

Biyonik Göz ve Oftalmolojide İleri Teknoloji

Bionic Eye and Advanced Technology in Ophthalmology

Gamze NİAZOĞLU, Gülsen ATASEVEN, Kadir ELTUTAR

ÖZET

Oftalmolojide deneme aşamasında olan ve görme özürlü insanlara yeni birer umut ışığı olan son teknolojilerden biri biyonik göz diğeri ise kök hücre naklidir. Son 20 yılda bilim ve teknolojinin en hızlı geliştiği alanlardan biri biyoteknolojidir. Biyoteknoloji alanında dikkat çekici gelişmelerden biri “biyonik göz”dür. Biyonik göz, üstünde kamera bulunan bir gözlük, el bilgisayarı ve retinaya yerleştirilen implanttan oluşur. Kök hücreler, birçok hastalığın tedavisinde umut ışığı olmakla beraber oftalmolojide de görme özürlü insanlarda umut vaat ediyor. Temel kök hücre kaynakları embriyonik kök hücreler ve yetişkin kök hücrelerdir.

Anahtar sözcükler: Argus II; biyonik göz; kordon kanı ve bankacılığı; kök hücreler; kök hücre süspansiyonunun intravitreal enjeksiyonu; mikro elektrot paneli; retinal implant.

SUMMARY

In ophthalmology, one of the latest technologies in the trial phase that is considered as a new ray of hope for the visually impaired is the “bionic eye”, and another promising development is stem cell transplantation. Biotechnology has been one of the most rapidly developing areas of science and technology over the last 20 years. The “bionic eye” is one of the remarkable developments in biotechnology. It is composed of glasses with camera, a hand-held computer and an implant placed in the retina. Stem cells also offer new promise in the treatment of many diseases, including in the field of ophthalmology for the visually impaired. The basic sources of stem cells are embryonic stem cells and adult stem cells.

Key words: Argus II; bionic eye; cord blood banking; stem cells; intravitreal injection of stem cell suspension; micro-electrode panel; retinal implants.

Giriş

Oftalmolojide deneme aşamasında olan ve görme özürlü insanlara yeni birer umut ışığı olan son teknolojilerden biri biyonik göz diğeri ise kök hücre naklidir.

Biyonik Göz

Doğuştan görme bozukluğu olan insanlar beyinlerinde normal bir görme sistemi gelişmediğinden yardım edilmesi güçtür. Görme yeteneğini sonradan kaybedenler için ise biyonik gözün bir ümit olabileceği anlaşılmıştır.

Amerika’da bir grup araştırmacı, görme özürlü bir kadının beynine elektrotlar yerleştirerek görsel imgeler yaratılabileceğini kanıtladılar. Diğer bir grup da, kör tavşanların göz kürelerinin arkasını elektrik akımıyla uyararak, onlara kısa süreli görme yetisi kazandırmayı başardı.^[1] Böylece retinanın içine ışığa duyarlı bir görme çipi yerleştirilebileceği de kanıtlanmış oldu. Bu deneyler, normal bir görme yetisi elde etmekten oldukça uzaktı ve önlerinde duran birçok teknik sorun vardı.

Nöro-oftalmolog Joseph Rizzo ve elektrik mühendisi John Wyatt’ın başkanlığını yaptığı bir grup,

44.Türk Oftalmoloji Derneği Kongresi Hemşirelik Kursunda sunulmuştur (29 Eylül - 3 Ekim 2010, Antalya).

Presented at the 44th Turkish Ophthalmology Congress of Nursing Course (September 29 - October 3, 2010, Antalya, Turkey).

Geliş tarihi (Submitted): 07.12.2010 Kabul tarihi (Accepted): 1.03.2011

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul

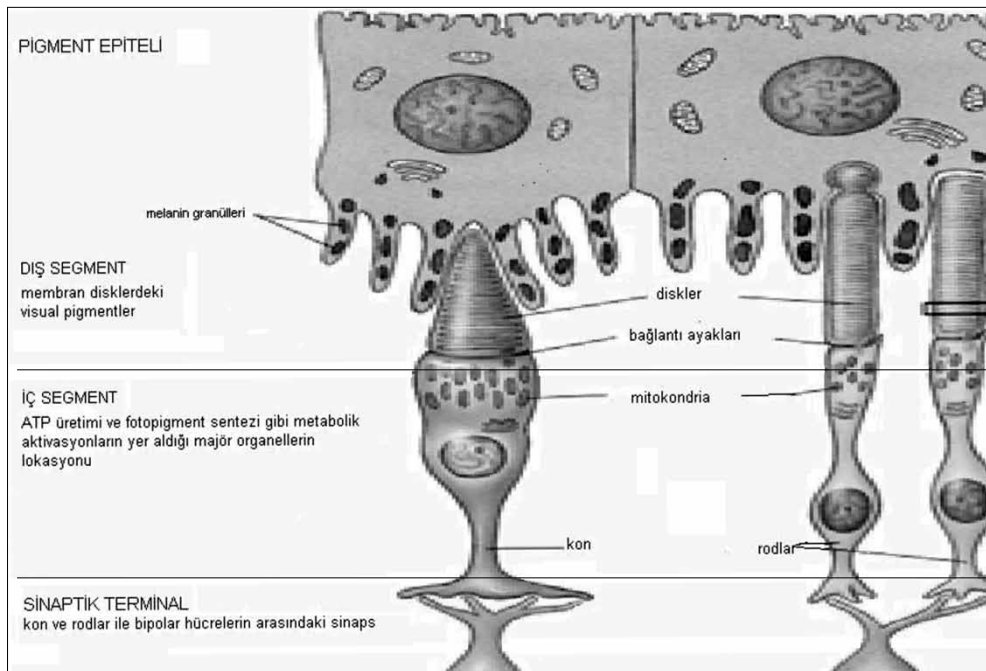
İletişim (Correspondence): Hems., Gamze Niyazoğlu. e-posta (e-mail): gamzenyz@hotmail.com

mikroçip kullanarak zarar görmüş rod ve konları atlayıp, doğrudan retinadaki ganglion hücrelerini uyarmayı planladılar. 1995 yılında kör tavşanlar üzerindeki çalışmalar projenin uygulanabileceğini göstermişti.^[1] Grubun üzerinde çalışmakta olduğu prototip görme çipi, kısa saplı küreğe benzeyen silikon kaplı mikroelektronik bir cihazdı. Üzerinde, ganglion hücre tabakasıyla bağlantıyı sağlayan mikro elektrotlara bağlı bir sonar panel bulunmaktaydı. Elektrotlar yaklaşık 2 ganglion hücresi büyüklüğünde ve araştırmacılar da sadece dokunabildikleri hücreleri uyarabileceklerini düşünüyorlardı. Çipin üzerinde 20 mikroelektrot olduğu, fakat bunun kolaylıkla 100'e çıkarılabileceğini belirttiler.^[2-4] John Hopkins Hastanesinde aynı konu üzerinde çalışan oftalmolog Eugene de Juan yaptığı deneyde, elle yönetilen bir elektrot kullanılarak deneklerin retinaları, sadece belirli bir çeyrek bölgeyi kapsayacak şekilde uyarıldı. Her iki denek de spot ışığı gördüğünü belirtti. De Juan ve ekibi iki ayrı soruya yanıt aradılar. Birincisi, ganglion hücreleri uyarılırken ne kadar akım kullanılacağı sorusu. Rizzo ve Wyatt'ın ekibi, bu sorunun, retinanın hangi bölgesinin ne kadar süreyle uyarılacağı sorusuy-

la birleştirilmesi gerektiğini düşündüler. Yanıt aranan 2. soru ise, iyi bir görüntü için, temel çipin içine kaç elektrotun yerleştirilmesi gerektiği idi. Retinada beyne bağlı, yaklaşık bir milyon ganglion hücresi vardır. Bu elektronik diliyle, bir milyon piksel demektir.^[5]

Sağlıklı bir gözde, gözbebeğine gelen ışık, mercektarafından odaklanarak vitreous humour'dan geçer ve retinaya ulaşır. Buradan retinanın yüzeyindeki ganglion hücrelerini içeren bir grup şeffah hücreden geçerek ışığa duyarlı 'rod' ve 'konlar'a gelir (Şekil 1). Işık tarafından uyarılan rod ve konlar, retinanın üzerindeki diğer hücreleri kullanarak ganglion hücrelerine elektrik uyarıları gönderir. Ganglion sinir hücreleri de optik sinir ağını kullanarak, beynin görme korteksine sinyaller gönderir. Retina hücrelerinin değişik şekil, ışık ve hareketlere değişik tepkiler göstermesi sayesinde karmaşık şekiller, beyin tarafından algılanabilmektedir. Ancak renk, hareket gibi değişik özelliklerin, beyinde nasıl birleştirilip anlamli hale getirildiği hâlâ bilinmeyenler arasındadır.

Retinal protez başarıya ulaşırsa bile, bundan yararlanamayacak pek çok görme özürlü insan olacaktır.



Şekil 1. Pigment epitelinin yapısı: Dış segment (membran disklerdeki görsel pigmentler); İç segment (ATP üretimi ve fotopigment sentezi gibi metabolik aktivasyonların yer aldığı majör organellerin lokasyonu); Sinaptik terminal (kon ve rodlarla bipolar hücrelerin arasındaki sinaps).

Ganglion hücreleri zarar görmüş olanlar ve diyabet hastaları bunlar arasındadır.

Washington Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde doktor ve elektrik mühendisi olarak görev yapan Terry Hambrecht ve ekibi, 200 mikro elektrottan oluşan bir protez yapımı için çalışmalara başladılar. Başlangıçta sadece bilgisayar tarafından üretilen şekilleri kaynak olarak kullanması planlanan protez daha sonraları bir gözlüğün üzerine monte edilmiş kamera yardımıyla normal görüntü algılamasında kullanılabilircekti.^[6]

Biyonik göz nasıl çalışır?

Gözlüğe yerleştirilmiş bir kamera görüntüyü yakalar. Bu görüntüler kablosuz bir şekilde mikro işlemciye aktarılır ve böylece görüntü elektrik sinyallerine çevrilir. İşlenen bilgi gözlüğe geri gönderilir. Bu sinyaller alıcıya aktarılır. Alıcı da bu sinyalleri çok küçük bir kablo ile retina implant'ındaki mikro elektrot paneline aktarır. Elektrotlar retinayı uyarak bilgiyi görme sinirine ve son olarak beyne aktarır (Şekil 2).^[7]

Doheny Retina Enstitüsü direktörü olan Dr. Mark Humayun, gözün ganglion hücrelerinin yakınına yerleştirilen 16 elektrotlu retina çipine görüntüleri ileten küçük bir eksternal kamera kullandı. Bu implant

çalışmasının 1. fazı 2002'de 6 hastada başarı ile uygulandı.^[7]

Argus II olarak adlandırılan, ikinci jenerasyon implant 60 elektrotlu planlandı, böylece daha yüksek çözünürlü görüntülere izin verecekti. Bu yeni cihaz orijinal boyutun yaklaşık olarak çeyreği kadardı. Böylece cerrahi ve iyileşme zamanı azalacaktı.^[8]

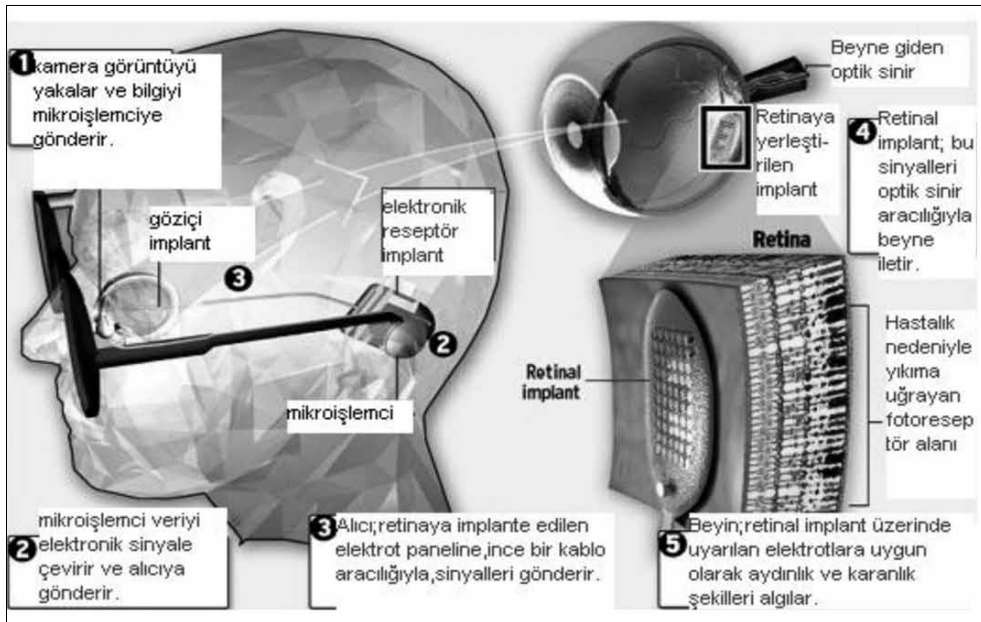
Oluşan görme, kullanılan elektrotun sayısı ile orantılıdır. Elektrot sayısı arttıkça görsel algılamada artmakta ve yüksek çözünürlüklü bir görme elde edilmektedir. Her elektrot piksel olarak düşünülebilir.

İlk kullanılan retina protezinde 16 elektrot vardı. Şu anda deneme aşamasında olan retina protezinde 60 elektrot vardır. Ancak 200 ve hatta 1000 elektrotlu modeller üzerinde çalışılmaktadır (Şekil 3).^[7]

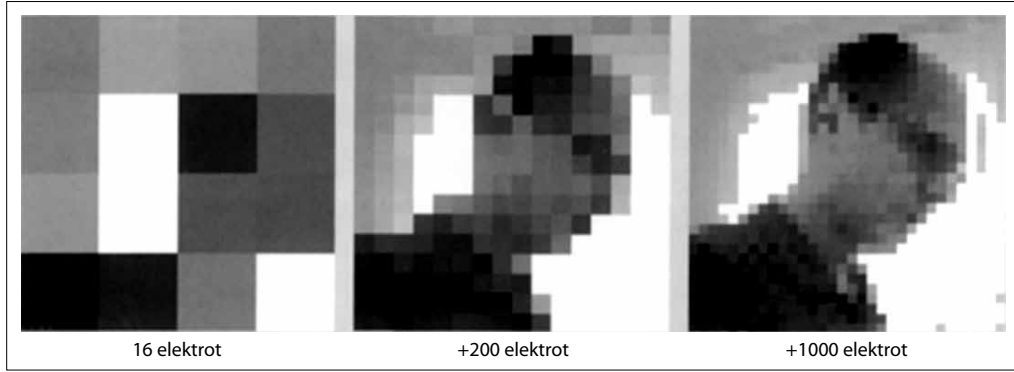
Görsel protez, kalan sağlam görme hücrelerini elektriksel olarak uyarma mantığına dayanır. Genel olarak üç başlıkta toplanır:

- Retinal
- Optik sinir
- Görme korteksi

Körlüğün nedenine göre protez seçimi yapılır. Körlüğün nedeni, makula dejeneransı veya retinitis pigmentosa ise retina protezi kullanılır. Körlüğün ne-



Şekil 2. Biyonik göz nasıl çalışır? (www.sciencecodex.com/get_ready_for_a_bionic_eye)



Şekil 3. Retina protezindeki elektrot sayısına göre hastaların görme yetenekleri.

deni, optik sinir, beyindeki tümör ise optik sinir veya kortikal protez seçimi yapılır.^[9]

Biyonik göz, Şekil 4 ve Şekil 5’de görüldüğü gibi üstünde kamera bulunan bir gözlük, el bilgisayarı ve retina yerleştirilen implanttan oluşur.^[7]



Şekil 4. Avustralyalı araştırmacılar tarafından geliştirilen prototip.



Şekil 5. İngiliz uzmanların geliştirdiği biyonik göz ilk olarak 51 yaşındaki Peter Lane isimli hastaya başarıyla uygulandı.

Kök Hücreler

Farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip olan hücrelere kök hücre denir. Vücudumuzda kas, cilt, karaciğer hücreleri gibi hücrelerin belli bir hedefi vardır ve bölündüklerinde yine kendileri gibi bir hücre oluştururlar. Kök hücrelerin ise belirlenmiş görevleri yoktur. Aldıkları sinyale göre farklı hücre türlerine dönüşürler.

Kök hücreler özellikle göbük kordonu, kemik iliği, yağ dokusu ve kanda çok miktarda bulunur. Vücutta en fazla olduğu zaman anne karnındaki bebeklik çağıdır. Yaşla beraber sayısı azalır.

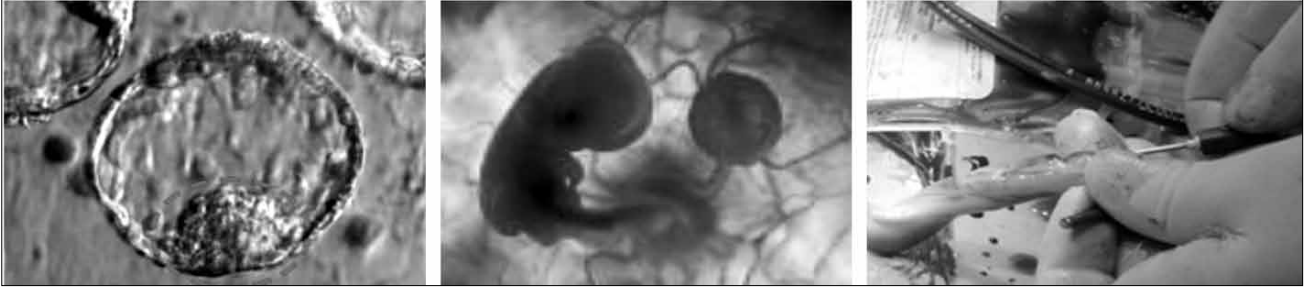
İlk Kök Hücre Çalışmaları

Tarihte ilk olarak kemik iliğinden ameliyatla alınan kök hücreler lösemi tedavisinde kullanılmıştır ve halen uygulanmaktadır.

İlerleyen yıllarda kandaki kök hücrelerin kullanılabilirliği anlaşılmıştır. Bu yöntemle hastaya hormon verilerek kemik iliğindeki kök hücrelerin hızla çoğalıp kana geçmesi sağlanır. Daha sonra, aferez yardımıyla kök hücreler kandan toplanır ve kalan kan vücuda geri verilir. Bu yöntem de halen uygulanmaktadır.

Son olarak 80’li yılların başında yeni doğan bebeklerin kordon kanında da kök hücrelerin bol miktarda bulunduğu ve tedavide kullanılabileceği anlaşılmıştır (Şekil 6c).

İlk olarak Dr. David Harris, 1992 yılında oğlunun kordon kanını kendi laboratuvarında dondurarak sakladı. 1994 yılında dünyada ilk kordon kanı bankası Amerika Birleşik Devletleri’nde kuruldu.



Şekil 6. (a) Erken embriyo dönemindeki blastokist görünümü; **(b)** Embriyo; **(c)** Kordon kanının alınması.

Kordon Kanı Bankacılığı

Kordon kanı iki şekilde saklanmaktadır: Konvansiyonel sistem ve termogenesis sistem.

Konvansiyonel sistem klasik sistemdir. Termogenesis sistemde kök hücreler, etkin olarak 1999'dan itibaren dünya pazarına sunulan bir cihazda saklanmaktadır. Bu sistemin klasik sistemden üstünlüğü kordon kanı tek ünite, %100 kapalı sistemde, el değmeden, sadece kullanıcısının bildiği şifre ile çalışması ve tank dışına çıkarılarak ısı kaybına dolayısıyla hücre yıkımına maruz kalmamasıdır. Ayrıca daha az azot tankı kullanılarak maliyet de azalmaktadır.

Kordon kanı doğumdan hemen sonra 5-10 dakika içerisinde özel setler yardımı ile toplanarak en kısa sürede kordon kanı bankasına ulaştırılır. Sıvı azot dolu tanklarda -196°C 'de saklanır. "<http://med.ege.edu.tr>" web adresinden daha geniş bilgi almak mümkündür.

Türkiye'de termogenesis sistem sadece Ege Üniversitesi ve Akdeniz Üniversitesi'nde vardır. Türkiye'nin ilk Kök Hücre Enstitüsü ise 29 Kasım 2010'da Ankara Üniversitesi işbirliği ile Çankaya'da açılacaktır.

Temel kök hücre kaynakları, embriyonik kök hücreler ve yetişkin kök hücrelerdir.

Embriyonik Kök Hücreler

Embriyodan kök hücre elde edilmesi etik ve hukuki açıdan dünyada tartışılmaktadır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı 2010 yılı mevzuatında embriyonik kök hücre araştırmaları yasaklanmıştır.

Embriyonik kök hücreler yaklaşık 200 hücre hücre tipine dönüşebilir. Embriyonik kök hücreler blastokist adı verilen erken embriyonun iç hücre külesinden elde edilir (Şekil 6a, b).

Yetişkin Kök Hücreler

Yetişkin kök hücreler plasentadan, göbek kordonu kanından ve yetişkin kişilerden elde edilebilirler. Etik açıdan sorun yoktur. Uzun süre kendini yenileyebilme kapasitesine sahiptir. Son yıllarda yetişkin kök hücrenin değişime uğrayarak bir kök hücreye dönüşebileceği görülmüştür. Bu hücrelerin farklı doku tiplerine dönüşebilmeleri ve vücut dışında daha uzun yaşayabilmeleri için çalışmalar devam etmektedir. Burun boşluğunu örten dokudan elde edilen kök hücrelerin embriyonik kök hücreler gibi yüksek bir farklılaşma yetenekleri olduğu anlaşılmıştır.^[10,11] Hücre mühendisliği ile genetik değişiklikler yaparak herhangi bir yetişkin hücreye kök hücre özelliği kazandırmak için çalışmalar yapılmaktadır. Hücre mühendisleri bir bağ dokusunun 9 genini aktive edip hücreyi yeniden programladı ve sinir hücresine dönüştürmeyi başardı.^[12,13]

Oftalmolojide Kök Hücre Nakli

Embriyonik kök hücre nakli ile farelerde retinitis pigmentosa düzelerek görme kaybında iyileşme görülmüştür, ancak deneye katılan farelerin yarısında kanser gelişmiştir.^[14] Kök hücre, Yaşa Bağlı Makula Dejeneransı, Retinitis Pigmentosa, Otoimmün Retinopati, Sjögren sendromu ve Nörodejeneratif hastalıklarda araştırılmaktadır.

Otolog retina pigment epiteli transplantasyonunda embriyonik kök hücreler, kemik iliği kaynaklı kök hücreler, göbek kordonu kaynaklı kök hücreler kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır.^[15,16]

İtalya'da bilim adamlarının yaptığı araştırmaya 112 gönüllü katıldı. Korneasında yanık olan hastalarda sağlıklı gözlerindeki limbustan alınan kök hücreler kullanıldı ve başarı oranı %76.6 idi.^[17]

Sao Paolo Üniversitesi'nin yürüttüğü çalışmada otolog kemik iliği kök hücre naklinin Retinitis Pigmentosa ve yaşa bağlı makula dejeneransı olan hastalardaki etkileri incelenmiştir. Kemik iliği, kök hücresi çalışması için uygun bir doku olarak görülmüştür. Bu hücreler, retina fonksiyonunu değişik mekanizmalarla düzenleyebilir. Bu mekanizmalar; hücre sel farklılaşma, parakrin etki ve retina pigment epiteli onarımıdır.^[18]

Kırk üç yaşında diyabetik retinopati nedeniyle optik sinir ve ileri retina atrofisi olan hastaya, tamponat olarak silikon yağı kullanılarak "pars plana vitrektomi" uygulandı. Retina yatışık olmasına rağmen görme düzeyi kapiller tıkanıklık nedeniyle ışığı algılama düzeyindeydi. Hastaya, otolog kemik iliğindeki mononükleer hücrelerden türetilmiş kök hücreler vitre içine enjekte edildi. Ameliyat sonrası 1. günde retinal yüzeyde enjekte edilen hücreler görüldü. Göz içi basıncı normaldi ve ön kamarada enflamasyon hücresi yoktu. Ameliyat sonrası 1. haftada görme keskinliği ışık hissi düzeyindeydi. Herhangi bir yan etki görülmedi.^[19]

Kaynaklar

1. Nadiq MN. Development of a silicon retinal implant: cortical evoked potentials following focal stimulation of the rabbit retina with light and electricity. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1545-53.
2. Rizzo JF 3rd, Wyatt J, Loewenstein J, et al. Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with microelectrode arrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5355-61.
3. Rizzo JF 3rd, Wyatt J, Loewenstein J, et al. Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a microelectrode array during short-term surgical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5362-9.
4. Rizzo JF 3rd, Goldbaum S, Shahin M, et al. In vivo electrical stimulation of rabbit retina with a microfabricated array: strategies to maximize responses for prospective assesment of stimulus efficacy and biocompatibility. *Restor Neurol Neurosci* 2004;22:429-43.
5. Morgan J. Sight for sore eyes. *New Scientist* 1995;(1991):38.
6. Schmidt E, Bak M, Kafta C, et al. On 'Visual Prosthesis' by Schiller and Tehovnik. *Perception* 2010;39:433-5.
7. Chader GJ, Weiland J, Humayun MS. Artificial vision: needs, functioning, and testing of a retinal electronic prosthesis. *Prog Brain Res* 2009;175:317-32.
8. Humayun MS, Dorn JD, Ahuja AK, et al. Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;2009:4566-8.
9. Margalit E, Maia M, Weiland JD, et al. Retinal prosthesis for the blind. *Surv Ophthalmol* 2002;47:335-56.
10. Kim SW, Lee IK, Yun KI. Adult stem cells derived from human maxillary sinus membran and their osteogenic differentiation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24:991-8.
11. Shafiee A, Kabiri M, Ahmadbeigi N, et al. Nasal septum derived multipotent progenitors: a potent source of stem cells. *Stem Cells Dev* 2011.
12. Guo L, Yin F, Meng HQ, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells into dopaminergic neuron-like cells in vitro. *Biomed Environ Sci* 2005;18:36-42.
13. Bae KS, Park JB, Kim HS, et al. Neuron-like differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Yonsei Med J* 2011;52:401-12.
14. Wang NK, Tosi J, Kasanuki JM, et al. Transplantation of reprogrammed embryonic stem cells improves visual function in a mouse model for retinitis pigmentosa. *Transplantation* 2010;89:911-9.
15. da Cruz L, Chen FK, Ahmado A, et al. RPE transplantation and its role in retinal disease. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:598-635.
16. Binder S, Stanzel BV, Krebs I, et al. Transplantation of the RPE in AMD. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:516-54.
17. Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med* 2010;363:147-55.
18. Siqueira RC, Voltarelli JC, Messias AM, et al. Possible mechanisms of retinal function recovery with the use of cell therapy with bone marrow-derived stem cells. *Arq Bras Oftalmol* 2010;73:474-9.
19. Jonas JB, Witzens-Harig M, Arseniev L, et al. Intra-vitreous autologous bone marrow-derived mononuclear cell transplantation: a feasibility report. *Acta Ophthalmol* 2008;86:225-6.