

Retinal Ganglion Hücresi ve Epifiz (Pineal Bez, Üçüncü Göz)

Retinal Ganglion Cell and Epiphysis (Pineal Gland, Third Eye)

 Deniz ALTINBAY^a

^aNiv Göz Merkezi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana, TÜRKİYE

ÖZET Retinanın en iç tabakasını oluşturan ganglion hücre tabakası, fotoreseptörlerden gelen sinyalleri, optik sinir aracılığı ile beyne iletmektedir. X tipi ganglion hücre, keskin görüş ve renk görmemizden, W tipi ganglion hücre kaba görüşten sorumludur. Ganglion hücreleri reseptif alanında, horizontal hücrelerin lateral inhibitör etkisinden dolayı "Merkez açık-çevre kapalı" organizasyonu vardır. Bu yüzden, ganglion hücrelerinin uyarılması için aydınlığın kontrastlı bir şekilde, desene döndürülmesi gereklidir. Retinal ganglion hücre fonksiyonunu değerlendirmede, patern mod elektrofizyolojik testler ve pupillometri (pupillografi), bilgisayarlı görme alanına yardımcı tetkikler olarak kullanılabilir. Elektrotinografide fotopik negatif yanıt (PhNR) dalga amplitüdünde azalma ve patern mod elektrotinogramda N95/P50 oranında düşme, ganglion hücre hasarında benzer tanısal değere sahiptir. Optik sinirler aracılığı ile optik traktusa iletilen sinyallerin bir kısmı retinohipotalamik liflerle, suprakiazmatik nükleusa ve oradan da süperior servikal ganglion aracılığı ile epifize ulaşır. Epifiz bezi; ışıkla olan ilişkisinden, şeklinden, histolojisinden ve mistik özelliklerinden dolayı "Üçüncü göz" olarak adlandırılmaktadır. Epifiz bezi karanlığa duyarlıdır ve hormon salgılaması ışık ile inhibe olmaktadır. Salgılanan hormonlardan serotonin, mutluluk hormonu olarak bilinirken, melatonin biyolojik ritmimizi düzenleyen hormon olarak, dimetiltryptamin ise ruh molekülü olarak bilinir. Melatoninin göz içi basıncını düşürdüğü, korneal yara iyileşmesini artırdığı ve katarakt gelişimini azalttığı yönünde çalışmalar vardır. Epifiz bezi yaşla ve bazı maddeler tarafından pasifize olmakta ve görevini günümüzde maalesef tam olarak yapamamaktadır. Epifiz bezini tekrar aktive edebilmek için florür gibi zararlı maddelerden uzak durmak, transmeditasyon yapmak gibi önerilerde bulunmaktadır. Epifiz bezinin histopatolojik olarak çeşitli tipte tümörleri görülebilmektedir. Göz hastalıklarını değerlendirirken retina-epifiz bağlantısı akıllara gelmeli, özellikle çocuklarda göz hareket bozukluklarında epifiz tümörleri unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Dimetiltryptamin; epifiz bezi; melatonin; retinal ganglion hücre

ABSTRACT The ganglion cell layer, which forms the innermost layer of the retina, transmits signals coming from the photoreceptors to the brain through the optic nerve. The X-type ganglion cell is responsible for our sharp vision and color vision, the W-type ganglion cell is responsible for coarse vision. In the receptive field of the ganglion cell, there is a "On center off surround" organization due to the lateral inhibitory effect of horizontal cells. Therefore, in order to stimulate the ganglion cells, it is necessary to rotate the brightness to a contrast-like pattern. In the evaluation of retinal ganglion cell function, pattern mod electrophysiological tests and pupillometry (pupillography) can be used as ancillary tests to the computerized visual field analysis. The decrease in photopic negative response wave amplitude in electroretinography and N95/P50 decrease in pattern mode electroretinography has similar diagnostic value in ganglion cell damage. Some of the signals transmitted to the optic tractus via the optic nerves reach suprachiasmatic nucleus via retinohypothalamic fibers and then from there reach pineal gland via superior cervical ganglion. The pineal gland is called the third eye because of its relationship with light and its histology and mystical features. The pineal gland is sensitive to darkness and hormone secretion is inhibited by light. From secreted hormones, melatonin is known as the hormone that regulates our biological rhythm and dimethyltryptamine as soul molecule while serotonin is known as the hormone of happiness. There are studies suggesting that melatonin reduces intraocular pressure, increases corneal wound healing and reduces cataract development. The pineal gland is passivated by age and some substances and unfortunately does not perform its task nowadays. In order to reactivate the pineal gland, it is recommended to avoid harmful substances such as fluoride and to make trans meditation. Histopathological various types of tumors of the pineal gland can be seen. When evaluating eye diseases, retinal-pineal gland connection should be considered, especially in children with eye movement disorders epiphyseal tumors should not be forgotten.

Keywords: Dimethyltryptamine; pineal gland; melatonin; retinal ganglion cell

Retina tabakaları; dıştan içe doğru retina pigment epitel tabakası, fotoreseptörler (rod ve koni hücreleri), horizontal hücreler, bipolar hücreler, amakrin hücreler ve ganglion hücrelerden oluşmaktadır. Retinadaki ganglion hücreler, retinanın dış segmentlerinden aldığı sinyalleri, optik sinir aracılığı ile beyne

iletmeyle görevlidir ve retinanın en iç tabakasında bulunur.

RETİNA GANGLİON HÜCRE TABAKASI

Her bir gözümüzde yaklaşık olarak 1,6 milyon ganglion hücre bulunur. Foveada basil bulunmaz ve her bir

Correspondence: Deniz ALTINBAY

Niv Göz Merkezi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: denizaltinbay01@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 17 Jun 2019

Received in revised form: 28 Jun 2019

Accepted: 28 Jun 2019

Available online: 09 Jul 2019

2146-9008 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

kon hüresi bir ganglion hüresi ile bağlantı hâlinindedir. Retina periferinde ise her bir ganglion hüresi yaklaşık olarak 200 basil ile bağlantı hâlinindedir. Foveada yaklaşık 35.000 kon hüresi bulunur. Her bir kon hüresi, bir ganglion hüresi ile bağlantılı olduğundan foveada görme keskinliği en yüksek seviyededir. Retinanın periferi zayıf ışığa karşı çok duyarlıdır. Retina periferinde bulunan basiller, konlara göre ışığa 30-300 kat daha fazla duyarlıdır. Bu yüzden, periferde bulunan basil hücreleri, periferik ve zayıf ışıkta görmemizden sorumludur.¹

Retina ganglion hücrelerinin çoğu renkli görmeden sorumludur. Görme eşellerinin siyah-beyaz olduğu düşünülürse, klasik görme eşellerinin kişinin görme fonksiyonunu tam olarak değerlendiremediği söylenebilir.

RETİNA GANGLİON HÜCRE TİPLERİ

W hücreleri: %40 oranında bulunur. Çapları 10 µm'den küçüktür. İletim hızı 8 m/s'dir. Geniş reseptif alanları ve büyük dendritleri vardır. Uyarılar, basillerden amakrin hücre aracılığı ile alınır. Karanlık ortamda kaba basil görüşünün çoğundan sorumludur. Kaba görüş; hareket yönünü algılama, baş ve göz ile ilgili impulsları ilemeden sorumludur.²

X hücreleri: %55 oranında bulunur. Çapları 10-15 µm arasındadır. İletim hızı 14 m/s'dir. Küçük reseptif alanları, küçük dendritleri vardır. Dar retinal bölgeyi temsil ederler. Her X hüresi en az bir koniden uyarı alır. Merkez uyarılınca impuls (+), perifer uyarılınca impuls (-) olarak algılanır. Keskin görüş ve renkli görmeden sorumludur.²

Y hücreleri: %5 oranında bulunur. Çapları 35 µm civarındadır. İletim hızı 50 m/s'dir. Geniş reseptif alanları vardır. En büyük dendriti olan ganglion hücre tipidir. Uyarıldığında merkez ve periferde aynı reaksiyonlar meydana gelir. Gözlerin nesne takibindeki hareketlerinden, hızlı hareket değişimi ve ışık şiddetindeki ani değişimlere yanıttan sorumludur.²

GANGLİON HÜCRESİ RESEPTİF ALANLARI (ON-MERKEZ, OFF-ÇEVRE ORGANİZASYONU)

Ganglion hücrelerinde sürekli ve spontan aksiyon potansiyelleri oluşur. Reseptif alanın merkezini, ganglion hüresine bağlanan fotoreseptörler oluşturur

iken; reseptif alanın çevresini, horizontal hücreler üzerinden bağlanan fotoreseptör hücreler oluşturur. Reseptif alanın uyarılan bölgesine göre, ganglion hüresinin aktivitesinde değişme meydana gelir. Buna on-merkez, off-çevre organizasyonu ya da on-çevre, off-merkez organizasyonu adı verilmektedir. Merkez-açık, çevre-kapalı organizasyonda, reseptif alanın ortasına vuran ışıkla ganglion hüresinde depolarizasyon meydana gelir.¹

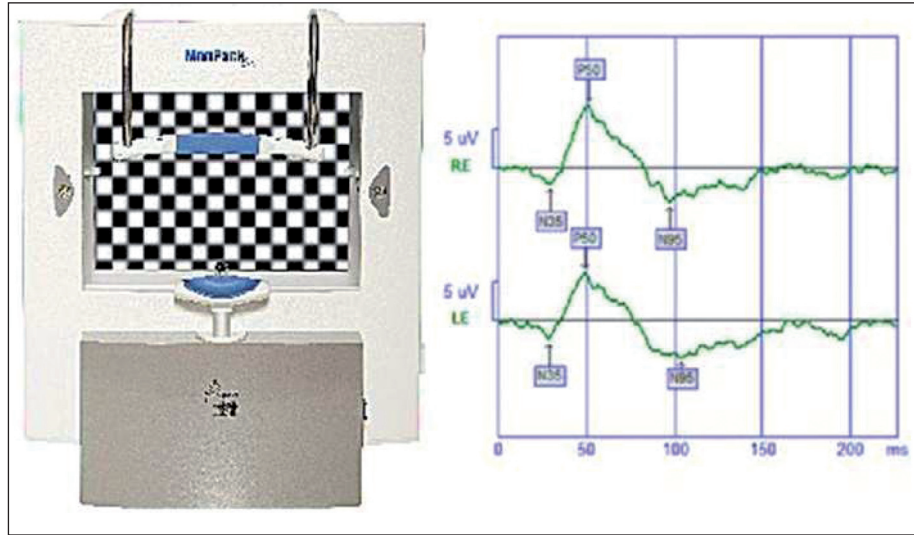
Aslında retina aydınlatıldığında ganglion hücrelerinin çoğu yanıtızsızdır. Ganglion hüresinde bir uyarının oluşması için, retina içinde aydınlığın kontrastlı bir şekle döndürülmesi gereklidir. Bu yüzden ganglion hücre fonksiyonunu göstermede elektoretinogram (ERG) çeşitlerinden patern (desen) ERG kullanılmaktadır (Şekil 1). Fotoreseptörler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri arasında bir organizasyon vardır. Rodlarla horizontal hücreler arasında eksitasyon, horizontal hücrelerle bipolar hücreler arasında inhibisyon oluşmaktadır. Lateral hücreler arasındaki inhibisyonun dolayısı çeşitli görsel illüzyonlar oluşmaktadır (Şekil 2a,b).

GÖRME YOLLARI

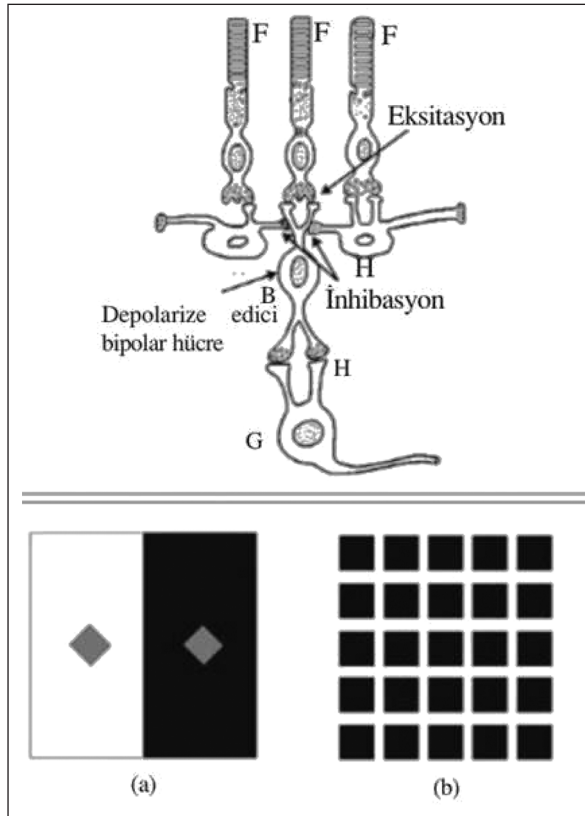
Optik traktustan gelen görsel iletilerin bir kısmı, hipotalamusun suprakiazmatik nükleusuna giderek sirkadiyen ritmin regülasyonundan sorumlu iken, bir kısmı pretektal çekirdeğe giderek yakın refleksten ve pupilla ışık refleksinden, bir kısmı süperior kollokulusa giderek iki gözün hızlı, doğrusal hareketlerinden, bir kısmı da talamusun ventral lateral genikulat nükleus ve bazal ganglionlarına giderek vücudun bazı davranışsal işlevlerini kontrol etmekten sorumludur.

Dorsal lateral genikulat çekirdeğin [lateral geniculate nucleus (LGN)], retinadan gelen bilgileri aktarmak ve görsel sinyalleri süzmek gibi iki esas görevi vardır. Aynı gözden gelen bilgiler, LGN'nin II, III ve V. tabakalarına karşı gözden gelen bilgiler de LGN'nin I, IV ve VI. tabakalarına gider. Kortikofugal lifler ve mezensefalik retiküler lifler de görsel sinyallerin süzülmesinden sorumludur.

Magnoselüler yol: Giriş sinyalleri, Y tip retinal ganglion hücrelerdir. Büyük nöronlardır. Sinyaller, LGN'nin I ve II. tabakalarına doğru iletilir. Görme



ŞEKİL 1: Patern ERG cihazı ve çıktı örneği (Metrovision firmasının izniyle).



ŞEKİL 2: a) Zemin aydınlatmasından dolayı ortadaki şekilleri farklı kontrastlarda görme, b) Beyaz çizgilerin keşişme bölgelerinde olmadıkları hâlde gri renkli noktalar görme (Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Oküler Elektrofizyoloji Kitabı; syf. 28).

korteksine hızlı iletim yoludur. Bire bir ileti zayıftır. Renk körü sistemdir. Sadece siyah beyaz bilgi aktarılır.

Parvoselüler yol: Giriş sinyalleri X tip retinal ganglion hücrelerdir. Küçük ve orta nöronlardır. Sinyaller, LGN'nin III ve VI. tabakalarına doğru iletilir. Görme korteksine orta derecede hızla iletim olur. Renk kodlama, yer bilgisinden ve renk iletiminden sorumludur.¹

GANGLİON HÜCRE FONKSİYONUNU GÖSTEREN TESTLER

ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER

Elektroretinogram-fotopik negatif yanıt dalgası: b dalgası sonucu oluşan (-) yanıttır. Full field uyaran kullanılır. Ganglion hücre kaynaklıdır. Ganglion hücre hasarında amplitüdü düşer. Fotopik negatif yanıt [photopic negative response (PhNR)] dalgası önemlidir. Primer açık açılı glomda ganglion hücre hasarından dolayı PhNR amplitüdü düşer ve bu düşüş, görme alanındaki duyarlılık azalması ile koreledir. Glomatöz hasarın erken tespitinde kullanılabilir.³ Machida ve ark.nın çalışmasında, amplitüdde azalma ve b dalgası amplitüdü/a dalgası amplitüdü oranında azalma gösterilmiştir.⁴

Patern ERG: Hem N95 dalgası hem de P50 dalgasının amplitüdü düşer. N95/P50 oranı önemlidir. Oran azalır. N95 dalga amplitüdü, P50 dalgasının amplitüdünden daha çok düşer. PhNR/b dalgası oranı ile patern ERG'nin erken glomu tanımada benzer tanımsal değerde olduğu bildirilmiştir.⁵

PUPİLLOMETRİ-PUPİLLOGRAFI

İnfrared (950 nm) ışık kullanılır. Aydınlik (fotopik), loş (mezopik) ve karanlık (skotopik) ortamda pupil çapı ölçülür. Gönderilen ışığın parlaklığı, bilgisayar tarafından otomatik olarak değiştirilir. Yüksek fotopik (100 cd/m²), düşük fotopik (10 cd/m²), yüksek mezopik (1 cd/m²) ve düşük mezopik (0,1 cd/m²) olarak ışık ayarı vardır. Başlangıç pupil çapına, kontraksiyon amplitüdüne, latansına, süresine ve hızına, dilatasyon latansına, süresine ve hızına bakılır.

Pupillometri, klinik olarak refraktif cerrahide, fotopik ve skotopik yanıtlar, glare, halo ve diğer vizüel problemler açısından; nörooftalmolojide ise retina, optik sinir hastalıkları ve orta beyin lezyonlarında kullanılır (Resim 1).⁶⁻⁸

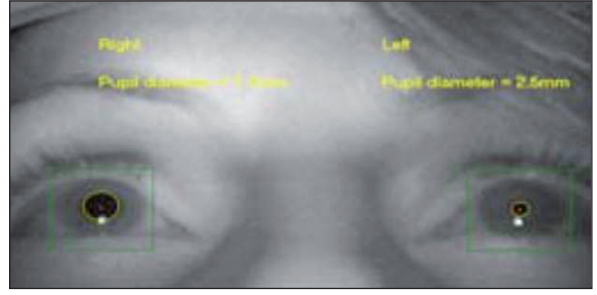
Dinamik pupillometride (MonPackOne®; Metrovision, Fransa) geçici yanıt parametreleri (maksimum-minimum çap, konstriksiyon amplitüdü) ve ortalama yanıt parametreleri (dinlenme sırasındaki çap, konstriksiyon amplitüdü, konstriksiyon ve dilatasyonda gecikme) değerlendirilir.

Ganglion hücreleri konusunda yapılan son literatüre baktığımızda, topikal ve sistemik alfa tokoferolün, retina ganglion hücre üzerinde nöroprotektif etkisi olduğu Aktaş ve ark. tarafından bildirilmiştir.⁹ Sitikolin ve retina ganglion hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda da sitikolin, nöroproteksiyonda umut verici olarak bulunmuştur.¹⁰ Oküler hipertansiyonlu hastalarda patern ERG’de, özellikle N95 dalgasının amplitüd analizi ile ganglion hücrelerindeki fonksiyon kaybının, diğer tetkiklere göre daha erken dönemde saptanabildiği bildirilmiştir.¹¹ PhNR, patern ERG ve multifokal görsel uyarılmış potansiyel tetkiklerinin tek başına yeterli olmayacağı, sadece glokomda standart otomatik perimetrenin yanında yardımcı tetkik olarak kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.¹²

Farklı görsel özellikleri kodlayan ve bilgileri retina ganglion hücresinden beyne ileten yaklaşık 15-20 bilgi çıkış kanalı olduğu; ancak farelerde yapılan çalışmalarda, 30 bilgi çıkış kanalı tespit edildiği ve yapay görüşte kodlama stratejisinde kullanılabileceği bildirilmiştir.¹³

EPİFİZ (PİNEAL GLAND, ÜÇÜNCÜ GÖZ)

Ünlü düşünür Descartes, hâlen sırları tam olarak çözülememiş olan epifiz bezi için ‘Tüm düşüncelerin

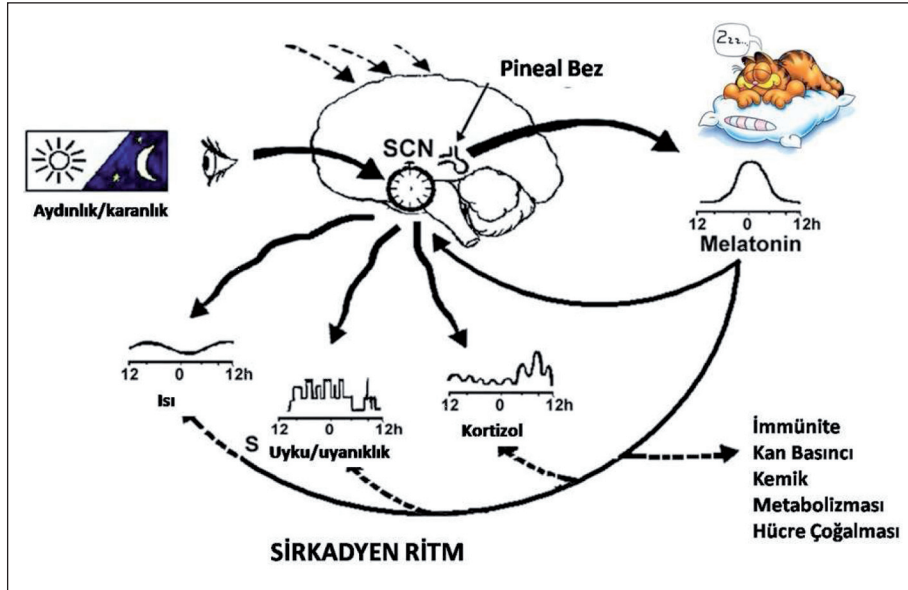


RESİM 1: Anizokorili hastada pupillografi (Metrovision firmasının izniyle).

ortaya çıktığı ruhun yeri’ olarak bir tanımlama yapmıştır.¹⁴ Epifiz bezinin (pineal gland) adı, şeklinden gelmektedir. İsmi, çam kozalağı (Pinea-cone) anlamındadır. Şekli göze benzediğinden, antik çağda ‘Horos’un Gözü’ olarak da tasvir edilmiş ve kozalak figürü de eski çağdan günümüze kadar pek çok yerde kullanılmıştır. Beyinde simetrisi olmayan tek organdır. Üçüncü ventrikül arka duvarında, talamusun arka-üst bölümünde yer alır ve her iki yanında da talamus bulunur.¹⁵ Yaklaşık olarak mercimek büyüklüğündedir.

Süperior servikal ganglion aracılığı ile sempatik sinir sistemi innervasyonu olan nöroendokrin bir organdır. Hormon salgılanması karanlıkta olur. Salgılanan melatonin hormonu, gündüz-gece döngüsünden, yani sirkadiyen ritmimizden sorumludur. Karanlıkla ilgili fotik impulslar, retinohipotalamik lifler vasıtası ile suprakiazmatik çekirdeğe giderek torakal preganglionik sempatik nörona sonlanır, süperior servikal ganglion innervasyonu ile pineal bezi innerve eder. Beta adrenerjik reseptörler ile nöradrenalin salgılanarak serotonin ve melatonin salgılanmasını uyarır (Şekil 3).¹⁶

Epifiz, ilkel omurgalılarda ve aşağı sürüngenlerde primitif göz, ‘Parietal göz’ olarak varlığını sürdürür.¹⁷ Bu canlılarda parietal göz (epifiz bezi) doğrudan ışığa duyarlıdır. Buna karşılık, daha yüksek omurgalılarda ve memelilerde kafatası epifiz üzerinde kapanmakta, ışık reseptörleri oluşmamaktadır. Epifiz bezinin doğrudan ışığa duyarlılığı kaybedilmiştir. İnsanlarda, pineal bezin işlevi daha çok melatonin hormonu sayesinde biyolojik ritmi sağlamaktan ibarettir.¹⁸ Yani epifiz bezi, ışık ile ilgili sinyalleri endokrin sinyallere çeviren nöroendokrin bir organdır.¹⁹ Histolojik olarak retinaya benzer, rod ve kon benzeri

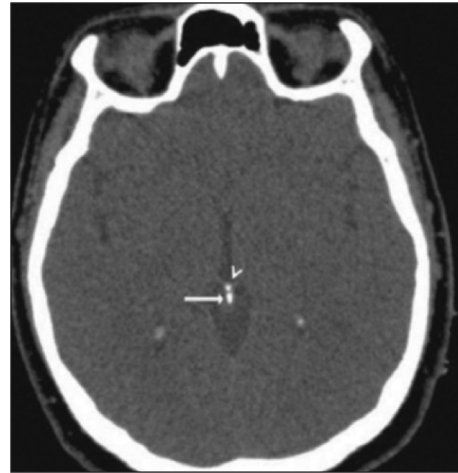


ŞEKİL 3: Melatoninin sirkadiyen ritmi düzenlemedeki etkisi.¹⁶
SCN: Supra kiazmatik çekirdek.

hücrelerden oluşur. Piamater ile çevrilidir. Parankimal yapısının %95'ini pinealositler (epiteloid hücre), kalanını astroglial hücreler (interstisyel hc) oluşturur. Pinealosit hücreler, melatonin, arjinin ve vazotosin salınımından sorumludur.

Epifiz bezi iyi korunmazsa 10-12 yaşlarında kalsifiye olmaktadır. Naflorürlü diş macunları, paketli gıdalar, diş dolgularındaki civalar kireçlenmeyi artırmaktadır. Epifiz bezinde yaşlanma ile birlikte oluşan kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat birikimleri, radyolojik görüntüleme fizyolojik intrakraniyal kalsifikasyon olarak özellikle bilgisayarlı tomografide görüntülenebilir. Bunlara Corpora arenacea-beyin taşları adı verilmektedir (Resim 2).²⁰ Bu kalsifiye cisimcikler, intrakraniyal patolojilerde orta hat lokalizasyonu değerlendirmede önemli bir göstergedir. Yaş aralığı 15-85 yıl olan 1.569 vakanın incelendiği bir seride, %71,0'ında pineal kalsifikasyon tespit edilmiştir.²¹

Epifiz bezi çok çeşitli sebeplerden dolayı maalesef erişkinde pasifize olmakta ve özellikle melatonin hormon salınımı azalmaktadır.²² Epifiz bezini aktif hâle geçirmek için zararlı maddelerden uzak durma, transmeditasyon ve Uzak Doğu ayinleri (yoga) tavsiye edilmektedir. Metastatik solid tümörlü hastalarda, verilen tedaviye “Kriya yoga programı” ilave edildiğinde, epifiz bezinin antikanserojen etki-



RESİM 2: Corpora arenacea (Beyin taşları).²⁰

sinin arttığı ve hayatta kalma süresinin ruhsal terapötik yaklaşımla uzadığı bildirilmiştir.²³

Çakra, Hindu geleneklerine göre, tekerlek ya da dönüş (girdap) şeklinde dönen enerji alanları anlamındadır. Vücudumuzda 7 (Taç, 3. göz, boğaz, kalp, solar plexus, sakral, kök çakrası) çakra bulunur. “Altıncı çakramız” altında, iki gözümüzün tam ortasında ve biraz yukarıdadır; yani epifiz, altıncı çakra ile aynı hizadadır. Altıncı çakramız ruh-beden arasındaki ilişkiyi düzenler.

Epifiz; ışıkla olan ilişkisinden, şeklinden, histolojisinden ve mistik özelliklerinden dolayı ‘Üçüncü

göz' olarak adlandırılır. Epifiz bezi hâlen gizemini korumakta, üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Epifiz bezinden melatonin, serotonin ve dime-tiltriptamin (DMT) hormonu salgılanır. Epifizin en yoğun hormon salgılaması gece 2-4 arası olur. Ayrıca, doğum anında ve ölüm anında da salgılanma fazladır.

MELATONİN HORMONU

Salınımı sirkadiyen ritim ile olur. Işıқта salgınımı ganglion hücrelerinin uyarılması ile inhibe olur. Biyolojik saatimizi düzenler. Kan dolaşımından, oküler damarlarla göze giren melatoninin ana kaynağı pineal glanddır. Melatonin, vücuttaki sirkadiyen ritimden sorumludur. Gözdeki sirkadiyen ritim ise göz içi basıncındaki diurnal değişikliklerle, koroid kalınlığındaki değişikliklerle ve fotoreseptörlerin yenilenmesi ve duyarlılığındaki değişikliklerle karakterizedir.²⁴

Melatonin reseptörleri kornea, sklera, lens, siliyer cisim, koroid ve retinada da bulunur. Melatonin; retina, siliyer cisim, lens ve korneada da sentezlendiği bildirilmiştir. Retinadaki melatonin sentezi fotoreseptör hücreler tarafından olur.²⁵ Retina ganglion hücresinde bulunan melatonin reseptörleri dopamin salgınımını uyarır.²⁶ Melatonin ve dopamin, sirkadiyen ritim kontrolü altındadır; karanlıkta retinada melatonin salgınımı artar iken, ışıқта retinada dopamin salgınımı artmaktadır.

Melatonin ve göz içi basıncı arasında da ters bir ilişki vardır. Melatoninin salgılanmasının en yüksek olduğu gece saatlerinde, göz içi basıncının genellikle en düşük olduğu gösterilmiştir.²⁷ Melatoninin korneal yara iyileşmesini artırdığı ve katarakt oluşumunu azalttığı da gösterilmiştir.^{28,29} Ancak, melatonin hormonunun, sistemik ve oküler etkileri için daha çok çalışmanın yapılması gerektiği bildirilmiştir.²⁴

Uyku ve refraksiyon arasındaki değişikliklere bakıldığında, erişkin yaştaki miyopların, miyop olmayanlara göre daha kalitesiz uyudukları ve sabah ölçülen melatonin seviyesinin miyoplarda daha fazla bulunduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir.³⁰

Melatonin hormonu, luteinize edici hormon inhibitörüdür. Bu yüzden, pineal bez tümörlerinde salı-

namamasından dolayı puberte prekoks oluşur. Endojen antioksidan maddedir, İmmünomodülatör ve antikanserojendir. Ateroskleroz gelişimini yavaşlatır. Ekzojen olarak kullanımı da ön plana çıkmıştır. Özellikle insanlarda "jet lag" gibi uyku düzensizliği durumlarında ve antioksidan etkiden dolayı anti aging olarak da kullanımı tavsiye edilmektedir.³¹

Cep telefonları, elektromanyetik dalgalar, aşırı sigara ve alkol kullanımı, vardiya sistemi ile çalışmak, uyku düzenindeki bozukluklar melatonin salgılanmasını azaltır. Nörodejeneratif hastalık, otizm ve depresyonda melatonin salgınımında anormallik ve vardiya çalışanlarda kanser riskinin arttığı bildirilmiştir.^{18,32}

Körlerde kanser görülme oranının görme engellilere göre daha az olmasının da epifiz bezinden melatonin salgılanmasına bağlı antikanserijen etkiden dolayı olduğu düşünülmüştür.³³

SEROTONİN HORMONU

Mutluluk hormonu olarak bilinir. Nörotransmitterdir. Triptofandan sentezlenir. Beyin hücreleri arasında kimyasal ve elektrik sinyalleri taşımada görevlidir. Dopamin salgılanmasını azaltır. Streste, açlıkta seviyesi düşer. Eksikliğinde depresyon hastalığı görülür. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, klinikte antidepressan ilaç olarak kullanılmaktadır.

DİMETİLTRİPTAMİN (DMT MOLEKÜLÜ)

Ruh molekülü olarak bilinir. Ruhtan bedene geçişi sağladığı hakkında düşünceler vardır. Vücuttan ayrılmış bilinç varlığını ortaya çıkarır. Halüsinojen etkisi vardır. Rüya görürken salgılanmada artış olur. Temporal lob epilepsisinde DMT salgınımında artış olduğu ve halüsinasyon görmede bunun etkili olduğu düşünülmektedir.³⁴ Çocuklarda epifiz bezinin aktivasyonunun fazla olduğu, DMT salgılanmasının da fazla olduğu ve çocuklarda hayali varlıklar görmede bu molekülün etkili olduğu düşünülmektedir.

Amazon yerlileri, "Ayahuasca" isimli bitkiyi ağaç kökleri ile karıştırıp kaynatarak DMT çayı elde etmektedirler. Güney Amerika'da, Peru'da DMT içeren "Ayahuasca" meşrubatları içilmektedir.³⁵ Yine, kargı kamışından yapılan ve Mevlana'nın kullandığı neyde de DMT molekülü bulunmuştur.

EPİFİZ BEZİ TÜMÖRLERİ

Çocukluk çağı intrakraniyal tümörlerin %3-8'i, erişkinlerde de %0,4'ü epifiz kaynaklıdır. Çok farklı tümör tipleri vardır. Anatomik açıdan cerrahisi zordur.^{36,37} Operatif mortalite %4'tür.³⁷

Pineal bölge tümörleri; germ hücreli tümörler, pineal parankimal hücreli tümörler, glial hücreli tümörler, pineal bölgenin papiller tümörleri ve çeşitli tümörler ve pineal kistler olarak 5 kategoride sınıflandırılmaktadır.³⁸ En sık görülen pineal bölge tümörü, Germ hücreli tümörlerden olan germinomdur. Diğerlerinin kökeni, pineal bez ve çevre dokulardır. Pineal kistler, aslında tümör değildir. Çoğunlukla 1 cm'den küçüktür. Hidrosefali/beyin sapı basısı yapmazlar. Matür teratom (nongerminom Germ hücreli tümör) ve epi/dermoid tümör dışındakiler malign karakterlidir. Tümör tipine ve hidrosefali yapıp yapmamasına göre farklı tedavi yöntemleri vardır. Semptomlar tümör lokalizasyonu ile ilgilidir. En çok yakınma baş ağrısıdır. Baş ağrısı obstrüktif tip kafa içi basınç artışı sendromuna bağlıdır.³⁹ Bruce ve ark.nın yaptığı çalışmada, epifizin tümörlerinde spinal metastazların nadir olduğu ve malign tümörlü hastaların %10'undan azında spinal metastaz görüldüğü bildirilmiştir.³⁰

Parinaud sendromu, süperior kolliküllere ve posterior kommissüre bası sonucu olur. Ekstraoküler hareketlerde bozulma, yukarı bakış felci, rotatuar nistagmus, konverjans ve akomodasyon bozukluğu görülür.³⁹

Sylvian Akuadukt sendromu, daha ileri derecede beyin sapı basısı sonucu olur. Aşağı veya yana bakış paralizisi, göz kapağında retraksiyon, pitozis ve 4. sinir felci görülür.^{39,40}

Tümörün lokal yayılımı, invazyonu sonucu motor ve görsel kayıplar olur.³⁹ Endokrin disfonksiyon sonucu diyabet insipidus veya puberte prekoks görülebilir.⁴¹

Serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tümör biyobelirteç analizleri, şüpheli pineal Germ hücresi veya parankimal neoplazma durumlarında ayırıcı tanıda yardımcıdır. Alfa-fetoprotein, beta-human korionik gonadotropin ve plasental alkalen fosfataz; tanı, tedavi ve nüksleri izlemek için önemlidir. Pineal parankimal tümörlerin tanı veya tedavisini bildiren

biyobelirteçler mevcut değildir, ancak melatonin analizleri tedaviye yanıtın izlenmesinde rol oynayabilir.¹⁵ Ancak, melatonin tümör belirteci değildir. Lezyon varlığında salınımında artma değil, azalma görülür.

Radyolojik görüntüleme manyetik rezonans görüntüleme önemlidir, ancak patognomonik değildir. Germinomda, talamusta, iki taraflı, kelebek benzeri tutulum görülebilir. Teratomda kistik, solid, keskin sınırlı, yağ ve kalsifikasyon görüntüleri olabilir.

Tedavide amaç, lezyonu ve kliniği ortadan kaldırmaktır. Histopatolojik tanı esastır. Biyopsi yapılmaz.^{36,37} Tümör belirteçleri pozitif olduğunda önce kemoterapi, rezüdü tümör varsa cerrahi olarak total rezeksiyon ve lokal/kraniyospinal radyoterapi yapılmalıdır. Germinomlar radyoterapi ve kemoterapiye çok duyarlıdır ve %85'ten fazla genel sağkalım olduğu bildirilmiştir.⁴² Germ hücreli tümörler prognostik olarak 3 gruptur. Germinom ve matür teratomda mükemmel, inmatür teratomda orta-iyi, diğer Germ hücreli tümörlerde kötüdür.

Kang ve ark.nın yaptığı retrospektif çalışmada, tedavi edilen 43 pineal bölge tümörünün 36'sının pineal bölgede, 5'inin suprasellar bölgede ve 2'sinin de hem pineal hem de suprasellar bölgelerde yerleştiği bildirilmiştir.⁴³ Pineal tümörlü 43 hastanın genel sağkalım oranı %79,1 (34/43) ve ölüm oranı %20,9 (9/43) olarak bildirilmiştir. Pineal bölgede bulunan çok çeşitli tümör tiplerinin farklı tedavi şekilleri gerektirdiği ve gelişmiş mikrocerrahi ve stereotaktik cerrahi tekniklerinin mortalite ve morbidite oranlarını kabul edilebilir şekilde düşürdüğü üzerinde durulmuştur. Radyasyon yanıtı ve BOS sitolojisinin gerekli tedaviyi belirlemek için yeterli olmadığı, tüm hastalarda doku teşhisi alınmasının gerektiği vurgulanmıştır.⁴³

Pineal bez tümör rezeksiyonu uygulanan 20 hasta incelenmiş, %55'inde postoperatif rezidüel görsel bozukluk olduğu bildirilmiş ve bunlarda yukarı bakış bozukluklarında iyileşme eğilimi, akomodasyon ve konverjansta sınırlı düzelme ve supranükleer oküler hareket bozukluğu olduğu için tedavide prizmaların sınırlı etkisinin olacağı bildirilmiştir.⁴⁴

Epifiz bezi greftleme çalışmaları yapılmış, epifiz bezinin sadece üçüncü ventrikül ve gözün ön

kamarası içine trasplantasyon durumlarında serum melatonin düzeylerinde bir artma olduğu, serum melatonin düzeylerinde gece-gündüz farklılığının ise sadece epifizin gözün ön kamarası içine transplante edildiğinde görüldüğü ve en ideal trasplantasyon lokalizasyonunun gözün ön kamarası olduğu bildirilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷

SONUÇ

Retina ganglion hücre tabakasının fonksiyonunu değerlendirmede patern ERG ve pupillometri (pupillografi) cihazı, bilgisayarlı görme alanına yardımcı tetkik olarak kullanılabilir. Retinal ganglion hücresi ile epifiz bezi arasındaki retinohipotalamik yol, karanlıkta aktivedir. Epifiz bezinden salgılanan melatonin hormonu, hem sistemik hem de oküler sirkadiyen ritimden sorumludur. Gelecekte bazı hastalıkların tedavisinde melatonininden faydalanılabileceği düşünülmektedir. Göz hastalıklarını değerlendirirken

retina-epifiz bağlantısı akıllara gelmeli, özellikle göz hareket bozukluklarında epifiz tümörleri unutulmamalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Gündüz K. (1. Bölüm. Retina ve Görme Yolları Anatomi ve Fizyolojisi-Elektrofizyolojik özellikler) Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim yayınları. Oküler Elektrofizyoloji. 1. Baskı. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2011. p.25-39.
- Guyton AC, Hall JE. The eye: II. Receptor and neural function of the retina. Textbook of Medical Physiology. 9th ed. Pennsylvania W.B. Saunders; 1997. p.637-50.
- Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, Walters JW. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42(2):514-22. [PubMed]
- Machida S, Raz-Prag D, Fariss RN, Sieving PA, Bush RA. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis. Sci. 2008;49(1):442-52. [Crossref] [PubMed]
- Preiser D, Lagrèze WA, Bach M, Poloschek CM. Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(2):1182-91. [Crossref] [PubMed]
- Periman LM, Ambrosio R Jr, Harrison DA, Wilson SE. Correlation of pupil sizes measured with a mesopic infrared pupillometer and a photopic topographer. J Refract Surg. 2003;19(5):555-9. [PubMed]
- Wilhelm H, Wilhelm B. Clinical applications of pupillography. J Neuroophthalmol. PMID: 12616089. [PubMed]
- Thompson HS, Kardon RH, Irene E. Loewenfeld, PhD physiologist of the pupil. J Neuroophthalmol. 2006;26(2):139-48. [Crossref] [PubMed]
- Aktas Z, Ozmen C, Gocun P, Degim Z, Ozkan Y, Onol M, et al. Retinal ganglion cell protection via topical and systemic alpha tocopherol administration in optic nerve crush model of rat. Turk J Ophthalmol. 2013;43(6):161-6. [Crossref]
- Parisi V, Oddone F, Ziccardi L, Roberti G, Coppola G, Manni G. Citicoline and retinal ganglion cells: effects on morphology and function. Curr Neuropharmacol. 2018;16(7):919-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Demir ST, Oba ME, Erdogan ET, Odabasi M, Dirim AB, Demir M, et al. Comparison of pattern electroretinography and optical coherence tomography parameters in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Turk J Ophthalmol. 2015;45(6):229-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gunduz MK. [Electrophysiological testing in glaucoma]. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics. 2018;11(1):9-14.
- Baden T, Berens P, Franke K, Román Rosón M, Bethge M, Euler T. The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. Nature. 2016;529(7586):345-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lokhorst GJ, Kaitaro TT. The originality of Descartes' theory about the pineal gland. J Hist Neurosci. 2001;10(1):6-18. [Crossref] [PubMed]
- Carr C, O'Neill BE, Hochhalter CB, Strong MJ, Ware ML. Biomarkers of pineal region tumors: a review. Ochsner J. 2019;19(1):26-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Şener G. [Hormone of darkness: melatonin]. Marmara Eczacılık Dergisi. 2010;14:112-20. [Crossref]
- Dere F. (Bölüm 3. MSS'nin Temel Yapısal ve Fonksiyonel Organizasyonu). Atlaslı Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji. 4. Baskı. Adana: Nobel Kitabevi; 2012. p.304-10.
- Sapède D, Cau E. The pineal gland from development to function. Curr Top Dev Biol. 2013;106:171-215. [Crossref] [PubMed]
- Yıldırım M. (Bölüm 8. Diencephalon (Arabeyin). Temel Nöroanatomi. 1.Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2000. p.90-1.
- Orcan CG, Nas OF, Cavusoglu IG, Alan O, Kiliç H, Uyguc AU, et al. [The incidence and co-existence of physiological pineal gland, choroid plexus and habenular commissure calcifications detected in cranial computed tomography]. SETB. 2010;44(1):22-6.

21. Daghighi MH, Rezaei V, Zarrintan S, Pourfathi H. Intracranial physiological calcifications in adults on computed tomography in Tabriz, Iran. *Folia Morphol (Warsz)*. 2007;66(2):115-9. [[PubMed](#)]
22. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. *Molecules*. 2018;23(2):301. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Messina G, Anania S, Bonomo C, Veneroni L, Andreoli A, Mameli F, et al. The importance of spirituality in supportive care. *Int J Yoga*. 2011;4(1):33-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Ostrin LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure. *Clin Exp Optom*. 2019;102(2):99-108. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Zawilska JB, Nowak JZ. Regulatory mechanisms in melatonin biosynthesis in retina. *Neurochem Int*. 1992;20(1):23-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Dubocovich ML. Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature*. 1983;306(5945):782-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Serle JB, Wang RF, Peterson WM, Plourde R, Yerxa BR. Effect of 5-MCA-NAT, a putative melatonin MT3 receptor agonist, on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes. *J Glaucoma*. 2004;13(5):385-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Ciuffi M, Pisanello M, Pagliai G, Raimondi L, Franchi-Micheli S, Cantore M, et al. Antioxidant protection in cultured corneal cells and whole corneas submitted to UV-B exposure. *J Photochem Photobiol B*. 2003;71(1-3):59-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Anwar MM, Moustafa MA. The effect of melatonin on eye lens of rats exposed to ultraviolet radiation. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2001;129(1):57-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Abbott KS, Queener HM, Ostrin LA. The ipRGC-driven pupil response with light exposure, refractive error, and sleep. *Optom Vis Sci*. 2018;95(4):323-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Reid KJ, Abbott SM. Jet lag and shift work disorder. *Sleep Med Clin*. 2015;10(4):523-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD. Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther*. 2009;8(4):354-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology*. 1998;9(5):490-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Hallak JEC. Classical hallucinogens and neuroimaging: a systematic review of human studies: hallucinogens and neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:715-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Rodrigues AV, Almeida FJ, Vieira-Coelho MA. Dimethyltryptamine: endogenous role and therapeutic potential. *J Psychoactive Drugs*. 2019;25:1-12. [[PubMed](#)]
36. Bruce JN, Ogden AT. Surgical strategies for treating patients with pineal region tumors. *J Neurooncol*. 2004;69(1-3):221-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Bruce JN, Stein BM. Surgical management of pineal region tumors. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;134(3-4):130-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Bruce JN. Pineal tumors. In: Winn RH, Youmans JR, eds. *Youman's Neurological Surgery*. Vol 1. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p.1011-29.
40. Sakata E, Nakaigawa K, Itoh Y, Takahashi K. Sylvian aqueduct syndrome. Chronology of tumors in the pineal region in view of ocular movement. *Auris Nasus Larynx*. 1984;11(2):101-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Fetelli MR, Stein BM. Neuroendocrin aspects of pineal tumors. *Neurol Clin*. 1986;4(4):877-905. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Osorio DS, Allen JC. Management of CNS germinoma. *CNS Oncol*. 2015;4(4):273-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Kang JK, Jeun SS, Hong YK, Park CK, Son BC, Lee IW, et al. Experience with pineal region tumors. *Childs Nerv Syst*. 1998;14(1-2):63-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Hart MG, Sarkies NJ, Santarius T, Kirillos RW. Ophthalmological outcome after resection of tumors based on the pineal gland. *J Neurosurg*. 2013;119(2):420-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Wu W, Scott DE, Reiter RJ. Transplantation of the mammalian pineal gland: studies of survival, revascularization, reinnervation, and recovery of function. *Exp Neurol*. 1993;122(1):88-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Wu W, Scott DE, Reiter RJ. No difference in a day-night serum melatonin concentration after pineal grafting into the third cerebral ventricle of pinealectomized rats. *J Pineal Res*. 1991;11(2):70-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Servièrè J, Gendrot G, LeSauter J, Silver R. Host resets phase of grafted SCN: influence of implant site, tissue specificity and pineal secretion. *Neurosci Lett*. 1994;176(1):80-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]