

Oküler Fototoksisite I: Patofizyoloji

İsmet DURAK*, Tülin DEMİRELLER**

ELEKTROMANYETİK RADYASYON

Radyasyon, dalga boylarına göre iyonizan ve noniyonizan radyasyon olmak üzere ikiye ayrılır. Noniyonizan radyasyonun spektrumu, 100 nm gibi çok kısa dalga boyuna sahip ultraviole radyasyondan (UVR) dalga boyu 1 mm (100000 nm) olan uzak infrared radyasyona (IRR) kadar uzanır. 100 nm'den daha kısa dalga boylu X-ışınları, gama ışınları ve kozmik ışınlar dokularda iyonizasyona neden olurlarından iyonizan radyasyon olarak adlandırılırlar. 1 mm'den daha uzun dalga boyuna sahip ışınlar ise hertzian radyasyondur. Radar, mikrodalga ve radyo dalgaları da bu gruba dahildir (Şekil 1).

Görünür ışığın dalga boyu 400 nm (mavi) ile 760 nm (kırmızı) arasındadır. 100-400 nm arası UVR'dir.

UVR, değişik dalga boyu bantlarının biyolojik etkilerine göre üç kısma ayrılır (1);

UVC: 100-290 nm

UVB: 290-320 nm

UVA: 320-400 nm

UVA güneşe bağlı cilt bronzlaşmasından ve fotosensitivite reaksiyonlarından sorumludur. UVB güneş yanıklarına (ağrılı eritem ve veziküller) ve deri kanserine neden olur. UVC ise, yine deri kanserlerinin etiolojisinde rol oynaması dışında mikrop öldürücü etkiye sahiptir (D-

OKÜLER MARUZİYET

Göze gelen UVR miktarı çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Güneş ışınları dünyaya dik geldiğinde UVR, en yüksek düzeydedir. Işınlar eğri gelmeye başladıkça, daha kalın atmosfer tabakasından geçtiğinden mavi ışık ve UVR'nun absorpsiyonu artar. Akşama doğru gökyüzünün kızıl renk almasının nedeni budur. Solar radyasyon, esas olarak O₂ ve N₂ oimak üzere atmosferdeki moleküller tarafından saçılıma uğrattılır. Bulutlar, toz ve nem de saçılımda önemli rol oynar. Yüksek rakımda, bulutsuz, tozsuz, kuru havada, öğle vakti solar UVR en yüksek düzeydedir (2).

Statoser tabakasındaki ozonun kalınlığı da yeryüzüne ulaşan UVR miktarını etkiler. UVR'nun ozon tarafından emilimi dalga boyuna bağlı olarak değişir. Ozon, 100-290 nm dalga boyuna sahip UVR'nu tümüyle absorbe ederken 290 nm'den sonra geçirgenliği artmaya başlar. Bu sayede son derece fotoloksik olan UVC'nin göze ulaşması engellenmiş olur (2).

UVR, toplam güneş enerjisinin ancak %5'ini oluşturmasına rağmen noniyonizan radyasyonun en tehlikeli bölümüdür. Solar UVR'nun %97'sini UVA, %3'ünü UVB oluşturur (3). Toprak UVB'nun %1-5'ini, su %3-13'ünü, kum ve beton %718'ini, kar ise %88'ini yansıtır (4). Bu nedenle karla kaplı bir ortamda uzun süre çalışma UVR'na bağlı fototoksisite riskini artırır. Buna en iyi örnek akut kar körlüğüdür.

Gözlerin horizontal yerleşimi, orbita, kaşlar, burun ve yanaklar gözleri UVR'dan önemli miktarda korur (5). Gözler, lateralden gelen ışınlar karşısında korunmasızdır. Parlak ışıpta göz ka-

paklarının refleks kısılması da, etkili doğal bir korunma yöntemidir (6). UVR'dan korunmada en önemli faktör uygun güneş gözlükleri ve şapka giymesidir (5).

Yapay UVR oküler fototoksisitede küçük bir rol oynar. Flöresan lambalardan 280-400 nm UVR yayılsa da fotosensitizan ilaç kullanımı gibi özel durumlar dışında bir tehlike yaratmaz. Ancak projektör ve "black-light" ışıkları altında uzun süre çalışma, kişiye solar UVR'nun %5-10'u kadar UVR'na maruz bırakır. Bazı endüstrilerde katalitik polimerizasyon işlemlerinde kullanılan UVR ile fototoksisite riski fazla olabilir (7).

ETKİSPEKTRUMU

Fototoksisite, ışığın dalga boyuna, şiddetine ve uygulama süresine bağlıdır. Kısa dalga boylu ışıkla oluşan hasar, uzun dalga boylu ışıkla oluşan hasardan çok daha fazladır, örneğin 1064 nm'de 350 nm'dekine eşit retinal hasar oluşturabilmek için 3000 kat fazla enerji gerekmektedir (8). 400-700 nm arasında ışığın zararlı etkileri, doğrusal bir şekilde olmasa da dalga boyu azaldıkça artar.

Oküler fototoksisite üç mekanizma ile olur:

1. Mekanik
2. Termal
3. Fotokimyasal

Oküler hasar oluşma mekanizması "kuantum" teorisi ile açıklanmaktadır (1). Kuantum teorisine göre bir molekülde elektronlar ancak belirli enerji düzeylerine sahip yörüngelerde bulunabilirler. Bir toton bir moleküle çarptığında fototonun enerjisi moleküle geçer. Eğer fototonenerjisi düşükse (IR ve görülebilir

Geüş;1?4.1332

Kabul:10.7.1992

- Uz.Dr.M.Ü.A.Y.Trafik Hastan*.
- ** Uz.Dr. Ankara Numune Hastanesi
2.GÖZ Kliniği Başasistanı ANKARA

Dalga boyu (nm)	Kaynak	Foton enerjisi (eV)	Etki
10 ¹¹	Uzun Dalga		
10 ¹⁰	Orta Dalga		
10 ⁹	Kısa Dalga		
10 ⁸	Mikrodalga	0.001	Rotasyonel ve Vibrasyonel
10 ⁷		0.01	
10 ⁶	Infrared	0.12	Fotokimyasal reaksiyon
750		1.14	
400		2.06	
280	Ultraviole	3.10	Fotokimyasal reaksiyon
10 ¹		4.90	
10 ⁰	X ışını	6.20	Iyonizasyon
10 ⁻¹		12.50	
10 ⁻²			
10 ⁻³			
10 ⁻⁴			
10 ⁻⁵	Kozmik ışın		
	Güneş		
	Radyoaktif izotoplar		

Şekil 1. Elektromanyetik radyasyon.

ışığın düşük enerjili bölümü) çarptığı molekülde atomik bağların vibrasyonuna neden olur. Artan vibrasyon da moleküllerin birbirleriyle çarpışmalarına ve ortamın ısısının artmasına neden olur. Isı ancak 10-15°C artarsa makromoleküllerin tersiyer yapısı bozulur, hidrojen bağları yıkılır, anormal bağlar oluşur ve denatürasyon (yanık) meydana gelir (9). Buna termal etki denir. Termal etki kümülatif değildir. Belli bir sürede, belli termal etki oluşturan enerji eğer uzun sürede veya bölünmüş dolar da verilirse aynı etkiyi göstermez.

Eğer fotonun enerjisi yeteri kadar yüksekse, çarptığı moleküldeki elektronu bir üst enerji seviyesine çıkartarak (eksite ederek) molekülü kararsız hale getirir. Bu fazla enerji molekülün kendisinde hasar oluşturabildiği gibi, enerji diğer moleküllere aktarılırken olarda da zincirleme hasarlar oluşturabilir. Bu etkiye fotokimyasal etki denir. Termal etkinin tersine fotokimyasal etki kümülatiftir. Yani aynı miktar enerji ister bir defada, ister bölünmüş şekilde verilsin fotokimyasal etki aynı olacaktır (10),

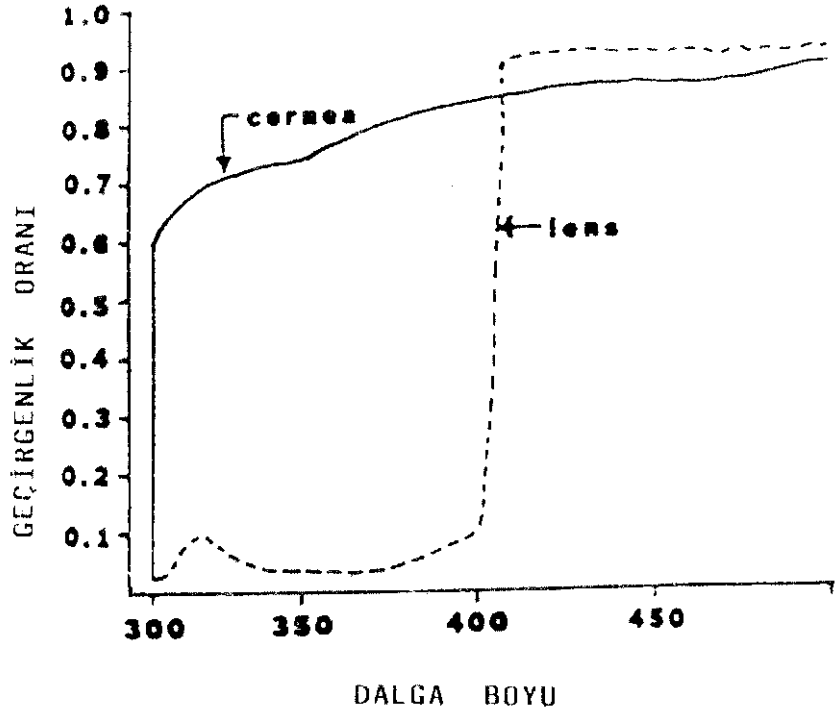
Mekanik hasar ise Nd-YAG lazer gibi çok kısa süreli çok yüksek enerjili radyasyonla oluşur (9).

SERBEST RADİKALLER

Fotokimyasal olaylarda en önemli rolü serbest radikaller oynar (1,11). Serbest radikaller, organik veya inorganik, son derece reaktif moleküllerdir. Serbest radikal oluşumunda rol oynayan birçok moleküllerdir. Serbest radikal oluşumunda rol oynayan birçok molekül arasında en önemlisi oksijen molekülüdür. Eksite edilen molekül, enerjisini oksijene aktarırsa süperoksit, hidrojenperoksit, "singlet oksijen" gibi serbest radikaller oluşur. Ortamın oksijen konsantrasyonu fazlaysa serbest radikal oluşma olasılığı artar (1,11,12).

Serbest radikaller oldukça reaktif ve labil olduklarından kolaylıkla reaksiyona girerek özellikle hücre membranlarında zincirleme lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Bu zincirleme reaksiyon ya iki serbest radikalın birleşmesi ya da antioksidan moleküller sayesinde durdurulabilir.

Dokular serbest radikallerin toksik etkilerini çeşitli enzimler ve antioksidan maddeleri ile engellemeye çalışır. Süperoksit dismutaz enzimi süperoksiti, katalaz enzimi hidrojen peroksiti etkisiz hale getirir (12). Bu enzimler lens epite-



Şekil 2, Kornea ve Lensin geçirgenliği.

linde ve retinada bol miktarda, lens kodeksinde az, nükleusta ise çok daha az miktarda bulunur (1).

Glutasyon, askorbik asit (vitamin C), alfa tokoferol (vitamin E) gibi antioksidanlar serbest radikalleri indirgeyerek toksik etkilerini azaltırlar (13). UVR, katalaz ve glutasyonu inaktive eder. Böylece fototoksik reaksiyonlara neden olması dışında UVR, fototoksik reaksiyonların etkisini azaltmakla görevli maddeleri inaktive ederek fototoksik reaksiyonların etkisini arttırmaktadır (14).

KORNEAL FOTOTOKSİSİTE

Normal şartlarda UVC yeryüzüne ulaşamaz. Atmosferdeki ozon tabakasının incelenmesi gibi bazı durumlarda UVC yeryüzüne ulaşsa bile kornea UVC'nin tümünü absorbe eder. UVB spektrumunda korneanın geçirgenliği dalga boyu ile orantılı olarak artmaya başlar. 320 nm'de geçirgenlik %60'tır. UVA ise korneadan çok yüksek oranda geçer (Şekil 2).

UVR'nun absorpsiyonuna neden olan moleküller proteinlerin peptit bağları, kollejenin nonaromatik aminoasitleri, DNA ve RNA gibi korneanın solid kısımlarıdır (15).

LENS VE FOTOTOKSİSİTE

Kornea 300-1400 nm ışığı geçirmediğinden lens hayat boyu 300-1400 nm ışığa maruz kalır. Normal genç bir insanda lens 370'den daha küçük dalga boylu ışığı absorbe eder (16). 20 yaşından sonra lensin UVR absorpsiyonu doğrusal bir şekilde artar (3). Yetişkinlerde 320-340 nm arası UVR'nun %1'inden daha az bir kısmı, 360 nm'de ise ancak %2'si retinaya ulaşabilmektedir. Lens yaşlandıkça etkili bir UVR filtre görevi görmektedir (3).

Fototoksik olaylar sonucu oluşan flöresan kromoforlar lens nükleusunda birikerek nükleusun sarımsı bir renk almasına neden olur. Doğal olarak var olan kromoforlara ilaveten oluşan bu kromoforlar, UVR ve görülebilir ışığın absorpsiyonunu arttırırlar ve retinayı UVR'dan korurlar. 10 yaş altında lens UVR'nun %75'inden fazlasını geçirirken, kromoforlar sayesinde 25 yaşından sonra ancak %10'unu geçirip %90'ını absorbe etmektedir (17).

Antioksidan maddeler konekte nükleusa oranla daha fazla miktarda olduğundan kromoforlar nükleusta daha çok birikir. Birikimin aşırı miktarda olması durumunda siyah katarakt oluşur.

UVR'nun lensi direkt olarak etkilediği ve en azından dört ayrı mekanizma ile katarakt oluşturabildiği düşünülmektedir:

1. Triptofanın fotooksidasyonu: UVR triptofani okside edip, kahverengi bir pigment olana N-formil kinürenin oluşmasına neden olur. Bu maddenin lens proteinlerinin oksidasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (18).

2. Toksik serbest radikallerin oluşması

3. Membran katyon transport mekanizmasının bozulması: Lensin ozmotik balansını sağlayan sodyum pompası (Na/K ATPaz aktivitesi) lensin saydamlığı için zorunludur. Ne yazık ki Na/K ATPaz UVR'na son derece duyarlıdır.

4. Lens epitel hasarı: UVR'nun DNA üzerindeki direkt etkisi sonucu lens epiteli

diferansiyasyonunu kaybeder lensin arka yüzeyine göç ederek posterior opasiteler yol açar (19).

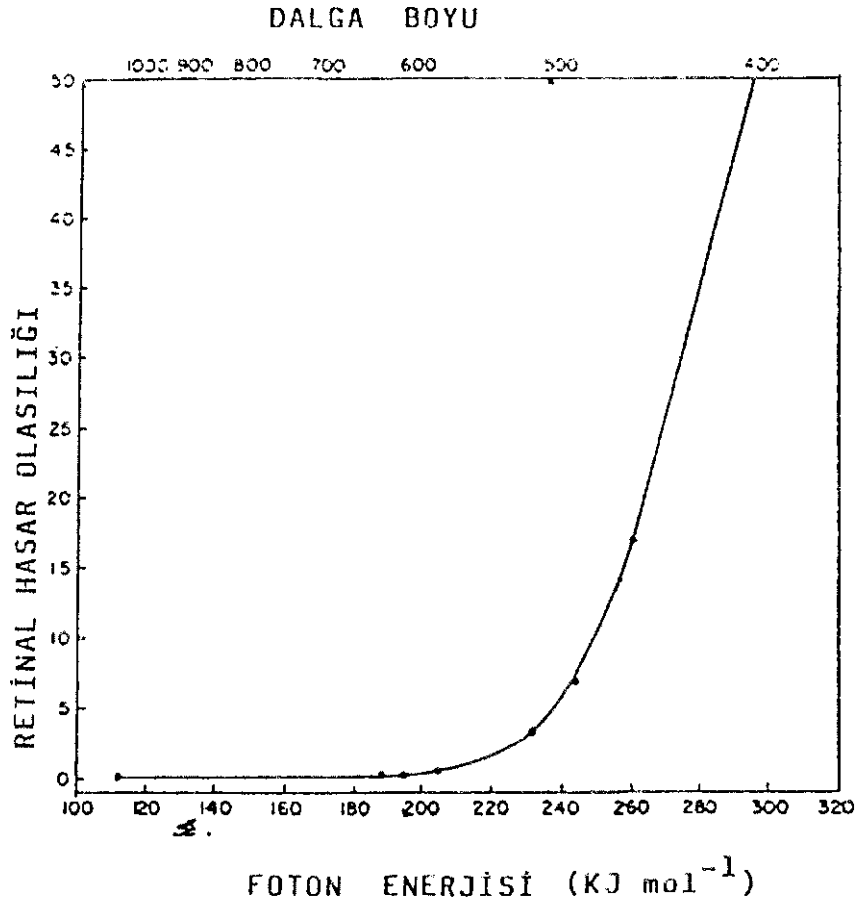
VİTREAL FOTOTOKSİTE

320 nm UVR ile kollajenin denatüre olduğu ve hyalüronik asitin parçalandığı gösterilmiştir (12). Kornea ve lensin filtre görevi görmesi sayesinde vitreus doğal olarak UVR'dan korunur. Ancak afaki ve psodofaki durumlarında vitreus yoğun UVR'a maruz kalabilir (7).

RETİNAL FOTOTOKSİSİTE

Fakiklerde retinaya, yaşa bağlı olarak değişmekle beraber ortalama 400-1400nm dalga boylu ışık ulaşır. Gençlerde retinaya ulaşan UVR daha fazladır. Afaklar ise lensin filtre etkisi ortadan kalktığından 300-1400 nm ışığa maruz kalır. Bu nedenle retinal fototoksistede en büyük risk grubunu gençler ve afaklar oluşturur.

Retinanın fototoksik olaylara yatkın olmasının nedeni şunlardır:



Şekil 3. Retinal etki spektrumu.

1. Retina yüksek oranda oksijen içerir (11).

2. Peroksidasyona çok duyarlı, olan doymamış yağ asitleri, retina vücuttaki diğer dokulara oranla çok daha fazla miktarda bulunur (20).

3. Fioireseptörler çok sayıda mito kondri içerir. Mitokondriiler bol miktarda fotoabsorban moleküller içerdiklerinden UVR'na karşı en duyarlı organellerdir (11, 21).

Ham ve ark, 441 ile 1064 arasında değişik dalga boylu monokromatik ışıklar kullanarak yaptıkları çalışmalar sonucunda retinal fototoksitede esas rolü UVR ve görünür ışığın mavi bölümünün oynadığını ileri sürmüşlerdir, 400-700 nm arasında dalga boyu azaldıkça (foton enerjisi arttıkça) fototoksik etki artmaktadır. 510-1400 nm ışıkla fotokirliyasal olaylar pek oluşmazken, 51x0 nm de foton enerjisi (2.43 eV) retinada serbest radikal oluşturabilecek seviyeye ulaştığından retinal fototoksitede oluşma riski bu dalga boyundan itibaren aniden artar (20) (Şekil 13). Gündüz vakti 400-470 nm ışıkla, birçok kez retinal fototoksitede eşığı aşılmaktadır. Fotokimyasal olaylar ftoireseptörlerin içindeki bazı molekül yapılarının değişmesine neden olur. Yapıları değişmiş bu moleküller retina pigment epitel (RPE) dejenerasyonuna neden olurlar. Fotokimyasal olayların kümülatif olması dolayısıyla, yıllar içinde fotoreseptör hücreler de fonksiyonlarını kaybeder ve sayıları azalmaya başlar (22). Bazı yazarlar bu nedenlerle UVR'nun SMD etiolojisinde önemli rol oynadığını ileri sürmektedirler (20).

IRR'nun fototoksitedeki rolü tartışmalıdır. İR ortamın sıcaklığını artırır, kimyasal reaksiyonları hızlandırdığından, UVR'na bağlı fotokimyasal olayları da arttırdığı düşünülmektedir. Solar IR göz için tehlikeli değildir. Lens veya retina en fazla 4-5°C sıcaklık artışına neden olabilir (23). Oysa oftalmolojide kullanılan aletlerden yayılan IR tehlikeli seviyelere çıkabilir. Rutin oftalmik cerrahide ameliyat mikroskopu ile hern ter-

mal hern fotokimyasal eşik aşılmaktadır.

Retinada foton erejisini absorbe eden moleküllerin başında retinal ve retinol gelir. Bunlar fotoreseptör hücreler dışında RPE'nde de bol miktarda bulunduğundan fotokimyasal hasar esas olarak fotoreseptör hücreler ve RPE hücrelerinde oluşur (20, 22),

RPE'nde fotonları absorbe eden iki pigment daha vardır: Melanin ve lipofusinin. Melanin foton enerjisini absorbe edip çevre moleküllere zarar vermeden dağıttığından koruyucu etki göstermektedir. Lipofusinin ise absorbe ettiği bu enerjiyi retina zararlı olabilen mavi-turuncu ışık halinde yaymaktadır. Bu nedenle lipofusinin net etkisi tam olarak bilinmemektedir. Makulada sinir fibrilleri tabakasında bulunan lutein de mavi ışığı absorbe ederek retinayı koruyucu etki göstermektedir.

Çalışmalarda fototoksik olayların konlarda batonelere oranla daha kolay oluşabildiği gösterilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen konların daha duyarlı olmaları değil, batonelerin kendilerini daha kolay yenileyebilmeleri olduğu düşünülmektedir (22). Görmemezi sağlayan temel fonksiyonu dışında ışık belki de toksik etkileri nedeniyle retinanın yaşlanması olayında esas rolü oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Taylor HR. Ultraviolet radiation and the eye: an epidemiologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989; 87:802-53.
2. Yanuzzi LA, Fisher YL, Slakter JS, Krueger A. Solar retinopathy: a photobiologic and geophysical analysis. *Retina* 1989; 9:28-43.
3. Fishman GA. Ocular phototoxicity: Guidelines for selecting sunglasses. *Sure Ophthalmol* 1986; 31:119-24.
4. Simey DM. Physical factors in cataractogenesis: ambient ultraviolet radiation and temperature. *Invest Ophthalmol Vis Soc* 1986; 27:781-90.
5. Rosenthal FS, Sakallan AE, Taylor HR. The effect of prescription eyewear on ocular exposure to ultraviolet radiation. *Am J Public Health* 1986; 76:1216-20.

6. Sliney DH. Eye protective techniques for bright light. *Ophthalmology* 1983; 90:937-44.
7. Andley UP. Photodamage to the eye (Yearly Review). *Photochem Photobiol* 1987; 46:1057-66.
8. Ham WT Jr, Mueller HA, Ruffolo JJ Jr, GUerry D, GUerry RK. Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in the aphakic monkey. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:299-306.
9. Michels M, Sternberg P. Operating microscope-Induced retinal phototoxicity: pathophysiology, clinical manifestations and prevention. *Surv Ophthalmol* 1990; 34:237-52.
10. Lawvii T, Crockett S, Currier G. Retinal damage secondary to chronic light exposure. *Doc Ophthalmol* 1977; 44:379-402.
11. Jafts GJ, Irvine Ar, Waad IS, Severinghaus JW, Pino GR, Haugen C. Retinal phototoxicity from the operating microscope: The role of the inspired oxygen. *Ophthalmology* 1988; 95:1130-41.
12. Rao HA, Romero JL, Fernandez MAS, Sevastian A, Marak GE. Role of free radicals in uveitis. *Surv Ophthalmol* 1987; 32:209-13.
13. Spector A. The search for a solution to senile cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:130-46.
14. Zigman S, Yulo T, Griess G. Inactivation of catalase by near-UV light. *Mol Cell Biochem* 1976; 11:149-54.
15. Krauss JM, Puliafito CA, Stelnert RF. Laser interactions with the cornea. *Surv Ophthalmol* 1966; 31:37-53.
16. Lerman S. Human ultraviolet radiation cataracts. *Ophthalmic Res* 1960; 12:303-14.
17. Lerman S. Ocular phototoxicity. In: Davidson SI, Fraunfelder FT, editors. *Recent Advances in ophthalmology*. New York: Churchill Livingstone, 1985:109-36.
18. Prie A. Colour and solubility of the proteins of human cataracts. *Invest Ophthalmol* 1968; 7:634-50.
19. Zigman S, Schultz J, Yulo T. Possible roles of near UV light in the cataractous process. *Exp Eye Res* 1974; 13:462-5.
20. Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32:252069.
21. Lawvii T. Three major pathologic processes caused by light in the primate retina: a search for the mechanisms. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80:317-79.
22. Marshall J. The ageing retina, physiology or pathology. *Eye* 1987; 1:282-95.
23. Ai-Ghadyan A, Cotlier E. Rise in lens temperature on exposure to sunlight or high ambient temperature. *Br J Ophthalmol* 1986; 70:421-6.