

1. GİRİŞ ve AMAÇ

N.opticus'la ilgili olarak yapılan çalışmaların, çok eski tarihlere kadar dayandığını görmekteyiz. İlk kez MÖ 600 yılında, Pisagor, "Görme ruhu'nun (görme duyusu), n.opticus'lar aracılığı ile beyinden lense ulaşır" hipotezini öne sürmüştür. 1564 yılında, Collegia della Sapienza'da (İnsan Koleji'nde) anatomist olarak çalışan Bartolomeo Eustachio, "Opuscula Anatomica" adlı eserinde, n.opticus'ların kökenini tanımlamış ve "Görme Sistemi Anatomisi" ne yer vermiştir. 1573 yılında Girolamo Mercuriali, anatomist olan arkadaşı, Costanzo Varolio ile yazışmaları sonucunda öğrendiği diseksiyon tekniklerine ve gözlemlerine dayanarak "De Nervis Opticis" adlı eserini yazmıştır. 1673–1723 yıllarında, Antonie Van Leeuwenhoek, elde ettiği mikroskopik görüntülerde, n.opticus, epitheliocytus bacillifer, lens, cornea ve fibrae zonulares gibi yapıların ilk tanımlarını yapmıştır. Daha sonra 1675 yılında matematik profesörü olan Zacharias Traber, n.opticus ile ilgili bir çalışmasını yayımlamıştır. Edgar Douglas Adrian ise 1932 yılında, n.opticus'daki elektrik akımlarının birbirini izleyen kısa ve sık şarjlar olduğunu gösteren elektrofizyolojik çalışmasıyla Nobel ödülünü almıştır¹.

Son yıllarda da, organizmanın normal yapısının yanı sıra, yaşla birlikte gelişen yaşlanma sürecine yoğun bir ilginin olduğu ve bu alandaki çalışmaların devam ettiğini görmekteyiz. Göz; pozisyonu, merkezi bağlantıları ve özgün işlevleri nedeniyle, merkezi sinir sistemiyle ilgili çalışmalarda, değerli bir model oluşturmaktadır. Yaşlanma, her organizmada doğal olarak meydana gelse de, yaşa bağlı hastalıklar için büyük bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle gözü oluşturan yapıların yaşlanması üzerine gerçekleştirilmiş çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}.

Görme fonksiyonu normal bireylerde yaşla azalır. Bu azalma, lens'in bulanıklaşması, senil myozis veya retina'daki reseptör ya da iletiler elemanlarda bir azalmanın sonucu olabilir. Bu azalma da n.opticus'un lif sayıları ile saptanabilir^{14,15,16,17}.

Gözdeki en yaygın yaşa bağlı etkilenmeler; katarakt oluşumu, makula dejenerasyonu ve primer açık açılı glokomdur. Büyük patolojik değişikliklerin lamina cribrosa sclerae seviyesinde, klinik olarak saptanabilir değişikliklerin ise, en sık discus nervi optici'de olduğu bildirilmektedir^{4,16, 17,18,19,20,21}.

N.opticus, miyelinli sinir lifleri ve nöroglial hücrelerden oluşan bir beyaz cevher yoludur. Glial hücreler n.opticus ve retina dahil, sinir sisteminin önemli yapısal ve fonksiyonel bileşenleridir. N.opticus'daki glial hücrelere, astrocytus (astrosit), oligodendrocytus (oligodendrosit) ve microglia'lar da (mikroglia) dahildir. Astrositler damar sistemi ile aksonlar

arasındaki araçlardır. İlerleyen yaşla birlikte n.opticus'u oluşturan liflerin sayıca azalması, sinir liflerinde ve myelin kılıfındaki dejenerasyondan kaynaklanmaktadır. Bu durum aynı zamanda bunları destekleyen nöroglial hücreleri de etkiler. N.opticus, merkezi sinir sistemine ait, sınırları iyi saptanabilen dolayısıyla üzerinde morfolojik analizlerin yapılabilirdiği bir yoldur. Böylece n.opticus, beyaz cevherin nöroglial hücrelerinde oluşan yaşa bağlı değişikliklerin araştırılabilirdiği kusursuz bir örnek sistem olarak kullanılmaktadır^{15,22,23,24,25}.

N.opticus, görsel bilgiyi işlenmek üzere beyne ulaştırır. İlerleyen yaşla birlikte kontrast duyarlılığı ve hareket algılanması gibi belirli görme fonksiyonlarındaki azalmanın, n.opticus'daki dejeneratif değişikliklerden kaynaklandığı bildirilmektedir^{15,21,23,26,27}.

İnsan n.opticus'u da, diğer dokular gibi, hastalık ve yaşla ilişkili olarak dejeneratif değişikliklere hedef olmaktadır. N.opticus'daki yaşla ilişkili morfolojik değişikliklerde; fibröz bölmelerin genişlediği, corpora amylacea ve lipofuscin üretimi, gliosis oluşumu ve aksonlarda azalma olduğu görülmektedir^{28,29,30}.

Yaşlanan bireylerin renk görme, derinlik algılama, kontrast duyarlılığı ve karanlığa adaptasyonundaki değişiklikler yönünden test edilmesi ve yaşlanmanın görme yetisi üzerindeki olası etkileri, n.opticus'da tanımlanan morfolojik değişiklikler ile ilişkilendirilmesine yardımcı olabilir. Sinirdeki bu tür yaşa bağlı dejeneratif değişiklikler, yaşlıdaki birçok görme fonksiyon bozukluklarının anatomik substratını temsil eder^{15,21,29,31,32}.

Yaş etkisinin gösterilmesi, normal hastalarda görme fonksiyonunun neden yaş ile azaldığına bir ipucu sağlayacağından, normal n.opticus'ların nicel analizleri önemlidir^{14,28,29,31,33}.

Sıçan (rat) n.opticus'u yaşlanma süreçlerine duyarlıdır ve nöronal yaşlanma konusundaki çalışmalar için yararlı bir model olarak düşünülebilir. Yaygın olarak kullanılmasına karşın, rat n.opticus'unda akson ya da astrosit sayısındaki yaşa bağlı değişiklikler ile ilgili yeterli saptama yapılamadığı görülmüştür^{2,4,5,10,34}.

Öte yandan, ratlarda n.opticus liflerinin orijini olan retinal ganglion hücrelerinin sayısı, hayvan yaşlandıkça azaldığına göre, yaşlanmaya bağlı olarak n.opticus'da da bazı değişiklikler beklenmelidir. Bunun da işlevsel önemi ve görme fonksiyonundaki yaşa bağlı bozukluklara nasıl neden oldukları henüz bilinmemektedir^{2,5,11,35}.

Şimdiye kadar insan ve hayvanın n.opticus'undaki yaşa bağlı değişikliklerle ilgili olarak; ayrı ayrı; morfolojik, morfometrik, immünohistokimyasal veya ince yapı düzeyinde olan çeşitli araştırmaların yapıldığı görülmektedir^{2,6,17,23,27,29}.

Bu araştırma sonuçları incelendiğinde; çalışmaların sadece tek yönde yapıldığı, örneğin yalnız akson sayıldığı, ya da yalnız histomorfometrisine bakıldığı görülmüştür. Ayrıca sonuçlar konusunda da kesin bir birliktelik izlenmemiştir. Son yıllarda çeşitli çalışmalar insan n.opticus'unda yaş ile aksonlarda bir kayıp öne sürerken, bir kısım çalışmalarda hiçbir ilişki bulunmamıştır^{2,3,14,28,33}.

İnsan embriyonlarında ve fetüslerinde gelişmekte olan n.opticus'lar ile ilgili yapılan bir immünohistokimyasal çalışmada; fetüs gelişimi sırasında, astrositler ile oligodendrositlerin, n.opticus gelişimi ve miyelinizasyonu ile karşılıklı olarak bağlantılı olduğu bildirilmektedir³⁶.

Yaşa bağlı değişikliklerin işlevsel önemi ve görme fonksiyon bozukluğundaki rolleri, henüz tam anlaşılamamıştır. Bu nedenle, bizim bu çalışmamızda; rat n.opticus'unda gerçekleşen yaşa bağlı değişiklikler; morfometrik, immünohistokimyasal ve ince yapı düzeyinde incelenmiştir. Amaç, tek yönlü çalışmaları çok yönlü olarak ve son teknolojiyi kullanarak ele almaktır. Bu şekilde araştırmacıların sonuçları ile kıyaslanarak konu ile ilgili değişik görüşleri bütünleştirip fikir birliği sağlanmaktadır. Sonuçta, elde edilen veriler ile yaşa bağlı n.opticus'da oluşan, dejeneratif değişikliklerin klinikte teşhis ve tedaviye fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina ve N.opticus Gelişimi

Embriyonun göz çukurları; gestasyonun 22. gününde önbeynin her iki yanında derin olmayan bir oluk şeklinde belirir. Bir süre sonra cavitas optica (optik çukur), divertikül şeklinde içeri kıvrılarak boşluk şeklinde vesicula optica'yı (optik kese) oluşturur. Önbeyin duvarından komşu mezenşim dokusuna kadar uzanan vesicula optica, invagine olup çift duvarlı calix opticus'ları (optik kadeh) oluşturur. Distal uçlarından genişler ve bunların önbeyin ile bağlantıları daralarak içi boş pedunculus opticus'ları (optik sap) oluştururlar^{37,38,39,40,41}.

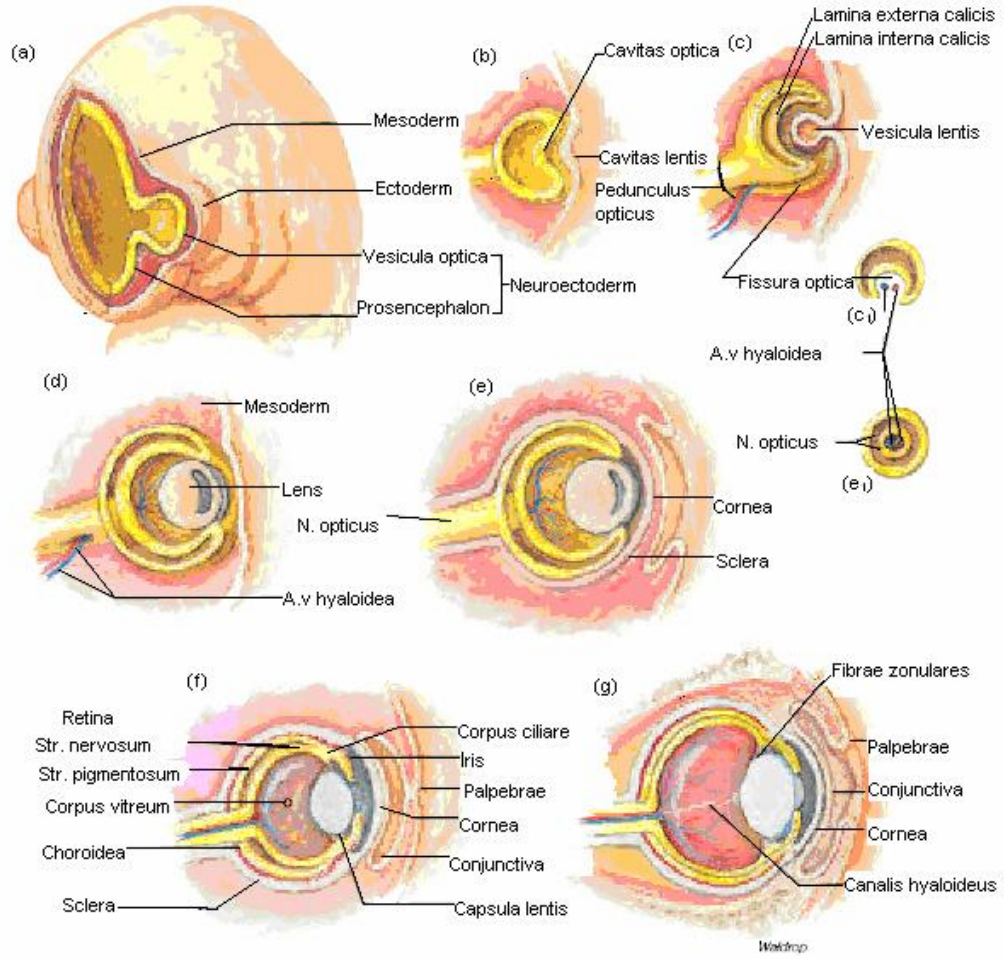
Calix opticus'un iç ve dış tabakaları birbirinden spatium intraretinale (intraretinal boşluk) ile ayrılır. Kısa süre sonra boşluk kaybolarak iki tabaka yan yana gelir. İnvaginasyon, cavitas optica'nın yalnızca merkezi ile sınırlı kalmaz, ayrıca alt kısma da uzanır. Burada fissura optica (optik yarık), cavitas optica'nın ön yüzünde ve pedunculus opticus boyunca gelişirler. Fissura optica'nın dudakları kaynaşır ve yalnızca ileride pupilla'yı oluşturacak olan cavitas optica'nın ağzı yuvarlak bir açıklık halini alır. Fissura optica, a.hyaloida'nın camera vitrea'ya kadar ulaşmasına olanak verir. A.ophthalmica'nın dalı olan a.hyaloida, fissura optica'da bulunan vasküler mezenşim'den gelişir ve cavitas optica'nın iç tabakasını, vesicula lentis'in (lens vezikülü) ve cavitas optica'nın mezenşimini besler. V.hyaloida ise, bu yapılardan kanı geri götürür. Daha sonra fissura optica'nın kenarları birbirine yaklaşır ve n.opticus ile a.v.hyaloida içinde kalır. A.v.hyaloida'nın distal kısımları ileride dejenere olurlar ve proksimal parçaları a.v.centralis retinae olarak kalırlar^{38,39}.

Önbeyin'in bir uzantısı olan cavitas optica'nın duvarından gelişen retina, dış ve iç olmak üzere iki tabakadan oluşur. Embriyonik dönemde bu iki tabaka spatium intraretinale ile ayrılır. Bu boşluk pedunculus opticus'un boşluğunu oluşturur. Cavitas optica duvarının dış ince tabakası, retina'nın stratum pigmentosum'unu oluştururken; iç kalın tabakası çok katlı bir tabaka olan retina'nın stratum nervosum'una farklılaşır. Str.nervosum'un iki yüzünü örten dış sınırlayıcı zar (membrana limitans externa) ile iç sınırlayıcı zar (membrana limitans interna) gelişir. Dış sınırlayıcı zar, str.pigmentosum ile str.nervosum'un çoğalan bölgesi arasında yer alır. Retina'nın iç yüzeyi, iç sınırlayıcı membran ile sınırlanır. Yetişkin str.nervosum'un en dış tabakasını epitheliocytyus bacillifer (çubuk) ve epitheliocytyus conifer'ler (koni) oluştururken, iç tabakasını retina'nın neuron multipolare (ganglion hücresi) ve destek hücreleri yapar. Altı haftada meydana gelen neuron multipolare'leri, pedunculus opticus'a doğru uzayan aksonları oluşturur. Str.nervosum'da, epitheliocytyus bacillifer ve epitheliocytyus conifer hücrelerinin bulunduğu pars optica retina'nın arka 4/5'lik bölümünü oluştururken, pars iridica retinae ve pars ciliaris retinae

olarak iki kısımdan oluşan pars caeca retinae'nın ön 1/5'lik bölümünü meydana getirir. Pars ciliaris retinae, dıştan m.ciliaris'in olduğu mezenşimal tabaka ile örtülüdür ve elastik liflerden oluşan fibrea zonulares ile lens'e bağlanır^{37,38,39}.

Gevşek mezenşimal bir doku ile çevrili olan göz primordium'u bir süre sonra iç ve dış tabakaya farklılaşır. İç tabaka daha sonra choroidea denilen damardan zengin pigmentli tabakayı oluştururken, dış tabaka sclera'yı oluşturur ve n.opticus'un çevresindeki dura mater ile devam eder. Choroidea tabakası da pia mater ile devamlılık gösterir. Gözün ön bölümündeki mezenşimal tabaka iç ve dış olmak üzere iki kısma farklılaşır. Dış tabakası, cornea'nın substantia propria tabakası ile sclera'ya atlarken, iç tabakası ile membrana pupillaris olarak devamlılık gösterir. Mezenşim, fissura optica yoluyla calix opticus'un iç yüzünü işgal eder. Burada, intrauterin yaşam süresince lens'i besleyen a.v.hyaloida ve retina'nın iç yüzünde yer alan vasküler tabakayı oluşturur. Bu bölgedeki damarlar fetüsün yaşam süresi boyunca oblitere olur ve canalis hyaloideus şeklinde kalır^{38,40,42}.

Str.nervosum'un iç tabakasında bulunan neuron multipolare'nin pedunculus opticus'a doğru uzayan akson sayıları giderek artar ve pedunculus opticus'un iç duvarının boyutları da büyümeye başlar. N.opticus'lar, beyne girmeden az önce birleşerek, chiasma opticum denilen bir yapı oluşturur. Sonunda sapın iç ve dış duvarları kaynaşır. İç tabakada yer alan hücreler, n.opticus liflerini destekleyen nöroglia şebekelerine sahiptir. Sekizinci haftada içi boş olan pedunculus opticus, daha sonra içi dolu n.opticus'a dönüşmüş olur. N.opticus'un ilk sinir lifleri yaklaşık 6. haftada retinal ganglion hücrelerinden tomurcuklanır. Böylece retina'dan gelen sinir lifleri pedunculus opticus içinde beyne ulaşmak üzere geriye doğru büyür. Pedunculus opticus'un lümeni dereceli olarak sinir parankimi ile dolar. Miyelinizasyon, göze doğru merkezden uzaklaşan bir yönde ilerleyerek genellikle lamina cribrosa sclerae seviyesinde sonlanır. Erişkinde discus nervi optici'deki fizyolojik çukurun derinliği, fetal dönemde kısmen Bergmeister papilla'sını oluşturan a.hyaloida gövdesi ve glial kılıfının (canalis hyaloideus) gelişimi ve gerilemesinin derecesine bağlıdır. Arter ve kılıfı doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra geriler. Gerileme ilerledikçe, fizyolojik çukur derinleşir. Pedunculus opticus'un ortasında, daha sonra a.centralis retinae adını alacak olan a. hyaloidea'nın bir kısmı bulunur. A.v.hyaloida'nın distal kısımları yavaş yavaş dejenere olur ve proksimal kısımları a.centralis retinae olarak devam eder. N.opticus dıştan, pia mater, arachnoidea mater ve dura mater olarak bilinen choroidea ve sclera'nın devamı olan yapılarla çevrelenmiştir. Doğum ile tamamlanmayan n.opticus liflerinin miyelinizasyonu, ancak doğumdan 10 hafta sonra ışık ile karşılaşınca tamamlanır^{37,38,39,42,43}.



Şekil 1: İnsanda gözün embriyolojik gelişimi. a. 22 günlük embriyonun baş bölümünün önden görünüşü. Prosencephalon'dan vesicula optica'nın gelişmeye başlaması, b. Cavitas optica'nın gelişimi ve vesicula lentis'in şekillenmeye başlaması, c. 4. haftada vesicula lentis'in oluşumu ve a.v.hyaloidea'nın n.opticus içine girmesi, c₁ ve e₁. Fissura optica'nın kapanması, d. 5. hafta ve izleyen 6. haftada bulbus oculi'nin ana iç yapılarının yerleşmeye başlaması, e. ve f. 20. haftada bulbus oculi, g. Yenidoğanda bulbus oculi. Graaff⁴⁴.

2.2 Retina ve N.opticus Anatomisi

Bulbus oculi (göz küresi), dıştan içe tunica fibrosa (externa) bulbi, tunica vasculosa (media) bulbi ve tunica nervosa (interna) bulbi olmak üzere üç tabakadan oluşur. Dış yüzeyi choroidea ile iç yüzeyi corpus vitreum ile temas halindedir. Bulbus oculi'nin ışığa hassas olan retina tabakası, tunica nervosa bulbi olarak bilinmektedir. Arkada n.opticus ile devam eder (Şekil 1) ^{45,46}.

Retina tabakası; str.pigmentosum ve str.nervosum olmak üzere iki tabakadan oluşur. Str.pigmentosum, tunica vasculosa'nın tüm iç yüzünü örten bir pigment tabakasıdır. Str.nervosum; pigment tabakasının iç yüzünde ve discus nervi optici'den bu ora serrata'ya kadar uzanır. Böylece ora serrata'ya kadar olan retina bölümüne, pars optica retinae (gören parça), ora serrata'nın önünde kalan pigment tabakasına ise pars caeca retinae (kör parça) denilir. Bu pigment tabakası çok katlı prizmatik epitelden oluşur. Pars caeca retinae'nin corpus ciliare'yi örten bölümüne pars ciliaris retinae, iris'in arka yüzünü örten bölümüne ise pars iridica retinae denilir. Ora serrata, pars optica retinae ile ışığa duyarlı olmayan retina bölümleri (pars ciliaris ve pars iridica retinae) arasındaki sınırdır ⁴⁵.

Retina'nın arka parçasının merkezinde macula lutea adlı oval sarı bir alan bulunur. Buradaki çukurluğa da, fovea centralis denilir. Yetişkin bir gözde fovea centralis 1,5 mm çapındadır ve çok miktarda fotoreseptör hücreler ve sarı pigment içermektedir. Fovea centralis 5 mm genişliğindeki macula lutea'nın ortasında yer almaktadır. Burası retina'nın en ince yeridir ve buradaki görme keskinliği diğer retina bölgelerine göre daha fazladır. Daha az epitheliocytus bacillifer ve daha çok epitheliocytus conifer mevcuttur. Fovea centralis'inde ortasında sadece epitheliocytus conifer hücrelerinin bulunduğu foveola denilen ve ışığı en iyi alan kısım bulunur. Macula lutea'nın yaklaşık 3 mm iç yanında discus nervi optici bulunmaktadır. Discus'un merkezinde, excavatio disci denilen hafif bir çöküntü görülmektedir. Excavatio disci'den a.v.centralis retinae geçer. Neuron multipolare'nin aksonları n.opticus'a discus nervi optici'den girer, burada retinal nöronlar yoktur ve fizyolojik bir kör noktadır (Mariotte'nin kör noktası). Neuron multipolare'ler, str.nucleare internum tabakasındaki ikinci nöron olan neuron bipolare'ler (bipolar) ile sinaptik bağlantı kurar. Fotoreseptör nöronların bulunduğu retina'da neuron bipolare ve neuron multipolare'lere ek olarak yatay konumda iki sıra neuron amacrinum (amakrin) ve neuron horizontale (horizontal) bulunur. Neuron horizontale'nin dendritleri fotoreseptörlerle bağlantılıdır. Periferik dendritik dalları akson benzeri uzantılar oluşturur ve neuron bipolare'ler ile birlikte inhibitör etkileşimde rol oynarlar. Aksonları olmayan neuron amacrinum'un dendritik dalları neuron bipolare ve neuron multipolare'ler ile ilişkilidir. Her fotoreseptörün dış ve iç kısmı ile sinaptik son ucu mevcuttur. Sinaptik son

uç neuron bipolare ve neuron horizontale'nin uzantıları ile bağlantı kurar^{47,48,49}.

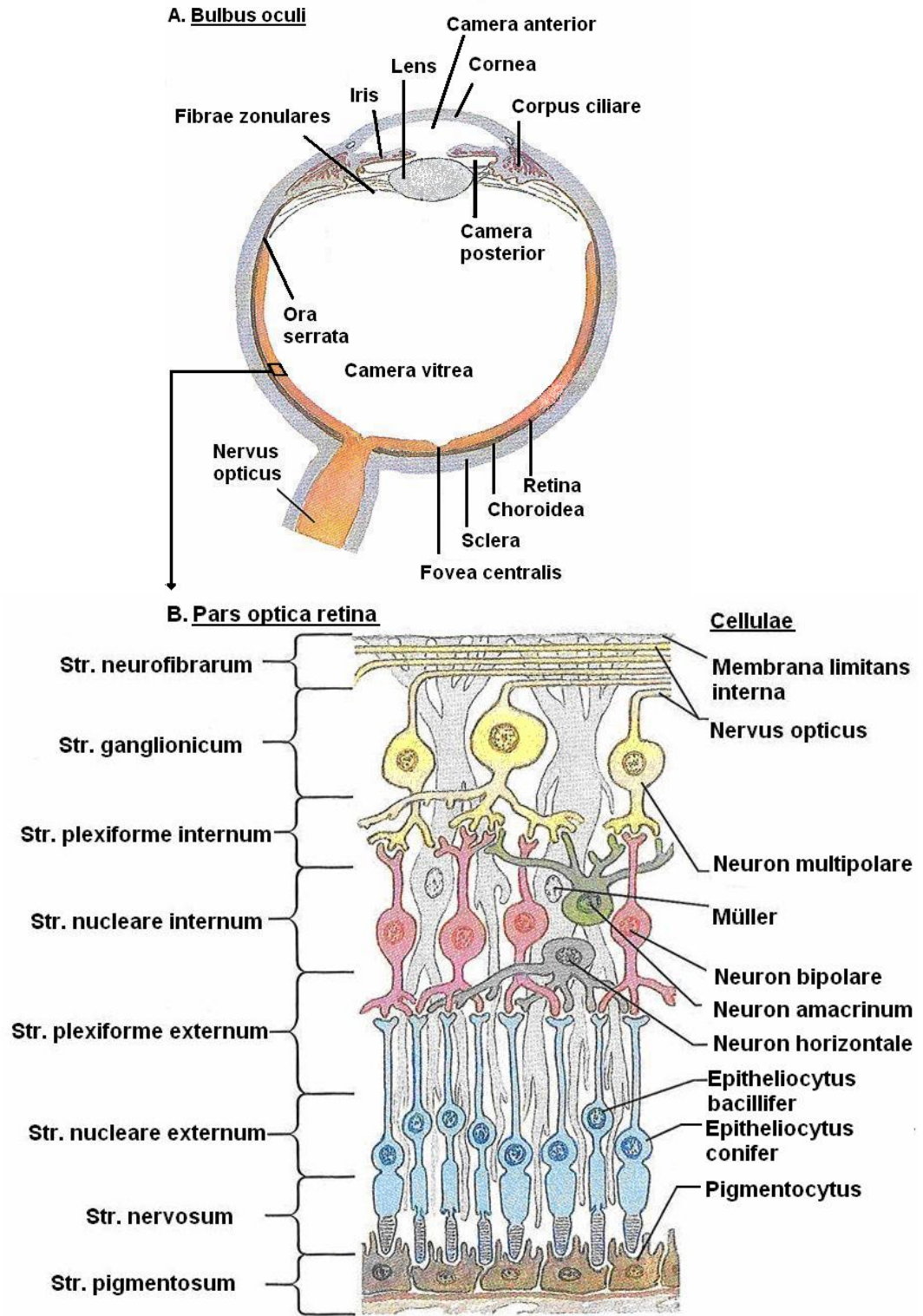
Retina dıştan içe doğru sekiz tabakası vardır. Stratum pigmentosum, stratum nervosum, stratum nucleare externum, stratum plexiforme externum, stratum nucleare internum, stratum plexiforme internum, stratum ganglionicum, stratum neurofibrarum (Şekil 2)^{45,46}.

Bu tabakalardan str.pigmentosum, choroidea'ya yaslanan tek tabakalı pigment hücrelerinden oluşur. Albinolarda bu katta pigment bulunmaz. Str.nervosum'da ise, epitheliocytus conifer ve epitheliocytus bacillifer şeklinde ışığa hassas fotoreseptör hücreleri bulunur. Bu hücreler birinci nörondur. Epitheliocytus bacillifer şeklindeki hücreler ortalama olarak 110-125 milyon kadardır ve alaca karanlıkta renksiz ışıkları almaya yarar. Bu hücreler fovea centralis'in dış kısmında az sayıdadır ve orta kısmında bulunmaz. Bunların fotosensitif pigmentleri rodopsin'dir. Epitheliocytus conifer hücreleri yassı ve kısadır. Bu hücrelerden, bir gözde ortalama olarak 7 milyon bulunmaktadır. Bunların arka tarafta daha çok sayıda olup ora serrata'ya gittikçe azalır ve aydınlıkta renk alımıyla ilgilidirler. Fotosensitif pigmentleri iodopsin'dir. En çok sayıda fovea centralis'de bulunurlar. Str.ganglionicum, tek katlı neuron multipolare'den oluşur. Üçüncü nöron olan bu grup hücreler sadece macula'da çok katlıdır. İç taraftaki uzantıları str.neurofibrarum'da n.opticus'u oluşturmak üzere discus nervi optici'ye doğru uzanır^{45,46,49}.

Str.neurofibrarum, myelinsiz liflerden oluşan bu tabakayı str. ganglionicum'daki hücrelerin uzantıları oluşturur. Ora serrata yakınında ince olan bu tabaka'nın discus nervi optici'ye doğru liflerin çoğalmasından dolayı kalınlığı artar ve lamina cribrosa sclerae'dan geçtikten sonra myelin kılıfı ile kuşatılarak n.opticus olarak uzanır. N.opticus bulbus oculi'yi terk ettikten sonra corpus adiposum orbitae içinde arkaya doğru devam eder. Daha sonra canalis opticus'dan geçerek karşı tarafın siniri ile birleşerek chiasma opticum'u oluşturur. N.opticus'a alt dış yanında uzanan a.opthalmica eşlik eder. Sinir; pia mater, arachnoidea mater ve dura mater kılıfları ile sarıdır. N.opticus, a.centralis retinae, a.ciliaris posterior, circulus arteriosus cerebri ve pia mater'in arterleri ile beslenir. Beynin bir uzantısı olan n.opticus, retina'daki fotoreseptörlerden beynin görme alanına özel somatik afferent ve bununla birlikte az sayıda efferent lifleri taşır. Yaklaşık 4 cm uzunluğunda olan n.opticus'un 2,5 cm'lik bölümü orbita'da 0,5 cm'lik bölümü canalis opticus'da, 1 cm'lik bölümü de cavitas cranii içinde bulunur. N.opticus'da yaklaşık 1.200.000 (800.000-1.500.000) lif bulunur ve bunun % 53'ü chiasma opticum'da çaprazlaşır^{45,46,49,50,51,52}.

Chiasma opticum'un ön dış köşesi n.opticus ile arka dış köşesi de tractus opticus ile birleşir. Her bir gözün retina ve makula'sının nasal yarısından gelen lifler, chiasma opticum'un orta kısmında

 aprazlaşarak karşı tarafın, temporal yanlarından gelen lifler ise,  aprazlaşmadan aynı tarafın tractus opticus'unda seyrederler. Tractus opticus, chiasma opticum'un arka-dış k  şelerinden  ıkar ve arkaya-dışa doğru crus cerebri etrafında dolanarak corpus geniculatum laterale ile birleşir. Liflerinin  oğu burada sinaps yapar. Daha sonra buradan başlayan d  rd  nc   n  ronlar arkaya doğru radiatio optica olarak uzanır. Radiatio optica; corpus geniculatum laterale'deki sinir h  crelerinin aksonlarıdır. Capsula interna'nın pars retrolenticularis'inden ge erek, sulcus calcarinus'un  st ve alt kısmındaki (17. saha) kortikal g  rme merkezine projekte olurlar. G  rme assosiyasyon sahaları (18. ve 19. sahalar) objeleri tanıma ve renkleri ayırt etme merkezleridir^{45,46}.



Şekil 2: A. Bulbus oculi, B. Pars optica retina ve hücreleri. Felten⁴⁷.

2.3. N.opticus Histolojisi

N.opticus, retinal ganglion hücrelerinden oluşan merkezi sinir sisteminin beyaz cevherinin lif yolunun bir parçasıdır. N.opticus dört kısma ayrılmıştır: (1) intraoküler kısım, 1mm; (2) orbital kısım, 30 mm; (3) intrakanaliküler kısım, 4-10 mm; ve (4) intrakraniyal kısım, 10 mm⁴⁸.

1) İntraoküler kısım, discus nervi optici ile lamina cribrosa sclerae'daki deliklerden geçen bölümünü içerir. Bu intraoküler segmentteki sinir lifleri miyelinsizdir ve neuron multipolare'den oluşmuştur. Retina'yı terk eden sinir liflerinin oluşturduğu demetler, discus nervi optici'ye gelir. Burası n.opticus'un başı olarak bilinir. Buradan devam eden aksonlar daha sonra yoğun fibröz bir plak olan lamina cribrosa sclerae'yı deler. Böylece sclera, n.opticus'un başında elek benzeri şekilde delinerek lamina cribrosa sclerae'yı oluşturmuştur. Lamina cribrosa sclerae'nın ön kısmı daha çok aralarından aksonların geçtiği ovalden yuvarlağa kompartımanlar oluşturan glial liflerden oluşur. Arka yüzü büyük ölçüde komşu sclera kollajeni ile birleşen bağ dokusu içerir. N.opticus aksonları yalnız lamina cribrosa sclerae'dan geçtikten sonra miyelinlidir. Sinirin çapı liflerin miyelinizasyonu nedeniyle lamina cribrosa sclerae'nın hemen arkasında yaklaşık 1,5 mm'den 3,6 mm'ye çıkar.

2) N.opticus'un orbital kısmı gözün hareketlerine izin veren "s" şeklinde bir kıvrıma sahiptir. Dışta yoğun bir dura mater, ortada bir arachnoidea mater ve en içte bir pia mater ile kılıflanmıştır. Pia mater kılıfı doğrudan n.opticus'a tutunur. Bölmeler pia mater ile ortaya çıkar ve kan damarlarına miyelinli sinir liflerine doğru rehberlik ederler. Bölmeler, pia mater'den gelen ince, kollajen liflerden oluşur. Sinir lifi demetleri astrosit ve oligodendrositleri içerirler.

3) İntrakanaliküler kısmında, a.opthalmica ve n.opticus birlikte canalis opticus'dan geçerek orbita'ya girer. Canalis opticus'un ön kenarında siniri kaplayan dura mater, bir kısmı orbita'nın periost'una, diğer kısmı ise n.opticus'un dura mater kılıfı olarak devam edecek şekilde bölünür. Canalis opticus içinde, arachnoidea mater'e ve pia mater'e yapışık olan n.opticus dura mater'le kemiğe tutunur. Böylece sinir sıkıca tespit edilmiş olur.

4) N.opticus'un intrakraniyal kısmı chiasma opticus'u oluşturmak üzere mediyale doğru devam eder^{40,43,45,46,48,53}.

Beyinde olduğu gibi, sinir lifleri nöroektodermden gelişen astroglia ve oligodendroglia ile fagositik bir fonksiyona sahip mezenşimal mikrogliya tarafından desteklenir. Mikrogliya hücresi, merkezi sinir sisteminin birincil fagositi ve yalnız n.opticus veya retina'nın patolojik hasarı sırasında sayıca artarlar. Astrositler n.opticus'un intraoküler yüzeyinde bir iskelet

çerçeve sağlarlar ve sinir lifleri retina'dan n.opticus'a sağ-açılı dönüş yaparlarken mekanik destek sağlamada önemlidirler. Astrositler retina'ya ve n.opticus'a yapısal destek sağlarlar ve bir ara metabolizma olarak nöron'un beslenmesine katkıda bulunurlar. Astrositlerin uzantıları sinir içindeki kan damarlarını sararlar ve sinir lifleri ile damarlar arasında bir bariyer oluştururlar. Bu bariyer sinir kompartımanları ile damar kompartımanları arasındaki karşılıklı sıvı değişiminin düzenlenmesinde büyük bir rol oynayarak, en azından kısmen kan-beyin (kan-optik veya kan-retinal) bariyerine katkıda bulunur^{43,48}.

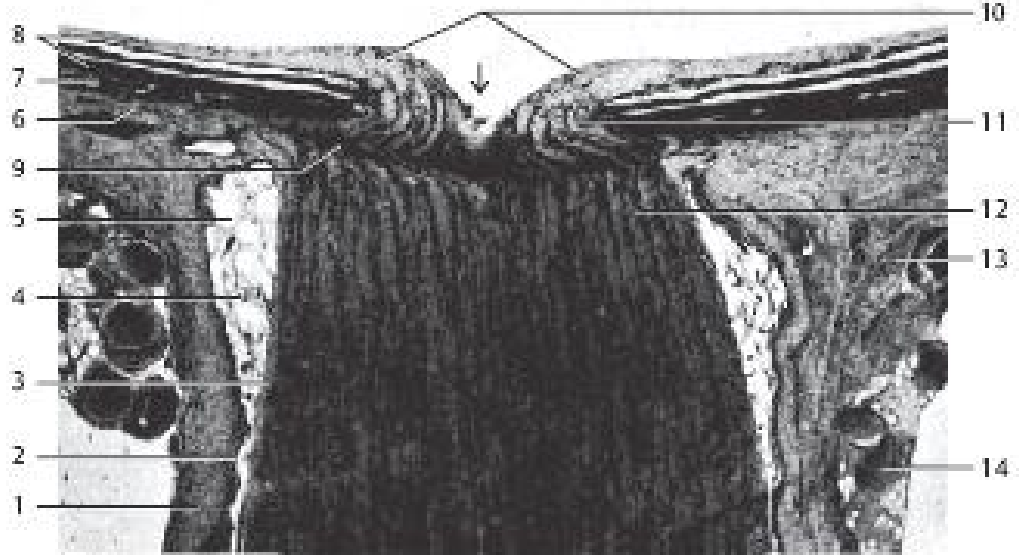
Oligodendrositler miyelinin sentezi ve metabolizması ile ilişkilidir; bu hücreler lamina cribrosa sclerae'nın arkasında en fazla sayıdadırlar. Bu yüzden lamina cribrosa sclerae'nın önünde veya retina içinde tipik olarak hiç miyelin oluşmaz. Oligodendroglianin çekirdekleri astrositlerin çekirdeklerinden daha küçüktürler ve hematoksilen ve eozin boyama ile daha yoğun bazofilik görünürler^{43,48}.

A.v.centralis retinae, pia mater'in uzantısı olan kollajen liflerden oluşan bir ortak kılıfla sarılıdır. Bu damarlar, n.opticus'a eşlik eder ve retina'nın iç tabakasını besler. Dış tabakası ise; choroidea'yı besleyen damarlardan, difüzyon yolu ile beslenir^{43,53,54}.

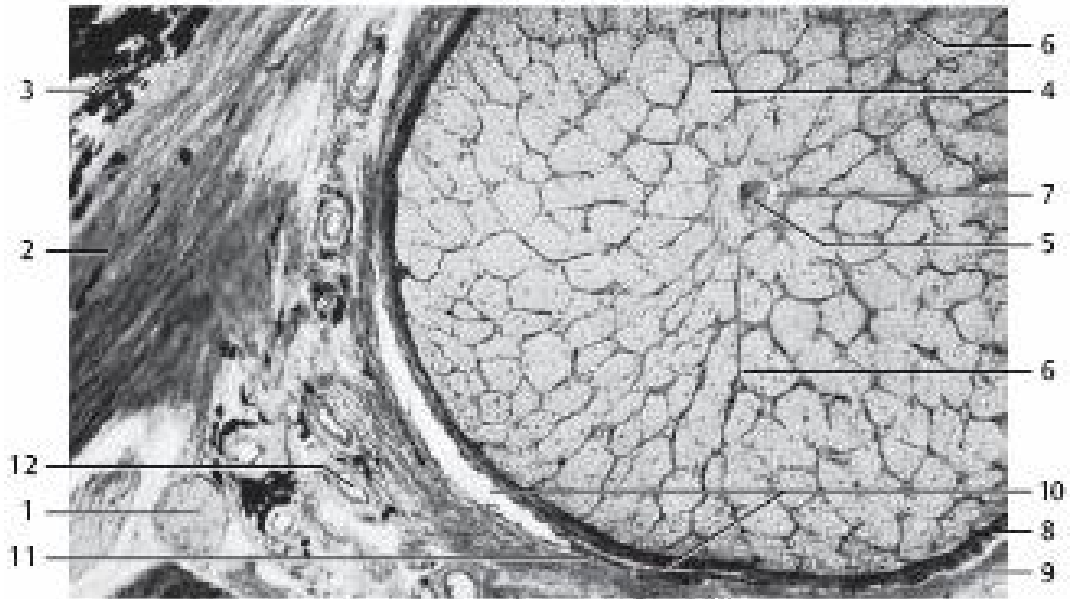
N.opticus'un intraoküler kısmı sclera'ya girdiklerinde a.ciliaris posterior'un kısa dalları ile beslenir. A.centralis retinae, bu bölgede n.opticus'a dallar vermez⁴⁸.

Sinirin intraorbital kısmı, periferik olarak pia mater'deki damarlardan köken alır ve komşu kan damarlarından beslenir. Aksiyal damarlar a.ophtalmica'nın bir dalı olan a.centralis retinae'dan çıkarlar. Aksiyal damar sistemi retinal lifleri besler. N.opticus'un intrakanaliküler ve intrakraniyal kısımları a.carotis interna'nın dallarından pia mater'in arterleri ile beslenirler⁴⁸.

N.opticus, dura mater, arachnoidea mater ve pia mater olmak üzere üç meningeal tabaka ile sarılmıştır. Arkada beyin meninksleri ile devamlıdır ve önde, dura mater'in sclera ile birleştiği kürede aniden sonlanır. Dura mater yoğun kollajen dokusu içerir ve sclera'nın yapısına benzerdir. Spatium subdural dış sırasını oluşturur. Orta tabaka, arachnoidea mater ve ince, narin fibrillerden bir ağ içerir (Şekil 3,4)^{43,45,48}.



Şekil 3: 1. N.opticus'u saran dış kılıf (Dura mater), 2. Spatium subdurale, 3. N.opticus'u saran iç kılıf (Pia mater), 4. Arachnoidea mater, 5. Spatium subarachnoideum, 6. Sclera, 7. Choroidea, 8. Retina, 9. Lamina cribrosa sclerae, 10. Discus nervi optici, 11. Miyelinsiz sinir lifleri, 12. Miyelinli sinir lifleri, 13. Lamina episcleralis, 14. Nn.ciliares longi. (Hematoksilen-Eozin $\times 6$) Kuehnel⁵³.



Şekil 4: 1. Nn.ciliares longi, 2. Sclera, 3. Lamina suprachoroidea, 4. N.opticus'un lif demetleri, 5. Aa.centrales retinae, 6. Pia mater'in oluşturduğu bir bölme, 7. Vv.centrales retinae, 8. N.opticus'u saran iç kılıf (Pia mater), 9. N.opticus'u saran dış kılıf (Dura mater), 10. Spatium subdurale, 11. Arachnoidea mater, 12. Aa.ciliares posteriores breves. (Hematoksilen-Eozin $\times 20$) Kuehnel⁵³.

2.4. Retina ve N.opticus Fizyolojisi

Görme insanlardaki en önemli duyulardan biridir. Görme sistemi ışık uyarıları tespit eder ve yorumlar. Omurgalılarda, etkili ışık uyarıları uzunluğu 400 ve 750 nm arasında elektromanyetik dalgalardır, bu dalga boyları görülebilir ışığı meydana getirir. Göz ışığının iki yönünü, parlaklığını ve dalga boyunu ayırt edebilir. Işık göze cornea'dan girerek bir dizi şeffaf sıvı ve yapılardan geçer. Bu yapılar cornea, humor aquosus, lens ve humor vitreus'dan oluşur. Işık, görsel bir hedeften, ışığı kıran cornea ve lens tarafından retina'da keskin şekilde odaklanmış olur. Böylece ışık retina'nın, fotoreseptörleri ile karşılaşır. Epitheliocytus bacillifer'ler ışığı tespit etmek için düşük aydınlanma koşulları altında işlerler (skotopik görme). Epitheliocytus conifer'ler, aksine, ışığa epitheliocytus bacillifer'ler kadar duyarlı değildir ve bu yüzden en iyi gün ışığı koşulları altında işlerler (fotopik görme)^{47,55}.

Retina neuron multipolare'nin akson uzunluğu 75 mm'dir. Gangliyon hücre aksonu, hücre gövdesine göre 2500 kere daha uzundur. Aksonun beslenmesi ve metabolizması, hücre gövdesinde sentezi yapılan protein ve diğer moleküllerin akson boyunca taşınmasıyla gerçekleşir (ortograd akson taşımacılığı). Hücre gövdesinin periferik metabolik değişikliklerden bilgilendirilmesi de retrograd akson taşımacılığı ile sağlanır⁴¹.

Işık, retina tarafından tespit edilmesi için emilmelidir. Işık emilimi, epitheliocytus bacillifer ve epitheliocytus conifer'lerin dış segmentlerinde yerleşmiş olan görme pigmentleri tarafından gerçekleşir. Epitheliocytus bacillifer'lerin dış segmentlerinde bulunan pigment rodopsin, en iyi 500 nm dalga boyundaki ışığı emer. Rodopsin 11-cis retinal olarak bilinen bir retinal izomeri, "opsin" olarak bilinen bir glikoprotein ile birleştiğinde oluşur. Rodopsin ışığı emdiğinde, daha yüksek bir enerji düzeyine patlar. Bu patlama 11-cis retinal'ın all-trans retinol'e izomerleşmesine, opsin ile bağının çözülmesine ve retinal'in retinol'e dönüşmesine yol açan bir dizi kimyasal değişikliğe neden olur. Işık adaptasyonu, saniyeler içinde, hızla oluşur ve epitheliocytus bacillifer hücrelerine göre ışık adaptasyonu epitheliocytus conifer hücreleri lehine gerçekleşir^{47,55,56}.

Retina'da bilginin işlenmesi retinal internöronlar tarafından yapılır ve uyarılar beyne retinal ganglion hücrelerinin aksonları ile taşınır. Aksonlar n.opticus'da seyrederek, bazıları chiasma opticum'da beynin karşı tarafına geçerler ve diğerleri aynı tarafta devam ederler. Böylece n.opticus'dan devam ederek gelen aksonlar beyin çekirdeklerinde sinaps yaparlar⁵⁵.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 200-250 gr ağırlıkta, cinsiyet ayrımı yapılmaksızın toplam 36 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Doğumdan ileri yaşa kadar olan dönemde; istatistiksel değerlere uygun olarak her yaş grubuna altı adet Wistar Albino rat alındı. Yenidoğan (4 günlük), puberte öncesi (5 haftalık), puberte (7 haftalık), genç (erken ergin dönem, 3 aylık), erişkin (geç ergin dönem, 1 yaş), yaşlı (2 yaş) olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Ratlar Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Hayvanlar, standart nem, ışık ve sıcaklık koşullarında tutuldu. Aydınlik karanlık döngüsü 7.00-19.00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Su ve besinleri standartlara uygun ve düzenli verildi. Deneylerimizde kullanılan rat kolonisinde puberte yaşı 50 ± 10 gün, seksüel olgunluk 3-4 ay ve yaşam süresi ortalama 2,5-3 yıl idi⁵⁷.

Tüm hayvan deneyleri, laboratuvar hayvanları kullanımına ilişkin Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi. Ayrıca oftalmik araştırmalarda hayvan kullanımı konusundaki Arvo Bildirgesine de uyuldu.

Ketamin (44 mg/kg) ve Xylazine (5 mg/kg) ile intraperitoneal enjeksiyon ile uyutulan bu laboratuvar hayvanlarının in vivo perfüzyonu gerçekleştirildi. Genel anestezi etkisi altındaki ratlar, foramen magnum'dan itibaren protuberentia occipitalis externa ve yukarda sutura sagittalis superior'un üzerinden kesi yapıldı. Daha sonra her iki yandan sutura coronalis'lere bir miktar ilerlendi. Sonuçta calvaria açıldıktan sonra lobus frontalis arkaya doğru kaldırıldı. Böylece chiasma opticum'a ulaşarak olabilen en fazla uzunlukta n.opticus'lar her iki taraftan diseksiyon yapıldı. Çıkarılan dokular; elektron mikroskop takibi için % 2'lik gluteraldehit solüsyonuna ve ışık mikroskop takibi içinde % 10'luk formaldehit solüsyonlarına paylaştırıldı.

Formaldehit (% 10'luk) solüsyonundaki dokular; solüsyon içinde 1 hafta fikse edildikten sonra ışık mikroskop takibine alındı. Musluk suyunda bir gece boyunca yıkandıktan sonra, artan derecelerdeki alkol serilerinden geçirildiler.

% 50 alkol	1 saat
% 60 alkol	1 saat
% 70 alkol	1 saat
% 80 alkol	1 saat
% 90 alkol	1 saat
% 96 alkol	1 saat
% 96 alkol	1 saat
% 100 alkol	1 saat
% 100 alkol	1 saat

Sonra % 50 alkol ve % 50 sedir yağı karışımında 1 saat tutuldular. Yine daha sonra % 100 sedir yağında 1 gece bekletildiler. Ertesi gün üç ayrı xylol solüsyonunda 10'ar dakika kalan n.opticus'lara parafin uygulama gerçekleştirildi.

% 50 xylol + % 50 parafin (yumuşak)	1 saat
% 50 parafin (yumuşak) + % 50 parafin (sert)	2 saat
%100 parafin (sert)	3 saat

İndirek İmmünohistokimya Yöntemi:

Parafin blok haline getirilen dokular, Hemotoksilen Eozin ile boyanarak n.opticus'lar görünür hale getirildi. İmmünohistokimyasal yöntemin uygulanabilmesi için bloklardan polilizinli cama 4 mikron kalınlığında kesitler alındı.

Kullanılan Malzemeler:

Xylol.
Alkol.
PBS (Fosfat Buffer Saline).
Trypsin (1/19), (50 ml Tris base + 950 ml NaCl).
Hidrofobik kalem (Pap pen, lab vision).
% 3 Hidrojen Peroksidad.
Primer Antikorlar: NGF (Nerve Growth Factor, Santa Cruz, H-20 sc-548),
GFAP (Glial fibrillary acidic protein, Ab-1 (Clone GA-5), Lab Vision, MS-280-R-7).
Mayers Hematoksilen (Lot = 72804E, Richard- Allan Scientific, CA).
Entellan (Lot = 1866, Merck).

Boyama Yöntemi:

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanacak preparatlar 60°C'lik etüvde gece bekletilip deparafinizasyon yapıldıktan sonra boyama başlatıldı.

Xylol	15 dakika
Xylol	15 dakika
%100 alkol	10 dakika
% 96 alkol	10 dakika
% 80 alkol	10 dakika

% 80 alkol	10 dakika
Distile su	5 dakika
Distile su	5 dakika
Retrival aşamasında antikora uygun retrieval kullanıldı (Sitrata tamponu, Ethylenediamine tetraacetik acid- EDTA veya Tris HCl).	
Oda ısısında soğutuldu	20 dakika
Distile su	5 dakika
Distile sudan alınan kesitlerin etrafındaki su silinip, Pappenele sınırları çizildi. Bu işlem dokuların kurummasını engellemek ve uygulanacak maddelerin lam üzerinde dağılmasını engellemek amacıyla yapıldı. Üzerine PBS damlatıldı.	
PBS	3X3 dakika
İnkübasyon sehpasının altı sıcak su ile nemlendirildi ve lamalar dizildi.	
% 3'lük hidrojen peroksit	15 dakika
PBS	3X3 dakika
Ultra v block	5 dakika
Primer antikor	60 dakika
PBS	3X3 dakika
Biyotinli sekonder antikor.....	20 dakika
PBS	3X3 dakika
Enzimle işaretili (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi (streptavidin)	
PBS	20 dakika
PBS	3X3 dakika
AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) ile zemin boyaması yapıldı.	
PBS	3X3 dakika
Mayers hematoksilenle zıt boyama yapıldı	1-2 dakika
Akan çeşme suyunun altında bekletildi	5 dakika

Sonrasında dokular ultramount ile kapatıldı ve Leica DM 4000 görüntülü analiz (Germany) sisteminde resimlenerek değerlendirildi^{58,59}.

Elektron Mikroskop Doku İzlenmesi:

Sorenson'un fosfat tampon solüsyonu:

Solüsyon A:Potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4)	0,908 gr
Distile su	100 ml
Solüsyon B:Sodyum fosfatdibazik ($\text{NaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	1,188 gr
Distile su	100 ml
18,2 ml Solüsyon A + 81,8 ml Solüsyon B = 100 ml (pH= 7,4)	

Gluteraldehit Tespiti:

9,2 cc Soreson fosfat tamponu + 0,8 cc Gluteraldehit = 10 cc

Dokular bu solüsyona 30 dakika etkin bırakılıp sertleşmeleri sağlandıktan sonra 1 saat gluteraldehit solüsyonunda bekletilerek ilk tespitleri sağlandı.

Osmiyum Tetroksit Tespiti:

Osmiyum tetroksit (OsO_4).....	0,1 gr
Distile su	100 ml
1 kısım Soreson fosfat tamponu + 1 kısım Osmiyum tetroksit	

Dokular bu şekilde hazırlanmış % 1'lik osmiyum tetroksit solüsyonuna 1 saat etkin bırakıldılar. Böylece hem tespitleri hem de boyanmaları sağlanmış oldu.

Dehidratasyon ve Blok Oluşturulması:

Dokular osmiyumla ikinci kez tespit yapıldıktan sonra, doku içindeki suyun uzaklaştırılması için, artan derecelerdeki alkol serilerinden geçirildiler.

% 50'lik alkol	10 dakika
% 60'lık alkol	10 dakika
% 70'lik alkol	10 dakika
Uranil asetat	30 dakika
(1 gr uranil asetat ve 50 ml alkol (% 80'lik) karışım hazırlandıktan sonra süzülerek 10 dakika bekletilerek uygulandı.)	
% 80'lik alkolde 2 kez yıkandı ve 10 dakika bekletildi.	
% 90'lık alkol	10 dakika
% 96'lık alkol	10 dakika
% 100'lük alkol	10 dakika

Propilen oksit 30 dakika
Propilen oksit + 1. gömme materyali 30 dakika
(gömme materyalinin doku içine geçişi sağlandı).
1. Gömme materyali 1 gece
(gömme materyalinin doku içine geçişi sağlandı).

Gömme materyali:

Araldit CY 212 10 cc
DDSA (Dodecenyl Succinic Anhydride) 10 cc
2. Gömme materyali 2 saat oda ısısında bekletildi.
2. Gömme materyali 2 saat 40 °C’de etüvde bekletildiler
2. Gömme materyali (bloklama materyali).
Araldit CY 212 10 cc
DDSA 10 cc
BDMA (N- Benzyldimethylamine) 0,4 cc
Dibütil fitalat 1 cc

Daha sonra dokular içinde aynı gömme materyali bulunan “00” numara yatay gömme bloklarına gömüldüler. Blok içinde havanın çıkması için 1 saat oda ısısında bekletilen kapsüller, polimerizasyon için 24 saat 45°C’de, 48 saat 60°C’lik etüvde bekletildi. Süre sonunda etüv kapatılarak dokular etüv içinde kendi hallerinde soğutulmaya bırakıldılar.

Hazırlanan bloklardan LKB Leica ultramikrotom ile 1 mikron kalınlığında kesitler alındı ve toluidin mavisi ile boyandı. Leica DM 4000 görüntülü analiz sisteminde yarı ince kesitlerin resimleri çekildi ve bu bölgeler işaretlenerek formvar kaplı bakır gridler üzerine 0,5 mikronluk ince kesitleri alındı. Kontrast sağlamak için alınan kesitler, uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EM 900 transmisyon elektron mikroskopta değerlendirilerek resimlendirildiler⁶⁰.

Morfometrik Yöntem:

Morfometrik değerlendirme için, her n.opticus'un yarı ince kesitleri toluidin mavisi ile boyandı. Leica DM 4000 görüntülü analiz sistemi ile resimlendirildi. Leica Q Vin 3 programında n.opticus liflerinin sayısı ve çapları değerlendirildi^{2,3,5,6,14,21,23,26,27,28,29,31,32,61}.

İstatistiksel Veri Analiz:

Her gruptan seçilen ratın n.opticus'larının çapları 10'luk büyültmede ölçüldü. Yine her gruptan ratın 100'lük büyültmeli çekilen n.opticus liflerinin birim alandaki sayıları belirlendi. Sınırlanmış pencerenin kenarına değen her akson dışarıda bırakıldı. Her segment içinde rastgele seçilen 5 alandan aksonlar sayıldı. Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, sürüm 10.0) istatistiksel paket programına girildi. N.opticus gruplarına göre çap ve akson sayısının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Yenidoğan grubuna ait n.opticus'un NGF (Nerve Growth Factor) ile immünohistokimyasal olarak boyamasında küçük ve büyük büyültmeli resimlerde daha çok zar düzeyinde tutulum olduğu izlenirken sitoplazmik tutulum orta dereceliydi (Resim 1).

Aynı grubun GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) primer antikoru ile immünohistokimyasal boyamasında reaksiyonun tam spesifik olmadığı ancak astrosite farklılaşacak hücreleri işaret ettiği ve yer yer zar düzeyinde, yer yer sitoplazmik düzeyde kuvvetli tutulumun olduğu görüldü (Resim 2).

Yenidoğan grubuna (4 günlük) ait n.opticus'un yarı ince kesitlerinin panoramik görünümünde çevre bağ dokusu kılıfının oldukça kalın olduğu ve iç bölümlerde hücrelerin ve miyelinli sinir liflerinin dağıldığı görüldü. Büyük büyültmeli resimlerde belirli bir bağ dokusu bölmelenmesi izlenmedi. Büyük büyültmeli resimde miyelin kılıfın oldukça ince olduğu ve küçüklü büyüklü liflerin aralarında farklı büyüklüklerde astrositler ve oligodendrositler olduğu görüldü. Bu grupta bazı liflerin henüz tam olgunlaşmadığı ve miyelinin yeni oluşum safhasında olduğu ayırt edildi (Resim 3).

Aynı grubun elektron mikroskop resimlerinde miyelinli sinir liflerinin az sayıda ve küçük çaplı olduğu dikkati çekti. Oligodendrositlerin miyelin kılıfını yeni oluşturduğu izleniyordu ve bu hücrelerin sitoplazmaları oldukça aktifti. Çok sayıda serbest ribozomlar ve genişlemiş GER (Granüler Endoplazmik Retikulum) tübülüsleri ilgiyi çekiyordu. Mitokondriyonlar az sayıda ve küçüktü. Ara bağ dokusunda yaygın şekilde demetler oluşturmamış halde kollajen liflerin varlığı belirgindi. Miyelin lamellerin birbirine koşut yerleşimli olduğu gözlemlendi. Aksonda nörofilaman ve nörotübülüslerin enine kesitleri izlendi (Resim 4).

Doğumu izleyen puberte öncesinde (5 haftalık) doku örnekleri alınan grupta NGF tutulumunun daha çok liflerin periferinde olduğu ve yer yer ortadan kuvvetliye değişen şiddette olduğu ayırt ediliyor (Resim 5).

Damar duvarında astrosit ayaklarının da boyandığı dikkati çekiyordu. Bu grupta GFAP ile yapılan immünohistokimyasal boyamada astrositlerin tam olarak farklılaşmış olduğu ve belirgin immünreaksiyon gösterdiği dikkati çekti (Resim 6).

Aynı grubun yarı ince kesitlerinde n.opticus'un daha düzenli olduğu ve bağ dokusu kapsülünün belirgin olduğu görüldü. Büyük

büyütmeli resimde miyelin kılıfın belirlediği ve arada gelişkin astrositler ile birlikte miyelinli aksonlara yakın yerleşimli oligodendrositlerin varlığı ayırt edildi (Resim 7).

Aynı grubun elektron mikroskop resimlerinde yenidoğan grubuna göre miyelinli liflerin oldukça iyi biçimlendiği, kalınlaştığı gözlemlendi. Akson yapısı oldukça korunmuştu. Küçük liflerin normal yapıda olduğu, büyük liflerin miyelin lamelleri arasında ayrılmalar gözlemlendiği dikkati çekiyordu. Büyük büyültmelerde aynı görünüm izlendi (Resim 8).

Doğumu izleyen 7. haftada (puberte) doku örnekleri alınan grupta hem glia hücrelerinde hem de zar düzeyinde oldukça ortadan kuvvetliye değişen NGF tutulumu olduğu izlendi (Resim 9).

Aynı grubun GFAP ile yapılan immünohistokimyasal boyamasında astrosit sitoplazmasında GFAP tutulumunun çok yoğun olduğu ilgiyi çekti (Resim 10).

Yedi haftalık gruba ait n.opticus'un panoramik görünümünde n.opticus'un oldukça gelişkin olduğu izlenirken bağ dokusu kılıfının gelişkinliğine eşdeğer yapıda olduğu gözlemlendi. Yine miyelin kılıfın gelişkin yapıya eşdeğer olduğu ve aralarında astrositlerin ve oligodendrositlerin varlığı ayırt edildi (Resim 11).

Yedi haftalık grupta oligodendrositler gelişkin yapıları ile dikkati çekiyordu. Çekirdek ve sitoplazmada dejeneratif bir bulgu gözlenmedi. Miyelinli sinir liflerinin oldukça gelişkin olduğu ancak bazı miyelinli liflerin yer yer açıldığı izlendi. Akson normal yapıdaydı. Nörofilamanlar ve nörotübülüsler belirgindi (Resim 12A-12B).

Genç (Erken ergin, 3 aylık) grupta NGF reseptör immünreaktivitesinin doku genelinde çok zayıf olduğu belirlendi (Resim 13).

Aynı grupta GFAP tutulumu astrosit sitoplazmasında ve uzantılarında oldukça özgün ve yoğun olarak gözleniyordu (Resim 14).

Yine aynı yaş grubunun yarı ince kesitlerinin panoramik görünümünde n.opticus'un normal çapa ulaştığı belirgin olarak izlendi. Bu grupta hücrel, lifsel dağılım ve bağ dokusu kılıfı belirgindi (küçük resim). Yarı ince kesitin büyük büyütmeli resminde n.opticus'un geniş bağ dokusu bölmeleriyle adeta loblara ayrıldığı ayırt edildi. Astrositlerin sayısındaki belirgin artış olduğu dikkat çekiciydi. Oligodendrosit normal yapıda izlendi. Bazı büyük çaplı miyelinli aksonlarda dejenerasyon izleniyordu.

Dejenerasyonun yoğun olduğu bölgelerde bu alanların bağ dokusu ile doldurulduğu görüldü (Resim 15).

Bu grubun elektron mikroskop resimlerinde, oligodendrositler gelişkin yapılarıyla heterokromatik çekirdekleri ve koyu sitoplazmaları ile izleniyordu. Hücre sitoplazmasında yer yer genişlemiş GER tübülüsleri belirgindi. Küçük çaplı liflerde miyelin normal yapıdayken, büyük çaplı miyelin liflerinde yer yer açılma ve aksonda çekilme izleniyordu. Lifler arası bağ dokusu artışı belirgin olarak gözlemlendi (Resim 16A-16B).

Erişkinde (Geç ergin dönem, 1 yaş) NGF tutulumunun hem aksonal hem de hücresele düzeyde olduğu dikkat çekiciydi (Resim 17).

Aynı yaş grubunun, GFAP immünreaktivitesi astrositlerin uzantıları düzeyindeyken, lif dejenerasyonunun çok belirgin olduğu alanlarda immünreaktivitenin özgün olmadığı, astrosit sitoplazmasında ortadan zayıfa değişen kuvvette olduğu yer yer de zarda tutulumun olduğu belirgin olarak izleniyordu (Resim 18).

Yine erişkin (Geç ergin döneminde, 1 yaş) grubunda, erken ergin dönemindeki yapısal değişimlerin artarak devam ettiği ilgi çekiyordu (Resim 19).

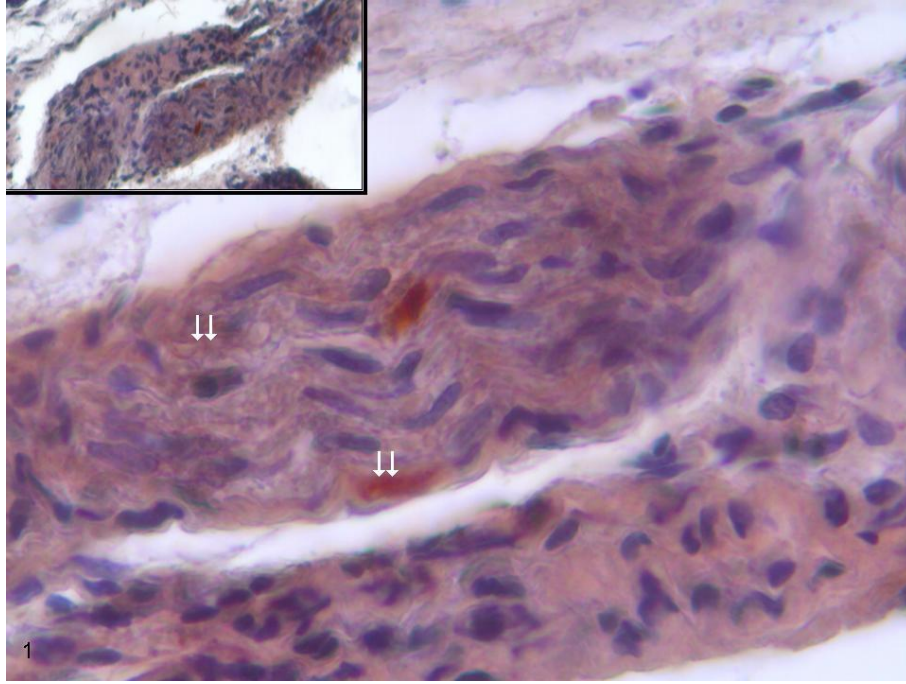
Aynı grubun elektron mikroskopik resimlerinin küçük büyültmelerinde, küçük çaplı liflerin normal, büyük liflerin miyelininde açılma, vakuolleşme, osmiyofilik madde birikimi, aksonda çekilme oldukça belirgindi. Bazı miyelin kılıflarında ise ara açılması nedeniyle çiftleşme dikkati çekti (Resim 20A-20B).

Yaşlı grupta (2 yaş) NGF tutulumunun 1 yaş grubundaki gibi hem aksonal hem de hücresele düzeyde olduğu dikkat çekiciydi (Resim 21).

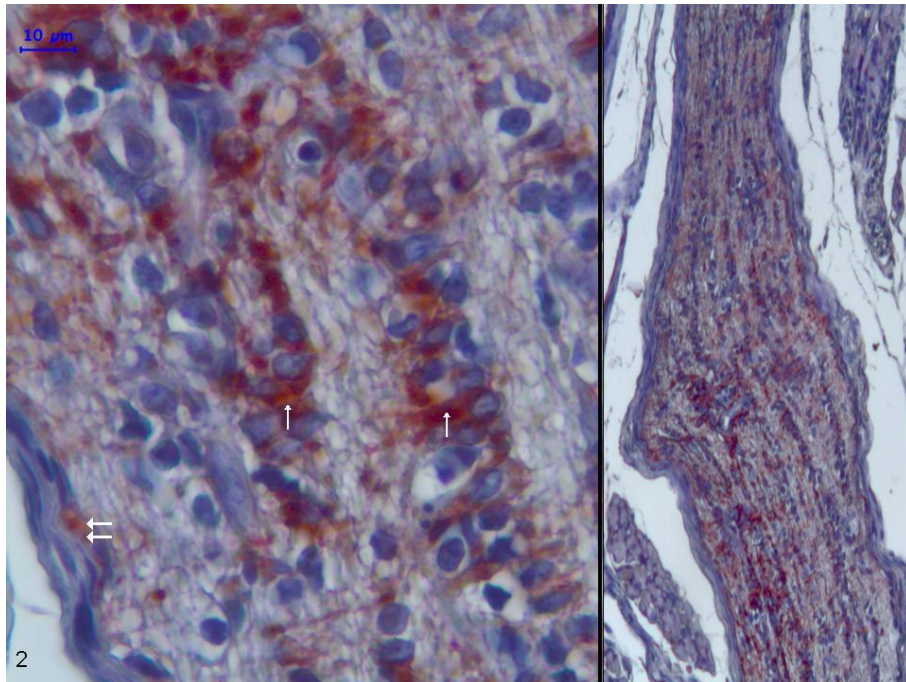
Yine bu grupta GFAP immünreaktivitesi astrositlerin uzantıları düzeyindeyken, lif dejenerasyonunun çok belirgin olduğu alanlarda immünreaktivitenin özgün olmadığı, astrosit sitoplazmasında ortadan zayıfa değişen kuvvette olduğu, yer yer de zarda tutulumun olduğu belirgin olarak izleniyordu (Resim 22).

Aynı gruba ait n.opticus yarı ince kesitlerinde kalın aksonlarda miyelin dejenerasyonu, ince olanlarda miyelin kaybı dikkat çekiciydi. Aksonlar arasındaki bağ dokusu bölmelenmeleri son derece kalınlaşmıştı ve yer yer astrositlerin de kaybı söz konusuydu. Oligodendrositler az sayıda gözleniyordu (Resim 23).

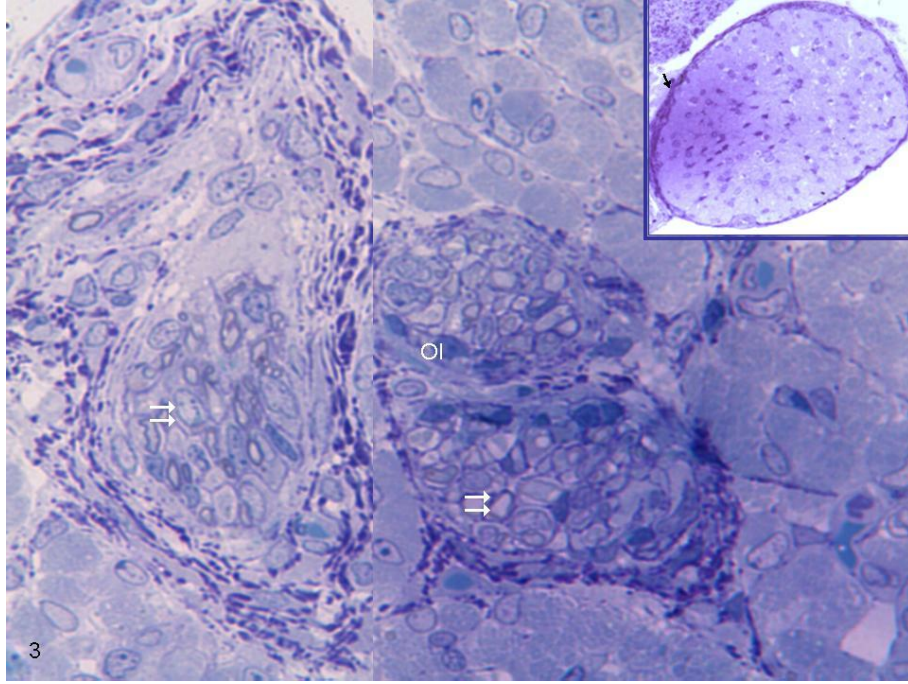
Bu gruba ait ince kesitlerde miyelin dejenerasyonunun tüm türleri oldukça yaygın olarak gözlemleniyordu. Küçük çaplı lifler normal olarak izlenirken büyük çaplı liflerde miyelin kılıfta yer yer lamel kayıpları ile birlikte çiftleşme ve aksonda çekilme dikkati çekti. Aksondaki mitokondriyonlarda kristolizis izlendi (Resim 24A-24B).



Resim 1: Yenidoğan grubuna ait n.opticus'un küçük ve büyük büyültmeli resimlerde daha çok zar düzeyinde görülen NGF ($\Rightarrow$) tutulum olduğu izlenirken sitoplazmik tutulum orta dereceliydi (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100)



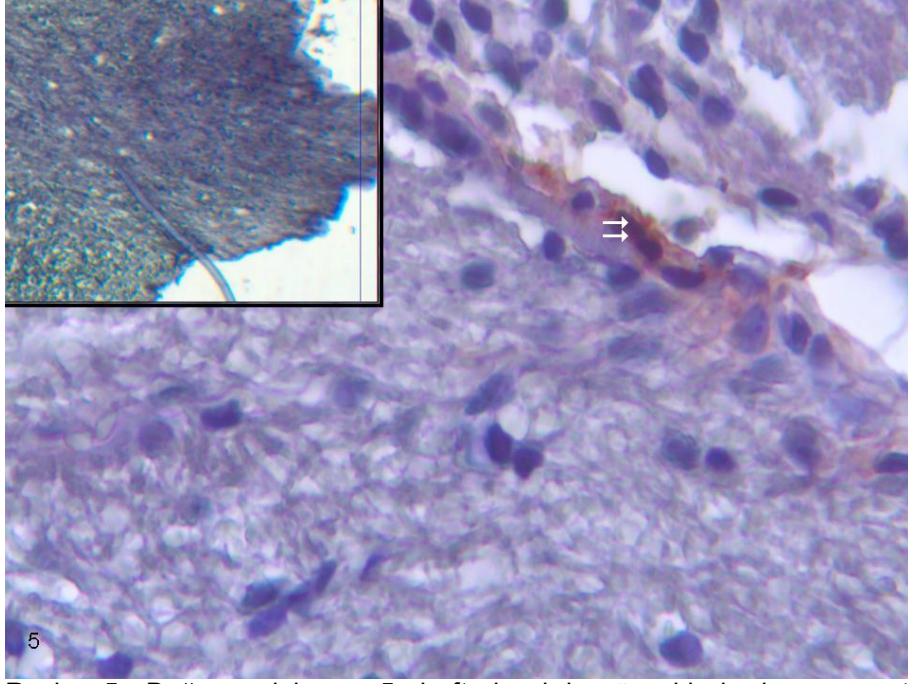
Resim 2: Dört günlük grupta GFAP'ın immünhistokimyasal boyamasında reaksiyonun tam spesifik olmadığı ancak astrosite farklılaşan hücreler ($\uparrow$) ile yer yer izlenen zar düzeyindeki ve sitoplazmadaki tutulum ($\Rightarrow$) görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100)



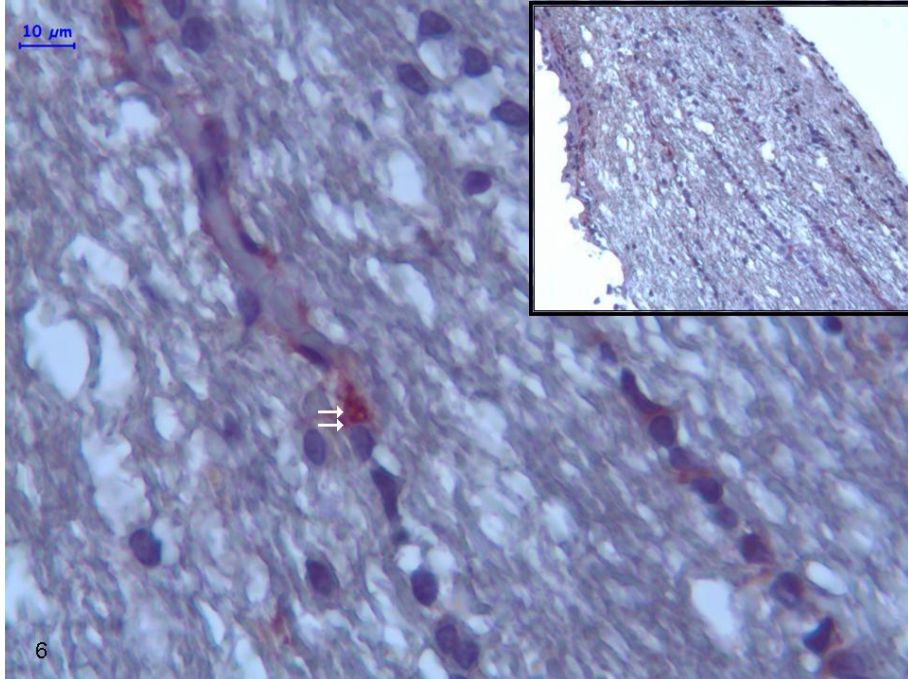
Resim 3: Yenidoğan grubuna (4 günlük) ait n.opticus'un yarı ince kesitlerinin panoramik görünümünde çevre bağ dokusu kılıfının oldukça kalın olduğu (↑) (küçük resim (Toluidin Mavisi x 40)), büyük büyültmeli resimlerde miyelin kılıfın oldukça ince olduğu (⇔) ve aralarında oligodendrositler (OI) ayırt ediliyor (Toluidin Mavisi x 1000).



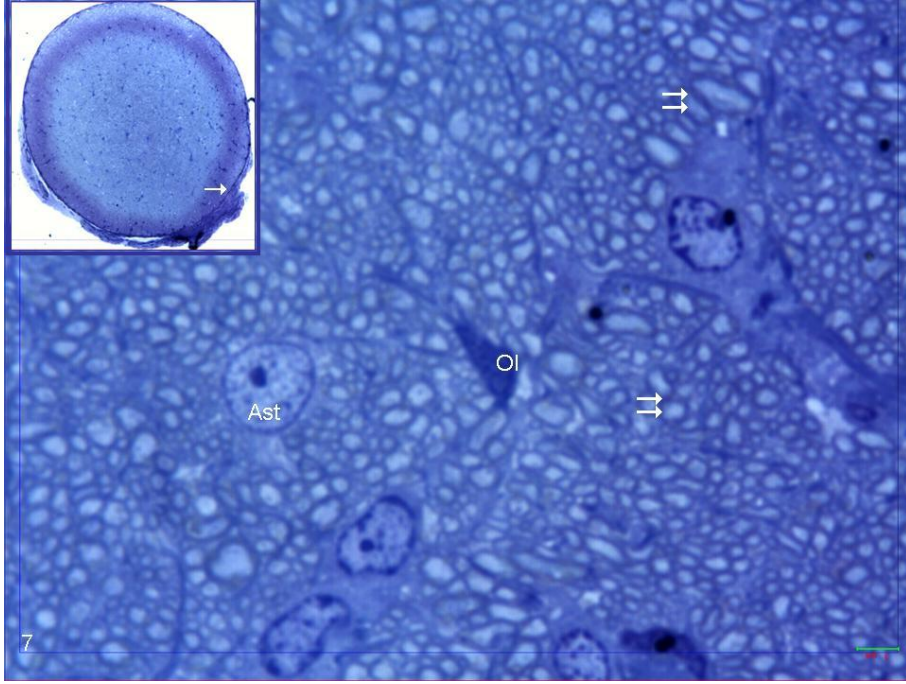
Resim 4: Dört günlük yenidoğan grubun elektron mikroskop resminde miyelin kılıfı oluşturan oligodendrosit (OI) sitoplazmasında serbest ribozomlar (Ri), genişlemiş GER tübülüsleri ve mitokondriyonlar (M) ile birlikte ara bağ dokusunda demetler oluşturmamış halde kollajen lifler (Ko) izleniyor. Birbirine koşut yerleşimli miyelin lameller (→) ile birlikte aksonda nörofilaman (Nf) ve nörotübülüslerin (Nt) enine kesitleri görülüyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrata x 7000).



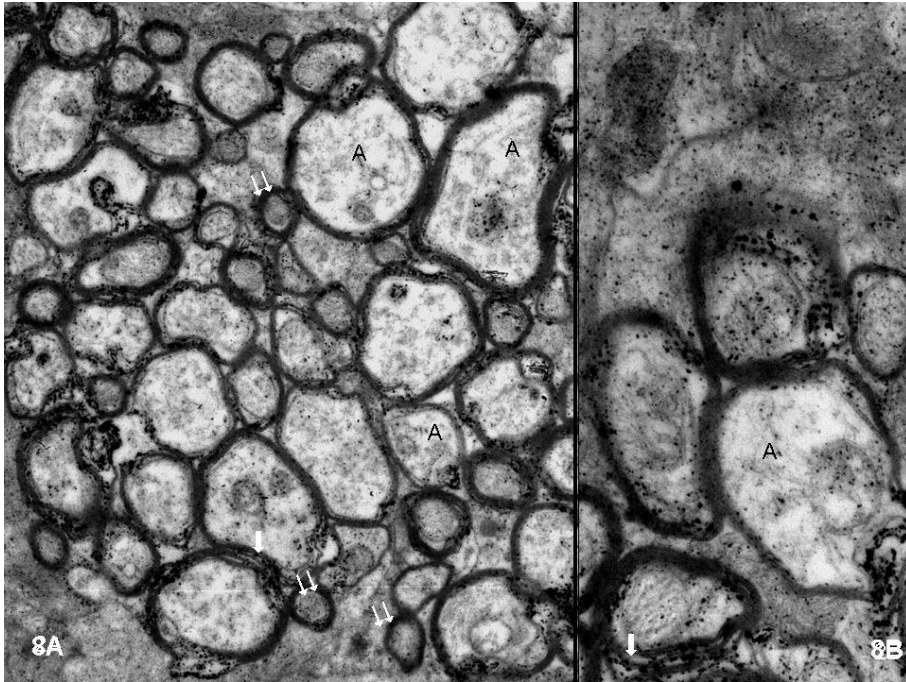
Resim 5: Doğumu izleyen 5. haftada doku örnekleri alınan grupta liflerin periferinde (⇒) NGF primer antikor tutulumu görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



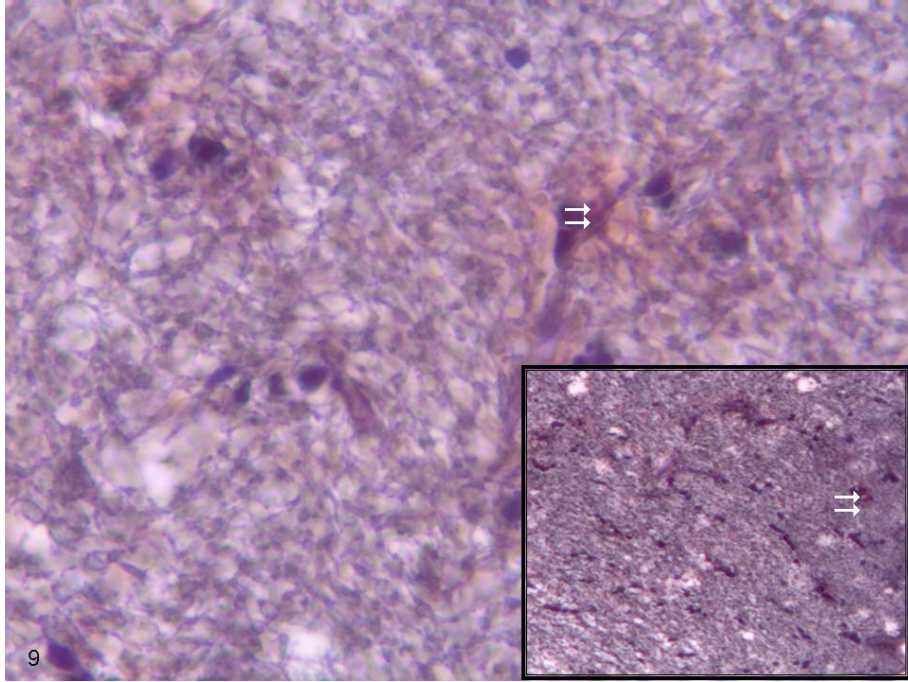
Resim 6: Aynı grupta GFAP tutulumu izlenen astrositler (⇒) görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



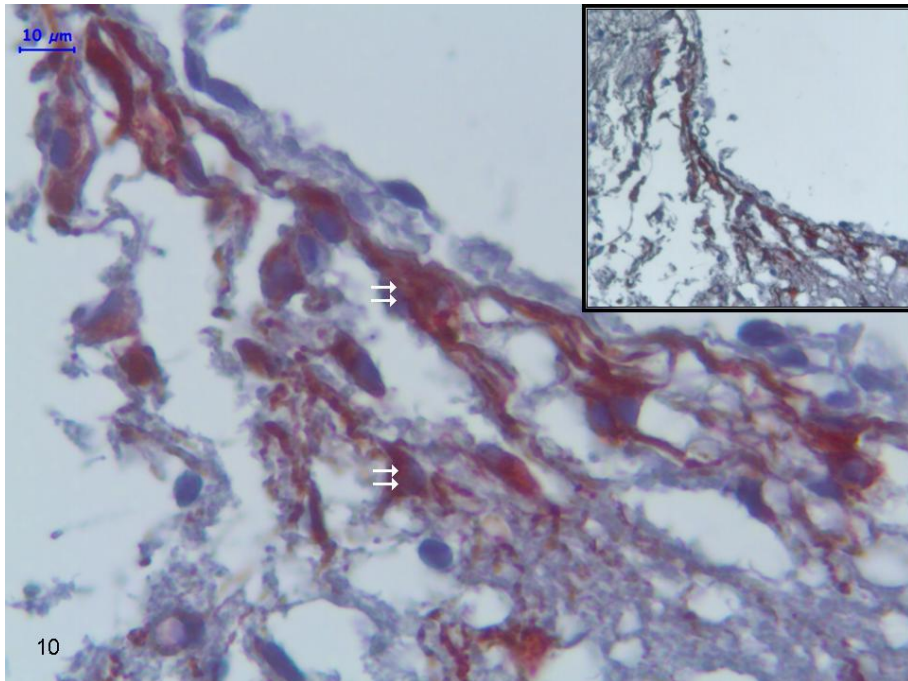
Resim 7: Aynı grubun yarı ince kesitlerinde n.opticus'un daha düzenli olduğu ve bağ dokusu kapsülünün (→) belirgin olduğu görülüyor (küçük resim (Toluidin Mavisi x 40)). Büyük büyültmeli resimde miyelin kılıfın (⇨) belirlediği ve arada gelişkin astrositler (Ast) ile birlikte miyelinli aksonlara yakın yerleşimli oligodendrositlerin (Ol) varlığı ayırt ediliyor (Toluidin Mavisi x 1000).



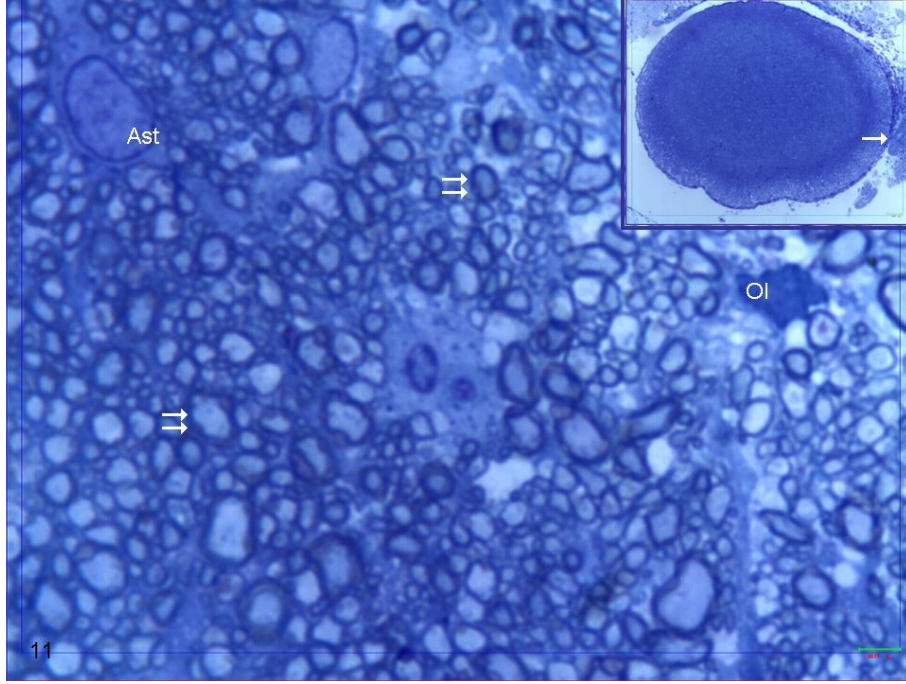
8: Beş haftalık grubun elektron mikroskop resminde küçük çaplı miyelinli aksonlar (⇨) ile birlikte, lameller arasında açılmalar gözlenen (⇨) büyük çaplı aksonlar (A) görülüyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrat, Resim 8A x 4400- Resim 8B x 7000)



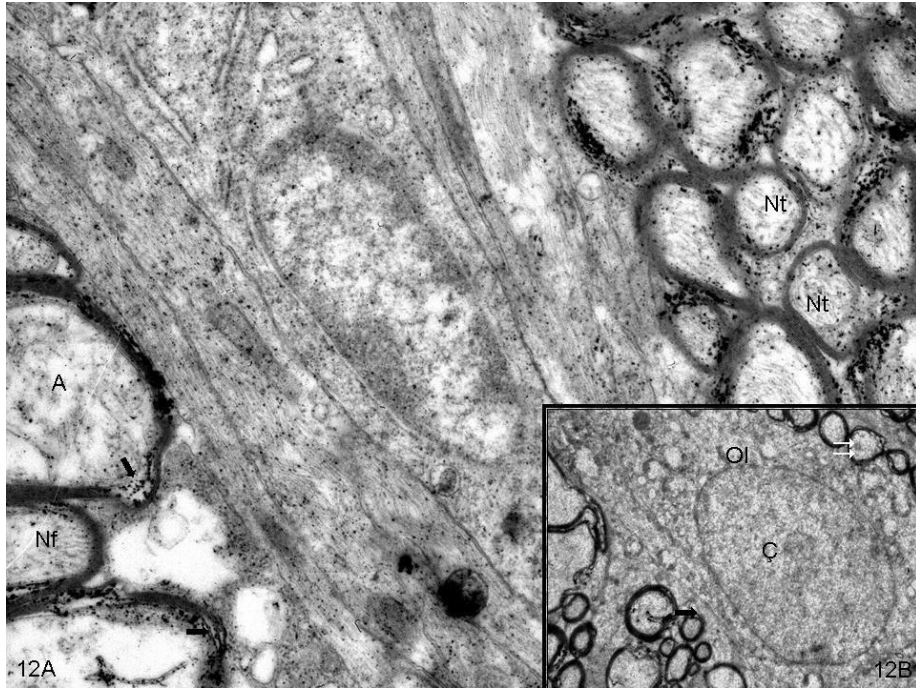
Resim 9: Doğumu izleyen 7. haftada doku örnekleri alınan grupta büyük ve küçük büyültmeli resimlerde hem glia hücrelerinde hem de uzantılarında (⇒) görülen NGF tutulumu ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



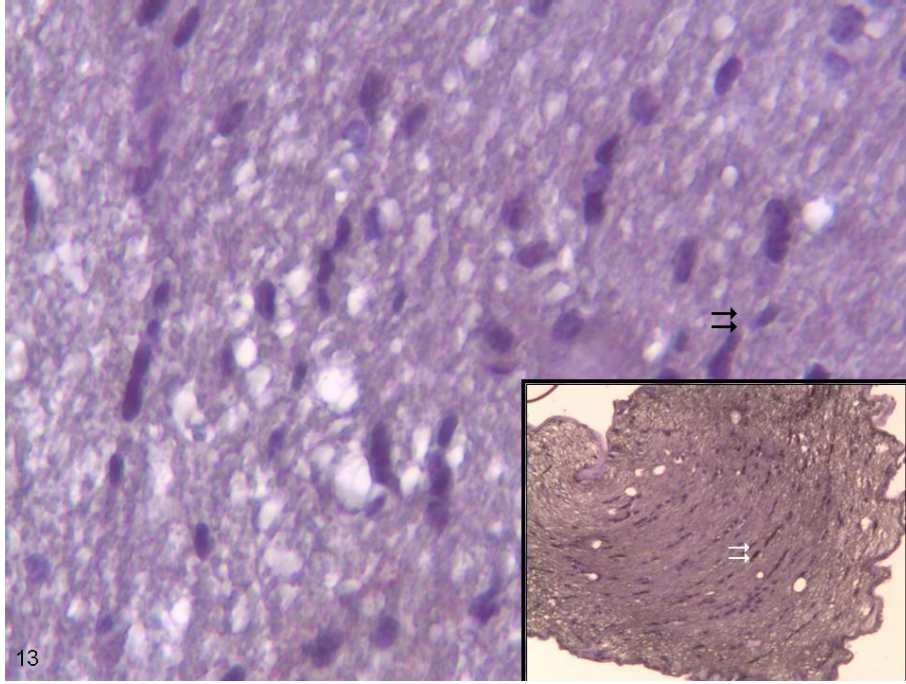
Resim 10: Aynı grubun GFAP ile yapılan immünohistokimyasal boyamasında astrosit sitoplazmasındaki (⇒) çok yoğun immünreaksiyon ilgiyi çekiyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



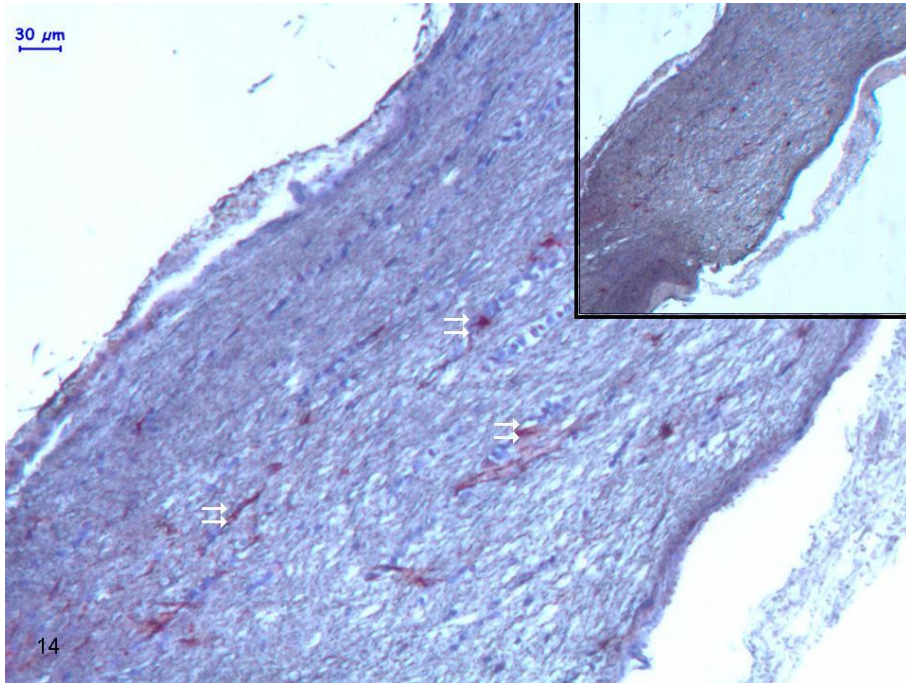
Resim 11: Yedi haftalık grupta n.opticus baş dokusu kılıfının (→) gelişine eşdeğer yapıda olduğu görülüyor (küçük resim (Toluidin Mavisi x 40)). Miyelin kılıfın (⇒) gelişkin yapıya eşdeğer olduğu ve aralarında astrositlerin (Ast) ve oligodendrositlerin (Ol) varlığı ayırt ediliyor (Toluidin Mavisi x 1000).



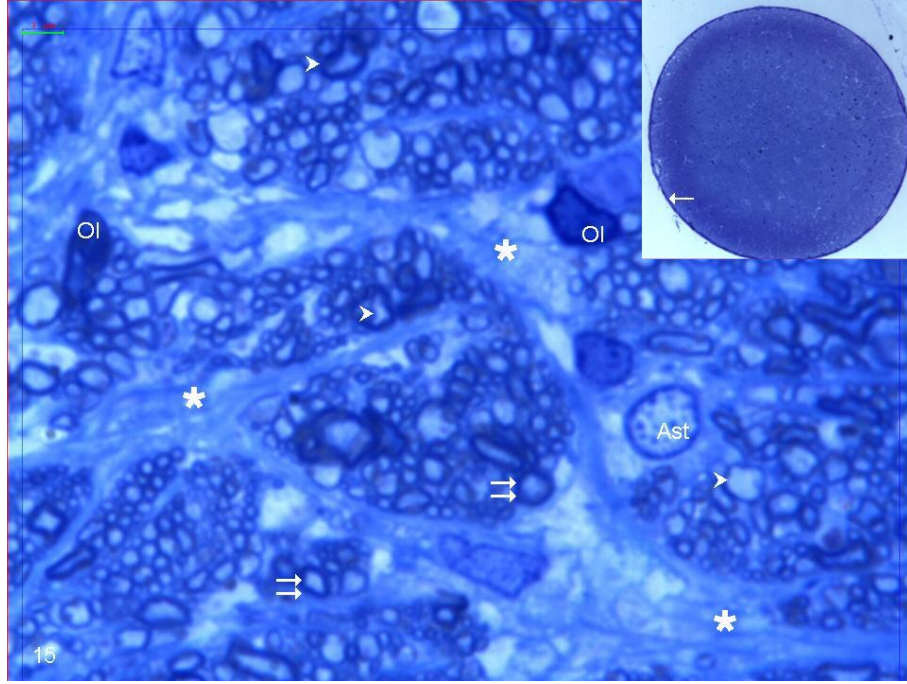
Resim 12: Aynı grubun elektron mikroskopik resminde oligodendrositler (Ol), hücre çekirdeği (Ç), yer yer açılmalar görülen miyelinli sinir lifleri (→), akson (A), nörofilamanlar (Nf) ve nörotübülüsler (Nt) görülüyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrat, Resim 12A x 12000- Resim 12B x 3000).



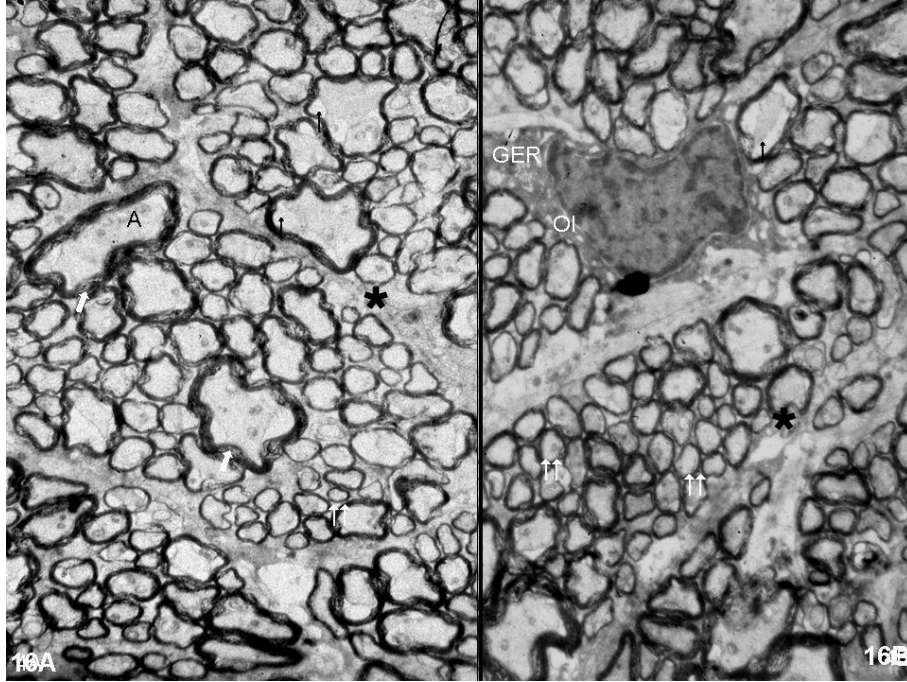
Resim 13: Erken ergin grupta NGF tutulumun doku genelinde çok zayıf olduğu (⇒) izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



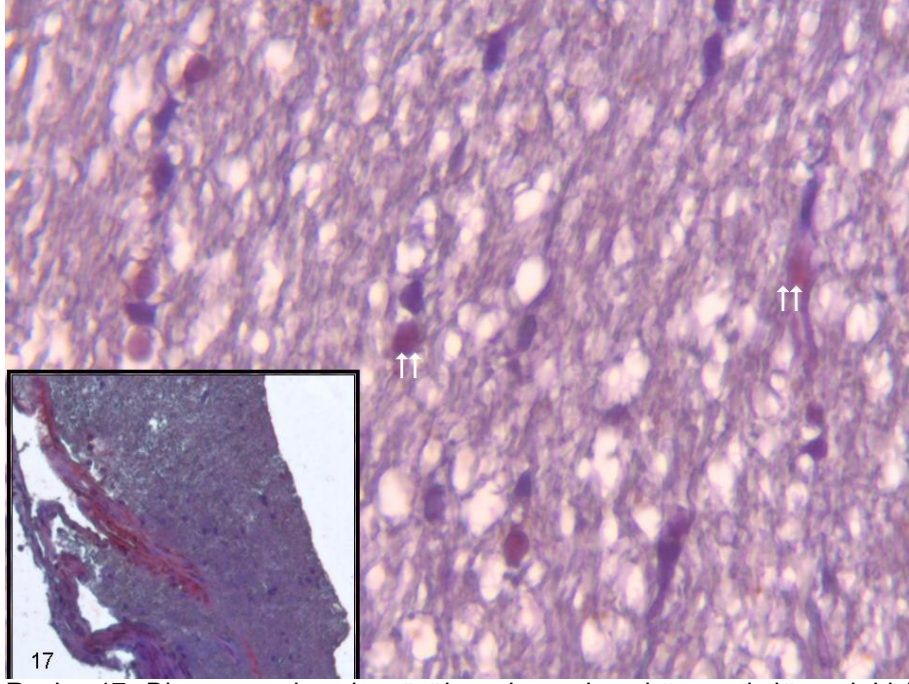
Resim 14: Aynı grupta GFAP tutulumu, astrosit sitoplazmasında (⇒) ve uzantılarında oldukça özgül ve yoğun olarak gözleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



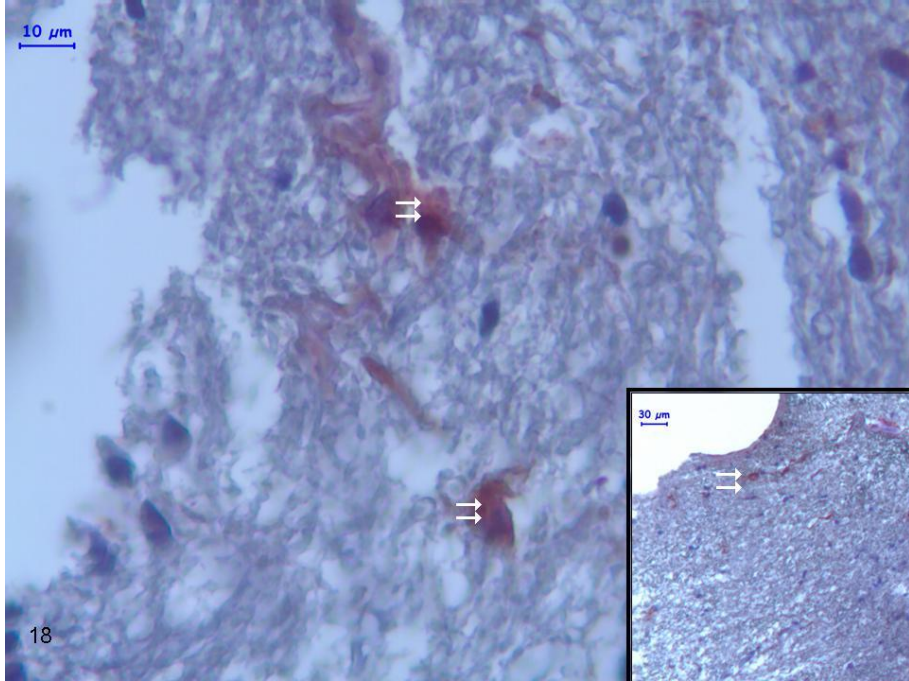
Resim 15: Erken ergin dönem grubun (3 ay) yarı ince kesitlerinde n.opticus'un çevresindeki bağ dokusu (→) izleniyor (küçük resim (Toluidin Mavisi x 40)). Yarı ince kesitin büyük büyültmeli resminde n.opticus'un geniş bağ dokusu (*) bölmeleri, astrositler (Ast) ve oligodendrositler (Ol) ayırt ediliyor. Normal yapıdaki miyelinli aksonlar (⇔) ile miyelin kılıfta dejenerasyon görülen aksonlar (➤) görülüyor (Toluidin Mavisi x 1000).



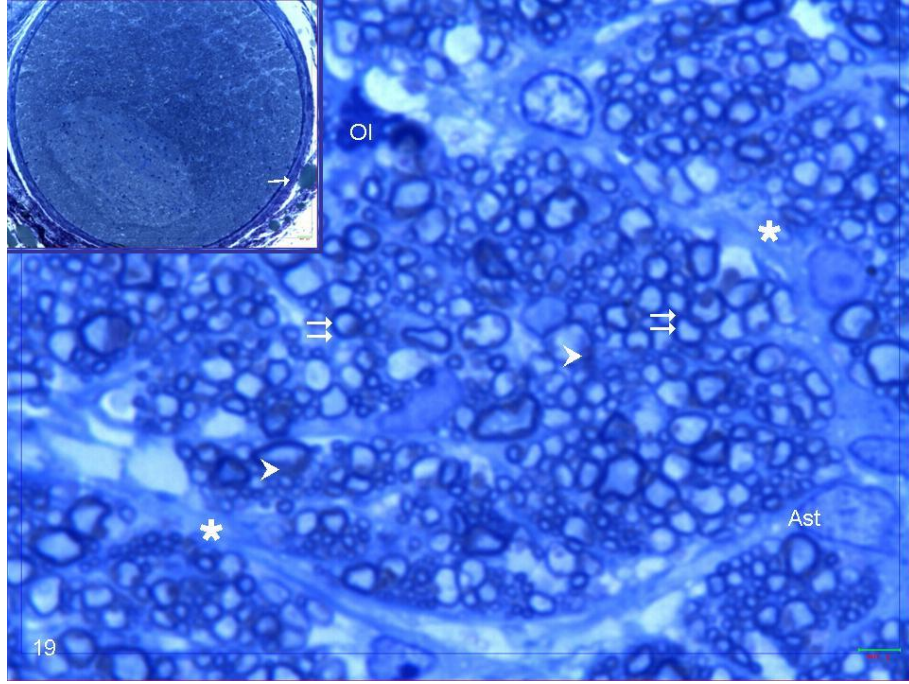
Resim 16: Erken ergin dönem grubunda (3 ay), oligodendrosit (Ol) ve hücre sitoplazmasında yer yer genişlemiş GER tübülüsleri görülüyor (Resim 16B). Normal yapıda izlenen küçük çaplı miyelinli lifler (⇔) ve büyük çaplı miyelinli liflerde görülen açılmalar (➤) ve aksonun (A) çekildiği miyelinli lifler (*) izleniyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrata, Resim 16A-16B x 3000).



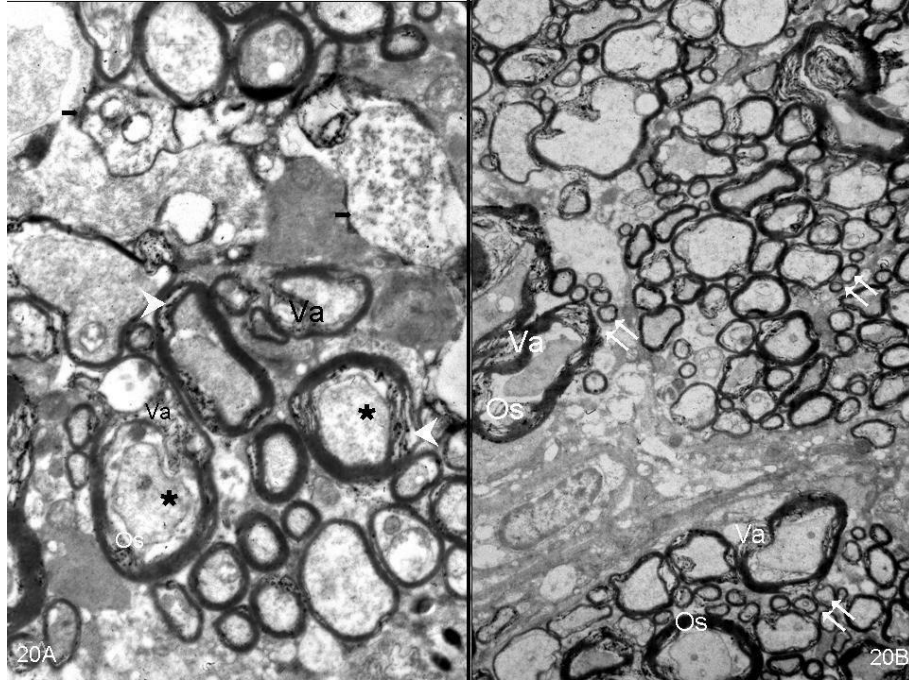
Resim 17: Bir yaş grubunda görülen aksonal ve hücresel düzeydeki NGF tutulumu ($\Rightarrow$) izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



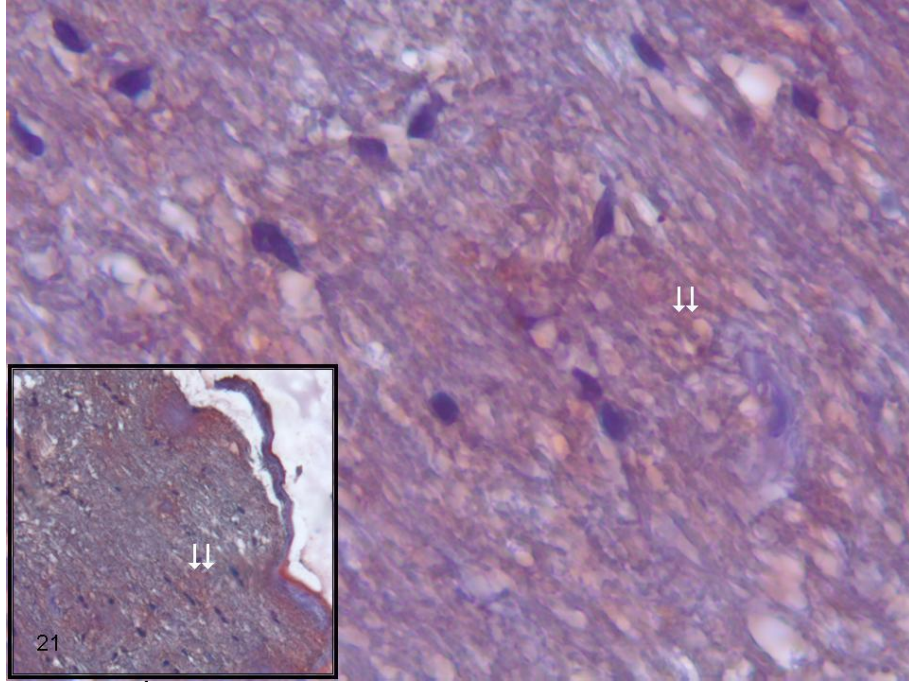
Resim 18: Bir yaş grubunda astrositler de ($\Rightarrow$) görülen GFAP immünreaktivitesi (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



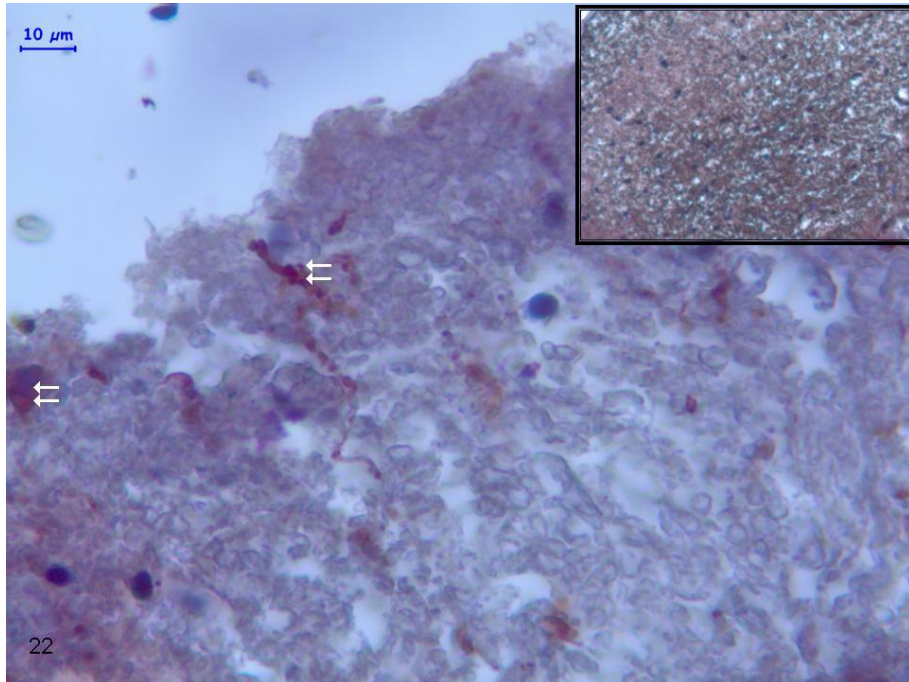
Resim 19: Geç ergin dönem grubun (1 yaş) yarı ince kesitlerinde n.opticus'un çevresindeki bağ dokusu (→) izleniyor (küçük resim (Toluidin Mavisi x 40)). Yarı ince kesitin büyük büyültmeli resminde n.opticus'un geniş bağ dokusu (*) bölmeleri, astrositler (Ast) ve oligodendrositler (Ol) ayırt ediliyor. Normal yapıdaki miyelinli aksonlar (⇔) ile miyelin kılıfta dejenerasyon görülen aksonlar (➤) görülüyor (Toluidin Mavisi x 1000).



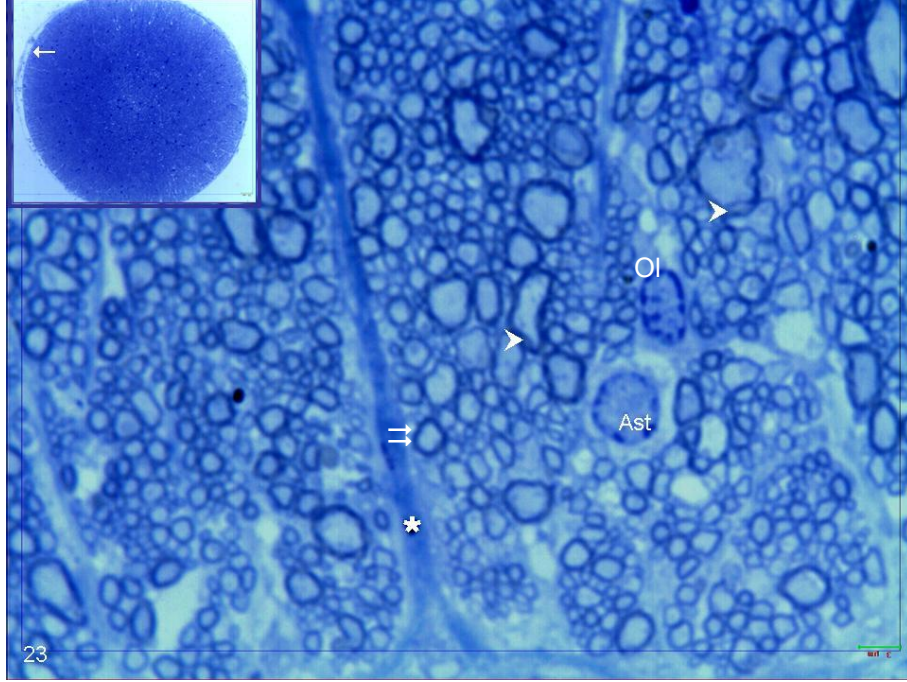
Resim 20: Geç ergin dönemde (1 yaş) normal yapıda izlenen küçük çaplı lifler (⇔) ile birlikte büyük liflerin miyelininde açılma ve kayıp (➤), vakuolleşme (Va), osmiyofilik madde birikimi (Os), aksonda çekilme (*) görülüyor. Bazı miyelin kılıflarında ise ara açılması nedeniyle olaylanan çiftleşme (➤) izleniyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrata, Resim 20A-20B x 3000).



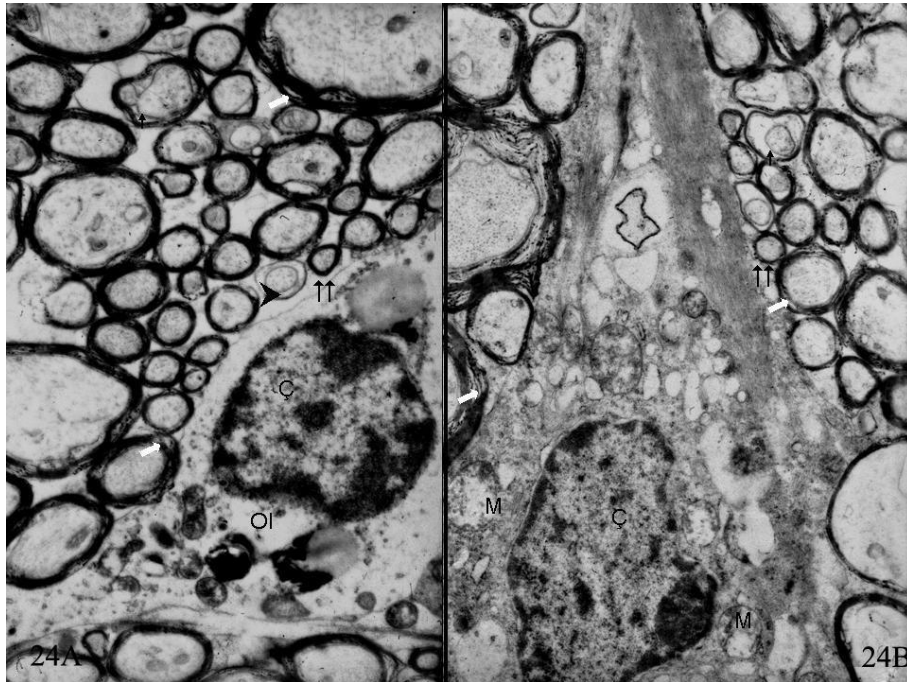
Resim 21: İki yaş grubunda görülen aksonal ve hücresel düzeydeki NGF tutulumu (⇒) izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



Resim 22: Yaşlı grupta (2 yaş) astrositlerde (⇒) görülen GFAP immünreaktivitesi (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400- küçük resim x 100).



Resim 23: Yaşlı grubun (2 yaş) yarı ince kesitlerinde n.opticus'un çevresindeki bağ dokusu (→) izleniyor (küçük resim (Toluidin Mavisi x 40)). Yarı ince kesitin büyük büyültmeli resminde n.opticus'un geniş bağ dokusu (*) bölmeleri, astrositler (Ast) ve oligodendrositler (Ol) görülüyor. Normal yapıdaki miyelinli aksonlar (⇔) ile miyelin kılıfta dejenerasyon görülen aksonlar (➤) ayırt ediliyor (Toluidin Mavisi x 1000).



Resim 24: Yaşlı gruba ait elektron mikroskopik resimlerde normal yapıda izlenen oligodendrosit (Ol) ile hücre çekirdeği (Ç) ve küçük çaplı miyelinli sinir lifleri (⇔). Büyük çaplı liflerde görülen miyelin kılıfta lamel kayıpları (⇨) ile birlikte çiftleşme (➤) ve aksonda çekilme (↑) görülüyor. Aksondaki mitokondrionlarda (M) görülen kristolizis (Uranil Asetat-Kurşun Sitrat, Resim 24A-24B x 7000).

Morfometrik Analiz:

N.opticus Çapı:

N.opticus'un çapları ortalaması açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Kruskal-Wallis testi, $P= 0,001$). Bonferroni düzeltmesi ($P< 0,008$) ile; 5 haftalık ile 1 yaş, 5 haftalık ile 2 yaş, 3 aylık ile 1 yaş ve 3 aylık ile 2 yaş gruplarının birbirinden farklı olmasından kaynaklandığı saptanmıştır. (Tablo 1 ve 2, Şekil 5).

N.opticus Akson Sayımı:

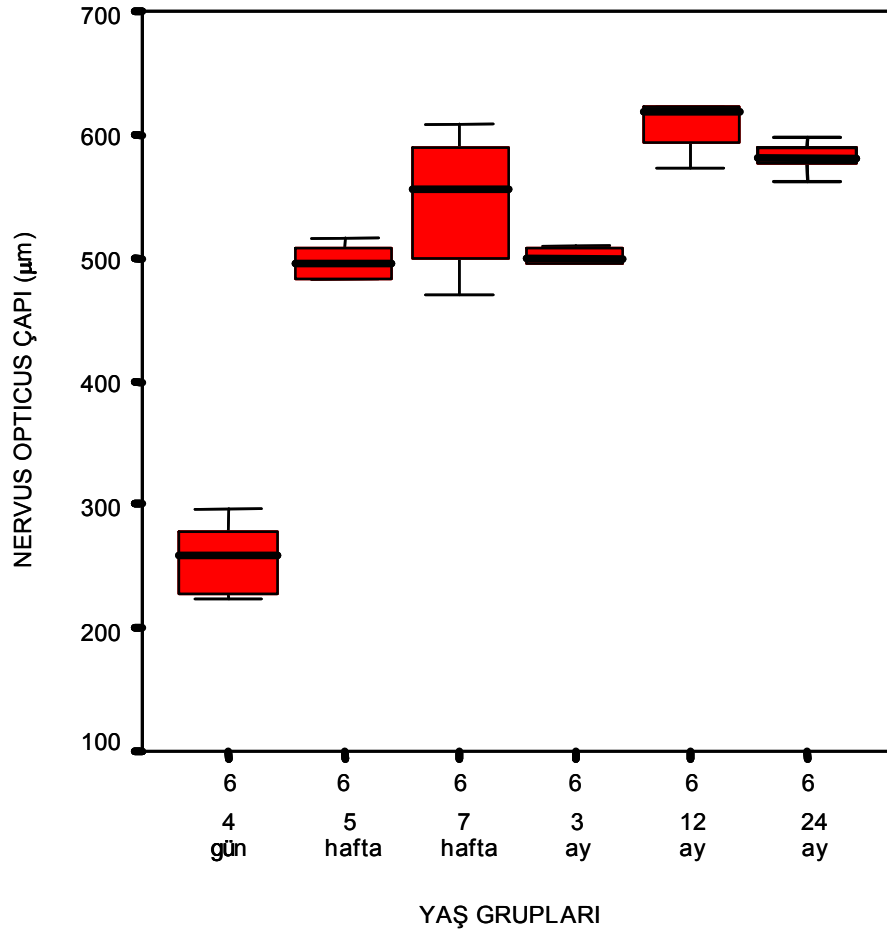
N.opticus'un akson sayısı ortalaması açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Kruskal-Wallis testi, $P= 0,002$). Bonferroni anlamlılık düzeyi $P< 0,008$ dikkate alındığında 5 haftalık ve 7 haftalık yaş gruplarının birbirinden farklı olmasından kaynaklanmaktadır. (Tablo 3 ve 4, Şekil 6).

Tablo 1: Değişen yaş gruplarındaki n.opticus'un çap değerleri. Verilere Kruskal-Wallis testi uygulandı ($P= 0,001$).

Deney grupları	N.opticus Çapı (µm)	Standart Sapma	Minumum- Maksimum Değer
Yenidoğan (4 günlük) (n=6)	257,33	± 26,50	224,18-296,13
Puberte öncesi (5 haftalık) (n=6)	495,92	± 14,17	481,55-516,09
Puberte (7 haftalık) (n=6)	546,31	± 49,29	469,63-608,16
Genç (Erken Ergin, 3 aylık) (n=6)	501,25	± 6,29	494,80-510,62
Erişkin (Geç Ergin, 1yaş) (n=6)	608,02	± 19,06	572,13-623,21
Yaşlı (2 yaş) (n=6)	580,72	± 11,21	561,83-597,51

Tablo 2: Değişen yaş gruplarındaki n.opticus'un çap değerlerine Bonferroni düzeltmesi uygulandı. *P< 0,008 olan 5 haftalık ve 1 yaş, 5 haftalık ve 2 yaş, 3 aylık ve 1 yaş, 3 aylık ve 2 yaş grupları birbirinden anlamlı olarak fark yapmaktadır.

Yaş Grupları	4 (gün)	5 (hafta)	7 (hafta)	3 (ay)	1 (yaş)	2 (yaş)
4 (gün)		0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
5 (hafta)			0,15	0,522	*0,004	*0,004
7 (hafta)				0,15	0,025	0,337
3 (ay)					*0,004	*0,004
1 (yaş)						0,055
2 (yaş)						



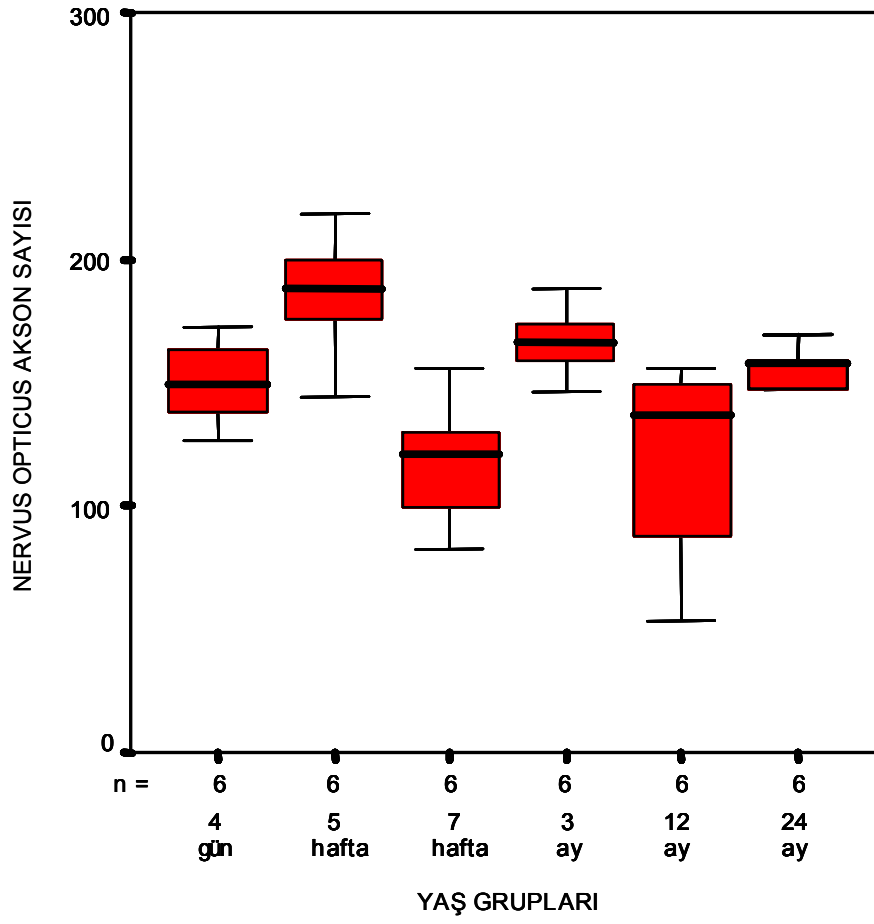
Şekil 5: Yaşa bağlı değişen n.opticus çaplarının dağılımı.

Tablo 3: Deney grupları ile birlikte değişen n.opticus'un akson sayıları. Verilere Kruskal-Wallis testi uygulandı (P= 0,002).

Deney grupları	Akson Sayısı	Standart Sapma	Minumum- Maksimum Değer
Yenidoğan (4 günlük) (n=6)	149,6667	±16,9312	126-172
Puberte öncesi (5 haftalık) (n=6)	185,6667	±25,8199	144-218
Puberte (7 haftalık) (n=6)	118,3333	±25,6489	83-156
Genç (Erken Ergin, 3 aylık) (n=6)	166,3333	±14,0665	146-188
Erişkin (Geç Ergin, 1 yaş) (n=6)	120,0000	±41,0707	53-156
Yaşlı (2 yaş) (n=6)	152,3333	±15,9833	123-169

Tablo 4: Değişen yaş gruplarındaki n.opticus'un akson sayısı değerlerine Bonferroni düzeltmesi uygulandı. *P< 0,008 olan 5 haftalık ve 7 haftalık yaş grupları birbirinden anlamlı olarak fark yapmaktadır.

Yaş Grupları	4 (gün)	5 (hafta)	7 (hafta)	3 (ay)	1 (yaş)	2 (yaş)
4 (gün)		0,02	0,055	0,078	0,262	0,748
5 (hafta)			*0,006	0,109	0,016	0,037
7 (hafta)				0,06	0,81	0,025
3 (ay)					0,013	0,147
1 (yaş)						0.054
2 (yaş)						



Şekil 6: Yaşa bağlı değişen n.opticus'un akson sayısının dağılımı.

5. TARTIŞMA

Doğar doğmaz başlayan yaşlanma süreci, daima bilim adamlarının ilgi odağı olmuştur. Bu nedenle yaşlanmanın içeriden programlanan ve dışarıdan belirlenen kronik bir süreç olduğu konusunda çeşitli teoriler ileri sürülmüştür³⁵.

Yaşlanmaya bağlı olarak, canlı bedendeki diğer organlarda olduğu gibi gözde de çoğu geri dönüşsüz ve ciddi lezyonlar ortaya çıkar. Azalan görme keskinliği, görme alanı, kontrast duyarlılığı, hareket algılanması ve karanlık adaptasyonu yaşlılarda görülen kayıplardır^{11,35}.

Günümüzde n.opticus ile ilgili insan ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok araştırma vardır. Görme sisteminde, ilerleyen yaşa bağlı olarak meydana gelen değişiklikler, insan ve ratlarda benzerlik göstermektedir. Bu nedenle gelişmekte olan erişkin ratlarda görme sistemi morfolojik, fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal teknikler kullanılarak ayrıntılı incelenmiştir. Ancak rat n.opticus'undaki yaşa bağlı değişimler morfolojik, immünohistokimyasal ve ince yapı düzeyinde olmak üzere, çeşitli yöntemler bir arada kullanılarak tüm yönleriyle araştırılmadığı görülmektedir. Bu nedenle de sonuçlar arasında bir fikir birliği oluşmamıştır^{2,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,15,21,26,27,29,31,32,34,61,62,63,64,65,66,67}.

Bu çalışmada; n.opticus'da yaşa bağlı oluşan değişiklikler morfometrik, immünohistokimyasal ve ince yapı düzeyinde incelenerek daha kapsamlı sonuç elde edilmeye çalışılmıştır.

Balazsi ve ark.¹⁴ yaşları 3,5-82 arasındaki 16 normal insanda n.opticus lif sayısını incelemiş, ilerleyen yaşın anlamlı bir etkisi olduğunu göstermiştir (P=0,0207). 1.192.400 ve 1.295.610 arasında 16 sinir lifi için ortalama sayı $1.244.005 \pm 20.033$ olarak tespit etmiştir. İnsan n.opticus'unun lif sayısı 40.000 ile 1.435.453 arasında olduğunu tahmin etmiştir. Yetmiş yaşındaki bir insanın n.opticus'u 1.25 milyon lif içerdiğini, 70 yılda yaklaşık 400.000 liflik bir kayıp olduğunu göstermiştir. Ortalama yıllık 5637 n.opticus lif kaybı bildirmiş ve bu kaybıda önemli bulmamıştır.

Diğer bir çalışmada insan n.opticus aksonlarının yaşa bağlı azalması incelenmiş, toplam akson popülasyonu yaş ilerledikçe azalmıştır. Yine yaş ilerledikçe akson yoğunluğunda da bir azalma olmuştur. Akson popülasyonları sinir başına 1.680.000 aksondan (42 yaşında) 759.000 aksona (74 yaşında) değişmiştir. Yaşlının n.opticus'u genç olanlara göre anlamlı derecede az aksona sahiptir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır²⁹.

Jonas ve ark.³¹ yaşları 20 ile 75 arasında olan normal insan n.opticus liflerini incelemiş, ortalama sinir lifi sayısı en az 816.000 ve en fazla 1.502.000 olmak üzere $1.159.000 \pm 196.000$ olarak saptamıştır. Her yıl başına anlamlı ($P=0,025$) kayıp yaklaşık olarak 5426 sinir lifi olduğunu bildirmişlerdir.

Repka ve Quigley²⁸ yaptıkları çalışmada, 4 ile 84 yaşları arasındaki insan n.opticus'larında, yıl başına yaklaşık 500 veya 75 yıl boyunca % 6 kadar aksonlarda azalma olduğu görülmüştür. Ortalama lif sayısı 693.000 ve ortalama aksonal lif çapı $0,96 \mu m$ bulunmuştur. Sinir lifi sayısında hafif bir düşüş olmasına rağmen, yaş ile akson arasında istatistiksel olarak anlam bulunmamıştır.

Gebeliğin 8 ve 18 haftaları arasından seçilen insan embriyosunun n.opticus'larındaki akson sayısının, 3. ve 4. aylarda en yüksek seviyeye ulaştığı ve daha sonrada düştüğü bildirilmiştir⁶⁸.

Normal insanda n.opticus başı'ndaki yaşa bağlı değişiklikler incelenmiş, yaşam boyu yılda yaklaşık olarak 5500 retinal ganglion hücre aksonunun kaybedildiği, bunun da sinirdeki akson kaybı ile aynı doğrultuda olduğu bildirilmiştir²¹.

Maymun n.opticus'unda yaşlanmayla oluşan değişikliklerin incelendiği bir diğer çalışmada; genç sinirler yaşlılardan daha fazla life sahip olsalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaşın ortalama akson çap üzerine de anlamlı bir etkisi saptanamamıştır³².

Sandell ve Peters²⁷ yaşın maymunun n.opticus lifleri üzerine etkisini incelediğinde; sinir liflerinin toplam sayısı genç n.opticus'daki $1,6 \times 10^6$ şeklindeki bir ortalamadan, yaşlanmayla birlikte maymunda 4×10^5 sayısına kadar azalmış olduğunu tespit etmişlerdir.

Robinson ve ark.⁶⁹ yaşa bağlı tavşanın n.opticus aksonlarını incelemiş, gelişim sırasında kaybedilen akson oranını % 60 bulmuştur.

Yew³ 2,5 ile 9 ay arası farelerin retina ve n.opticus'larında yaptığı lif sayımında önemli bir değişiklik bulmamıştır. Fakat yaşla birlikte büyük çaplı liflerde, küçüklere oranla azalma saptamıştır.

Wong ve ark.⁷⁰ genç ve yaşlı farelerin n.opticus liflerinin morfolometrik sonuçlarında çok az farklılık bulmuştur.

Cavallotti ve ark.² yaşı ratlarda n.opticus liflerinin toplam sayısının yaklaşık 67.000 olduğunu saptamışlardır. Yaşı rat n.opticus'undaki tüm sinir liflerinin 0,2-0,4 µm'nin altında çapa sahip ince lifler içerdiğini ve kalın liflerin, yaşlanmanın ilk yok ettiği lifler olduğunu bildirmişlerdir.

Hunter ve Bedi⁸ gelişmekte olan pigmentli ve albino ratın n.opticus liflerini incelemiştir. Her iki türün 7 günlük ratlarında yaklaşık 220.000 n.opticus lifi saptamış ve 15 günden sonra 30.000 lifin azaldığını tespit etmiştir.

Ricci ve ark.⁵ genç, erişkin, yaşlanan ve yaşı ratlarda n.opticus liflerinin sayısını ve değişikliklerini incelemiştir. İlerleyen yaş ile birlikte ratın retinal ganglion hücre sayısında anlamlı bir azalma bulmuştur. Sinir liflerinin toplam sayısı erişkin ratda değişmemesine rağmen yaşı ratlarda dereceli olarak azalmıştır. İnce sinir liflerinde de aynı grupta anlamlı azalma bulmuştur.

Lam ve ark.⁶¹ yenidoğan ve yetişkin rat n.opticus'undaki akson sayısını karşılaştırdıkları çalışmalarında, rat n.opticus'unda bulunan akson sayısında yaşla birlikte % 60 oranında azalma gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Cepurna ve ark.²⁶ yetişkin "Kahverengi Norveç" ratlarında yaşa bağlı n.opticus akson kaybının, diğer cinslere göre daha az olduğunu, yaşam süresince sayıdaki azalma ve dejenerasyon hızının, anlamlı derecede değişmediğini saptamışlardır.

Butt ve Kirvell⁶⁵ çalışmalarında, gelişmemiş (doğumdan itibaren ilk 21 günlük dönem) ve gelişimini tamamlamış (doğumdan 21 gün sonraki dönem) rat n.opticus'larını karşılaştırmış ve yaşla birlikte rat n.opticus'unda gerçek bir akson kaybı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda; yenidoğan evresinden başlayarak puberte öncesi, puberte, genç, erişkin ve yaşı ratlardaki n.opticus çapı ve n.opticus'daki akson sayısı arasındaki değişimler morfometrik olarak incelendi. Farklı yaş gruplarında n.opticus üzerinde yapılan morfometrik değerlendirmede n.opticus çapının puberte öncesindeki gruptan başlayarak anlamlı ölçüde arttığı görüldü. Bu sonuç çapın arttığını bildiren araştırmalarla uyumludur^{2,6,12}.

Yaşa bağlı akson sayısındaki değişikliğin ise; puberte öncesi ve puberte dönemindeki ratlarda miyelinli sinir lifleri sayısında anlamlı fark olduğu görülürken yaşın ilerlemesi ile birlikte akson sayısındaki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değişmediği saptandı. Ancak puberte öncesinde, genç ve yaşı grubunda akson sayısı artmasına

karşın puberte ve erişkin ratlarda azalmıştır. Sonuçlarımız bu konuda yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Bu artış ve azalma benzer çalışmalarda da tam olarak açıklanamamıştır^{2,5,7,8,9,26,61}.

İnsan n.opticus başı'nda iki astrosit şekli ayırt edilmiştir. Bunlardan ilki ince gövdeli astrositler, aksonların içinden geçtiği delikli bir yapı oluşturacak şekilde damarlar üzerine yerleşmiş glial tipi oluştururken, ikincisi ise kalın gövdeli astrositler olup, aksonları laminar bölgeye doğru yönelten glial tipi oluşturduğu bildirilmektedir²⁴.

Kesiti alınmış insan n.opticus başı'nın çift antikör immüno Floresan çalışmaları lamina cribrosa sclerae'sinin hücre dışı matriksinde Tip IV kollajen ve laminin belirgin varlığını işaret etmiştir. Bu makromoleküller sinir fasikülleri boyunca transvers olarak tabakalanmış ve kribriform plaklardan oluşmuştur. Bu dokunun hücre dışı matriksinde nispeten az Tip III ve Tip I kollajeni rastlanırken fibronektin saptanamamıştır⁷¹.

İnsan embriyo ve fetüslerinde gelişmekte olan n.opticus'lara immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Oligodendrosit ve astrositlerin fetal gelişim sırasında n.opticus'ların gelişimsel büyümesi ve miyelinizasyonu ile karşılıklı ilişkide olduğu düşünülmüştür³⁶.

Godlewski⁶ yaşlanan ratda n.opticus miyelin liflerinin morfolojisini incelemiştir. Yaşlanma ile hem miyelin lamellerinin sayısının, hem de lameller arası mesafenin arttığını, bu nedenle de miyelin kılıfının kalınlığında artış olduğunu bildirmiştir. En yaşlı (2,5 yıl) ratlarda tekrar azalmıştır.

Colello ve Schwab⁶³ rat n.opticus'unda yaptığı akson sayımında; miyelinsiz liflerin, miyelinli liflerden % 10-30 daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Bununla birlikte Wong ve ark.⁷⁰ genç ve yaşlı fare n.opticus'u ile ilgili yaptığı çalışmada, büyük çaplı miyelinli liflerde dejenerasyonun yaştan ilerlemeye başlamasıyla artarak devam ettiğini tespit etmiştir.

Yaptığımız çalışmamızda da büyük çaplı miyelinli liflerde dejenerasyonun, yaştan ilerlemesi ile başlayıp gittikçe artarak devam ettiği görülmüştür. Erişkin ve yaşlı grupta miyelinde açılma, çift kat, lamellerde kayıp ve çekilme gibi yaşa bağlı dejeneratif değişiklikler izlenmiştir.

Hernandez ve ark.¹⁷ immüno Floresan boyama kullanarak insan n.opticus başı'nda yaşa bağlı değişiklikleri incelemiştir. Area cribriformis sclera'daki gözeneklerin yaş ile birlikte genişlediğini, sinir demetlerinin bağ dokusu desteğini oluşturan Tip I ve III kollajen ile

elastinin yoğunluğunun yaşa bağlı değişiklikler gösterdiğini, Tip IV kollajenin ise, bölgeyi bir bazal membran gibi kapladığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmaya göre, yaşla birlikte artan bağ dokusunun olası sorumlusu olarak, artan kollajen ve elastin görülmekte ve yaşla birlikte n.opticus'un aksonlarında dereceli kayıplar oluşmaktadır. Çalışmanın sonuçlarına göre, kaybolan dokunun yerine ekstrasellüler matriks materyalinin, kollajen ve elastinin fibriler formlarını içereceğini ve bu nedenle yaş ile birlikte n.opticus başında küçük bir hacim kaybı olabileceği görüşünü savunmuşlardır¹⁷.

Bazı araştırmacılar, rat n.opticus'unda yaşa bağlı değişiklikleri incelemek üzere yaptıkları immünohistokimyasal çalışmalarında; merkezi sinir sisteminde hasar, akson dejenerasyonu ve eş zamanlı miyelin kılıflarının parçalanması, gliosis ve glial skar dokusunun oluşumu ile sonuçlanacağını bildirmişlerdir^{13,24,65}.

Butt ve Kirvell⁶⁵ çalışmalarında, gelişmemiş (doğumdan itibaren ilk 21 günlük dönem) ve gelişimini tamamlamamış rat n.opticus'larında glial hücreleri immünohistokimyasal olarak işaretleyerek karşılaştırmışlardır. Buna göre n.opticus'larda gerçek bir akson kaybı ve dejenere akson lifleri boyunca uzanan, yoğun astrosit uzantıları tarafından oluşturulan, homojen bir glial skar dokusu izlenmişlerdir. Sonuçta gelişmemiş rat n.opticus'undaki glial hücreleri Wallerian dejenerasyonuna, yetişkindeki gibi yanıt vermiştir. Örneğin aksonlar belirgin reaktif değişiklikler geçirmiş, yoğun glial skar dokusu oluşmuş, aksona bağımlı olmadan oligodendrositler devamlılık göstermiş ve olasılıkla mikrogial makrofajların tam olmayan aktivasyonuna bağlı olarak etkisiz miyelin fagositozu oluşturduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda erişkin ve yaşlı grubunda kaybolan n.opticus lifleri yerine, glial hücre ve uzantıları ile doldurulduğu gözlemlendi. Sonuçta bu şekilde glial skar dokusunun oluştuğu düşünüldü.

May⁴, rat n.opticus başında yaşa bağlı değişiklikleri incelendiği bir çalışmada; yaşlı ratlarda, gençlere göre Tip I ve II kollajende belirgin bir artış görmüştür. Bazal membran bileşenlerinin boyanması değişmemiştir. Gap-junction oluşum düzeyinde yaşa bağlı bir glial reaksiyon gözlenirken, GFAP tutulumunda hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, farklı yaş gruplarında, astrositleri belirlemek için GFAP primer antikoru kullanıldı. GFAP tutulumu doğumdan sonraki 4. günden başlayarak görüldü. Yaşın ilerlemesiyle birlikte immünreaktivitenin hem astrosit sitoplazmasında hem de astrosit sitoplazmik uzantılarının

sonlandığı kapiller ve piamater çevresinde daha özgün olarak görüldüğü saptandı.

Cavallotti ve ark.² n.opticus'un yaşıla ilgili değişımlerini 3 aylık (genç), 1 yaşı (erişkin) ve 2 yaşı (yaşılı) erkek ratlarda incelemiştir. Astrositlerin lokalize edilmesi ve tanımlanmasında belirleyici olan GFAP'ın saptanması için immünohistokimyasal yöntemle boyanmıştır. Sonuçlara göre; astrositler, kapiller ağ ile aksonlar arasında kan-beyin bariyeri oluşturmaktadır ve rat n.opticus'unda yaşam boyu bulunmaktadır. Sinir liflerinin amiyelinik (hipomiyelinik) olduklarını, olasılıkla miyelinin rolünün glial hücreler (astrositler dahil) tarafından üstlenildiğini göstermişlerdir. Yaşı artışı ile birlikte protein miktarında bir değişiklik saptamamıştır.

Cavallotti ve ark.² genç, erişkin ve yaşılı ratlarda n.opticus'un yaşıla ilişkili morfolojik değişimlerini incelemişlerdir. alışmalarında n.opticus'un meningeal zarında kalınlaşma, astrosit sayısında artış, GFAP immunreaksiyonunun bölgesel yoğunluğunda artış, n.opticus'un çap ve alanında artış, sinir liflerinin sayısında azalış, sinir liflerinin boyutlarında küçülme, sinir lifleri/ meningeal zar oranının 3/1'den 1/1'e düşme gösterdiğini saptamışlardır.

Yaptığımız çalışmada, yetişkin gruptan başlayarak miyelin kılıftaki dejenerasyonun yaşın ilerlemesi ile birlikte artarak devam ettiği görüldü. Özellikle erişkin ve yaşılı gruplarımızda miyelin kılıfta küçük çaplı liflerin normal yapıda olduğu izlenirken, büyük çaplı liflerin miyelininde açılma, vakuolleşme, osmiyofilik madde birikimi, aksonda çekilme oldukça belirgin olarak izlendi. Bazı miyelin lamellerinde kayıp nedeniyle çiftleşme dikkati çekti. Bu süreçte ise astrosit ve oligodendrositler gelişkin yapıları, heterokromatik çekirdekleri ve koyu sitoplazmaları ile izlendi. Oligodendrosit sitoplazmasında yer yer genişlemiş GER tübülüsleri belirgindi. Ayrıca alışmamızda, NGF antikoru n.opticus'daki tutulumu yenidoğan da zar düzeyindeyken yaşın ilerlemesi ile birlikte hem hücresel hemde aksonal düzeyde olduğu görüldü.

Balazsi ve ark.¹⁴ insan n.opticus liflerinde yaşı bağlı değişiklikleri mikroskobik olarak da incelemişlerdir. rneklerinde, tespiteden itibaren olan zaman diliminde, artan doku ödeminin öncelikle sinir demetlerinin periferinde ve çevreleyen glial hücrelerde yerleştiğini saptamışlardır. Ayrıca artan bir oranda şişen aksonlara karşılık gelen, genişlemiş, düzensiz şekli miyelin görüntüleri de izlemişlerdir.

Munari ve ark.¹⁵ 50-88 yaşları arasında değişen 182 deneğin n.opticus'unu mikroskobik olarak incelemiştir. Denek yaşlarına göre astrositlerde değişiklik, aksonda şişme ve dejenerasyon görülmüştür. Bazı mikrogliya hücrelerinin, kendilerini makrofajlara dönüştürdükleri gözlenmiştir. Bu tür hücrelerin içinde, olasılıkla aksonların ve miyelin

kılıflarının dejenerasyonundan kaynaklanan lizozomlar, kolesterol kristalleri ve çok sayıda lipofuksin kümeleri gözlenmiştir.

Sturrock⁶⁸, 8-18 haftalık insan embriyosunun n.opticus'undaki akson sayı değişiklikleri ile ilgili olan elektron mikroskopik çalışmada, 3. ve 4. ayda artan akson sayısının daha sonra düştüğünü, fakat akson kaybının olasılıkla glia uzantılarının sayısındaki artış ile telafi edildiğini bildirmiştir.

Cohen, ince yapı düzeyinde insan n.opticus'u ile ilgili çalışmada, bütün nöroektodermal bileşenlerin, mesodermal bileşenlerden bir pial-glial ara yüz ile ayrıldığını gözlemiştir. Aynı çalışmada Ranvier düğümlerindeki izole tek aksonlar dışında, miyelinsiz akson gözlememiştir. Bunun da, miyelinizasyon spiral katlanma hipotezi ile uyumlu olduğunu bildirmektedir. Bu hipoteze göre, bir aksonun gereğinden fazla miyelinle kılıflanması yüzeyel olarak bir diğerinin üzerinde tabaka oluşturabilir. Ribozomdan fakir sitoplazmaya sahip fibröz tip ve birkaç sitoplazmik fibrilli, ribozomdan zengin tip, asıl glial tipleri oluşturur. Adı geçen ikinci tip oligodendroglial özelliklere daha iyi uyarken, birincisi fibröz astrositlere karşılık gelmektedir²⁵.

Sandell ve Peters²³, Rhesus türü maymun n.opticus'unda ilerleyen yaşın, glial hücreler üzerine etkilerini incelemişlerdir. Astrosit, oligodendrosit ve mikroglia'ların, yaş ilerledikçe, karakteristik olarak sitoplazmik inklüzyonlar geliştirdiğini izlemişlerdir. Bu çalışmada, astrositlerin hipertrofiye uğrayarak, dejenere olan sinir lifleri tarafından boşaltılan yerleri doldurduğunu ve bu sırada bol filamanlar geliştirdiğini saptamışlardır. Oligodendrosit ve mikroglia'ların yaşla birlikte arttıklarını ve kalıntıları içine alan mikroglia'ların büyüdüklerini gözlemişlerdir. Bu kalıntıların genelde dejenere olan miyelinler olduğunu ve sinir lif kaybı ne kadar fazla ise, mikroglia hücrelerinin de o kadar aktif hale geldiğini saptamışlardır. Sonuç olarak yaşlı maymun sinir liflerinin, gençlere göre % 45, daha da yaşlı grupta ise % 75 kayıp olduğunu bildirmişlerdir.

Sandell ve Peters²⁷ bir diğer çalışmalarında ise, maymun n.opticus lifleri üzerinde yaşın etkisini araştırmışlardır. Yaşlı maymunların liflerinin hepsinde değişik derecelerde dejenerasyona rastlamışlardır. Miyelinde anormallikleri (kırılma, balonlaşma), dejenere akson ve kılıflarının varlığını, nöroglial hücrelerindeki değişiklikleri ve sinir bağ dokusu trabeküllerinde kalınlaşma olduğunu göstermişlerdir.

Wong ve ark.⁷⁰ genç ve yaşlı fare n.opticus liflerinde morfolojik olarak az fark gözlemlerken, nöroglial hücrelerin morfolojisinde önemli değişiklikler saptamışlardır. Bu çalışmalarında, miyelin kılıfının nörotübül sayısında fazla fark gözlemediklerini buna karşın, büyük çaplı

miyelinli liflerin dejenere olmaya başladığını, glial hücre sayısındaki ve mikrogliya'nın aktivitesindeki artışın belirgin olduğunu bildirmişlerdir.

Ricci ve ark.⁵ yaşlanan ratın n.opticus liflerini elektron mikroskopta incelemişler ve n.opticus liflerinin kaynağı olan neuron multipolare'lerin sayısında yaşa bağlı anlamlı bir azalma olduğunu, lif kaybının da daha çok ince sinir liflerinde olduğunu göstermişlerdir.

Lam ve ark.⁶¹ yenidoğan ve yetişkin rat n.opticus'larının akson kaybını incelemişlerdir. Yenidoğanda n.opticus, küçük çaplı ve miyelinsiz aksonları ve glial hücre öncülerini içerdiğini, altıncı günden sonra aksonların hafifçe büyüdüğünü ve miyelinizasyonun henüz başlamadığını, yetişkinde ise artık oldukça büyük çaplı olan aksonların tamamının miyelinli olduğunu bildirmişlerdir.

Rat n.opticus'undaki akson miyelinizasyonunda oligodendrositlerin çoğalması, Colello ve Schwab⁶³ tarafından incelenmiştir. Bu çalışmada, miyelinizasyon yokluğunda n.opticus liflerinin tomurcuklar oluşturabileceğini, oligodendrositlerin de gelişim sırasında tomurcuklanmayı önlemede ve liflerin sayısını sabitlemede rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Foster ve ark.¹⁰ rat n.opticus'unda doğumdan (miyelinin bulunmadığı ve glianın farklılaşmadığı zaman) yetişkin çağa (n.opticus'un % 100 miyelinli olduğu zaman) kadar olan zaman dilimindeki morfolojik değişimleri inceledikleri çalışmalarında; miyelinizasyonun, altıncı postnatal günde başladığını ve yirmisekizinci günde, liflerin % 85'inin miyelinize olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra, akson çap ortalamalarının ilk haftadan sonra miyelinizasyon ile arttığını, miyelinize olmayan akson çaplarının ise, yaklaşık olarak 0,2-0,3 µm arasında olduğunu tespit etmişlerdir.

Postnatal 7, 15 ve 25 günlük, rat n.opticus'larının incelendiği diğer bir çalışmada; 7 günlük n.opticus aksonlarının miyelinsiz, 25 günlüklerin ise çoğunun miyelinlendiği ve çaplarının 0,49 µm ve 0,42 µm arasında olduğu gösterilmiştir. Miyelinsiz akson çaplarının yaş ile birlikte arttığı saptanmıştır⁸.

Transmisyon Elektron Mikroskopta (TEM), ratlarda yaşa bağlı n.opticus kaybı ile ilgili yapılan çalışmada; akson sayısında ve akson dejenereasyon hızında, yaşın ilerlemesine koşut olarak azalma gösterdiği gözlemlenmiştir²⁶.

Elektron mikroskopta, rat n.opticus'ları üzerinde yapılan çalışmada; n.opticus lif miyelinizasyonunun, doğumdan 7 gün sonra başladığı, 15 günlükte, miyelinli lif sayısının % 33'e, 25 günden sonra ise % 93'e kadar yükseldiği saptanmıştır⁷.

Elektron mikroskopta kötü beslenmiş rat n.opticus'larındaki miyelin dejenerasyonları incelenmiştir. Anormal değişikliği olan, miyelin kılıfı ile sarılmış pek çok akson ile birlikte miyelinsiz aksonu olan ve normal hücre mimarisini bozan bir organizasyon olduğu gösterilmiştir⁶⁴.

Diğer bir elektron mikroskobik çalışmada da, erken postnatal yaşam sırasında yetersiz beslenme sonucunda, rat n.opticus liflerinin çap ve sayılarında belirgin olarak azalma olduğu saptanmıştır⁹.

Çalışmamızda, ışık ve elektron mikroskobik değerlendirmelerin, literatürdeki verilere koşut olarak yenidoğan (4 günlük) grubunda miyelinli sinir lifleri arasında bağ doku bölmelerinin son derece az olduğu gözlemlendi. Yaşın ilerlemesi ile rat n.opticus'un miyelinli sinir liflerinde dejenerasyonlar meydana geldiği ve sonuç olarak bu alanların bağ dokusu ile doldurulmuş olduğu saptandı.

Colello ve Schwab⁶³, rat n.opticus akson sayılarının sabitlenmesinde oligodendrositlerin rolü ile ilgili çalışmalarında; farklılaşmış oligodendrositlerin önceden oluşmuş lif yollarının miyelinizasyonunda yer aldıkları esnada, nörit büyüme inhibitörü proteinlerinin salgılanmasında rol oynadıklarını saptamışlardır.

Godlewski⁶ yaşlı rat n.opticus'undaki miyelin liflerini elektron mikroskopta incelemiş, miyelin kılıfının kalınlaşmasını "yaşlanan rat beyninin tipik değişikliği" olarak belirlemiştir. Kalınlıktaki artış, miyelin lamel sayısındaki artış ile birlikte, lameller arası aralığın artması sonucu olduğunu göstermiştir. Bu artış erişkin ratlarda gözlenmiş olup, yaşlı ratlarda daha yüksek sayıda miyelin lamelleri olmasını açıklamaktadır. Yaşlanmanın seyrinde, en düşük miyelin lamelleri sayısına sahip olan ince liflerin en belirgin değişikliği gösterdiği böylece, akson miyelin kılıfları ve hücre zarlarındaki yaş ile ilgili yapısal değişikliklerin (ödem, kolesterol ve sfingomiyelin gibi diğer lipidlerin aşırı birikimi v.b) morfolometrik değişikliklere neden olabileceği sonucuna varmıştır.

Bizim bu çalışmamızda, yenidoğanda miyelin lamellerinin oluşmaya başladığı, puberte öncesinde (5 haftalık) daha belirginleştiği, hatta hafif açılmaların gözlendiği, puberte (7 haftalık) ve genç (3 ay) grupta dejenerasyonun ve bağ dokusunun arttığı, erişkin (1 yaş) ve yaşlı (2 yaş) grupta ise tam dejeneratif bulguların (vakuolizasyon, çift katlılık, çekilme, açılma, osmiyofilik birikim) ortaya çıktığı gözlenmiştir.

6. SONUÇ

Yaşın ilerlemesine bağlı olarak rat n.opticus'u incelendiğinde saptadığımız sonuçları özetlersek:

- N.opticus'un çapında artma,
- Akson sayısında yaşa koşut düzensiz artış ve azalışlar.
- Yine yaşa koşut astrosit artımı ve buna karşı oligodendrositlerin azalması,
- NGF'nin, yenidoğanda daha çok zar düzeyinde, orta derecede de sitoplazmik düzeyde olduğu, ilerleyen yaşlarda ise hem hücresel hem de aksonal düzeyde tutulumu,
- GFAP tutulumundaki artış,
- Işık ve elektron mikroskopi bulgularında kayıp ve silikleşme, ozmiyofilik madde birikimi, miyelin kılıfında çiftleşme, vakuolizasyon, aksonda çekilme ve kaybolan liflerin yerini bağ dokusu ve glial skarın doldurması.

Sonuç olarak ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan görme kaybının sebeplerinden birisinin de, n.opticus'daki ileri dejeneratif değişikliklerin oluşmasına koşut olarak gerçekleştiği kanısına varıldı. Dejenere liflerin yerlerinin bağ dokusu ve glia skar dokusu ile doldurulduğu düşünüldü. Sağlam kalan küçük çaplı miyelinli sinir liflerinin görme duyusunu bir dereceye kadar telafi edebileceği kanısına varılmıştır.

7. ÖZET

N.opticus'un yaşla ilişkili değişimleri, yenidoğan (4 günlük), puberte öncesi (5 haftalık), puberte (7 haftalık), genç (3 aylık), erişkin (1 yaş) ve yaşlı (2 yaş) Wistar Albino ratları değerlendirildi. Farklı yaş gruplarından hayvanların n.opticus'ları, immünohistokimyasal, elektron mikroskopik ve morfometrik olarak incelendi. Tüm morfolojik sonuçlara, önemli morfometrik verileri belirlemek için, sayısal imaj analizi ve istatistik analiz uygulandı. Elde ettiğimiz veriler ışığında yaşın ilerlemesi ile birlikte n.opticus'un çapında morfometrik olarak artış gözlenirken, yaş grupları arasında değişen akson sayısının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. İmmünohistokimyasal değerlendirmelerimizde yaşın ilerlemesi ile birlikte GFAP tutulumunun daha özgün olduğu izlenirken, NGF tutulumunun yenidoğanda zar düzeyinde iken, yaşın ilerlemesi ile birlikte hem hücresel hem de aksonal düzeyde olduğu görüldü. Elektron mikroskopik incelemelerde yaşlanmaya koşut miyelin kılıfın dejenere olduğu ve bu alanların bağ dokusu ile doldurulduğu saptandı. Sonuç olarak ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan görme kaybının sebeplerinden birisinin de, n.opticus'daki ileri dejeneratif değişikliklerin oluşmasına koşut olarak gerçekleştiği kanısına varıldı.

8. SUMMARY

Age related optic nerve changes were evaluated in newborn (4 days old), pre-pubertal (5 weeks old), pubertal (7 weeks old), young (3 months old), adult (1 year old), and elder (2 years old) Wistar Albino rats. Optic nerves of animals of different age groups were analyzed immunohistochemically, electron microscopically and morphometrically. To determine significant morphometric data, numeric image analysis and statistical analysis were applied to all morphological results. In light of the data we obtained, while a morphometrically increase was observed in the diameter of optic nerve with growing age, changed axon numbers among the age groups were found to be statistically insignificant. In our immunohistochemical assessments, GFAP involvement was more specific with growing age, while NGF involvement was at membrane level in the newborn and was both at cellular and axonal levels parallel to growing age. In electron microscopic examinations, it was determined that myelin sheath was degenerated with aging and that these areas were filled with connective tissue. Consequently, it was concluded that one reasons of loss of vision that appeared with growing age resulted parallel to occurrence of further degenerative changes in optic nerve.

9. KAYNAKLAR

1. Albert DM. *Diseases in Ophthalmology*. 1 st ed. UK: Parthenon Publishing Group; 2002. s. 7,22,35,196.
2. Cavalotti C, Cavalotti D, Pescosolido N, Pacella E. Age-related changes in rat optic nerve: morphological studies. *Anat Histol Embryol* 2003; 32: 12-6.
3. Yew DT. Aging in retinas and optic nerves of 2,5-to 9-month-old mice. *Acta Anat* 1979; 104: 332-4.
4. May CA. The optic nerve head region of the aged rat: An immunohistochemical investigation. *Curr Eye Res* 2003; 26 (6): 347-54.
5. Ricci A, Bronzetti E, Amenta F. Effect of ageing on the nerve fibre population of rat optic nerve. *Gerontology* 1988; 34: 231-5.
6. Godlewski A. Morphometry of myelin fibers in corpus callosum and optic nerve of aging rats. *J Hirnforsch* 1991; 32 (1): 39-46.
7. Simpson BJB, Bedi KS. A quantitative morphological study of the optic nerve of pre-weanling rats. *Experientia* 1984; 40: 855-6.
8. Hunter A, Bedi KS. A quantitative morphological study of interstrain variation in the developing rat optic nerve. *J Comp Neurol* 1986; 245: 160-6.
9. Bedi KS, Warren MA. The effects of undernutrition during early life on the rat optic nerve fibre number and size-frequency distribution. *J Comp Neurol* 1983; 219: 125- 32.
10. Foster RE, Connors BW, Waxman SG. Rat optic nerve: Electrophysiological, pharmacological and anatomical studies during development. *Brain Res Dev Brain Res* 1982; 3: 371- 86.
11. Kiyosawa I. Age-related changes in visual function and visual organs of rats. *Exp Anim* 1996; 45 (2): 103- 14.
12. Navarro NC, De Juan Herrero J, Jover EF. Stages in the postnatal development in optic nerve: Morphometrical changes during the critical period. *Arch de Neurobiol* 1989; 52 (1): 1-8.

13. Trimmer PA, Wunderlich RE. Changes in astroglial scar formation in rat optic nerve as a function of development. *J Comp Neurol* 1990; 296: 359-378.
14. Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 760-6.
15. Munari PF, Raffaele De Caro, Colletti D. Anatomy of the optic nerve in elderly men. *Metab Pediat Syst Ophthalmol* 1989; 12: 13-6.
16. Vrabec, F. Age changes of the human optic nerve head a neurohistologic study. *Albrecht v Graefes Arch klin exp. Ophthal* 1977; 202: 231-6.
17. Hernandez MR, Luo XX, Andrzejewska W, Neufeld AH. Age-related changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 1989; 107 (5): 476-84.
18. May CA, Lütjen-Drecoll E. Choroidal ganglion cell changes in human glaucomatous eyes. *J. Glaucoma* 2004; 13 (5): 389-395.
19. Albon J, Karwatowski WSS, Easty DL, Sims T, Duance VC. Age related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 311-7.
20. Hernandez MR. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33 (10): 2891-2903.
21. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Lovasik JV. Age-related topographical changes in the normal human optic nerve head measured by scanning laser tomography. *Optom Vis Sci* 2001; 78 (6): 431-5.
22. Wang L, Cioffi GA, Cull G, Dong J, Fortune B. Immunohistologic evidence for retinal glial cell changes in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43 (4): 1088-94.
23. Sandell JH, Peters A. Effects of age on the glial cells in the rhesus monkey optic nerve. *J Comp Neurol* 2002; 445: 13-28.
24. Trivino A, Ramirez JM, Salazar JJ, Ramirez AI, Garcia-Sanchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res* 1996; 36 (14): 2015-28.

25. Cohen AI. Ultrastructural aspects of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol* 1967; 6 (3): 294-308.
26. Cepurna WO, Kayton RJ, Johnson EC, Morrison JC. Age related optic nerve axonal loss in adult brown norway rats. *Exp Eye Res* 2005; 80: 877-84.
27. Sandell JH, Peters A. Effects of age on nerve fibers in the rhesus monkey optic nerve. *J Comp Neurol* 2001; 429: 541- 53.
28. Repka MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology* 1989; 96 (1): 26-32.
29. Johnson BM, Miao M, Sadun AA. Age-related decline of human optic nerve axon populations. *Age* 1987; 10: 5-9.
30. Dolman CL, McCormick AQ, Drance SM. Aging of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1980; 98 (11): 2053-8.
31. Jonas JB, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GOH. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31 (4): 736-44.
32. Morrison JC, Cork LC, Dunkelberger GR, Brown A, Quigley HA. Aging changes of the rhesus monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31 (8): 1623-7.
33. Tam Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The normal optic nerve head. *Optom Vis Sci* 2000; 77 (6): 293-301.
34. Schmidt-Kastner R, Wietasch K, Weigel H, Eysel UT. Immunohistochemical staining for glial fibrillary acidic protein (GFAP) after deafferentation or ischemic infarction in rat visual system: Features of reactive and damaged astrocytes. *Int J Devl Neuroscience* 1993; 11 (2): 157-174.
35. Sippy BD, Hinton DR. Aging of retina and retinal pigment epithelium. İçinde: LIM JI, editör. *Age-related macular degeneration*. New York: Marcel Dekker; 2002. s. 1-14.
36. Takayama S, Yamamoto M, Hashimoto K, Itoh H. Immunohistochemical study on the developing optic nerves in human embryos and fetuses. *Brain Dev* 1991; 13 (5): 307- 12.
37. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology*. 3 rd ed. USA: Williams & Wilkins; 1995. s. 742-3.

38. Sadler TW. Göz. İçinde: Başaklar C, editör. Langman Medikal Embriyoloji. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. s. 405-16.
39. Persaud M. Gözün gelişimi. İçinde: Yıldırım M, editör. İnsan Embriyolojisi Klinik Yönleri ile. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. s. 492-502.
40. Fix JD, Dudek RW. Embryology. 1 st ed. Egypt: Mass Publishing CO; 1995. s. 109-113.
41. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. 4. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 1998. s. 219.
42. O’Rahilly R, Müller F. Human Embryology & Teratology. 3 rd ed. USA: Wiley- Liss; 2001. s. 456-466.
43. Apple DJ, Rabb MF. Ocular Pathology: Clinical Applications and Self-Assessment. 4 th ed. USA: Mosby Year Book; 1991. s. 419-24.
44. Graaff V. Human Anatomy. 6 th ed. USA: Mc Graw-Hill Companies; 2001. s. 515.
45. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. Cilt II: s. 131-3, 325-7, 359-360, 368.
46. Gray H. Gray’s Anatomy. 15 th ed. USA: Barnes & Nobel; 1995. s. 702, 813-20.
47. Felten DL, Józefowicz RF. Netter’s Atlas of Human Neuroscience. 1 st ed. USA: Icon Learning Systems; 2003. s. 235.
48. Newell FW. Ophthalmology Principles and Concepts. 7 th ed. USA: Mosby Year Book; 1992. s. 58-61.
49. Fitzgerald MJT, Fulan-Curran J. Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience. 4 th ed. Spain: W. B. Saunders Company; 2002. s. 35, 231-3, 235.
50. Snell RS. Clinical Neuroanatomy. 6 th ed. USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2006. s. 329.
51. Greenstein B, Greenstein A. Color Atlas of Neuroscience Neuroanatomy and Neurophysiology. 1 st ed. USA: Thieme; 2000. s. 282.

52. Fix JD. Neuroanatomy. 2 nd ed. Egypt: Mass Publising; 1996. s. 260.
53. Kuehnel W. Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy. 4 th ed. Germany: Thieme; 2003. s. 478-480.
54. Kerr JB. Atlas of Functional Histology. 1 st ed. UK: Mosby Publishers Limited; 2000. s. 374.
55. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Physiology. 4 th ed. USA: Mosby; 1998. s.129,135-8,140,143,145.
56. Guyton AC, Hall JE. Bölüm 50. içinde: Çavuşoğlu H, editör. Textbook of Medical Physiology. USA: W.B. Saunders Company; 2000. s. 578-81.
57. Fox JG, Cohen BJ, Loew FM. Laboratory Animal Medicine. 6 th ed. USA: Academic Pres; 1984. s. 95.
58. Yıldırım Z, Kılıç N, Özer C, Babul A, Take G, Erdoğan D. Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver. Ann N Y Acad Sci 2007; 1100: 553-61.
59. Derin BG, Erdoğan D, Take G, Lortlar N. Immunohistochemical localization of extracellular matrix proteins in developing lung tissues. Saudi Med J 2007; 28 (3): 334-8.
60. Glavert AM. Fixation, Dehydration and Embedding of Biological Specimens "Practical Methods in Electron Microscopy". NY: North-Holland/ American Elsevier; 1975. s. 24-153.
61. Lam K, Sefton AJ, Bennett MR. Loss of axons from the optic nerve of the rat during early postnatal development. Brain Res Dev Brain Res 1982; 3: 487-91.
62. Sefton AJ, Dreher B. Visual system. içinde: Paxinos G, editör. The rat nervous system. New York: Academic Press; 1985. vol.1. p. 169-221. (2 numaralı makaleden alınmıştır.)
63. Colello RJ, Schwab ME. A role for oligodendrocytes in the stabilization of optic axon numbers. J Neurosci 1994; 14 (11): 6446-52.
64. Almeida M F L, Silveira ACD, Guedes RCA, Hokoç JN, Martinez AMB. Quantitative ultrastructural evidence of myelin malformation in optic nerves of rats submitted to a multideficient diet. Nutr Neurosci 2005; 8 (2): 91-9.
65. Butt AM, Kirvell S. Glial cells in transected optic nerves of immature rats. II An immunohistochemical study. J Neurocytol 1996; 25: 381-392.

66. Azuma N, Kawamura M, Kohsaka S. Morphological and immunohistochemical studies on degenerative changes of the retina and optic nerve in neonatal rats injected with monosodium-L-glutamate. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1989; 93 (1): 72-9.
67. Struckhoff G, Przyrembel C, Bähr M, Gocht A. Fate of developing astrocytes in the optic nerve of the myelin-deficient rat. *J Comp Neurol* 1997;378: 105-16.
68. Sturrock RR. Changes in the number of axons in the human embryonic optic nerve from 8 to 18 weeks gestation. *J Hirnforsch* 1987; 28 (6): 649-652.
69. Robinson SR, Horsburgh GM, Dreher B, McCall MJ. Changes in the numbers of retinal ganglion cells and optic nerve axons in the developing albino rabbit. *Brain Res Dev Brain Res* 1987; 35: 161-74.
70. Wong SLL, Ip PP, Yew DT. Comparative ultrastructural study of the optic nerves and visual cortices of young (2.5 months) and old (17 months) mice. *Acta Anat* 1979; 105: 426-430.
71. Hernandez MR, Igoe F, Neufeld AH. Extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 1986; 102 (2): 139-148.
72. COMITÉ FEDERAL SOBRE TERMINOLOGÍA ANATÓMICA, Terminología Anatómica. 1 st ed. Madrid: Médica Panamericana; 2001. s. 145-6.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Serpil

Soyadı: ÇİLİNGİROĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 08.07.1968.

Eğitimi: 1995 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

1985 Deneme Lisesi,

1982 Bahçelievler Ortaokulu,

1979 Ulubatlı Hasan İlkokulu.

Yabancı Dili: İngilizce.

Bilimsel Etkinlikler:

VI. Ulusal Anatomi Kongresine katıldım.

Kayseri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Basic Course in Laboratory Animals Science sertifikasını aldım.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Elektron Mikroskopi kursunu tamamladım.