

Retinayı Aldatmak İşe Yarar mı?

Does it Help to Deceive the Retina?

M. Kemal GÜNDÜZ¹, S. Beniz GÜNDÜZ², Ümit KAMIŞ³, Banu T. ÖZTÜRK⁴
Süleyman OKUDAN¹, Geoffrey B. ARDEN⁵

Derleme

Editorial Review

Anahtar Kelimeler: Retina, diabetik retinopati.

Key Words: Retina, diabetich retinopathy.

Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:134-137

GİRİŞ

Retinayı beklenmedik bir davranışla yanıltmak (ani bir ışık flaşı ile davranışını değiştirmek) ve/veya oyalamak, avutmak (aydınlığa veya karanlığa adapte etmek) suretiyle aldatmak olasıdır. Çünkü retinada aldatmaya ve aldatılmaya uygun, aydınlık ve karanlık ortamda farklı davranış biçimleri (fototransdüksiyon özelliği) olan fotoreseptörler vardır (Şekil 1). Fotoreseptörlerde dış segmentlerden iç kısımlara, Na iyonları hareketine bağlı olarak bir hücre içi akım vardır.¹ Bunun nedeni, Na ve suyun dış segmentten maksimum hızda girmesi ve iç segmentten tekrar atılmalarıdır. Bu işlem enerji ve oksijen gerektirdiğinden fotoreseptör iç segmentlerinde parsiyel oksijen basıncı pratikman sıfırdır.^{2,3}

Göze ışık verildiğinde, Na ve su pompasının hareketi yavaşlar ve P [O] yükselir. Karanlıkta cGMP ile sağlanan akım, foton etkisi ile cGMP'ın harabolmasıyla ortadan kalkar (Şekil 1). Hücre içi Ca, cGMP siklazı hızlandırır ve cGMP oluşumu artar ama ışık rod dış segmentindeki kanalları kapayınca Ca girişi azalır ve Na-Ca pompası hücre içi Ca'u azaltır. Rodlar, konlardan 20 kat daha faz-

ladır ve retina dış katmanlarında meydana gelen toplam metabolik tüketimin yaklaşık %95'i rodlar tarafından yapılır. Normal şartlarda bile, retina fotoreseptör tabakası hipoksiktir.^{2,3}

Retina dokusuna benzer hücrelerden geliştiği için en çok beyin dokusu benzer. Ancak retinayı oluşturan hücrelerin bir kısmı, beyinden farklı özellikler gösterir. Diabetin erken dönemlerinde retina ve beyin dokularının incelenmesinde her iki dokunun da kapiller duvarında bazal membran kalınlaşması oluşmasına karşın sadece retinada endotel hücrelerinde şişme ve hasar ile beraber perisit kaybı oluşur.⁴ Bu nedenle retina kapillerlerindeki bu değişiklik için, retinada beyinden farklı bir yerel unsur olması gerekir. Beyin ile retina arasındaki en büyük fark "fotoreseptörlerdir" ve özellikle karanlıkta büyük miktarda oksijen tüketirler.³ Normal retina hipoksiktir ve karanlık adaptasyonunda o kadar anoksik hale gelir ki, oksijenlenmede en küçük bir azalma dahi fonksiyon kayıplarına yol açar. Diabetlilerin retinalarında, retinopati oluşmadan önce, oksijen solumayla kısmen düzelebilen fonksiyon kayıpları vardır.^{5,6}

Geliş Tarihi : 05/07/2010

Kabul Tarihi : 23/07/2010

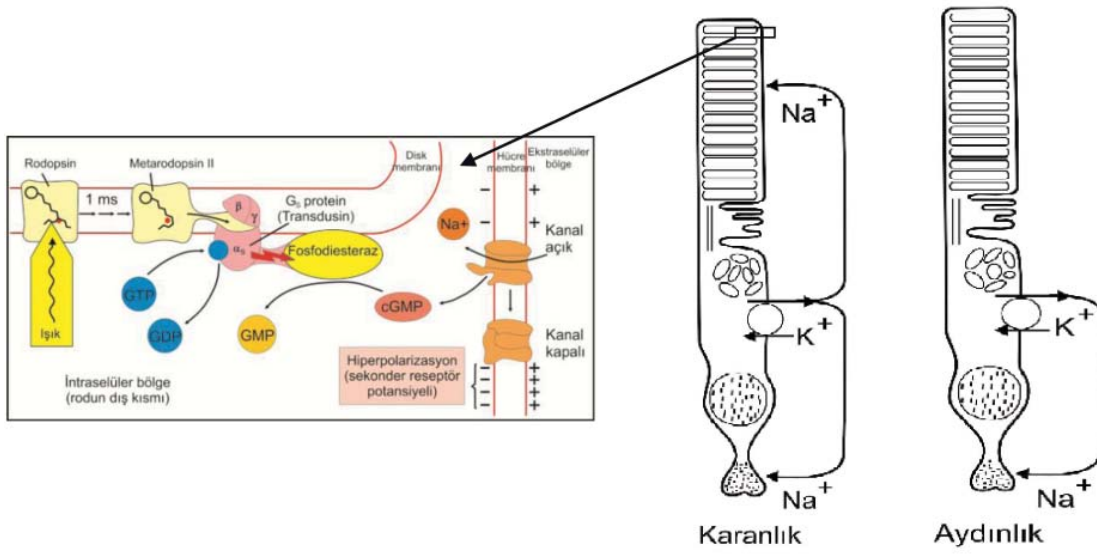
Received : July 05, 2010

Accepted : July 07, 2010

- 1- Selçuk Üniv. Meram Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D., Konya, Prof. Dr.
- 2- Selçuk Üniv. Fen Fakültesi Analitik Kimya A.D., Konya, Yard. Doç. Dr.
- 3- Selçuk Üniv. Meram Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D., Konya, Doç. Dr.
- 4- Selçuk Üniv. Meram Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D., Konya, Yard. Doç. Dr.
- 5- City Univ. Department of Visual Sciences, Londra, Prof. Dr.

- 1- M.D. Professor, Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Konya/TURKEY
GUNDUZ K., mkemal Gunduz@yahoo.com
OKUDAN S.,
- 2- M.D. Asistant Professor, Selçuk University Faculty of Sciences Kony/TURKEY
GUNDUZ S.B.,
- 3- M.D. Associate Professor, Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Konya/TURKEY
KAMIS U., umitkamis@hotmail.com
- 4- M.D. Asistant Professor, Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Konya/TURKEY
OZTURK B., btotztrk@selcuk.edu.tr
- 5- M.D. Professor, City University Faculty of Visual Sciences London/ENGLAND
B. ARDEN G.,

Correspondence: M.D. Professor, M. Kemal GÜNDÜZ
Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Konya/TURKEY



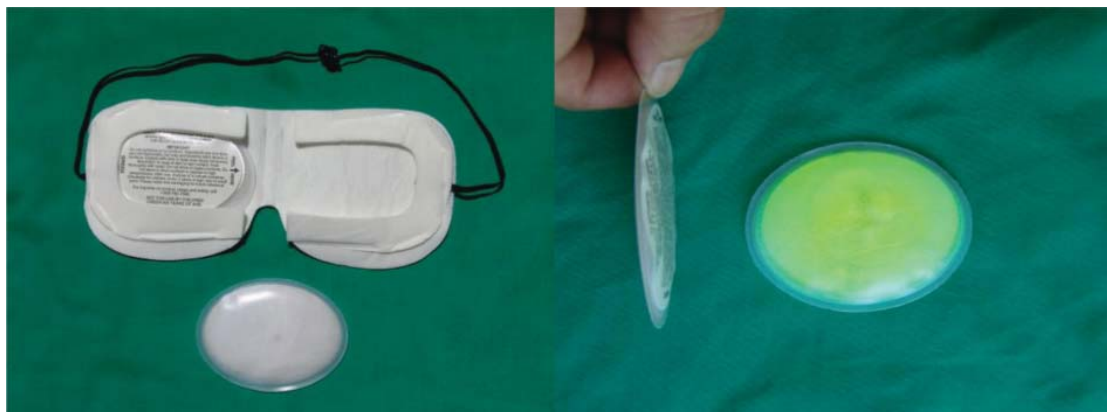
Şekil 1: Fototransdüksiyon mekanizması¹ ve fotoreseptörlerin karanlık ve aydınlık ortamdaki davranış biçimleri.

Elektroretinografide ossilatuar potansiyellerde azalma veya kaybolma, renkli ve renksiz kontrast duyarlılığında bozukluklar, anormal karanlık adaptasyonu (karanlık adaptasyonu başlangıçta normaldir fakat eşik üstü değerde aniden durur) meydana gelir. Deney hayvanlarında yapılan incelemelerde de, vaskülopati ortaya çıkmadan önce, parsiyel oksijen basıncı azalmaktadır.⁷ Bütün bu veriler, diabette retinanın anormal olduğunu ve bunun da oksijen eksikliğine bağlı olduğunu gösterir.^{7,8} Hipoksi, anoksiye yol açabilen ve bu nedenle hem VEGF yapımını arttıran, hem de yeni damar oluşumlarını tetikleyen bir faktördür ve diabet gibi hastalıklarda son derece önemlidir. Diabetik retinopati (DR) tedavisi için yapılan fotokoagülasyon sonrası preretinal oksijen basıncı yükselir ve VEGF konsantrasyonu azalır. Retinanın iç bölgeleri sağlam kalır ama fotoreseptörler yakıldığından anoksi önlenir.⁹

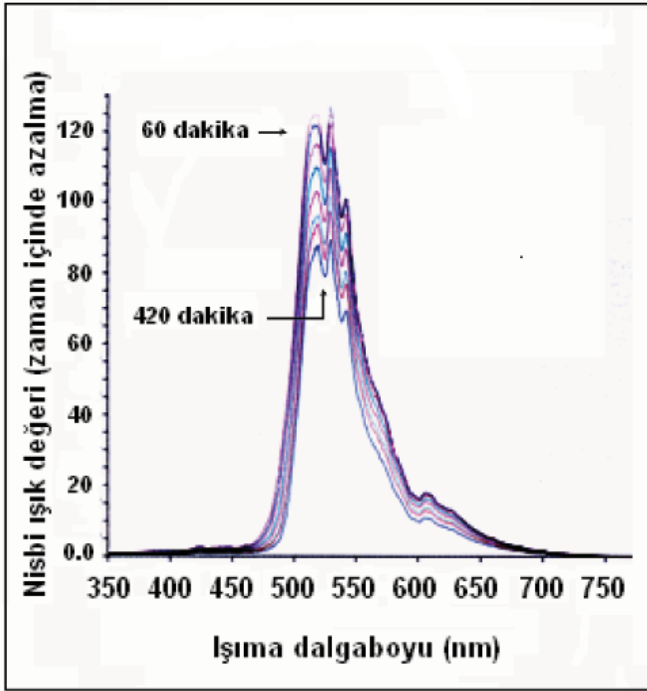
Hipoksi rodrlara bağlıdır ve rodrlar olmasa DR de olmaz. Rod aktivitesinin bozuk olduğu durumlarda da DR görülmemektedir.^{8,10,11} Öte yandan, karanlık adaptasyonu sırasında oluşan hipoksinin DR oluşmasında etkili olduğuna ilişkin hipotezimiz, literatürdeki başka ça-

lışmalarla da doğrulanmaktadır. Örneğin diabetlilerde oksijen inhalasyonu, retina fonksiyonlarını iyileştirmekte (genliği azalmış veya kaybolmuş ossilatuar potansiyellerin normale dönmesi veya geri gelmesi gibi) ve diabetik makula ödemi azaltmaktadır.^{6,12} Hipoksiye bağlı VEGF salımının azaldığı veya kaybolduğu diabetlilerde de retina değişiklikleri görülmemektedir.¹³ Ayrıca, ışıktan uyanmanın, diabetik makula ödemi azalttığı ve göz dibi bulgusu olmayan en az 20 yıllık diabetlilerin en az %62'sinin aydınlıkta uydukları tespit edilmiştir.¹⁴ Uyku apnesi olan diabetlilerde, oksijen saturasyonunun %95'in altına indiği ve gece boyunca en az 5 nöbet geçirenlerde, DR tablosunun kontrol diabetlilere oranla daha ağır olduğu saptanmıştır.^{15,16} Bu nedenle, eğer rodrların aktivitesi baskılanabilirse DR de oluşmayabilir. Bunu sağlamanın en kolay yolu rod aktivitesinin maksimum olduğu karanlık sürecinde, göze karanlık uyumunu ortadan kaldırabilecek uygun miktarda ışık vermektir (Şekil 2).

Verilecek ışığın retinaya toksik etkilerinin olmaması gerekir. Mavi ve mavi-yeşil spektrumdaki ışığa, özellikle makülaya toksik etki yapmaktadır.¹⁷ Bu nedenle kullanılan ışık kaynağının zararlı spektrumda ışığının olup



Şekil 2: Yeşil spektrumda (520 nm) ışık kaynağı. Göz kapakları üzerinden göze giren ışık retinaya ulaştığında yaklaşık 550 nm dalga boyundadır.

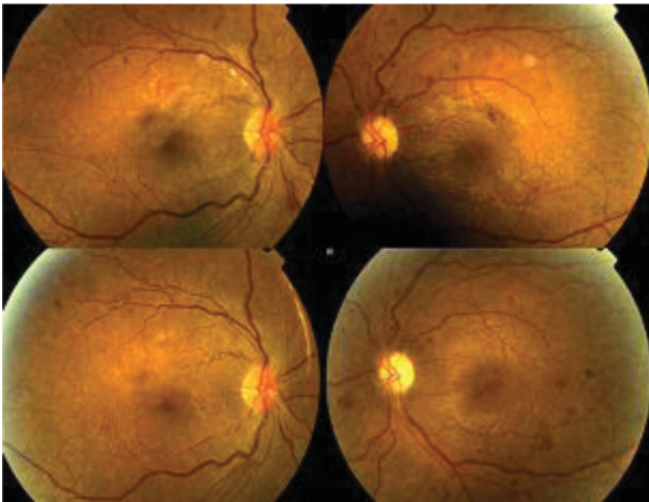


Şekil 3: Yaklaşık 520 nm'de maksimum emisyon veren ışık kaynağı, 480 nm altında zararlı olabilecek ışıma yapmamaktadır. Ancak ışık şiddeti zaman içinde zayıflamaktadır.

olmadığı kontrol edilmelidir. Spektroflörimetrik ölçümlerde, kullanılacak ışık kaynağının toksik ışıma yapmadığı tespit edilmiştir (Şekil 3).

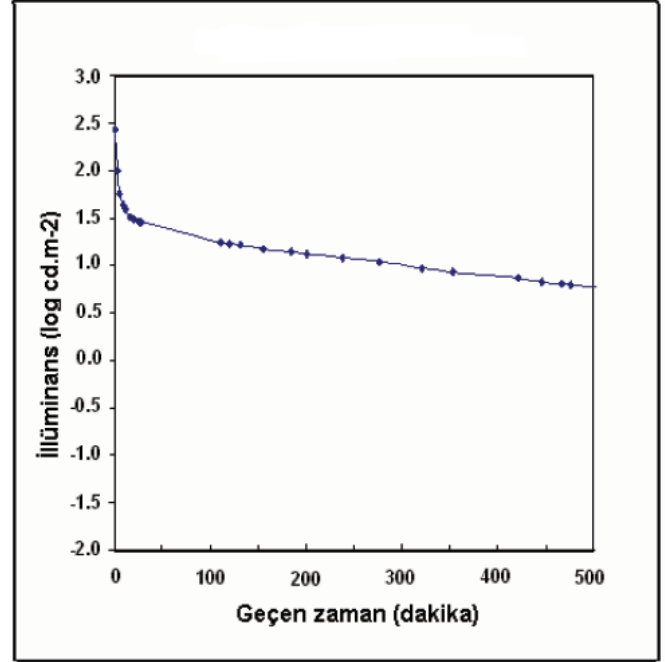
Yapılan çalışmada elde edilen sonuçlar göstermektedir ki, hastalar ışıklı ortamda da uyuyabilmektedirler ve çok az bir ışık bile, DR'nin ilerlemesini yavaşlatabilmekte ve durdurabilmektedir. Renk algısı düzelmemekte, hemorajiler gerilemektedir¹⁸ (Şekil 4). Bazı olgularda hemorajilerin önemli oranlarda azalması, uygulanan yöntemin en azından zararlı olmadığını ve uygulandığı sürece etkili

Tedavi öncesi



Tedavi edilen Tedavi edilmeyen

Şekil 4: Işık kaynağı ile 3 ay süreyle tedavi edilen gözde kanamalar anlamlı şekilde azalmaktadır. Resimler aynı hastaya aittir.



Şekil 5: Zaman içinde (7-8 saat sonra) ışık şiddetinde %30-35 oranında azalma olmakta ve başlangıç değerinin 2/3'üne inmektedir.

olduğunu göstermekte, yan etkileri saptanmadığından DR dışında başka retina hastalıklarında da kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Ancak ışık şiddetinde 7-8 saat sonunda %30-35 civarında bir azalma olduğu için, ışık kaynağı 3-4 saat aralarla yenilenmeli veya daha iyi ışık kaynakları yapılmalı ve kullanılmalıdır (Şekil 3 ve Şekil 5).

Uzun süreli diyabetin vasküler yapıya etkilerinin oldukça iyi bilinmesine karşın, ilerleyici görme kaybına yol açan DR'nin, retinal nöronlarda yaptığı patolojik değişiklikler pek iyi bilinmemektedir. Gece boyunca rodların ışıkla doyurulup hiperpolarize edilmesi hipoksiyi/anoksiyi giderse bile, yaygın değişikliğe uğramış retina yapısında ve fonksiyonlarında uzun dönemde ne gibi etkiler oluşacağı belli değildir. "Rodlara bağlı anoksi" başka retina hastalıklarında da üzerinde durulmayan ancak çok önemli olabilecek bir faktör olabilir. Bunlardan biri yenidoğan retinopatisidir. Yenidoğan deney hayvanları yüksek konsantrasyonda oksijenli ortamda tutulursa, damarlar gelişmesini durdurur ve normal dolaşım sağlanamaz. Daha sonra normal hava solutulduğunda, VEGF artışı ile beraber anormal damar yapıları gelişir.⁴ Gelişmekte olan retinada rod dış segmentleri yoksa bunların hiçbiri görülmez. Bunun en büyük kanıtı, farelerde neovaskülarizasyonun, oksijenin karanlıkta verilmesiyle azalmasıdır.^{4,5} Bunun pratik sonucu şudur: "Oksijen inkübatörü gerektiren prematürelere, tamamen karanlıkta tedavi edilmelidir". Normal hava solumaya başladıklarında ise, tamamen aydınlıkta tutulmalıdırlar. Mevcut uygulama bunun tam tersidir. Karanlık adaptasyonu sırasında oluşan anoksi nedeniyle oluşturduğu kuvvetle

muhtemel olan bir diğer hastalık da yaşa bağlı maküla dejenerasyonudur (YBMD). YBMD'da, VEGF artışı ile beraber koroid neovaskülarizasyonu gelişir. Foveadaki uzun ve rodlara benzeyen konlar etkilenmektedir. Foveada azalmış kan akımı vardır ve kon dış segmentlerindeki yoğunluk artışı, bu bölgelerde sindirilememiş maddelerin birikmesine neden olur. Drusen olarak adlandırılan makuladaki bu birikintiler, oksijenin serbest geçişine engel olur. Bu nedenle, bu hastaların da vitamin kullanmaları yerine, karanlık adaptasyonunu engelleyen yöntemlerle tedavi edilmeleri daha iyi olabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Despopoulos A, Silbernagl S.: Central nervous system and senses. In: Color atlas of physiology. Thieme Pub. New York. 1991;304-305.
2. Liebman PA, Parker KR, Dratz EA.: The molecular mechanism of visual excitation and its relation to the structure and composition of the rod outer segment. *Ann Rev Physiol.* 1987;49:765-791.
3. Linsenmeier RA.: Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol.* 1986;88: 521-542.
4. Kern TS, Engerman RL.: A mouse model of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:986-990.
5. Engerman RL, Kern TS.: Retinopathy in animal models of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev.* 1995;11:109-120.
6. Nguyen QD, Shah SM, van Anden E, et al.: Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: A pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:617-624.
7. Arden GB, Wolf JE, and Tsang Y.: Does dark adaptation exacerbate diabetic retinopathy? Evidence and a linking hypothesis. *Vision Res.* 1998;38:1723-1729.
8. Arden G.B.: The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa: Implications for pathophysiology and possible treatment. *Br J Ophthalmol.* 2001;85: 366-370.
9. Yu DY, Cringle SJ.: Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:175-208.
10. Stefansson E.: Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:364-380.
11. de Gooyer TE, Stevenson KA, Humphries P, et. al.: Retinopathy is reduced during experimental diabetes in a mouse model of outer retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47: 5561-5568.
12. Dean FM, Arden GB, Dornhorst A.: Partial reversal of protan and tritan colour defects with inhaled oxygen in insulin dependent diabetic subjects. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:27-30.
13. Marsh S, Nakhoul FM, Skorecki K, et. al.: Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor is markedly decreased in diabetic individuals who do not develop retinopathy. *Diabetes Care.* 2000;23:1375-1380.
14. Gaynon M.: Should people with prethreshold ROP, BDR or ARMD sleep with a nightlight? Review of factors contributing to retinal hypoxia in retinal and choroidal vascular disease. *Arvo Abs.* 2007; 5122.
15. Shiba T, Sato Y, Takahashi M.: Relationship between diabetic retinopathy and sleep-disordered breathing. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1017-1021.
16. Wong A, Merritt S, Butt AN, et. al.: Effects of hypoxia on circulating levels of retina-specific messenger RNA in type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1137:243-252.
17. Gündüz K, Arden GB.: Changes in colour contrast sensitivity associated with operating argon lasers. *Br J Ophthalmol.* 1989;73: 241-246.
18. Gündüz K, Gündüz B, Kamış Ü, ve ark.: Diabetik retinopatili bir grup olguda, diabetik retinopatinin erken evrede önlenilme yöntemi. Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Proje No: 05401095, 2007.