikaller çok kısa yaşam sürelerine sahip olmalarına rağmen çok etkili bileşiklerdir. Tüm hücre bileşenleri ile etkileşme özelliği gösterirler. Serbest radikallerin protein, lipid ve nükleik asit gibi makro moleküllerle etkileşmeleri hücre yapı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır.<sup>21</sup>

Başlıca polisakkaritlerin depolimerizasyonuna, nükleik asitlere bağlanarak DNA bütünlüğünün bozulmasına, sülfidril içeren enzimlere bağlanarak bunların inaktivasyonuna neden oldukları gibi membranlardaki doymamış yağ asitlerine bağlanarak lipid peroksidasyonunu gerçekleştirirler.<sup>21,22</sup>

Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır. Bu olay otokatalitik olarak yürümektedir.<sup>22-24</sup>

Lipid reaksiyonları başlangıç, ilerleme ve bitiş reaksiyonları içermektedir. Başlangıç basamağında radikaller zar yapısındaki doymamış yağ asit zincirindeki alfa metilen gruplarından hidrojen atomu uzaklaştırarak lipid radikallerini (L) oluştururlar. Lipid radikalleri kararsız bileşiklerdir ve moleküler oksijen ile reaksiyonlaşarak lipid peroksit radikallerini (LO<sub>2</sub>) meydana getirirler. Lipid peroksit radikalleri zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinden yeni lipid radikalleri oluştururken kendileride hidrojen atomlarını alıp hidroksiperoksitlerine (LOOH) dönerler. İlerleme döngüsü olarak tanımlanan bu basamaktan sonra lipid radikalinin yıkılımı olan bitiş reaksiyonu gerçekleşir.<sup>22-24</sup>

Lipid peroksidasyon lipid peroksitlerinin aldehitler, hidrokarbon gazları ve malondialdehit(MDA) gibi ürünlere dönüşmesiyle sona ermektedir.<sup>21,22</sup>

Retina oksijenden zengindir ve büyük oranda yağ asidi içerir. Işığa karşı duyarlı olan bu dokunun lipid peroksidasyonuna maruz kalma riski yüksektir.<sup>25</sup>

MDA hücre için toksik bir ürün olup membranları geçip lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin primer amino grupları ile reaksiyona girebilmektedir. Fotoreseptörlerde meydana gelen böyle bir çapraz reaksiyon hücre ölümüne neden olmaktadır.<sup>26</sup>

Lipid peroksitler kısa ömürlü olduklarından daha kararlı ve uzun ömürlü bir ürün olan malondialdehit (MDA); lipid peroksidasyon seviyesinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal parametrelerden en çok tercih edilenidir.<sup>27</sup>

## 2.5. Glokomda Fizyopatoloji

Glokomun günümüzde sadece yükselmiş göz içi basıncı nedeniyle oluşan bir hastalık olmadığını birçok araştırma göstermiştir. Yükselmiş göz içi basıncı önemli bir risk faktörü olmakla birlikte bazı glokom tiplerinde normal seyretmektedir.

Glokomda risk faktörleri, sistemik risk faktörleri ve lokal risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılabilir. Genel olarak damar yapısının bozukluğu, özellikle hipertansif hastalarda gece tansiyonları düşen kişilerin retina oto regülasyonlarında ciddi bir bozulma vardır. Retina ve

optik sinir başında çok mükemmel bir oto regülasyon mekanizması vardır. Bu böbrek ve beyinde devamlı çalışan bir sistemdir. Glokomlularda bozulmakta ve göz içi basıncının etkisini artırmaktadır. Lokal vasküler risk faktörlerinde vazospasm ve bunun sonucunda oluşan iskemik ürünleri yer almaktadır.

Glokom optik sinir başında karakteristik morfometrik değişikliklerle giden bir optik nöropati olarak tanımlandığında, tablonun nörolojik bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır.<sup>28,29</sup> Her bir optik sinirde yaklaşık olarak bir milyon akson bulunmakta ve bu aksonlara ait nöronlar esas olarak retinanın ganglion hücreleri tabakasında ve çok daha az bir oranda da iç nükleer tabakanın iç kısımlarında yerleşmektedir. Yapılan çalışmalarda glokomda retina ganglion hücrelerinin ve bunlara ait aksonların tahrip oldukları, amakrin hücrelerinde bundan etkilendikleri gösterilmiştir.<sup>16,30,31</sup> Ayrıca, retina ganglion tabakasındaki hücreler ve iç - nükleer tabakadaki bazı amakrin hücrelerin yüzeylerinde iyonotropik NMDA reseptörlerini taşıdıkları, bu nedenle eksitotoksisite için hedef haline geldikleri bilinmektedir.<sup>32,33</sup> Literatürdeki birçok çalışma, gelişme esnasında merkezi sinir sisteminde, sinir sistemi ve retinayı tutan patolojik durumlarda apoptozisin meydana geldiğini açıkça göstermiştir.<sup>34</sup>

Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda retina ganglion hücrelerinin çeşitli mekanizmalarla öldükleri kaydedilmiştir. Retina iskemisi, eksitotoksisite, ganglion hücrelerinin trofik desteğinin azalması veya kesilmesi, mitokondrileri doğrudan etkileyen faktörler, inflamasyon, çinko gibi bazı eser elementler ve otoimmünite gibi bazı bağışıklık mekanizmaları glokomdaki ganglion hücreleri harabiyeti ve kaybında suçlanmıştır.<sup>16</sup> Bunlardan dolayı ganglion hücrelerini korumak için, direkt veya indirekt nöral korunma glokomda da potansiyel yarara sahip bir yaklaşım olarak görünmektedir. Primer etken ne olursa olsun, glokomda ganglion hücreleri ölümü apoptotik kaskadların aktivasyonu ile yakından ilişkili izlenimini vermektedir.

### 2.5.1. Apoptozis

En sık görülen hücre ölüm biçimi hücre proteinlerinin denatürasyonu ve organellerin yıkılması ile kendini gösteren nekrozdur. Son zamanlarda gösterilen hücreyi ölüme götüren ikinci bir fizyolojik ve patolojik olaya apoptozdur. Bunun temel yapısal bulgusu kromatin yoğunlaşması ve parçalanmasıdır. Apoptoz çoğunlukla tek hücreleri veya hücre gruplarını tutar, hemotoksilen eozinle boyalı kesitlerde yuvarlak veya oval yoğun eozinofil sitoplazmalı

ve yoğun nükleer kromatin parçalarına sahip kitleler şeklindedir. Bu kromatin parçaları (apoptotik cisimler) komşu fagositik hücreler tarafından tutulup parçalanırlar. Apoptoza giden hücrenin 3 temel karakteristik niteliği

1-Kromatin yoğunlaşması ve membran düzensizliği

2-DNA'nın nükleozom boyutunda parçalanması

3-RNA ve protein sentezidir ki, bu sonucusu ölmekte olan bir hücrede aktif metabolizmayı gösterir, bu nedenle apoptoza 'programlı hücre ölümü' de denmektedir.<sup>35</sup>

Apoptoz nekroza nazaran daha yavaş bir süreç olduğundan tedavi ile etki edilmesi olasıdır. Programlanmış hücre ölümü olan apoptozda, intrensek bir intihar programı harekete geçmekte ve hücre sistematik olarak tahribata uğramaktadır.<sup>36</sup>

İskemik nöron ölümü klasik olarak nekroza bağlanmıştır, ancak son yıllarda ikinci bir ölüm mekanizması, yani apoptozis Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Amiyotrofik lateral skleroz ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda oldukça yoğun bir ilgiye konu olmuştur.<sup>37</sup> Bahsedilen nörodejeneratif hastalıklara benzer şekilde, glokomlu insan gözlerinde, deneysel glokom modellerinde ve maymun ve sıçanlarda optik sinir kesisini takiben retina ganglion hücresi apoptozisi gösterilmiştir.<sup>35,38,39</sup>

## 2.5.2.Eksitoksisite

Santral sinir sistemindeki sinapsların %60'tan fazlasında sinaptik aşırıya aminoasit nöromediyatörler aracılık etmektedir. Sinapslarda nörotansmitter veya nöromodülatör görevi yapan aminoasitler tek nöron düzeyindeki etkilerinin niteliğine göre ikiye ayrılırlar;

1) İnhibitör aminoasitler; GABA (gama-aminobütirik asit), glisin, taurin ve prolin.

2) Eksitatör aminoasitler; glutamat ve aspartat.

Glutamik asit, glutamaz enziminin yardımıyla glutamin'in hidrolizi sonucu oluşur. Az bir kısmı ise oksoglutarat'ın oksidasyon ve transaminasyonu suretiyle glukozdan sentez edilir. Sinir ucundan glutamat salınmasının  $Ca^{++}$  a bağımlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serbest oksijen radikalleri de sinir ucunda glutamat salınmasını indükler.<sup>40</sup> Glutamat, glutamin sentez tarafından glutamin'e dönüştürülerek inaktive edilir. Glutamat'ın analogu olan kainik asit düşük dozlarda glutamat gibi etkinlik gösterir; lokal uygulanan yüksek dozlarda ise nörotoksik etki yapar ve o bölgedeki nöron somalarını tahrip eder. Nöral dokularda çeşitli agonist ve antagonistlere olan duyarlılıklarına göre 4 farklı glutamat reseptörü vardır.

Glutamat reseptörleri aspartat'a da afinite gösterirler ve onun tarafından da aktive edilebilirler. Bu nedenle glutamat reseptörlerine eksitatör aminoasit reseptörleri adı da verilir. Bu gün için glokomda optik sinir hasarını açıklayan temel görüşlerden biri de bu eksitatör amino asit reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu oluşan toksisitedir. Bu kısaca eksitoksisite olarak adlandırılmaktadır. Glutamata bağlı toksisite inme, travma, epilepsi, amiyotrofik lateral skleroz ve AİDS demansında da gözlenmiştir. Retinaya olan glutamat toksisitesinde, bu aminoasitin seçici bir etki gösterdiği düşünülmektedir. Ganglion hücreleri uzunlukları itibariyle retinada özellikli durumdadırlar, aksonları lateral genikulat cisme kadar uzanır. Bu da ganglion hücrelerinde, eksitotoksik hasarlanmaya yatkınlık oluşturmaktadır.<sup>41</sup>

Glokomlu insan ve hayvanlarda vitreus incelendiğinde yüksek miktarda glutamat bulunmuştur.<sup>42</sup> Yüksek miktarda ekstrasellüler glutamat nörotoksiktir ve bu etki 12 saat süreyle glutamata maruz bırakılan HT4 hücrelerinde gösterilmiştir. Bu hücrelerde hücre içi glutatyonunda hızlı azalmayı, reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) birikimi, hücre içi Ca<sup>2+</sup> artışı, mitokondri zar potansiyelinin progresif olarak kaybı, mitokondride şişme ve dış zar bütünlüğünün bozukluğu ve hücre canlılığının azalması takip etmektedir.<sup>43</sup> Böylece glutamatın direkt eksitotoksik etkisine ek olarak, bundan bağımsız bir etkiyle mitokondri disfonksiyonuna yol açarak apoptozise neden olduğu anlaşılmaktadır. Farelerde bir glutamat analogu olan NMDA'nın vitreus içine enjeksiyonundan sonra doza bağımlı bir şekilde apoptotik retina ganglion hücre ölümünün ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>44</sup> Glutamat toksisitesini NMDA reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştirmektedir. Büyük (magnosellüler) ganglion hücreleri, küçük (parvosellüler) hücrelere göre göziçine glutamat enjeksiyonuna daha duyarlıdır.<sup>45</sup>

NMDA reseptörlerinin glutamat ile aktivasyonu patolojik miktarlarda nitrik oksit (NO) yapımını uyarmakta ve mitokondrilerde serbest radikal superoksit iyonu yapımında artırılmaktadır.<sup>46</sup> NO hem bazı önemli fizyolojik işlevlere, hem de patolojik rollere sahip bulunmaktadır.<sup>47</sup> NO, 3 isoformu bulunan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından yapılmaktadır. Gerek normal, gerekse glokomlu optik sinir başında NOS isoformlarının varlığı gösterilmiştir.<sup>48</sup> Primer açık açılı glokomda da NOS isoformları optik sinir başında artmış miktarlarda tespit edilmiştir. NOS'ın 3 isoformu, NOS-1, NOS-2, NOS-3, astrositler ve damar endoteli tarafından yapılmaktadır. Glokom için karakteristik olan kronik akson tahribatında esas olarak astrositler tarafından aşırı olarak yapılan NO'nin majör rolünün olduğu ileri sürülmüştür.<sup>49</sup>

NO süperoksit anyonu ile tepkimeye girerek çok toksik bir madde olan ve apoptozisi başlatabilen peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit ileri derecede reaktif bir serbest radikaldir ve

yapısal etkilere karşı önemli derecede ganglion hücresi korunması sağlanabildiği gösterilmiştir. Böylece, hücre proteinlerindeki denatürasyon ve membran lipid oksidasyonunun apoptotik nöral tahribat yapıcı etkisi desteklenmektedir.

### 2.5.3. NMDA ve NMDA'nın Retina Hasar Yapıcı Etkisi

#### Glutamerjik Reseptörler( Eksitatör aminoasit reseptörleri):

Glutamat reseptörlerinin 4 ana tipi vardır, bunlardan ilk üçü iyon kanalına kenetli (iyonotropik) reseptörlerdir:

1-NMDA'ya glutamattan daha fazla duyarlı olan ve D-2-amino-5-fosfonovalerat, D- $\alpha$  - aminoasit ve CGS 19755 tarafından selektif şekilde bloke edilen NMDA reseptörleri

2-AMPA( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol) reseptörleri

3-Kainik aside fazla duyarlı olan kainat reseptörleri

4-Metabotropik glutamat reseptörleri.

Bu reseptörlerden halen en fazla incelenmiş olan glutamat reseptörleri, NMDA reseptörleridir. Beyin korteksi, retina, hipokampus ve amigdala'da fazla sayıda bulunurlar ve nöronlar üzerinde postsinaptik yerleşim gösterirler.

Bu reseptörler bir kanal proteini (katyon veya  $Ca^{++}/Na^+$  kanalı) ile kenetlenmişlerdir. Bu molekül kompleksi üzerinde NMDA reseptörünü allosterik şekilde etkileyen ve kanal fonksiyonunu modüle eden bir glisin bağlanma yeri ve poliamin bağlanma yeri, voltaja-bağımlı  $Mg^{++}$  bağlanma yeri ile fensiklidin ve benzeri maddeleri bağlayan bir fensiklidin bağlanma yeri bulunur. Katyon kanalı;  $Mg^{++}$  ve fensiklidin ve benzerleri tarafından voltaja-bağımlı bir şekilde bloke edilir. Katyon kanalının  $Mg^{++}$ 'un inhibitör etkisinden kurtulabilmesi için membran voltajının yeterli derecede yükseltilmesi gerekir. Glisin ise NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu iyon kanallarının açılmasını allosterik etkisi ile facilitate eder; fizyolojik bakımdan glutamatın ko-agonisti diye nitelendirilir. İlginç olarak glisin'in bu etkisi, onun omurilikteki reseptörlerini bloke eden striknin tarafından antagonize edilmez. D-sikloserin ve milasemid, glisin bağlanma yerinin parsiyel agonistidir. Ketamin, dizosilpin(MK-801) ve benzomorfan türevleri (N-alilnormetozosin vb.) de, reseptör-kanal molekül kompleksi üzerindeki fensiklidin bağlanma yerine bağlanıp onun gibi inhibitör etki

yaparlar. Adı geçen antagonist maddeler glutamatın, NMDA reseptörleri üzerinden oluşan konvülsif diğer etkilerini non-kompetitif bir şekilde antagonize ederler; bunların mezokortikolimbik dopamin sistemini stimüle edici ve buna bağlı olarak insanda psikotomimetik etkileri olduğu halde, doğrudan doğruya NMDA reseptörüne kompetitif antagonistler psikotomimetik etkinlik göstermezler. Çinko iyonu ( $Zn^{++}$ ), NMDA reseptörü üzerinde kendine özgü bağlanma yerine bağlanarak glisin etkisini azaltır. Doğal poliaminler olan spermidin ve spermin, kendilerine özgü yere bağlanarak glutamat etkisini artırır. Eliprodil, ifenprodil ve tibazolin gibi ilaçlar poliamin bağlanma yerinde antagonistik etki yaparlar.<sup>50</sup> Yeni incelemeler NMDA reseptörlerinin farklı alt birim içeren alt-tiplerinin bulunduğunu göstermiştir. Bunlar NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A subunitleridir. Bu subunitlerin her biri farklı genler tarafından kodlanır.<sup>51</sup>

Ganglion hücrelerinin eksitoksisiteye maruz kalmasının, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu olduğu bilinmektedir. RGH aksonları NMDA reseptörü açısından zengindir. Optik sinir başı ve retina kan akımı dinamiğindeki hipoksik değişimler aerobik solunuma zarar vererek oksidatif fosforilasyonu engeller ve hücrenin enerji kaynağı ATP üretimini durdurur ayrıca ortama glutamat salınımını artırır. Hem artan glutamat, hem de azalan ATP farklı yollarla hücre içinde sodyum artırıcı etkiye neden olur. Artan glutamatla aşırı uyarılan NMDA reseptörleri, bir katyon ( $Na^+/Ca^+$ ) proteinine kenetli olduklarından, bu kanal proteini aktive olarak ganglion hücresi içine sodyum girişini artırır, azalan ATP nedeniyle de sodyumu hücre dışına pompalayarak, hücreyi fazla sodyum yükünden koruyan başlıca mekanizma olan Na-K ATPase enzim aktivitesi azalır. Hücre içine girişi artıp, çıkışı azalan sodyum da hücresel zedelenmenin ilk aşaması olan osmotik şişmeye ve sodyum/kalsiyum değişimini etkileyerek kalsiyum birikimine neden olur, sonuçta da Kalsiyum hücre ölümüne kadar giden bir dizi enzimatik reaksiyonu başlatır.<sup>16,52,53</sup>

## 2.6. Glokomda Nöroproteksiyon ve Tedavi Yaklaşımları

İskemik olaylar glokom patojenitesinin önemli merkezidir ve nekrozdaki daha muhtemel olarak apoptoz yoluyla nöronların ölümüne yol açarlar. Hücre ölümüne yol açan mekanizmaların daha iyi anlaşılması göz içi basıncı kontrolünün ötesinde, nöron yaşamının uzamasını ve apoptozun bloke edilmesini sağlayacak olan ve nöroproteksiyon adı verilen yeni bir terapötik kavramın yolunu açmıştır.



Nöronal dejenerasyon, somojenik veya aksojenik olan primer harabiyetin yerine bağlı olarak 2 kategoride gruplanabilir. Damarlarda kan akımının ani ve total olarak kesildiği inme ve santral retinal arter tıkanıklığı gibi gibi durumlarda somojenik harabiyet görülür ve öncelikle nöronun hücre gövdesi, hastalığın erken döneminde haraplanır. Omurilik harabiyeti, amiyotrofik lateral skleroz ve olasılıkla glokom gibi aksojenik bozukluklarda, başlangıçta akson hasara uğrar ve hücre gövdesi bir süre daha canlı kalır. Bu nedenle nöron gövdesi, henüz geri dönüşümsüz hasara uğramadan önce sürvisini artıracak girişimlerde bulunulabilir.<sup>53,54</sup>

İskemik ve/veya mekanik bir travmayı takiben, belirli sayıda nöron ölür ve bir dizi olayı başlatarak, travma ortadan kalksa bile başka nöronların da sekonder ölümüne neden olan “nörodejenerasyon ortamı”nın yaratılmasına yol açar. Nöroproteksiyon, primer veya sekonder nöron ölümüne yol açan olaylar üzerinde farmakolojik olarak etki gösterilmesini kapsamaktadır.<sup>55</sup>

Nöroproteksiyon terim olarak, primer etken ortadan kaldırılmış olsa da hasarlanma riski altındaki, ölmüş veya ölmekte olan hücreler arasında bulunan sağlıklı nöronların korunması anlamında kullanılmaktadır. Retinal nöroprotektif ajan ise hem direkt, hem de indirekt olarak özellikle retina ganglion hücrelerinin ölümüne karşıt etki gösteren bir madde olarak tanımlanır. Glokomda, nöron korunmasının amacı stresli durumlarda nöron yaşamını devam ettirecek olan sinyal yollarını açık tutmak ve nöron ölümüne neden olacak maddelerin veya yolların önüne geçerek retina ganglion hücre hasarını geciktirmek veya durdurmaştır.

Klinik çalışmalarla ortaya konan sonuçlara göre, glokomda optik sinirin tüm aksonları aynı anda, hatta aynı dekatta hasarlanmamaktadır. Zira glokoma bağlı apopitoz kronik bir süreçtir. Biliyoruz ki apopitozla bir hücrenin ölmesi için bazı sinyallere gerek vardır. Bu durumda optik sinir aksonlarının aynı anda uyarılmadıklarını düşünmek yanlış olmayacaktır. İnsan optik sinirinde yaklaşık bir milyon iki yüz bin aksonun olduğu düşünülecek olursa, glokomlu bir gözde herhangi bir anda ancak birkaç nöronun hasarlanma süreci içinde olması mümkündür.<sup>35,36,56</sup> Santral sinir sisteminde oluşan inmenin fizyopatolojisinden biliniyor ki, iskemi sonrası gelişen nörodejenerasyona sekonder olarak, daha sonra ortaya çıkan ve yine ilk hasarlandığı uyarana bağlı oluşan gecikmiş bir nöron kaybı da ortaya çıkmaktadır. Bu hipotezleri glokoma da uyarlıyorsak; ganglion hücrelerinde hasarı başlatan bir uyarı daha sonra çevredeki sağlıklı hücrelerde de ikincil olaylara sebep olabilecektir. Birincil ve ikincil hasarlanma mekanizmalarının varlığı ilk kez Yoles ve ark. tarafından ortaya konmuştur. Erişkin ratın optik sinirinde kısmi, ölçülebilir ve kontrollü bir şekilde hasar oluşturularak

yapılan deneyde glokomdakine benzer şekilde hasarlanmış hücrelerin apoptozla kaybedildiği görülmüştür. Dejenerasyon sürecinin kendi içerisinde de aktive olduğu ve ilk hasarlanmadan kurtulan nöronların daha sonra ortaya çıkan mediyatörlere bağlı hasarlanmaya maruz kalıp, sonuçta yine kaybedildiği izlenmiştir. Bu sonuca göre de eksitator aminoasitler, serbest radikaller ve potasyum iyonu gibi toksik mediyatörlerin hem sinir liflerinde hem de retinada muhtemelen var olduğu ve sağlam kalan akson ve hücrelerde ikincil hasarlanmayı tetiklediği sanılmaktadır.<sup>41,57,58</sup>

Kronik iskemik bir süreçte, nöronu apoptoza götüren temel sebep hücre sürvi uyarıları ve hücre ölüm uyarıları arasındaki kritik dengenin bozulmasıdır. Bu uyarılar arasında NGF, BDNF, bFGF vb. sürvi uyarıları ve iskemi, yüksek glutamat konsantrasyonu, p53 (tümör süpresör gen) ekspresyonu ise ölüm uyarıları olarak dikkat çekmektedir. Dolayısıyla bir nöroprotektan bu uyarılardan en az birini etkileyecek şekilde,

- 1- Başlangıç enerji kaybını azaltarak
- 2- Plazma membranının iyonik dengesini ve bütünlüğünü sürdürerek
- 3- Eksitoksisiteyi önleyerek
- 4- Normal aksonal fonksiyonu koruyarak
- 5- İntrasellüler hasar etkilerinin durdurulması gibi stratejilerle hareket edebilir.

Bir ilacın nöroprotektif olarak kabul edilebilmesi için, sahip olması gereken temel kriterler vardır: ilaç öncelikle farmakolojik dozlarda retina ve vitreusa ulaşabilmeli, retina veya optik sinirde bir hedefi olmalı, hedefin aktivasyonu zararların baskılanmasını ve/veya nöronun rezistansını artıran yolları tetiklemeli ve bu etkinliği klinik çalışmalarla gösterilebilmelidir.<sup>59</sup>

Pek çok doğal ya da farmakolojik madde hücre ölümüne neden olan zincirin farklı halkaları üzerinde etkili olarak iskemiye karşı savaşıyor. Tablo-1'de çoğu deneysel çalışmalarla ispatlanmış nöroprotektif yaklaşımlara örnekler verilmektedir.<sup>60,61</sup>

Tablo-1. Bazı nöroprotektiflere örnekler

Nöroprotektif strateji	İlaçlar
Retinanın enerji desteğini sürdürme	Flupirtine (retina ATP seviyesini artırır) Adenozin agonistleri (oküler kan akımını ^) Dopamin antagonistleri (oküler kan akımını ^)
Hücrel enerji ihtiyacının azaltılması	Hipotermi
Extrasselüler glutamat seviyesini v	Glutamin sentetaz ^,glutamazv
NMDA reseptör aktivasyon inhibitörleri	MK-801 Ketamin Memantin Flupirtin Dextrometorfan
AMPA ve kainate reseptör blokeri	CNQX
Voltaja bağlı Ca <sup>+2</sup> kanal blokeri	Flunarizine Betaxolol
Hücre içi glutamat katabolizmasını ^	Kortizol
Serbest radikal oluşum inhibisyonu	Deferoksamin Allopurinol
Lipid peroksidasyonunu önleme	Tirilazad mesylate Vitamin E
Apopitotik hücre ölümünü önleme	Gen transferi yapılan farelerde Bcl-2'nin aşırı uyarılması Flupirtine (Bcl-2 uyarılmasında artış) ATA (endonükleaz inhibitörü) Sikloheksamid / Aktinomisin D
İnflamasyonu engelleme	İbuprofen
Oksidatif hasarı engelleme	Superokside dismutaz Katalaz EGb 761 (gingo biloba ekstresi) Mannitol Melatonin
Nörotrofin-aksonal akım düzenleyicileri	Beyne bağlı nörotrofin faktör (BDNF) Nörotrofin büyüme faktörü (NGF)
Büyüme faktörleri	Bazofilik fibroblast büyüme faktörü(bFGF)

## 2.7.Olanzapin

### 2.7.1. Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri

#### Farmakodinamiği:

Olanzapin, thienobenzodiazepin (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-1 OH- thieno2,3-B 1,5 benzodiazepin) grubundan, bir "atipik" antipsikotik ajandır. Kimyasal olarak klozapin ve ketiapin'e benzer.<sup>62</sup> Yapısal olarak olanzapinin klozapinden farkı,<sup>63</sup> halkalarından birinde klor atomu olmayışı ve diğer bir halkasında sülfid bağlı ve metil grubu olmasıdır. Olanzapinin çeşitli monoamin reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. İn vitro reseptör bağlanma çalışmaları olanzapinin dopamin (D4, D3, D1, D2), serotonin (5-HT2A/C, 5-HT3, 5-HT6), muskarinik (M1-M5, özellikle M1), histamin H1, ve 1-adrenerjik reseptörlere yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir.<sup>63-65</sup> Olanzapin klozapine göre biraz daha fazla D2, biraz daha az 5-HT2 reseptör afinitesi ve daha düşük 2 adrenerjik reseptör afinitesi göstermektedir. Hem 5-HT2A hemde D2 reseptörlerine güçlü bağlanmakla beraber, 5-HT 2A reseptörüne yaklaşık 3:1 oranında daha güçlü bağlanmaktadır.<sup>63-65</sup> PET (Positron Emission Tomography) çalışmasında, tek doz oral (10 mg) olanzapin verilen sağlıklı gönüllülerde, olanzapinin dopamin D2 reseptörüne göre yüksek 5-HT2A reseptör tutulumu oluşturduğu gösterilmiştir. Nöroendokrin çalışmalarıda, olanzapinin hem serotonin (5-HT) antagonisti (quipazine'e bağlı kortikosteron yükselmesini bloke eder) ve hem de DA antagonisti (pergolid'e bağlı kortikosteron yükselmesini bloke eder) olduğunu, fakat klozapine benzer şekilde 5-HT tarafından yönlendirilen cevabı antagonize etmede daha güçlü olduğunu göstermektedir.<sup>65,66</sup> Ayrıca, olanzapinin D2 reseptörlerine göre D4 reseptörlerine daha fazla afinitesi vardır.<sup>66</sup>

#### Farmakokinetiği:

Ağızdan alınan olanzapin'in %85'i gastroentestinal sistem (GİS)'den emilir. Olanzapinin plazma seviyesi, günlük oral alımla linear bir şekilde artmaktadır. Doruk plazma konsantrasyonuna 6 saat içinde ulaşır.<sup>65</sup> Yanlanma ömrü 24 saatten fazla (27-38.6 saat: ortalama 31 saat) olan olanzapin, idrar ve dışkı ile atılır.<sup>65</sup> Dengeli durumda olanzapin plazma konsantrasyonu, hastalar arasında sadece 4 ila 5 kat değişiklik göstermektedir.<sup>67</sup> Plazmada yüksek oranda proteinlere bağlıdır. Olanzapinin etkisi, 1 ila 2 hafta içinde hızlı bir şekilde

başlar. <sup>65</sup> Yaklaşık %40'ı karaciğerden birincil-geçişle (first-pass) metabolize edilerek, inaktif hale getirilir. Olanzapinin metabolize olmasındaki en önernli yol 10-N-glukuronidasyondur. <sup>67,68</sup> İdrar ve dışkıdaki major metabolit N-glukronittir. <sup>65</sup> Bu, CYP veya FMO (flavin içeren monooksijenaz) yoluyla kendi metabolizmasını uyaracak ya da inhibe edecek ilaçlara genel duyarlılığını azaltır. <sup>67</sup> Diğer önemli metabolizma yolları alilik hidroksilasyon ve N-oksidasyon-N-demetilasyondur. En az 10 farklı metaboliti olmasına rağmen hepsi inaktiftir. <sup>65</sup> Karaciğerde CYP1A2'nin 4'-N-desmetil ollanzapin ve 7-hidroksi olanzapin oluşumunu; CYP 2D6'nın 2-hidroksimetil olanzapin ve FM03'ün 4'-N-oksid olanzapin oluşumunu katalize ettiği düşünülmektedir. <sup>69,70</sup> Olanzapinin sitokrom P450 (CYP)'leri inhibe etme yüzdesi %0.3'den azdır. Bu enzimlerle metabolize olan substratlar olanzapinle birlikte alındığında, bu enzimlerin çok az inhibisyonu oluşacağını düşündürmektedir. <sup>71</sup> Sitokrom P450 inhibisyonu için, oral doz tedavisiyle sağlanan konsantrasyonun 30 katı konsantrasyon gerektirmektedir. <sup>71</sup> İlaç etkileşim ihtimali düşük olması nedeniyle diğer antipsikotikler, antidepresanlar ve benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilir. <sup>67,72,73</sup> Serum lityum düzeyini etkilemez. <sup>65</sup> Bu duruma tek istisna, P450 enziminin CYP2 ailesinden farklı olan CYP1A2 ailesini güçlü bir şekilde inhibe eden tek psikotrop olan fluvoksamindir. Fluvoksamine birlikte Olanzapin kullanıldığında olanzapini'nin kan düzeyi artacağından yan etkilerin düşük dozlarda çıkabileceği hatırlanmalıdır. Aksine karbamazepin P450 enzimlerini indüklediği için, birlikte kullanımı halinde olanzapinin metabolizmasını arttırarak olanzapinin kan düzeyini düşürür. Ayrıca sigara içenlerde de olanzapinin metabolizması artarak kan düzeyi düşmektedir. <sup>69,73</sup> Cinsiyet ve sigara en fazla farmakokinetik değişikliklerle ilişkilidir. Ancak kişiler arası farmakinetik farklılıklar göz önüne alındığında hiçbiri için tek başına doz ayarlaması gerekli olmaz. <sup>74</sup>

### 2.7.2. Klinik kullanımı:

Olanzapin ekim 1996 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde FDA dan psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Ülkemizde 1998 yılı başlarında Zyprexa adı altında pazarlanmaya başlamıştır. Şu anda Amerika Birleşik Devletlerinde en çok reçete edilen atipik antipsikotik ilaçtır. Antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal yan etkilerinin nigrostriatal sistemdeki dopamin reseptörlerinin blokajı ile antipsikotik etkinliklerinin ise mezolimbik sistemdeki dopamin reseptörlerinin blokajı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Olanzapin şizofreni ve benzeri bozuklukların tedavisinde en az haloperidol kadar etkili olan tiybenzodiazepin türevi bir antipsikotiktir. Karşılaştırmalı çalışmaların çoğu, olanzapinin negatif belirtiler üzerine haloperidolden daha etkili olduğunu ve sürdürüm tedavisinde de nüks riskini azalttığını göstermektedir. Olanzapinin ekstrapiramidal yan etki oluşturma potansiyeli haloperidolden düşüktür. Olanzapine bağlı bildirilmiş agranülositoz olgusuna rastlanmadığı gibi, olanzapinin prolaktin düzeyleri üzerine etkisi de minimal düzeydedir. Olanzapin şizofreni ve benzeri psikotik bozuklukların tedavisinde güvenilir iyi bir alternatiftir.<sup>75</sup>

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Hayvanları**

**Tüm deneyler Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Etik Kurulunca belirlenen ve uyulması istenen kural ve ilkeler doğrultusunda planlandı. Çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Deneylerde ağırlıkları 200 ile 300 gr arasında değişen hepsi 5 aylık 80 erkek Wistar rat kullanıldı.**

#### **3.2. Anestezi**

**Bazı retinal iskemi çalışmalarında anestezi ajan olarak, kullanımı ve elde edilmesi daha pratik olduğundan ketamin kullanılmıştır. Biz çalışmamızda intramüsküler 20mg/kg ketamin kullandık.**

**Tüm ratlar aynı şartlarda beslendi, ratların strese girmemesi ve deney süresince beslenmelerinin devamı için sadece birer gözleri (sağ gözleri) kullanıldı, sol gözlerine herhangi bir işlem yapılmadı.**

#### **3.3. Gruplar**

**Çalışmamızda 4 grup oluşturduk.**

**Grup 1: 20 rattan oluşturuldu. Herhangi bir ilaç verilmedi.**

**Grup 2: 20 rattan oluşturuldu. Sağ gözlere intravitreal olarak 80nmol/0.005cc NMDA verilerek retinal iskemi oluşturuldu.**

**Grup 3: 20 rattan oluşturuldu. Sağ gözlere intravitreal olarak 80nmol/0.005cc NMDA verilerek retinal iskemi oluşturuldu. Aynı zamanda iki hafta süreyle 2mg/kg olanzapin intraperitoneal olarak uygulandı.**

**Grup 4: 20 rattan oluşturuldu. Sağ gözlere intravitreal olarak 80nmol/0.005cc NMDA verilerek retinal iskemi oluşturuldu. Aynı zamanda iki hafta süreyle 12mg/kg olanzapin intraperitoneal olarak uygulandı.**

**Her gruptaki 20 gözden 10 tanesi iki hafta sonunda alınarak histopatolojik inceleme, 10 tanesi de biyokimyasal değerlendirme için ayrıldı.**

.

### **3.4. Histopatolojik İnceleme**

**Tüm gruplardan alınan gözler %10'luk formolde fiske edildi. Artan alkol derecelerinden geçirilerek dehidrate edildi. Parafin bloklara gömüldükten sonra 5 mikron kalınlığında (optik diskin merkezinden yaklaşık 500 mikron uzaklığındaki alandan) kesitler alındı. Hematoksilen eosin ile boyandı. Periferal retina göz önüne alınmadı. Her bir olgu tek tek değerlendirildi ve her bir büyütme alanına (40x10 luk alanda ) düşen RGH leri rastgele seçilen 4 farklı yer sayılıp ortalaması alınarak değerlendirildi ve fotomikroskopla fotoğraflandı.**

### **3.5. Biyokimyasal Değerlendirme**

**Biyokimyasal incelemede, lipid peroksidasyonun ürünü olan MDA düzeyleri ölçüldü. MDA Ölçümü aerobik koşullarda ve pH 3,5'te lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA'nın tiyobarbitirik asit ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanmaktadır. Enükle edilen gözlerin retinaları ameliyat mikroskobu altında soyularak sıvı azotla donduruldu. Çözme işleminden sonra örnek dokular tek tek tartılarak gram doku başına 9 ml % 1.15'lik KC1 olacak şekilde sulandırıldı ve +4 °C'de homojenize edildi. 0,5 ml homojenat 3 ml fosforik asit ve 1ml**



tivobarbitürük asit solüsyonu ile karıştırıldıktan sonra, 45 dakika kaynayan su banyosunda bekletildi. Tüpler hızla soğutulduktan sonra 4 ml n-butanol eklendi ve 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek n-butanol fazı ayrıldı. Spektrofotometrede 535 ve 520 dalga boyunda supernatanın absorbansı ölçüldü. Standart olarak 0.5 ml 0.5 nmol tetraethoksi propan numune gibi çalışıldı. İki absorbans değeri arasındaki fark nmol/100mg doku biriminde doku malondialdehit (MDA) miktarı olarak belirlendi.

#### Örnek Absorbansı

Hesaplama:  $MDA(nmol/100mg \text{ yaş doku}) = \frac{\text{-----} \times \text{Standart Konsantrasyonu}}{\text{Standart Absorbansı}}$

şeklinde yapıldı.

### 3.6. Phosphate Buffered Saline (PBS) Tampon Hazırlanması

İzotonik NaCl Ph 7.4 olacak şekilde fosfatla tamponlanarak hazırlandı.

### 3.7. İlaçların Hazırlanması

NMDA, PBS ile stok solüsyon oluşturularak 80nmol/0.005cc olacak şekilde hazırlandı.

Olanzapin, piyasada mevcut solusyondan intraperitoneal 2mg/kg ve 12mg/kg olacak şekilde kullanıldı.

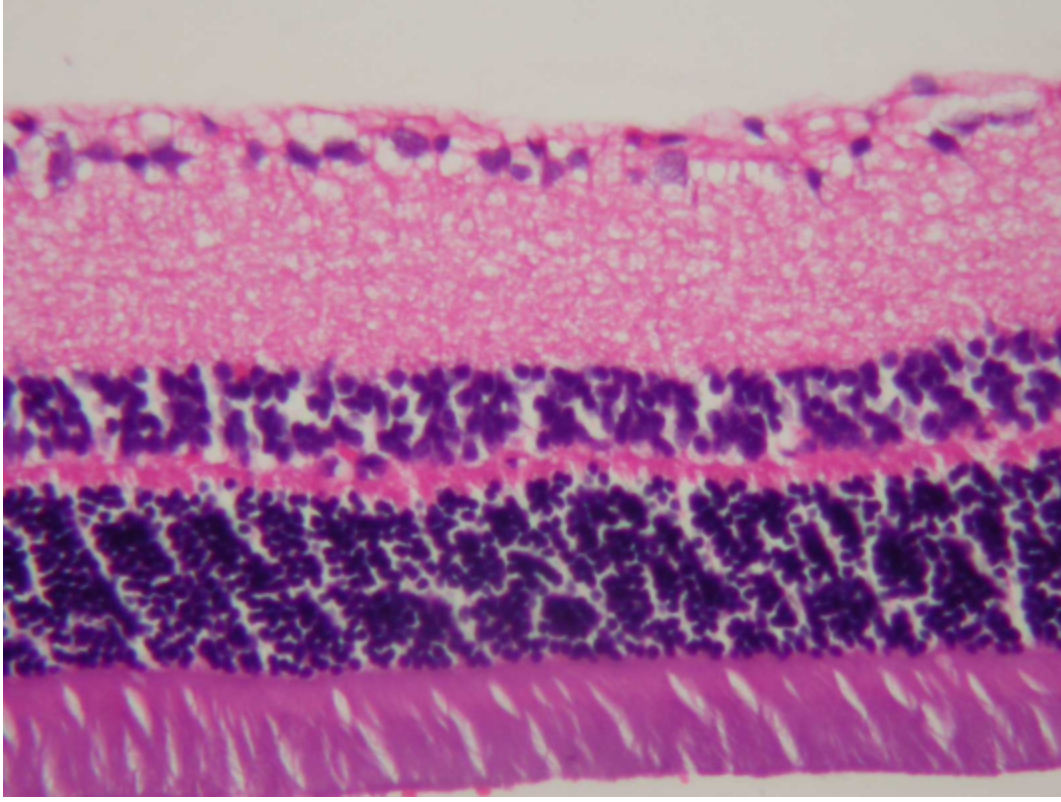
### 3.8. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar her grubun ortalaması ve ortalamadan standart deviasyon ile verilmiştir. Gruplar arasında fark olup olmadığının karşılaştırmaları one -way ANOVA testi, ikinci grup ile diğer gruplar arasında karşılaştırma post hoc scheffe testi kullanılarak yapılmıştır.

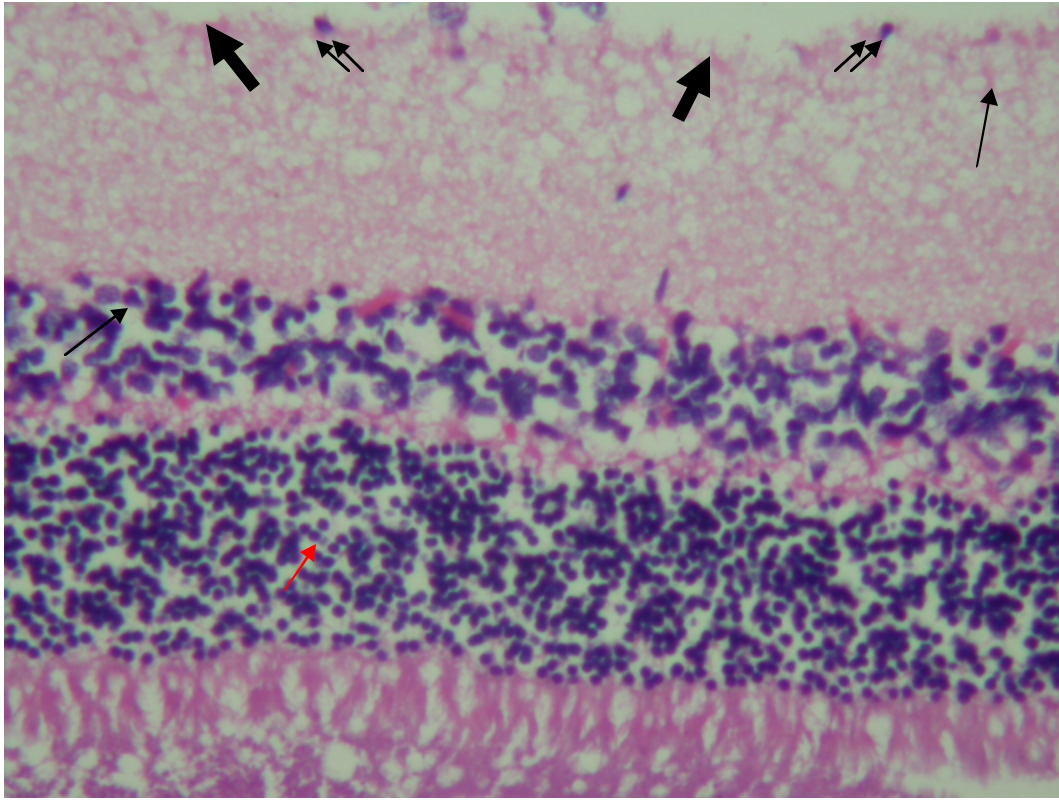
## **4. BULGULAR**

### **4.1. Histopatolojik Bulgular**

**Histopatolojik incelemede retina tabakalarında incelme ve kayıp gösteren periferik retina dikkate alınmadı, sadece arka kutup retinası incelendi. Resim-1’de herhangi bir ilaç uygulanmayan normal rat retinası kesiti (Grup 1) görülmektedir. Resim-2’de intravitreal NMDA enjekte edilen (Grup 2) bir rat retinası kesiti görülmektedir. NMDA’ nın toksisitesine bağılı olarak ganglion hücre sayısı oldukça azalmış olup iskemi bulguları gözlenmektedir.**

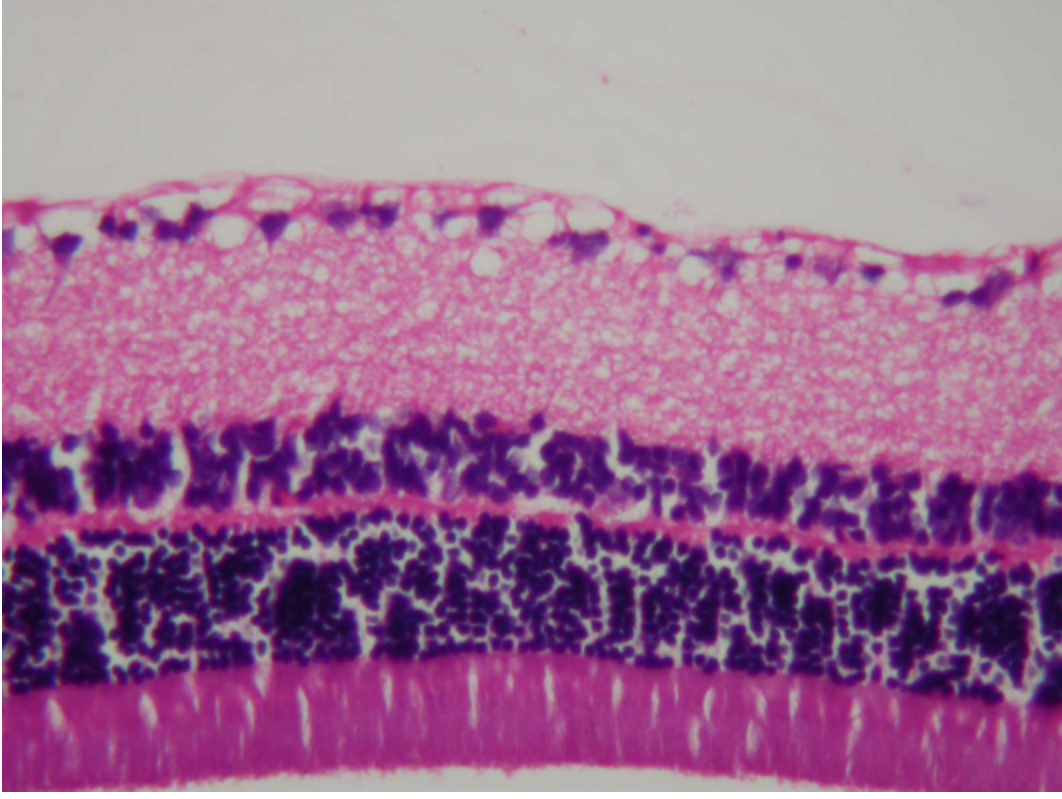


**Resim 1- Hehangi bir ilaç uygulanmayan rat retinası kesiti (HEX20).**

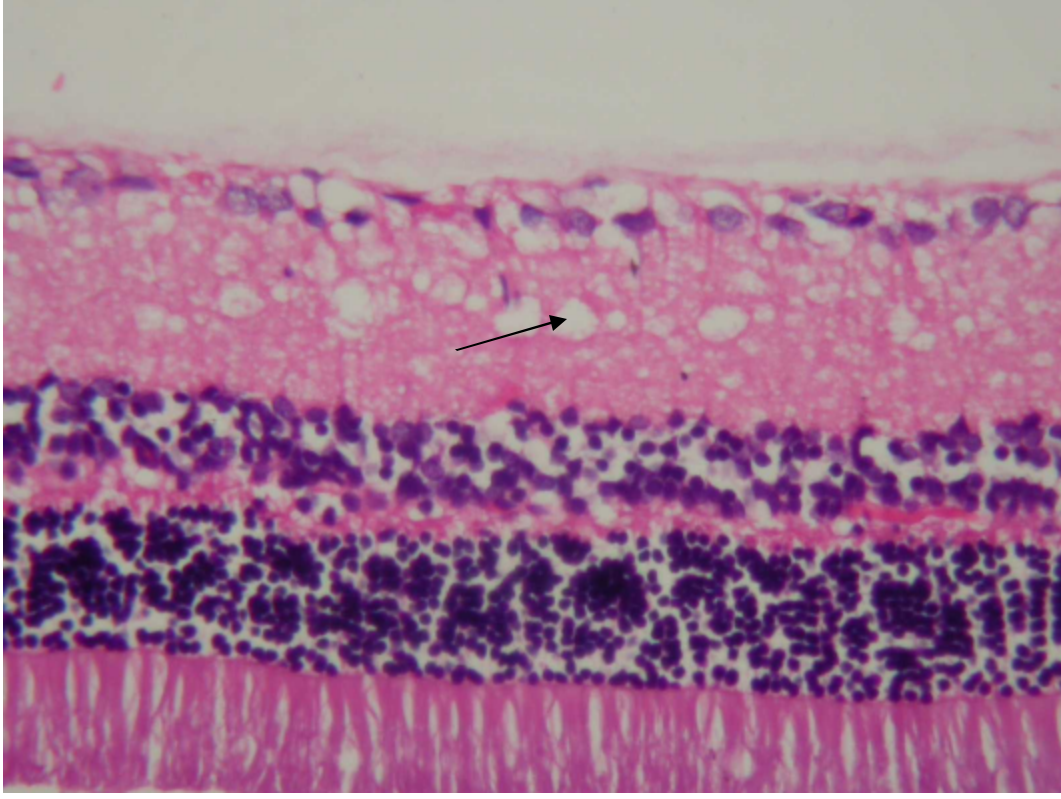


**Resim 2- NMDA ile iskemi oluşturulan rat retinası kesiti (HEX20). Ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada belirgin ödem(ince ok), ganglion hücrelerinde kayıp (kalın ok) ve piknoz(çift ok) ve dış nükleer tabakada ödem(kırmızı ok) izlenmektedir.**

**NMDA ve olanzapin verilen iki grupta (Grup 3 ve 4) ganglion hücre sayılarında korunma ve iskemi bulgularında düzelme görülmektedir (Resim-3 ve Resim-4).**



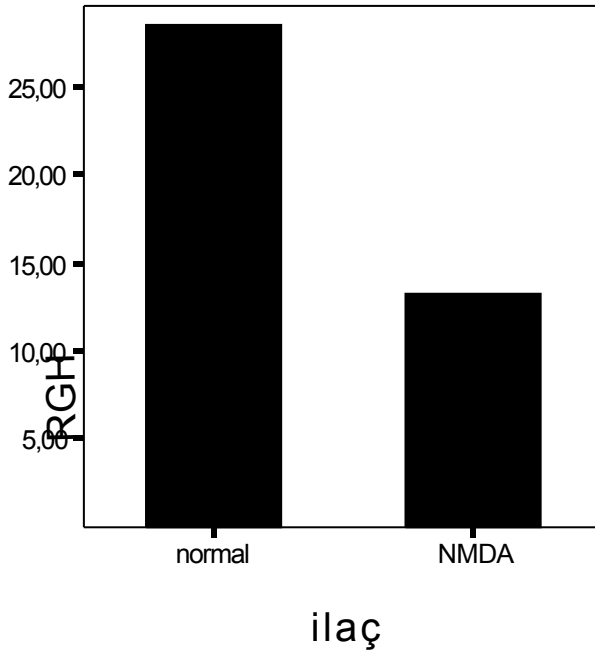
**Resim 3- NMDA ile iskemi oluşturulan ve iki hafta süreyle 2 mg/kg/gün olanzapin uygulanan grupta normale yakın görünümde retina kesiti (HEX20).**



**Resim 4- NMDA ile iskemi oluşturulan ve iki hafta süreyle 12 mg/kg/gün olanzapin uygulanan grupta, ganglion hücre tabakasında hafif ödem(ok) dışında normal görünümde retina kesiti (HEX20).**

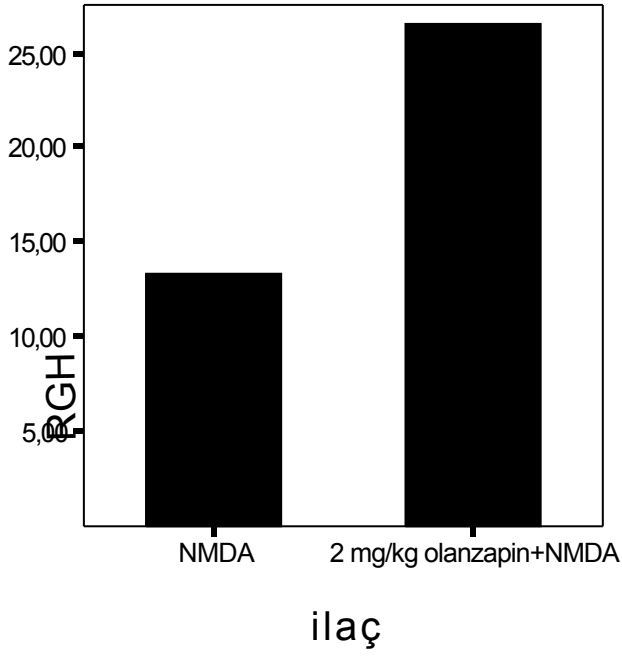
NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupta ganglion hücre sayısı oldukça azalmışken olanzapin ve NMDA verilen iki grupta iskemiden etkilenen ganglion hücre sayısı oldukça az gözlemlendi. NMDA verilen grupta (Grup 2) ganglion hücre medyan değeri  $13,32 \pm 3,00$  bulundu, herhangi bir ilaç uygulanmayan normal grupta (Grup 1) ganglion hücre medyan değeri  $28,55 \pm 4,19$  bulundu. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ) (Grafik-1).

**Grafik-1. Hehangi bir ilaç uygulanmayan normal grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun RGH sayılarının karşılaştırılması**



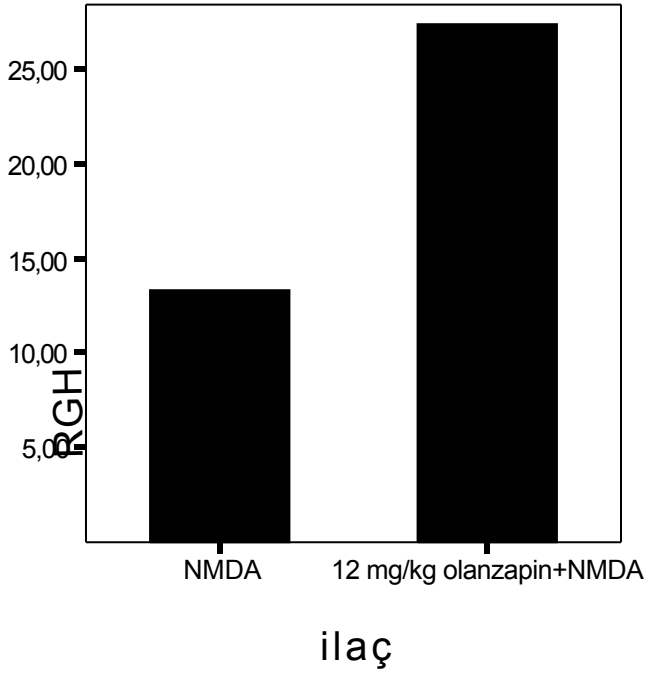
2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupta (Grup 3) ganglion hücre medyan değeri  $23,95 \pm 7,06$  bulundu. NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupla Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu( $p<0,001$ ) (Grafik-2).

**Grafik-2. 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun RGH sayılarının karşılaştırılması**



12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupta (Grup 4) ganglion hücre medyan değeri  $27,40 \pm 2,41$  bulundu. NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupla Grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu( $p<0,001$ ) (Grafik-3).

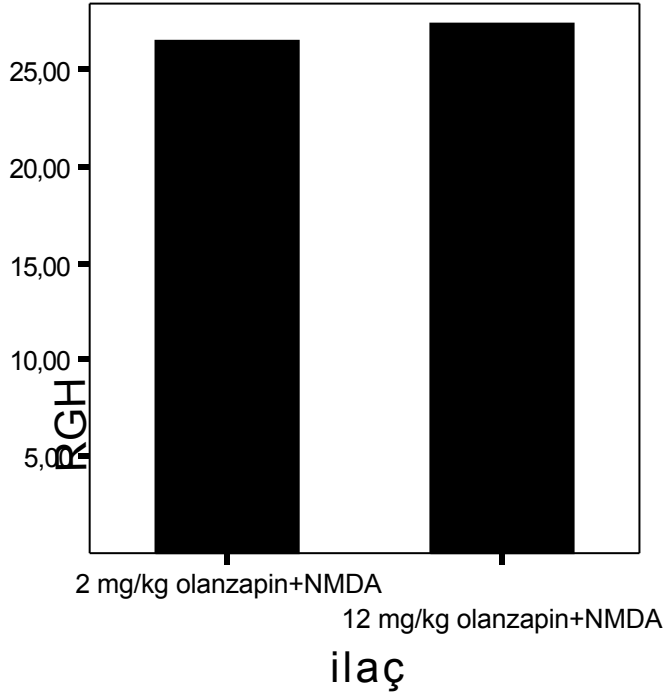
**Grafik-3. 12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun RGH sayılarının karşılaştırılması**





12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi( $p>0,05$ )(Grafik-4)

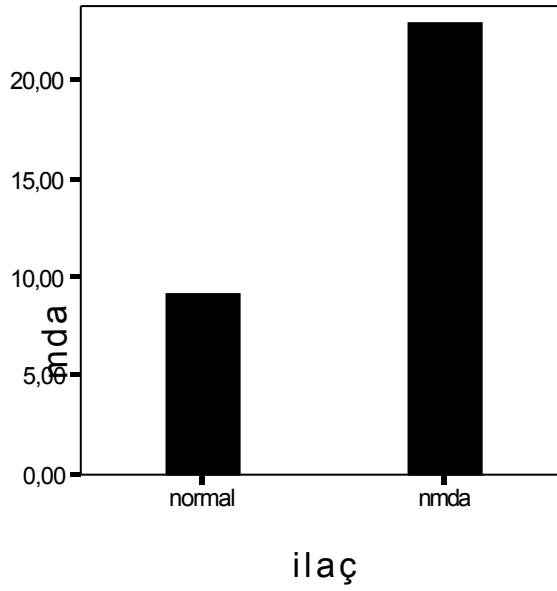
**Grafik-4. 12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grubun RGH sayılarının karşılaştırılması**



## 4.2. Biyokimyasal Bulgular

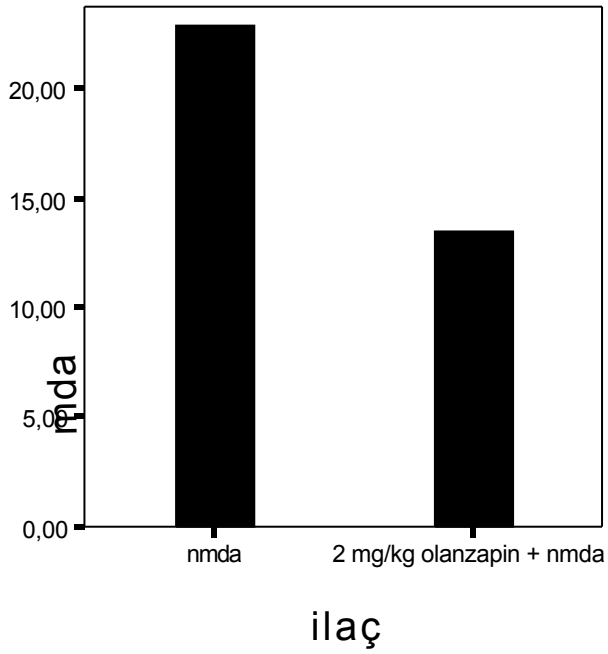
NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupta MDA düzeyi , olanzapin ve NMDA verilen iki gruba ve normal gruba göre yüksek bulundu. NMDA verilen grupta(Grup 2) MDA medyan değeri  $22,86 \pm 1,82$  bulundu, herhangi bir ilaç uygulanmayan normal grupta (Grup 1) MDA medyan değeri  $9,10 \pm 1,75$  bulundu. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ) (Grafik-5).

**Grafik-5. Hehangi bir ilaç uygulanmayan normal grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun MDA değerlerinin karşılaştırılması.**



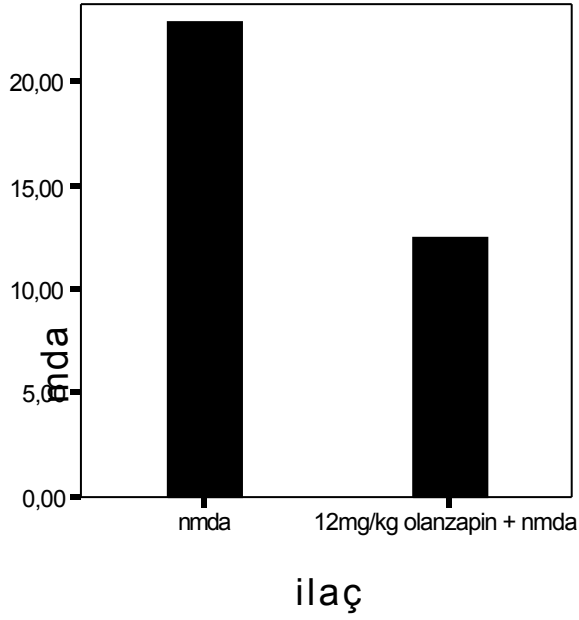
2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupta(Grup 3) MDA medyan değeri  $13,50 \pm 1,00$  bulundu. NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupta Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu( $p < 0,001$ ) (Grafik-6).

**Grafik-6. 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupta NMDA ile iskemi oluşturulan grubun MDA değerlerinin karşılaştırılması.**



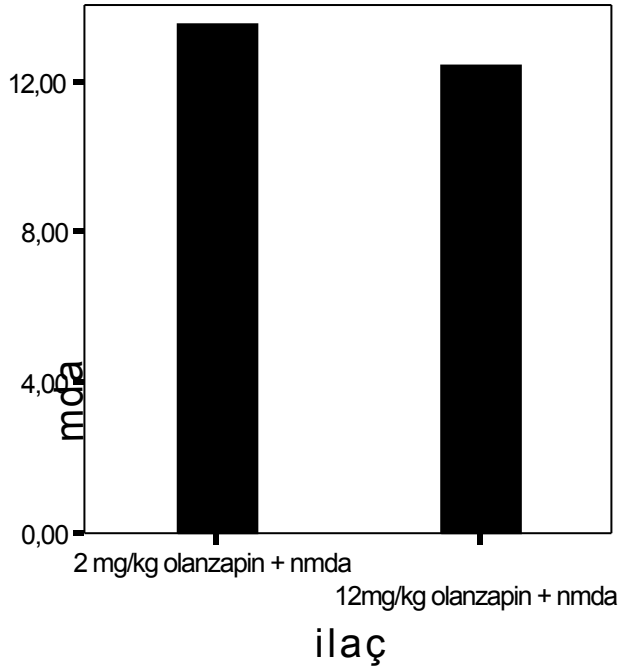
12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupta (Grup 4) MDA medyan değeri  $12,44 \pm 0,97$  bulundu. NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupla Grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu( $p < 0,001$ ) (Grafik-7).

**Grafik-7. 12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun MDA değerlerinin karşılaştırılması.**



12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi( $p>0,05$ )(Grafik-8)

Grafik-8. 12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grubun MDA değerlerinin karşılaştırılması.



Gruplardaki MDA'nın medyan değerleri tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2. Grup 1,2,3,4 'ün MDA düzeylerinin medyan değerleri.

	Grup1 (Normal)	Grup2 (NMDA)	Grup3 (2mg/kg olanzapin+NMDA)	Grup4 (12mg/kg olanzapin+NMDA)
MDA (nmol/gr doku)	9,10±1,75	22,86±1,82	13,50±1,00	12,44±0,97

## 5. TARTIŞMA

Retinal iskemi, retinanın metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli kanın sağlanamadığı bir durumdur. Nöroproteksiyon ise hasarlanma riski altındaki ölmüş veya ölmekte olan hücreler arasında bulunan sağlıklı nöronların korunmasıdır. Retina sinir lifi tabakasının fonksiyonunu devam ettirebilmesi için retinanın uygun bir şekilde kanlanması gerekir. Bu hassas sinir lifi tabakasında besin ve oksijen sağlanması ve atık maddelerin uzaklaştırılabilmesi için devamlı bir kan perfüzyonu olmalıdır.<sup>76</sup>

Son yıllarda, vasküler anormalliklerle glokom arasında bir bağlantı var mı sorusuna Tielsch JM ve ark. Baltimore Göz Araştırmasında (Baltimore Eye Survey ) yanıt bulmuştur. Bu alışma oküler perfüzyon basıncıyla glokom prevalansı arasında açık bir bağlantı bulunduğunu ortaya koymuştur.<sup>77</sup> Oküler perfüzyon basıncı düşük olan hastalarda glokom riskinin 6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dielemans I, Leske MC, Bonomi L ve ark yaptığı çalışmalarda açık açılı glokomun oküler kan akımındaki değişmelere ve otoregölasyonun bozulmasına eşlik ettiğini göstermektedir.<sup>78-80</sup>

Anatomik olarak optik sinir vasküler bir kanlanma yatağında bulunmaktadır ve bu durum vasküler yetersizliğe duyarlılığını artırmaktadır.<sup>81</sup> Hitchings RA ve Spaeth GL tarafından yapılan floresan anjiyografi çalışmalarında açık açılı glokom ve normotansif glokom da optik sinirde, retinal ve retrobulbar dolaşımda farklı tipte defektler olduğu gösterilmiştir.<sup>82</sup>

Flammer ve arkadaşları göz arkası kan akım hızlarının özellikle ilerleyici görme alanı hasarı gösteren olgularda daha belirgin olmak üzere patolojik değerler gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı grup bir başka çalışmada göz arkası kan akımında değişiklik gösteren olgularda, Heidelberg retina flowmetresi ile saptanan optik sinir kan akımında da değişiklik saptandığını göstermişlerdir. Greve ve arkadaşları, normal basınçlı glokom olgularında özellikle koroid kan akımı yavaşlarken, primer açık açılı glokom olgularında retina dolaşımında gecikme olduğunu saptamışlardır.<sup>83</sup> Perfüzyon basıncı değişiklikleri, sistemik hipotansiyon, arteriyel kan basıncında gece düşmeleri, vazospazm, disk kanamaları, artmış kan viskozitesi ve optik sinir başını besleyen küçük kan damarlarında direnç artışı gibi çok

sayıda damarsal risk faktörü olduğu görülmektedir. Buna ilave olarak muhtemelen hasarlı otoregulasyon mekanizması da tek başına veya diğer faktörler ile birlikte, zaman zaman veya devamlı olarak iskemiye yol açabilir. Bunun sonucunda optik sinir, yüksek göz içi basıncına daha hassas hale gelebilir veya basınç yüksekliği gelişmeksizin optik sinirde hasar gelişebilir. Bunlar arasındaki ilişkilerin aydınlığa kavuşması için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.<sup>84</sup> Son yapılan araştırmalar, ilerleyici görme alanı hasarı gösteren glokom olgularında sistemik arter basıncında geceleri düşme olduğunu göstermiştir. Chung ve ark. yaptıkları bir çalışmada, geceleri arteriyel kan basıncı düşen glokom olgularında, göz arkası kan akım hızlarında azalma saptandığını bildirmişlerdir.<sup>83</sup>

Çalışmalar glokom hastalarında oküler kan akımını artıran ajanlar üzerinde yoğunlaşmaktadır ve kalsiyum kanal blokörleri bu tür ajanlar içinde yer alır. Kitazawa ve ark. 6 aylık bir oral nifedipin tedavisi sonrasında normotansif glokom hastalarının görme alanında düzelmeler göstermişlerdir.<sup>85</sup> Harino ise kedilerde intravenöz nikardipin verilmesini takiben laser dopler flowmetre ile optik sinir başı kan akımında artış tespit etmiştir.<sup>86</sup> Tomita ve ark. tarafından yapılan çalışmada nilvadipinin tavşanlarda optik sinir başı, koroid ve retinada kan akım hızını, normotansif glokom hastalarında ise optik sinir başı kan akım hızını artırdığı gösterilmiştir.<sup>87</sup> Osborne ve ark bir beta – blokör olan betaksolol ün aynı zamanda kalsiyum kanal bloke edici etkisi nedeniyle bir nöron koruyucu ajan olarak etki ettiğini ifade etmektedirler.<sup>88,89,90</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oküler kan akımının glokomda önemli rol oynadığının gösterilmesinden sonra glokom tedavilerinde kullanılan ilaçların oküler kan akımı üzerine etkisi incelenmiştir.

Yapılan çalışmalarda hayvan modellerinde  $\alpha 2$  selektif adrenerjik reseptör agonisti olan brimonidinin çeşitli oküler hasarlardan sonra oluşan retinal ganglion hücresi kaybını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu nöron koruyucu özellikler insanlarda ya da glokomda değerlendirilmemiştir. Lachkar Y ve ark, Carlsson AM ve ark yaptığı çalışmalarda brimonidinin oküler hipertansif hastalarda retrobulbar ya da retinal kan akımı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>84,91</sup>

Martinez A, Bernd AS ve ark yaptığı çalışmalarda karbonik anhidraz inhibitörü olan dorzolamidin glokomda, oküler kan akımı üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu ilacın glokom hastalarında topikal olarak uygulanmasından sonra retrobulbar, koroidal, ve retinal kan akımlarının düzeldiği gösterilmiştir.<sup>92-97</sup> Dorzolamidin güçlü bir vazodilatatör olan karbondioksit konsantrasyonunu artırarak oküler kan akımı artışı sağladığı düşünülmektedir.

Harris A, Evans DW ve ark. non selektif  $\beta$  bloker olan timololün glokom ve oküler hipertansiyon hastalarında retrobulbar ve koroidal akım üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarında oküler kan akımı üzerinde çok az etkisi vardır.<sup>98-103</sup> Harris A, Spaeth GL ve ark ise yaptıkları çalışmada selektif  $\beta$  bloker olan betaksololün oküler kan akımı üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğunu ve nöronal koruma sağladığını tespit etmişlerdir.<sup>104,105</sup>

Dopamin antagonistlerinin oküler kan akımı üzerine etkisi Chiou GC, Chen YJ ve Li BH nin 1992-1993 yıllarında yaptıkları çalışmalara dayanmaktadır. Dopamin antagonistlerinin oküler etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Buna rağmen yapılan çalışmalar dopamin antagonistlerinin oküler etkileri ile ilgili bir fikir vermektedir.

Chiou GC ve Chen YJ tarafından yapılan çalışmada oküler hipertansif tavşanlarda dopamin antagonistleri olan trifluperidol, moperone, lenperone ve spiperone uygulanmış, koroidal, retinal ve siliyer kan akımlarının arttığı bulunmuştur. Dopamin antagonistlerinin pilokarpin veya timolol'e bağlı oluşan kolinerjik veya adrenerjik yan etkilere sebep olmadan glokomda ve oküler hipertansiyonda faydalı olacağı sonucuna varmışlardır.<sup>2</sup> Optik sinir başının kan dinamiği kalitesinde değişimler, bu alandaki, lamina kribroza, gangliyon hücre aksonları, astrositler ve santral retinal arteri de içeren komponentlerde hipoksi benzeri hasara neden olur. Bunun sonucunda ekstraselüler glutamat ve GABA seviyelerinin yükselmesi gangliyon hücrelerinin farklı oranda depolarizasyonuna ve değişen hızda hücre ölümüne yol açar. Bu durum gangliyon hücre ölümünün farklı hızını daha iyi açıklamaktadır. Ayrıca, glokom hastalarının vitreus hümründe glutamat düzeylerinin yükselmesinin nedenini de açıklamaktadır.<sup>106</sup>

Chiou GC, Li BH tarafından yapılan çalışmada santral retinal arter oklüzyonu ile retinal iskemi oluşturulmuş ve sonrasında dopamin antagonistleri olan chlofluperol, metoclopramide, trifluperol ve droperidol uygulanmış retinal kan akımının arttığı tespit edilmiş. Dopamin antagonistlerinin iskemik retinopati önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.<sup>3</sup>

Glokomda nöron korunması hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Gangliyon hücre ölümü ve bunu izleyen görme alanı kaybının nedeni risk faktörleri olarak tanımlanan pek çok faktöre bağlıdır. Herhangi bir glokom hastasında, gangliyon hücre ölümü, farklı risk faktörlerinin bir kombinasyonuna bağlı olabilir.<sup>106</sup> Glokomun etyolojisinde damarsal faktörlerin önemli rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Optik sinir başı çukurlaşmasındaki farklılıklar hem normal basınçlı, hem de yüksek basınçlı gözlerde ortaya çıktığını gözönüne alırsak ortak bir patogeneze olması gerektiğini düşünebiliriz.



Chiou GC nun yaptığı çalışmada antiglokوماتoz ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde ve glokom tanısında retina, koroid, optik sinir başı oküler kan akımı ölçümü ve intraoküler basınç ölçümü birlikte değerlendirilmelidir. Çok yaygın olarak antiglokوماتoz ilaç olarak kullanılan beta-adrenerjik blokerlerin intraoküler basınçları düşürmelerine rağmen hayvanlarda oküler kan akımını azalttığı ve bu nedenle glokom tedavisinde tekrar değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Dopamin antagonistlerinin koroidal, retinal ve siliyer kas kan akımlarını artırdığı ve bu ajanların iskemi sonrası retinal fonksiyonları iyileştirdiği, iskemik retinopati tedavisinde ve glokom tedavisinde kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. <sup>1</sup> Optik sinir başında birçok mikro-kan damarları bulunmaktadır ve bu alanda herhangi bir baskı (örneğin basınç) olması durumunda, gangliyon hücre aksonlarında muhtemel hasardan önce bu kan damarlarında değişimlere neden olacaktır. Bu bölgeye gelen kan akımında değişme, gangliyon hücre aksonlarının da dahil olduğu bu alandaki tüm komponentlerde hipoksi benzeri hasara yolaçabilir. Bu da, Quigly ve meslektaşları tarafından gösterildiği gibi aksonal transportta bir azalmaya neden olabilir. Bazı hastalarda optik sinir başında, diğerlerine göre daha az mikro-kan damarı bulunabilir ve yaş ilerledikçe bu kan damarları işlevlerini gerektiği şekilde yerine getirememeye başlayabilir ve bu hastalar daha büyük problemlerle karşılaşabilirler. Optik sinir başında kan dağılımının dinamiği, otheregölasyonun doğru yapılamamasını da içeren farklı birçok nedenlerden dolayı değişebilir ve bu optik sinir başının tüm bölümlerinde hipoksi benzeri hasarlara yol açabilecektir. <sup>106</sup>

Prunte C ve ark dopamin reseptör antagonistlerinin tavşanlarda intraoküler basınç üzerine etkisini araştırmışlar. Tavşanlarda D1 ve D2 dopamin reseptörlerinin intraoküler basınç regölasyonunda etkisi olduğunu göstermişlerdir. D1 reseptör blokajının ve D2 reseptör stimölasyonun intraoküler basıncı düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Bu tür ajanların glokoma bağı oküler hipertansiyon tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır. <sup>4</sup>

Bizim çalışmamızda ratlara intravitreal olarak NMDA verilerek retinal iskemi modeli oluşturuldu. İskemi sonrası iki guruba farklı dozlarda (2 ve 12mg/kg/gün ) intraperitoneal olarak iki hafta süreyle olanzapin verilerek nöron koruyucu etkisi araştırıldı. İki hafta sonunda histopatolojik olarak retina ganglion hücreleri sayılarak ve biyokimyasal olarak MDA düzeylerine bakılarak sonuçlar değerlendirildi. İskemi modellerinde olanzapinin retina ganglion hücre sayılarında koruma ve iyileşme sağladığı, retina MDA düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı görüldü. İki farklı dozda olanzapin verilen gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Önceki yıllarda (1992 ve 1993 ) Chiou GC, Chen YJ <sup>2</sup> ve Chiou GC, Li BH <sup>3</sup> tarafından yapılan çalışmalarda klasik dopamin

antagonistlerinin koroidal, retinal ve siliyer kas kan akımlarını artırdığı ve bu ajanların iskemik sonrası retinal fonksiyonları iyileştirdiği, iskemik retinopati tedavisinde ve glokom tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Csernansky ve ark.'nın yaptığı çalışmada ratlara intraseroventriküler kainik asit verilerek hipokampusta nörotoksisite oluşturulmuştur. Sonrasında 2, 6 ve 12mg/kg/gün olmak üzere değişik dozlarda olanzapin uygulanmış ve olanzapinin nöron koruyucu etkisi değerlendirilmiştir. Olanzapin yüksek dozunda hipokampal nöron azalmasını engellediği gözlenmiştir. Olanzapin gibi şizofrenide kullanılan ilaçların eksitotoksisite yapılmış veya apoptosili hayvan modellerinde nörodejenerasyonu inhibe edebileceğine dair bulgu çok kısıtlıdır. Farber ve ark. NMDA antagonistleri uygulanan ratlarda olanzapine, fluperlapine ve klozapin'in nörodejenerasyonu bloke ettiğini göstermişlerdir. Daha yakın zamanda tekrarlanan dozlarda phencyclidine uygulanan ratlarda benzer sonuçlar Wang ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu nöron koruyucu etkilerin mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte kolinerjik reseptör blokajı bir hipotez olabilir. Çünkü NMDA, GABA nörotransmisyonunu bozarak aşırı asetilkolin salınımına sebep olmaktadır. Bu çalışmada olanzapinin etkileri çeşitli muskarinik kolinerjik reseptörlerdeki antagonizmasından kaynaklanmaktadır. Alternatif bir mekanizma olanzapinin apoptotik hücre ölümüyle ilişkili olan hücre içi olaylarda direk etkisi olabilir. Örneğin yakın dönemde bir çalışmada olanzapinin süperoksit dismutaz ekspresyonunu artırdığı ve düşük afiniteli sinir büyüme faktörünün ekspresyonunu azalttığı ve bu mekanizma ile hücre ölümünde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>107</sup>

Jue He ve ark.'nın yaptığı çalışmada kaudat putamende methamphetamine ile nörotoksisite oluşturulmuş ve ratlara 2mg/kg/gün intraperitoneal olanzapin verilerek nöron koruyucu etki araştırılmıştır. Olanzapinin hipertermiyi inhibe ederek ve anti-apoptotik gen ürünü ( Bcl-2) azalmasını önleyerek nöron koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Olanzapinin nöron koruyucu etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Olası mekanizmalardan birisi olanzapinin hipotermi oluşturmasıdır. Methamphetamine nin yaptığı nörotoksisitenin hipertermiye bağlı olduğu kesinlik kazanmıştır. Bu çalışmada Methamphetamine bağlı hipertermi azaltılarak nöroprotektif etki gösterilmiştir. Methamphetamine aynı zamanda anti-apoptotik gen ürünü (Bcl-2) azaltarak nörotoksisite oluşturmaktadır. Olanzapin ise anti-apoptotik gen ürünü (Bcl-2) azalmasını engelliyerek nöron koruyucu etki oluşturmaktadır.<sup>108</sup>

İleride retinal iskemide kullanılma ihtimali olabilecek olan klasik dopamin antagonistlerinin her ne kadar topikal ya da lokal kullanılmış olsa da mutlaka sistemik yan

etkileri olacaktır. Çalışmamızda klasik dopamin antagonistlerine göre sistemik yan etkileri (extrapiramidal sistem ve gastrointestinal sistem) daha az olan yeni kuşak (atipik) dopamin antagonisti olan olanzapinin retinal iskemi modelinde nöroprotektif etkisini histopatolojik olarak retina ganglion hücre sayımı yaparak araştırmayı amaçladık. Sonuç olarak çalışmamızda olanzapinin nöron koruyucu etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Yalnız olanzapinin nöron koruyucu etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Olanzapinin klasik dopamin antagonistlerine benzer mekanizmayla oküler kan akımını artırarak nöron koruyucu etkisi olduğu düşünülebilir.

Olanzapinin oküler kullanımıyla ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmalarda olanzapinin kaudat putamende ve hipokampusta nöron koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nöron koruyucu etki mekanizması için çeşitli hipotezler öne sürülmüş fakat etki mekanizmasının açık olmadığı ifade edilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda diğer dopamin antagonistlerinin oküler kan akımını artırdığı tespit edilmiş iskemik retinopati ve glokomda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamız sonucunda olanzapinin oküler kan akımını artırarak nöron koruyucu etki gösterebileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda, Olanzapin, oluşturulan retinal iskemi modelinde retinal ganglion hücre sayılarını koruyarak da nöron koruyucu etki göstermektedir. Olanzapinin iskemik retinopati ve glokomda nöron koruyucu özelliği nedeniyle kullanılabilmesi için nöron koruyucu etki mekanizmasıyla ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada intravitreal NMDA verilerek retinal iskemi oluşturuldu. Aynı zamanda iki hafta süreyle 2mg/kg ve 12mg /kg olmak üzere iki farklı dozda intraperitoneal olanzapin verilerek olanzapinin nöroprotektif etkisinin ne düzeyde olduğu ve iskemiye önlemede farklı dozların etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

### Histopatolojik sonuçlar;

1- NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupta ganglion hücre sayısı herhangi bir ilaç uygulanmayan normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (one-way ANOVA testi,  $p<0,001$ ).

2- 12 mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA verilerek iskemi oluşturulan grup arasında ganglion hücre sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (one-way ANOVA testi,  $p<0,001$ ).

3- 2 mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grup ganglion hücre sayısı NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupla arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (one-way ANOVA testi,  $p<0,001$ ).

4- 12 mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla 2 mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grup arasında retina ganglion hücre sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

### Biyokimyasal sonuçlar;

1- NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupta MDA düzeyi herhangi bir ilaç uygulanmayan normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (one-way ANOVA testi,  $p<0,001$ ).

2- 12 mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA verilerek iskemi oluşturulan grup arasında MDA düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (one-way ANOVA testi,  $p<0,001$ ).

3- 2 mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grup MDA düzeyi NMDA verilerek iskemi oluşturulan grupla arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (one-way ANOVA testi,  $p<0,001$ ).

4- 12 mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla 2 mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grup arasında MDA düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

## 7. ÖZET

Glokomda ortaya çıkan retina ve optik sinir lezyonlarında esas rolü retina iskemisinin oynadığı düşünülmektedir. İskemik hasara bağlı apoptozis ve nöronal hücre ölümü meydana gelmektedir. Glokom bir tür nörodejeneratif hastalık olup progresif retina ganglion hücre kaybıyla seyretmektedir. Bu etkilere karşı nöroprotektif mekanizmalar ile koruma sağlanabilir.

Bu deneysel çalışmada intravitreal NMDA verilerek retinal iskemi oluşturuldu. Aynı zamanda iki hafta süreyle 2mg/kg ve 12mg /kg olmak üzere iki farklı dozda intraperitoneal olanzapin verilerek olanzapinin nöroprotektif etkisinin ne düzeyde olduğu ve iskemiye önlemede farklı dozların etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır. Histopatolojik değerlendirmede retina ganglion hücre sayısı, biyokimyasal değerlendirmede lipid peroksidasyon göstergesi olarak MDA ölçümü yapıldı.

Çalışmamızda, olanzapinin retina ganglion hücre kaybını istatistiksel olarak anlamlı azalttığını (  $p<0,001$ ), 2mg/kg ve 12mg/kg iki farklı doz olanzapin uygulama arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını saptadık ( $p>0,05$ ).

Ayrıca biyokimyasal değerlendirmede, olanzapinin lipid peroksidasyonunu istatistiksel olarak anlamlı azalttığını (  $p<0,001$  ), 2mg/kg ve 12mg/kg iki farklı doz olanzapin uygulama arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını saptadık ( $p>0,05$ ).

Çalışmamız göstermiştir ki, olanzapin, oluşturulan retinal iskemi modelinde retinal ganglion hücre sayılarını koruyarak nöron koruyucu etki göstermektedir. Olanzapinin iskemik retinopati ve glokomda nöron koruyucu özelliği nedeniyle kullanılabilmesi için nöron koruyucu etki mekanizmasıyla ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Olanzapin, NMDA, MDA, Glokom, Nöroprotektivite

## **8. SUMMARY**

### **NEUROPROTECTIVE ROLE OF OLANZAPINE IN NMDA RELATED ISCHEMIA IN RATS' RETINA**

**Retina ischemia is thought to play the basic role in retina and optic nerve lesions. Glaucoma is a kind of neurodegenerative disorder which is characterized by progressive retina ganglion cell death. Neuroprotective mechanisms may be protective against these effects.**

**In this experimental study, retinal ischemia was comprised by intravitreal NMDA injection. Additionally, olanzapine was administered intraperitoneally in two different dosages as 2 mg/kg and 12 mg/kg. It is aimed to figure out the neuroprotectivity level and the efficacy of different dosages of olanzapine in ischemia prevention. The amount of retina ganglion cells is evaluated histopathologically. Biochemically, MDA is evaluated as an indicator of lipid peroxidation.**

**In our study, we determined that olanzapine had made a statistically significant increase in retina ganglion cell death ( $p < 0.001$ ). There wasn't a statistically significant difference between the olanzapine dosages of 2 mg/kg and 12 mg/kg according to the lipid peroxidation parameter.**

**Our study revealed that olanzapine had a neuroprotective role in comprised retinal ischemia model by preventing the ganglion cell death. Further investigations are needed about olanzapine's neuron protective mechanism for using it as a neuroprotective agent in ischemic retinopathy and glaucoma.**

**Key Words: Olanzapine, NMDA, MDA, Glaucoma, Neuroprotectivity**

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Chiou GC. Treatment of open angle glaucoma and ischemic retinopathy with dopamine antagonists. *J. Ocul. Pharmacol.* 1994 Spring; 10(1):371-7.
- 2- Chiou GC, Chen YJ. Improvement of ocular blood flow with dopamine antagonists on ocular-hypertensive rabbit eyes. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1992 Nov; 13(6):481-4.
- 3- Chiou GC, Li BH. Effects of dopamine antagonists on retinal B-wave recovery after retinal ischemia. *J Ocul Pharmacol.* 1993 Summer; 9(2):179-85.
- 4- Prunte C, Nuttli I, Markstein R, Kohler C. Effects of dopamine D-1 and D-2 receptors on intraocular pressure in conscious rabbits. *J Neural Transm.* 1997; 104(2-3):111-23.
- 5- Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology.* Mosby international Ltd. London 1999; 17.1-8
- 6- Ovalı T. *Retina Dekolmanı.* Nobel Kitabevi, Ankara 2001; 5-10
- 7- Sezen F. *Göz Hastalıkları.* Palme Yayıncılık, Ankara 2001; 299-302.
- 8- Podos SM, Yanoff M. *Textbook of Ophthalmology. Retina and Vitreous.* London 1994, c:2
- 9- Snell RS, Lemp MA, *Clinical Anatomy of The Eye.* Blackwell Scientific Publication 1989; 159-167
- 10- Lahey JM, Tunç M, Kearney J, Modlinski B, Kao H, Johnson RN, Tanaka S. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion under fifty-six year of age. *Ophthalmol* 2002; 109:126-131.
- 11- Bouzas EA, Pournaras CJ, Donati G. Distribution and regulation of the optic nerve head tissue PO<sub>2</sub>. *Surv Ophthalmol* 1997; 42:1-8.
- 12- Kayaalp OS. *Tıbbi Farmakoloji* 7. baskı Feryal Matbaacılık Ankara 1995; 2. cilt 1115-1125
- 13- Meyer P, Flammer J, Wenk M, Lüsher TF. Local action of the renin angiotensin system in porcine ophthalmic circulation: Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonist. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 1995; 36:555-562.
- 14- Yanoff M, Fine BS. *Ocular pathology. A text and atlas* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. J.D. Lippincott, 1989; 383-389.



- 15- Shakib M, Ashton N. Part 2. Ultrastructural changes in focal retinal ischemia. *Brit. J. Ophthal.* 1966;50:325-384.
- 16- Osborne NN, Ugarte M, Chao M, et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv of Ophthalmol*,1999;43:102-128.
- 17- Ernster L. Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit care med.* 1998;16:947-953
- 18- Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, Seligman ML. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand* 1980;492:91-118.
- 19-Kontos HA, Wei EP, Dietrich WD, Navari RM, Povlishock JT, Ghatak NR. Mechanism of cerebral arteriolar abnormalities after acute hypertension. *Am. J. Physiol* 1981;240:511-527.
- 20- Wei EP, Kontos HA, Dietrich WD, Povlishock JT, Ellis EF. Inhibition by free radical scavengers and by cyclooxygenase inhibitors of pial arteriolar abnormalities from conclusive brain injury in cats. *Circ Res.* 1981 ;48:95-103.
- 21- Dasgupta A. Elevated lipid peroxidation products and depleted transferrin levels in the plasma of kidney transplant recipients. *Life sciences.* 1989;46:67-72.
- 22- Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. *Biochem. Cell Biol* 1990;68:989-998.
- 23- Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chemistry and physics of lipids.* 1987;44:227-253.
- 24- Krinsky NI. Membrane antioxidants. *Annals New York Academy of Sciences.* 1988; 551: 17-31.
- 25-Stephens RJ. Lipid peroxidation and retinal phototoxic degeneration oxygen radicals in biology and medicine. Plenum press: New York. 1988:283-289.
- 26-Anderson RE, Maude MB, Neilsen JC. Effect of lipid peroxidation on rhodopsin regeneration. *Exp Eye Research* 1985;4:65-71.
- 27- Atalla LR, Sevanian A, Rao NA. Immunohistochemical localization of glutathione peroxidase in ocular tissue. *Curr Eye Res* 1988;7:1023-1028.
- 28- Hitchings RA. Glaucoma in the new millennium. *Ophthalmol Clin N Am* 1999;12:519-31
- 29- Ritch R. Neuroprotection: is it applicable to glaucoma therapy? *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:78-84.
- 30- Quigley HA, Addicks EM, Green WR et al. Optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99:635-49.
- 31- Vorwerk CK, Gorla MSR, Dreyer EB. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucoma optic nerve damage. *Surv Ophthalmol* 1999;43(11):142-50

- 32- Hartveit E, Brandstatter JH, Sassoe-Pognetto M et al. Localization and developmental expression of the NMDA receptor subunit NR2A in the mammalian retina. *J Comp Neurol* 1994;348:570-82.
- 33- Siliprandi R, Canella R, Carmignoto G. et al. N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in the adult rat retina. *Vis Neurosci* 1992;8:567-73.
- 34- Johnson EMJR, Greenlund LJ, Akins PT et al. Neuronal apoptosis: current understanding of molecular mechanisms and potential role in ischemic brain injury. *J Neurotrauma* 1995;36:774-86.
- 35- Garcia VE, Shareef S, Wals J et al. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. *Exp Eye Res.* 1995;61:33-44.
- 36- Kinloch RA, Treherne JM, Furness LM et al. The pharmacology of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci.* 1999;20:35-42.
- 37- Tatton WG, Chalmers Redman M, Ju WY et al. Apoptosis in neurodegenerative disorders: potential for therapy by modifying gene transcription. *J Neural Transm* 1997;49:254-68
- 38- Garcia VE, Gorczyca W, Darzynkiewicz Z et al. Apoptosis in adult retinal ganglion cells after axotomy. *J Neurobiol* 1994;25:431-8.
- 39- Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA et al. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:774-86.
- 40- Kaya M, Mensiz E, Energin F, Tüzün Y, Gündoğdu C, Aydın NE. The efficacy of hypothermia on experimental central retinal artery occlusion: a Guinea pig model. *Tr J Medical Sci* 1993;18:253-260.
- 41- Örnek K, Turaçlı ME. Glaukoma'da Nöron Korunması. *TK Oftalmoloji* 2000;4:274-280.
- 42- Dreyer EB, Zurakowski D, Schuman RA et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:299-305.
- 43- Tirosh O, Sen CK, Roy S et al. Cellular and mitochondrial changes in glutamate-induced HT4 neuronal cell death. *Neurosci* 2000;97:531-41.
- 44- Li Y, Schlamp CL, Nickells RW. Experimental induction of retinal ganglion cell death in adult mice. *Invest Ophthalmol* 1999;40:1004-8.
- 45- Dreyer EB, Pan ZH, Storm Z et al. Greater sensitivity of retinal ganglion cells to NMDA-mediated cell death. *Neuroreport* 1994;5:629-31.
- 46- Haefliger IQ, Dettmann E, Liu R et al. Greater sensitivity of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43[Suppl]:51-8.

- 47- Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide: actions and pathological roles. *Neuroscientist* 1994;1:9-20.
- 48- Neufeld A, Hernandez MR, Gonzales M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1997;115:497-503.
- 49- Neufeld A. Nitric oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43[Suppl];129-35.
- 50- Sharif NA. Human retina contains polyamine sensitive [3H]-ifenprodil binding sites: implications for neuroprotection. *B J Ophthalmol.* 1999;83:236-240.
- 51- Dingledine R, Borges K, Bowie D et al. The Glutamate Receptor Ion Channels. *J Pharmacol Exp Therapeutic.* 1999;51:7-62.
- 52- Kayaalp OS. *Tıbbi Farmakoloji* 7. baskı Feryal Matbaacılık Ankara 1995; 2. cilt s.1651-1660.
- 53- Girkin CA, Miller NR. Central disorders of vision in humans. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:379-405
- 54- Tunç M, Güven A, Çam A, Kaya M, Aktan G, Ziyal İ. The effect of amyloride and procaine on expression of Heat Shock Protein 70 in rat retina. *ARVO meeting Kongre Kitabı Mayıs 2002*
- 55- Turaçlı ME, Tekeli O. Glukomun tıbbi tedavisinde yenilikler. *Oftalmoloji* 2003;10(2):185-189.
- 56- Abbasoğlu ÖE, Hoşal MB. Apoptozis: Göz hastalıklarındaki yeri. *TK Oftalmoloji* 2001;10:115-120
- 57- Yoles E, Schwartz M. Potential neuroprotective therapy for glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1998;42:367-72.
- 58- Osborne NN, Desantis JH, Ugarte M. Topically applied betaxolol attenuates NMDA-induced toxicity to ganglion cells and the effect of ischemia to the retina. *Exp Eye Res.* 1999 ;69 :331-42
- 59- Wheeler LA, Gil DW, Wolde ME. Role of alfa-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2001;45:290-294.
- 60- Kaya M, Gündoğdu C. The therapeutic effect of nifedipine as a Ca<sup>+2</sup> entry blocker on experimental transient ischemic retina. *Tr J Medical Sci.* 1999; 29: 541-544.
- 61- Kaya M, Mensiz E, Energin F, Tüzün Y, Gündoğdu C, Aydın NE. The efficacy of hypothermia on experimental central retinal artery occlusion: a Guinea pig model. *Tr J Medical Sci.* 1993;18:253-260.
- 62- Beasley CM Jr; Hamilton SH; Crawford AM, et al: Olanzapine versus haloperidol: acute

phase results of the international double-blind olanzapine trial.; Eur Neuropsychopharmacol, May 19977 (2), p125-37.

63- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the apical antipsychotic olanzapin. Neuropsychopharmacology 1996; 14(2):87-96.

64-Beasley CM Jr; Tollefson G; Tran P; et al: Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial Neuropsychopharmacology; Feb 1996 14 (2) p 111-23.

65- Fulton B; Goa KL; Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. Drugs: Feb 1997;53 (2): p281-98.

66- Fuller RW, Snoddy HD. Neuroendocrine evidence for antagonism of serotonin and dopamine receptors by olanzapine (L Y170053), an antipsychotic drug candidate. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1992;77:87-93

67- Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996;57(Suppl 11):12-25.

68- Kassahun K, Mattiuz E, Nyhart E Jr, et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. Drug Metab Dispos 1997;25(1):81-93

69- Evren EC. Olanzapin; yeni atipik antipsikotik. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1998;8(2):74-80.

70- Ring BJ, Catlow J, Lindsay TJ, et al. Identification of the human cytochromes P 450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the major exidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. J Pharmacol Exp Ther 1996;276(2):658-66.

71- Ring BJ, Binkley SN, Vandenbranden M, Wrighton SA. In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. Br J Clin Pharmacol 1996;41(3):81-6.

72- Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. J Clin Psychiatry 1997;58 (Suppl 10):45-9.

73- Weiden PJ. Olanzapine: a new "atypical" antipsychotic. J Prac Psych Behav Health January 1997;49-53.

74- APA, DSM- IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition.

75- Cansever A, Salih B. Olanzapinin Farmakolojik Özellikleri ve Psikotik Bozuklukların Tedavisindeki Etkinliği. Klinik Psikiyatri 2000;(Ek 1):22-28

76- Tamçelik N. Oküler Kan Akımına Genel Bakış. Uluslararası Glokom Toplantısı, İstanbul

Türkiye, 25 Mart 2000.

77- Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A populationbased assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113(2):216-221.

78- Dielemans I, Vingeling JR, Algra D, et al. Primary open angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study, *Ophthalmology* 1995; 102(1): 54-60.

79- Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Incidence of openangle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(1): 89-95.

80- Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Epidemiology of angle-closure glaucoma: prevalence, clinical types and association with peripheral anterior chamber depth in the Egna-Neumarket Glaucoma Study. *Ophthalmology* 2000;107(5):998-1003.

81- Bill A. Vascular physiology of the optic nerve. In: Yarma R, Spaeth GL, Parker KW, eds. *The Optic Nerve in Glaucoma*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993: 37-50.

82- Hitchings RA, Spaeth GL. Fluorescein angiography in chronic simple and low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1977;61(2):126-132.

83- Üstündağ C. Glokomda Damarsal Risk Faktörleri. Uluslararası Glokom Toplantısı. İstanbul, Türkiye, 25 Mart 2000

84- Lachkar Y, Migdal C, Dhanjil S. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamic measurements. *Arch Ophthalmol* 1998;116(12):1591-1594.

85- Kitazawa Y, Shirai H, Go F. The effect of Ca<sup>2+</sup> antagonist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:408-12.

86- Harino S, Riva CE, Petrig BL. Intravenous nicardipine in cats increases optic nerve head blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2885-90.

87- Tomita K, Araie M, Tamaki Y, Nagahara M, Sugiyama T. Effects of nilvadipine, a calcium antagonist, on rabbit ocular circulation and optic nerve head circulation in NTG subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1144-51

88- Melena J, Wood JP, Osborne NN. Betaxolol, abetal-adrenoceptor antagonist, has an affinity of L-type Ca-channels. *Eur J Pharmacol* 1999;378:317-22.

89- Yu DY, Su EN, Cringle SJ, Alder VA, Yu PK, DeSantis L. Systemic and ocular vascular roles of the antiglaucoma agents beta-adrenergic antagonists and Ca<sup>2+</sup> entry blockers. *Surv Ophthalmol* 1999;43(Suppl):214-22.

90- Osborne NN, Ugarte M, Chao M, Chidlow G, Bae JH, Wood JP, Nash MS. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol*

1999;43(Suppl 1):102-28.

91- Carlsson AM, Chauhan BC, Lee AA, et al. The effect of brimonidine tartrate on retinal blood flow in patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2000;129(3):297-301.

92- Martinez A, Gonzalez F, Capeans C, et al. Dorzolamide effect on ocular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(6):1270-1275.

93- Bernd AS, Pillunat LE, Boehm AG, Schmidt KG, Richard G. Ocular hemodynamics and visual field in glaucoma treated with dorzolamide. *Ophthalmology* 2001;98:451-455.

94- Schmidt KG, Dick B, von Ruckmann A, Pillunat LE. Ocular pulse amplitude and local carbonic anhydrase inhibition. *Ophthalmology* 1997;94(9):659-664.

95- Harris A, Arend O, Kagemann L, et al. Dorzolamide visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15(3):189-197.

96- Harris A, Arend O, Chung HS, et al. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology* 2000; 107: 430-434.

97- Harris A, Arend O, Chung HS, Kagemann L, Cantor L, Martin B. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology* 2000; 107(3): 430-434.

98- Evans DW, Harris A, Cantor LB. Primary open-angle glaucoma patients characterized by ocular vasospasm demonstrate a different ocular vascular response to timolol versus betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999; (6): 479-487.

99- Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, Katz U, Cantor LB, Martin BJ. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 120(2): 168-175.

100- Schmidt KG, von Ruckmann A, Becker R, Pillunat LE. Ocular pulse amplitude, intraocular pressure and beta blocker/carbonic anhydrase inhibition in combined therapy of primary openangle glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215(6): 361-366.

101- Trew DR, Smith SE. Postural studies in pulsatile ocular blood flow: 11. Chronic open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991; 75(2): 71-75.

102- Bergstrand IC, Heijl A, Wollmer P, Hansen F, Harris A.

Timolol increased retrobulbar flow velocities in untreated glaucoma eyes but not in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(5): 455-461.

103- Evans DW, Harris A, Chung HS, Cantor LB, Garzosi, HJ. Effects of long-term hypotensive therapy with non-selective beta-blockers on ocular hemodynamics in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1999; 8: 12-17.

- 104- Harris A, Spaeth GL, Sergott RC et al. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:168-75.
- 105- Yu DY, Su EN, Cringle SJ, et al. Systemic and ocular vascular roles of the antiglaucoma agents beta-adrenergic antagonists and Ca<sup>2+</sup> entry blockers. *Surv Ophthalmol* 1999;43 (Suppl 1): S214-22
- 106- Osborne N. Oxford Üniversitesi, Nuffield Oftalmoloji Laboratuvarı, Oxford / İngiltere. Uluslararası Glokom Toplantısı. İstanbul, Türkiye, 25 Mart 2000
- 107- John G.Csernansky, Mauren V. Martin, Barry Czeisler, et.al. Neuroprotective effects of olanzapine in rat model of neurodevelopmental injury. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Volume 83, Issue 2, February 2006, pages 208-213
- 108- Jue He, Haiyun Xu, et al. Neuroprotective effects of olanzapine on methamphetamine-induced neurotoxicity are associated with an inhibition of hyperthermia and prevention of Bcl-2 decrease in rats. *Brain Research*. Volume 1018, Issue 2, 27 August 2004, Pages 186-192.

## **10- RESİMLEMELER LİSTESİ**

- 1- Şekil-1. Şematik retina histolojisi. (Sayfa 9)**
- 2- Tablo-1. Bazı nöroprotektiflere örnekler. (Sayfa 26)**
- 3- Resim 1- Hehangi bir ilaç uygulanmayan rat retinası kesiti (HEX20). (Sayfa 34)**
- 4- Resim 2- NMDA ile iskemi oluşturulan rat retinası kesiti (HEX20). (Sayfa 34)**
- 5- Resim 3- NMDA ile iskemi oluşturulan ve iki hafta süreyle 2 mg/kg/gün olanzapin uygulanan grupta normale yakın görünümde retina kesiti (HEX20). (Sayfa 35)**
- 6- Resim 4- NMDA ile iskemi oluşturulan ve iki hafta süreyle 12 mg/kg/gün olanzapin uygulanan grupta, ganglion hücre tabakasında hafif ödem(ok) dışında normal görünümde retina kesiti (HEX20). (Sayfa 36)**
- 7- Grafik-1. Hehangi bir ilaç uygulanmayan normal grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun RGH sayılarının karşılaştırılması. (Sayfa 37)**
- 8- Grafik-2. 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun RGH sayılarının karşılaştırılması. (Sayfa 38)**
- 9- Grafik-3. 12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun RGH sayılarının karşılaştırılması. (Sayfa 39)**
- 10- Grafik-4. 12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grubun RGH sayılarının karşılaştırılması. (Sayfa 40)**
- 11- Grafik-5. Hehangi bir ilaç uygulanmayan normal grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun MDA değerlerinin karşılaştırılması. (Sayfa 41)**
- 12- Grafik-6. 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun MDA değerlerinin karşılaştırılması. (Sayfa 42)**
- 13-Grafik-7. 12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla NMDA ile iskemi oluşturulan grubun MDA değerlerinin karşılaştırılması. (Sayfa 43)**
- 14-Grafik-8. 12mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grupla 2mg/kg/gün olanzapin ve NMDA verilen grubun MDA değerlerinin karşılaştırılması. (Sayfa 44)**
- 15-Tablo-2. Grup 1,2,3,4 'ün MDA düzeylerinin medyan değerleri. (Sayfa 44)**



## 11- ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Halil İbrahim ÖNDER  
**Doğum yeri ve yılı:** AMASYA, 15/11/1978  
**Medeni durumu:** Evli  
**İş Adresi:** Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Konuralp-Düzce  
Tel: 0380 5414107  
e-mail: [dribrahimonder@yahoo.com](mailto:dribrahimonder@yahoo.com)

### Eğitimi:

İlk, orta ve lise eğitimimi Tokat'ın Turhal ilçesinde tamamladım. Tıp eğitimimi 1996 - 2002 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi'nde gördüm. 2002 Eylül TUS sonucuna göre Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.