

## Oftalmolojide Apoptoz

Burak TURGUT<sup>a</sup>, Tamer DEMİR, Ülkü CELİKER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

### ÖZET

Apoptoz organizmada görevini tamamlamış ya da hasara uğramış hücrelerin çevre hücrelere zarar vermeden ortadan kaldırılmasını sağlayan, genetik olarak kontrol edilen programlanmış bir hücre ölümüdür. Apoptozda hücre içi veya dışı kaynaklı ölüm sinyalleri ve hücre ölüm reseptörü veya mitokondri yoluyla apoptotik mekanizma aktive olur ve sonuçta DNA kırılması meydana gelir. Apoptotik hücreler apoptotik cisimlere ayrılarak çevre hücreler tarafından fagosite edilirler. Apoptoz embriyogenez ve doku homeostazı gibi fizyolojik durumlarda veya iskemi, toksisite ve neoplazik değişiklikler sırasında ortaya çıkar ve p53, Bcl-2 gibi bazı onkogenler tarafından regüle edilir. Apoptoz retinoblastom, glokom, katarakt, retina dekolmanı, keratokonus ve bazı göz hastalıklarının patogenezinde rol oynadığından apoptozu kontrol eden mekanizmaların anlaşılması tedavi çabalarına katkıda bulunacaktır. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Apoptoz, retinal patolojiler, glokom, keratokonus

### ABSTRACT

#### Apoptosis in Ophthalmology

Apoptosis is the genetically regulated form of programmed cell death that permits the safe disposal of cells when they are damaged and fulfilled their intended biological function. Apoptosis starts with death signals coming from outside or inside of the cell and continue with to activate the mechanisms of apoptosis via cell death receptor or mitochondrial pathways. During apoptosis a group proteases are activated which cause DNA fragmentation, cytoplasmic shrinkage and membrane blebbing. Apoptotic cells divide into apoptotic bodies and these apoptotic bodies are then removed from tissue by phagocytes and adjacent cells. Apoptosis is regulated by some oncogenes like p53 and Bcl-2. In ophthalmology, apoptosis plays role in pathogenesis of diseases like retinoblastoma, glaucoma, retinal degenerations, retinal detachment, keratoconus and some eye disorders. Thus, to understand mechanisms that control apoptosis will allow benefits for therapy ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Apoptosis, retinal disorders, glaucoma, keratoconus

**P**rogramlanmış hücre ölümü olan apoptozda intrinsik bir intihar programı harekete geçmekte ve hücre sistematik olarak tahribata uğramaktadır (1). Nispeten kontrollü bir olay olan apoptozda, çevredeki diğer doku ve hücrelere zarar verebilecek olan parçalayıcı enzimler ve diğer unsurlar çok az miktarda salgılanmaktadır. Bütün yüksek canlılarda apoptoz embriyogenez, gelişme, hemostaz, rejenerasyon ve tamir olaylarında, organların büyüklüklerinin korunması ve organların patofizyolojisinde kritik öneme sahiptir(1) ve Gözdeki lezyonlardan glokom, katarakt, retina dejenerasyonu, retina dekolmanı, keratokonus ve bazı kornea distrofilerinin patogenezinde yer aldığı belirlenmiştir (2,3).

Apoptoz Yunanca'da apo(ayrı) ve ptosis(düşmek) kelimelerinden oluşan ve ilk olarak Kerr, Wyllie ve Currie adlı patologlar tarafından 1972 yılında kullanılan bir terimdir (4). 1983 yılında Duke ve ark, jel elektforezi ile apoptozda endonükleazların aktive olarak DNA kırıklarına neden olduğunu göstermesi ile hücre ölümünün ilk biyokimyasal kanıtı elde edilmiş ve apoptoz ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır. Apoptoz hasta ve gerekmeden hücrelerin kontrollü ve genetik olarak kontrol edilen bir mekanizma ile çevre hücrelere zarar verilmeden yokedilme olayıdır (4,5). Apoptoz fizyolojik

durumdaki hücre ölümü olsa da bazı patolojik etkenlerle de ortaya çıkabilir, hücre bütünlüğünü bozarak nekroza neden olan her durum hücre hala yaşıyorsa apoptozla sonuçlanabilir.

#### Organizmada Hücre Ölümünün Mekanizmaları

Organizmada yaşamakta olan hücreler nekroz ve apoptoz olmak üzere iki farklı yolla ölürlür. Bu iki mekanizma karakteristik morfolojik ve biyokimyasal özellikleriyle birbirinden ayırt edilebilir. Apoptozu nekrozdan ayıran en önemli özellikler apoptozda hücrelerin toplu olarak değil teker teker ölmesi, aktif protein sentezinin gerekmesi, fagositoz sırasında proteolitik enzimlerin ortaya yayılmaması, hücre zarının ve organellerin bütünlüklerinin korunması ve inflamatuvar bir yanıt oluşmamasıdır (6). Apoptoz elektron mikroskopik çalışmalarda TUNEL (+) karakteristiklere sahiptir. Hücresel şişme yoktur. Hücre içi Ca<sup>++</sup> miktarları düşüktür. DNA da internükleozomal tam kırılma ve mitokondride etkilene meydana gelir. Apoptoz ölüm reseptörleri ile indüklenebilir.

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Burak Turgut, Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ  
Tel: 0 424 2333555 e-mail: drburakturgut@yahoo.com

### **Organizmada Apoptotik hücre ölümünün gözlemlendiği durumlar**

Embriyonal ve fetal dönemde, özellikle sinir sisteminin ve immün sistemin normal gelişiminde apoptoz önemli görev almaktadır. Bu, sinir sisteminin gelişim sırasında oluşan çok fazla sayıdaki nöronların hedef sayıya indirilmesi, aksonları hedeflerine ulaşmayan nöronların ortadan kaldırılarak nöronlarla hedef organlar arasında oluşan bağlantı hatalarının onarılması, immün sistemde oluşan fazla ve otoreaktif hücrelerin ortadan kaldırılarak bunların embriyoya ve fütüze zararının engellenmesi şeklinde olur (7).

Apoptoz erişkinlerde hormonal yetmezliğe bağlı organ gerilemelerinde, özellikle mensturasyonda endometriyal hücre yıkımı, menopozda over folliküllerinin atrezisi, laktasyon sonrasında meme bezi gerilemesi ve orşiyektomi sonrasında prostat atrofisinin gelişiminde rol oynamaktadır (5).

Proliferasiyona uğrayan hücre topluluklarında rol oynayarak dokulardaki hücre homeostazının sağlanmasında, tümörlerin regresyona gittikleri dönemlerde de apoptoz görülmektedir. Ayrıca T ve B lenfositlerdeki sitokin yetersizliğinde hücreler apoptozla ortadan kaldırılabilir. Hücrel immün red ve graft versus host reaksiyonlarında sitotoksik T lenfositleri aracılığıyla apoptoz oluşmaktadır. Pankreas, parotis ve böbrek gibi organlarda kanal tıkanıklıklarına bağlı gelişen atrofilerde, viral hepatit gibi çeşitli viral hastalıklarda, hücrelerdeki hasarlanma durumlarında (ısı, radyasyon, antikanser ilaçlar, hipoksi vb.) ve yaşlılıkta apoptoz izlenmektedir (5-7).

### **Apoptozda biyokimyasal değişiklikler**

Hücrelerde apoptozu yol açan bir tek mekanizma olmamakla birlikte pek çok hücre tipinde erken apoptozda sitoplazmada iyonize kalsiyumun arttığı izlenmiştir (9). Apoptozda en önemli biyokimyasal olay endonükleaz enziminin aktivasyonu ile DNA'nın kırılmasıdır. Bu enzim  $Ca^{++}$  ve Mg bağımlı olduğundan aktivasyonu için hücre içi kalsiyumun artması gerekmektedir. Enzim DNA'yı 200 baz çiftlik parçalara ayırarak kırılmalar oluşturur ve jel elektroforezinde merdiven paterninin oluşmasına yol açar. Buna karşılık nekrozda çok sayıda endonükleaz enzimi aktive olduğundan DNA düzensiz parçalanarak merdiven paterni oluşmaz (10). Apoptozda transglutaminaz aktivitesi artarak apoptozu giden hücrenin zarı değişikliğe uğrar ve proteolize dirençli hale gelir. Bununla birlikte hücre içi çapraz bağların artması ile hücre içeriği dışarıya çıkmaz ve inflamatuvar cevap oluşmaz. Değişen zar yapısı çevre hücrelerin apoptotik hücreyi tanınmasına olanak tanıdığından hücreler fagosite edilir (11). Apoptozun varlığı elektron mikroskopi, agaroz jel elektroforez, flow sitometri ve in situ işaretleme teknikleri ile gösterilebilir. Bugün için en sık kullanılan in situ işaretleme tekniği TUNEL (terminal deoxyribonucleotidyl transferase-mediated dUDP-biotin nick and labeling) adı verilen parçalanmış DNA kırıklarının tespitini sağlayan yöntemdir (12). Apoptozu gidecek olan bir hücrenin erken evrede gösterilmesi ise son yıllarda tanımlanan M30 fare monoklonal antikolları ile yapılan immün enzim köprü tekniği ile olabilmektedir (13,14).

### **Apoptozda hücre ölümünün aşamaları**

#### **1. Apoptozun başlatılması**

Bir hücrede apoptozun başlaması için öncelikle genetik mekanizmayı harekete geçirecek bir hücre içi veya hücre dışı

sinyal gelmelidir. Hücreler için gerekli olan çevre hücrelerden ve ekstrasellüler matriksten gelen yaşam sinyalleri ve büyüme faktörleri düzenli ve yeterli miktarda olmazsa hücreler apoptozu giderler. Bu sinyallerin kesilmesi ile apoptozun nasıl başladığı tam olarak bilinmemesine karşın büyüyen hücrelerde bir çekilme olduğunda hücrelerin metabolizmalarında ani bozulmalar ve hücre siklusunda duraklamalar olduğu hücre kültürlerinde gözlenmiştir (7).

Bazı sitokinler hücre zarındaki reseptörlere bağlanarak ölüm programını harekete geçiren sinyaller üretebilirler. Apoptozda görevli membran reseptörleri içinde en önemli grup tümör nekroz faktör reseptör (TNFR) ailesidir. Bir kısmı apoptozu oluştururken bir kısmı proliferasyona neden olan bu reseptör ailesi içerisinde, apoptozu oluşturan Fas ve TNFR 1 reseptörleri uyarıldığında hücrenin stoplazmasında bulunan parçaları adaptör proteinlere bağlanırlar. Adaptör proteinlerin ölüm efektör parçaları ise apoptoz için başlatıcı kaspazlara bağlanırlar (7). Fas-fas ligand aracılı apoptoz hücre yüzey reseptörü Fas (CD95, APO-1) aracılığıyla oluşur. Fas ligandın Fas proteinlerine bağlanması ile Fas reseptörünün hücre içindeki parçası Fas adaptör proteinle birleşerek ölüm başlatan sinyal kompleksini, bu da prokaspaz 8' in aktifleşmesini sağlar. Fas ligandın T hücreleri membranındaki Fas reseptörüne bağlanması ile immün reaksiyonla aktive olmuş ve görevlerini tamamlamış olan lenfositlerin apoptoz ile yok edilmeleri sağlanmış olur (7,15). TNF'ün kendi reseptörleriyle birleşmesi ile reseptörün hücre içindeki parçası TRADD adlı adaptör proteinle birleşir, bu adaptör protein ise daha sonra FADD adlı Fas adaptör proteinle birleşerek prokaspaz 8'i aktifleştirerek apoptozu neden olur (7). Sitotoksik T lenfosit aracılı apoptozda ise sitotoksik T lenfositlerin yabancı antijeni tanımasıyla yüzeylerinde oluşan Fas ligand ile hedef hücrelerin Fas reseptörlerine tutunmasıyla başlamakta ve lenfositlerin sitoplazmalarında bulunan perforin ile transmembran porlar oluşturarak sitoplazmalarına granzyme B enzimini salgırlar. Bu enzim ise hedef hücrelere girerek kaspazları aktive etmektedir.

Ayrıca bu sinyal ve faktör eksiklikleri ve ölüm reseptörlerinin aktivasyonu dışında hipoksi, ısı, antikanser ilaçlar, radyasyon, gamma ve ultraviyole ışınları gibi dış etkenler de DNA hasarı oluşturarak apoptozu oluştururlar (7).

DNA hasarı, hücre içi  $Ca^{++}$  seviyesindeki artış, hücre içi pH'sında düşme, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları gibi hücre içinden gelen sinyaller de hücreyi apoptozu götüren merkezi ölüm sinyallerini oluşturabilirler (7).

#### **2. Hücre içi proteazların aktivasyonu**

İç ve dış sinyallerle hücre içindeki bir grup proteaz aktive olur ki bunlara kaspaz(caspase= cysteine-containing aspartate specific proteases) adı verilmektedir. Kaspazlar başlatıcı ve sonlandırıcı olmak üzere ikiye ayrılırlar. Ölüm reseptörleri adaptör proteinler aracılığıyla, iç sinyaller ise mitokondri aracılığıyla başlatıcı kaspazları, aktive olan başlatıcı kaspazlar da zincirleme olarak diğer kaspazları aktive ederler (7). İç sinyallerle oluşan apoptozda mitokondri önemli rol oynar. Sinyaller dış mitokondri zarında geçirenliği artışına neden olurlar. Mitokondri dış zarının geçirgenliğini bazı proteinler ayarlamaktadır ki bunların en önemlisi bcl-2 grubu proteinlerdir. Bu gruptaki proteinlerin bir kısmı antiapoptotik bir kısmı proapoptotiktir (17, Tablo-1).

**Tablo 1.** Apoptozu regüle eden proteinler

<i>Antiapoptotik Proteinler</i>	<i>Proapoptotik Proteinler</i>
Bcl-2	BAX
BclxL	BAK
Bcl-w	BAD
Mcl-1	Bcl-xS
c-Abl	p 53
Rb	c-Fos, c-Jun

Bcl-2 proteini antiapoptotiktir ve mitokondri dış membranına ve apoptoz proteaz aktive edici faktör 1(apaf 1) e tutunmuştur. Hücrenin içinden alınan apoptotik sinyaller apaf 1'in mitokondriden ayrılmasına neden olur, bu ayrılma dış mitokondri zarının geçirgenliğini artırır. Bu geçirgenlik artışı, mitokondrinin iki zarı arasında bulunan sitokrom c'nin sitozole çıkmasına yol açar. Sitokrom c'nin sitoplazmada apaf 1, kaspaz 9 ve ATP ile birleşmesi ile oluşan apoptozom, sonlandırıcı kaspaz olan kaspaz 3'ü aktive ederek apoptozu neden olur (18). Hücrede iç veya dış nedenlerle DNA hasarı olduğunda aktive olarak apoptozu neden olabilen genlerden en önemlisi p53 genidir. İnsan tümörlerinin yarısından fazlasında mutasyona uğradığı saptanan bu genin kanser oluşumunu önlemede önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Normalde inaktif durumda bulunan p53 geni hücrenin geç G 1 fazında kalarak S fazına geçmesini engeller. Böylece hücre siklusu durdurularak oluşmuş olan DNA hasarlı hücrenin çoğalması engellenir. P53 geni DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler ile DNA hasarı tamir edilirse hücrenin siklusundaki blok ortadan kalkar. Hücre hasarının tamiri başarılı olmazsa bu gen bax proteinini aktive ederek mitokondri aracılığıyla hücrenin apoptozu giderek ölümünü sağlar. Böylece DNA hasarlı hücre ortadan kaldırılır (7,19). Bir hücrede hücre içi bcl-2/bax oranı hücrenin apoptozu gidip gitmeyeceğine karar vermede son derece önemlidir. Eğer bax fazla ise hücre apoptozu gidecektir, bcl-2 fazla ise apoptozu inhibe olacaktır.

### 3. Hücrede oluşan biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler:

#### Biyokimyasal değişiklikler

Sonlandırıcı kaspazlar aktive olduktan sonra sitoplazmada ve çekirdek içinde hedef proteinleri yıkarlar.

#### -DNA kırıklarının oluşumu

Hedef proteinlerden biri olan DNA endonükleaz ile çapraz bağ yapan bir proteindir. Kaspazlar bu proteini yıkararak endonükleazı serbestleştirirler. Çekirdek içine giren Ca<sup>++</sup>-Mg<sup>++</sup> bağımlı endonükleaz, DNA kırıkları oluşturur. Kırıklar nükleozomların arasından mono veya oligonükleozomal olarak meydana gelir. 180 baz çifti ve katları şeklinde kırılma oluşur (20).

#### -Hücre iskeletinin yıkılması

Kaspazların aktifleştirdiği bir başka protein ise hücre iskeletinin ana bileşenlerinden olan aktini yıkan proteindir. Aktin filamanlarının yıkımı ile hücre normal şeklini kaybeder (20).

#### -Hücre membranı değişiklikleri

Kaspazların etkisiyle hücre zarının asimetrisi bozulur. Plazma zarının iç yüzündeki fosfatidilserin yer değiştirerek zarın dış yüzüne yerleşir. Ayrıca bazı apoptotik hücreler hücre zarlarında thrombospondin adlı adheziv bir glikoprotein ve bazı hücrelerin adhezyon molekülleri(ICAM 3)'i içerirler. Bu

membran değişiklikleri apoptotik hücrelerin çevre fagositler tarafından fark edilip fagositozlarını sağlarken, transglutaminaz aktivasyonu ile membran proteinlerinde oluşan çapraz bağlanmalar membranların parçalanmasını ve apoptotik cisimlerin oluşmasını sağlarlar (7).

#### Morfolojik değişiklikler

Hücreler özelleşmiş yapılarını ve diğer hücrelerle olan temas yüzeylerini kaybederler. Su kaybederek küçülüp büzülürler. Sitoplazmanın yoğunlaştığı ve organellerin birbirine yaklaştığı gözlenir. Membranlar bütünlüklerini korurlar. Organeller ise genelde sağlamdır, bazen ribozomlarda çökme izlenebilir. Sitoplazmada yüzeye paralel olarak yerleşmiş olan mikroflaman kümeleşmeleri ve endoplazmik retikulumda geçici genişlemeler görülür. Dilatasyona uğrayan sisternalar hücrenin yüzeyi ile birleşerek yüzeyde krater manzarası oluştururlar ancak mitokondriler genellikle normal yapılarını korurlar (7). Morfolojik olarak en önemli değişiklikler nükleusta izlenir. Kromatin çekirdek membranına yakın kısımlarda yoğunlaşarak değişik şekil ve büyüklükte çöker. Elektron mikroskopik incelemede kromatinin yoğun granüler yarımay, hilal veya yüzük şeklinde çekirdek membranının iç yüzünde yerleştiği gözlenir. Çekirdek te hücre gibi büzülür ve bazen membranla sarılı olarak birkaç parçaya ayrılabilir. Nükleer porlar kromatinin membrana komşu olmadığı bölgelerde yoğunlaşırlar (7).

Apoptoz hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitlerde ışık mikroskopunda da izlenebilir.

Hücreler koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir veya birkaç parçalı piknotik çekirdekli olarak görünür. Çekirdek, kromatinin çekirdek membranının iç yüzüne yerleşmesi nedeniyle hilal veya yarımay şeklinde izlenebilir. Apoptotik süreç ilerledikçe hücrelerde sitoplazmik çıkıntılar oluşur. Hücre daha sonra membranla çevrili küçük parçalara ayrılır. İçlerinde sitoplazma ve sıkıca paketlenmiş organeller ve bazılarında çekirdek parçaları da mevcut olan apoptotik cisimler meydana gelir (7).

**4. Fagositoz:** Apoptotik cisimler çevredeki parenkim hücreleri ve fagositler tarafından fagosite edilerek dokulardan temizlenirler.(7).

#### Apoptoz ile Göz Hastalıklarının ilişkisi

**Retinal iskemisi ve apoptoz:** Retinanın geçici iskemisi nedeniyle iç retina katlarında meydana gelen gecikmiş hücre ölümünün diğer bir değişle apoptozunun hücre içine fazla kalsiyum girmesi, glutamatın toksisitesi ve ortaya çıkan serbest radikaller sonucu olabileceği gösterilmiştir (14). Ayrıca son dönemlerde yapılan deneysel bir çalışmada 5-10 dakika gibi kısa süreli geçici iskeminin de retinal tabakalarda apoptozu indüklediği ileri sürülmektedir(21). Şimdilerde bir prostaglandin F2 alfa analogu ve oküler hipotansif ajan olan unoproston izopropilin in vitro olarak retinal progenitör hücreleri apoptozdan koruduğunu bildirilmektedir (22).

#### Glokom ve Optik Nöropatilerdeki Apoptoz

Glokomda apoptoz yoluyla gangliyon hücre ölümüne ait çeşitli hipotezler mevcuttur. Artmış intraoküler basınç nedeniyle aksoplazmik akımın blokajı ve buna bağlı olarak nörotrofinlerin çekilmesi sonucu DNA kırıklarının oluşması bu varsayımlardan biridir. Bir diğer varsayıma göre iskemisi sonrası salınan glutamat nedeniyle hücre içine kalsiyum akışı olmakta ve yine DNA'da kırılmalar meydana gelmektedir. Vasküler

disfonksiyon sonucu azalan arteriyel basınç, otoregüasyon defekti ve vazospazm da glokomda gangliyon hücrelerinde apoptoza yol açabilmektedir. Levin ve ark iskemik optik nöropatili bir hastanın optik sinirini incelediklerinde gangliyon hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü saptamışlardır (23). Eksojen Brain derived growth factor'un göziçine verilmesi optik sinir kesisi sonrasında gangliyon hücrelerinin hayatta kalma süresini artırmıştır (24,25). Dreyer ve ark glokomlu hastaların vitreuslarında glutamat oranının arttığını göstermişlerdir (26). Birçoğu halen deneysel olmak üzere nöroprotektif özelliği olan bir çok ajan bildirilmiştir. Betaksolol kalsiyum kanal blokasyonu etkisiyle nöroproteksiyon sağlayan bir ajandır. Alfa-2 adrenoreseptör agonisti olan brimonidinin deneysel çalışmalarda nöroprotektif ve antiapoptotik etkileri olduğu ve de Bcl-2 gibi antiapoptotik genleri uyarak nöronal koruma sağladığı rapor edilmiştir (27-29).

#### **Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Apoptoz**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu(YBMD) nda druzenin oluşumu ile ilgili olarak çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür. Burns ve Feeney en azından bazı druzenlerin apoptoz yolu ile Bruch membranı üzerine dökülmüş olan retina pigment epiteli (RPE) parçalarından oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (30,31). Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun erken dönemlerinde RPE'de metabolize olmayan materyalin birikimi ile bu hücrelerde apoptoz meydana gelmektedir. Apoptotik RPE hücrelerinin parçaları Bruch membranında birikmekte ve sert druzen oluşmaktadır (25). YBMD sonucu gelişen koroidal neovasküler membranlar incelendiğinde vaskülarizasyonu fazla olan membranlarda RPE hücreleri ve endotel hücrelerinde fazla miktarda apoptoz görülürken fibrotik membranlarda daha az olarak apoptoz izlenmiştir. Apoptoz ile RPE hücrelerinin kaybı ortamdaki anjiyojenik faktörlerin azalmasına neden olmakta ve membranlar fibrotik bir yapı kazanmaktadır (32).

#### **Retina Dejenerasyonlarında Apoptoz**

Apoptoz, hayvan modellerinde indüklenmiş veya kalıtsal retina dejenerasyonlarında hücre ölümünün ana mekanizmasıdır. Retinitis pigmentoza(RP) da fotoreseptörlerin apoptoz yoluyla kaybedildiğine dair hayvan çalışmaları mevcuttur (33,34). Hayvan modellerinde ışıkla indüklenen retinal dejenerasyonlar RP ile etkilenen insan donör retinalarında gözlenen patolojik değişikliklerle uyumluluk göstermektedir (35). Ayrıca fotoreseptör hücrelerindeki apoptoz insan RP'sinin erken safhalarında görülmektedir (36). Chen ve ark gen tedavisi ile fotoreseptör apoptozunun engellenmesine yönelik çalışmalarında transgenik farelerde Bcl-2'nin yüksek düzeyde bulunmasının fotoreseptör dejenerasyonunu engellediğini göstermiştir (36). Yapılan başka bir çalışmada ise hücre çoğalmasını artırarak epiretinal membran oluşumuna neden olabilen fibroblast büyüme faktörü, fotoreseptör dejenerasyonlu ratlara subretinal enjekte edildiğinde, bazı deneklerde dejenerasyonun geçici olarak engellendiği gözlenmiştir (37). Fotoreseptör apoptozunun engellenmesinde kalsiyum kanal blokörleri ve dopaminerjik yola etkili ilaçlarla sınırlı başarı elde edilmiştir (39,40).

#### **Retinoblastom ve Apoptoz**

İnsan hücresinde supresor (onko) gen olan retinoblastom geni(Rb) inhibe olduğunda hücrenin bölünmesi sağlanmakta ve hücrede malign değişim oluşmaktadır. Retinoblastomlar immatür retinoblastlarda olan genlerin her iki allelinde de mutasyon olduğunda ve tümöral oluşumu apoptoza götürecektir p53 geninin fonksiyon bozukluğunda ortaya çıkmaktadır (41).

Radyoterapi, kemoterapi, hipertermi ve hormonal değişiklikler ile apoptozun artırılması yoluyla tümör dokusunun ortadan kaldırılmasına yardımcı olmaktadır (42).

#### **Retina Dekolmanı ve Apoptoz**

Travmatik retina dekolmanı olanlarda enüklea edilen gözler ile yapılan bir çalışmada hastaların %25'inde TUNEL (+) işaretleme saptanmıştır. Apoptozun fotoreseptörlerde mekanik hasar, kan dolaşımının bozulması, büyüme faktörlerinden yoksun kalma, RPE'nin ayrılması ve intravitreal, retinal ve subretinal hemorajinin toksik etkileri nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (43).

#### **Kurugöz ve Apoptoz**

Kuru gözlü köpeklerde yapılan bir çalışmada lakrimal beze infiltre olan lenfositlerde azalmış apoptoz ve buna bağlı olarak yoğun proliferasyon gözlenmesi ile Sjögren sendromunun patogeneğinde apoptozun da rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (44). Ancak lakrimal asinar hücrelerde ve konjonktiva epitelinde lenfosit bağımlı, artmış apoptoz varlığı saptanmıştır. Siklosporin A kullanımının lenfositlerdeki apoptozu artırırken asinar hücrelerde azalttığı ve kuru göz tedavisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (45).

#### **Üveit ve Apoptoz**

Üveit gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde apoptozun rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle Behçet, Sarkoidoz, sempatik oftalmi, multifokal koroidit ve Vogt Koyanagi Harada hastalığı olan hastalardan alınan koryoretinal biyopsiler incelendiğinde bu hastaların retina, koryoretinal skar ve granülomlarında apoptoza yol açan artmış Fas veya FAS ligand tespit edilmiştir (46).

#### **Kornea ve Apoptoz**

Kornea doku organizasyonlarında, travmaya karşı yanıtta ve bazı korneal hastalıkların patogeneğinde keratositlerdeki apoptozun rol oynadığı düşünülmektedir (47). Yapılan çalışmalar korneal epitelin kazanmasının ve epitelin mikrokeratom kesisinin ön stromada yaygın keratosit apoptozuna yol açtığını göstermiştir (48). Korneada epitel hasarı sonrası keratositlerde apoptoz oluşmakta, keratositlerin yerine aktif kollagen yapan keratositler gelmektedir ve yara iyileşme cevabı artmaktadır. Bu durum özellikle fotorefraktif keratektomi sonrası regresyona neden olmaktadır. Fotorefraktif keratektomi transepitelyal yapılırsa epitel ablase edilirken aynı zamanda ortaya çıkan sitokinler de laserle parçalanmakta ve keratosit apoptozu anlamlı derecede azalmaktadır (48).

Herpetik keratit sonucu epitelin enfeksiyonu sonrasında da keratositlerde apoptoz olmaktadır. Böylece keratositler geçici olarak yok olmakta ve virüsün stromaya ve daha derine geçişi engellenmektedir (49).

Son dönemlerde Psödofakik büllöz keratopati ve Fuchs' korneal distrofinin patofizyolojisinde apoptozun rol oynayabileceğine ilişkin sonuçlar da elde edilmiştir (50). Ayrıca bir başka çalışmada ise tavşanlarda kültüre korneal fibroblastlarda seramid ile apoptozun indüklediği ve bunun kaspaz kaskadı ve mitokondrial yolla olduğu ortaya koyulmuştur (51).

Günümüzde keratokonusun patogeneğinde geçerli olan varsayım artmış keratosit apoptozudur (52). Bu varsayıma göre keratokonus korneada epitel stroma ilişkisindeki keratosit proliferasyon ve apoptoz dengesinin bozulmasından

kaynaklanmakta ve apopitozun artması ile stroma zamanla incelmektedir. Önceki yıllarda keratokonusun patogenezinde tanımlanan iyi hareket göstermeyen sert kontakt lens kullanımı, gözün ovulması ve alerjik göz hastalıkları kronik epitel hasarını artırarak keratosit apopitozuna sebep olabilirler (47).

### Pterijyum ve Apopitoz

Pterijyum ile apopitoz arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma olmasa da konjonktivada görülen apopitozun normal sürecinin aksamaması sonucunda pterijyum gelişiminin

ortaya çıkabileceğini destekleyen yazarlar mevcuttur. Nüks pterijyumun cerrahi dışı tedavisi ile ilgili araştırmalar için bu fikir yararlı olabilir (53).

Apopitozu kontrol eden mekanizmaların ve apopitoz patogenezinin daha iyi anlaşılmasının, apopitoz ile ilişkili bahsedilen göz hastalıklarının engellenmesi veya bu hastalıklar için tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından araştırmacılara yardım edeceği muhakkaktır.

### KAYNAKLAR

- Kinloch RA, Treherme JM, Furness LM. The pharmacology of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 35-42.
- Wilson SE. Stimulus-specific and cell type-specific cascades: emerging principles relating to control of apoptosis in the eye. *Exp Eye Res* 1999; 69: 255-266.
- Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 39-57.
- Kerr JFR, Willie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-257.
- Wyllie AH, Duvall H. Cell death. In: McGee JOD, Iseacson PG, Wright M, eds. *Oxford Textbook of Pathology*, vol 1. USA, Oxford University Press 1992: 141-147.
- Bosman FT, Visser BC, Ooveren JV. Apoptosis: Pathophysiology of programmed cell death. *Path Res Pract* 1996; 192: 676-683.
- Mountz JD, Zhou T. Apoptosis and autoimmunity. In: Kopman WJ, ed. *A Textbook of Rheumatology: Arthritis and allied conditions*. Lippincott-Williams&Wilkins 2001.
- Pole RJ, Qi BQ, Beasley SW. Patterns of apoptosis during degeneration of the pronephros and mesonephros. *J Urol* 2002; 167: 269-271.
- Staunton MJ, Gaffney G. Apoptosis. Basic concepts and potential significance in human cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 310-319.
- Carson DA, Rbiero JM. Apoptosis and disease. *The Lancet* 1993; 341: 1251-1254.
- Melino G, Annicchiarico-Petruzzelli M, Piedda L. Tissue transglutaminase and apoptosis: sense and antisense transfection studies with human neuroblastoma cells. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 6584-6596.
- Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493-501.
- Sung CH, Schneider BG, Agarwal N, Papermaster DS, Nathans J. Functional heterogeneity of mutant rhodopsins responsible for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8840-8844.
- Mosinger JL, Price MT, Bai HY, Yiao H, Wozniuk DF, Olney JW. Blockage of both NMDA and non-NMDA receptors is required for optimal protection against ischemic neuronal degeneration in the in vitro adult mammalian retina. *Exp Neurol* 1991; 113: 10-17.
- Jones BA, Gores GJ. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas and intestine. *Am J Physiol* 1997; 273.
- Budd RC. Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis. *J Clin Invest* 2002; 109: 437-442.
- Gastman BR. Apoptosis and its clinical impact. *Head Neck* 2001; 23: 409-425.
- Gobe G, Zhang XJ, Cuttle L. Bcl-2 genes and growth factors in the pathology of ischemic acute renal failure. *Immunol Cell Biol* 1999; 77: 279-286.
- Feri KF, Kroemer G. Mitochondria-the suicide organelles. *Bio Essays* 2001; 23: 111-115.
- Sheikh MS, Fornace Aj-Jr. Role of p53 family members in apoptosis. *J Cell Physiol* 2000; 182: 171-181.
- Oz O, Gurelik G, Akyurek N, Cinel L, Hondur A. A short duration transient ischemia induces apoptosis in retinal layers: An experimental study in rabbits. *Eur J Ophthalmol*. 2005; 15: 233-8.
- Mukuno H, Nakamura M, Kanamori A, Nagai A, Negi A, Seigel G. Unoprostone isopropyl rescues retinal progenitor cells from apoptosis in vitro. *Curr Eye Res*. 2004; 29: 457-64.
- Garcia-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. *Exp Eye Res* 1995; 61: 33-44.
- Mansour-Robaey S, Clarke DB, Wang YC, Bray GM, Aguayo AJ. Effects of ocular injury and administration of brain derived neurotrophic factor on survival and regrowth of axotomized retinal ganglion cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1632-1636.
- Nickells RW, Zack DJ. Apoptosis in ocular disease: a molecular review. *Ophthalmic Genetics* 1996; 17: 145-165.
- Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 299-305.
- Osborne NN, Cazevielle C, Carvalho AI et al. In vivo and in vitro experiments show that betaxolol is a neuroprotective agent. *Brain Res* 1997; 75: 113-122.
- Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. A2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 65-73.
- Wen R, Cheng T, Li Y. Alpha 2-adrenergic agonists induce basic fibroblast growth factor expression in photoreceptors in vivo and ameliorate light damage. *J Neurosci* 1996; 16: 5986-5992.
- Hogan MJ. Role of retinal pigment epithelium in macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76: 64-80.
- Burns RP, Feeney-Burns L. Clinic-morphological correlations of drusen and Bruch membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980; 78: 206-225.
- Hinton DR, He S, Lopez PF. Apoptosis in surgically excised choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 302-309.
- Portera-Cailliau C, Sung CH, Nathans J, Adler R. Apoptotic photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 974-978.

34. Renne CE, Grimm C, Hafezi F. Apoptotic cell death in retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17: 443-464.
35. Flannery JG, Farber DB, Bird AC. Degenerative changes in a retina affected with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 191-211.
36. Li ZY, Milam AH. In: Anderson, La Vail MM, Hollyfield JG, eds. *Degenerative disease of the retina*. New York; Plenum, 1995: 1-8.
37. Chen J, Flannery JG, La Vail MM, Steinberg RH, Xu J, Simon MI. Bcl-2 overexpression reduces apoptotic photoreceptor cell death in three different retinal degenerations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7042-7047.
38. Faktorovich EG, Steinberg RH, Yasumura D, Matthes MT, La Vail MM. Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature* 1990; 347: 83-86.
39. Sahly I, Bar Nachum S, Suss Toby E. Calcium channel blockers inhibit retinal degeneration in the retinal degeneration-B-mutant of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 435-439.
40. Bubenik GA, Purtil RA. The role of melatonin and dopamine in retinal physiology. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58: 1457-1462.
41. Hamel PA, Philips RA, Muncaster M, Gallie BL. Speculations on the role of RB in tissue-specific differentiation, tumor initiation and tumor progression. *FASEB J* 1993; 6: 846-854.
42. Tatlıpınar S, Kıratlı H. Apoptozis ve göz. *T Oft Gaz* 2000; 30: 587-597.
43. Chang CJ, Lai WW, Edward DP, Tso MOM. Apoptotic photoreceptor cell death after traumatic retinal detachment in humans. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 880-886.
44. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME. The role of apoptosis in pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: The effect of topical cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998; 17: 654-663.
45. Tsubota K, Fujita H, Tadano K et al. Improvement of lacrimal function by topical application of Cy A in murine models of Sjogren's Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 101-110.
46. Chan CC, Matteson DM, Li Q, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Apoptosis in patients with posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1559-1567.
47. Wilson SE, Kim WJ. Keratocyte apoptosis: Implications on corneal wound healing, tissue organization and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 220-226.
48. Helena MC, Baerveldt F, Kim WJ, Wilson SE. Keratocyte apoptosis following corneal surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 276-283.
49. Wilson SE, Pedroza L, Beuerman R, Hill JM. Herpes simplex virus type 1 infection of corneal epithelial cells induces apoptosis of underlying keratocytes. *Exp Eye Res* 1997; 64: 775-779.
50. Szentmary N, Szende B, Suveges I. Epithelial cell, keratocyte, and endothelial cell apoptosis in Fuchs' dystrophy and in pseudophakic bullous keratopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2005; 15: 17-22.
51. Kim TI, Pak JH, Tchah H, Lee SA, Kook MS. Ceramide-induced apoptosis in rabbit corneal fibroblasts. *Cornea*. 2005; 24:72-9.
52. Wilson SE, He YG, Weng J et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996; 62: 325-338.
53. Tan DTH, Tang WY, Liu YP, Goh HS, Smith DR. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pergium. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 212-216.

*Kabul Tarihi: 13.10.2005*