T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

DENEYSEL İSKEMİK OPTİK NÖROPATİDE TOPİKAL KOENZİM Q10 + VİT E TPGS'NİN HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

DR. OĞUZHAN ALİ ORUZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ KEMAL YAR

ADANA-2019

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

DENEYSEL İSKEMİK OPTİK NÖROPATİDE TOPİKAL KOENZİM Q10 + VİT E TPGS'NİN HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

DR. OĞUZHAN ALİ ORUZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ KEMAL YAR

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından:
TTU-2019-11775 No'lu proje ile desteklenmiştir.

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sürecinin her aşamasında değerli önerilerini ve katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Kemal YAR'a, eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden yararlandığım Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, çalışmamda desteklerini esirgemeyen Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Sait Polat'a, öğretim görevlisi Dilek Şaker'e, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Arbil Açıkalın'a, Sağlık Bilimleri Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Yusuf Kenan Dağlıoğlu'na, beraber çalıştığım tüm asistan, hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma, her zaman beni destekleyen ve yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Oğuzhan Ali Oruz

Adana-2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **iv**
KISALTMALAR ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **vii**
1. GİRİŞ-AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Optik Sinir Anatomi ve Fizyolojisi 3
2.1.1. İntraoküler Kısım (Optik Sinir Başı) 4
2.1.1.1. Retina Sinir Lifi Tabakası 4
2.1.1.2. Prelaminer Bölge 5
2.1.1.3. Lamina Kribrosa Tabakası 5
2.1.1.4. Retrolaminer Tabaka 5
2.1.2. İntraorbital Kısım 5
2.1.3. İntrakanaliküler bölüm 5
2.1.4. İntrakraniyal Bölüm 5
2.1.5. Optik Sinirin Mikrovasküler Dolaşımı 6
2.1.5.1. Arteryel Dolaşım 6
2.1.5.2. Venöz Dolaşım 6
2.1.6. İntraorbital Kısımın Beslenmesi 6
2.1.7. İntrakanaliküler Kısımın Beslenmesi 6
2.1.8. İntrakraniyal Kısımın Beslenmesi 7
Şekil Kısaltmaları 7
2.1.9. Optik Sinir Başı Kan Akımını Etkileyen Mekanizmalar 8
2.1.9.1. Sistemik Mekanizmalar 8
2.1.9.2. Lokal Mekanizmalar 8
2.2. Retina Gangliyon Hücre Tabakası 8
2.2.1. Parvosellüler Retina Gangliyon Hücreleri (P Hücreleri) 9

2.2.2. Magnosellüler Gangliyon Hücreleri (M Hücreleri) 9
2.2.3. Küçük Bistrafiye Gangliyon Hücreleri 9
2.3. İskemik Optik Nöropatiler 9
2.3.1. Nonarteritik İskemik Optik Nöropati 9
2.3.2. Arteritik İskemik Optik Nöropati 11
2.3.3. Posterior İskemik Optik Nöropati 12
2.4. İskemik Optik Nöropatilerde Tedavi 12
2.4.1. NAAİON Tedavisi 12
2.4.2. Nöroproteksiyon 14
3. GEREÇ VE YÖNTEM 16
3.1. Deneysel Aşama 16
3.2. Histopatolojik Değerlendirme 17
3.2.1. Elektron Mikroskop Yöntemleri 17
3.2.2. Işık Mikroskop Yöntemleri 19
3.2.3. İstatiksel Analiz 19
4.BULGULAR 20
4.1. Elektron Mikroskobik Bulgular 20
4.1.1. Kontrol Grubu 20
4.1.2. Deney Grubu 24
4.1.3. Tedavi Grubu 30
4.2. Işık Mikroskobu Bulguları 35
4.3. İstatiksel Analiz 37
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 44
KAYNAKLAR 46
ÖZGEÇMİŞ 54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Şekil 1. Optik sinirin bölümleri ... 3
Şekil 2. Retina sinir liflerinin optik diske girişi ... 4
Şekil 3. Optik sinir kan akımı ... 7
Şekil 4. Optik sinir başı kan akımı ... 7
Şekil 5. Koenzim Q10 moleküler yapısı ... 15
Şekil 6. Optik sinir diseksiyonu ... 17
Şekil 7. Kontrol grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü ... 21
Şekil 8. Kontrol grubuna ait optik sinir dokusunun elektron mikroskobik görüntüsü ... 22
Şekil 9. Kontrol grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü ... 23
Şekil 10. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü ... 25
Şekil 11. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü ... 26
Şekil 12. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü ... 27
Şekil 13. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü ... 28
Şekil 14. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü ... 29
Şekil 15. Tedavi grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görünümü ... 31
Şekil 16. Tedavi grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görünümü ... 32
Şekil 17. Tedavi grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görünümü ... 33
Şekil 18. Tedavi grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görünümü ... 34
Şekil 19. Deney grubuna ait TM boyalı sinir kesiti ... 35
Şekil 20. Kontrol grubuna ait TM boyalı sinir kesiti ... 36
Şekil 21. Tedavi grubuna ait TM boyalı sinir kesiti ... 36
Şekil 22. Miyelinli akson sayısının değerlendirilmesi ... 37

KISALTMALAR

CoQ10 + Vit E TPGS : Koenzim Q10 + Vitamin E TPGS
CoQ10 : Koenzim Q10
NAAİON : Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati
İON : İskemik optik nöropati
AİON : Anterior iskemik optik nöropati
PİON : Posterior iskemik optik nöropati
RGH : Retina gangliyon hücreleri
GFAP : Glial fibriler asidik protein
TM : Toluidin mavisi
YBMD : Yaşa bağlı makula dejeneresansı
C/D : Cup/Disc
RAPD : Rölatif aferent pupiller defekt

ÖZET

Deneysel İskemik Optik Nöropatide Topikal Koenzim Q10 + Vit E TPGS'nin Histopatolojik Etkileri

Amaç: Ratlarda mekanik optik sinir hasarı modeli oluşturmayı ve topikal Koenzim Q10 + Vitamin E TPGS (CoQ10+Vit E) molekülünün retina ganglion hücreleri üzerindeki nöroprotektif etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda 20 adet ratın 30 gözü kullanıldı. Her biri 10 gözden oluşan kontrol, deney ve tedavi grupları olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Kontrol grubu optik sinir hasarı oluşumunu test etmek amacıyla kullanıldı. Tedavi grubundaki ratlara 3 hafta süreyle, günde 2 sefer bir damla olmak üzere topikal CoQ10 + Vit E TPGS solüsyonu uygulandı. Deney grubuna ise serum fizyolojik damla günde 2 sefer 3 hafta uygulandı. Üç haftalık süre sonucunda ratların optik sinirleri diseke edildi ve histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Tedavi grubunun elektron mikroskobik incelenmesinde miyelinli sinir liflerinin çoğunluğunda miyelin kılıf ile aksoplazmadaki mitokondriyon, nörotübül ve nörofilamanların normal yapılarını korudukları dikkati çekti. Oligodendrositlerin miyelinli aksonları sarmış oldukları izlendi. Oligodendrositlerin genel olarak normal ince yapılarını koruduğu görülmekteydi. Deney grubunda ise birçok alanda miyelinli sinir liflerinde önemli dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği görüldü. Oligodendrositlerde çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmada vakuolizasyonun meydana geldiği dikkati çekti. Miyelinli aksonların sayısı, tedavi grubunda, deney grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış bulundu ($p=0.0028<0.05$).

Sonuçlar: Elde edilen veriler ışığında topikal olarak kullanılan CoQ10 + Vit E TPGS molekülünün nöroprotektif etkisi deneysel çalışmamızda histopatolojik olarak etkin bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İskemik optik nöropati, optik atrofi, nöroproteksiyon, Koenzim Q10

ABSTRACT

Histopathological Effects of Topical Coenzyme Q10 + Vit E TPGS in Experimental Ischemic Optic Neuropathy

Purpose: We aimed to establish a model of mechanical optic nerve injury in rats and to investigate the neuroprotective effects of topical Coenzyme Q10 + Vitamin E TPGS on retinal ganglion cells.

Materials-Methods: In this study, 30 eyes of 20 rats were used. The control, experimental and treatment groups, each consisting of 10 eyes, were formed into 3 groups. The control group was used to test the occurrence of optic nerve injury. Rats in the treatment group were administered topical CoQ10 + Vit E TPGS solution twice a day for 3 weeks. In the experimental group, saline drops were applied twice a day for 3 weeks. The optic nerves of the rats were dissected and histopathologically examined after three weeks.

Results: Electron microscopic examination of the treatment group revealed that the majority of myelinated nerve fibers and mitochondria, neurotubules and neurofilaments in the myelin sheath and the normal structures were preserved. Oligodendrocytes were observed to have surrounded myelinated axons. Oligodendrocytes were generally found to maintain their normal fine structure. In the experimental group, significant degenerative changes were observed in myelinated nerve fibers in many areas. Heterochromatin increase in nuclei and vacuolization in cytoplasm was observed in oligodendrocytes. The number of myelinated axons was significantly increased in the treatment group compared to the experimental group ($p = 0.0028 < 0.05$).

Conclusions: The neuroprotective effect of CoQ10 + Vit E TPGS molecule used topically in the light of the data obtained was found to be histopathologically effective in our experimental study.

Key words: Ischemic optic neuropathy, optic atrophy, neuroprotection, Coenzyme q10

1. GİRİŞ-AMAÇ

Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NAAİON) 50 yaş ve üstü popülasyonda görülen tek taraflı, ani görme kaybının en sık nedenidir. Görülme sıklığı 2,3-10,2/100.000'dir.[1] İskemik optik nöropati anatomik yerleşimine göre anterior ve posterior olmak üzere ikiye ayrılır. Anterior iskemik optik nöropati arteritik ve nonarteritik olmak üzere ikiye ayrılır. Dev hücreli arterit ile görülen formu arteritik anterior iskemik optik nöropatidir.

Etyopatogenezdeki en önemli etken optik sinir başının beslendiği posterior siliyer arterde yetersiz dolaşımdır.[2,3] NAAİON ile ilişkili anatomik, hemodinamik, kardiyovasküler risk faktörleri mevcuttur. Bunlar C/D (Cup/Disc) oranının düşük olduğu kalabalık diskler, optik sinir başı druzenleri, nokturnal hipotansiyon, endotelyal nitrik oksit sentaz mutasyonları, sistemik fosfodiesteraz inhibitörleri, hiperhomosisteinemi, obstrüktif uyku apnesi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, iskemik kalp hastalıkları, diyabet gibi faktörlerdir.[4,5,6,7,8,9,10] Ancak NAAION etyopatogenezi hala belirsizliğini korumaktadır.

Nonarteritik anterior iskemik optik nöropatide (NAAİON) klinik bulgu olarak sektöryel veya diffüz optik disk ödemi, retinal damarlarda daralma, geç dönemde optik atrofi ve görme alanı kaybı izlenir.[11,12] Görme keskinlik düzeyi 20/20 ile ışık kaybı arasında değişmekle beraber, hastaların üçte ikisinde 20/200'den daha iyidir.[13] Etkilelenen gözde rölatif afferent pupiller defekt (RAPD) izlenir. Renkli görme yetisi hastalığın düzeyiyle çeşitli seviyelerde etkilenebilir. Görme alanı tetkikine spesifik herhangi bir defekt olmamakla birlikte en sık altudinal defekt eşlik eder.[14] Optik koherens tomografi tetkikinde retina sinir lif tabakasında incelme saptanabilir. Fundus floresein anjiografide koroidal dolumda yavaşlama ve gecikme saptanabilmektedir.[15] Tanıda detaylı anamnez ve tam bir oftalmolojik muayene oldukça önemlidir. Optik sinir ödemi geriledikten sonra optik atrofi gelişir ve görme keskinliği bu evreden sonra genellikle stabil seyreder. Etkilenen gözde nüks gelişme ihtimali %5'in altındadır, diğer gözde akut NAAİON gelişme ihtimali ise 5 yıllık süreçte %10-40 arasındadır.[16]

NAAİON patofizyolojisi hala belirsizliğini koruması nedeniyle birçok medikal ve cerrahi tedavi önerilerine rağmen genel olarak kabul edilmiş bir tedavisi yoktur.[17]

Tedavide aspirin ve çeşitli antikoagülanlar, sistemik steroidler, vazodilatörler, intravitreal enjeksiyonlar, optik sinir dekompresyon cerrahisi, hiperbarik oksijen tedavisi gibi uygulamalar denenmiştir.[18,19,20,21,22,23,24]

Bu çalışmada wistar cinsi 20 ratın 30 gözü 10'ar göz olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 20 ratın 20 gözünde optik sinir etrafına serum fizyolojik verilerek deneysel iskemik optik nöropati oluşturuldu. 10 ratın 10 gözüne 3 hafta boyunca Koenzim Q10+Vit E TPGS solüsyonu topikal olarak uygulandı. 10 ratın 10 gözü ise tedavisiz izlendi. Tedavisiz izlenen gruptaki ratların diğer gözü ise kontrol grubu olarak belirlendi. 3 haftalık süreç sonunda optik sinir kesitleri histopatolojik olarak ışık mikroskopu ve elektron mikroskopu ile incelendi.

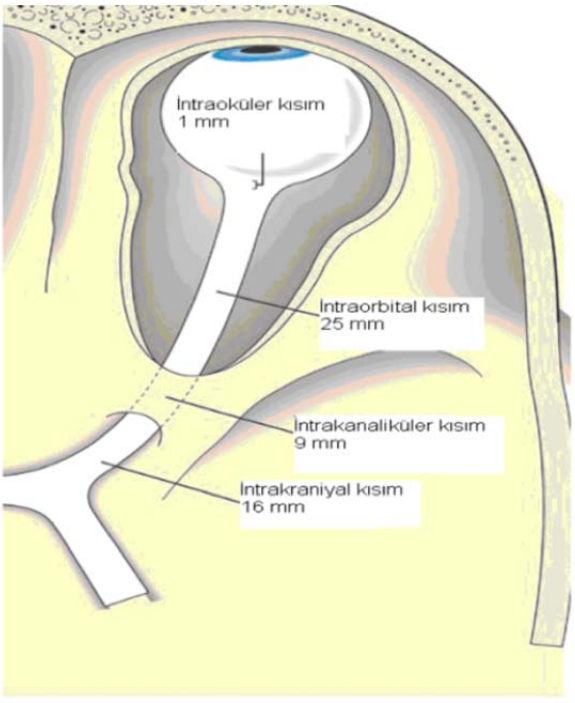
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Optik Sinir Anatomi ve Fizyolojisi

Optik diskten itibaren aksonların kiyazmaya kadar oluşturduğu bölüme optik sinir denilir. Optik sinir yaklaşık 1-2,2 milyon gangliyon hücre aksonu tarafından oluşturulur.[25] Bu liflerin bir kısmı optik kiyazmada çaprazlaşarak lateral genikulat cisme uzanır.[26]

Optik sinir yaklaşık 5-6 cm uzunluğundadır ve 4 bölümde incelenir.[27,28,29]

1. İntraoküler kısım (optik sinir başı) (0,7-1 mm)
2. İntraorbital kısım (3 cm)
3. İntrakanaliküler kısım (6-10 mm)
4. İntrakraniyal kısım (10-16 mm)



Şekil 1. Optik sinirin bölümleri[28]

2.1.1. İntraoküler Kısım (Optik Sinir Başı)

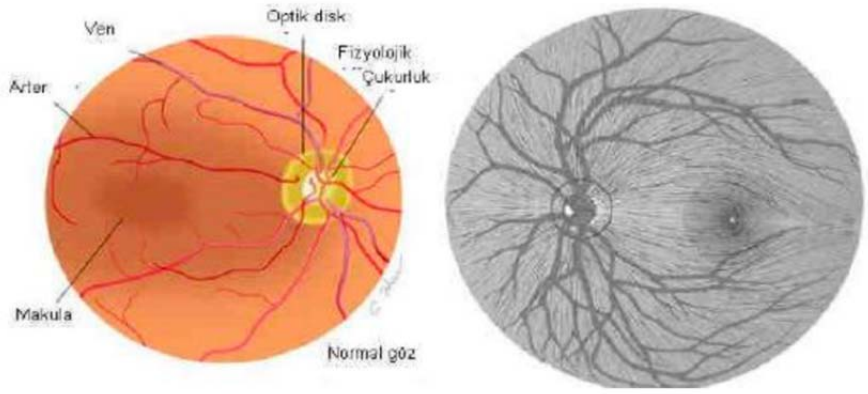
Optik sinirin fundus muayenesinde tek görülebilen kısmıdır. Papilla veya optik disk olarak adlandırılır. Makulanın 3-4 mm nazalinde yerleşmiştir. Yatay çapı yaklaşık 1,7 mm, dikey çapı yaklaşık 1,8 mm olarak saptanmıştır.[30] Optik disk başı ırk, cinsiyet, kırma kusuru gibi faktörlerden etkilenmektedir.[31] Merkezinde 0,3 oranında fizyolojik çukurluk bulunur. Bu fizyolojik çukur içinde retinal arter göze girer, ven ise çıkar.

Optik sinir başı ;

- Retina sinir lifi tabakası
- Prelaminer tabaka
- Lamina kribrosa tabakası
- Retrolaminer tabaka olmak üzere dört tabakadan oluşur.

2.1.1.1. Retina Sinir Lifi Tabakası

Optik sinirin en yüzeyel tabakasıdır. Miyelinsiz seyreden gangliyon hücre aksonları optik diske girerken, üstten gelen lifler üstte, alttan gelen lifler altta seyrederek optik diske girerler. Makuladan gelen lifler optik diske temporalden, nazalden gelen lifler ise optik diske nazalden girerler.



Şekil 2. Retina sinir liflerinin optik diske girişi[32]

2.1.1.2. Prelaminer Bölge

Lamina kribrosadan önceki bölümdür. Yapısını miyelinsiz optik sinir demetleri, astrositler ve glial uzantılar oluşturur.

2.1.1.3. Lamina Kribrosa Tabakası

Glial doku yoğunluğunun en çok olduğu bölgedir. Sinire komşu olan skleradan kollajen uzantıları alır. Lamina kribrosa tabakasında kollajen, laminin, fibronektin ve elastin bulunur. Elastin göz içi basınç artışlarına karşı optik sinir direncinde önemli rol oynamaktadır.[33]

2.1.1.4. Retrolaminer Tabaka

Bu bölgeden sonra optik sinir oligodendrositlerin oluşturduğu miyelin kılıf ile sarılır. Miyelin kılıf sonrası optik sinir kalınlaşır.

2.1.2. İntraorbital Kısım

Bu kısım yaklaşık 25-30 mm uzunluğunda, orbita apeksinden optik foramene kadar uzanan kısımdır. Bu aradaki mesafeden dolayı glob travmalara karşı korunmuş olur ve göz hareketlerine uyum sağlar.[34]

2.1.3. İntrakanaliküler bölüm

Yaklaşık 6-10 mm uzunluğundadır. Optik sinir etrafını dura, araknoid ve pia mater sarar. Bu nedenle optik sinir bu bölgede hareketsizdir.

2.1.4. İntrakraniyal Bölüm

Optik kanal ile kiyazma arasında yer alır. 5-16 mm uzunluğundadır.

2.1.5. Optik Sinirin Mikrovasküler Dolaşımı

2.1.5.1. Arteryel Dolaşım

İntraoküler kısım

Retina sinir lifi tabakası: Ana besleyici retinal arteriyollerdir. Arka siliyer arterleden köken alan arterler de beslenmeye yardımcı olur

Prelaminer tabaka: Bu tabakanın kanlanması ise optik disk çevresindeki koroidden köken alan sentripedal damarlardan olur.[33]

Lamina kribrosa tabakası: Kısa posterior siliyer arterler tarafından oluşturulan Zinn-Haller halkasından veya direk olarak kısa posteriyor siliyer arterleden kanlanır.[33]

Retrolaminer tabaka: Kısa posteriyor siliyer arterler ve koroidden köken alan pial damarlardan beslenir.

Optik sinir başını oluşturan prelamier, laminer ve retrolaminer bölgenin kanlanmasında ana etken Zinn-Haller halkasıdır. Zinn-Haller halkası kısa posteriyor siliyer arterler tarafından oluşturulur. Bu arterler koroid kaynaklıdır.

2.1.5.2. Venöz Dolaşım

Optik sinir başının drenajı koroidal venler ve santral retinal venler aracılığıyla, optik sinir drenajı ise santral retinal ven ve orbital retinal venlere olur.

2.1.6. İntraorbital Kısımın Beslenmesi

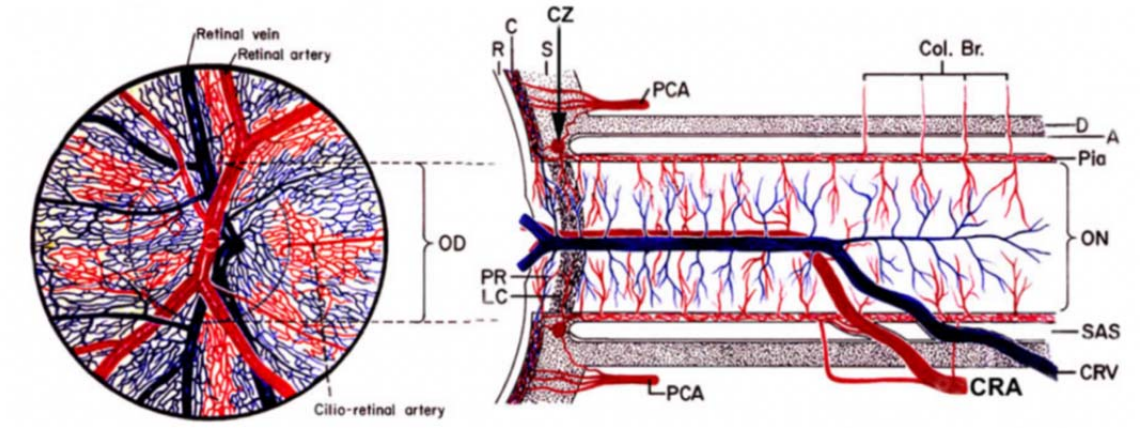
Bu bölgenin kanlanması oftalmik arter ve santral retinal arterden olur.

2.1.7. İntrakanaliküler Kısımın Beslenmesi

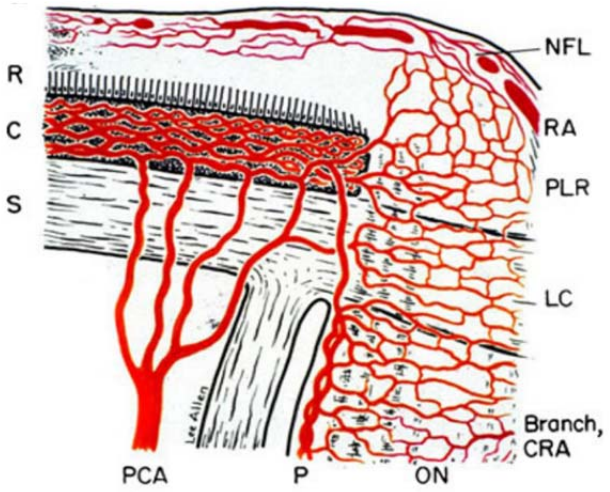
Esas besleyici oftalmik arterin dallarıdır.

2.1.8. İntrakraniyal Kısımın Beslenmesi

Anteriyor serebral ve anterior kominikan arter, superior hipofizer arter ve oftalmik arter bu kısımın beslenmesini sağlamaktadır.



Şekil 3. Optik sinir kan akımı[35]



Şekil Kısaltmaları

A: Araknoid mater
C: Koroid
CRA: Sabtral retinal arter
Col. Br. : Kollateral dallar
CRV: Santral retinal ven
D: Dura mater
LC: Lamine kribroza
NFL: Sinir lifi tabakası
ON: Optik sinir
P: Pia mater
PCA: Posterior siliyer arter
PLR: Prelaminer bölge
R: Retina
RA: Retinal arter
S: Sklera
SAS: Subaraknoid boşluk

Şekil 4. Optik sinir başı kan akımı[35]

2.1.9. Optik Sinir Başı Kan Akımını Etkileyen Mekanizmalar

2.1.9.1. Sistemik Mekanizmalar

Oküler perfüzyon basıncı, kan basıncı ile göz içi basınç arasındaki fark ile ilişkilidir. Perfüzyon basıncında azalma sonucunda arteriyoler dilatasyon olur ve oküler perfüzyon basıncı düzenlenir. Arteriyollerde izlenen hipo ve hipertansiyon optik sinire ulaşan kan akımını etkiler.

2.1.9.2. Lokal Mekanizmalar

a. Metabolik mekanizmalar: Parsiyel oksijen basıncında artış vazokonstriksiyona neden olup sinir başı kanlanmasını azaltırken, karbondioksit basıncındaki artış ise vazodilatasyona neden olarak optik sinir başında kan akımnı artırır.[36]
b. Miyojenik mekanizmalar: Kalsiyum kanalları ve prostaglandinler damar duvarında kasılma ve gevşemeye neden olarak optik sinir başı kanlanmasına etki eder.[37]
c. Parankimal mekanizmalar: Prostoglandin H2, endotelin 1 gibi mediyatörler vazokonstrüktör etki yaparken nitrik oksit gibi vazodilatatör etki yapar.

2.2. Retina Gangliyon Hücre Tabakası

İnsanlarda retina 10 ayrı tabakadan oluşur. Bu tabakalar sırası ile dıştan içe doğru retina pigment epiteli, fotoreseptör tabaka, eksternal limitan membran, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, iç nükleer ve iç pleksiform tabaka, gangliyon hücre tabakası, sinir lifi tabakası ve internal limitan membrandır. Retina gangliyon hücre tabakası 700.000-2.000.000 hücre içermektedir.[38] Üç çeşit retina gangliyon hücresi mevcuttur.

2.2.1. Parvosellüler Retina Gangliyon Hücreleri (P Hücreleri)

Retinada en sık görülen gangliyon hücre tipidir. Retina gangliyon hücrelerinin yaklaşık %70'ini oluşturur. Retinanın tüm tabakalarında bulunur. Gangliyon hücreleri arasında reseptif alanı en küçük olan hürelerdir.[39] P hücreleri bipolar hücrelerden veri alır ve alınan bu veriler lateral genikulat cismin parvosellüler tabakasına iletilir. P hücreleri düşük temporal frekanslar ve yüksek uzaysal frekansların değerlendirilmesinde görevlidir.

2.2.2. Magnosellüler Gangliyon Hücreleri (M Hücreleri)

Gangliyon hücrelerinin yaklaşık %8-10'unu oluşturur. Reseptif alanları geniş ve aksonları kalındır. Hızlı ileti yapmada görevlidir. Asıl görevleri düşük uzaysal frekans, yüksek temporal frekansları algılamaktır.

2.2.3. Küçük Bistrafiye Gangliyon Hücreleri

Mavi-sarı renk bilgisini taşısıkları düşünülmektedir.[40] Lateral genikulat cismin interlaminer bölgesine ileti taşıdıkları düşünülmektedir.

2.3. İskemik Optik Nöropatiler

2.3.1. Nonarteritik İskemik Optik Nöropati

İskemik optik nöropati, optik sinirde vasküler oklüzyonun neden olduğu enfarkt sonucu gelişen bir optik nöropatidir. Tipik olarak 50 yaş üzerinde, tek taraflı, ağrısız, ani görme kaybı ile karakterizedir. 50 yaş üzerinde sıklığı artmasına rağmen genç hastalarda ve çocularda dahi nadiren görülebilmektedir. Yıllık insidansı 100.000'de 2-10 arasında değişiklik gösterir. Bir gözünde İON gelişmiş olan hastanın 5 yıllık sürede diğer gözünde gelişme ihtimali %10-40 olarak bildirilmiştir.[16]

1. Hipoperfüzyon veya geçici perfüzyon kaybı: Ani göz içi basınç artışları, noktürnal hipotansiyon, internal karotid arterde stenoz veya oklüzyon bu duruma yol açabilmektedir.[40] Oküler perfüzyonda düşme iskemiye neden olabilmektedir.

2. Emboli: Kısa ön siliyer arterlerin embolik olarak tıkanması sonucunda izlenir. Bu durumda klinik daha ağır seyreder.

Hastalığın ortaya çıkmasında birçok risk faktörü mevcuttur. Bunlar;

- Diyabet
- Hipertansiyon
- Disk yapısı (küçük disk, kalabalık disk, optik disk druseni)
- Hiperkolesterolemi
- İskemik kalp hastalıkları
- Obstrüktif uyku apnesi
- Nokturnal hipotansiyon
- Sistemik fosfodiesteraz inhibitörleri, amiodaron kullanımı
- Koagülopatiler
    - Faktör V Leiden mutasyonu
    - Protein C ve S eksiklikleri
    - Antitrombin 3 eksikliği
    - Lupus antikoagülanı
- Üremi
- Katarakt cerrahisi
- LASIK
- Karotis oklüzyonu ve diseksiyonu
- Emboli

Hastalığın patogenezinde iki mekanizma üzerine durulmaktadır;

NAAİON'nin, posterior siliyer arter ve peripapiller koroidal arter sistemlerindeki yetersiz dolaşımdan kaynaklandığı düşünülmüştür.[41] Bunun sonucunda daha çok retrolaminer kısımda olmak üzere prelaminer kısımda da iskemi ve sonucunda enfarktlar geliştiği izlenmiştir. Posterior siliyer arterlerde damarın ana damardan dik açıyla çıkması ve laminer akım izlenmesi nedeniyle embolik olaylar sık olarak görülmez.

NAAİON'de görme keskinlik düzeyi 20/20 ile ışık kaybı arasında değişmekle beraber, hastaların üçte ikisinde 20/200'den daha iyidir. Optik nöropati dekompresyon çalışmasında hastaların %49'unda görme keskinliği 6/21'den fazla olarak izlenmiştir.[42] Diyabet ve hipertansiyon hastalarında etkilenen gözde görme kaybının daha fazla

olduğu saptanmıştır.[43] Optik sinir ödemi geriledikten sonra optik atrofi gelişir ve görme keskinliği bu evreden sonra genellikle stabil seyreder. Görme azalmasında progresyon olan hastalarda ise sıklıkla noktürnal hipotansiyonun eşlik ettiği saptanmıştır.[43] Sigara kullanımı ve optik disk başında fizyolojik çukurun küçük olması veya yokluğu da progresyona yatkınlık yaratmaktadır.

NAAİON'de görme keskinliğinde azalma ile birlikte renkli görmede kayıp, kontrast duyarlılıkta azalma ve çoğu zaman alt yarıda izlenen görme alanı defekti görülür. Ancak herhangi bir görme alanı defektine de rastlanabilir.[44]

NAAİON'de hastalığın başlangıç aşamasında optik diskte kısmi veya tam bir ödem izlenir. Yaklaşık 4-6 hafta bu ödem devam eder. Ödem geriledikten sonra damarlarda incelme ve optik atrofi gelişir.[45] Optik disk ödemi ile birlikte disk çevresinde mum alevi şeklinde hemorajiler ve yumuşak eksudalar izlenebilir.[46] NAAİON geçiren hastaların çoğunda rölatif aferent pupiller defekt (RAPD) izlenir. Ancak diğer gözde optik sinir hasarı olan hastalarda RAPD izlenmeyebilir.

Hastada izlenen görme kaybı genel olarak başvuru sırasında maksimum seviyededir. Bazı hastalarda görme kaybı progresyon gösterir. Daha önceki bilgiler atak sonrasında kaybedilen görme keskinliğinin geri dönmeyeceği yönünde idi. Ancak bazı çalışmalarda uzun dönem takipler sonucunda hastaların yaklaşık 1/3'ünde ortalama 3 sıralık bir görme artışının hastalığın doğal seyrinde gerçekleştiği saptandı.[47] Yapılan çalışmalarda 5 yıllık takip süreci sonunda diğer gözde etkilenme riski %10-40 olarak bulunmuştur.[48] Nadiren bilateral NAAİON izlenmektedir ancak bu durum çok nadirdir. Ani hipotansiyon, şok gibi hadiselerde karşımıza çıkabilir.

2.3.2. Arteritik İskemik Optik Nöropati

En sık nedeni dev hücreli arterittir. Ancak daha nadir olarak Wegener granülomatozu ve sistemik lupus eritematozusta da izlenebilir. Orta ve büyük damarlarda tutulum mevcuttur. Kadınlarda ve erkeklerde yaklaşık olarak aynı oranda izlenir.[47] T hücreleri patogenezde etki bir rol oynar. Yapılan bir çalışmada ortalama görülme yaşı 72,6 olarak saptanmıştır.[49]

Dev hücreli arteritte baş, boyun, kulak, boğaz ağrısı görülebilir. Saçlı deride hassasiyet izlenebilir. Hastaların bir çoğunda kilo kaybı, iştahsızlık, anemi, halsizlik,

ateş, proksimal sertlik ve ağrı görülür. Çene kladikasyonu ise hastalarda dikkat çekici bir bulgudur. Kan tetkikinde yüksek sedimentasyon ve c reaktif protein düzeyleri dikkat çeker. Kesin tanı temporal arter biyopsisi ile konur.

Arteritik İON'de görme kaybı nonarterik tipe göre çok daha ciddi düzeydedir. Görme seviyesi ışık hissi seviyesine kadar düşebilir hatta bazı olgularda ışık hissi kaybı dahi görülebilir. Bazı hastalarda görme kaybı tam yerleşmeden önce geçici görme kaybı atakları izlenebilir. Optik diskte nonarterik tipte görülen hiperemiden ziyade solukluk izlenir. Fundus floresein anjiografide dolma defektlerine sık rastlanır. Bilateral tutulum sıktır.[47]

2.3.3. Posterior İskemik Optik Nöropati

Anterior İON'ye göre çok daha nadir bir klinik durumdur. Optik disk çevresinde bulunan pial damarlar tarafından beslenen retrolaminer kısımda iskemi oluşmasıdır. Retrobulber optik nöropati nedenleri dışlandıktan sonra posterior İON tanısı konulabilir.

1. Operatif PİON; kalp, omurilik cerrahisi sırasında gelişen hipovolemi ve hipotansiyon sonucunda görülür. Bilateral tutulum sık olarak izlenir. Görme prognozu kötüdür.

2. Arteritik PİON; dev hücreli arterit hastalarında izlenir. Görme prognozu kötüdür.

3. Nonarteritik PİON; görme prognozu nispeten daha iyidir.

2.4. İskemik Optik Nöropatilerde Tedavi

2.4.1. NAAİON Tedavisi

NAAİON tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ancak bazı cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri mevcuttur.[17] Diğer gözde NAAİON gelişmesini engelleyecek bir tedavi yöntemi de mevcut değildir.

a) Aspirin: Şimdiye kadar hekimler tarafında hem görmenin düzeltilmesi hem de diğer gözde etkilenme olmaması adına birçok çalışma yapılmıştır. Aspirin kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada sonrası ilk 2 yıl içinde aspirin kullanan grupta diğer gözde İON gelişme oranı %7 iken kullanılmayan grupta bu oran %20 olarak bulunmuştur.

Aynı çalışmada 5 yıllık takip sonunda bu oranlar sırasıyla %17 ve 20 olarak karşımıza çıkmıştır.[50] Uzun dönem sonuçlarında tedavinin etkinliği saptanamamıştır. Başka bir çalışmada ise görme fonksiyonlarında düzelme saptanamamıştır.[51] Bu hastalarda aspirinin İON'den bağımsız olarak kalp krizi ve inme riskini azaltması nedeniyle kullanımının faydalı olduğu düşünülmektedir.

b) Sistemik kortikosteroidler: Steroidlerin kapiller ağda geçirgenliği azaltarak optik disk ödeminin gerilemesine katkı sağladığı düşünülmektedir.[52] Optik sinir başındaki kılcal damarların sinir aksonlarına yaptığı baskı ortadan kalkar ve fonksiyon göremeyen ancak canlı olan aksonlar fonksiyonlarını geri kazanırlar. Hayreh 1973-2000 yılları arasında gerçekleştirdiği 613 hastanın buluınduğu çalışmasında steroid kullanan 312 hastada, steroid almayan 301 hastaya göre optik disk ödeminde daha erken çözülme olduğunu göstermiştir.[23] Tedavi alan grupta 6 aylık süre içinde görme keskinliği ve görme alanı sonuçları daha iyi bulunmuştur.[23]

c) İntravitreal triamsinolon uygulaması: İntravitreal steroidlerin uygulama amacı sistemik steroidler gibi inflamasyonu ve kapiller geçirgenliği azaltarak optik disk ödemini tedavi etmektir. Daha sık olarak retinal ödem ve retina ven oklüzyonlarında kullanılmaktadır. On hastanın bulunduğu bir klinik çalışmada iv triamsinolon uygulan 4 hasta, uygulanmayan 6 hasta ile karşılaştırıldığında görme keskinliğinin uygulanan grupta daha çok arttığı , optik disk ödeminin daha hızlı gerilediği saptandı. Görme alanında ise tedavi sonucunda iki grup arasında fark olmadığı görüldü. Bu çalışmanın az sayıda hasta grubunda yapılması nedeniyle yol göstericiliği kısıtlı olarak görüldü.[53] Ancak intravitreal triamsinolonun göz içi basıncını artırıp iskemiyi tetikleme potansiyeli nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.[54]

d) İntravitreal anti vasküler growth faktörler (VEGF): Vasküler endotelyal faktör anjiogenezi stimule eden ve vasküler permeabiliteyi artıran bir proteindir. Ranibizumab ve bevacizumab gibi anti VEGF'lerin vasküler geçirgenliği azaltarak optik disk ödeminde azalmaya neden olabileceği düşünüldü.[55] Ancak yapılan çalışmaların çoğunluğunda optik disk ödeminde görsel fonksiyon kazanımı açısından etkili bulunmamışlardır.

e) Optik sinir dekompresyon cerrahisi: Optik sinir kılıfı dekompresyonu papil ödem için faydalı bir tedavi olabilir. Perinöral boşlukta beyin omurilik sıvısının

boşaltılması sonucu lokal kan akımının artacağı ve hasarlı aksonlarda aksoplazmik akışın artacağı düşünülmüştür.[56] Ancak bazı çalışmalarda görme keskinliğinde artış olmasının yanı sıra azalma da olabilmektedir.[57] Komplikasyonlara da sık rastlanması nedeniyle bu tedavi yaygın değildir.

2.4.2. Nöroproteksiyon

Optik sinir hastalıkları için güncel tedavi glokom operasyonlarındaki gibi nedeni ortadan kaldırmaktır. Ancak her hastalık için bunu yapmak imkansızdır. Bu nedenle nöroproteksiyon oftalmolojide de gittikçe önem kazanmaktadır. Nöroproteksiyonda en önemli hücreler retina gangliyon hücreleridir. Öncelikle bu hücrelerin ölüm mekanizmalarını anlayıp bunu hayvan modellerinde araştırmak gerekir ve sonrasında klinik deneylere başvurulmalıdır.

Optik sinir hastalıklarında retina gangliyon hücre ölümü için üç ana hücresel mekanizma vardır. Bunlar; gangliyon hücre aksonlarında meydana gelen hasar sonucunda retrograd dejenerasyon, eksisitotoksisite ve inflamatuar mekanizmalardır. Optik sinir hastalıklarında bunlardan en az birinin mevcut olduğu öngörülmektedir.

Retrograd dejenerasyon glokomdaki optik sinir hasarının en önemli mekanizmasıdır. Retrograd dejenerasyonda en sık suçlanan mekanizma optik sinir veya retinadaki iskemiden dolayı aksonal transport bozulmasıdır. Aksonal transport ile sağ kalımı sağlayan nörotrofik moleküller taşınır.

Eksitotoksisite fazla hücresel aktivasyon sonucunda hücreler arası boşlukta aşırı glutamat ve diğer uyarıcı amino asitlerin birikimi sonucunda gerçekleşir. Retinal arter tıkanıklıkları, aşırı artmış göz içi basıncı gibi durumlarda karşımıza çıkar.

Optik sinir bozukluklarında ve hayvan modellerinde nöroproteksiyondaki girişimler nörotrofik faktörler, proimmun ve anti-immun tedaviler, glutamat reseptör inhibisyonu, nitrik oksit sentez enzimi, kaspazlar, voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarını hedef almıştır.

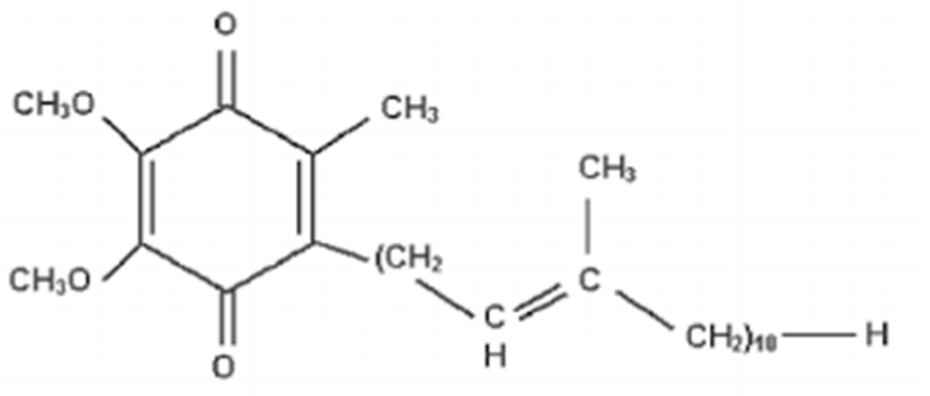
a) Koenzim q10 + Vitamin E kompleksi

Nöroprotektif ilaçlar multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, amyotrofik lateral skleroz, ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Oftalmolojide de glokomda son yıllarda artan bir nöroproteksiyon eğilimi vardır.

Koenzim q10 (CoQ10), mitokondride gerçekleşen elektron transport zincirinde rol oynayan antioksidan ve nöroprotektif bir moleküldür. CoQ10'un Parkinson, serebral iskemi, Huntington gibi hastalıklarda nöroprotektif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.[58,59] Aynı zamanda in vivo çalışmalarda mitokondriyal depolarizasyonun inhibisyonu yoluyla glutamat eksitoksisitesine karşı koruyucu olduğu görülmüştür.[60]

CoQ10 aközde zayıf çözünürlüğe ve zayıf biyoyararlanıma sahiptir. Bunun nedeni bir ilaç dışa atım pompası olan p-glikoproteinler ile etkileşime girmesidir.[61,62] CoQ10 bir p-glikoprotein ile kombine olarak kullanılırsa biyoyararlanımı daha yükselecektir.[61] E vitamini yağda çözünen bir proteindir ve p-glikoprotein aktivitesini inhibe eder.[63,64] CoQ10 molekülünün, E vitamini ile beraber uygulanması sonrasında vitreusta konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir.[61]

CoQ10 ve E vitamini tedavisi oftalmolojide glokomda umut verici bir tedavi gibi görünmektedir. CoQ10 glokomda yüksek göz içi basıncı sonucunda hasarlanan retina gangliyon hücrelerinde apopitozise karşı koruyucu bulunmuştur.[65]



Şekil 3. Koenzim Q10 moleküler yapısı

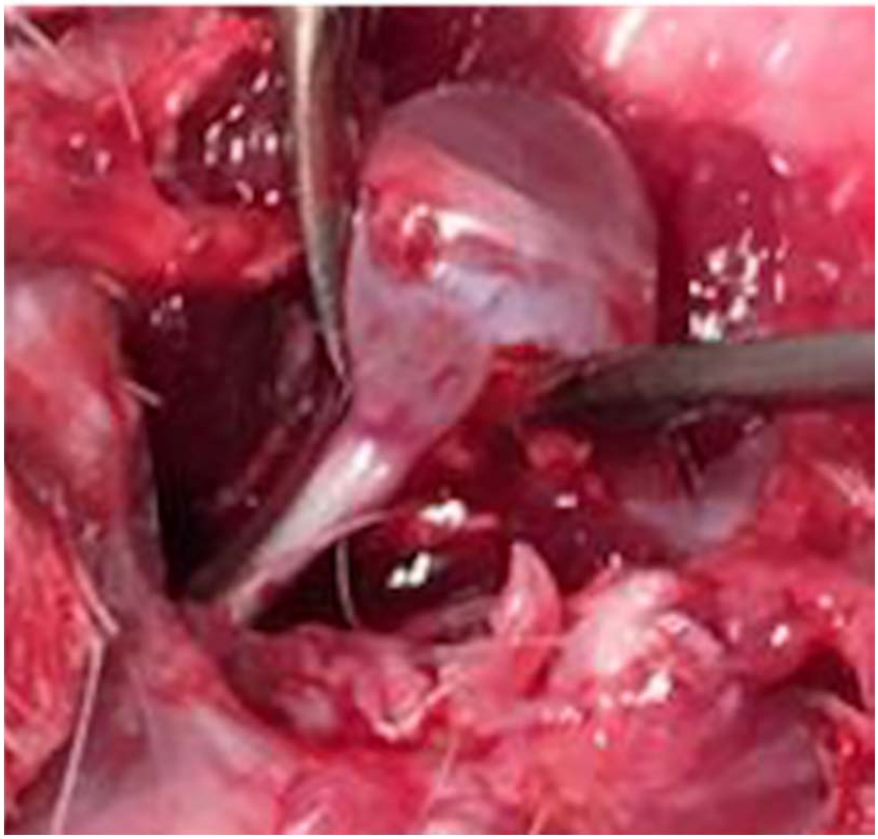
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Aşama

Çalışmamızda 200-300 gram ağırlığında, 2 aylık 20 adet Wistar cinsi ratın 30 gözü kullanılmıştır. Çalışma Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışma tasarlanmadan önce biyoistatistik ana bilim dalı ile görüşülerek en az sayıda hayvan sayısı saptandı. Tüm ratların ağırlıkları belirlenip intramuskuler 10 mg/kg ksilazin ile sedatize edilip 10 mg/kg ketamin ile anestezi sağlandı. 20 adet ratın 30 gözü 10'ar göz olacak şekilde, kontrol grubu, deney grubu ve tedavi grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 20 ratın 20 gözüne retrobulber olarak optik sinire bası oluşturacak şekilde izotonik serum fizyolojik 3 cc verildi. Tedavi grubunda 10 ratın 10 gözüne 21 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde 2 sefer birer damla koenzim q10 + Vit E TPGS solüsyonu damlatıldı. Deney grubundaki ratların bir gözüne retrobulber enjeksiyon yapıldı, işlem yapılmayan 10 gözü ise kontrol grubu olarak alındı. Deney grubundaki ratların retrobulber enjeksiyon yapılmayan gözleri iskemi oluşup oluşmadığını tayin etmek amacıyla kontrol grubu olarak incelendi.

İlaç uygulamasını takiben ratlara yüksek doz ketamin uygulaması sonrası ötenazi işlemi uygulandı. Yirmi ratın 30 gözüne enükleasyon yapıldı ve optik sinirleri histopatolojik inceleme için diseke edildi.



Şekil 4. Optik sinir diseksiyonu

Enükleasyon işleminden sonra 20 adet ratın 30 gözünün optik sinir diseksiyonu yapıldı. Diseke etme işleminden sonra optik sinirler elektron mikroskopisi için Histoloji Ana Bilim Dalı'nda, ışık mikroskopisi için Patoloji Ana Bilim Dalı'nda incelendi.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

3.2.1. Elektron Mikroskop Yöntemleri

Elektron mikroskobik değerlendirme için alınan optik sinir parçaları Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış % 5'lik glutaraldehit solüsyonunda 1 saat bekletildikten sonra üzerinde birkaç damla glutaraldehit olan dişçi mumuyla kaplı petri üzerinde jilet yardımıyla 1 mm^3 lük parçalara ayrıldı. Doku parçaları tekrar glutaraldehit solüsyonuna alınarak 3 saat kadar tespit edildi. Böylece dokular toplam 4 saat tespit edilmiş oldu. Daha sonra dokular Millonig fosfat tamponunda 10 dk çalkalandı. Dokular ikinci kez Millonig fosfat tamponuna yıkandıktan sonra, Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış

%1 lik osmium tetraoksit solüsyonu ile ikinci defa tespit edildi ve yine fosfat tamponu ile iki kez 10'ar dk yıkandı. Dokular daha sonra aşağıdaki sıraya göre dehidrate edildi:

- % 50 Etil alkolde + 4º C'de 15 dakika
- % 70 Etil alkolde + 4º C'de 15 dakika
- % 86 Etil alkolde + 4º C'de 15 dakika
- % 96 Etil alkolde + 4º C'de 15 dakika
- % 100 Etil alkolde + 4º C'de 15 dakika
- % 100 Etil alkolde + 4º C'de 15 dakika

Buraya kadar olan işlemler buzdolabında + 4º C'de gerçekleştirildi. Daha sonra aşağıdaki işlemler oda ısısında gerçekleştirildi:

- %100 Etil alkolde 15 dakika
- Propilen oksitte 15 dakika
- Propilen oksitte 15 dakika

Dehidrate edilen doku parçaları daha sonra aşağıdaki solüsyonlar içerisinde bekletildi:

- Propilen oksit + gömme materyali 30 dakika
- Propilen oksit + gömme materyali 30 dakika

Bu işlemlerden sonra doku parçaları içerisinde yeni hazırlanmış gömme materyali (rezin) bulunan tüplere alındı ve bir gece süreyle rotatorda karıştırıldı.

Gömme Materyali:

- Araldit CY 212 20 ml
- Sertleştirici HY 964 20 ml
- Hızlandırıcı DY 064 0.6 ml
- Plastikleştirici – Dibütil Fitalat 1 ml

Ertesi gün rotatordan alınan doku parçaları taze hazırlanmış gömme materyali kullanılarak beem kapsüllere gömüldü ve 60 °C etüvde 48 saat polimerize edildi. Ardından bloklar etüvden çıkarılarak soğumaya bırakıldı. Bloklardan Ultracut S ultramikrotomu ile 1 µm kalınlığında yarı ince kesitler alınarak toluidin mavisi ile boyandı ve doku bloklarında uygun alanlar seçildi. Seçilen alanlardan ultramikrotom ile 50 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Kesitler 200-300 gözenekli bakır gridlere alınarak %70'lik etil alkolde hazırlanan doymuş uranil asetat ile Reynolds'un kurşun

sitrat solüsyonları ile boyandı. Boyanan kesitler JEOL-JEM 1400 Transmisyon Elektron Mikroskobu (Japan) ile incelendi ve mikrograflar elde edildi.

3.2.2. Işık Mikroskop Yöntemleri

Elektron mikroskobik değerlendirme için alınan ve Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %5' lik gluteraldehit solüsyonunda tespit edilip resin blokları haline getirilen doku örneklerinden Ultracut S ultramikrotomu ile 1 µm kalınlığında yarı ince kesitler alındı, oda ısısında kurumaya bırakıldı, alevden geçirilerek tespit edilen preparatlardaki doku örneklerinin üzerine histokimyasal yöntem ile toluidin mavisi ™ damlatıldıktan sonra, 1 – 20 dakika bekletildi ve çeşme suyunda yıkandı. Kuruduktan sonra ışık mikroskobunda (Olympus BX46) miyelinasyon değerlendirmesi yapıldı.

3.2.3. İstatiksel Analiz

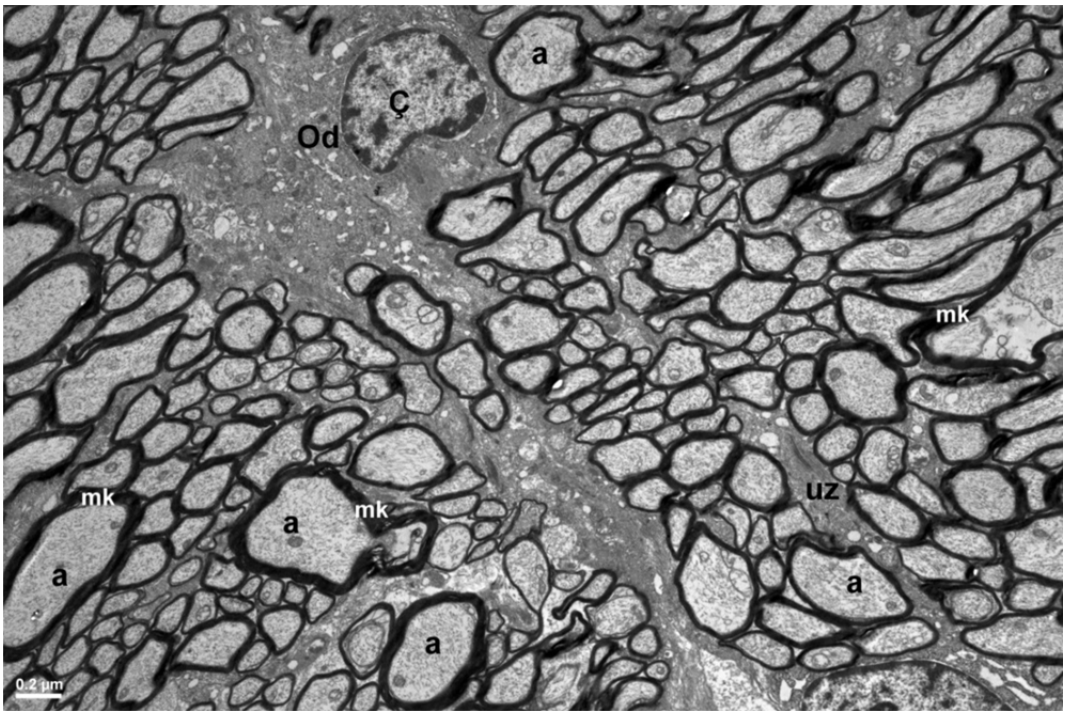
Semi-Kantitatif olarak aksonal dejenerasyonu değerlendirmek amacıyla transmisyon elektron mikroskopta 16.000'lik büyütmede rastgele seçilen 6 alanda miyelinli akson sayımı yapıldı. Bu sisteme göre, gruplar arasındaki farklılıklar 'Student's t-test' testi kullanılarak değerlendirildi. 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi (The Effects of Irreversible Electroporation (IRE) on Nerves).

4.BULGULAR

4.1. Elektron Mikroskobik Bulgular

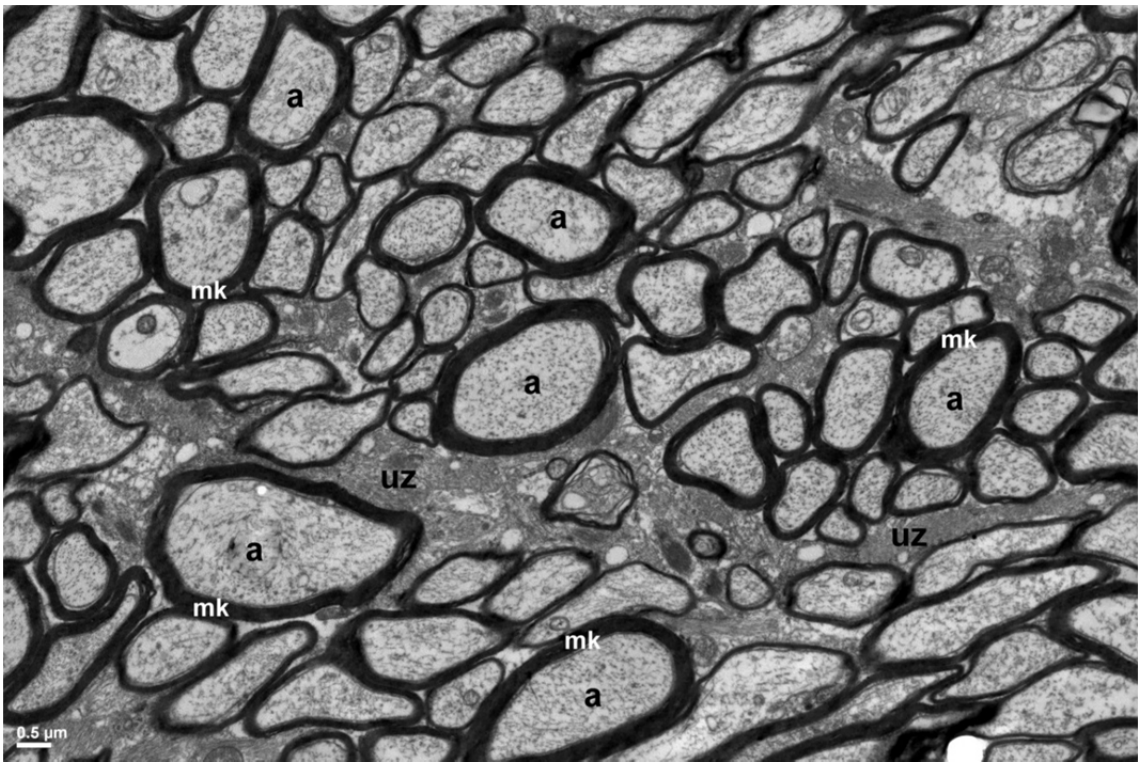
4.1.1. Kontrol Grubu

Hiçbir işlem uygulanmayıp tamamen sağlam olan kontrol grubuna ait optik sinirin elektron mikroskobik olarak incelenmesinde, sinir demetlerinin dıştan pia materle çevrelenmiş olduğu, pia materden uzanan septumların astrosit uzantıları ile yakın temasta olduğu gözlendi. Demetler halinde bir araya gelen değişik çaplardaki sinir liflerinin oligodendrositler tarafından çevrelenmiş olduğu izlendi. Oligodendrositlerde çekirdek ve sitoplazmik organellerin normal ince yapılarını koruduğu görüldü. Aksonlarda aksoplazmadaki mitokondriyon, nörofilaman ve nörotübüllerin normal yapıda olduğu dikkati çekti. Miyelinli aksonlarda miyelin kılıfın normal konsantrik lamellar yapısını koruduğu izlendi. Sinir lif demetlerinin aralarında kapiller damar yapıları da izlendi. Kapiller damarların endotel hücreleri ve bazal laminanın normal yapıda olduğu görüldü (Şekil 7, 8 ve 9).



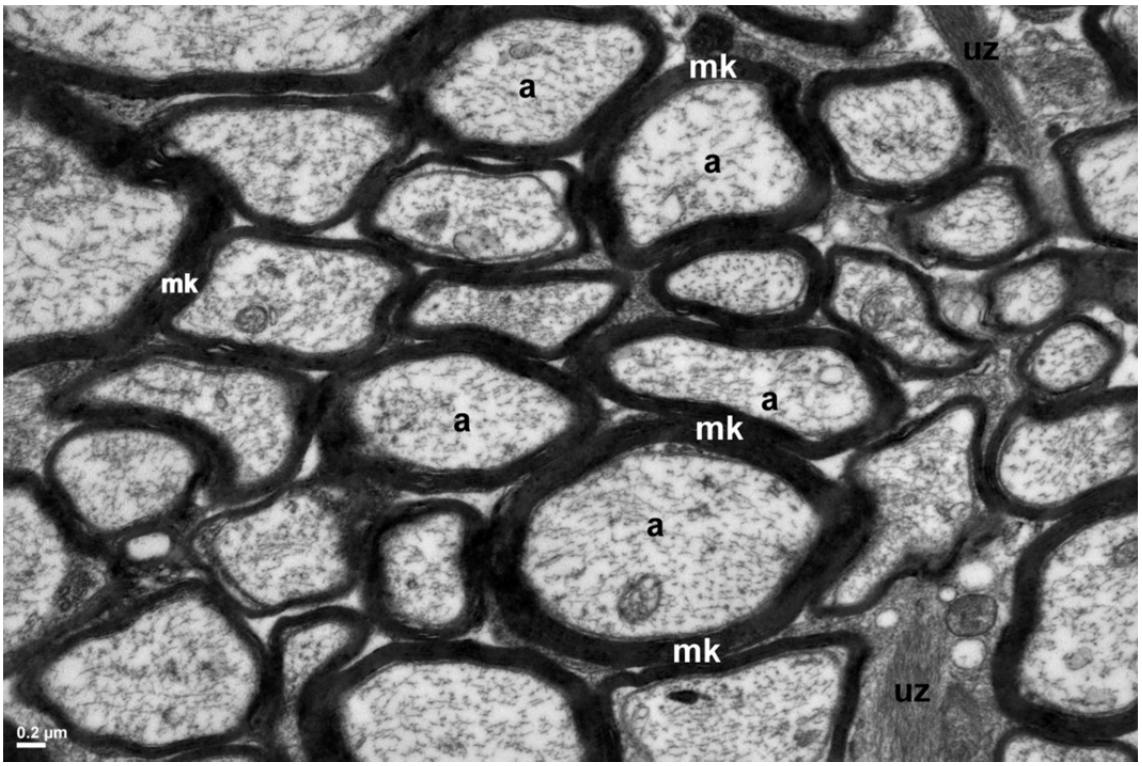
Şekil 5. Kontrol grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü

Miyelinli sinir liflerinin (a) normal ince yapıda oldukları izlenmektedir. Oligodendrosit (Od) tarafından yapılan miyelin kılıf (mk) konsantrik lamellar yapıda miyelinli aksonların etrafında izlenmektedir. Astrosit sitoplazmik uzantıları (uz) sinir lifi (akson) demetleri arasında izlenmektedir. Bar: 0,2µm.



Şekil 6. Kontrol grubuna ait optik sinir dokusunun elektron mikroskobik görüntüsü

Miyelinli sinir liflerinin (a) etrafındaki miyelin kılıf (mk) ve akson içerisindeki nörotübül ve nörofilamanlar normal olarak izlenmektedir. Sinir lifi (akson) demetleri arasında astrositlere ait sitoplazmik uzantılar (uz) izlenmektedir. Bar: 0,5 µm.

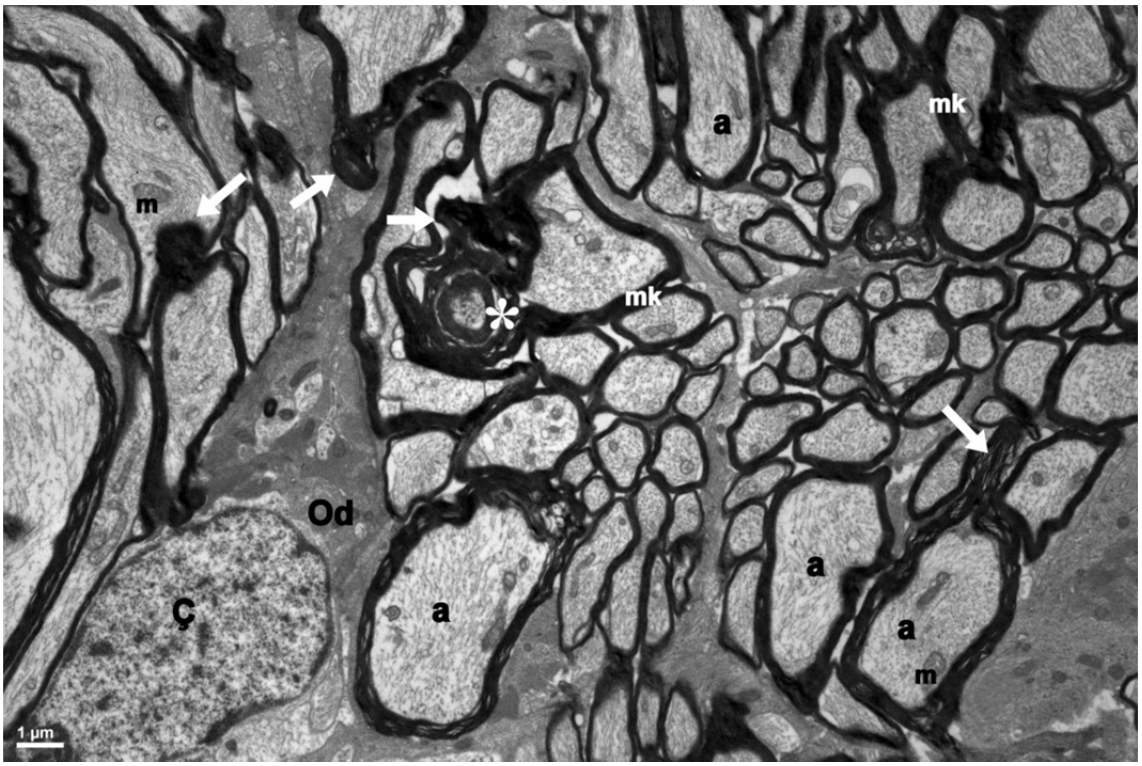


Şekil 7. Kontrol grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü

Miyelinli sinir liflerinin (a) normal yapıda oldukları izlenmektedir. Miyelin kılıf (mk) konsantrik lamellar yapıda miyelinli aksonların etrafında izlenmektedir. Astrosit sitoplazmik uzantıları (uz) sinir lifi (akson) demetleri arasında izlenmektedir. Bar: 0,2 µm.

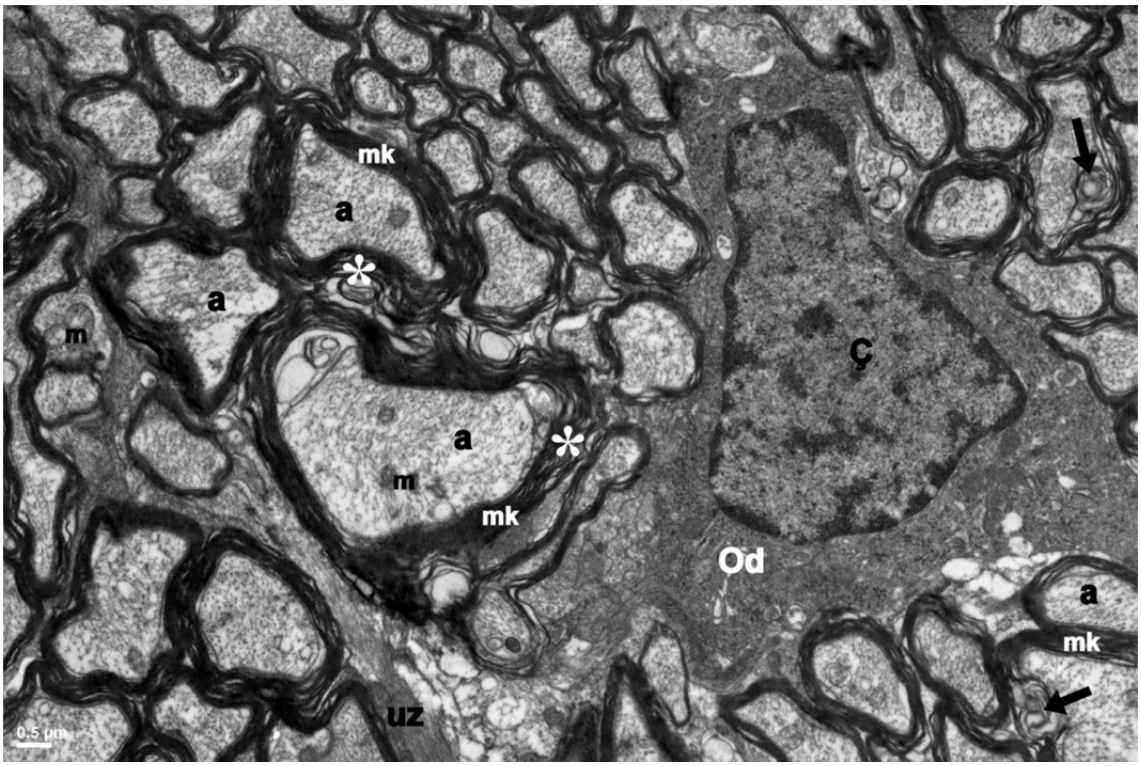
4.1.2. Deney Grubu

İskemi oluşturulup hiçbir tedavi uygulanmayan deney grubuna ait optik sinir kesitlerinin elektron mikroskobik incelenmesinde, birçok alanda miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta önemli dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği görüldü. Miyelin kılıfın lamellar yapısının bozulduğu, bazı alanlarda miyelin kılıf lamellerinin birbirinden ayrılmış olduğu izlendi. Miyelin kılıfın çoğu alanda akson içerisine doğru invajine olduğu, bazı alanlarda ise akson dışına doğru evaginasyon gösterdiği tespit edildi. Ayrıca, akson ile miyelin kılıf arasında vakuollerin meydana geldiği, akson içerisinde yer alan organellerde dejeneratif değişikliklerin olduğu dikkati çekti. Aksoplazmadaki nörotübül ve nörofilamanların dağılmış olduğu görüldü. Bazı sinir liflerinde ise akson etrafını saran oligodendrositlerde çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmada vakuolizasyonun meydana geldiği dikkati çekti (Şekil 10, 11, 12, 13 ve 14).



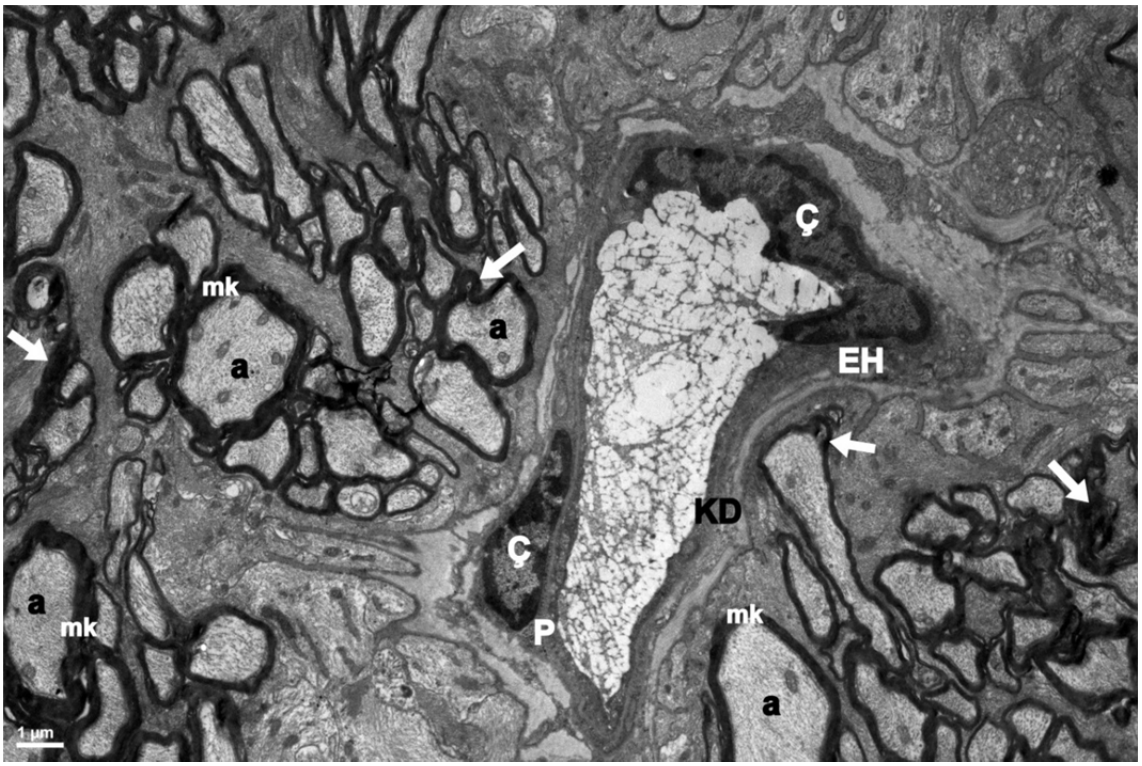
Şekil 8. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü

Miyelinli sinir liflerinde (a) dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Miyelin kılıf (mk) lamellar yapısının harabiyete uğradığı bazı alanlarda miyelinli aksonların ince yapılarının tamamen bozulduğu (ok) görülmektedir. Oligodendrositte (Od) çekirdekte (Ç) heterokromatin artışı izlenmektedir. Aksonlarda (a) büzüşme ve aksonla miyelin kılıf arasında ayrılmalar (*) izlenmektedir. Bar: 1 µm.



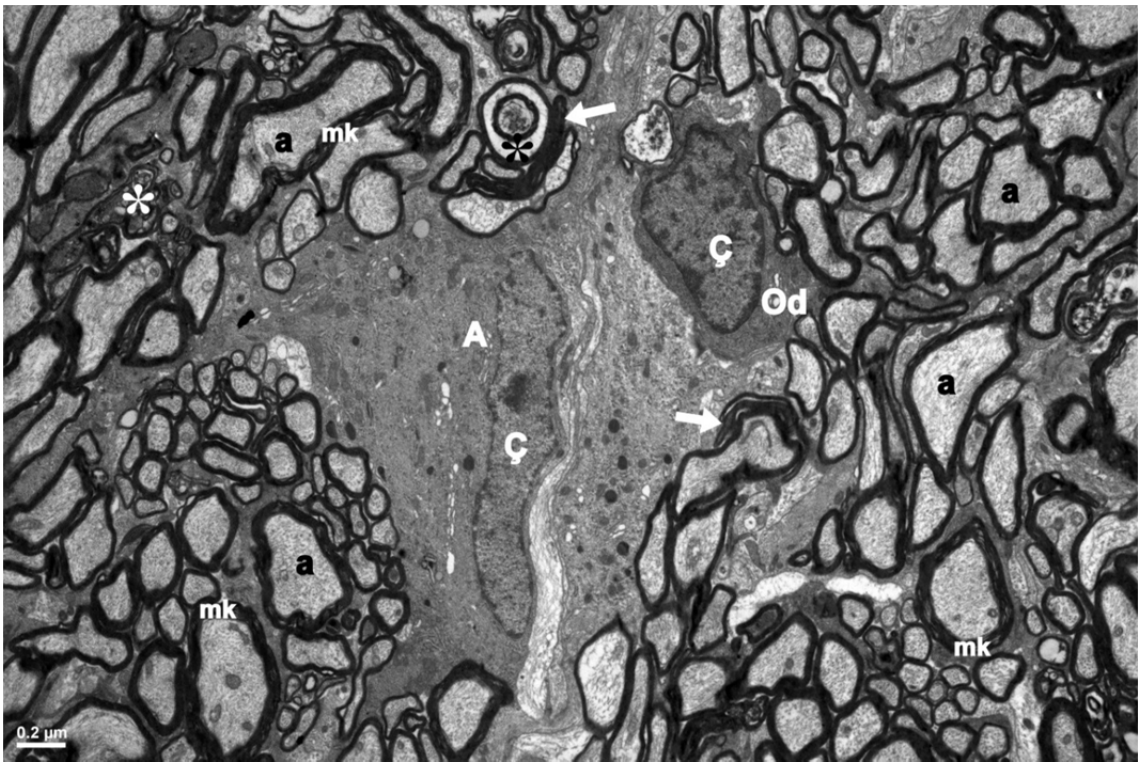
Şekil 9. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü

Miyelinli sinir liflerinde (a) akson içerisinde yer alan mitokondriyonlarda (m) genişleme ve membranlarında parçalanma dikkati çekmektedir. Miyelin kılıfın (mk) lamellar yapısının bozulmuş olduğu (*), miyelinin akson içerisine invajinasyonlar ve akson dışına evaginasyonlar yaptığı (oklar) görülmektedir. Oligodendrosit (Od) çekirdeğinde kromatin artışı ve organel harabiyetlerinin varlığı dikkati çekmektedir. Akson demetleri arasında astrosit sitoplazmik uzantıları (uz) izlenmektedir. Bar: 0,5 µm.



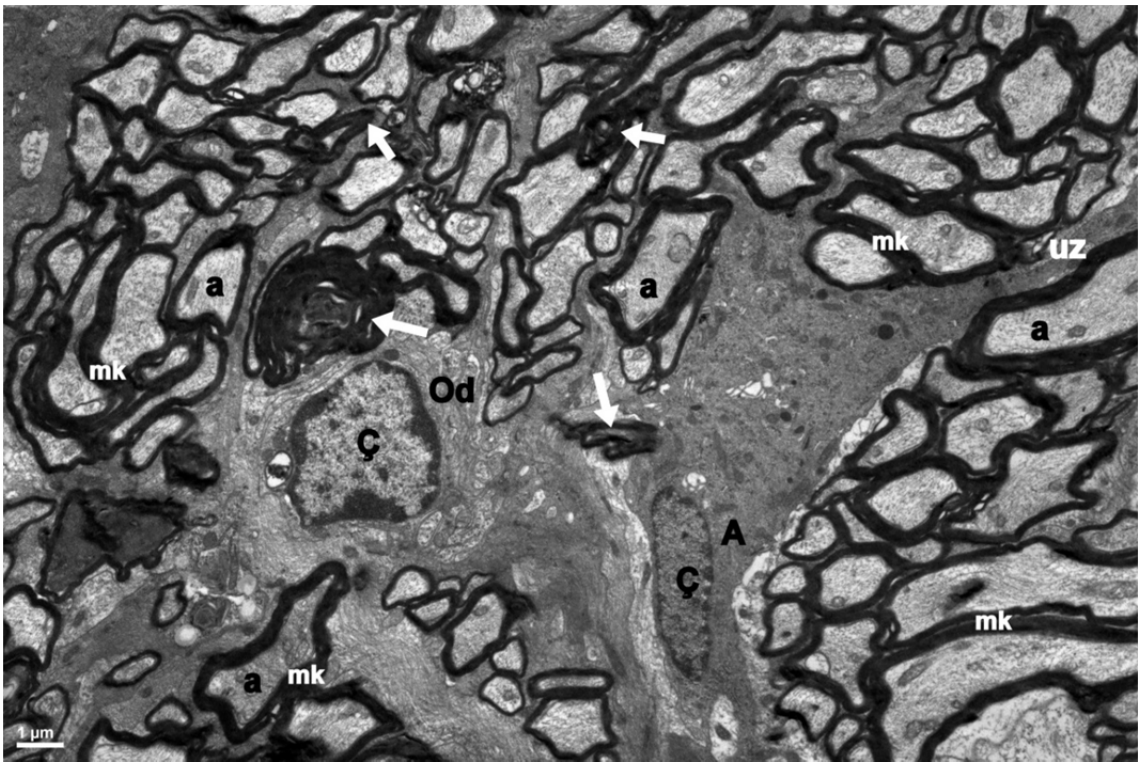
Şekil 10. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü

Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfın (mk) normal yapısının bozulduğu, bazı sinir liflerinde miyelin kılıfın ileri derecede yapısal bozukluklara uğradığı (oklar) dikkati çekmektedir. Kapiller damar (KD), endotel hücresi (EH), perisit (P) ve çekirdekleri (Ç) gösterilmiştir. Bar: 1µm



Şekil 11. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü

Sinir lifleri demetlerinin periferinde yer alan astrositte (A) çekirdekte (Ç) hafif derecede heterokromatin artışı görülmektedir. Oligodendrosit (Od) çekirdeğinde (Ç) kromatin artışı ve organellerde hafif dejeneratif değişiklikler dikkati çekmektedir. Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfın (mk) normal yapısının bozulduğu (*) ve miyelin kılıfta ileri derecede yapısal bozuklukların olduğu (oklar) dikkati çekmektedir. Bar: 0,2 µm.

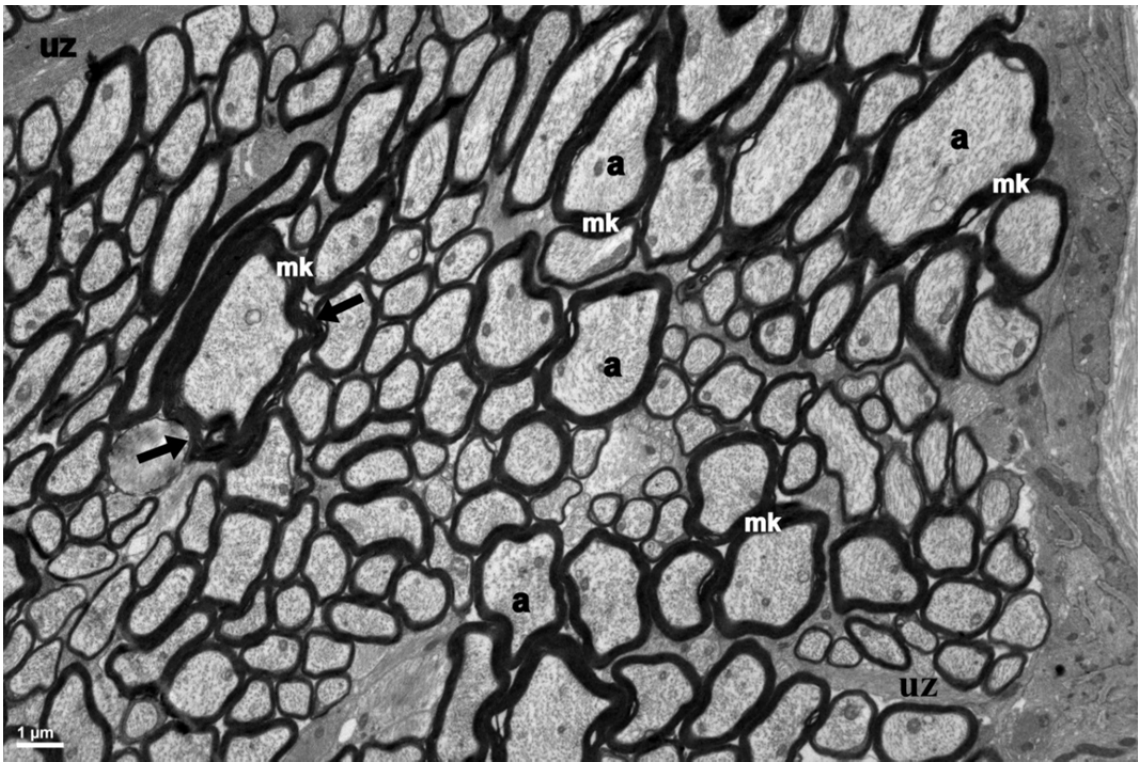


Şekil 12. Deney grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görüntüsü

Astrositlerde (A) çekirdekte (Ç) heterokromatin kümelenmesi, oligodendrositte (Od) sitoplazmada dejeneratif alanların varlığı görülmektedir. Akson demetleri arasında astrosit sitoplazmik uzantıları (uz) ayırt edilmektedir. Bazı sinir liflerinde (a) miyelin kılıfın (mk) ileri derecede yapısal bozukluklara uğradığı (oklar) izlenmektedir. Bar: 1 µm

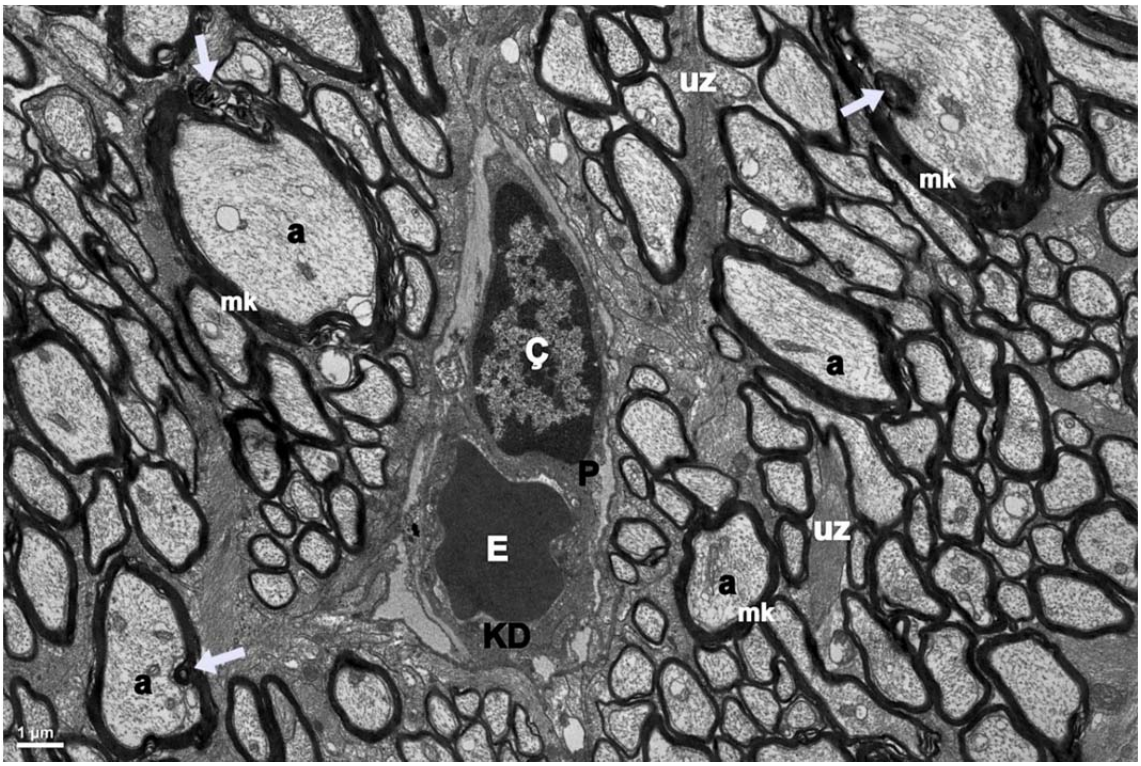
4.1.3. Tedavi Grubu

İskemi oluşturulduktan sonra Koenzim Q10 + vit E TPGS uygulanan bu gruba ait optik sinir demetlerinin elektron mikroskobik incelenmesinde bazı miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta hafif dejeneratif değişiklikler izlenmekle birlikte, miyelinli sinir lifinin çoğunluğunda miyelin kılıf ile aksoplazmadaki mitokondriyon, nörotübül ve nörofilamanların normal yapılarını korudukları dikkati çekti. Oligodendrositlerin miyelinli aksonları sarmış oldukları izlendi. Oligodendrositlerde bazı alanlarda çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmik organellerde fokal dejeneratif değişiklikler izlense de, genel olarak bu hücrelerin normal ince yapılarını koruduğu görülmekteydi. Bununla birlikte, bazı alanlarda astrositlerde çekirdekte heterokromatin kümelenmesi ve sitoplazmada lizozomlarda ve filamentöz yapılarda hafif bir artış olduğu da gözlendi (Şekil 15, 16, 17 ve 18).



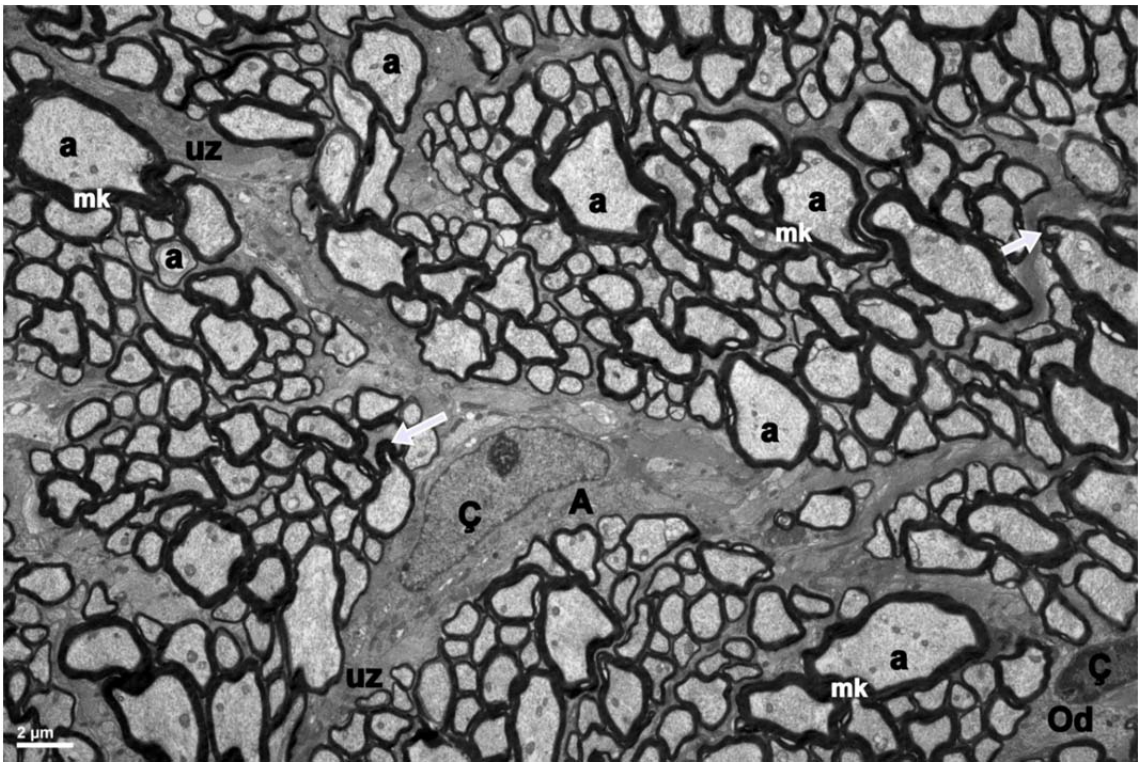
Şekil 13. Tedavi grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görünümü

Miyelinli sinir liflerinin (a) aksoplazmalarının normal yapıda olduğu görülmektedir. Akson etrafındaki bazı miyelin kılıflarda (mk) lamellar yapıda bozulmalar (oklar) izlenmektedir. Astrosit sitoplazmik uzantıları (uz) akson demetleri arasında izlenmektedir. Bar: 1 µm.



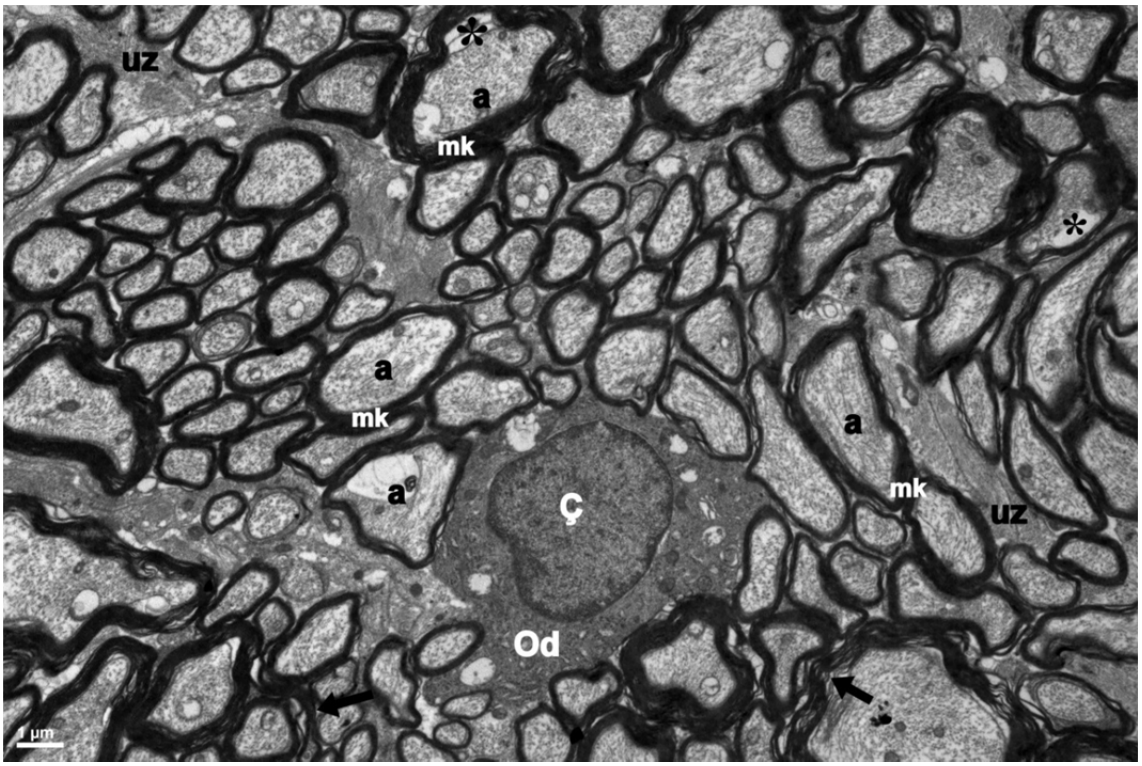
Şekil 14. Tedavi grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görünümü

Miyelinli sinir liflerinin (a) miyelin kılıf (mk) yapısında hafif değişiklikler (oklar) dışında normal yapıda oldukları izlenmektedir. Akson demetleri arasında astrosit sitoplazmik uzantıları (uz) izlenmektedir. Kapiller damar (KD), eritrosit (E), perisit (P) ve perisit çekirdeğinin (Ç) normal yapıda olduğu izlenmektedir. Bar: 1µm



Şekil 15. Tedavi grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görünümü

Oligodendrositlerin (Od) çekirdek (ç) ve sitoplazmik organellerinin normal yapıda oldukları görülmektedir. Bununla birlikte, bazı sinir liflerinde, miyelin kılıfta yapısal bozuklukların varlığı (oklar) dikkati çekmektedir. Astrositlerin çekirdek (Ç) ve sitoplazmik (A) özellikleri normal yapıdadır. Akson demetleri arasında astrositlere ait sitoplazmik uzantılar (uz) izlenmektedir. Bar: 2 µm.

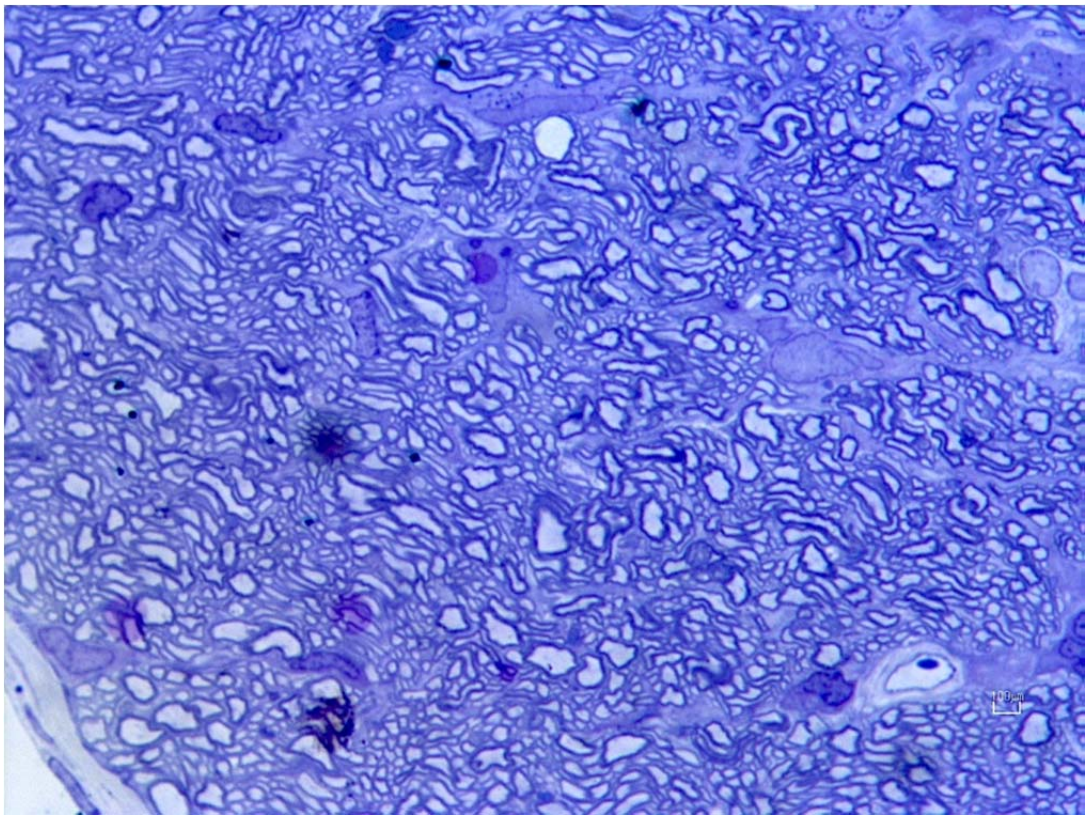


Şekil 16. Tedavi grubuna ait optik sinir kesitinin elektron mikroskobik görünümü

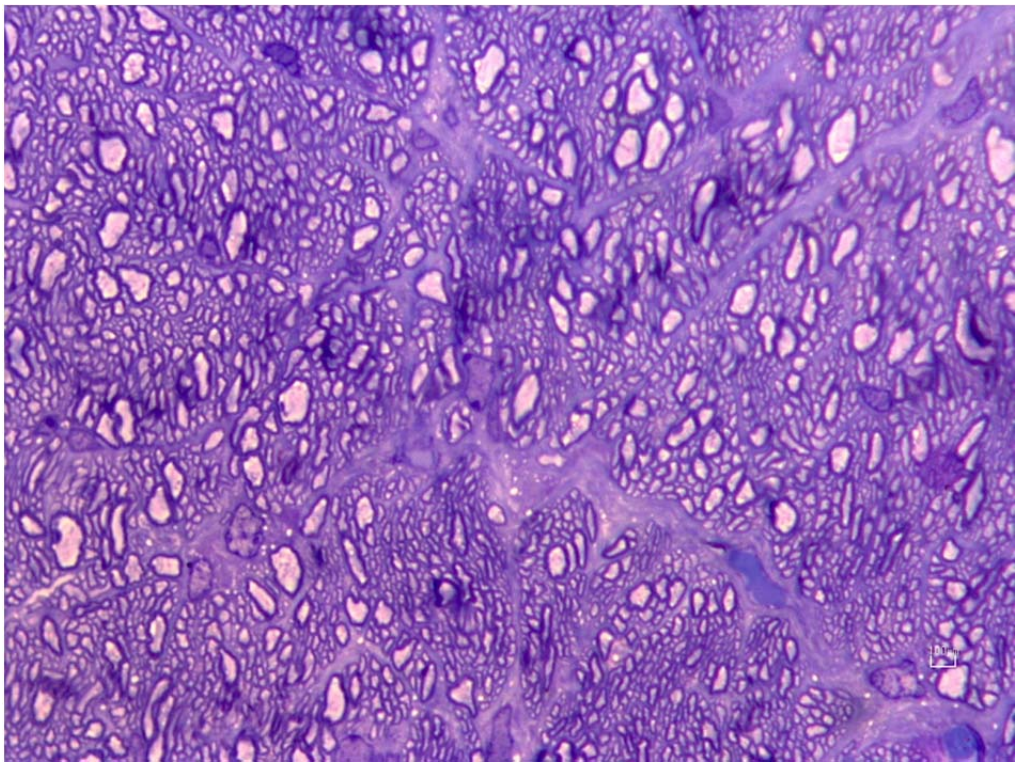
Miyelinli sinir liflerinde hafif dejeneratif değişiklikler (oklar) izlenmektedir. Aksonla (a) miyelin kılıf (mk) arasında kısmi ayrılmalar (*) ayırt edilmektedir. Oligodendrosit (Od) çekirdeğinde (ç) heterokromatin artışı ile organellerde hafif yapısal bozukluklar dikkati çekmektedir. Bar: 1 µm.

4.2. Işık Mikroskobu Bulguları

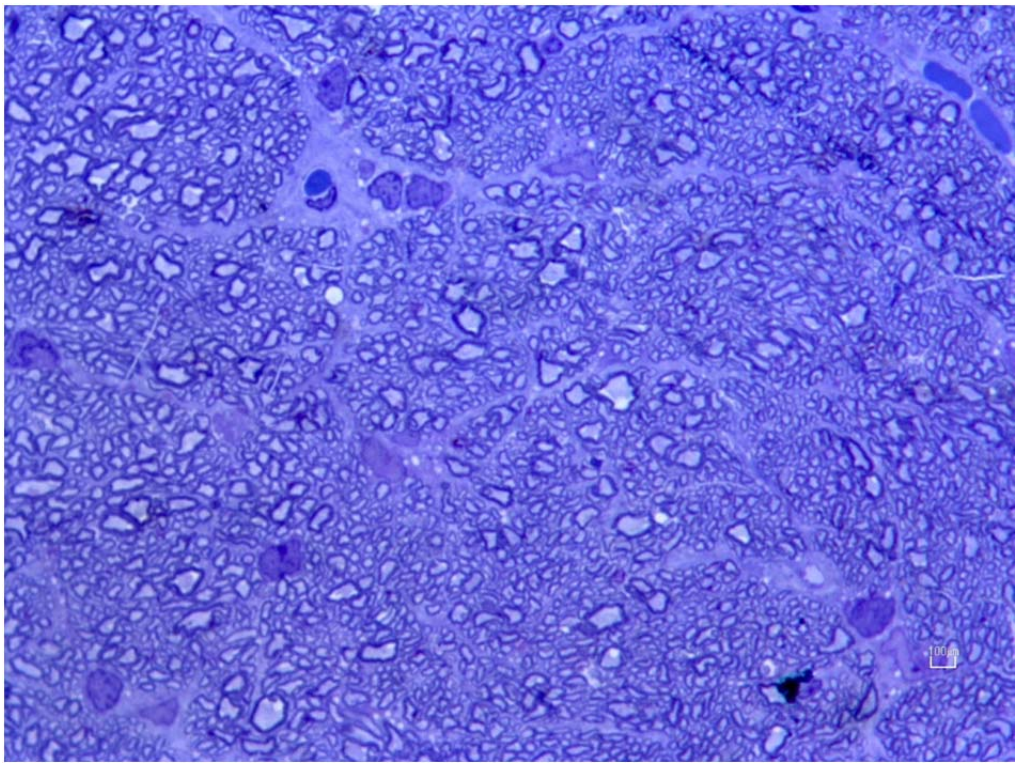
Kontrol grubuna ait Toluidin Mavisi (TM) boyalı sinir kesitlerinin incelenmesinde, homojen boyanma saptandı. Deney grubuna ait TM kesitlerin incelemesinde ışık mikroskobik düzeyde saptanabilir belirgin myelin kaybı bulgusu (TM ile soluk boyanma) görülmedi. Tedavi grubuna ait TM kesitlerde kontrol gruba benzer şekilde homojen boyanma saptandı . Her üç grupta da ışık mikroskobik düzeyde myelinizasyonda farklılık görülmedi.



Şekil 17. Deney grubuna ait TM boyalı sinir kesiti

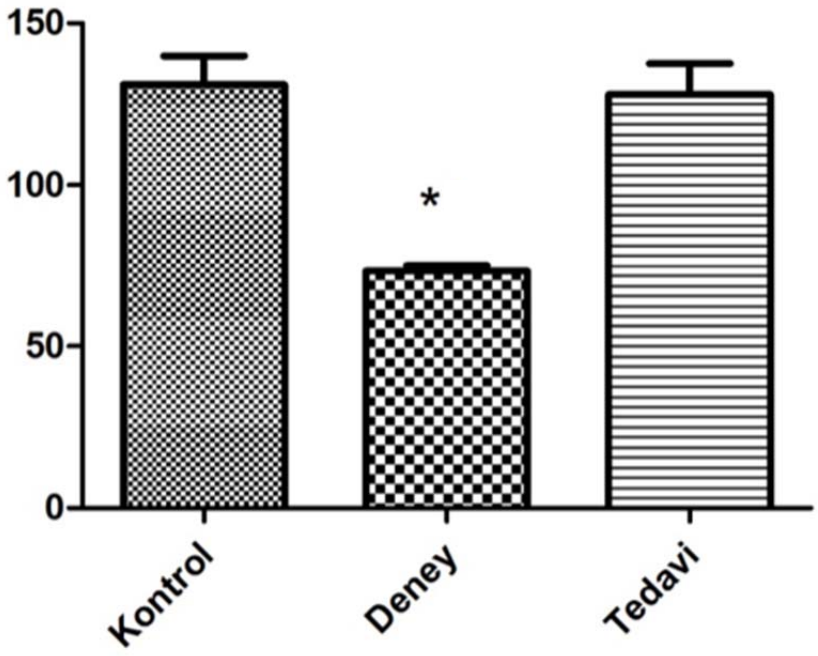


Şekil 18. Kontrol grubuna ait TM boyalı sinir kesiti



Şekil 19. Tedavi grubuna ait TM boyalı sinir kesiti

4.3. İstatiksel Analiz



Şekil 20. Miyelinli akson sayısının değerlendirilmesi

İstatistiksel analizlerde iskemiden sonra, miyelinli akson sayısının kontrol ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Buna karşın, miyelinli aksonların sayısı, tedavi grubunda iskemi oluşturulan grup ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır ($p=0,0028<0,05$).

5. TARTIŞMA

Nonarteritik iskemik optik nöropati 50 yaş ve üstü popülasyonda görülen tek taraflı, ani görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Görülme sıklığı 2,3-10,2/100.000'dir.[1] Optik sinirde dolaşım yetersizliği patogenezde önemli rol oynar. Knox ve arkadaşlarının yaptıkları histopatolojik bir çalışmada hastaların çoğunda posterior kısa siliyer arterlerde vasküler patoloji izlenmiştir.[66] Doppler tetkikinde de histopatolojik çalışmaya uyumlu olarak posterior siliyer arterde akım azalması olduğu gösterilmiştir.[67] Hastalığın tanısı detaylı bir anamnez ve oftalmolojik muayene ile konulabilir.

Oksidatif stres serbest radikallerin yapımı ve detoksifikasyonu arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşmaktadır. Bu dengesizlik sonucunda hidrojen peroksit, hidroksil, nitrik oksit gibi radikaller oluşur. Bu radikaller yeterince temizlenmez ise DNA'da delesyonlara, lipit peroksidasyonlarına ve protein denatürasyonlarına neden olabilir.[68] Antioksidanlar serbest radikallerin bu etkilerinin azalmasına neden olabilmektedir.

Günümüzde AION tedavisinde kortikosteroidler başta olmak üzere farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ancak bu tedaviler standardize edilememiştir. Biz de çalışmamızda nöroprotektif olarak oftalmoloji ve nörolojide kullanılmakta olan CoQ10 molekülünü deneysel olarak oluşturduğumuz AION modelinde topikal olarak uyguladık ve CoQ10 ile optik sinir kesitlerinde histopatolojik düzeyde belirgin değişiklikler tespit ettik.

AION klinik bulgularında optik sinir başında erken dönemde ödem, ilerleyen dönemde ise atrofiye bağlı solukluk meydana gelir. Histopatolojik olarak ise retina gangliyon hücrelerinde kayıp, retina sinir lifi tabakasında incelme izlenir.[66] Biz de ratlarda peribulber olarak uyguladığımız serum fizyolojik ile insandakine benzer AION oluşturduk ve eş zamanlı olarak indirekt oftalmoskopi ile iskemi ve optik sinir ödemini takip ettik.

CoQ10 mitokondride yer alan elektron taşıma sisteminin önemli bir bileşenidir. Güçlü bir antioksidan olmasından dolayı nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkilerinden yararlanılmaktadır. CoQ10'un nöroprotektif etkisi serbest radikalleri

bağlama kapasitesine bağlıdır. Bael ve arkadaşlarının Huntington hastalığıyla ilgili yaptıkları bir çalışmada oral CoQ10 uygulamasının mitokondriyal toksinler nedeniyle meydana gelen striatal hasara karşı doz bağımlı nöroprotektif etki sağladığını gösterilmiştir.[69]

Clifford ve arkadaşlarının Parkinson hastalarında yaptıkları bir çalışmada ise trombosit mitokondrilerinde elektron taşıma sistemindeki kompleks 1 ve kompleks 2/3'ün aktivitelerinin tedavi görmemiş hastalarda düşük olduğu gösterildi.[70] Yapılan son araştırmalar CoQ10'un retina hücrelerinde in vivo ve in vitro olarak basınca, oksidatif strese, eksitotoksisiteye veya apoptotik radyasyona karşı nöroprotektif olduğunu artan bir şekilde göstermiştir.[71,72]

E vitamini, antioksidan aktiviteleri olan tokoferol ve tokotriolleri içeren güçlü bir antioksidan olan ailenin bir üyesidir. E vitamini ailesinden olan α-tokoferol, memeli dokularında bulunan ana bileşendir ve en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olandır. Hayvan modellerinde α-tokoferolün, serebral iskemi sonrası hipokampal hücrelerin dejenerasyonunu azalttığı ve Alzheimer hastalığını iyileştirdiği gösterilmiştir.[73]

Daha önceki çalışmalar E vitamininin antioksidan etkisinin nöroproteksiyon için tek başına yetersiz olduğunu, Koenzim Q10 ile beraber kullanıldığında in vitro olarak etkisinin arttığını göstermiştir.[74] Son çalışmalarda E vitamini ile kombine Koenzim q10'un kombine kullanımının sadece E vitamini kullanımına göre anlamlı olarak nöroprotektif etkide artışa neden olduğu in vivo ve in vitro olarak saptandı.[75]

Çalışmamızda optik sinirde iskemi oluşturulduktan sonra CoQ10+Vit E kompleksi kullanılan ratlarda miyelinli sinir lifinin çoğunluğunda miyelin kılıf ile aksoplazmadaki mitokondriyon, nörotübül ve nörofilamanların normal yapılarını korudukları görüldü. Oligodendrositlerin miyelinli aksonları sarmış oldukları izlendi. Oligodendrositlerde bazı alanlarda çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmik organellerde fokal dejeneratif değişiklikler izlense de, genel olarak bu hücrelerin normal ince yapılarını koruduğu görülmekteydi.

Tedavi uygulanmayan deney grubuna ait optik sinir kesitlerinin elektron mikroskobik incelenmesinde, birçok alanda miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta önemli dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği görüldü. Miyelin kılıfın çoğu alanda akson içerisine doğru invajine olduğu, bazı alanlarda ise akson dışına doğru evaginasyon gösterdiği tespit edildi. Ayrıca, akson ile miyelin kılıf arasında vakuollerin

meydana geldiği, akson içerisinde yer alan organellerde dejeneratif değişikliklerin olduğu dikkati çekti. Bazı sinir liflerinde ise akson etrafını saran oligodendrositlerde çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmada vakuolizasyonun meydana geldiği dikkati çekti. Bu bilgiler ışığında CoQ10+Vit E kompleksinin iskemik optik sinir hasarında RGH'nin sağ kalımını önemli ölçüde arttırdığı, astrositlerdeki oksidatif stresi baskılayarak glial aktivasyonu engellediği, sinir hücrelerinin normal ince yapılarının bozulmamasına katkı sağladığı fikrine varıldı.

CoQ10'un nöroprotektif etkisi oftalmolojide çeşitli hastalıkların tedavisinde denenmiştir. Bunlar glokom, yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD), oküler hipertansiyon gibi hastalıklardır.[75,76,77]

Randomize, çift-kör kontrollü, 106 hastadan oluşan bir YBMD çalışmasında, mitokondriyi hedeflemek amacıyla karnitin ve yağ asitleri ile kombine olarak kullanılan CoQ10'un 1 yıl boyunca oral (20 mg/gün) olarak kullanımı sonucunda görsel fonksiyonlarda ve retinadaki hasarda düzelme görüldüğü saptandı.[77]

Glokom hastalarında yapılan bir çalışmada ise 22 açık açılı glokom hastasına β-blokör ile kombine CoQ10 verilerek, β-blokörün monoterapi olarak kullanıldığı 21 hasta karşılaştırıldı.[78] İki grup arasında elektrofizyolojik testler karşılaştırıldı. CoQ10 tedavisi alan grupta, monoterapi alan gruba göre 12 ay sonunda patern elektrografi ve görsel kortikal yanıtlarda daha iyi sonuçlar elde edildi.

CoQ10'un nöroprotektif etkisinin antioksidan etkisi nedeniyle olduğu öne sürülmektedir.[79] Bu antioksidan etkinin meydana gelmesinde birkaç mekanizma rol almaktadır. Bunlar mitokondriyal depolarizasyon riskini azaltan mekanik stabilizasyon,[80] Ca^{++} tamponlama etkisidir.[81] Hücre içinde Ca^{++} artışı apoptozu indüklemektedir.[82] CoQ10'un glutamat eksitotoksisitesini inhibe etme kabiliyeti N-metil-D-aspartat reseptörünün NR1 ve NR2A alt birimlerinin ekspresyonundaki azalmaya bağlanmıştır.[83] Hem oksidatif stres hem de glutamat eksitotoksisitesinin, glokom patogenezine katkıda bulunduğu öne sürüldüğü için CoQ10'un glokom tedavisinde kullanılma fikri açığa çıkmaktadır.[84] Retina hastalıklarında, CoQ10 seviyesinin yaşla birlikte %40 kadar azalmasının retina hastalıklarının başlangıcı ile ilişkili olabileceğini de düşündürmektedir.[85] Biz de çalışmamızda saptadığımız nöroprotektif etkinin CoQ10'un antioksidan etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

CoQ10'un nöroprotektif etki mekanizmalarını desteklemek amacıyla topikal ve sistemik uygulamanın RGH'lerdeki nöroprotektif aktivite sağladığı daha önce de belirtilmiştir. İntravitreal ve topikal olarak uygulanan CoQ10, glutamatın neden olduğu eksitotoksisite ve RGH apoptozunu engelleyerek göz içi basınç kaynaklı iskeminin ve staurosporinin neden olduğu retina hasarına karşı koruma sağladığı belirtilmiştir.[86,87] Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ultraviyole ile hasarlandırılan rat retinalarında topikal CoQ10 uygulaması sonucunda mitokondriyal depolarizasyonun inhibisyonu yoluyla CoQ10'un antioksidan etki gösterdiği saptandı.[88,89] CoQ10'un etkileri sadece nöronlarla sınırlı değildir. Diyette kullanılan CoQ10'un mitokondri aracılı etkileri ile glokom patolojisinde önemli rol oynayan astroglial aktivasyonu azalttığı gösterilmiştir.[83,88,90,91] Burdan anlaşılacağı üzere CoQ10'un doğrudan nöroprotektif etkilerine ek olarak retinadaki glia hücreleri üzerine de etki ederek nöroprotektif etki sağlamaktadır.

Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farelerde retinal iskemi oluşturulduktan sonra diyette CoQ10 verildi ve RGH sağ kalımı ile oluşan oksidatif stresi sonuçları değerlendirildi. Brn 3a molekülü ile yapılan immunfloresan çalışmalarda, deney başlangıcında 12 saat sonra CoQ10 tedavisi alan farelerde RGH sağ kalımının önemli ölçüde fazla olduğu saptandı.[92] Aynı çalışmada Western blot analiziyle apoptotik bir molekül olan Bax proteininde ve glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonunda azalma saptandı.[92]

Histopatolojik inceleme yapılan optik nöropatili hastalarda, aksonlarda ödemlenme, miyelin dejenerasyonu, lamina kribrozada infarktlar ve damar çevresinde mikroglia kümeleri izlenmiştir.[93,94] Bu verilere paralel olarak Pelit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tavşanlarda retrobulber hemoraji oluşturulması sonucunda sinir kesitlerinin elektron mikroskopi ile incelemesinde miyelin kılıfın lamellar yapısında bozulma, lamellaların birbirinden ayrışması, mitokondri matriksinde lizis, oligodendrosit çekirdeklerinde kromatin yoğunlaşması izlendi.[95] Hacıyakupoğlu ve arkadaşları tarafından tavşanlarda deneysel iskemik optik nöropati oluşturularak yapılan çalışmada miyelin kılıfta dejenerasyon, aksonlarda genişleme ve dejenerasyon saptanmıştır.[96] Farelerde iskemik optik nöropati oluşturularak yapılan başka bir çalışmada ise histopatolojik incelemede diğer çalışmalara benzer şekilde retina sinir lif tabakasında ve RGH'de kayıp, optik sinirde glizozis ve demiyelinizasyon izlenmiştir.[97]

Bizim çalışmamızda da elektron mikroskopi kesitinde birçok alanda miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta önemli dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği, miyelin kılıfın lamellar yapısının bozulduğu, bazı alanlarda miyelin kılıf lamellerinin birbirinden ayrılmış olduğu izlendi. Ayrıca bazı sinir liflerinde akson etrafını saran oligodendrositlerde çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmada vakuolizasyonun meydana geldiği dikkati çekti. Oligodendrositler nöron hücre gövdesi, aksonal sağ kalım ve miyelin kılıf yapısını korumak için temel hücrelerdir.[98,99] Oligodendrosit fonksiyonlarında meydana gelen hızlı ve progresif kayıp hem çalışmamızda hem de insanlarda izlenen AİON da dahil olmak üzere birçok optik nöropatide meydana gelen demiyelinizasyonu açıklayabilir.[100,101]

Optik sinir başında vasküler dolaşımın bozulması neticesinde optik sinir iskemisi daha kolay gerçekleşmektedir. Optik sinir kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru orantılıdır. Hipotansif hastalar, gece kullanılan antihipertansifler, göz içi basıncında yükseklik optik sinirde vasküler dolaşımda yetersizliğe neden olmaktadır. Optik sinir başında gece meydana gelen perfüzyon basıncında düşmenin NAAİON gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.[41] Hayreh ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada aterosklerozda görülen trombosit kümelenmesi sırasında serotonin salınımının arteriyolar vazokonstrüksiyona neden olarak iskemik optik nöropati oluşturabileceğini belirtmiştir.[102] Santral sinir sisteminde görev alan bir nörotransmitter olan glutamatın bu etkide önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda kullandığımız nöroprotektif ajan olan CoQ10'un, in vivo çalışmalarda mitokondriyal depolarizasyonun inhibisyonu yoluyla glutamat eksitoksisitesine karşı koruyucu olduğu görülmüştür.[60]

Araştırmanın kısıtlayıcı yönleri maliyet nedeniyle apoptozis moleküllerinin araştırılamaması, örnek sayısının düşük olması, oluşturulan iskeminin subjektif muayene ile değerlendirilmesidir. Benzer çalışmalar ve daha fazla örnek sayısı ile yapılacak çalışmalarla birlikte CoQ10+Vit E TPGS molekülünün iskemik optik nöropati sonuçlarının desteklemesinin faydalı olacağı düşünüldü.

Sonuç olarak, çalışmamızda nöroprotektif bir ajan olarak coq10+vit E TPGS molekülü kullanılan grupta tedavi edilmeyen gruba göre miyelinli sinir liflerinin normal yapılarını korudukları saptandı. Miyelinli akson sayısının tedavi grubunda önemli ölçüde daha fazla olduğu görüldü ($p=0.0028<0.05$). İskemik optik nöropatili hastalarda

nöroproteksiyon daha fazla araştırılması gereken bir husustur. Bu deneysel çalışma bize nöroprotektif ajanların ilerleyen yıllarda yapılacak daha geniş çalışmalarla birlikte iskemik optik nöropatide günlük pratikte kullanımı açısından olumlu fikirler vermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yaptığımız çalışmamızda ratlarda oluşturduğumuz deneysel iskemik optik nöropatide, nöroprotektif bir ajan olan CoQ10+Vit E TPGS molekülünün etkinliğini histopatolojik olarak elektron ve ışık mikroskopisinde inceledik. Yirmi adet ratın 30 gözü kontrol, tedavi ve deney grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ratlarda oluşturulan iskemik optik nöropati eş zamanlı indirekt oftalmoskop kullanılarak teşhis edildi.

1. Hiçbir işlem uygulanmayan kontrol grubuna ait optik sinirin elektron mikroskobik olarak incelenmesinde;
    a. Sinir demetlerinin dıştan pia materle çevrelenmiş olduğu, pia materden uzanan septumların astrosit uzantıları ile yakın temasta olduğu gözlendi.
    b. Demetler halinde bir araya gelen değişik çaplardaki sinir liflerinin oligodendrositler tarafından çevrelenmiş olduğu izlendi.
    c. Oligodendrositlerde çekirdek ve sitoplazmik organellerin normal ince yapılarını koruduğu görüldü.
    d. Aksonlarda aksoplazmadaki mitokondriyon, nörofilaman ve nörotübüllerin normal yapıda olduğu dikkati çekti.
    e. Miyelinli aksonlarda miyelin kılıfın normal konsantrik lamellar yapısını koruduğu izlendi.
    f. Sinir lif demetlerinin aralarında kapiller damar yapıları da izlendi. Kapiller damarların endotel hücreleri ve bazal laminanın normal yapıda olduğu görüldü.
2. İskemi oluşturulup hiçbir tedavi uygulanmayan deney grubuna ait optik sinir kesitlerinin elektron mikroskobik incelenmesinde;
    a) Birçok alanda miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta önemli dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği görüldü.
    b) Miyelin kılıfın lamellar yapısının bozulduğu, bazı alanlarda miyelin kılıf lamellerinin birbirinden ayrılmış olduğu izlendi.
    c) Miyelin kılıfın çoğu alanda akson içerisine doğru invajine olduğu, bazı alanlarda ise akson dışına doğru evaginasyon gösterdiği tespit edildi.

d) Akson ile miyelin kılıf arasında vakuollerin meydana geldiği, akson içerisinde yer alan organellerde dejeneratif değişikliklerin olduğu dikkati çekti.
e) Aksoplazmadaki nörotübül ve nörofilamanların dağılmış olduğu görüldü. Bazı sinir liflerinde ise akson etrafını saran 45ligodendrositlerde çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmada vakuolizasyonun meydana geldiği dikkati çekti.

3. İskemi oluşturulduktan sonra Koenzim Q10 + vit E TPGS uygulanan bu gruba ait optik sinir demetlerinin elektron mikroskobik incelenmesinde;
   a) Bazı miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta hafif dejeneratif değişiklikler izlenmekle birlikte, miyelinli sinir lifinin çoğunluğunda miyelin kılıf ile aksoplazmadaki mitokondriyon, nörotübül ve nörofilamanların normal yapılarını korudukları dikkati çekti.
   b) Oligodendrositlerin miyelinli aksonları sarmış oldukları izlendi.
   c) Oligodendrositlerde bazı alanlarda çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmik organellerde fokal dejeneratif değişiklikler izlense de, genel olarak bu hücrelerin normal ince yapılarını koruduğu görülmekteydi.
   d) Bazı alanlarda, astrositlerde çekirdekte heterokromatin kümelenmesi ve sitoplazmada lizozomlarda ve filamentöz yapılarda hafif bir artış olduğu da gözlendi
4. Toluidin Mavisi (TM) boyalı sinir kesitlerinin incelenmesinde;
   a. Kontrol grubunda homojen boyanma saptandı.
   b. İskemi grubuna ait TM kesitlerin incelemesinde ışık mikroskobik düzeyde saptanabilir belirgin myelin kaybı bulgusu (TM ile soluk boyanma) görülmedi.
   c. Tedavi grubuna ait TM kesitlerde kontrol gruba benzer şekilde homojen boyanma saptandı .
   d. Her üç grupta da ışık mikroskobik düzeyde myelinizasyonda farklılık görülmedi.
5. Tedavi grubu ile deney grubu arasında aksonlu miyelin sayısı tedavi grubunda istatiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla saptandı ($p=0,0028<0,05$).

KAYNAKLAR

1. Johnson LN, Arnold AC. Incıdence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol. 1994;14:38-44.

2. Arnold AC, et all. Ischemic optic neupathy. In Clınıcal Neuroophthalmology, vol. 1, edn 6th. By Miller NR, Newman NJ, Biousse V. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins. 2005;349-384.

3. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: V. Optic disc edema an early sign. Arch Ophthalmol. 1981;99:1030-1040.

4. Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. Ophthalmology. 1987;94:1503-1508.

5. Sakai T, Shikishima K, Matsushima M, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245:288-292.

6. Danesh-Meyer HV, Levin LA. Erectile dysfunction drugs and risk of anterior ischaemic optic neuropathy: casual or causal association? Br J Ophthalmol. 2007;91:1551-1555.

7. 22. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. J Hypertens. 2005;23:521-527.

8. Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, et al. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology. 1999;106:739-742.

9. Lee MS, Grossman D, Arnold AC, et al. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients. Ophthalmology. 2011;118:959-963.

10. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al. Hyperhomocyst(e)inaemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischaemic optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 2001;85:803-806.

11. Rizzo JF, Lessell S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy: overlapping clinical profiles. Arch Ophthalmol 1991;109:1668-72.

12. Boghen DR, Glaser JS. Ischemic optic neropathy: the clinical profil and natural history. Brain. 1975;98;689-708.

13. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Survey Ophthalmol. 2010;55 (1):47-63.

14. Mercado JL, Purvin VA, Kawasaki A, et al. Bilateral sequential nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a comparison of visual outcomes in fellow eyes using quantitative analysis of goldmann visual fields. Arch Ophthalmol. 2012;130:863-867.

15. Sohan Singh Hayreh. Ischemic optic neuropathy Progress in Retinal and Eye Research 28 (2009) 34-62 Depatment of Ophthalmology and Visual Sciences, Collage of Medicine, University of Iowa, 200 Hawkins Drive, Iowa City, IA 52242-1091, USA.

16. Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, et all. The fellow eye in NAION: report from ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. Am J Ophthalmol. 2002;134(3):317-328.

17. Arnold AC, Levin LA. Treatment of ischemic optic neuropathy. Semin Ophthalmol. 2002;17(1):39—46.

18. Botelho PJ, Johnson LN, Arnold AC. The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1996;121(4):450-1.

19. Bennett JL, Thomas S, Olson JL, et al. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. J Neuro-ophthalmol. 2007;27(3): 238-40.

20. Arnold AC, Hepler RS, Lieber M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1996;122(4):535-41.

21. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. JAMA. 1995;273(8): 625-32.

22. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Ischemic optic neuropathy decompression trial: twenty-four month update. Arch Ophthalmol. 2000;118(6): 793-8.

23. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246(7): 1029-46.

24. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. III. Treat- ment, prophylaxis and differential diagnosis. Br J Ophthalmol. 1974;58(12):981-9.

25. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA et al: Human optic nerve fiber count and optic disc size, Invest Ophthalmol Vis Sci. 33(6):2012, 1992.

26. Radius RL. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. The Glaucomas. Mosby, St Louis 1989; 89-132.

27. Sadun AA, Glaser JS: Anatomy of the visual sensory system. In Tasman W, Jaeger EA, editors: *Duane's foundations of clinical ophthalmology,* vol 1, Philadelphia, 1994, Lippincott.

28. Warwick R: Eugene Wolff's anatomy of the eye and orbit, ed 7, Philadelphia, 1976, Saunders, p 325.

29. Parravano JG, Toledo A, Kucharczyk W: Dimensions of the optic nerves, chiasm, and tracts: MR quantitative comparison between patients with optic atrophy and normals, J Comput Assist Tom. 1993;17(5):688,

30. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. Arch Ophthalmol. 1990;108:51.

31. Varma Ri Tielsuh JM, Quigley HA, Hilton SL, Katz J, Spaeth GL. Race, age, gender, refractive error related differences in the normal optic disc. Arch Ophthalmol. 1994;112:1068.

32. Nischal K, Pearson A. Jack J Kanski. Glokomlar (çeviri: K. M. Orağlı). Klinik Oftalmoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2001;194.

33. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Burskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. Am J Ophthalmol 1995;120: 92-102.

34. Snell RS, LempMa. The eyeball. Clinical anatomy of Ophthalmology. Blackwell 1998; 23:175-195.

35. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies – Where are we now? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251(8):1873-84.

36. Schuman JS, Noecker RJ. Imagıng of the optic nerve head and fiber layer in glaucoma. In Lee DA. Ophthalmology Clinics of North America. Philadelphia. W.B. Saunders. 1994;34: 259-279.

37. Kaiser HJ, Flammer J, Hendrickson P. Ocular blood flow. S.Karger AG.Basel 1995: 1-87.

38. Curcio CA, Allen K.A. Topography of ganglion cells in human retina. J CompNeurol. 1990;300:5-25.

39. Dacey D.M. Morphology of small field bistratified ganglion cell type in the macaque and human retina. Vis Neurosci 1993;10:1081-98

40. Wassle H., Grunert U., Martin PR., Boycott BB. Immunocytochemical Characterisation and spatial distrubition of midget bipolar cells in the macaque monkey retina. Vision Researsch 1994; 34:561-579.

41. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. Am J Ophthalmol. 1994;117:603 24.

42. Newman J, Dickersin K, Kaufman D, Kelman S, Scherer R. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. Arch Ophthalmol. 1996;114:1366–74.

43. Liu GT, Volpe NS, Galeta SL. Neuro-ophthalmology Diagnosis and Management. 1st Ed, Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2001.

44. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual field abnormalities in nonarteritic anteriorischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination. Arch Ophthalmol. 2005;123:1554–62.

45. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in nonarteritic anteriori schemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245:1107-21.

46. Hayreh SS, Zahoruk RM. Anterior ischemic optic neuropathy: VI. In juvenile diabetics. Ophthalmologica 1981;182:13–28.

47. Valerie Purvin. Ischemic optic neuropathy. Seminars in Cerebrovascular Diseases andStroke, 2004;4(1):18-38.

48. Newman NJ, Scherer R, Langenberg P. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. Am J Ophthalmol. 2002;134(3):317- 28.

49. Hayreh SS. Progress in retinal and eye research 2009;13:1-29.

50. Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan ES, Moke PS. Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1997;121:450-451.

51. Bortello P.J., Johnson L.N., Arnold A.C. 1996. The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am. J. Ophthalmol. 1996;121:450-451.

52. Foulds WS. Visual disturbances in systemic disorders: optic neuropathy and systemic disease. Trans Ophthalmol Soc UK. 1970;89:125-46.

53. Kaderli B, Avci R, Yucel A, et al. Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuro-ophthalmol. 2007;27(3): 164-8.

54. Vasconcelos-Santos DV, Nehemy PG, Schachat AP, Nehemy MB (2008) Secondary ocular hypertension after intravitreal injection of 4 mg of triamcinolone acetonide: incidence and risk factors. Retina 2008 Apr;28(4):573-80.

55. Kelman SE. Intravitreal triamcinolone or bevacizumab for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Do they merit further study? J Neuro-ophthalmol. 2007;27(3):161-3.

56. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuro Ophthalmol. 2003;23(2):157-63.

57. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy DecompressionTrial Research Group. JAMA. 1995;273(8): 625-32.

58. Ahmed E, Donovan T, Yujiao L, et al. Mitochondrial targeted antioxidant in cerebral ischemia. J Neurol Neurosci. 2015;6(2):17.

59. Klongpanichapak S, Govitrapong P, Sharma SK, et al. Attenuation of cocaine and methamphetamine neurotoxicity by coenzyme Q10. Neurochem Res. 2006;31(3):303-311.

60. Papucci L, Schiavone N, Witort E, et al. Coenzyme Q10 prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolariza- tion independently of its free radical scavenging property. J Biol Chem. 2003;278(30): 28220-28228.

61. Fato R, Bergamini C, Leoni S, et al. Coenzyme Q10 vitre- ous levels after administration of coenzyme Q10 eyedrops in patients undergoing vitrectomy. Acta Ophthalmol. 2009; 88(4):150-151.

62. Itagaki S, Ochiai A, Kobayashi M, et al. Interaction of coenzyme Q10 with the intestinal drug transporter P-glycoprotein. J Agric Food Chem. 2008;56(16): 6923-6927.

63. Davis S, Davis BM, Richens JL, et al. α-Tocopherols modify the membrane dipole potential leading to modulation of ligand binding by P-glycoprotein. J Lipid Res. 2015; 56(8): 1543-1550.

64. Wu JHY, Ward NC, Indrawan AP, et al. Effects of α- tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2diabetes. Clin Chem. 2007; 53(3): 511-519.

65. Nucci C, Tartaglione R, Cerulli A, et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure? Induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. Int Rev Neurobiol. 2007; 82: 39-406.

66. Knox DL, Kerrison JB, Green WR. Histopathologic studies of ischemic optic neuropathy. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:203-220.

67. Flaharty PM, Sergott RC, Lieb W. Optic nerve sheath decompression may improve blood flow in anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology1993;100:297-302.

68. W.-D. Rausch, S. Liu, G. Gille, K. Radad. Neuroprotective effects of ginsenosides, Acta Neurobiol Exp (Wars). 2006;66(4):369-75.

69. Beal MF, Shults CW. Effects of Coenzyme Q10 in Huntington's disease and early Parkinson's disease. Biofactors 2003;18:153-161.

70. Shults CW, Haas RH, Passov D, Beal MF. Coenzyme Q10 levels correlate with the activities of complexes I and II/III in mitochondria from parkinsonian and nonparkinsonian subjects. Ann Neuro. 1997; 42: 261-264.

71. Lulli M, Witort E, Papucci L, Torre E, Schiavone N, Dal Monte M et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells from apoptosis induced by radiation in vitro and in vivo. J Radiat Res. 2012;53: 695-703.

72. Guo L, Cordeiro MF. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. Prog Brain Res. 2008; 173: 437-450.

73. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. N Engl J Med. 1997;336(17):1216-1222.

74. Nakajima Y, Inokuchi Y, Nishi M, et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. Brain Res 2008;1226:226-233.

75. Davis BM, Tian K, Pahlitzsch M, et al. Topical coenzyme Q10 demonstrates mitochondrial-mediated neuroprotection in a rodent model of ocular hypertension. Mitochondrion. 2017; 36: 114-123.

76. Seitz, R., Ohlmann, A., et al. The role of Müller glia and microglia in glaucoma. Cell Tissue Res. 2013;353(2), 339-345.

77. Feher, J., Kovacs, B., Kovacs, I., Schveoller, M., et al. Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl-l-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10. Ophthalmologica. 2005;219(3):154-66.

78. Parisi, V., Centofanti, M., Gandolfi, S., Marangoni, D.,et al. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. J. Glaucoma. 2014 Aug;23(6):391-404.

79. Turunen, M., Olsson, J., et al. Metabolism and function of coenzyme Q. Biochim. Biophys. 2004;1660 (1-2), 171–199.

80. Sévin, D.C., Sauer, U., et al. Ubiquinone accumulation improves osmotic-stress tolerance in Escherichia coli. Nat. Chem. Biol. 2014;10 (4), 266-272.

81. Bogeski, I., Gulaboski, R., Kappl, R., Mirceski, V., Stefova, M., Petreska, J., Hoth, M., Jun. 2011. Calcium binding and transport by coenzyme Q. J. Am. Chem. Soc. 133 (24), 9293-9303.

82. Pinton, P., Giorgi, C., Siviero, R., et al. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. Oncogene 2008;27(50), 6407-6418.

83. Lee, D., Shim, M.S., Kim, K.-Y., Noh, Y.H., et al. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress- mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2014 Feb 18;55(2):993-1005.

84. Davis, B.M., Crawley, L., Pahlitzsch, M., et al. Glaucoma: the retina and beyond. Acta Neuropathol. 2016 Dec;132(6):807-826.

85. Qu, J., Kaufman, Y., et al. Coenzyme Q10 in the human retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009;50(4):1814-1818.

86. Nucci, C., Tartaglione, R., Cerulli, A., et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. Int. Rev. Neurobiol. 2007;82:397-406.

87. Guo, L., Cordeiro, M.F. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. Prog. Brain Res. 2008;173(8);437-450.

88. Papucci, L., Schiavone, N., et al. Coenzyme q10 prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property. J. Biol. Chem. 2003;278(30):28220–28228.

89. Lulli, M., Witort, E., Papucci, L., Torre., et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells from apoptosis induced by radiation in vitro and in vivo. J. Radiat. Res. 2012;53(5):695–703.

90. Noh, Y.H., Kim, K.-Y., Shim, M.S., et al. Inhibition of oxidative stress by coenzyme Q10 increases mitochondrial mass and improves bioenergetic function in optic nerve head astrocytes. Cell Death Dis. 2013 Oct 3;4:e820.

91. Seitz, R., Ohlmann, A., Tamm, E.R. The role of Müller glia and microglia in glaucoma. Cell Tissue Res. 2013 Aug; 353 (2),339-345.

92. Lee D, Kim K-Y, Shim MS, et al. Coenzyme Q10 amelio- rates oxidative stress and prevents mitochondrial alteration in ischemic retinal injury. Apoptosis 2014; 19(4): 603–614.

93. Apple DJ, Rabb MF. Ocular pathology. St Louis, Mosby Year Book, 1991: 419-448.

94. Henkind P, Charles NC, Pearson J. Histopathology of ischemic optic neuropathy. Am.J. Ophthalmol., 1970; 69(1): 78-90.

95. Pelit A, Haciyakupoglu G, Zorludemir S, Mete U, Daglioglu K, Kaya M. Preventative effect of deferoxamine on degenerative changes in the optic nerve in experimental retrobulbar haematoma. Clinical and Experimental Ophthalmology, 2003; 31:66-72.

96. Haciyakupoglu G, et all. Early ultrastructural findings and superoxide dismutase levels in experimental ischemic optic neuropathy: effect of hypertension and hypotension on ischemic changes. Ophthalmologica, 2001; 215: 55-60.

97. Goldenberg-Cohen N, Guo Y, Margolis F, Cohen Y, Miller NR, Bernstein SL. Oligodendrocyte dysfunction after induction of experimental anterior optic nerve ischemia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2005; 46: 2716-2725.

98. Meyer R, Weissert R, Diem R, et al. Acute neuronal apoptosis in a rat model of multiple sclerosis. J Neurosci. 2001;21:6214–6220.

99. Lappe-Siefke C, Goebbels S, Gravel M, et al. Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. Nat Genet. 2003;33:366–374.

100. Matute C, Alberdi E, Domercq M, Perez-Cerda F, Perez-Samartin A, Sanchez-Gomez MV. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. Trends Neurosci. 2001;24: 224 –230.

101. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. 2000; 47:707–717.

102. Hayreh SS, Piegors DJ, Heisted DD, Serotonin-induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys. Arch Ophthalmol 1997;115: 220-8

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:**	Oğuzhan Ali ORUZ
Doğum Tarihi ve Yeri	**:**	07.02.1990 / İskenderun
Medeni Durumu	**:**	Bekar
Adres	**:**	Güzelyalı Mah. 81201 Sok. Büşra Apartmanı Kat: 8 Daire: 18 Çukurova/Adana
Telefon	**:**	0 506 439 51 20
E-posta	**:**	oguzhanoruz@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:**	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri	**:**	Hatay Reyhanlı Devlet hastanesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Diller	**:**	İngilizce