

OFTALMOLOJİDE GELECEK

Demir Başar ()*

Son zamanlarda dikkat edilmişse gerek Türk Oftalmoloji Derneği'nin gerek Uluslararası kuruluşların düzenledikleri bilimsel toplantıların gündemlerinde 'Ufukta ne var' veya buna benzer başlıklı bir oturum yer almaktadır. Son yirmi yıl içerisindeki bilimsel (özellikle Biyoloji alanında) ve teknolojik gelişmelerdeki baş dönürücü hız bizleri gelecekte ne var merakı içerisinde itmektedir.

Burada sanırım gelecekte evvel geriye dönüp bazı gelişmelerin hızına göz atmakta yarar vardır.

Oftalmoskop 1850 yılında Helmholtz tarafından keşfedildi. Takip eden 20 yıl içerisinde bugün bilinen göz dibi hastalıklarının hemen tümü tanımlandı. 1860'lı yıllarda güneş tutulması olayından hemen sonra retina ve makula yanıklarının olduğu tarif edildi. Ancak bu olgunun retina hastalıklarında bir tedavi yöntemi olarak kullanılması 100 yıl beklemek zorunda kaldı. 1959 da G.Meyer Schwickerath güneş ışığına benzer bir ışığı Xenon ark lambası ile elde edip bunu mercek sisteminde geçirerek retinada odaklaştıracak ve elde ettiği yanıkları çeşitli vasküler veya tümöral kökenli hastalıkların tedavisinde kullanacaktı. Buradan hareketle bugün kullanmakta olduğumuz çeşitli LASER tiplerinin gelişmesi ise sadece 20 yıl aldı.

Raab 1901'de paramecialar üzerinde çalışıyordu. İnceleme için acridin boyası kullandı. Ertesi sabah geldiğinde tek hücrelilerin bir kısmının ölmüş diğerlerinin ise canlı olduklarını gördü. Deney tekrarlandığında sonuç aynı idi. Sebepi araştıran Raab laboratuvar tezgahının güneş alan tarafındaki parameciaların öldüğünü buna karşın gölgedekilerin yaşadıklarını fark etti. Akridin boyası bu hücreleri ışığa karşı duyarlı hale getiriyordu. Akridin boyası insanlar için toksik idi. Bu nedenle takip eden yıllarda başka boyalar Fotosensitizasyon amacı ile araştırıldı.

Evvla porfirin'e (1960) ve sonunda verteporfin'e ulaşıldı. Sene 2001, bu günkü Fotodinamik Tedaviye (PDT) varıldı. Tekrar 100 yıl.

Watson ve Krill 1951 yılında DNA'yı tarif ettiler. İnsan Genom projesi 2001 de tamamlandı; 50 yıl.

Vaskulogenezis ve Anjiyogenezis 1980'li yıllarda konuşulmaya başlandı.

1991'de VEGF'ün Diabetiklerin vitreuslarında yüksek konsantrasyonda bulunduğu yayınlandı. Hemen ardından deney hayvanlarında VEGF monoklonal antijenlerinin diabetik retinopati gelişmesini önlediği yazıldı.

Güntümüzde Yaşa Bağlı Makula Degeneransı'nın (YMD) anjiyogenik hastalıklar grubunda olduğunu biliyoruz.

Damar oluşumuna yol açan etkenlerin başında da Retina Pigment Epitelindeki metabolik bozukluk olduğunu da. Yeni damar oluşumlarını önlemek amacı 2000 li yıllar içerisinde çeşitli anti VEGF ajanları üzerinde çalışıldı ve bunlardan bir kısmı piyasaya verildi bir kısmı da verilmek üzere: Anti VEGF Aptamer (Macugen), Rhu FAB V2 (Ranizumab), Anercotave Acetate (Rataane) ve daha bir çoğu.

Görünüşe göre önümüzdeki birkaç yıl Anjiyogenezis mekanizmasında rolü olan Sitokin'lerle çalışarak Homeostazis'i sağlamağa uğraşacağız. 1991-2005 14 yıl.

Görüldüğü gibi ilk bilimsel verilerle onların tedavi amaçlı kullanımları arasındaki zaman giderek kısalmaktadır. Hiç kuşkusuz bunu gelişen teknolojik imkanlara ve araştırmalar için ayrılan büyük bütçelere borçluyuz.

Oftalmoloji Nereye? Sorusunun cevabı, yukarıdaki örneklerin ışığı altında, Bugün Neredeyiz? de aranmalıdır.

2001 yılında biyoloji SAGE metoduna erişti, Serial Analysis of Gene Expression. Bu otomasyon sistemi ile çalışan bir analiz sistemi olup aynı anda 50000 gen analizini gerçekleştiren bir metottur ve biyolojik araştırmalara hız kazandırmıştır.

Woo Suk HWANG, Shin Yong MOON (Seul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi) (2004) Klonlanmış Blastocyst'lerden, iki metodu bir arada kullanarak, insan Kök hücreleri elde ettiler. Birinci metod İan Wilmut'un Dolly'yi klonlamak için kullandığı yöntemdir. Wilmut

(*) Prof. Dr., Türk Oftalmoloji Derneği Onursal Başkanı

bir erişkin koyunun (Molly) meme glandından aldığı hücrenin nükleusunu çıkarıp bu çekirdeği ikinci bir koyunun enükle edilmiş over hücresine implante etti ve bu yumurta hücresini üçüncü bir koyunun uterusuna yerleştirerek geliştirip Dolly'yi elde etti. Dolly, Mollynin kopyası veya başka bir deyişle tek yumurta ikizi idi.

Hwang ve Moon aynı yöntem ile bir erişkin insan meme bezinden aldıkları hücrenin nucleusunu, çekirdeği çıkarılmış bir yumurta hücresine yerleştirdikten sonra bu yumurtayı ikinci yöntem olan Tüp bebek metodu ile geliştirip Blastocystleri oluşturdular. Her blastocyst içerisinde kümelenmiş 12-20 adet kök hücresi vardır. Bu hücreler ileride her tür hücreye dönüşebilme yeteneğine sahip en ilkel hücrelerdir.

E.Poeschla ve Ark (2004) Jellyfish Green Fluorescent Protein (GFP) i marker olarak kullanıp lentivirus aracılığı ile trans corneal yoldan önkamera sıvısına oradan da trabekuluma yollayarak altı ay süreyle sinyal almayı başardılar.

H. Akiyama ve M. Kurabayashi (2004) adenovirus kullanarak von Hippel Lindau (VHL) genini retroretinal aralığa gönderdiler. Bilindiği gibi VHL, HIF-1 (Hypoxia Induced Factor) regülatörüdür. HIF-1 retinada her zaman yapılmaktadır. Ancak Prolyl hidroxilase tarafından parçalanır. Bu enzim oksijene bağımlıdır. VHL mutant veya inaktif ise HIF kontrolsüz kalır.

H. Akiyama ve M. Kurabayashi Deney hayvanlarında bu metod ile Retinal neovaskularizasyonu önleyebildiler.

Bejjani ve Ark.(2005) Polilactic acid (PLA) ve Polylactit-co-glyclide acid (PLGA) particullerine marker gen olarak Yeşil ve Kırmızı Fluoresent Protein yerleştirdiler. İntravitreal yoldan göndererek retina pigment epitelinde ortaya çıkmasını sağladılar. Dikkat edilirse burada viral taşıyıcı yerine molecul kullanılmıştır ve bu metoda nanoteknoloji denilmektedir. Bu moleküllerin boyu 643 nanometredir. (Bir saç telinin 4000 de biri).

Günümüzdeki veriler bize bugün patojen locustaki mutant geni değiştirme, mRNA'i sayesinde gen susturma ve kök hücreleri üretme imkanlarını sunmaktadır. Bu tür olanakların tedavi amaçlı kullanılabilmesi istenen molecul veya hücrenin istenen hedefe doğrudan gönderilebilmelerine bağlıdır. Gerek kök hücreleri gerek gen tedavileri paranteral yollardan kullanılamaz. Bu nedenle yukarıda belirtildiği bir araca ihtiyaç vardır. Bu araç şimdiye kadar güçleri azaltılmış viruslar (Truva atı) olmuştur Ancak burada tamamen zararsız ve immunolojik problemi olmayan ve insanda güvenle kullanılabilecek bir hedefe henüz ulaşamamıştır. Bu nedenle sözü edilen Nanoteknoloji çok önemli bir adımdır.

Bütün bu verilerin ışığı altında ilerisi veya belki de ufkun ötesi şöyle görünüyor:

Oftalmolojinin en büyük avantajı, önemli olan her dokusuna görecelik ulaşılması ve müdahale edilebiliyor olmasıdır. Yukarıda Blastocyst'lerden kök hücresi elde edildiğini belirtmiş ve metodu açıklamıştık. Retinal degeneratif hastalığı olan bir erişkin düşünelim; böyle bir erişkin kişinin meme bezinden aldığı hücrenin çekirdeğini çıkararak, patojen Locust'taki mutant geni düzeltip çoğaltmayı sağlayınız. Elde edeceğiniz kök hücreleri artık degeneratif hastalık genini taşımayacaktır. Dahası bu kişinin kendi hücresi ile aynı karakterleri taşıdığı için immun sistem tarafından tanınmaktadır. Bu nedenle böyle bir hücreden elde ettiğiniz organ veya dokunun rejeksion ihtimali yoktur. Böyle genetik olarak düzeltilmiş kök hücreleri retina altına yerleştirildiği takdirde bunlar çoğalarak sağlam bir RPE veya RETİNA oluşturabilirler. Biraz daha ileri düşünersek bu kök hücrelerinden kişiye özel hastaliksız ve atılma ihtimali olmayan, transplantasyona hazır organlar da elde edilebilir. Yakın bir gelecekte mümkün olabilecektir. Önümüzdeki yılların Yedek Parçalı bir yaşam olması dileklerimizle.