

Retina Pigment Epitel Fizyolojisi

Physiology of Retinal Pigment Epithelium

Ümit Übeyt İNAN¹, Nuray ÖZTAŞAN²

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

Retina pigment epiteli (RPE) fotoreseptör hücreleri ile koruyucu tabakası arasında yer alan ve bir çok açıdan özelleşmiş bir epitel hücreleridir. Retina pigment epitelinin sahip olduğu pek çok fonksiyonun iyi bilinmesi RPE ile ilişkili olabilen çok sayıda retinal hastalığın anlaşılması, açıklanması ve doğru tedavisi açısından önemlidir. Retina pigment epiteli başlıca dış kan-retina bariyerinden sorumlu olmakla birlikte birçok farklı fonksiyonlara sahiptir.

Retina pigment epitelinin temel görevleri şunlardır:

1. Su, iyon ve besinlerin transportu,
2. Işığın emilimi ve ışığın oluşturduğu oksidasyona karşı korunma,
3. Vizüel siklus için gerekli olan A vitamini metabolizması,
4. Dökülmüş olan fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu,
5. Retinanın yapısal bütünlüğü için bir çok sitokin ve büyüme faktörünü salınması,
6. Retinanın pigment epiteline yapışık kalmasının sağlanması,
7. Lokal immün cevabın düzenlenmesi. Makalede bu fonksiyonların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Retina pigment epiteli, retina, fizyoloji.

ABSTRACT

The retinal pigment epithelium (RPE) is a specialized epithelium cells lying in the interface between photoreceptors and choriocapillaris. Understanding of many functions of RPE is important to explain, realize and manage many retinal disorders which is pathophysiologically related to pigment epithelium. Although RPE is responsible from the outer blood-retinal barrier (BRB), it has many other functions. The main functions of the RPE are the following:

1. Transport of water, ions and nutrients,
2. Absorption of light and protection against photooxidation, vitamin A metabolism which is necessary for the visual cycle,
3. Phagocytosis of shed photoreceptor outer segments,
4. Secretion of a variety of cytokines and growth factors for the structural integrity of the retina,
5. Maintenance of retinal apposition, and
6. Regulation of local immune responses.

An overview of these function is aimed in this review article.

Key Words: Retinal pigment epithelium, retina, physiology.

Ret-Vit 2011;19:6-15

Geliş Tarihi : 12/01/2011

Kabul Tarihi : 14/01/2011

Received : January 12, 2011

Accepted : January 14, 2011

1- Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Afyon, Prof. Dr.
2- Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D., Afyon, Doç. Dr.

1- M.D. Professor, Kocatepe University School of Medicine Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY
İNAN U.U., uinan@aku.edu.tr

2- MD. Associate Professor, Kocatepe University School of Medicine Department of Physiology Afyon/TURKEY
ÖZTAŞAN N., nurayoztasan@hotmail.com

Correspondence: MD. Professor, Ümit Übeyt İNAN
Kocatepe University School of Medicine Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY

RETİNA PİGMENT EPİTELİ TEMEL ÖZELLİKLERİ

Retina pigment epiteli (RPE) sensöri retinal retina ile Bruch membranı arasında yerleşmiş olup tek sıra küboidal hücrelerden oluşmuştur. Tek sıra halinde yaklaşık 5 milyon pigment hücresi bazal laminasına sıkıca tutunmuştur. Bu laminadan kaynaklanan mikrofibriller, Bruch membranının lamina elastikası içine uzanır. Tek sıra RPE hücrelerinin tepeden görünümü 4-8 kenarlı poligonal hücreler şeklinde kaldırım taşı manzarasına benzemektedir. Zengin damar ağından oluşmuş koryokapillaris ile fotoreseptörler arasında yerleşik olan RPE görme sisteminin bütünlüğünün korunmasında çok sayıda kritik göreve sahiptir. Fotoreseptörlerin ve RPE'nin embriyonik gelişiminin sağlıklı olması birbirine bağımlıdır.

Sağlıklı bir nöroretinanın gelişimi için RPE ve içeriğinin de kusursuz gelişim göstermesi gerekir. Görme işlevinin sürdürülmesinde çok önemli rolü bulunmaktadır. Tüm fonksiyonları şu an tam olarak açığa kavuşturulmuş değildir. Pigment epitelinin yerine getirdiği görevlerin başında fotoreseptörlerin dökülmüş olan dış segmentlerinin fagosite edilmesi, retinol metabolizması, ekstrasellüler matrisin düzenli olarak oluşturulup yerinde kalması, iyon ve metabolit naklinin düzenlenmesi gelmektedir.^{1,2}

İnfant gözünde 4.2-6.1 milyon arasında RPE hücresi bulunmaktadır. Yaş arttıkça gözün yüzey alanı genişlemesine rağmen hücre sayısında önemli artış olmaz. Erişkin gözünde normalde RPE içinde mitotik aktivite bulunmamaktadır. Hücre şekli fundusun değişik bölgelerinde birbirinden farklılık gösterebilir. Hücre büyüklüğü 10 µm ile 60 µm arasında değişir. Makülada RPE hücreleri daha uzun ve ince iken perifer retinada daha kısa ve geniştir ve aynı zamanda iki çekirdekli dirler. Maküla bölgesinde 12-18 µm genişliğinde ve yaklaşık 10-14 µm yüksekliğindedirler. Ora serrata yakınında pigment epitel hücrelerinin genişliği 60 mikrona yaklaşır ve daha kısa hale gelirler. Maküla bölgesindeki pigment hücreleri yaşlandıkça boyları uzar ancak genişlikleri azalır.

Makülada daha fazla ve daha geniş melanozomlar içerir. Tek sıra halindeki RPE hücreleri optik sinir kenarında başlar ve ora serrataya kadar uzanır. Siliyer cismin pigment epiteli olarak devam eder. RPE hücrelerinin yoğunluğu fovea merkezinden perifer retina doğru giderek azalır.² RPE hücrelerinin apeksi fotoreseptörlerin dış segmentleri ile yüz yüzedir. Ancak RPE tabanı alttaki Bruch membranına sıkı yapışıklık gösterir. RPE bazal membranı Bruch membranının en iç tabakasına karşılık gelir.¹⁻³

RPE hücreleri içindeki melanin granülleri nedeni ile kahverenginde görülür. Gözdibinin gözlediğimiz tipik deseni RPE içindeki pigmentasyon miktarının değişikliklerine bağlıdır. Pigmentasyon paterni de yaşlanma ile birlikte değişir. Maküla bölgesindeki hücreler daha az pigmente hale gelirken periferdeki hücrelerin pigmentasyonu artar. En yüksek pigment konsantrasyonu perifer retinada bulunurken, maküla bölgesinde RPE en düşük melanin pigmenti konsantrasyonuna sahiptir.^{3,4}

Maküla bölgesindeki pigment hücrelerinde lizozomal enzimler daha aktiftir ve dolayısı ile melaninin daha fazla degradasyonuna bağlı olarak perifere kıyasla bu bölgede melanin konsantrasyonu daha düşüktür. Retina ve RPE subretinal boşluk dediğimiz potansiyel bir aralık ile ayrılmışlardır. RPE hücreleri farklı yüzey alanlarına sahiptir ve her bir yüzeyin farklı ultrastrüktürel özellikleri ve de uzmanlaşmış fonksiyonları vardır. Apikal hücre membranı 3-7 µm uzunluğunda çok sayıda mikrovillus ile karakterizedir. Yaklaşık 5-7 mikron uzunluğunda olan uzantılar fotoreseptörlerin dış segmentleri arasına girerken yaklaşık 3 mikron uzunluğunda olan mikrovillusler dış segmentlerin üçte bir dış kısımları etrafında bir kılıf oluşturur.

Dış segmentlerin fagositozu ile yenilenmesinde daha çok 3 mikronluk villuslar görev yapmaktadır. İki elin parmaklarının birbirine kenetlenmesi gibi bu villuslar fotoreseptörlerin dış segmentleri ile parmaklı bağlantılar oluşturur. Bahsettiğimiz bu parmaklı iç içe geçme şeklindeki yapılanma retina ve RPE arasındaki anatomik olmayan yapışıklığın sürdürülmesinde önemli etkindir. Zira fotoreseptör dış segmentleri ile pigment hücrelerinin apikal mikrovillusleri arasında sıkı kavşak bağlantıları (gap junctions) bulunmamaktadır. Retina-RPE temasının devamını sağlayan diğer iki etken ise ekstrasellüler matris ve RPE hücrelerinin apikal yüzeyinden salınan nöral hücre adezyon molekülüdür (N-CAM). Ekstrasellüler matris içinde laminin ve fibronektin gibi adezyon moleküllerinin bulunmaması ve anatomik bağlantının olmaması nedeni ile patolojik durumlarda sensöri retina pigment epitelinden kolayca ayrılabilir.¹⁻⁴

Her bir RPE hücresi 30-45 arası sayıda fotoreseptör hücresi ile temas halindedir. RPE hücreleri o kadar yüksek bir hızla dökülmüş olan rod dış segmentlerini yutar ve sindirirler ki 70 yıllık bir yaşam süreci içinde tek bir RPE hücresi yaklaşık 3 milyar disk sindirir ve degrade eder. RPE hücrelerinin apikal yüzeyinde özellikle de mikrovillusler üzerinde yerleşmiş membran proteinleri olan αβ5 integrin, mannoz reseptörleri ve CD36 rod dış segment fagositozunda çok önemli rol oynarlar. RPE hücreleri apikal membranında yerleşik olan Na⁺K⁺ ATPase pompa sistemi RPE tarafından koroide olan aktif sodyum akımında kritik rol alır. RPE hücresinin bazal membran yüzünde ise yaklaşık 1 µm uzunlukta içe katlantılar vardır. Bazal membran α3β1, α6β1 ve αvβ3 adı verilen integrinler salar ve Bruch membranına yapışıklıktan sorumludur.⁵⁻¹⁰

RPE hücrelerinin yan duvar membranları apikal yüzeyin aksine, özelleşmiş anatomik kavşak bağlantılarına sahiptir. Bu bağlantılar RPE hücrelerinin birbirleri ile yapışıklığı ve haberleşmesinden sorumludur. Bitişik RPE hücrelerinin lateral yüzleri zonula okludens ve zonula adherens kavşakları ile birbirine sıkı yapışıklıktır. Bu kavşaklar makromoleküllerin koryokapillaris ile yer değiştirdiği yer olan subretinal aralığı geçişlere kapatır ve Verhoeff membranı adını alır. Verhoeff membranı çok yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografisinde RPE bandı ile

iç segment/dış segment bandı arasında hiperreflektif ayrı bir bant şeklinde seçilebilir. Ancak bu bandın fotoreseptör dış segmentleri çevreleyen apikal yüzdeki mikrovillüs çıkıntılarına karşılık geldiği de iddia edilmiştir. RPE hücreleri arasındaki zonula okludens yapıları hücreler arası sıkı bağlantılar oluşturur. Bu sıkı bağlantı bitişikteki okludin moleküllerinin hücre dışı alanlarının arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Bu bağlantı sayesinde yüksek transepitelial direnç ve kan retina bariyeri oluşur. Sıkı kavşaklar aynı zamanda moleküllerin apikal ya da bazal plazma membran alanlarına hapsolmesine neden olur.

Bu moleküllerin bazısı koroidden dış retina katlarına besin taşınması ve aksi yönde su, iyon ve atıkların atılmasından sorumludur. Zonula adherensler ise 200Å ara ile bir kavşak oluşturur ve çevresel mikrofilaman demetleri ile ilişkilidir. Aderen bağlantılarda bulunan katedrin molekülleri bağlanma ve sinyal için kalsiyuma ihtiyaç duyar. Bu bağlantı kompleksinin sitoplazmik yüzleri katenin proteinleri ile etkileşir. Katenin proteinleri α -aktinin ve vinkülin ile kompleks oluşturur. Aderens kavşakları aktin iskeletinin organizasyonu ve RPE hücrelerinin poligonal şeklinin korunmasında önemli rol oynarlar. Bazolateral hücre membranlarında da bulunan Gap kavşakları hücreler arası iyon ve metabolit değişiminde görev yapar.¹¹⁻¹⁵

Retinanın RPE ile olan yapışıklığı aktif ve pasif olan güçler tarafından sağlanır ve devam ettirilir. Pasif güçlerin nispeten küçük bir rolü vardır. Vitreus jelinin endotamponat sağlaması, transretinal sıvı gradienti, fotoreseptörler arası madde ve koroidin osmotik basıncı pasif güçleri oluşturur. Apeksinde yerleşik Na^+K^+ pompası ve sekonder olarak HCO_3 transport sistemi ile RPE hücreleri, subretinal boşluktan su ve elektrolitleri aktif olarak dışarı pompalayarak retinanın yatışıklığını devam ettirir. Yukarıda bahsedildiği gibi RPE hücrelerinin mikrovillüsleri ile fotoreseptör dış segmentleri arasındaki parmaklı iç içe geçmeler retinal yatışıklığın sağlanmasına çok daha az katkı sağlarken duysal nöronlar için fiziksel bir koruma oluşturur.

Yine yukarıda bahsedildiği gibi RPE hücrelerinin apikal yüzeyinden salınan N-CAM retinal yatışıklığın sağlanmasına katkıda bulunur. Retinanın gözlemlediğimiz kırmızımsı rengi fotoreseptörler içinde yer alan rodopsin proteininden kaynaklanmaktadır. Bu rengin devamı için sensöri retinanın RPE ile kontaktının ve dolayısı ile görme siklusunun devamı gerekir. Retina dekolmanında veya ölüm sonrası retina bu kırmızımsı görünümünü kaybeder.¹⁶⁻²¹

Retina pigment epitelinin yağ ağırlığının yaklaşık %3'ünü lipitler ve fosfolipitler oluşturur. Fosfolipit içeriğinin de %80'inden fazlasını fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin oluşturur. Pigment epiteli içindeki doymuş yağ asitleri bitişikteki fotoreseptör dış segmentlerinden daha fazladır. Proteinler RPE'nin %8'ini oluşturur ve hücre iskelet proteinleri, plazma membran reseptörleri ve hidrolitik enzimlerini içerir. Protein devir hızı RPE içinde oldukça

aktiftir. Fotoreseptörlerde yüksek konsantrasyonda bulunan taurin giriş çıkışı RPE aracılığı ile olur. Yaklaşık 850 proteinin RPE içinde bulunduğu tanımlanmıştır. Yaklaşık 200 asidik protein mevcuttur. Hücre iskelet proteini olan aktin bunlardan birisidir. Plazma membranlarında bulunan reseptör proteinleri hücre fonksiyonlarında anahtar rol oynarlar. Glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi detoksifiye edici enzimler, protein yapısındaki hidrolitik enzimler arasında yer alır.¹⁹

KAN-RETİNA BARIYERİ VE TRANSEPİTELİAL TRANSPORT

Dış kan retina bariyeri anatomik olarak RPE hücreleri tarafından oluşturulur. RPE hücreleri hem bu bariyeri oluşturur hem de fenestre koryokapillaris ve dış retina katları arasındaki sıvı ve molekül alışverişini kontrol eder. RPE'nin bariyer fonksiyonunun iki temel bileşeni vardır. Birincisi RPE hücreleri arasındaki sıkı kavşak-bağlantı kompleksleri olup ikincisi RPE membran proteinlerinin polarize dağılımıdır. Kavşak bağlantılar üç bileşenden oluşmuş olup (zonula adherens, gap junctions ve zonula okludens), bunların fonksiyonları tam olarak açık olmamakla beraber temel olarak RPE hücreleri arasındaki güçlü elektriksel bağlantı ve dış kan-göz bariyerini oluşturur. Sıkı bağlantılar hücreler arası sıvı difüzyonunu engellediği için moleküllerin yer değişimi bizzat RPE hücrelerinin içinden gerçekleşir.

Bununla birlikte sıkı bağlantı kompleksleri dinamik yapıdadır ve bu nedenle de geçirgenlikleri özel fizyolojik durumlar veya bazı farmakolojik ajanlar ile değişebilir. Ayrıca nöral retina hücrelerinden salınan faktörler veya RPE kaynaklı büyüme faktörleri, RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinin yapısı ve fonksiyonunun düzenlenmesinde yer alabilirler. Hücrelerin içinden bizzat molekül naklinin düzenlenmesi hücre proteinlerinin asimetrik dağılımına bağlıdır. Bu polarite esnek olup çevre ile olan etkileşimlerde değişebilir.^{1,12,20,21}

RPE hücrelerinin apeksindeki mikrovillüsler ve tabanındaki plazma membran katlantıları hücrenin yüzey alanını oldukça genişletir ve besin ve katabolitlerin değişimi görevinde önemli rol oynar. RPE hücreleri koryokapillardan gelen ve dış retinaya ulaşması gereken retinol ve retinol taşıyıcı protein gibi besinler için bazal ve lateral membranları üzerinde reseptörlere sahiptir. RPE hücreleri apikal membranında MCT-1 ve lateral membranlarında MCT-3 laktatın retinadan koroide atılmasında görevli iki transport proteindir. Normal transport fonksiyonu için gerekli diğer bir protein ise P-glikoproteindir. P-glikoprotein subretinal boşluktan istenmeyen metabolitleri temizleyerek nöral retina için koruyucu görev yapar.¹⁷⁻²³ Retinanın beslenmesi, göz içi basıncının devam ettirilmesi ve retinanın RPE'ye yatışık kalması için retinadan koryokapillara su ve katabolit hareketi çok önemlidir. Retinanın yatışık kalmasında RPE hücrelerinin subretinal boşluktan sıvıyı çektiklerinde gelişen emme mekanizması rol oynamaktadır.

Tablo: Retina pigment epitelinin başlıca görevleri.

1. Dış kan-retina bariyerinin devamı
2. Su, iyon ve diğer besinlerin transportu
3. Işığın absorpsiyonu ve retinanın fotooksidasyona karşı korunması
4. Görme siklusunun anahtar noktası olan all-trans-retinalin 11-cis retinale izomerizasyonu
5. Dökülmüş fotoreseptör dış segmentlerinin tanınması ve fagositozu
6. Dış segmentleri çevreleyen mukopolisakkarit matrisin üretimi
7. Retinanın ve koryokapillarisin yapısal bütünlüğü için gerekli bir çok faktörün sekresyonu
8. Gözün bağışıklık sisteminin korunması
9. Isı alışverişi ve transferi
10. Bazal laminanın oluşumu

Pasif güçler yanında çözünmüş maddelerin RPE içinden aktif transportu da suyun gözden dışarı hareketine katkıda bulunur. Su ve elektrolitlerin subretinal aralıktan dışarıya aktif olarak pompalanması Na^+ K^+ pompası ve HCO_3^- transport sistemi ile gerçekleştirilir. RPE hücresinin apikal yüzeyi bu fonksiyonlar için uzmanlaşmış moleküler mekanizmalara sahiptir. Akuaporin-1 bir heksahelikal integral membran proteindir ve göz dâhil birçok dokuda suyun taşınması için kanal görevi görür. Akuaporin insan RPE hücresinde bulunmakta ve tek sıra RPE içinden suyun transportunu kolaylaştırmaktadır.^{16,20,24,26}

RPE içinden K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Cl^- ve HCO_3^- gibi birçok iyonun aktif transportu bilinmektedir. Burada çoğunlukla vektörel bir transport söz konusudur. Örneğin Na^+ koryokapillaristen subretinal aralığa doğru geçerken, K^+ ters yönde transport edilir. RPE apikal yüzünde yerleşik olan $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ sodyum ve potasyum iyonlarının plazma membranından geçişini kontrol eder ve fotoreseptörler arası maddede bu iyonların dengede kalması ve membran potansiyellerin oluşmasını sağlar. Trans-RPE potansiyel elektrooküogramının temelini oluşturmaktadır. Elektrookülogram RPE fonksiyonunu değerlendiren başlıca elektrofizyolojik testtir. Transport sistemleri söylendiği gibi bu konuda özelleşmiş olan apikal yüzeyde yerleşiktir. Karbonik anhidraz aktivitesi ise hem apikal ve hem de bazal yüzeyde yer almaktadır. $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ enziminin subretinal sıvının tahliyesinde etkili olmadığı da düşünülmektedir.

Retinadan koroide yoğun sıvı transportunda aminoasitler ve glikoz gibi iyonik olmayan maddelerin transportu da rol oynar. Örneğin; glikoz için GLUT 1 ve 3 gibi taşıyıcı proteinlerin varlığı ve de taurin ve metionin için aktif transport sistemleri olduğu gösterilmiştir. Sıvı transportu ile ilişkili başlıca iyonun karbonik anhidraz regülasyon sisteminin aracılık ettiği aktif HCO_3^- transportu olduğu varsayılmaktadır. Her bir saatte RPE içinden net sıvı transportu yaklaşık $4-6 \mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{dir}$. Klinik olarak pigment epitel dekolmanı gelişiminin fokal bir hasar sonucu RPE içinden sıvı transport mekanizmasının bozulmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir.¹⁷⁻²²

Birçok retinopatide gördüğümüz gibi kan-retina bariyerinin kırılmasının ciddi sonuçları olmaktadır. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) RPE hücrelerinin bariyer görevini düzenleyen önemli bir büyüme faktörüdür.

RPE içinden pH düzenlenmesi Na^+ ve HCO_3^- transportunda görevli üçü apikal ikisi bazolateral transporter tarafından sağlanır. Işık subretinal aralıktaki K^+ konsantrasyonunu azalttığı için $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ aktivitesinin değişmesi ile RPE hücrelerinin transport fonksiyonunu etkilemektedir.²⁰

RPE hücrelerinin sağlamış olduğu transport işlemlerinin çoğu enerji bağımlıdır ve dolayısı ile ihtiyaç duyulan enerji miktarı oldukça yüksek sayılır. Bununla birlikte RPE hücreleri enerji sağlayan glikoliz, krebs döngüsü ve pentoz fosfat yolağı gibi biyokimyasal yollarda görevli tüm enzimleri içermektedir.¹⁹

GÖRSEL SIKLÜS VE AVİTAMİNİ METABOLİZMASI

Retinada görme fotoreseptör dış segmentlerinin disk membranlarında ışığa duyarlı pigmentlerin fotolizi ile başlar ve rejenerasyonu ile devam ettirilir. Döngü süreci fotoreseptörler ve RPE arasında retinoidlerin yer değiştirmesine bağlıdır. Işığa duyarlı görme pigmentlerin tümünün içeriğinde A vitamini yer almaktadır. Pigment epiteli içindeki A vitamini, karaciğerden dolaşım yolu ile gelip koryokapillaristen RPE'ye ulaşır, fagosite edilen dış segmentler ve fotoreseptörlerdeki görme pigmentlerinden salınıp RPE içine alınanlar olarak üç farklı kaynaktan gelmektedir.

A vitamini, hem aldehid hem de alkol formu membranlar üzerinde litik etkiye sahip olduğundan proteinler aracılığı ile taşınır. RPE hücrelerinde retinol metabolizması için gerekli olan üç adet sitozolik retinoid-bağlayıcı protein bulunur. Bunlar all-trans-retinol için hücrenel retinol-bağlayıcı protein (CRBP), 11-cis-retinal için hücrenel retinaldehit-bağlayıcı protein (CRALBP) ve all-trans-retinol için yüksek afinitesi olan RPE65 proteindir.^{19,21,23,27}

Fototransdüksiyon fotoreseptörlerde opsin proteinlerine bağlanan ve vitamin A'nın oldukça duyarlı analogu olan 11-cis-retinal tarafından fotonun emilimi ile başlar. Yedi adet transmembran domain G-coupled reseptör proteini olan opsin ve 11-cis-retinal kromoforu rodopsini oluşturur. Işığın emilimi 11-cis-retinal formunu all-transretinal formuna dönüştürür. Dolayısı ile all-transretinal all-transretinole metabolize olur ve RPE içine taşınır.

RPE içinde all-trans-retinol, cis-trans isomerase ile tekrar 11-cis-retinale izomerize olur ve fotoreseptörlere geri gönderilir. RPE65 proteini (retina pigment epitel duyarlı protein 65kDa), all-trans-retinaldehidin fotoaktif formu olan 11-cis-retinaldehide izomerizasyonundan sorumludur ve görsel siklüs için gereklidir. RPE65 retinoid bağlayıcı protein olarak görev yapar ve all-trans retinil esterlere yüksek afinitesi vardır. All-trans retinil esterler hidrofobik olup, PPE65 ile bağlanınca solubilitesi artar ve cis formuna dönüşürler. RPE65 mutasyonlarının Leberin konjenital amorozu gibi ciddi retinal hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir.

RPE hücresi palmitik asit, stearik asit ve oleik asit gibi yağ asitleri ile A vitamininin retinol formunu esterleştirir ve retinil ester olarak depolar. Retinil ester hücre membranlarına litik etki göstermediği için aşırı A vitamini alımında RPE hücrelerine toksisite sınırlı kalır.^{1,19,21,23,27} Transport mekanizmaları kandan retinolün alınması yanında fotoreseptörler ile RPE arasında retinolün değişimi için kullanılır. Retinol kanda plazma retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlıdır. Karaciğerde sentez edilen ve kana salınan RBP transtiretin ile kompleks oluşturur. Retinolün plazmadan RPE hücrelerine geçişi RPE taban yüzeyinde bulunan reseptör aracılı bir işlem ile olur. RPE hücre membranında serbest retinolün toksik etkilerinden korunmak için retinol başka bir taşıyıcı proteine bağlanır. RPE içinde bir protein-lipit kompleksi olarak retinolün yağ asidi esterleri şeklinde depolanır.

Plazma membran reseptörüne bağlanan retinol esterifiye olur ve buradan sitozolik retinol bağlayıcı proteine (CRBP) transfer olur. CRBP ve hücrel retinaldehid bağlayıcı protein (CRALBP) pigment epiteli içinde retinoidlerin taşınmasında görev alırlar. RPE içindeki CRBP hücre içine alınan retinolu interfotoreseptör matriks içine bırakır. Retinol interfotoreseptör matriksi içinden fotoreseptörlere ulaşır. İnterfotoreseptör retinoid bağlayıcı protein (IRBP), 11-cis-retinaldehidin RPE içinden fotoreseptörlere transferi ve all-trans-retinolün retinadan RPE içine transferinde aracı olarak çalışır. Otozomal resesif pigmentozada CRALBP proteinini kodlayan RBP1 genindeki defekt nedeniyle CRALBP çalışmaz ve dolayısı ile A vitamini metabolizması ve görsel siklus etkilenir.

RPE içinde 11-trans-retinolden 11-cis trans-retinole dönüşümde anahtar reaksiyonda all-trans-retinil ester baskın retinoid olarak görev yapar. 11-cis-retinol daha sonra fotoreseptörlere salınır. RPE ve fotoreseptörler arası boşluğu dolduran matriks kollajen, fibronektin ve laminin içermemektedir, ancak sialik asit (%25), proteoglikanlar (%15), hyaluronik asit (%15) ve kondroitin sülfat (%60) bakımından zengindir. Kondroitin sülfat kon fotoreseptörleri çevresinde bir kılıf oluşturmaktadır. İnterfotoreseptör matriksinin sensörü retinanın RPE üzerinde yatışık kalmasında görev yaptığı ve dökülmüş olan dış segmentlerin fagositozunu kolaylaştırdığı düşünülmekle birlikte rod fotoreseptörlerini çevreleyen bir kılıf oluşturmaması kon fotoreseptörlerinin mekanik ve elektriksel olarak çevresinden izolasyonunu sağlayan diğer fizyolojik işlevlere de sahip olduğunu düşündürmektedir.^{1,19-21,27-30}

FOTORESEPTÖR DIŞ SEGMENTLERİNİN FAGOSİTOZU

RPE hücrelerinin belki de en önemli ve kritik fonksiyonu fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu ve degradasyonudur. Sürekli olarak yenilenmesi gereken fotoreseptörlerin dış segmentleri distal uçtan diürenal olarak dökülürler. RPE hücrelerinin fagositoz fonksiyonunda iki ayrı mekanizma söz konusudur. Birincisi yavaş ve nonspesifik olup yabancı maddelerin fagositozunda etkindir.

İkincisi ise dökülmüş olan dış segmentlerin hızlı ve reseptör aracılı alınmasında etkindir. Dış segmentlerin fagositozu son derece özelleşmiş ve çok basamaklı bir işlemdir.

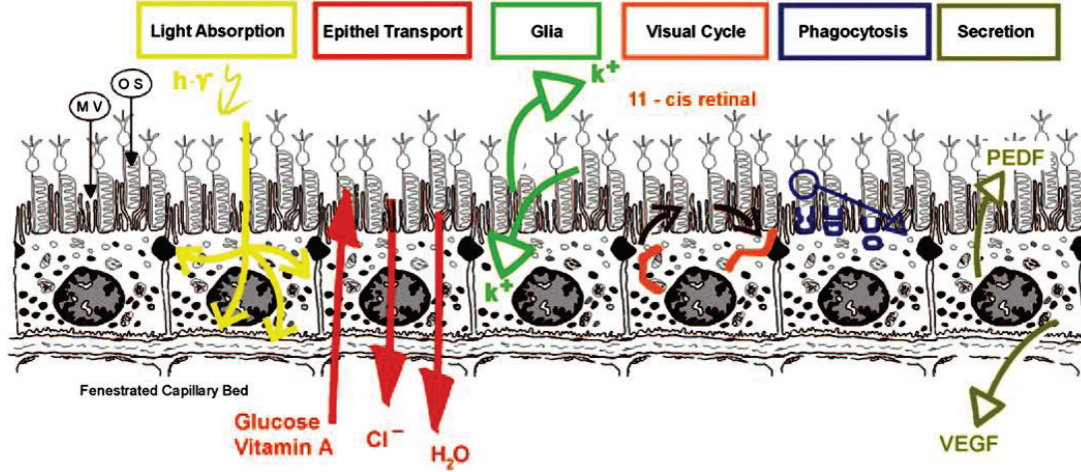
Dış segmentlere yapışma ve tanınması, hücre içine alınması ve hidrolitik enzimler ile degrade edilmesi basamakları söz konusudur. İnternalizasyon basamağı ile hücre içine alınan segmentlere sindirici enzimler içeren lizozomlar yapışarak fagolizozomlar oluşur. Pigment hücresi içindeki filamanlar ve mikrotübüller fagositik süreçte rol oynarlar. Fagolizozom içerisinde proteolitik ve lipolitik enzimler ile degradasyon başladığında, fagolizozom hücrenin bazaline doğru göç etmeye başlar. Lizozomal enzimler fagolizozom içinde hapsedilmiş olan dış segmentleri hidrolize ederek küçük moleküllere dönüştürür. Bu küçük moleküller hücre içine dağılarak tekrar kullanılırlar. Sindirilemeyen materyal ise hayat boyu hücre içinde birikir ve birleşerek lipofussin granüllerini oluşturur.^{27,28,31-34}

Hidroliz aşamasında dış segmentlerdeki en önemli glikozile protein olan rodopsinin parçalanmasında özellikle katepsin D rol oynar. Dış segmentlerin degradasyonunda rol oynayan diğer bir enzim katepsin S'dir. RPE hücresi bu degradasyon süreci sırasında ortaya çıkan reaktif oksijen ara ürünlerinin etkilerinden kendisini bir grup antioksidan enzimler ile savunur. Her bir fotoreseptör hücresinin yaklaşık her 10 günde bir dış segmentlerini yenilediği göz önünde tutulacak olursa RPE hücresinin bir değirmen gibi işlemiş olduğu materyalin miktarının büyüklüğü tahmin edilebilir. Her bir RPE hücresi her gün bir fotoreseptör dış segmentinin %10'unu fagosite etmek zorundadır. Bazı RPE hücreleri 100 ile 200 arasında fotoreseptörü örtmektedir ve en az 100 fotoreseptörden dökülen dış segment parçasını fagosit etmek durumunda kalır. Dolayısı ile her bir RPE hücresi her bir günde yaklaşık 10 adet fotoreseptörün tüm dış segmentlerine karşılık gelen miktarı sindirmektedir.^{1,6,18-21,27,33}

IŞIĞIN EMİLİMİ VE FOTOOKSİDASYONA KARŞI KORUNMA

Retina ışığa doğrudan ve sık olarak maruz kalan tek nöral dokudur. Bu durum retinal hücrelere son derece toksik olan lipid peroksidasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca retina vücudun nispeten en çok oksijen tüketen ve dolayısı ile yüksek oranda reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açan bir dokudur. RPE hücreleri bu yüksek oksidatif stresin dengelenmesinde çok önemli rol oynar. Bu görevini yerine getirirken üç ayrı savunma mekanizması ile çalışır. Bunlardan birincisi ışığın emilimidir. Bu amaçla RPE, melanin ve lipofussin gibi değişik pigmentlerin kompleks alışımını içerisinde barındırır.

Bu pigmentler farklı dalga boylarına ve özel dalga boyuna bağlı risklere karşı özelleşmişlerdir. İkinci savunma mekanizması antioksidasyon işlemidir. RPE hücreleri enzimatik antioksidan olarak yüksek oranda süperoksit dismutaz ve katalaz içerir. Enzimatik olmayan antioksi-



Şekil*: Retina pigment epitelinin fizyolojik görevlerinin şematik olarak gösterilmesi.

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, PEDF: Pigment Epitel Kaynaklı Büyüme Faktörü.

* (Şekil 21 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

dan olarak ise RPE hücreleri lutein ve zeksantin veya askorbat gibi karotenoidleri biriktirir. İlâveten glutatyon ve melanin antioksidan savunma sistemine önemli katkıda bulunur.

Melanin granülleri yuvarlak veya fuziform şekillerinde olabilirler. Fusiform olanlar 1 µm çapında ve 2-3 µm uzunluğunda olup daha çok apikal yüze yakın bulunurlar. Yuvarlak melanin granülleri bazal yüze daha yakındırlar ve ışığın emilimi yanında hücre içindeki fotokimyasal olayların sonucunda ortaya çıkan serbest radikallerin bağlanmasında önemli rol oynarlar.^{1,2,4,5,18-21,35,37}

Melanin biyosentezinden sorumlu organeller olan melanozomlar retina pigment epitelinin gelişiminde altıncı gestasyonal haftada ortaya çıkmaya başlar. Melanogenezis erişkin dönemde de devam etmektedir. Melanin sentezi genel olarak embriyogenez sırasında ve doğum sonrası kısa bir dönemde gerçekleşmekle beraber hayat boyu RPE içinde yavaş ve sabit bir melanin yenilenmesi olduğu düşünülmektedir.

Melanogeneziste iki farklı yolak tanımlanmıştır. Melanin biyosentezi premelanozomlar varken veya yokken gerçekleşebilir. Premelanozomların yokluğunda fago-lizozomların içinde melanozomlar oluşur ve degrade olmuş dış segment artıkları içerir. Melanin erişkin RPE hücresinin apikal kısmında ve dış segmentler ile yakın pozisyonda yer alır.

Melanin granülleri ışığın saçılmasını azaltma ve sklera içinden ışığın emilimini engelleme görevleri ile retinada oluşan görüntünün daha iyi olmasına katkıda bulunur. Melanin aynı zamanda görülebilir ve ultraviyole spektrumdaki saçılan enerjiyi emer ve ısı olarak dağıtır veya yayar ve bunun miktarı melanin miktarına bağlı olarak ayarlanır.

Ayrıca melanin redoks-aktif metal iyonlarına bağlanabilir ve onları inaktif durumda tutarak retinayı oksidatif hasardan korur. Melaninin ışığı absorbe etmesi etkili bir

antioksidan görevi yaparak RPE hücrelerini korur ve metabolik aktivitesini düzenler. Melanin içeriği zengin RPE hücrelerinde daha az lipofussin oluşumu söz konusudur. Melanindeki yapısal veya fonksiyonel değişiklikler antioksidan kapasitenin kaybına neden olabilir.^{1,4,5,18-21,35,37} Bakır içeren bir enzim olan tirozinaz tirozinin melanine oksidasyonunu katalize eder.

RPE hücresi tirozinaz sentezi, melanozom üretim ve devir kapasitesine sahiptir. Epidermal melanozomların aksine RPE melanozomları hücre içinde kalırlar ve diğer hücrelere transfer olmazlar. Yaşlanma ile RPE hücresindeki melanin içeriği azalır ve melanin granülleri sitoplazma içinde daha homojen olarak dağılır.¹⁻⁷

RPE içindeki melanin termal lazer fotokoagülasyon sırasında ısı oluşumu ve yayılımı için en önemli tek kaynaktır. Kinin gibi bazı ilaçların yaptıkları oküler toksisite melanine olan afinitelerinden kaynaklanmaktadır. Uzun süreli klorokin ve bazı fenotiazin derivelerinin kullanımı ile bu ilaçlar melanine bağlanır ve bilinmeyen moleküler ve hücresel mekanizmalar ile toksik reaksiyonları tetikler. Melanin normalde ilaç detoksifikasyonu görevi de yapmaktadır.¹⁹⁻²¹

Melanin üretimindeki konjenital bir hastalıktan kaynaklanan albinizm görme keskinliğinin azalması, fotofobi ve nistagmus ile karakterizedir. Albino bireylerde foveal hipoplazi görüldüğü için melaninin retina gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

Dahası albinizmde görülmekte olan retinal gangliyon hücre liflerinin optik kiazmada yanlış çaprazlaşmalarının gelişimsel olarak melanin eksikliğinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Temporal retinadan gelen sinir lifleri çaprazlaşmadan geçmesi gerekirken bazı lifler kiazmada çaprazlaşır ve kortekte doğru olmayan bağlantılar ile sonuçlanır.^{1,4,5,20,21}

İMMÜN FONKSİYON

RPE hücrelerinin sistemik dolaşım ile nöral retina arasında kritik bir ara yüzeyde yerleşmiş olması nedeni ile lokal immün cevabın düzenlenmesinde kısmen bir rolü olabilir. Normal bir gözde immün cevabı kontrol etmek için bağışıklık baskılayıcı mekanizmalar çalışmaktadır. RPE hücrelerinin sağladığı pasif bariyer yanında *Transforming-growth factor-beta* (TGF- β) gibi bağışıklık baskılayıcı sitokinlerin aktif sekresyonu söz konusudur. Enflamatuvar bir cevap varlığında, RPE enflamatuvar mediatörlerin faaliyetini engelleyebilir.

RPE hücreleri aktif olarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) reseptörleri sekrete eder ve lokal olarak TNF- α etkisini inhibe edebilir. RPE aynı zamanda nötrofil superoksitin oluşumunu baskılayan bir faktör üreterek enflamasyon sırasında doku hasarını sınırlayabilir. RPE hücreleri antijen sunucu hücreler ile ortak bazı özelliklere sahip olmasına rağmen antijen-spesifik T hücre proliferasyonunu güçlü olarak stimüle etmezler. Ancak belli koşullar altında bu durum değişebilir. RPE hücreleri normalde MHC sınıf II antijenlerini (HLA-DR) eksprese etmezlerken interferon-gamma ile uyarıldıklarında bu moleküllerde hızlı bir up-regülasyon olur.

Benzer şekilde adezyon molekülü (ICAM)-1 enflamatuvar sitokinler tarafından dramatik olarak up-regüle edilir. Kan-retina bariyerinin kırılması, RPE tarafından eksprese edilen CD59 ve CD48 tarafından gönderilen sinyalle alternatif CD2 aracılı T hücre yolağının aktivasyonunu başlatarak antijen spesifik olmayan lenfositik infiltrasyona neden olabilir.³⁸⁻⁴⁴

Gözün immün ayrıcalıklı bir alan olarak kalmasında hangi mekanizmaların çalıştığı tam olarak bilinmese de RPE hücrelerinin önemli bir rol üstlendiği açıktır. Nitekim RPE hücreleri Fc γ reseptörleri, CR3 reseptörleri ve C5a reseptörleri gibi birçok bağışıklık düzenleyici molekül ve IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF, MCP-1 gibi birçok bağışıklık düzenleyici sitokin sentezlemektedir. Yine T lenfositlerini fagosite edebilmeleri, sensitize T hücrelerinin saldırısına direnç göstermeleri, T hücre aktivasyonunu baskılayabilmeleri RPE hücrelerinin bu konuda üstlenmiş oldukları rolü göstermektedir.⁴⁵

BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE SİTOKİNLER

RPE hücrelerinin fizyolojik ve patolojik koşullar altında pek çok büyüme faktörü ve sitokin sekrete ettiği bilinmektedir. Bu maddelerin normal şartlarda tek sıra RPE hücreleri üzerindeki etkileri tam olarak açık değildir. Büyüme faktörleri ve sitokinler üretildikleri tek sıra pigment epitel hücresi üzerinde veya komşu hücre üzerinde otokrin veya parakrin etkileri yanında fotoreseptörler veya koroid hücreleri üzerinde de parakrin etkileri olabilir. Enflamatuvar sitokinler ve kemokinler sadece RPE aktivasyonu sonrası anlamlı miktarlarda sekrete edilirler.⁴⁶

RPE hücreleri TGF- β 2, bFGF, aFGF, FGF-5, HGF ve PDGF-A gibi faktörleri ve bu faktörlere karşılık gelen

reseptörleri sekrete edebilir. TGF- β üretiminin, antiinflamatuvar durumun devam ettirilmesi, hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve fagositozisin uyarılması gibi pek çok etkisi olabilir. Fibroblastik büyüme faktörleri tipik olarak RPE hücre proliferasyonu ve migrasyonuna yardımcı olur. Yine tek sıra RPE tabakasının canlılığın korunmasında bFGF etkili rol üstlenmiştir.

RPE hücrelerinin normal durumda koroid damar ağının sağlıklı olarak ayakta tutulması için bazal düzeyde anjiyojenik maddeler salgıladığı düşünülmektedir. RPE hücreleri vasküler endotelial büyüme faktörü ve reseptörlerini sekrete etmektedir. Beta-endorfin, kalsitonin, *gene-related peptide*, metionin-enkefalin, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid ve *substance-P* gibi nöropeptitler RPE hücre büyümesini destekler. Beta endorfin ve metionin-enkefalin ise RPE içinde melanin sentezini uyarır.^{47,48}

RPE hücreleri tarafından sekrete edildiği düşünülen diğer faktörler şunlardır: Pigment epiteli kaynaklı faktör (PEDF), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), sinir büyüme faktörü (NGF), beyin-kaynaklı büyüme faktörü (BDGF), nörotropin-3 (NT-3), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), lens epiteli-kaynaklı büyüme faktörü (LEDGF), *colony-stimulating factors* (CSF), matriks metalloproteaz doku inhibitörleri (TIMP). Sekrete edilen faktörler arasında PEDF ve VEGF en önemlileri olarak kabul edilmektedir.⁴⁹⁻⁵⁶

Sağlıklı gözde RPE tarafından sekrete edilen PEDF, retina ve koryokapillarisin yapısal bütünlüğünün devamına yardım eder. PEDF nöroprotektif faktör olarak tanımlanmıştır. Çünkü PEDF'ün glutamat veya hipoksi aracılı apoptozise karşı nöronları koruduğu gösterilmiştir. PEDF aynı zamanda antianjiyojenik faktör olarak görev yaparak endotelial hücre proliferasyonunu inhibe eder ve koryokapillaris endotelini stabilize eder. PEDF'in vaskülarizasyon üzerindeki etkisi gözün embriyonik gelişimi sırasındaki retinal vaskülarizasyonda düzenleyici rol görevi üstlenir.

RPE tarafından sentezlenen ve düşük konsantrasyonda sekrete edilen diğer bir vazoaaktif faktör olan VEGF endotelial hücre apoptozisini önler ve koryokapillarisin sağlam endotele sahip olması için gereklidir. Sağlıklı bir gözde PEDF ve VEGF pigment epitelinin zıt yönlerinden sekrete edilir. PEDF apikal yüzden sekrete edilerek nöronlar ve fotoreseptörler üzerinde etki ederken, VEGF büyük oranda RPE hücresinin bazal yüzünden sekrete edilerek koroidal endotel üzerinde etkisini gösterir.

Aşırı VEGF üretimi diabetik retinopati ve koroid neovaskülarizasyonu gibi anjiyojenik göz hastalıklarında önemli rol oynar. Diabetik maküla ödemi patogenezi tam olarak anlaşılmamış olsa da VEGF ve proenflamatuvar sitokinler ödem gelişiminde yer almaktadır. VEGF gibi anjiyojenik ve PEDF gibi antianjiyojenik faktörler arasındaki denge anjiyojenik göz hastalıklarının gelişimi açısından çok önemlidir.^{49-52, 55,56}

Son yıllarda RPE tarafından sentez edildiği bulunmuş olan moleküller arasında somatostatin, eritropoetin ve

ApoA1 en dikkat çekici olanlarıdır. Orijinal olarak hipotalamik faktör olarak tanımlanmış ve ön hipofizden büyüme hormonunun salınımının inhibisyonundan sorumlu olan somatostatinin çok daha geniş spektrumda inhibe edici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Sadece santral sinir sisteminde değil mide, barsak ve pankreas gibi pek çok dokuda dağılmış durumdadır. Beş farklı reseptörü bulunan somatostatin aynı zamanda retina tarafından da üretilmektedir. Somatostatin ve reseptörlerinin retinada bulunuyor olması otokrin bir görev yaptığını düşündürmektedir.

Somatostatinin vitreusta yüksek seviyelerde bulunması retinadan üretiminin de önemli miktarlarda olduğunu göstermektedir. Somatostatinin ana kaynağı RPE hücreleri olup RPE içinde nöroretinadan daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Somatostatin retinal homeostaziste görev almaktadır. Hücre içi kalsiyum sinyali, nitrik oksit fonksiyonu ve fotoreseptörlerde glutamat salınımı gibi yolaklar aracılığı ile nöromodülatör gibi çalışır. Somatostatin ayrıca bir anjiostatik faktördür. Somatostatin, endotel hücre proliferasyonunu ve neovaskülarizasyonu IGF-I, VEGF, EGF ve PDGF gibi faktörlerin reseptör sonrası sinyallerinin inhibisyonu gibi birçok mekanizma ile yavaşlatabilir. Dolayısı ile somatostatinin doğal bir anjiogenezis inhibitörü olduğu düşünülebilir.

Somatostatin sayılanların dışında su ve iyonların transferinde görev yapmaktadır. RPE hücreleri apikal yüzeyinde yüksek oranda somatostatin reseptörü bulunmaktadır. Bununla birlikte somatostatin tarafından yürütülen su/iyon transferinin spesifik mekanizması tam bilinmemektedir. Diabetik retinopatide somatostatinin hem RPE hem de nöroretinadaki ekspresyonu ve vitreustaki seviyesi azalmıştır. Dolayısı ile somatostatinin hem neovaskülarizasyon hem de retina içinde sıvı birikimini engelleyen etkisinin azalmış olmasının diabetik retinopati ve diabetik maküla ödemeine katkısı bulunabilir.⁵⁷⁻⁵⁹

Eritropoetin eritropoezin majör regülâtörü olup böbreklerden üretilen bir glikoproteindir. Ancak beyin ve retinada üretimi gösterilmiştir. Eritropoetin ve reseptörü, RPE içinde nöroretinadan daha fazla bulunmaktadır. Diabetik retinopatide vitreus seviyesi oldukça yükselmiş olduğu ve yine diabetiklerde RPE ve nöroretina içinde aşırı miktarda üretildiği bulunmuştur. Eritropoetin VEGF gibi nöroprotektif ve anjiogenik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Eritropoetin aynı zamanda muhtemelen antipermeabilite faktörü gibi davranmaktadır.⁶⁰⁻⁶³

Apolipoprotein A1 (apoA1) intraretinal lipit transportunda görevli olup antioksidan özelliklere sahiptir ve retinada lipit birikimini önler. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonun patogeneğinde lipoprotein birikimi de rol oynamaktadır. ApoA1 diabetik retinopatide vitreus içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. ApoA1 tüm retina katlarında bulunmakla beraber ana kaynağının RPE olduğu düşünülmektedir.

Pigment epitel hücreleri içerdikleri LDL reseptörleri ile retina için gerekli lipitlerin alımında, atımında ve dolayısı ile retinada lipit transportunda rol oynarlar.

Retina direk ışığa maruz kalan nöral bir doku olduğundan doymamış yağ asitleri ve kolesterol gibi fotooksidasyona aşırı duyarlı lipitlerin oksidasyonu retinal hücreler için toksik olabilir. ApoA1 retinayı oksidatif stresten korur ve lipotoksitesiteyi engeller veya duraklatır.⁶⁴⁻⁶⁸

RPE HÜCRELERİNİ YAŞLANMASI

Yaşlanma ile RPE hücrelerinde özel değişimler görülür. Yaş artarken apoptotik RPE hücrelerinin oranı artar ve bu apoptotik hücreler başlıca maküla bölgesi içindedir. Periferdeki RPE hücreleri maküladaki RPE hücrelerinin ölümünü telafi edebilirler. Ayrıca yaşlanma ile RPE hücreleri şekil ve büyüklük olarak daha düzensiz hale gelirler. Hücre içinde metabolizma artığı veya sindirilemeyen materyal artar ve bu maddeler Bruch membranında toplanır. Hücre sitoplazmasında ise lipofussin miktarı artar.^{1-5,7,69}

Lipofussin pigment epitelinin ikinci en belirgin pigmenti olup doğumdan sonra yaklaşık 16. ayda görülmeye başlar ve fagositoz artıkları ve hücre metabolizmasından geriye kalan artıklardan oluşur. Lipofussin granüllerinin sayısı yaşlanma ile artar. Lipofussin granülleri yaklaşık 1.5 µm büyüklüğünde olup hücrenin bazal kısmında yerleşirler, ancak bazı olgularda tüm sitoplazmayı doldurabilirler. Lipofussin granülleri sarı rengindedir ve otoflöresansa neden olurlar.

Lipofussin miktarının aşırı artışının yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. RPE hücresinde lipofussin birikimi en nihayetinde hücre metabolizmasının bozulmasına yol açar. Bu durum sağlıklı RPE hücrelerine muhtaç olan fotoreseptörler için ciddi sonuçlar doğurur. Lipofussin içeriği tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte fototoksik bir florofor olan A2E içerdiği bilinmektedir. A2E RPE hücresinde dejenerasyona yol açma potansiyeline sahiptir.¹⁻⁵

Yaşlanma ile RPE içerisindeki bazı enzimler artar iken bazıları azalmaktadır; ancak bu konudaki bilgiler şu an için sınırlıdır. RPE hücrelerinin yapışma, hareket ve farklılaşma gibi fonksiyonlarında görev alan glikozaminoglikanların dağılımı yaşlanma ile değişmektedir. Yaşlanan RPE hücresinin Bruch membranına afinitesi muhtemelen azalmakta, Bruch membranında ortaya çıkan kalınlaşma, koroid ile RPE arasındaki moleküler transportun bozulmasına yol açmaktadır.

Yaşlanma ile birlikte RPE hücrelerinde kayıplar ortaya çıkmakta ve geriye kalan hücrelerin boyutu artmaktadır. Apoptotik hücrelerin ölümü çevredeki hücrelerin yayılması ile tamir edilmektedir. Yaşlanma ile birlikte RPE hücrelerinin proliferasyon kabiliyeti de azalmaktadır. Tüm bu değişiklikler yaşa bağlı maküla dejenerasyonun patogeneğinde yer almaktadır.^{1-5,7,18,21,38,39,69}

Özetle ifade edilecek olursa RPE retinaya düşen ışık enerjisini absorbe eder ve antioksidan görev görür. RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, kan-retina bariyerinin oluşumunda yer alır.

Tek sıra hücrelerden transportu düzenlemek için pigment epitelinin apikal ve bazolateral membran yüzeyinde dağılmış olan çeşitli pompa, kanal ve taşıyıcı moleküller bulunur. RPE, subretinal aralıktan kana su, iyonlar ve metabolik son ürünleri taşır ve ters yönde kandan glikoz, retinol, yağ asitleri gibi besinleri alır ve fotoreseptörlere ulaştırır.

Görme siklüsünün sağlıklı devamı için, retinal sürekli olarak fotoreseptörlerden RPE içine alınır ve 11-cis retinale dönüştürülüp tekrar fotoreseptörlere verilir. Fotoreseptör dış segmentleri RPE tarafından fagosite edilir ve retinal gibi maddeler tekrar dönüştürülerek fotoreseptörlere geri verilir ve dış segmentler tekrar inşa edilir.

RPE retina ve koryokapillaris için önemli olan bir çok büyüme faktörü salgılar. RPE ayrıca sekrete ettiği bağışıklık baskılayıcı faktörler ile gözün immün ayrıcalığının oluşmasında önemli rol oynar.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Thumann G, Hoffman S, Hinton DR.: Cell Biology of the Retinal Pigment Epithelium. In: Ryan SJ. Retina. Volume 1. Basic Science and Inherited Retinal Diseases. Fourth edition. Elsevier&Mosby. 2006:137-152.
- Bron AJ, Tripathi R, Tripathi B.: Wiff's Anatomy of the Eye and Orbit. 8th ed. London: Chapman and Hall. The Retina. In Bron. 1997:460-465.
- Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M.: Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1996;12:181-189.
- Schmidt SY, Peisch RD.: Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:1063-1067.
- Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, et al.: Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:145-152.
- Young RW.: The renewal of rod and cone outer segments in the rhesus monkey. *J Cell Biol.* 1971;49:303-318.
- Marshall J.: The ageing retina: physiology or pathology. *Eye* 1987;1:282-295.
- Finnemann SC, Bonilha VL, Marmorstein AD, et al.: Phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelial cells requires alpha(v)beta5 integrin for binding but not for internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:12932-12937.
- Tarnowski BI, Shepherd VL, McLaughlin BJ.: Expression of mannose receptors for pinocytosis and phagocytosis on rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:742-748.
- Gundersen D, Orlowski J, Rodriguez-Boulan E.: Apical polarity of Na,K-ATPase in retinal pigment epithelium is linked to a reversal of the ankyrin-fodrin submembrane cytoskeleton. *J Cell Biol.* 1991;112:863-872.
- Fine BS.: Limiting membranes of the sensory retina and pigment epithelium. An electron microscopic study. *Arch Ophthalmol.* 1961;66:847-860.
- Hudspeth AJ, Yee AG.: The intercellular junctional complexes of retinal pigment epithelia. *Invest Ophthalmol.* 1973;12:354-65.
- Cohen AL.: The Retina. In Hart WM: Adler's Physiology of the Eye. Ninth ed. Mosby Year Book, Missouri 1992;581-592.
- Alam S, Zawadzki RJ, Choi S, et al.: Clinical application of rapid serial fourier-domain optical coherence tomography for macular imaging. *Ophthalmology.* 2006;113:1425-1431.
- Hollenberg MJ, Spira AW.: Human retinal development: ultrastructure of the outer retina. *Am J Anat.* 1973;137:357-385.
- Fatt I, Shantinath K.: Flow conductivity of retina and its role in retinal adhesion. *Exp Eye Res.* 1971;12:218-226.
- Marmor MF.: Control of subretinal fluid: experimental and clinical studies. *Eye* 1990;4:340-344.
- Forrester J, Dick A, McMenamin P, et al.: The Eye. Basic Sciences in Practice. WB Saunders, London. 1996;186-193.
- Retinal Pigment Epithelium. Fundamental and Principles of Ophthalmology. AAO Basic and Clinical Science Course. The Foundation of American Academy of Ophthalmology. San Francisco. 2000-2001;366-371.
- Simo R, Villarroel M, Corraliza L, et al.: The Retinal Pigment Epithelium: Something More than a Constituent of the Blood-Retinal Barrier-Implications for the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J Biomed Biotech* 2010.
- Strauss O.: The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiol Rev.* 2005;85:845-881.
- deS Senanayake P, Calabro A, Hu JG, et al.: Glucose utilization by the retinal pigment epithelium: evidence for rapid uptake and storage in glycogen, followed by glycogen utilization. *Exp Eye Res* 2006;8:235-246.
- Baehr W, Wu SM, Bird AC, et al.: The retinoid cycle and retina disease. *Vision Res.* 2003;43:2957-2958.
- Hamann S.: Molecular mechanisms of water transport in the eye. *International Review of Cytology.* 2002;215:395-431.
- Ban Y, Rizzolo LJ.: Differential regulation of tight junction permeability during development of the retinal pigment epithelium. *Am J Physiol.* 2000;279:C744-C750.
- Stamer WD, Bok D, Hu J, et al.: Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium: role in transepithelial water movement. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2803-2808.
- Roof DJ, Heth CA.: Photoreceptors and retinal pigment epithelium; transduction and renewal mechanisms. In Albert DM, Jacobiec FA, Robinson NA: Principles and Practice of Ophthalmology, Basic Sciences. WB. Saunders, Pennsylvania. 1994;309-332.
- Hargrave PA.: Rhodopsin structure, function, and topography: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:3-9.
- Gonzalez-Fernandez F, Ghosh D.: Focus on molecules: interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). *Exp Eye Res.* 2008;86:169-170.
- Okajima TIL, Pepperberg DR, RippsH, et al.: Interphotoreceptor retinoid-binding: role in delivery of retinol to the pigment epithelium. *Exp Eye Res.* 1989;49:629-644.
- Bosch E, Horwitz J, Bok D.: Phagocytosis of outer segments by retinal pigment epithelium: phagosome-lysosome interaction. *JHistochem Cytochem.* 1993;41:253-41263.
- Steinberg RH.: Interactions between the retinal pigment epithelium and the neural retina. *Doc Ophthalmol.* 1985;60:327-346.
- Nguyen-Legros J, Hicks D.: Renewal of photoreceptor outer segments and their phagocytosis by the retinal pigment epithelium. *Intern Rev Cytol.* 2000;196:245-13.
- Bibb C, Young RW.: Renewal of fatty acids in the membranes of visual cell outer segments. *JCell Biol.* 1974;61:327-343.
- Beatty S, Koh H.-H., Phil M, et al.: The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000;45:115-134.
- Beatty S, Murray IJ, Henson DB, et al.: Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a northern European population. *Invest Ophthalmol and Vis Sci.* 2001;42:439-446.
- Newsome DA, Miceli MV, LilesMR, et al.: Antioxidants in the retinal pigment epithelium. *Prog Ret Eye Res.* 1994;13:101-123.
- Wenkel H, Streilein JW.: Evidence that retinal pigment epithelium functions as an immune-privileged tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3467-3473.
- Streilein JW, Ma N, Wenkel H, et al.: Immunobiology and privilege of neuronal retina and pigment epithelium transplants. *Vision Res.* 2002;42:487-495.
- Ishida K, Panjwani N, Cao Z, et al.: Participation of pigment epithelium in ocular immune privilege. 3. Epithelia cultured from iris, ciliary body, and retina suppress T-cell activation by partially non-overlapping mechanisms. *Ocular Immunol Inflamm.* 2003;11:91-105.
- Sippy BD, Hofman FM, Wright AD et al.: Soluble tumor necrosis factor receptors are present in human vitreous and shed by retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 1996;63:311-317.

42. Gabrielian K, Osusky R, Sippy BD et al.: Effect of TGF-beta on interferon gamma induced HLA-DE expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:4253-4259.
43. Elner VM, Schaffer T, Taylor K et al.: Immunophagocytic properties of retinal pigment epithelium cells. *Science* 1981;211:74-76.
44. Liversidge J, Dawson R, Hoey S et al.: CD59 and CD48 expressed by retinal pigment epithelial cells are major ligands for the CD2 mediated alternative pathway of T cell activation. *J Immunol.* 1996;156:3696-3703.
45. Fukuoka Y, Strainic M, Medof ME.: Differential cytokin expression in human retinal pigment epithelial cells in response to stimulation with C5a. *Clin Exp Immunol.* 2003;131:248-253.
46. Tanihara H, Inatani M, Honda Y.: Growth factors and their receptors in the retina and pigment epithelium. *Prog Ret Eye Res.* 1997;16:271-301.
47. Bost LM, Aotaki-Keen AE, Hjelmeland LM.: Coexpression of FGF-5 and bFGF by the retinal pigment epithelium in vitro. *Exp Eye Res.* 1992;55:727-734.
48. Kvant A.: Expression and secretion of transforming growth factor- β in transformed and nontransformed retinal pigment epithelial cells. *Ophthalm Res.* 1994;26:361-367.
49. Cao W, Tombran-Tink J, Chen W, et al.: Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal neurons against hydrogen peroxide-induced cell death. *J Neurosci Res.* 1999;57:789-800.
50. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, et al.: Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science.* 1999;285:245-248.
51. King GL, Suzuma K.: Pigment-epithelium-derived factor-a key coordinator of retinal neuronal and vascular functions. *NEJM.* 2000;342:349-351.
52. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, et al.: Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophysical Res Comm.* 1993;193:631-638.
53. Campochiaro PA, Sugg R, Grotendorst G, et al.: Retinal pigment epithelial cells produce PDGF-like proteins and secrete them into their media. *Exp Eye Res.* 1989;49:217-227.
54. Alexander JP, Bradley JMB, Gabourel JD, et al.: Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:2520-2528.
55. Ogata N, Wang L, Jo N., et al.: Pigment epithelium derived factor as a neuroprotective agent against ischemic retinal injury. *Curr Eye Res.* 2001;22:245-252.
56. Cao W, Tombran-Tink J, Elias R, et al.: In vivo protection of photoreceptors from light damage by pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1646-1652.
57. Larsen JN.: Somatostatin in the retina. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;218:1-24.
58. Lambooi AC, Kuijpers RWAM, Van Lichtenauer-Kaligis EGR, et al.: Somatostatin receptor 2A expression in choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2329-2335.
59. Cervia D, Casini G, Bagnoli P.: Physiology and pathology of somatostatin in the mammalian retina: a current view. *Mol Cell Endoc.* 2008;286:112-122.
60. Hernandez C, Fonollosa A, Garcia-Ramirez M, et al.: Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema *Diab Care.* 2006;29:2028-2033.
61. Becerra SP, Amaral J.: Erythropoietin-an endogenous retinal survival factor. *NEJM.* 2002;347:1968-1970.
62. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al.: Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *NEJM.* 2005;353:782-792.
63. Gawad AE, Schlichting L, Strauß O, et al.: Antiapoptotic properties of erythropoietin: novel strategies for protection of retinal pigment epithelial cells. *Eye.* 2009;23:2245-2250.
64. Li CM, Clark ME, Chimento MF, et al.: Apolipoprotein localization in isolated drusen and retinal apolipoprotein gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3119-3128.
65. Hayes KC, Lindsey S, Stephan ZF, et al.: Retinal pigment epithelium possesses both LDL and scavenger receptor activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:225-232.
66. Ishida BY, Duncan KG, Bailey KR, et al.: High density lipoprotein mediated lipid efflux from retinal pigment epithelial cells in culture. *BJO.* 2006;90:616-620.
67. Curcio CA, Millican CL, Bailey T, et al.: Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:265-274.
68. Li CM, Clark ME, Chimento MF, et al.: Apolipoprotein localization in isolated drusen and retinal apolipoprotein gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3119-3128.
69. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ.: Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye.* 1995;9:763-771.