SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ KLİNİĞİ

DOĞUMSAL RENK GÖRME KUSURU OLAN HASTALARDA CHROMAGEN™ KONTAKT LENS SİSTEMİNİN PSÖDOİZOKROMATİK TABLOLAR VE GÖRME İŞLEVİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

DR. ÇAĞRI İLHAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA – 2017

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ KLİNİĞİ

DOĞUMSAL RENK GÖRME KUSURU OLAN HASTALARDA CHROMAGEN™ KONTAKT LENS SİSTEMİNİN PSÖDOİZOKROMATİK TABLOLAR VE GÖRME İŞLEVİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

DR. ÇAĞRI İLHAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: OP. DR. MEHMET ALİ ŞEKEROĞLU

ANKARA – 2017

İÇİNDEKİLER

Özet.....IV
Summary.....VI
Kısaltmalar.....VIII
Şekil, Tablo ve Grafikler.....IX
1. Giriş ve Amaç.....1
2. Genel Bilgiler.....2
2. 1. Görme Fizyolojisiyle İlgili Temel Kavramlar.....2
2. 2. Görme Keskinliği ve Kontrast Duyarlılığı.....6
2. 3. Renk Görme.....9
2. 4. Renk Görme Kusuru.....14
2. 5. ChromaGen™ Kontakt Lens.....21
3. Gereç ve Yöntem.....23
3. 1. Hasta Seçimi.....24
3. 2. Uygulama ve Değerlendirme.....24
3. 3. Test Gruplarının Oluşturulması.....27
3. 4. İstatistiksel Analiz.....28
4. Bulgular.....28
5. Tartışma.....38
6. Sonuç.....43
7. Kaynaklar.....44

İyi bir göz hekimi olarak yetişmem ve çalıştığım süre boyunca mesleğimi en güzel şartlarda icra etmemi sağlayan Sayın Prof. Dr. Pelin Yılmazbaş'a, tezimin her aşamasında katkısı bulunan ve kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Sayın Op. Dr. Mehmet Ali Şekeroğlu'na, eğitim sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Ufuk Elgin'e, tüm eğitim görevlisi hocalarıma, değerli uzman hekimlerimize, huzur ve dostluk ortamı içinde keyifle birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen aileme ve üzerimde emeği olan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağrı İlhan

Ankara – 2017

DOĞUMSAL RENK GÖRME KUSURU OLAN HASTALARDA CHROMAGEN^{TM} KONTAKT LENS SİSTEMİNİN PSÖDOİZOKROMATİK TABLOLAR VE GÖRME İŞLEVİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Doğumsal renk görme kusuru olan hastalarda, ChromaGen^{TM} kontakt lens sisteminin, psödoizokromatik tablolar ve görme işlevi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yirmi beş doğumsal kırmızı – yeşil renk görme kusuru olan hastanın 50 gözüne ChromaGen^{TM} kontakt lens (VSY Biotechnology, İstanbul, Türkiye) uygulaması yapıldı. Hastalara, Ishihara (Kanehara Trading Inc. Tokyo, Japonya) ve Hardy – Rand – Rittler (Richmond Products, Albuquerque, NM) renk görme testleri, başlangıçta ve Magenta 2, Magenta 3, Violet 3 lensleri takıldıktan sonra uygulandı. Hastalar için uygun ChromaGen^{TM} kontakt lens belirlendi. Başlangıç ve uygun ChromaGen^{TM} kontakt lens takıldıktan sonraki uzak ve yakın en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve kontrast duyarlılığı (MonPack3, Metrovision, Perenchies, Fransa) ölçüldü. ChromaGen^{TM} kontakt lens öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 26,56 ± 10,30 yaş idi. Ishihara renk görme testi ile başlangıçta 5,06 ± 1,58 olan doğru cevap sayısı, Magenta 2 lensi ile 12,70 ± 3,98, Magenta 3 lensi ile 15,16 ± 4,07 ve Violet 3 lensi ile 13,00 ± 4,60 idi. Tüm ChromaGen^{TM} kontakt lensler Ishihara renk görme testine verilen doğru cevap sayısını istatistiksel anlamlı olarak artırırken (tamamında p değeri < 0,001) Magenta 3 lensi en büyük artışı sağlayan ChromaGen^{TM} kontakt lens olarak tespit edildi. Hardy – Rand – Rittler renk görme testi ile başlangıçta 9,24 ± 3,47 olan doğru cevap sayısı, Magenta 2 lensi ile 14,46 ± 4,07, Magenta 3 lensi ile 14,48 ± 4,37 ve Violet 3 lensi ile 13,32 ± 5,14 idi. Tüm ChromaGen^{TM} kontakt lensler Hardy – Rand – Rittler renk görme testine verilen doğru cevap sayısını istatistiksel anlamlı olarak artırırken (tamamında p değeri < 0,001) Magenta 2 ve Magenta 3 lensleri en büyük artışı sağlayan ChromaGen^{TM} kontakt

lensler olarak tespit edildi. ChromaGen™ kontakt lens öncesi uzak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği -0,07 ± 0,10 logMAR iken ChromaGen™ kontakt lens sonrası 0,11 ± 0,22 logMAR idi. ChromaGen™ kontakt lens öncesi yakın en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,00 logMAR iken ChromaGen™ kontakt lens sonrası 0,18 logMAR ± 0,20 idi. ChromaGen™ kontakt lens uzak ve yakın en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı azalmaya neden oldu (her iki p değeri de < 0,001). Bunun yanı sıra ChromaGen™ kontakt lens ile monoküler ve binoküler, statik ve dinamik kontrast duyarlılığında bazı uzaysal frekanslarda istatistiksel anlamlı azalma tespit edildi.

Sonuç: Doğumsal renk görme kusuru olan hastalarda uygulama alanı bulan ChromaGen™ kontakt lens, psödoizokromatik tablolarda renk ayırt etme başarısını artırırken; uzak ve yakın en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde ve bazı uzaysal frekanslarda kontrast duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır.

EVALUATION OF THE EFFECTS OF CHROMAGEN™ CONTACT LENS SYSTEM ON THE PSEUDOISOCHROMATIC TEST PLATES AND VISUAL FUNCTION IN THE PATIENTS WITH CONGENITAL COLOR VISION DEFICIENCY

SUMMARY

Purpose: To evaluate of the effects of ChromaGen™ contact lens system on the pseudoisochromatic test plates and visual function in the patients with congenital color vision deficiency.

Materials and Methods: ChromaGen™ contact lenses (VSY Biotechnology, Istanbul, Turkey) were inserted into the 50 eyes of 25 patients with congenital red – green color vision deficiency. Patients were tested with Ishihara (Kanehara Trading Inc. Tokyo, Japan) and Hardy – Rand – Rittler (Richmond Products, Albuquerque, NM) pseudoisochromatic test plates before and after the insertion of Magenta 2, Magenta 3, Violet 3 lenses. Appropriate contact lenses were determined for patients. The best corrected visual acuity for both far and near vision and contrast sensitivity (MonPack3, Metrovision, Perenchies, France) were evaluated before and after appropriate contact lens wear and values were compared.

Results: The mean age of patients was 26.56 ± 10.30 years. Number of plates to be recognized by the patients were 5.06 ± 1.58 initially, 12.70 ± 3.98 with Magenta 2 lens, 15.16 ± 4.07 with Magenta 3 lens and 13.00 ± 4.60 with Violet 3 lens on Ishihara pseudoisochromatic test plates. While all ChromaGen™ contact lenses increased number of plates to be recognized by the patients on Ishihara pseudoisochromatic test plates ($p < 0.001$ for all) and Magenta 3 lens was detected as most useful ChromaGen™ contact lens. Number of plates to be recognized by the patients were 9.24 ± 3.47 initially, 14.46 ± 4.07 with Magenta 2 lens, 14.48 ± 4.37 with Magenta 3 lens and 13.32 ± 5.14 with Violet 3 lens on Hardy – Rand – Rittler pseudoisochromatic test plates. While all ChromaGen™ contact lenses increased number of plates to be recognized by

the patients on Hardy – Rand – Rittler pseudoisochromatic test plates ($p < 0.001$ for all) and Magenta 2 and Magenta 3 lenses were detected as most useful ChromaGen™ contact lenses. The best corrected visual acuity for far vision was -0.07 ± 0,10 logMAR before and 0.11 ± 0.22 logMAR after the insertion of appropriate ChromaGen™ contact lens. The best corrected visual acuity for near vision was 0.00 logMAR before and 0.18 logMAR ± 0.20 after the insertion of appropriate ChromaGen™ contact lens. ChromaGen™ contact lens decreased the best corrected visual acity for both far and near vision ($p < 0.001$ for both). At the same time, statistically significant decrease was detected in a few spatial frequencies on monocular and binocular, static and dynamic contrast sensitivity measurements.

Conclusion: ChromaGen™ contact lenses are used in patients with congenital color vision deficiency and increase color perception on pseudoisochromatic test plates; however they decrease the best corrected visual acuity for both far and near vision and contrast sensitivity in a few spatial frequencies.

KISALTMALAR

cd:	Candela
CKL:	ChromaGen^{TM} kontakt lens
cm:	Santimetre
cpd:	Cycles per degree
DB:	Dalga boyu
EİDGK:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
GK:	Görme keskinliği
HRR:	Hardy – Rand – Rittler
KD:	Kontrast duyarlılığı
L kon:	Uzun dalga boyuna duyarlı konlar
log:	Logaritmik
logCS:	Logarithm of the contrast sensitivity
logMAR:	Logarithm of the minimum angle of resolution
m:	Metre
M kon:	Orta dalga boyuna duyarlı konlar
mm:	Milimetre
mV:	Milivolt
M2:	Magenta 2
M3:	Magenta 3
nm:	Nanometre
RGK:	Renk görme kusuru
RGT:	Renk görme testi
S kon:	Kısa dalga boyuna duyarlı konlar
sn:	Saniye
V3:	Violet 3

RESİM, TABLO VE GRAFİKLER

Resim 1. Elektromanyetik dalga spektrumu.....3
Resim 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study eşeli.....7
Resim 3. Pelli – Robson Kontrast Duyarlılığı eşeli.....10
Resim 4: Kısa, orta ve uzun dalga boyuna duyarlı kon fotopigmentlerinin absorbsiyon spektrumu 12
Resim 5. Ishihara Renk Görme Testi.....18
Resim 6. Hardy – Rand – Rittler Renk Görme Testi.....19
Resim 7. ChromaGen™ Kontakt Lens.....23
Resim 8. ChromaGen™ Kontakt Lens deneme seti.....25
Resim 9. MonPack3.....26
Resim 10. ChromaGen™ Kontakt Lens uygulaması sonrası biyomikroskopi.....27
Tablo 1. Hastaların yaşı, mesleği ve gözlük kullanım durumu.....29
Tablo 2. Dört veri grubu içinde sağ ve sol gözlerin Ishihara Renk Görme Testi'ndeki doğru cevap sayılarının ortalamaları.....30
Grafik 1. 0, M2, M3 ve V3 verilerinin Ishihara Renk Görme Testi'ndeki en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri.....30
Tablo 3. Dört veri grubu içinde sağ ve sol gözlerin Hardy – Rand – Rittler Renk Görme Testi'ndeki doğru cevap sayılarının ortalamaları.....32
Tablo 4. Hardy – Rand – Rittler Renk Görme Testi'ndeki doğru cevap sayılarının ortalamaları.....32
Grafik 2. Hardy – Rand - Rittler Renk Görme Testi'nde 0, M2, M3, V3 verilerinin, renk görme kusuru alt tipi ve ciddiyetine göre ortalamaları.....33
Tablo 5. Psödoizokromatik tablolardaki doğru cevap sayısı yüzdelerinin ortalamaları..34
Grafik 3. Dört veri grubunun psödoizokromatik tablolardaki doğru cevap sayısı yüzdeleri.....34
Tablo 6. Elli göz için, renk görme testleri sonucuna göre seçilen en uygun ChromaGen™ Kontakt Lensler.....35
Tablo 7: ChromaGen™ Kontakt Lens öncesi ve sonrası uzak ve yakın en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamaları.....36

Tablo 8. ChromaGen™ Kontakt Lens öncesi ve sonrası monoküler statik kontrast duyarlılığı ortalamaları.....36
Tablo 9. ChromaGen™ Kontakt Lens öncesi ve sonrası monoküler dinamik kontrast duyarlılığı ortalamaları.....37
Tablo 10. ChromaGen™ Kontakt Lens öncesi ve sonrası binoküler statik kontrast duyarlılığı ortalamaları.....37
Tablo 11. ChromaGen™ Kontakt Lens öncesi ve sonrası binoküler dinamik kontrast duyarlılığı ortalamaları.....38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal renk görme kusuru (RGK), farklı dalga boylarına (DB) duyarlı kon fotopigmentlerinin, herhangi birini kodlayan genlerdeki delesyon, mutasyon veya rearrangement (yeniden düzenlenme) hataları sonucu; kodlanan proteinlerin fonksiyonunu kaybetmesi ile ortaya çıkmaktadır. Sıklığı erkek nüfusta yaklaşık % 8, kadınlarda % 0,5 olarak bildirilmiştir (1). RGK olan bireyler, güvenlik, havacılık, denizcilik gibi meslekler için uygun olmamakta; tesisat, dekorasyon, tekstil gibi işlerde ise önemli mesleki kısıtlılıklarla karşı karşıya kalmaktadır. RGK olan hastaların, önemli bir kısmının, renk görme bakımından günlük hayatta fark edilir zorluklar yaşadığı da bilinmektedir (2).

Günümüzde doğumsal RGK hastalığını şifa ile sonlandırabilecek bir genetik düzeltme tedavisi bulunmamaktadır. Bir rehabilitasyon olarak değerlendirilebilecek, özel haploskopik filtreli gözlük camları veya kontakt lensler, bir süredir çalışmalara konu olmuştur. Söz konusu lens sistemlerinin ilk örneklerini X – Chrom lensler ve JLS lensler oluşturmaktadır. Günümüzde bahsedilen kontakt lens sistemlerinin en güncel hali olan ChromaGen^{TM} kontakt lens (CKL) sistemi, RGK olan hastalarda kendisine kullanım alanı bulmuştur. Belli DB lerindeki ışığa karşı daha geçirgen olan haploskopik filtrelerin kullanıldığı kontakt lensler yardımıyla, bakılan renkli obje ile çevre renkler arasında luminans kontrastı yaratılmaktadır. Böylece kon duyarlılığı değiştirilmeden, renk ayırt etme yeteneği artırılmış olmaktadır (3).

Yeni bir tedavi metodu sayılması ve özel hasta popülasyonu ile çalışılması gerektiği için, CKL sistemi hakkında literatürde yeterince klinik çalışma bulunmamaktadır. Biz kliniğimizde, 25 doğumsal RGK olan hastaya CKL uygulaması yaptık. Çalışmamız, benzer kontakt lens sistemleri ile ilgili yapılan çalışmalar içinde en büyük hasta grubu ve en detaylı incelemeye sahip olması bakımından benzersizdir. Biz bu klinik çalışmamızda öncelikli olarak CKL sistemi ile ilgili bilgi ve tecrübelerimizi artırmayı hedefledik. İkincil olarak CKL sisteminin etki ve yan etki profiline dair sonuçlarımızın, literatüre katkı sağlayarak, CKL nin RGK olan bir hastaya önerilmesi konusunda hekimlerimize iyi bir rehber olacağı düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Görme Fizyolojisiyle İlgili Temel Kavramlar

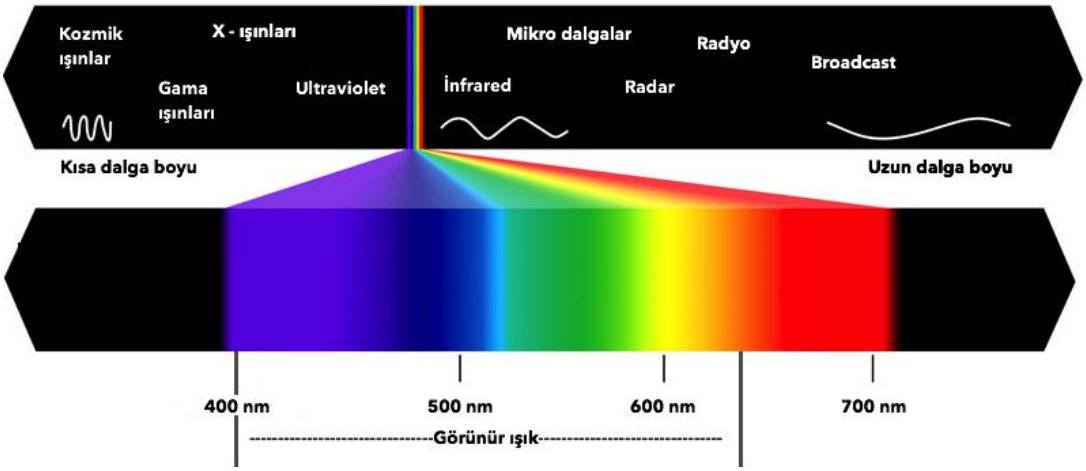
2. 1. 1. Işık Nedir

Atom, maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerini taşıyan en küçük yapı birimidir. Yunanca'da bölünemez anlamına gelmektedir. Merkezde proton ve nötrondan oluşan çekirdek ve etrafında elektronların bulunduğu enerji yörüngelerine sahiptir. Eğer herhangi bir nedenden dolayı atom, spontan emisyona uğrar ve son yörüngesindeki elektron merkezden uzaklaşırsa, yani kararlı halden yarı kararlı hale geçerse, normal şartlar altında bu durumunu sadece birkaç nanosaniye sürdürebilir. Yarı kararlı durumdaki atomun son yörüngesindeki yüksek enerjili elektron, enerjisini bir fotona aktararak fotokimyasal reaksiyonları başlatır. Böylece atom veya molekül eski, kararlı, düşük enerjili durumuna geri dönerken; ortamdaki foton miktarını artırmış olur. Aynı zamanda oluşan fotonun DB bu fotokimyasal reaksiyonlar neticesinde belirlenmiş olur.

Foton enerjilerinin bütünü, elektromanyetik dalga spektrumunu (Resim 1) oluşturur. Bu spektrum içinde radyo dalgaları, mikro dalga, ultraviyole, kızılötesi ve X ışınları da bulunur. İnsan gözündeki fotoreseptörler, kabaca 400 – 700 nm DB aralığını absorbe edip nöronal sinyaller şeklinde işleyerek, görme merkezine iletebilme yetisine sahiptir ve bu aralık görünür ışığı oluşturmaktadır. Fotonun DB dışında, enerji ve frekans özellikleri de vardır. Frekans ve DB arasındaki ilişki ters orantılıdır. Yani yüksek DB olan bir foton (gama ışını) düşük frekanslıdır.

2. 1. 2. Fotoreseptör Yapısı

Rod ve kon fotoreseptörleri, retinanın dış katmanlarında, retina pigment epiteli ve dış pleksiform tabaka arasında bulunmaktadır. Işık uyarısının nöronal sinyallere dönüştüğü hücrelerdir. Bu uzun ve ince hücreler, gelen ışınlardan en yüksek seviyede faydalanmak amacıyla, göz küresinin çapı doğrultusunda hizalanmış durumdadır. Retinal fotoreseptörler 4 fonksiyonel bölgeye ayrılmaktadır: Dış segment, iç segment, nükleus ve sinaptik cisim.



Resim 1. Elektromanyetik dalga spektrumu

Fototransdüksiyonun biyokimyasal kaskadı, fotoreseptör dış segmentiyle sınırlıdır. Dış segment, hücre membranının uzantılarıyla oluşan, ayrı bir kompartımandır. Fotoreseptör dış segmenti rod ve kon hücrelerinde farklılık göstermektedir. Rodlarda hücrenin uzun ekseni boyunca dizilmiş kapalı diskler ve bunların yüzeyinde sitoplazma ve ekstraselüler matriksi ayıran hücre membranı olarak iki farklı membran sistemi bulunmaktadır. Bunun aksine konlardaki disk yapısı doğrudan hücre membranının invajinasyonları şeklindedir ve tek membran sistemi vardır. Işığa duyarlı fotokimyasal maddeler söz konusu disklerde bulunur. Rodlarda bu maddenin adı rodopsindir. Konlarda ise spektral duyarlılık bakımından rodopsinden farklılık gösteren kon opsini veya iodopsin adı verilen bir başka madde bulunmaktadır.

Fotoreseptör iç segmenti dış segmentten silyum veya siliyer transizyon zonu adı verilen bir yapı ile ayrılır. Hücre sitoplazmasını ve organellerini içermektedir. Aktif biyosentez ve oksidatif reaksiyonlar bu bölümde gerçekleşmektedir. Nükleus, fotoreseptör genetik bilgisinin bulunduğu bölümdür. Sinaptik cisim, fotoreseptörlerin bipolar hücrelerle bağlantı bölgesidir. Radyal uzanım gösteren bir fotoreseptörün en iç kompartımanını oluşturmaktadır.

2. 1. 3. Fototransdüksiyonun Biyokimyasal Kaskadı

Fototransdüksiyon; bir ışık kaynağından çıkarak gözün optik ortamlarından geçen fotonun, fotoreseptörlerce algılanması ve fotoreseptörlerin

hiperpolarizasyonuna neden olarak, sinapslarda nörotransmitter salınımının yavaşlaması olarak kısaca tarif edilebilir (4).

Rodlar karanlıkta görmeden sorumludurlar. Tek bir foton dahi karanlığa adapte rodlarda cevap oluşturabilmektedir (5). Karanlıkta, rod hücrelerinin istirahat membran potansiyelleri -40 mV dir (6). İstirahat membran potansiyelinin negatif değerde olması dış ortamdaki elektriksel yükün, hücre içi değerlerden daha yüksek olması anlamına gelmektedir. Bu eşitsizlikten rod iç segmentinin plazma membranında bulunan Na^+ / K^+ - ATPaz pompası sorumludur. Bu pompa, ATP hidroliziyle açığa çıkan enerjiyle Na^+ iyonunu hücre dışına, K^+ iyonunu hücre içine pompalar. Buna ilaveten istirahat durumundaki çoğu nöronda potasyum kanallarının baskın rol aldığı, konsantrasyon farkıyla doğru orantılı olarak, hücre içinden dışına potasyum akımı görülür. Böylece hücre dışında net bir katyonik yük birikmektedir. Ayrıca daha az öneme sahip kanal ve taşıyıcılar da bu negatif istirahat membran potansiyeli oluşumunda rol oynamaktadır.

İstirahat halinde membran potansiyelleri -70 mV ye yakın olan diğer bir çok nöron ile karşılaştırıldığında rodlar görece depolarize durumdadır. Bu durum, iç segmentteki potasyum kanallarının, dış segmentteki cGMP kapılı katyon kanalları (siklik nükleotid kapılı kanallar, ışığa duyarlı kanallar, fototransdüksiyon kanalları) ile bir miktar dengelenmelerinden dolayıdır. Disk membranında bulunmayan sadece hücre zarında bulunan bu kompleks yapılı kanallar Na^+, K^+, Ca^{++} gibi birçok farklı katyonun hücre içine girişine izin verir. Kanallara bağlı cGMP miktarı ile siklik nükleotid kapılı kanalların açık kalması arasında pozitif fakat doğrusal olmayan bir ilişki vardır. Karanlıkta veya istirahat halinde hücre içi cGMP miktarını guanilat siklaz ve cGMP fosfodiesteraz belirlemektedir (7, 8). Karanlıkta bu iki enzimin aktivitesi de düşüktür.

Rodopsin, G protein kenetli reseptör ailesinden sinyal taşıyıcı bir proteindir ve hücre membranını yedi defa kat etmektedir. Foton reseptörü olarak kısaca tanımlanabilen rodopsin karanlıkta, aktif bölgesine ters agonist karakterdeki 11 – cis retinalin kovalent bağlanmasıyla inaktif durumdadır (9). Plazma membranında rodopsin daha az bulunmasına rağmen disk membranının neredeyse üçte biri tamamen rodopsinden oluşmaktadır. Rodopsine benzer şekilde, transdusin (G_t olarak da belirtilen bir G proteindir) de karanlıkta inaktif haldedir (10). Rodopsin ve guanilat siklaz, transmembran proteinler iken; transdusin, fosfodiesteraz 6 gibi disk

membranına kovalent bağlı lipidler sayesinde tutunan periferal membran proteinidir (11).

Işığın, sayıları binleri bulan diskler ve üzerindeki rodopsinler aracılığıyla absorbsiyonu, fototransdüksiyon reaksiyonlarını başlatır. Rodopsin geniş bir dalga boyu aralığındaki ışığı absorbe etmektedir ve 498 nm yeşil ışıkta bu emilim maksimuma ulaşmaktadır. Işık absorbsiyonu, rodopsin yapısını değiştirir ve bu olaya fotoizomerizasyon adı verilmektedir (12). Işık absorbsiyonundan esas sorumlu olan kromoforik ligand 11 – cis retinaldir ve bu bağlı kromoforun molekül yapısı fotoizomerizasyon sonucunda all – trans retinale dönüşmektedir. Bu değişimle 11 – cis retinalin ters agonist etkisi de yerini all – trans retinalin agonist etkisine bırakmış olur. Rodopsin ise sırasıyla batorodopsin, lumirodopsin, metarodopsin I, metarodopsin II'ye (metarodopsin II transdusin aktivasyonu için bağlanan G proteini rodopsine kıyasla çok daha sıkı bağlar) ve all – trans kromoforu hidrolize olmadan önce metarodopsin III'e dönüşür.

Transdusin alfa alt birimi metarodopsin II afinitesini kaybedip, beta ve gama alt birimleri GTP bağladığında, fosfodiesteraz 6 afinitesi söz konusu olur (13). Fosfodiesteraz 6 enzimi katalitik etkisiyle cGMP yi çok kısa bir süre içinde hidrolize uğratarak 5' – GMP oluşturur. cGMP miktarının azalması da siklik nükleotid kapılı kanalların kapanmasına ve hücre içine Na^+ akımının azalmasına neden olur. Böylece membran potansiyeli daha negatif değerlere ulaşarak nöron hiperpolarize hale geçer. Eş zamanlı olarak Na^+ / Ca^{++} exchanger proteininin de etkinliğinde azalma görülür (14).

Rod ve bipolar hücre bağlantısından salınan esas nörotransmitter glutamattır. Rodlardan salınan yüksek glutamat seviyeleri bipolar hücrelere karanlık uyarısı taşır. Işık uyarısıyla gerçekleşen hiperpolarizasyon ise dış segmentten sinaptik terminale pasif olarak iletilerek daha düşük glutamat salınımına neden olur. Böylece ışık uyarısı daha üst merkezlere iletilebilmektedir.

2. 1. 4. Rod ve Kon Hücreleri Arasındaki Temel İşlevsel Farklılıklar

Fototransdüksiyonun temel mekanizmaları, geniş bir ışık yoğunluğu aralığında, rod ve kon hücrelerinde birbirinden farklılık göstermese de farklı nitelikte yanıtlar oluşabilmektedir. Termal izomerizasyon, yani 11 – cis retinalin spontan ayrılması olayı, kon pigmentinde rodopsine kıyasla çok daha yüksek oranda

gerçekleşmektedir (15). Rodların maksimum duyarlılığı 498 nm yeşil ışıkta iken, 640 nm üstündeki kırmızı ışığa duyarlı değillerdir. Bu rodopsinin amino asit dizilimi ve polaritesiyle ilişkili bir durumdur (16). Kon transdusini de büyük oranda benzerlik göstermesine rağmen rod transdusini ile tamamen aynı değildir. Bununla beraber konlarda fosfodiesteraz 6, nükleotid kapılı kanallar, rodopsin kinaz ve arrestin yapıları da rodlardan farklılık göstermektedir (17). Konlar ışığa, rodlardan daha az duyarlıdırlar fakat daha hızlı çalışırlar. Bu hız farkı aktif kon pigmentinin daha hızlı fosforilasyonu, all – trans retinalin daha hızlı ayrılması, G protein GTP hidrolizinin daha hızlı olması ile açıklanmaktadır.

2. 2. Görme Keskinliği ve Kontrast Duyarlılığı

2. 2. 1. Görme Keskinliği Ölçümü ve Yorumlanması

Görme keskinliği (GK), görme işlevinin objektif derecelendirilmesinde kullanılan en temel testtir. GK ölçümü sayesinde refraktif hatalar, gözün genel iyilik hali, hastalıkların seyri, medikal veya cerrahi tedaviye yanıt gibi bir çok durum değerlendirilebilir. Eski çağlarda birbirine çok yakın iki referans yıldızın ayırt edilmesi esasına dayanan muayene, günümüzde uluslararası standartlarda test ve yöntemler ile yapılmaktadır (18).

GK yi ölçen testlerin içinde en sık kullanılanı Snellen eşelidir. Gittikçe küçülen sembollerde herkes tarafından bilinmesi açısından Latin harfleri kullanılmaktadır ve bu sembollerin her birine optotip denmektedir. Latin harflerinin dışındaki diğer optotipleri yönü değişen E, Landolt C, sayılar veya resimler oluşturmaktadır. Tüm optotiplerin eşit zorlukta olması bakımından Landolt C diğer eşeller arasında öne çıkmaktadır. Bu avantajının yanında sadece 4 optotipten oluşması, tahmin ihtimalinin yüksek olması gibi kısıtlılıkları vardır. Tahmin olasılığını düşürmesi ve birbiriyle eşit zorlukta optotiplerin kullanılması nedeniyle klinik araştırmalarda en geniş kullanım alanı olan eşel Resim 2'de bir örneği gösterilen Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşelidir (19).

Standartlara uygun bir eşelde, satırlar arasındaki harfler yukarıdan aşağıya 0.1 log unit (% 26) küçülmektedir. Her satır arasında eşit boşluk bulunması ve her satırda en az 3 harf bulunması önerilmektedir (20). Böylece tüm tablo göz önünde bulundurulduğunda semboller bir üçgen görünümü oluşturmaktadır. Eşel, kullanım



Resim 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study eşeli (Precision Vision, La Salle, IL, ABD)

yönergesine uygun mesafeden okutulmalı, GK değeri logaritmik ifade edilmelidir. Eğer eşeldeki en büyük harf dahi okunamıyorsa daha yakından okutularak ölçüm sonucu buna göre düzeltilmeli veya parmak sayma yöntemi kullanılmalıdır.

Eşel yeterli parlaklıkta (luminance) ve yüksek kontrastta olmalıdır. Parlaklık standartları Amerika Birleşik Devletleri'nde 100 cd / m^2 veya Almanya'da 300 cd / m^2 gibi farklı değerlerde olabilmektedir. Sağlıklı insanlarda, artan parlaklığın GK yi artırdığı, fakat 200 cd / m^2 değerinde plato yaptığı bilinmektedir (21). GK nin kontrast ile ilişkisi ise karekök yasasına göre olmaktadır (22). Yani kontrastın yaklaşık 2 birim azalması görme keskinliğini 1,4 birim azaltmaktadır.

Ülkemizde klinik anlamda en sık kullanılan Snellen eşeli ile yapılan muayenede, GK ondalıklı değerler ile ifade edilir. Bu değerler minimum çözünürlük açısı (minimum angle of rezolution – MAR) olarak kabul edilebilir ve bunun 10 tabanından logaritmasının hesaplanması ile ondalık değer logMAR a çevrilmiş olur. Ondalıklı değerler ile kıyaslanacak olursa, GK logMAR ile ifade edildiğinde normal dağılıma daha uygun olmakta ve istatistiksel analizde daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Ayrıca ondalıklı ifadede 0,1 değeri, görme fonksiyonunun % 10'unun kullandığı gibi yanlış bir algı yaratmaktadır ve logaritmik ifade ile bu yanlıştan da kaçınılmış olur.

Yakın GK genellikle okuma fonksiyonu ile test edilmektedir ve uzak GK ölçüm yöntemleri ile kıyaslandığında daha az standardize durumdadır. Yakın okuma eşellerindeki harf boyutları sıklıkla Jaeger sistemine göre düzenlenmiştir. J1, J2 şeklindeki artan ifadeler daha büyük boyutlu harfleri işaret etmektedir. Standartlara uygun çoğu eşel doğrudan ondalık veya logMAR değerlere çevrilebilmektedir.

Bahsedilen eşellerin dışında elektronik GK ölçen testler de mevcuttur. Bu testler uzun yıllardır var olmasına rağmen, yaygınlığı son yıllarda artmıştır. Basılı eşeller ile kıyaslandığında bu cihazların bazı avantajları vardır:

I. Tek cihaz ile birden fazla test yapılabilir (GK, kontrast duyarlılığı (KD), stereopsis vs.),
II. Optotiplerin tamamen tesadüfi sıralanmaları sağlanır,
III. Parlaklık ve kontrast ayarları daha kolay yapılır,
IV. Test süresi azaltılıp, güvenilirliği artırılmış olur (23).

2. 2. 2. Kontrast Duyarlılığı

Görme işlevi ile ilgili geniş çapta bilgi sağlamasına ve en sık kullanılan test olmasına rağmen görme fonksiyonunun tamamı GK den ibaret değildir. KD görme işlevi ile ilgili bilgi sağlaması bakımından GK ye yardımcı olabilir veya onun yerine kullanılabilir. Normalde GK ile KD korelasyon gösterir fakat optik nörit, diyabet, glokom, katarakt gibi bazı hastalıklarda GK azalmamışken KD düşebilir (24 – 27). Bu da görme işlevinin değerlendirilmesinde KD muayenesinin GK ölçümü ile birlikte yapılmasının gerekliliğini ve bazı hastalıkların erken teşhisindeki önemini ortaya koymaktadır.

GK muayenesi ile kıyaslandığında KD ölçümü daha özellikli ve bilgisayar destekli psikofiziksel prosedür ve ekipman gerektirebilmesi bakımından daha zordur. Functional Acuity Contrast Test (FACT), CSV – 1000, sine – wave grating (ızgara) testler veya çeşitli düşük kontrast optotip testleri (Lea, Pelli – Robson, Melbourn Edge, Mars Letter vs.) muayene yöntemlerine birkaç örnek olabilir (Resim 3). Optotiplerin yanı sıra grating testleri eşel üzerinde veya elektronik sistemler aracılığıyla kullanılmaktadır. Anlaşıldığı üzere birbirinden farklı yöntemlerin herhangi biriyle KD muayenesini gerçekleştirmek mümkündür fakat tüm testlerin hassasiyeti aynı değildir (23).

GK de olduğu gibi, KD ile ilgili yapılan çalışmaların yorumlanmasında da standardizasyonu sağlamak amacıyla değerlerin, 10 tabanında logaritması hesaplanmaktadır. Logaritmik KD değeri logCS olarak ifade edilmektedir. Konuya dair yapılan çalışmalar, KD deki 0,3 logCS düşüşün hayat kalitesini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur (28).

2. 3. Renk Görme

Işığın kendisi görünür değildir. Ancak ışık bir yüzeyden yansıdığı zaman renkler algılanabilir. Bir objenin rengi, üzerine düşen farklı DB deki ışınlardan ne kadarını absorbe edip ne kadarını yansıttığına bağlıdır. Örneğin bir madde üzerine düşen güneş ışığından (tüm dalga boyundaki fotonları eşit içerdiği kabul edilir) sarı, kırmızı ve yeşili absorbe edip maviyi yansıtıyorsa, mavi görünecektir. Beyaz madde tüm DB deki ışınları yansıtıyorken, siyah madde tüm DB deki ışınları absorbe ediyor demektir.

Tüm renkler, ana renkler olarak kabul edilen mavi, kırmızı ve yeşilin farklı oranlardaki karışımından elde edilmektedir. Yakın renkler yan yana olacak şekilde renklerin halkasal bir dizilim gösterdikleri düşünüldüğünde karşılıklı gelen ve karıştıklarında beyazın oluştuğu renk çiftine tamamlayıcı renkler denir. Örneğin eşit miktarda karıştırılan yeşil ve kırmızıdan beyaz renk elde edilir çünkü bu renkler birbirlerinin tamamlayıcısıdır.



Resim 3. Pelli – Robson Kontrast Duyarlılığı eşeli (Precision Vision, La Salle, IL, ABD)

2. 3. 1. Renk Görme Fizyolojisi

Young ve Helmholtz'un 1800'lü yıllarda her gözün görünür ışık spektrumunda farklı duyarlılıklara sahip üç farklı reseptör taşıdığını iddia ettikleri hipotezleri, bugünkü bilgilerimizin temelini oluşturmaktadır. Trikromatik yani normal

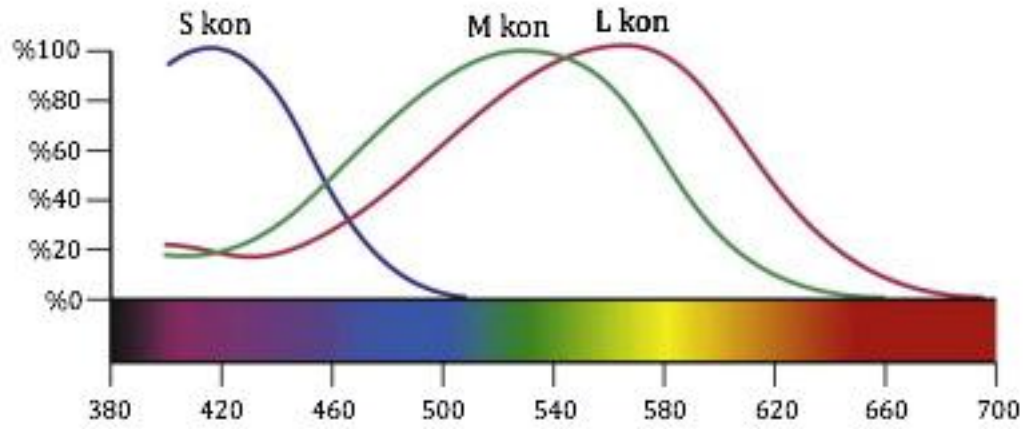
renkli görmeye sahip bir bireyde, kısa (S), orta (M) ve uzun (L) DB ye duyarlı üç çeşit kon fotoreseptörü bulunmaktadır (Resim 4). Kon fotopigmentlerinin absorbsiyon özellikleri ilk defa 1960'larda mikrospektrofotometri ile ortaya konmuştur. Sonraki yıllarda yapılan elektroretinogram ve moleküler genetik gibi ileri araştırmalarla bu fotopigmentlerin duyarlılık eğrileri daha iyi anlaşılabilmiştir (29).

Renk görme için 3 farklı kondan, altı tamamlayıcı renk tonuyla (kırmızı – yeşil, mavi – sarı, siyah – beyaz) alakalı sinyaller alarak sağlanır. Örneğin mavi – sarı görme algısı için S konlardan pozitif, L ve M konlardan negatif sinyaller işlenmektedir. Anlaşılacağı üzere herhangi bir rengin oluşumunda 3 farklı kon da rol oynamaktadır. Bu durum kısaca formülize edilmek istenirse: Mavi = (S + M) – L, sarı = S – (L + M), kırmızı = (S + L) – M, yeşil = M – (S + L).

2. 3. 1. 1. Mavi – Sarı Görme

Evrimsel olarak önce S konların daha sonra L konların geliştiği ve S konların diğer fotoreseptörlerin atası olduğu düşünülmektedir. Mavi – sarı görme mekanizması, kırmızı – yeşil görmeye göre daha az aydınlatılabilmiştir. Primatlarda S konlar iki yoldan sinyal iletmektedirler. Bunlardan bir tanesi hücre dizilimi hizasınca S kon spesifik ON bipolar hücreye iletilen "blue – on" sinyaldir (30). Bir diğer yol ise horizontal H2 hücrelerle L veya M kon terminallerine ulaşılması, oradan da L veya M spesifik bipolar hücreler yoluyla midget ganglion hücrelere sinyalin iletilmesi şeklindedir (31).

Primatlarda keskin görme sinyalleri de foveada midget ganglion hücrelerle taşınmaktadır. Nörotransmitter olarak konlardan salınan glutamatın kullanıldığı ON ve OFF bipolar hücrelerle sinaps yapan iki çeşit midget ganglion hücre vardır. Midget ganglion hücreler doğrudan S konlardan sinyal alamaz fakat L veya M konlardan doğrudan sinyal alabilir. Bu ganglion hücrelerinin esas görevi S ve L konlardan gelen iletileri birleştirerek akromatik luminans sinyallerine dönüştürmektir. Böylece ON bipolar hücreler yoluyla beyaza, OFF bipolar hücreler yoluyla siyaha (karanlık) yakın bir algı oluşur. S konlar sayıca diğer konlardan çok daha azdır ve retinanın her yerine hemen hemen eşit dağılmışlardır. Bunun yanı sıra S kon ile midget ganglion hücre arasındaki mesafe arttıkça sinyal gücü düşmektedir. Az sayıdaki midget ganglion hücrede önemli oranda S kon sinyali işlenmektedir ve bu sinyal gücü ile L kon sinyali arasındaki oran mavi – sarı renk algılarının oluşmasında önemlidir.



Resim 4: Kısa, orta ve uzun dalga boyuna duyarlı kon fotopigmentlerinin absorbsiyon spektrumu

2. 3. 1. 2. Kırmızı – Yeşil Görme

Mavi – sarı görmede olduğu gibi S kon ve L kon sinyallerinin işlenmesi sonrası (ki burada S konlardan gelen sinyaller oldukça düşüktür) bu merkeze üçüncü bir sinyal yani M kon sinyallerinin ulaşmasıyla mavi – sarı görme ve kırmızı – yeşil görme birbirinden ayrılmış olur. İnsanlarda iki çeşit midget ganglion hücreler merkezinde L veya M kon ile sinaps yaparak, L + S ve M + S sinyalleri taşıması ve iki farklı spektral yanıt oluşturması bakımından ayrılmaktadır. Kısaca özetlenecek olursa ON merkezli ganglion hücresi merkezinde M, yüzeyinde S ve L konlarla sinaps yaptığında M – (S + L) = yeşil renk algısı oluşur. OFF merkezli ganglion hücresi için aynı durum (S + L) – M = kırmızı renk algısı şeklinde anlaşılmalıdır. ON ganglion hücresinin merkezinde L, yüzeyinde S ve M konlarla sinaps yapıldığında L – (S + M) = sarı, OFF ganglion hücresinde ise (S + M) – L = mavi şeklinde anlaşılmalıdır.

2. 3. 1. 3. Siyah – Beyaz Görme

Midget ganglion hücrelerin taşıdığı sinyaller lateral genikulat nükleusa projekte olmaktadır ve retina L – M kon dağılımına göre koyu veya gölgeli kırmızı – yeşil renk algısına neden olmaktadır. Retinada S kon oranı yaklaşık % 5, L / M kon oranı % 95'lere yakındır ve aydınlık algısının oluşmasında da L – M konların daha etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar vizüel korteksin akromatik modülasyona, lateral genikulat nüklesun kromatik modülasyona daha iyi yanıt verdiğini göstermektedir. Hatta vizüel kortekste kromatik modülasyona cevap oranının % 5 – 10 seviyesinde kaldığı ortaya konmuştur. Lateral genikulat nükleusta kromatik sinyallerin ve siyah – beyaz kenarların algılandığı, retinadaki horizontal hücre bağlantıları ve lateral antagonizmayla bu algının iptal edilerek vizüel kortekse ulaşmadığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra her üç kon ile sinaps yapan düşük orandaki ganglion hücreler sinyallerini vizüel kortekse iletiyor olabilir ve bu merkezde kırmızı – yeşil ve mavi – sarı renk algısı arasındaki dengesizlik gideriliyor olabilir gibi görülmektedir (32).

2. 3. 2. Renk Algısını Değiştiren Faktörler

Cisimden yansıyıp göze gelen ışın demeti içinde bulunan dominant DB rengin tonunu belirler. Örneğin cisimden 589 nm DB de ışık yansıdığı zaman bu ton, sarı olarak algılanır. Beyaz ışığın eklenmesi ile renk tonunun değiştirilmesi Abney etkisidir. Böylelikle mavi – yeşil renk daha yeşil, sarı – yeşil renk daha sarı görünür. Işık demetindeki foton sayısı ise parlaklığı belirler. Foton sayısı arttıkça parlaklık artar. Parlaklığın renk tonu üzerindeki etkisine Bezold – Brücke fenomeni adı verilir. Mavi – yeşil, yeşil ve sarı düşük parlaklıkta yeşile yakın, yüksek parlaklıkta maviye yakın görünürler. Kırmızı ve turuncu düşük parlaklıkta kırmızıya yakın, yüksek parlaklıkta sarıya yakın görülür (33).

Göze gelen ışığın tamamı aynı DB de fotonlardan oluşuyorsa, bu renge tam satüre denir ve rengin saflığını belirtir. Başka DB de fotonlar eklendikçe rengin satürasyonu azalmış olur. Örneğin pembe, kırmızının satürasyonu azalmış şeklidir. Bir renge uzun süre bakıldığında rengin satürasyonunda azalma görülür. Retinal konlar hiç uyarılmasalar bile görsel kortekse belli frekansta sinyaller gönderir. Retinaya kırmızı ışık düştüğünde L konlar kırmızı sinyaller gönderir ve zamanla bu kırmızı başlangıçtaki kadar parlak algılanamaz. Çünkü kırmızıya duyarlı bu konlar bir anlamda yorulur ve fotosensitif pigmentlerini başlangıçtaki kadar hızlı rejenere edemezler. Böylece mavi ve yeşil sinyaller göreceli olarak artar ve kırmızı desatüre olur. Beyaz zemin üzerindeki bir renge uzun süre bakıldığında rengin tamamlayıcı renginin görülmesi de aynı mekanizmayla açıklanmaktadır (33).

Konilerin ışık duyarlılığının en fazla olduğu DB aralığı sarı, sarı – yeşil ve turuncuya uyan bölgedir. Bu nedenle gözler aydınlığa adapte iken bu renkler mavi,

yeşil ve kırmızıya göre daha parlak algılanır ve buna Purkinje etkisi adı verilir. Benzer şekilde rodların en duyarlı olduğu DB aralığı ise mavi renge uyan bölgedir. Rodlar maviye duyarlı konlarla çeşitli noktalarda sinaps yapar. Bu nedenle karanlığa adapte durumda, rodların bu etkisiyle mavi ve yeşil renkler, sarı ve kırmızıya göre daha parlak görülür (33).

Retinada bir kon uyarıldığında, uyarılan kon, horizontal hücreler aracılığıyla aynı fotosensitif pigmenti taşıyan komşu hücrelere inhibitör sinyal gönderir. Örneğin kırmızı halkayla çevrili mor alana bakarken, kırmızının uyardığı L konlar, komşu L konları inhibe eder ve mor alan daha mavi görülür, bu durum lateral inhibisyon etkisidir (33).

2. 4. Renk Görme Kusuru

Farklı DB ye duyarlı kon fotopigmentlerinin herhangi birindeki fonksiyon kaybı, doğumsal RGK ye neden olmaktadır. Doğumsal RGK S, M, L kon fotopigmentlerini kodlayan genlerde delesyon, mutasyon veya rearrangement (yeniden düzenlenme) hataları ile ortaya çıkar ve renk görme testleri (RGT) bu kusurları saptamak için geliştirilmiştir.

Protan kusuru kırmızı – yeşil RGK nin nadir formudur. Sıklığı erkeklerde yaklaşık % 2'dir. Dikromatik formu protanopi, anormal trikromat formu ise protanomalidir (sıklıkları erkek nüfusta yaklaşık % 1'dir). Protanopik görme S ve M konlar aracılığıyla gerçekleşir. Protan kusurunun ciddiyeti dar bir aralık içinde dağılır. Protan kelimesi ise Yunanca "birinci" anlamındadır ve buradan gelmektedir.

Dötan kusuru kırmızı – yeşil RGK nin daha sık formudur. Sıklığı erkeklerde yaklaşık % 6'dır. Dikromatik formu döteranopi, anormal trikromat formu ise döteranomalidir (sıklıkları erkek nüfusta sırasıyla yaklaşık % 5'e, % 1'dir). Döteranopik görmeye S ve L konları aracılık eder. Dötan kusurlarının ciddiyeti daha geniş bir aralık içinde dağılır. Dötan kelimesi Yunanca "ikinci" anlamına gelir.

Tritan kusuru oldukça nadirdir ve mavi – sarı RGK nu tarif eder. Sadece dikromatik tritanopi formu vardır. Otozomal kalıtımla birlikte eksik penetrans gösterir. Yani aynı genetik yapıya sahip aile üyeleri arasında bile ciddi fenotipik farklılıklar oluşabilmektedir. Tritanopik görmeye M ve L konları aracılık eder. Tritan kelimesi Yunanca "üçüncü" anlamına gelir.

2. 4. 1. Renk Görme Kusurlarının Moleküler Genetiği

RGK lerin ailesel geçiş gösterdiği ve erkeklerde daha sık görüldüğü uzun zamandır bilinmektedir. Normal işleve sahip fotopigmentler bir apoprotein (opsin) ve 11 – cis retinal kromoforundan oluşmaktadır. OPN1SW, OPN1MW, OPN1LW genleri opsin apoproteinini kodlamaktadır. Opsinlerin amino asit dizilimleri üç farklı konun absorbsiyon spektrumlarını belirler. 1986 yılında Jeremy Nathans ve ark. S, M, L opsinlerini kodlayan genleri tanımlamış ve L ve M opsinlerini kodlayan genlerin X kromozomunda olduğunu ortaya çıkarmıştır (34, 35).

X kromozomunun q28 bölgesinde lokalize OPN1MW geni, M kon opsinini kodlamaktadır. Bu genin ekspresyonundaki bir hata dötan kusuruna neden olmaktadır. Aynı lokasyondaki OPN1LW geni, L kon opsinini kodlamaktadır ve bu genin ekspresyonundaki bir hata da protan kusuruna neden olmaktadır.

Kırmızı – yeşil RGK nin büyük kısmı, X kromozomunda bulunan L ve M opsinlerini kodlayan genin oogenez sırasında delesyonu veya gen yeniden düzenlenmesi esnasındaki hatalar sonucu görülmektedir. L opsin geninin yokluğu protanopi, M opsin geninin yokluğu da döteranopi olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte mayotik rekombinasyonla ortaya çıkan hatalı diziler anormal trikromat formlar oluşturmaktadır. Eğer iki M opsini kodlanırsa protanomali, iki L opsini kodlanırsa döteranomali durumu ortaya çıkar. Anormal trikromatizmin ciddiyeti iki pigmentin spektral duyarlılıkları ölçülerek anlaşılabilir (36). Normalde L ve M kon fotopigmentleri arasında 30 nm lik spektral farklılık vardır. Bu farklılığın 12 nm ye kadar düşmesi dahi renk görme kliniğini olumsuz etkilememektedir (37). Ayrıca, yapılan çalışmalar sonucu insanda kon fotoreseptör mozaiğinin çözünürlüğü de ortaya çıkarılmıştır. S kon sayı ve dağılımı hemen hemen sabit kabul edilebilirken L ve M kon sayı ve dağılımları bireyler arasında büyük farklılıklar gösterebilmektedir (38).

Kırmızı – yeşil RGK ye göre çok daha nadir olan mavi – sarı RGK otozomal dominant kalıtılmaktadır. 7q32.1'de lokalize S kon opsinini kodlayan OPN1SW gen mutasyonuna bağlı tritan kusuru oluşmaktadır (39). Otozomal dominant geçiş göstermesinin yanı sıra eksik penetrans görülebilir. Yani S kon opsin gen defekti olan tüm bireylerin fenotipine bu kusur aynı oranda yansımayabilir.

2. 4. 2. Renk Görme Testleri

Renk görme, farklı kon fotoreseptör yanıtlarının nöronal düzeyde karşılaştırılması ile sağlanır. RGK leri; fotopigment kaybı veya duyarlılığının azalmasına neden olan genetik değişikliklerle, fotopigmentlerin fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu kusurlar standardize test, tablo veya cihazlarla araştırılmaktadır.

RGK olan kişiye tanı koyarken her iki göz ayrı ayrı muayene edilmeli ve ayırıcı tanıya gidilmelidir. RGK nin başlangıç zamanı veya ne zaman fark edildiği sorgulanmalıdır. Bununla beraber doğumsal veya edinsel RGK nin kesin ayrımı genetik araştırmalar ile mümkün olabilmektedir. Bahsedilen genetik araştırmalar ise içinde bulunduğumuz koşullarda maliyet etkin olmadığı için sıklıkla uygulanmamaktadır. Başlangıç zamanı dışında hangi RGK tipi olduğu saptanmalıdır: Kırmızı – yeşil, mavi – sarı veya kombine. Eğer kırmızı – yeşil ise protan mı dötan mı? RGK ciddiyeti nedir? Bu gibi sorulara yanıt aranmalıdır.

2. 4. 2. 1. Psödoizokromatik Tablolar

RGK lerin tespitinde en sık kullanılan yöntem Ishihara veya Hardy – Rand – Rittler (HRR) gibi örnekleri bulunan psödoizokromatik tablolardır. Velhagen, Ohkuma, SPP1, SPP2, TMC, Farnsworth F2, Hahn, Velhagen – Broschmann, Dvorine, Bostrom – Kugelberg, Lanthony, City University, Medmont C100 ve Birsch Tritan tabloları da daha az bilinen örneklerdir. Farklı renk ve gri gölgelerden oluşan noktalar bir sembol oluşturacak biçimde dizayn edilip basılmıştır. Normal renk görmeye sahip kişiler tüm sembolleri doğru biçimde tanımlayabilirken, testler RGK yi ortaya çıkarmanın yanı sıra, tipi ve ciddiyeti hakkında da fikir vermektedir.

Psödoizokromatik tablolar ışık bakımından standardize edilmiş ortamlarda uygulanmalıdır. Bu amaçla geliştirilmiş cihazlar güneş ışığına benzer şekilde tüm DB de fotonlardan eşit oranda yaymaktadırlar. Ampul ile aydınlatılan ortamlarda bu testlerin yapılması uygun değildir çünkü ampul kısa DB ye kıyasla çok daha fazla uzun DB de foton yaymaktadır. Standardize aydınlatma cihazları poliklinik şartlarında ulaşılabilir değilse gün ışığı veya floresan lambalar da kullanılabilir.

2. 4. 2. 1. 1. Ishihara Renk Görme Testi

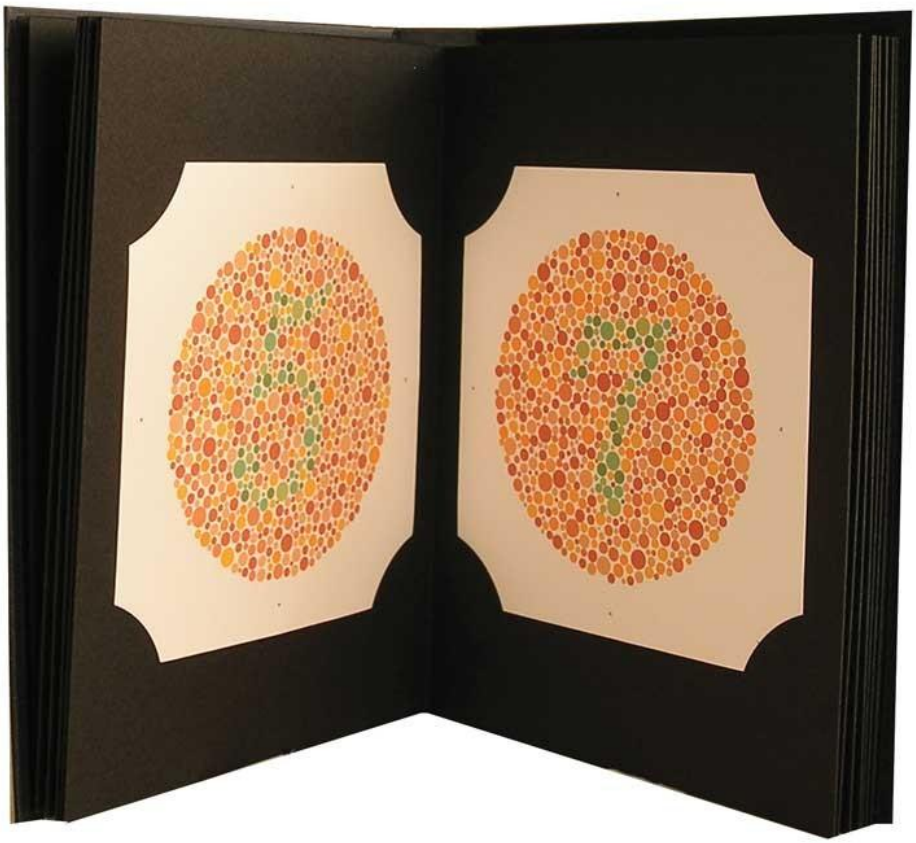
Ishihara RGT, muayene ve değerlendirmenin kolay olması bakımından bir tarama testi olarak kullanılmaktadır. Kırmızı – yeşil RGK yi saptarken ciddiyeti hakkında da kabaca fikir vermektedir. 24 ve 14 kartlık serileri bulunmakla birlikte en yaygın kullanımı Resim 5'te bir örneği görülen 38 kartlık seridir.

38 kartlık serinin ilk 25 kartı rakamlardan oluşmaktadır. Muayene edilen kişi, kartları 75 cm mesafede tutmalı ve 3 sn içinde okumalıdır. Eğer kişi rakam okuyamıyorsa (okur – yazar olmayan, çocuk hastalar vs.) 26'dan 38'e kadar olan kartlarda dalgalı çizgiler bulunmaktadır ve bunları 10 sn içinde parmağıyla takip etmesi istenir. 1. kart kontrol kartıdır ve RGK olsun olmasın herkesin okuması beklenir. Alt tipi ve ciddiyetine göre RGK olanların, bundan sonraki kartların bir kısmını doğru okuyacağı, bir kısmında rakam görmeyeceği ve bir kısmında da farklı rakamlar göreceği unutulmamalıdır. 2 – 21 arası kartlar 4'erli sıralandığında kendi içlerinde benzer 5 farklı grup kart ortaya çıkmaktadır ve değerlendirme de bu ilk 21 karta göre yapılmaktadır. 17 ve daha fazla doğru sayısının renk görme açısından normal olduğu kabul edilir. 13 ve daha az doğru sayısında kalan kişinin ise RGK olduğu düşünülebilir. 22 – 25 arası kartlar döteranop – döteranomali veya protanop – protanomali ayrımında kabaca fikir vermektedir. Herkese tüm kartlar gösterilmek zorunda değildir ve 1. kartla beraber, 5 gruptan birer kart seçilerek kısa bir tarama yapılabilir (40).

2. 4. 2. 1. 2. Hardy – Rand – Rittler Renk Görme Testi

HRR RGT, Ishihara RGT ile kıyaslandığında, tritan kusurunu da saptaması ve RGK nin ciddiyetini ortaya çıkarması bakımından daha kapsamlı bir değerlendirme sağlar (Resim 6).

Test kitapçığı 75 cm mesafede tutulur. Kare bir kartın dört köşesinde O, Δ ve X işaretlerinden herhangi biri vardır veya yoktur. Muayene edilen kişiden bu sembollerin yerini, şeklini ve rengini kısa süre içinde doğru tanımlaması istenir. Test toplam 24 karttan oluşmaktadır ve ilk 4 kart kontrol kartıdır. 5 – 10 arası kartlar tarama amacıyla kullanılır. 5. veya 6. kartlarda hata varsa mavi – sarı RGK olduğu düşünülür ve ciddiyetini belirlemek için 21 – 24 arası kartlar gösterilir. 7 – 10 arası kartlarda hata varsa kırmızı – yeşil RGK olduğu düşünülür ve ciddiyetini belirlemek



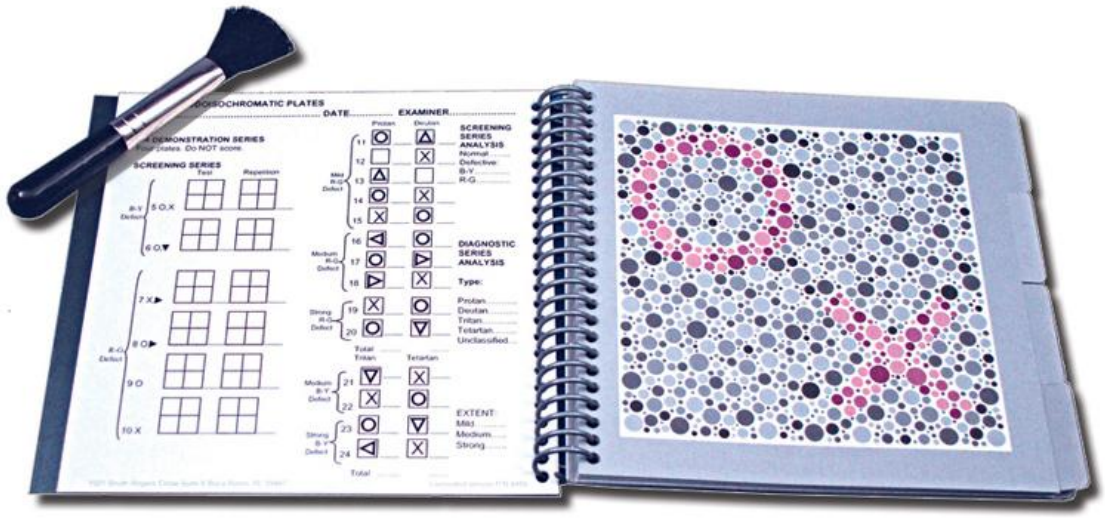
Resim 5. Ishihara renk görme testi (Gulden Ophthalmics, Elkins Park, PA, ABD)

için 11 – 20 arası kartlar gösterilir. Testin tanısal kısmını oluşturan 11 – 24 arası kartlardaki sembollere verilen cevaplar RGK nin hem alt tipini hem de ciddiyetini ortaya çıkarmaktadır (41). Test değerlendirmesi yapılmadan önce test talimatları dikkatle okunmalıdır.

Cole ve ark. yaptıkları çalışmada RGK nin alt tipi ve ciddiyeti ile ilgili bilgi sağlaması bakımından HRR RGT nin, RGK ayırıcı tanısı yapılırken yararlanılabilecek kullanışlı bir test olduğunu vurgulamışlardır (42). Bunun yanı sıra dikromatlarla anormal trikromatların kesin ayrımı için psödoizokromatik tablolar, anomaloskop veya D – 15 testiyle kombine kullanılmalıdır.

2. 4. 2. 2. Renk Sıralama Testleri

Bir başka test stratejisi, farklı renk ve tondaki diskleri birbirine en yakınlar komşu olacak şekilde sıralama esasına dayanmaktadır. Bu sıralamada yapılan hatalar renk görme kusurunun varlığına işaret etmektedir. Farnsworth – Munsell 100 Hue



Resim 6. Hardy – Rand – Rittler renk görme testi (Vision Training Products, Mishawaka, IN, ABD)

Test ve kısa versiyonu olan Farnsworth – Munsell Dichotomous D – 15 Test bu yöntemi kullanmaktadır. Daha nadir olarak ve edinsel RGK lerinde de kullanılan Lanthony Desaturated D – 15 Test ve Roth 28 – Hue Test de yine renkleri sıraya dizme temeline dayanmaktadır.

2. 4. 2. 2. 1. Farnsworth – Munsell 100 Hue Test

Seksen beş adet renkli diskin, bir kutu içinde 4 sıra şeklinde dizilmeleri istenmiştir. 1. sırada renkler kırmızıdan sarıya, 2. sırada sarıdan mavi – yeşile, 3. sırada mavi – yeşilden mora, 4. sırada mordan kırmızıya doğru dizilmesi istenir. Böylelikle RGK nin varlığı, tipi ve ciddiyeti ortaya çıkarılmış olur.

2. 4. 2. 2. 2. Farnsworth – Munsell Dichotomous D – 15 Test

Kutu içindeki 15 renkli diskin, referans mavi diskten başlayarak birbirini takip eden tonlar olacak şekilde sıralanmaları istenir. Sıralama bittiğinde kutu kapatılıp ters çevrilir ve disklerin arka yüzündeki sıra numaralarına göre kişinin trikromat, protanop, döteranop veya tritanop olduğuna karar verilir. Bu testle bazı hafif ve orta RGK formları atlanabilmektedir.

2. 4. 2. 3. Anomaloskop

En sık kullanılanı Nagel anomaloskobu olup kırmızı – yeşil RGK yi saptamaktadır. Muayene edilen kişi bir teleskop sistemine bakar. Alt alta oluşturulmuş iki ışıklı yarım daire görülür ve alt yarıda monokromatik 589 nm amber rengi ışık, üst yarıda 670 nm kırmızı ve 545 nm sarı – yeşil karışımı bulunur. Işık şiddeti ayarlanır ve 0'da iken alt yarı karanlık, maksimumda iken alt yarı çok aydınlık sarı şeklinde görülür. Üst yarı ise ayar 0'da sarı – yeşilken, ışık şiddeti artırıldıkça turuncu ve kırmızıya yaklaşır. Üst yarı alan 40 – 50 üniteye, alt yarı alan 15 üniteye ayarlandığında normal ve dikromatlar üst ve alt yarıyı aynı veya birbirlerinin tonlarında algılarlar. Protanomali olguları üst yarıyı yeşil görürken, döteranomali olguları kırmızı görürler. Daha sonra kırmızı ve yeşil oranları değiştirilerek iki yarı alanı benzer görmeleri sağlanır. Böylelikle L ve M kon fotopigmentlerinin spektral duyarlılıkları ölçülmüş olur. Benzer gördükleri noktada elde edilen değerler skalada değerlendirilerek RGK nin şiddeti belirlenir. Nagel anomaloskobu dışında Oculus, Neitz, Heidelberg, Pickford – Nicolson ve Besancon anomaloskopları da bulunmaktadır. Zor öğrenilmesi ve eğitimli personel gerektirmesi gibi kısıtlılıkları bulunmasına rağmen anomaloskop son derece hassas bir yöntem olup RGK tanısında altın standart kabul edilmektedir. Fakat yine de hafif fotopigment anormalliklerinin ayrımında her zaman yeterli olamayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu gibi durumlarda tanı genetik analiz ve elektrofizyolojiyle kombine çalışmalar sonucunda konabilir (43).

2. 4. 2. 4. Farsworth Lantern (Fener) Testi

Bu test, çalışma ortamındaki işaret sistemlerine benzeyen aydınlatma, renk ve boyutlardaki renkli işaretlerin kişi tarafından ayırt edilmesi ilkesine dayanır. Işık boyutu, şiddeti ve süresinin belli bir standardı vardır. Bu test hafif derece RGK olanların mesleki uygunluklarını değerlendirme amacıyla geliştirilmiştir ve Ishihara gibi testlere göre mesleki uygunluk açısından daha gerçekçi değerlendirme yapma imkanı sağlamaktadır (44).

2. 4. 3. Renk Görme Testleri Kimlere ve Ne Zaman Yapılmalıdır

RGT ler içinden, ihtiyaca göre gereken hassaslıkta testler seçilebilir. Bu amaçla kullanılacak en uygun testin temini kolay olmalı, maliyeti düşük olmalı, kolayca uygulanıp değerlendirilebilmeli ve sonuçlar kişinin günlük yaşamı ve mesleğinde karşılaşabileceği sorunlar hakkında fikir vermelidir (45). Testlerin duyarlılığı arttıkça daha karmaşık hale gelip daha uzun süre almaktadır. Ayrıca birkaç testin sonucu ile değerlendirme yapılması da daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Her çocuk ya da erişkinin ilk muayenesinde renk görme kabiliyeti muayene edilmelidir. Çocuklarda okula başlamadan hemen önce bakılmalıdır çünkü renkler bir öğrenme aracı olarak kullanılmaktadır. Renk görme kaybı yaşadığını ifade eden hastaların dışında, GK de azalma olanlarda ve optik sinir hastalığı düşünülenlerde renk görme muayene edilmelidir. Amiodaron, klorokin, tamoksifen gibi makulada birikim yapan ilaç kullanımında maküler fonksiyon takibinde RGT de kullanılmalıdır (29).

Mesleği gereği renk görmesi normal sınırlar içinde olması gereken kişilerin her muayenesinde, bu hususa özellikle dikkat edilmelidir. Silah taşıyan güvenlik güçleri, itfaiyeciler, güvertede çalışan gemiciler, pilotlar, tren makinist ve işaretçileri, otobüs ve tramvay sürücüleri, telefon ve elektrik tesisatçıları için renk görme açısından yüksek standartlar bulunmalıdır. Bunların dışında boya, tekstil, plastik sektörlerinde çalışanlar, kimyager, jeolog, meteorolog, ressam, fotoğrafçı, modacı, sağlık çalışanı gibi kişiler için de renk görme mesleki açıdan çok önemlidir (45). Renk görme ile ilgili bir başka önemli alan da trafiktir. RGK olan sürücülerin trafik lambalarını ayırt etmelerinin daha zor olabilmesine karşın, kazaya karışma olasılıklarının artmadığını ortaya koyan yayınlar bulunmaktadır (46). Ülkemizde de renk görme kusuru, sürücü belgesi almaya engel değildir.

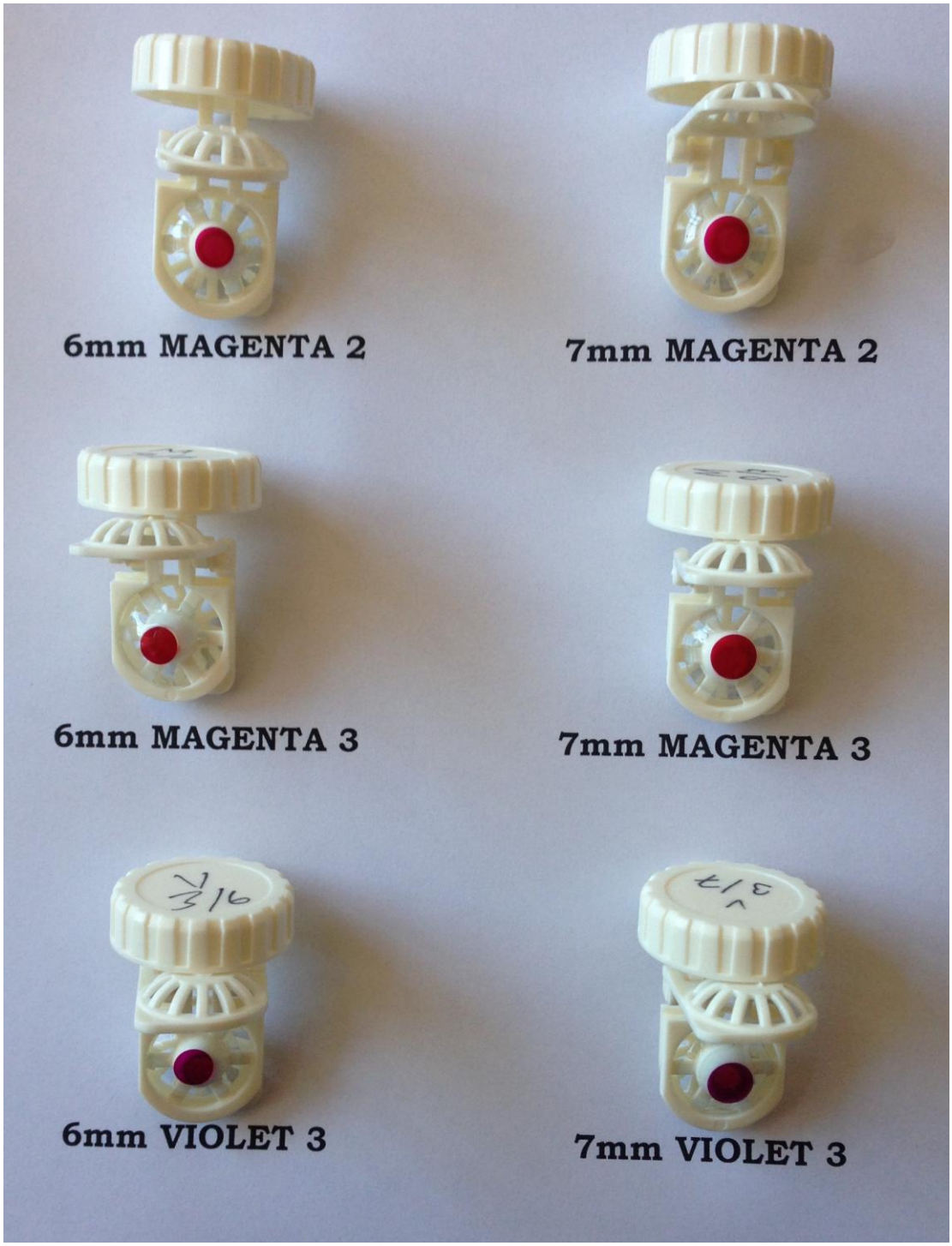
2. 5. ChromaGen^{TM} Kontakt Lens

Doğumsal RGK lerinin büyük kısmı genetik kökenlidir. Şu an için bu hastalığı şifa ile sonlandırabilecek bir genetik düzeltme tedavisi bulunmamaktadır. 19. yy da özel filtrelerle kaplı lens tedavisi fikri ilk defa Seebeck tarafından öne sürülmüşse de bunun klinik uygulaması ancak 20. yy da gerçekleşmiştir (47). Söz konusu lenslerin

ilk örneklerini polimetilmetakrilat yapıdan elde edilen X – Chrom lensler ve yumuşak kontakt lens yapısında olan JLS lensler oluşturmaktadır (48).

Günümüzde aynı prensiplere dayanan benzeri kontakt lensler farklı üretici firmalar tarafından farklı renkte filtreler ile piyasaya sürülmektedir. Göze giren ışık yoğunluğunu azaltan ve geçirgenliği ışığın DB ye bağlı olarak değişen haploskopik filtrelerle, her iki gözün rengi farklı algılaması sonucu kontrast oluşturarak renk algısını geliştirirler (49, 50). Ishihara veya HRR gibi standart bir RGT sayfası düşünülecek olursa, zeminden farklı renkteki bir sembol normal bireylerce görülürken, RGK olanlarca seçilememektedir. Bu semboller zemine göre izoluminan (eşparlaklık) özellikte iken zeminde farklı renkte dairelerden kromatik kontrast ile ayırt edilmektedir. Bahsedilen kontakt lens sistemi kullandığı özel filtre sayesinde kon duyarlılığını veya test sayfasındaki kromatik farklılığı değiştirmeden, luminans kontrastı oluşturmakta ve başlangıçta görülemeyen renkli sembollerin zeminden daha parlak hale gelerek (akromatik luminans) fark edilebilmesini sağlamaktadır (3, 51). Birbirinin tamamen aynısı olmayan iki görüntünün oluşması ile renk ayrımının artırılması teorisi, monoküler veya binoküler uygulama ile gerçekleşebilmektedir. Renk spektrumunda daralma söz konusu olan protan kusurlarında, eflatun veya pembe filtre aracılığıyla renk spektrumunun sonundaki görülen aralıkta sınırlı bir genişleme de sağlanmaktadır (48). Sonuç itibariyle bu lenslerin renk görmeyi değil ayırt etmeyi sağladıkları düşünülmektedir ve bu faydasından dolayı okuma güçlüğü çeken disleksi hastalarında da uygulama alanı bulmuştur (52).

RGK için üretilen, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı, CKL, İngiltere menşeili Cantor + Nissel firması tarafından üretilmekte ve ülkemizde VSY Biotechnology firması tarafından tedarik edilmektedir. RGT lerindeki başarıyı artırmak ve mesleki kısıtlılıkların önüne geçmek amacıyla geliştirilen CKL, methafilkon 4a benz 5g yapıdadır ve % 58 su içeriğine sahiptir. 14,5 mm çapındaki lenslerin 8,30 mm, 8,60 mm ve 8,90 mm temel eğrilik yarıçapı seçenekleri vardır. Lensin orta kısmında 6 mm veya 7 mm çapında renkli filtre olacak şekilde Magenta 2 (M2), Magenta 3 (M3) ve Violet 3 (V3) olarak daha açıktan koyuya doğru üç farklı tonu bulunmaktadır (Resim 7). Her iki göz için ayrı şişelerde tedarik edilen CKL lere geniş bir aralıkta refraktif güç ilavesi yapılabilmektedir. Okuma veya aktivite sırasında kullanım için üretilen, günlük takılan CKL nin, yıllık yenilenmesi önerilmektedir (53, 54).



Resim 7. ChromaGen^{TM} kontakt lens (VSY Biotechnology, İstanbul, Türkiye)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif klinik çalışmamıza, Ocak 2015 – Nisan 2016 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği'ne başvuran kırmızı – yeşil RGK olan hastalar dahil edildi. Nisan 2016'da VSY

Biotechnology firmasından bir aylık süre için, Resim 8'de görülen CKL deneme seti ücretsiz temin edildi. Hastalara bir aylık süre içinde telefonla ulaşılarak yapılacak uygulama hakkında ön bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar, poliklinik muayenesine tabi tutuldu ve refraksiyon kusuru dışında bir başka oküler hastalığı olmayan 25 hastanın yazılı onamları alındı. Söz konusu 25 hastanın 50 gözü için CKL uygulaması yapıldı. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde tasarlanan çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

3. 1. Hasta Seçimi

Çalışmaya doğumsal kırmızı – yeşil RGK olan, refraksiyon kusuru dışında bir başka oküler veya nörolojik aktif hastalığı olmayan, daha önce kontakt lens kullanmamış ve kontakt lens kullanmasında herhangi bir sakınca olmayan, genç, erkek hastalar dahil edildi. Hastaların ambliyopi, şaşılık, glokom, kuru göz gibi görmede bulanıklığa neden olabilecek veya kronik seyirli hastalıkları sorgulandı ve hastalık öyküsü verenler çalışma dışı bırakıldı. Geçirilmiş oküler cerrahi, oküler travma, üveit, kornea, optik sinir veya görme yollarını ilgilendiren bir hastalık öyküsü olan veya retinal toksisite yapma potansiyeli taşıyan ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3. 2. Uygulama ve Değerlendirme

Daha önceki muayenelerinde RGK olduğu bilinen, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar, detaylı biyomikroskobik muayeneye tabi tutuldu. Topcon SL – 3G (Tokyo Optical Co. Ltd. Japonya) cihazı ile ön segment ve 90 D (Volk Optical, Inc, ABD) mercek ile arka segment yapıları incelendi. Topcon CT – 800 (Tokyo Optical Co. Ltd. Japonya) nonkontakt tonometri ile göz içi basınçları, Huvitz HRK – 7000A (Huvitz Co. Ltd. Kore) ile refraksiyon ölçümleri yapıldı ve sferik eşdeğerleri hesaplandı. Hastaların her iki göz için en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) – eğer gerekliyse – gözlük tashihi ile belirlendi ve uzak görme için Snellen eşeli, yakın görme için Eğrilmez ve ark. nın hazırladıkları uluslararası standartlara uygun Türkçe yakın okuma eşeli kullanıldı (55). Elde edilen veriler istatistiksel analiz için logMAR değerlerine çevrildi.



Resim 8. ChromaGen^{TM} kontakt lens deneme seti (VSY Biotechnology, İstanbul, Türkiye

KD 80 cd / m^2 standart fotopik koşullarda; 0,8, 1,6, 3,2, 6,4, 12,8 ve 25,6 cpd uzaysal frekanslarında sine – wave grating yönteminin kullanıldığı Resim 9'da görülen MonPack3 (Metrovision, Perenchies, Fransa) cihazı ile muayene edildi. Statik ve dinamik KD ölçümleri 200 cm mesafeden, ihtiyaç duyan hastalarda gözlük düzeltmesini takiben sağ göz, sol göz ve bilateral olacak şekilde tekrar edildi ve sonuçlar logCS değerlerine çevrildi.

Detaylı göz muayenesi, gereken hastalarda gözlük düzeltmesi ve KD ölçümü sonrası hastaların sol gözü kapatılarak sağ gözleri renk görme açısından floresan lamba altında muayene edildi. Ishihara 38 kartlık RGT nin (Kanehara Trading Inc. Tokyo, Japonya) ilk 21 kartındaki (1. kontrol kartı hariç) doğru cevap sayıları belirlendi. HRR (Richmond Products, Albuquerque, NM) RGT nin 5 – 10 arasındaki kartları kullanılarak hastalarda sarı – mavi RGK olmadığı, kırmızı – yeşil RGK

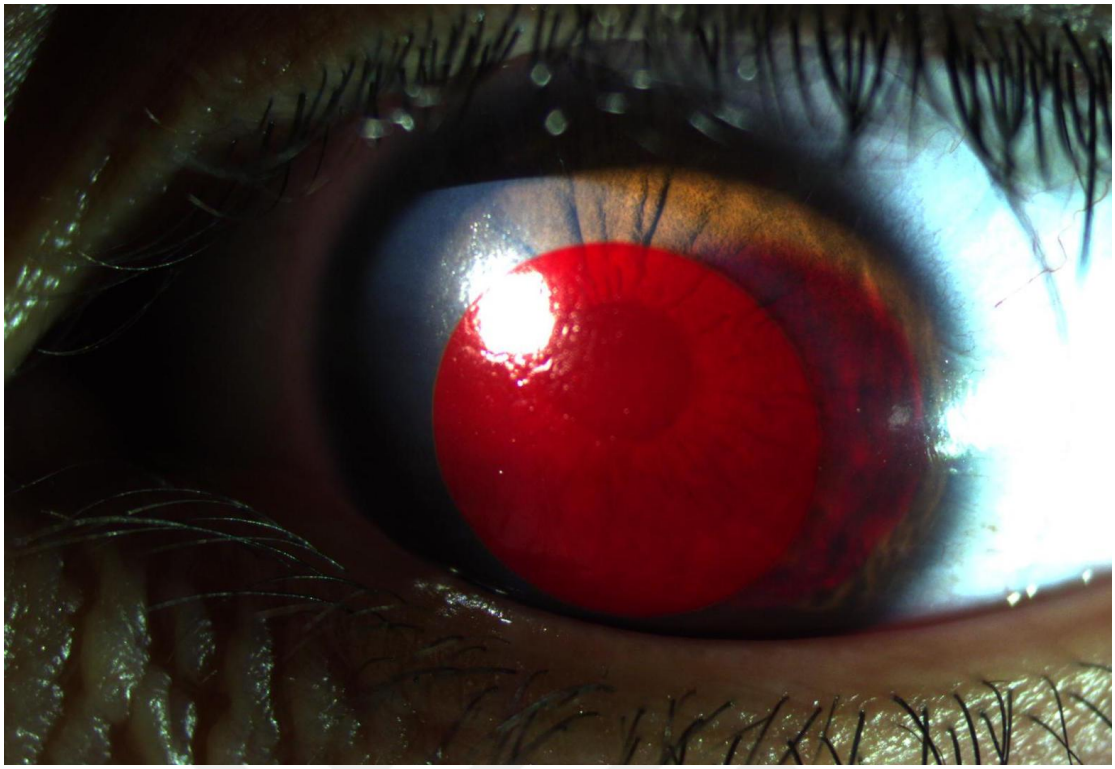


Resim 9. MonPack3 (Metrovision, Perenchies, Fransa)

olduğu doğrulandı. HRR RGT nin 11 – 20 arasındaki kartlardan oluşan tanısal kısmının protan ve dötan kolonlarındaki 18 sembol için de doğru cevap sayıları not edildi. Bu kolonlardaki doğru cevap sayılarına göre hastadaki mevcut RGK nin alt tipi ortaya konuldu ve son doğru cevabın hangi kart ile verildiğine göre de RGK ciddiyeti belirlendi. Ishihara RGT ve HRR RGT nin 11 – 20 arası kartlardan oluşan tanısal kısmı topikal anestezi kullanılmaksızın uygulanan M2, M3 ve V3 tonundaki CKL (VSY Biotechnology, İstanbul, Türkiye) ile tekrarlandı (Resim 10). Hastaların doğru cevap sayıları her test için ve her CKL için not edildi. M2, M3 ve V3 lenslerinin uygulama sırası her hasta için rastgele seçilerek, doğru cevapların öğrenilme, tahmin edilme ile sonuçları etkileme ihtimalleri azaltıldı. Aynı işlemler bu defa sağ göz kapatılarak sol göz için lenssiz ve her üç CKL ile tekrarlandı ve test sonuçları kaydedildi.

Her iki göze, RGT lerindeki doğru cevap sayılarını en fazla artıran lensler tekrar takıldı. CKL üzerinden – eğer gerekiyorsa – lens uygulaması öncesindeki uygun refraksiyon değerleriyle gözlük tashihi yapıldı. Hastaların EİDGK leri uzak ve yakında CKL uygulaması öncesi yöntemlerle tekrar ölçüldü. Son olarak her iki gözün ayrı ayrı ve bilateral olacak şekilde statik ve dinamik KD leri aynı cihaz yardımıyla ölçüldü. CKL ile tekrar edilen uzak ve yakın EİDGK ve KD istatistiksel analiz için logaritmik değerlere çevrildi.

Test ve ölçümler sonrası CKL ler gözden çıkarıldı. Opti – Free Express lens solüsyonu (Alcon Laboratoires, Fort Worth, Texas) ile temizlenerek kendi şişelerinde muhafaza edildi. Hastaların her iki gözüne bir damla topikal moksifloksasin damla (Vigamox®, Alcon Laboratoires, Fort Worth, Texas) tek sefere mahsus olmak üzere damlatıldı. Olası bir oküler yüzey erozyonu ihtimali göz önünde bulundurularak hastalara, uygulamanın ertesi günü kontrol muayenesi için randevu verildi. Tüm hasta muayeneleri ve CKL uygulamaları bu konuda detaylı eğitim almış tek hekim tarafından (Ç. İ.) yapıldı.



Resim 10. ChromaGen^{TM} kontakt lens uygulaması sonrası biyomikroskopi

3. 3. Test Gruplarının Oluşturulması

RGT sonuçlarının analizi için, 25 hastanın 50 gözünün Ishihara ve HRR psödoizokromatik tablolarındaki, başlangıçtaki doğru cevap sayıları ile "0 verileri", M2 lensi takılı iken tablolardaki doğru cevap sayıları ile "M2 verileri", M3 lensi takılı iken tablolardaki doğru cevap sayıları ile "M3 verileri" ve V3 lensi takılı iken tablolardaki doğru cevap sayıları ile "V3 verileri" olacak şekilde dört farklı veri grubu oluşturuldu. Veri grupları birbirleri ile karşılaştırılarak psödoizokromatik tablolardaki doğru cevap sayısını en çok artıran lens araştırıldı.

Renk görme dışında, görme işlevini ölçen diğer testlerin (monoküler uzak EİDGK, monoküler statik ve dinamik KD, binoküler yakın EİDGK, binoküler statik ve dinamik KD) analizi için başlangıç verilerini içeren "CKL öncesi verileri" veri grubu oluşturuldu. Psödoizokromatik tablolardaki doğru cevap sayıları göz önünde bulundurularak, her bir göz için en uygun CKL belirlendi. Lens uygulaması sonrası GK ve KD sonuçları ile "CKL sonrası verileri" veri grubu oluşturuldu. Böylelikle iki veri grubu birbiriyle karşılaştırılarak CKL nin renk görme dışındaki görme işlevi üzerine olan etkileri incelendi.

3. 4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Science (SPSS) 22.0 (IBM Corp. NY, ABD) programı kullanıldı. Çalışmada yaş, GK, RGT lerindeki doğru cevap sayıları ortalama, standart sapma, en düşük ve en yüksek değerler olarak verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örnekli Kolmogorov – Smirnov testi kullanılarak analiz edildi ve verilerin normal dağılıma uymadığı görüldü. CKL öncesi ve M2, M3, V3 lensleri ile RGT lerindeki doğru cevap sayıları Friedman testi (ikiden fazla ilişkili örneklerin analizi) ile incelendi. Bonferroni düzeltmesi sonrası p değeri < 0,0125 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi. Ölçümler arasında beliren anlamlı farkın kaynağını belirlemek amacıyla post – hoc test istatistiği için Wilcoxon eşlenik çift testi kullanıldı ve bu test için p değeri < 0,05 anlamlı kabul edildi. RGK alt tipi ve ciddiyetinin testlerdeki doğru cevap sayılarına etkisi Mann – Whitney U testi ile analiz edildi ve p değeri < 0,05 anlamlı kabul edildi. Psödoizokromatik tablolardaki doğru cevap sayıları arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile araştırıldı. CKL öncesi ve sonrası verilerinin (EİDGK, KD) karşılaştırılmasında da yine Wilcoxon eşlenik çift testi kullanıldı. Bu analiz için de p değerinin < 0,05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 25 doğumsal kırmızı – yeşil RGK olan erkek hastanın 50 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 26,56 ± 10,30 (10 – 46 yaş) idi. Hastaların 11'i işçi, 8'i öğrenci, 3'ü memur, 2'si doktor ve 1'i de hemşire idi. 9 hasta refraksiyon kusuru nedeniyle gözlük kullanırken hiçbir hasta kontakt lens kullanıcısı değildi. Presbiyopi nedeniyle 3 hastada yakın düzeltme gereksinimi vardı. Tablo 1'de hastaların yaşı, mesleği ve gözlük kullanımı gibi bilgiler özetlenmiştir. Ishihara RGT de doğru cevap sayısı 5,06 ± 1,58 (3 – 11) iken HRR RGT de doğru cevap sayısı 9,24 ± 3,47 (3 – 16) idi. HRR RGT ye göre 10 gözde protan, 40 gözde dötan tipi RGK saptandı. Protan tipi RGK olan tüm gözlerde RGK ciddiyeti ağır iken, dötan tipi RGK olan 12 gözde RGK ciddiyeti orta, 28 gözde RGK ciddiyeti ağır idi.

Ishihara RGT sonuçları, 4 veri grubu içinde sağ göz ve sol göz ortalamaları Tablo 2'de karşılaştırıldı. M2, M3, V3 verileri içinde ikinci sırada test edilen sol

gözlerin ortalamaları sağ gözlerin ortalamalarından hafifçe yüksek bulundu fakat bu yükseklikler hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla 0,17, 0,20, 0,76). Böylece her hastanın ikinci sırada test edilen sol gözünde rakamların öğrenilme veya ezberlenmeye bağlı, daha iyi test sonuçlarının olmadığı görüldü ve analize 50 göz üzerinden devam edildi.

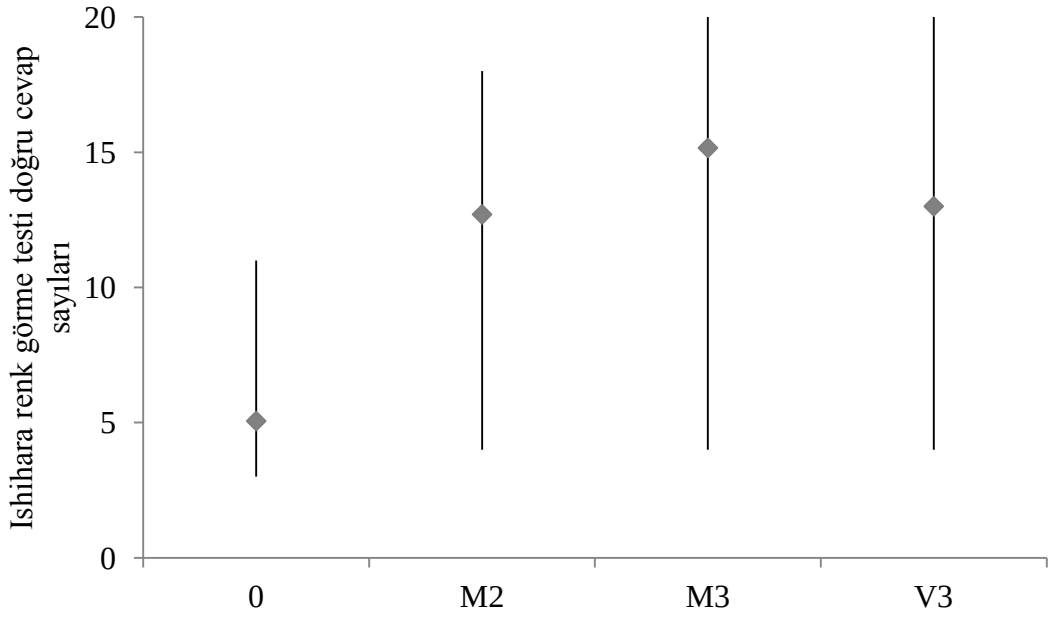
Tablo 1. Hastaların yaşı, mesleği ve gözlük kullanım durumu

	Yaş	Meslek	Gözlük kullanımı	Yakın düzeltmesi
1	10	Öğrenci	Yok	Gerekli değil
2	10	Öğrenci	Yok	Gerekli değil
3	11	Öğrenci	Yok	Gerekli değil
4	15	İşçi	Var	Gerekli değil
5	16	Öğrenci	Var	Gerekli değil
6	17	Öğrenci	Yok	Gerekli değil
7	22	Öğrenci	Yok	Gerekli değil
8	22	İşçi	Yok	Gerekli değil
9	24	İşçi	Yok	Gerekli değil
10	25	İşçi	Var	Gerekli değil
11	25	İşçi	Var	Gerekli değil
12	25	İşçi	Var	Gerekli değil
13	25	Öğrenci	Yok	Gerekli değil
14	27	Doktor	Yok	Gerekli değil
15	27	Hemşire	Var	Gerekli değil
16	27	Öğrenci	Yok	Gerekli değil
17	28	İşçi	Var	Gerekli değil
18	30	Doktor	Yok	Gerekli değil
19	33	Memur	Yok	Gerekli değil
20	34	İşçi	Yok	Gerekli değil
21	35	Memur	Yok	Gerekli değil
22	39	İşçi	Var	Gerekli değil
23	45	İşçi	Yok	Gerekli
24	46	Memur	Var	Gerekli
25	46	İşçi	Yok	Gerekli

Tablo 2. Dört veri grubu içinde sağ ve sol gözlerin Ishihara renk görme testindeki doğru cevap sayılarının ortalamaları ± standart sapma ve anlamlılık düzeyi

	Sağ göz	Sol göz	p değeri
0	5,08 ± 1,47	5,04 ± 1,72	0,72
M2	12,16 ± 3,78	13,24 ± 4,17	0,17
M3	14,60 ± 4,30	15,72 ± 3,82	0,20
V3	12,80 ± 4,98	13,20 ± 4,30	0,76

Ishihara RGT sonuçları analiz edildiğinde 0 verileri ortalaması 5,06 ± 1,58 (3 – 11), M2 verileri ortalaması 12,70 ± 3,98 (4 – 18), M3 verileri ortalaması 15,16 ± 4,07 (4 – 20) ve V3 verileri ortalaması 13,00 ± 4,60 (4 – 20) idi. Grafik 1'de 0, M2, M3 ve V3 verilerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri şematize edildi. 0 verileriyle karşılaştırıldığında M2, M3, V3 verileri anlamlı olarak yüksekti (tümünde p değeri < 0,001). M2, M3, V3 verileri kendi arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında da anlamlı farklılık vardı (p < 0,001). M3 verileri M2 ve V3 verilerine göre anlamlı olarak yüksekti (her ikisinde de p değeri < 0,001). M2 ve V3 verileri arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p = 0,20).



Grafik 1. 0, M2, M3 ve V3 verilerinin Ishihara renk görme testindeki en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

HRR RGT sonuçlarını içeren 4 veri grubu içinde sağ göz ve sol göz ortalamaları Tablo 3'te karşılaştırıldı. Ishihara RGT sonuçlarına benzer şekilde, sol göz ortalamaları sağ göz ortalamalarından hafifçe yüksek bulundu fakat bu yükseklik de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla 0,55, 0,52, 0,55). Böylece HRR RGT de de ikinci test edilen sol göz verilerinin, sembolleri öğrenme veya ezberlemeye bağlı daha yüksek olmadığı sonucuna varıldı ve analize 50 göz üzerinden devam edildi.

HRR RGT sonuçları incelendiğinde 0 verileri ortalaması 9,24 ± 3,47 (3 – 16), M2 verileri ortalaması 14,46 ± 4,07 (2 – 18), M3 verileri ortalaması 14,48 ± 4,37 (1 – 18) ve V3 verileri ortalaması 13,32 ± 5,14 (0 – 18) idi. Bu ortalama verileri Tablo 4'te özetlendi ve Grafik 2'de şematize edildi. 0 verileriyle karşılaştırıldığında M2, M3, V3 verileri istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (tümünde p değeri < 0,001). M2, M3, V3 verileri kendi arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında da istatistiksel anlamlı fark vardı (p < 0,001). M2 ve M3 verileri V3 verilerinden daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla < 0,001 ve 0,01). M2 ve M3 verileri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,41).

Tüm veri gruplarında, 20 kartın kullanıldığı Ishihara RGT de verilen doğru cevap sayılarının yüzdeleri hesaplandı. Aynı hesap 18 kartın kullanıldığı HRR RGT deki doğru cevap sayıları için de yapıldı ve sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı. 0 verileri Ishihara RGT de % 25,30 ± 7,92 (15 – 55) iken HRR RGT de % 51,33 ± 19,30 (16,67 – 88,89) idi ve aralarında istatistiksel anlamlı pozitif yönlü korelasyon bulundu (r = 0,42, p < 0,001). M2 verileri Ishihara RGT de % 63,50 ± 19,88 (20 – 90) iken HRR RGT de % 80,33 ± 22,62 (11,11 – 100), M3 verileri Ishihara RGT de % 75,80 ± 20,33 (20 – 100) iken HRR RGT de % 80,44 ± 24,26 (5,56 – 100), V3 verileri Ishihara RGT de % 65,00 ± 20,04 (20 – 100) iken HRR RGT de % 74,00 ± 28,56 (0 – 100) idi. 0 verileriyle kıyaslandığında M2, M3 ve V3 verileri Ishihara RGT ve HRR RGT arasında daha kuvvetli ve istatistiksel anlamlı, pozitif yönlü korelasyon bulundu. Söz konusu değerler Tablo 5'te özetlendi ve Grafik 3'te şematize edildi.

HRR RGT ile RGK alt tipi ve ciddiyetine göre sınıflama yapıldı. Test sonuçlarına göre 10 gözde protan tipi RGK varken, 40 gözde dötan tipi RGK vardı. 12 gözde RGK ciddiyeti orta (tamamı dötan) iken, 38 gözde RGK ciddiyeti ağır (10 protan, 28 dötan) idi.

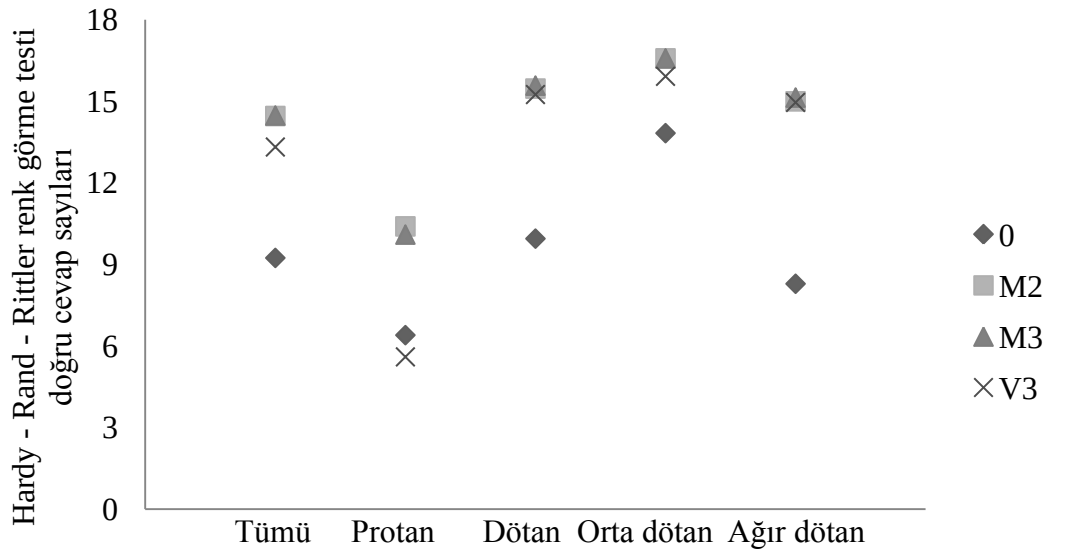
Tablo 3. Dört veri grubu içinde sağ ve sol gözlerin Hardy – Rand – Rittler renk görme testindeki doğru cevap sayılarının ortalamaları ± standart sapma ve anlamlılık düzeyi

	Sağ göz	Sol göz	p değeri
0	9,04 ± 3,34	9,44 ± 3,66	0,71
M2	14,28 ± 4,13	14,64 ± 4,09	0,55
M3	14,28 ± 4,39	14,68 ± 4,42	0,52
V3	13,16 ± 5,17	13,48 ± 5,21	0,55

HRR RGT ye göre RGK alt tipi protan olanlarda (n = 10) 0 verileri 6,40 ± 1,13 (5 – 9), M2 verileri 10,40 ± 2,88 (5 – 13), M3 verileri 10,10 ± 4,70 (3 – 16) ve V3 verileri 5,60 ± 2,68 (1 – 9) idi (Tablo 4 ve Grafik 2). HRR RGT ye göre RGK alt tipi dötan olanlarda (n = 40) ise 0 verileri 9,95 ± 3,50 (3 – 16), M2 verileri 15,47 ± 3,70 (2 – 18), M3 verileri 15,58 ± 3,57 (1 – 18) ve V3 verileri 15,25 ± 3,53 (0 – 18) idi (Tablo 4 ve Grafik 2). RGK alt tipi, 4 veri grubu içinde anlamlı farklılığa neden oldu ve protan kusuru olanlar dötan kusuru olanlardan daha az sembol tanıdı (p değerleri sırasıyla 0,002, < 0,001, < 0,001, < 0,001). Protan kusuru olanlarda 0 verileriyle karşılaştırıldığında M2 ve M3 verileri istatistiksel anlamlı olarak yüksekken (p değerleri sırasıyla 0,01 ve 0,03), V3 verileri daha düşük bulundu. M2 ve M3 verileri arasında ise anlamlı fark bulunmadı (p = 0,72). Dötan kusuru olanlarda ise 0 verileriyle karşılaştırıldığında M2, M3, V3 verilerinin tamamı istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (tümünde p değeri < 0,001). M2, M3 ve V3 verileri arasında ise anlamlı fark bulunmadı (p = 0,13).

Tablo 4. Hardy – Rand – Rittler renk görme testindeki doğru cevap sayılarının (tüm verilerin yanı sıra renk görme kusuru alt tipi ve ciddiyetine göre gruplar) ortalamaları ± standart sapma

	Tümü (n=50)	Protan (n=10)	Dötan (n=40)		
			Tümü (n=40)	Orta (n=12)	Ağır (n=28)
0	9,24 ± 3,47	6,40 ± 1,13	9,95 ± 3,50	13,83 ± 1,53	8,29 ± 2,67
M2	14,46 ± 4,07	10,40 ± 2,88	15,47 ± 3,70	16,58 ± 1,50	15,00 ± 4,24
M3	14,48 ± 4,37	10,10 ± 4,70	15,58 ± 3,57	16,58 ± 1,24	15,14 ± 4,13
V3	13,32 ± 5,14	5,60 ± 2,68	15,25 ± 3,53	15,92 ± 1,93	14,96 ± 4,02



Grafik 2. Hardy – Rand - Rittler renk görme testinde 0, M2, M3, V3 verilerinin, renk görme kusuru alt tipi ve ciddiyetine göre ortalamaları

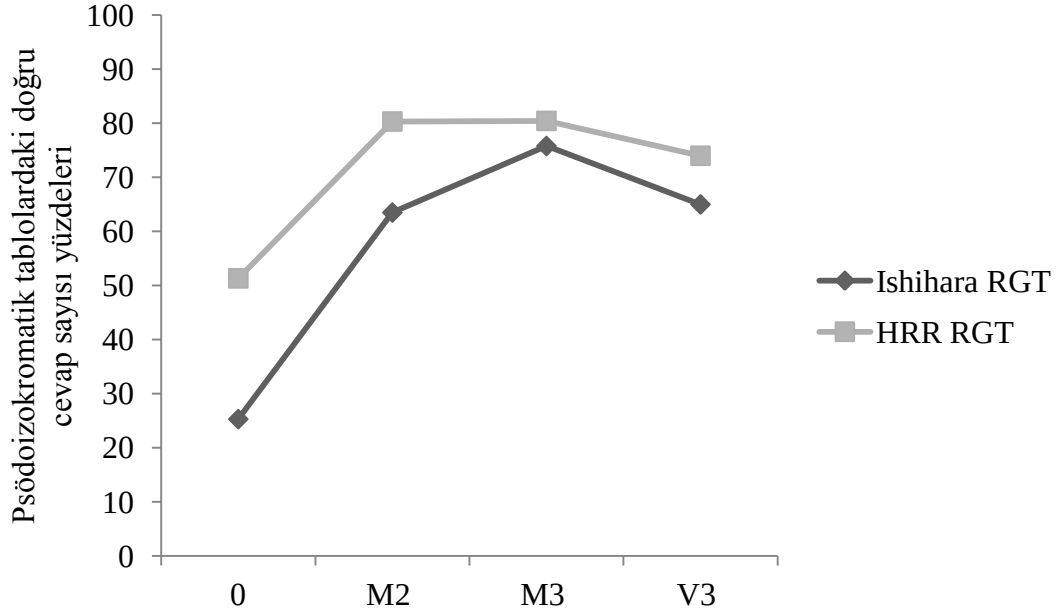
HRR RGT ye göre dötan kusuru ciddiyeti orta olanlarda (n = 12) 0 verileri 13,83 ± 1,53 (11 – 16), M2 verileri 16,58 ± 1,50 (13 – 18), M3 verileri 16,58 ± 1,24 (15 – 18), V3 verileri 15,92 ± 1,93 (12 – 18) idi (Tablo 4 ve Grafik 2). HRR RGT ye göre dötan kusuru ciddiyeti ağır olanlarda (n = 28) ise 0 verileri 8,29 ± 2,67 (3 – 12), M2 verileri 15,00 ± 4,24 (2 – 18), M3 verileri 15,14 ± 4,13 (1 – 18), V3 verileri 14,96 ± 4,02 (0 – 18) idi (Tablo 4 ve Grafik 2). Beklendiği üzere 0 verileri içinde dötan kusuru ciddiyeti orta olanlar daha fazla sayıda sembol tanıdı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). M2, M3, V3 verileri içinde RGK ciddiyeti anlamlı bir fark yaratmadı (M2 $p = 0,17$, M3 $p = 0,25$, V3 $p = 0,45$). Dötan kusuru ciddiyeti orta olanlarda 0 verileriyle karşılaştırıldığında M2, M3 ve V3 verilerinin tamamı daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,01, 0,01, 0,03). M2, M3, V3 verileri arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,21$). Dötan kusuru ciddiyeti ağır olanlarda da 0 verileriyle karşılaştırıldığında M2, M3 ve V3 verilerinin tamamı daha yüksekti (tümünde p değeri < 0,001). M2, M3, V3 verileri arasında ise anlamlı fark yoktu ($p = 0,43$).

Her bir göz için psödoizokromatik tablolar yardımıyla, renk görme algısında en büyük artışı sağlayan CKL tespit edildi. 14 göz için M2 lensi, 26 göz için M3 lensi, 10 göz için V3 lensi seçildi. 50 göz için RGT leri doğru cevap sayılarındaki en büyük artışı sağlayan lensler Tablo 6'da özetlendi.

Tablo 5. Psödoizokromatik tablolardaki doğru cevap sayısı yüzdelerinin ortalamaları ± standart sapma, korelasyon katsayısı düzeyi ve anlamlılık düzeyi

	Ishihara RGT	HRR RGT	r değeri	p değeri
0	25,30 ± 7,92	51,33 ± 19,30	0,42	< 0,001
M2	63,50 ± 19,88	80,33 ± 22,62	0,80	< 0,001
M3	75,80 ± 20,33	80,44 ± 24,26	0,76	< 0,001
V3	65,00 ± 20,04	74,00 ± 28,56	0,84	< 0,001

Refraksiyon muayenesi sonucu, ortalama sferik eşdeğer (n = 50) -0,20 ± 0,84 D (-2,25 – +2,00) idi. CKL öncesi uzak EİDGK ortalaması (n = 50) -0,07 ± 0,10 logMAR (0,00 – -0,30) iken CKL sonrası 0,11 ± 0,22 logMAR (1,30 – 0,00) idi. CKL uygulaması ile uzak EİDGK azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0,001). CKL öncesi tüm hastaların (n = 25) yakın EİDGK 0,00 logMAR iken CKL sonrası 0,18 logMAR ± 0,20 (0,70 – 0,00) idi. CKL uygulaması yakın EİDGK de de azalmaya neden oldu ve bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0,001). CKL öncesi ve sonrası uzak ve yakın EİDGK verileri Tablo 7'de özetlendi.



Grafik 3. Dört veri grubunun psödoizokromatik tablolardaki doğru cevap sayısı yüzdeleri

Tablo 6. Elli göz için, renk görme testleri sonucuna göre seçilen en uygun ChromaGen^{TM} kontakt lensler

	Yaş	Alt tipi		Ciddiyeti		Seçilen lens	
		Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
1	10	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	V3	M2
2	10	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	V3	M3
3	11	Protan	Dötan	Ağır	Ağır	M2	M2
4	15	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M3	V3
5	16	Protan	Protan	Ağır	Ağır	M3	M2
6	17	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M3	M3
7	22	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M2	V3
8	22	Dötan	Dötan	Orta	Orta	M2	M2
9	24	Protan	Protan	Ağır	Ağır	M3	M3
10	25	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M3	M3
11	25	Dötan	Dötan	Ağır	Orta	M2	M3
12	25	Dötan	Dötan	Orta	Orta	M3	M3
13	25	Dötan	Dötan	Orta	Orta	M3	V3
14	27	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M3	M3
15	27	Protan	Protan	Ağır	Ağır	M2	M2
16	27	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M3	V3
17	28	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M3	M3
18	30	Dötan	Dötan	Orta	Orta	M2	M3
19	33	Dötan	Protan	Ağır	Ağır	M3	M3
20	34	Dötan	Dötan	Ağır	Orta	M3	M3
21	35	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M2	V3
22	39	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	V3	M3
23	45	Protan	Protan	Ağır	Ağır	M2	M2
24	46	Dötan	Dötan	Orta	Orta	V3	V3
25	46	Dötan	Dötan	Ağır	Ağır	M3	M3

Tablo 7: ChromaGen^{TM} kontakt lens öncesi ve sonrası uzak ve yakın en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR) ortalamaları ± standart sapma ve anlamlılık düzeyi

	CKL öncesi	CKL sonrası	p değeri
Uzak EİDGK	-0,07 ± 0,10	0,11 ± 0,22	< 0,001
Yakın EİDGK	0,00	0,18 ± 0,20	< 0,001

CKL öncesi ve sonrası monoküler statik KD Tablo 8'de karşılaştırıldı. Monoküler statik KD de CKL sonrası azalma görülürken 0,8 cpd ve 1,6 cpd uzaysal frekanslarındaki bu azalma istatistiksel anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,42 ve 0,38). 3,2 cpd, 6,4 cpd, 12,8 cpd ve 25,6 cpd uzaysal frekanslarındaki azalma ise istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla 0,01, < 0,001, < 0,001 ve < 0,001). CKL öncesi ve sonrası monoküler dinamik KD ise Tablo 9'da karşılaştırıldı. Tüm uzaysal frekanslarda KD nin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü (0,8 cpd p = 0,01, 1,6 cpd p < 0,001, 3,2 cpd p < 0,001, 6,4 cpd p < 0,001, 12,8 cpd p < 0,001, 25,6 cpd p < 0,001).

Tablo 8. ChromaGen^{TM} kontakt lens öncesi ve sonrası monoküler statik kontrast duyarlılığı (logCS) ortalamaları ± standart sapma ve anlamlılık düzeyi

	CKL öncesi	CKL sonrası	p değeri
0,8 cpd	1,27 ± 0,04	1,27 ± 0,06	0,42
1,6 cpd	1,33 ± 0,04	1,33 ± 0,05	0,38
3,2 cpd	1,36 ± 0,04	1,34 ± 0,05	0,01
6,4 cpd	1,37 ± 0,04	1,33 ± 0,06	< 0,001
12,8 cpd	1,32 ± 0,06	1,29 ± 0,09	< 0,001
25,6 cpd	1,05 ± 0,27	1,02 ± 0,26	< 0,001

CKL öncesi ve sonrası binoküler KD analiz edildiğinde, artış veya azalışla seyreden çift yönlü değişiklikler izlendi. Binoküler statik KD nin karşılaştırıldığı Tablo 10'da 0,8, 1,6 ve 2,6 cpd uzaysal frekanslarında KD nin CKL ile arttığı görüldü 0,8 cpd uzaysal frekansındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0,02). Binoküler statik KD nin CKL ile azaldığı 3,2, 6,4 ve 12,8 cpd uzaysal frekanslarından ise iki tanesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (6,4 cpd p = 0,01, 12,8 cpd p = 0,04). Binoküler dinamik KD nin karşılaştırıldığı Tablo 11'de ise 0,8 ve 25,6 cpd uzaysal

frekanslarında CKL ile istatistiksel anlamlı olmayan artışlar bulundu. Binoküler dinamik KD de CKL ile istatistiksel anlamlı azalmalar sadece 3,2 ve 6,4 cpd uzaysal frekanslarında vardı (her ikisinde de p değeri < 0,001).

Tablo 9. ChromaGen^{TM} kontakt lens öncesi ve sonrası monoküler dinamik kontrast duyarlılığı (logCS) ortalamaları ± standart sapma ve anlamlılık düzeyi

	CKL öncesi	CKL sonrası	p değeri
0,8 cpd	1,38 ± 0,03	1,35 ± 0,08	0,01
1,6 cpd	1,41 ± 0,03	1,39 ± 0,04	< 0,001
3,2 cpd	1,41 ± 0,03	1,37 ± 0,06	< 0,001
6,4 cpd	1,40 ± 0,04	1,35 ± 0,08	< 0,001
12,8 cpd	1,35 ± 0,08	1,28 ± 0,15	< 0,001
25,6 cpd	1,11 ± 0,16	1,04 ± 0,22	< 0,001

Tablo 10. ChromaGen^{TM} kontakt lens öncesi ve sonrası binoküler statik kontrast duyarlılığı (logCS) ortalamaları ± standart sapma ve anlamlılık düzeyi

	CKL öncesi	CKL sonrası	p değeri
0,8 cpd	1,26 ± 0,06	1,28 ± 0,06	0,02
1,6 cpd	1,33 ± 0,06	1,35 ± 0,04	0,07
3,2 cpd	1,37 ± 0,05	1,35 ± 0,07	0,08
6,4 cpd	1,37 ± 0,05	1,35 ± 0,05	0,01
12,8 cpd	1,34 ± 0,06	1,31 ± 0,09	0,04
25,6 cpd	1,01 ± 0,36	1,06 ± 0,24	0,50

Tablo 11. ChromaGen^{TM} kontakt lens öncesi ve sonrası binoküler dinamik kontrast duyarlılığı (logCS) ortalamaları ± standart sapma ve anlamlılık düzeyi

	CKL öncesi	CKL sonrası	p değeri
0,8 cpd	1,37 ± 0,06	1,38 ± 0,03	0,41
1,6 cpd	1,41 ± 0,03	1,40 ± 0,05	0,19
3,2 cpd	1,42 ± 0,02	1,39 ± 0,04	< 0,001
6,4 cpd	1,41 ± 0,02	1,37 ± 0,07	< 0,001
12,8 cpd	1,36 ± 0,10	1,31 ± 0,15	0,08
25,6 cpd	1,09 ± 0,22	1,11 ± 0,20	0,50

5. TARTIŞMA

Doğumsal RGK, erkek nüfusta yaklaşık % 8, kadın nüfusta % 0,5 sıklıkta görülmektedir (1). Steward ve ark. nın araştırmasına göre dikromatik RGK olan hastaların % 90'ı, anormal trikromatik RGK olan hastaların ise % 66'sı renk görme bakımından günlük hayatta fark edilir zorluklar yaşamaktadır (2). Çalışmamız, bu zorlukları ortadan kaldırmaya yardımcı CKL kullanımının görme işlevi üzerine etkilerini araştırmaktadır. Psödoizokromatik tablolar yardımıyla renk ayrımında sağladığı fayda, RGK alt tipi ve ciddiyeti de göz önünde bulundurularak detaylı biçimde ortaya konulmuştur. Ayrıca GK ve KD gibi renk görme dışındaki görme işlevini ölçen testler ile CKL sisteminin yol açtığı kayıplar gözlenmiştir. Çalışmamız, benzer lens sistemleriyle ilgili yapılan çalışmalar içinde en büyük hasta grubu ve en detaylı incelemeye sahip olması bakımından benzersizdir. Çalışmamızın CKL kullanımı ile ilgili bilgi ve tecrübelerimizi artırmış olmasının yanı sıra, CKL nin RGK olan bir hastaya önerilmesi konusunda da hekimlerimize rehber olacağı düşüncesindeyiz.

X – Chrom lens sistemi RGK olan hastalarda çalışmalara konu olmuş ilk lens sistemidir ve monoküler olarak dominant olmayan göze uygulanmak suretiyle renk görme üzerine etkileri araştırılmıştır (56, 57). Tek gözün önüne yerleştirilen filtreyle yapılan deneyler, her iki gözden gelen farklı sinyallerin kortikal düzeyde yorumlanması ile renk ayrımının sağlandığı hipotezini desteklemiştir (58). Yapılan çalışmalar sonucu geliştirilmesi gerektiği belirtilen lens sistemi, psödoizokromatik

testlerde başarı sağlarken Farnsworth Lantern gibi başka yöntemlerin kullanıldığı testlerde başarılı bulunmamıştır (56). Tek göze yapılan bu uygulama sonucu sıklıkla Pulfrich fenomeni (interoküler latans farkı nedeniyle ortaya çıkan görsel persepsiyon değişikliği) görüldüğü ve zamanla bu etkinin de azalmadığı bildirilmiştir (59, 60). Bunun yanı sıra aynı lens sistemi ile binoküler uygulamanın monoküler uygulamadan daha başarılı olduğunu belirten yayınlar da vardır (51). CKL nin tasarımcısı David Harris ise CKL binoküler uygulamasının renk görmede ek başarı sağlayabileceğini belirtmiştir (61). CKL sisteminin kullanıldığı bir çalışmada, 14 hastanın 11'ine binoküler CKL uygulaması yapılmıştır. Böylelikle RGT lerindeki başarının başlangıca göre, özellikle de protan kusuru olan hastalarda, arttığı bildirilmiş ve bu şekildeki kullanımı önerilmiştir (48). Biz de bu uygulamayı üretici firma ve uzman görüşleri doğrultusunda binoküler gerçekleştirdik ve sonuçlarımızı da buna göre derledik (49).

Ishihara RGT sonuçlarında haploskopik filtreli CKL lerin renk ayrımındaki başarıyı önemli ölçüde artırdığı görülmektedir. M2, M3, V3 lenslerinin üçünün de yüksek başarı ortalamalarına rağmen bazı hastalarda lenslerin başarısının sınırlı olduğunu görmekteyiz. Sınırlı başarı sağlayan bu olguların muhtemelen protan tipi ağır RGK olan hastalar olduğunu düşünüyoruz. Gerek X – Chrom lens gerek CKL ile benzer sonuçlar literatürde daha önce bildirilmişti (48, 62, 63). Biz, Ishihara RGT ile protan veya dötan ya da trikromat veya dikromat RGK ayrımı yapmayı uygun bulmadık çünkü test detaylı bir ayırıcı tanı imkanı tanımamakta ve bazı sonuçlar HRR RGT sonuçları ile çelişmekteydi. Bunun yanı sıra bir başka test ile yapılan ayırıcı tanıyı Ishihara RGT ye uygulamayı da doğru bulmadık. Çalışmamızda Ishihara RGT bir tarama testi olarak kabul edilmiş ve her üç lensin de bu tarama testindeki başarıyı artırdığı özellikle de M3 lensinin en büyük başarıyı sağlayan tek lens olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın dizaynı gereği, uyguladığımız CKL, uygulama yaptığımız sınırlı süre boyunca (yaklaşık 2 saat) gözde kalmıştır. Bu bakımdan CKL nin sadece erken dönem etki ve sonuçlarını inceleme imkanı bulduk. Zeltzer X – Chrom lens, Harris de CKL ile renk algılamada öğrenme etkisi ve aylar içindeki olumlu yöndeki gelişmeden bahsetmişlerdi (64, 65). Swarbrick ve ark. çalışmalarında 14 hastanın başlangıç, CKL uygulamasından hemen sonra ve 2 haftalık CKL kullanımı sonrası Ishihara RGT deki hata sayılarını referans göstererek, uzamış CKL kullanımı ile renk ayrımının daha da arttığını bildirmişler. Hatta CKL uygulamasından hemen sonra yapılan Farnsworth

Lantern test sonuçlarında başarı sağlanamazken iki hafta sonunda bu test sonuçlarında da olumlu değişiklik olduğundan bahsetmişlerdir (48). Söz konusu çalışma, bizim tespit etme imkanı bulamadığımız uzamış CKL kullanımı sonuçlarının olumlu yönde değişimi ve artan hasta adaptasyonunu göstermesi bakımından önemlidir.

RGK alt tipi ve ciddiyetine bakılmaksızın HRR RGT başarısının da Ishihara RGT ye benzer şekilde CKL ile arttığı görülmektedir. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde M2 ve M3 lensleri V3 lensine göre daha başarılı bulunmuştur.

Renk ayrımının değerlendirilmesinde birden fazla yöntem kullanmak önemlidir. Welsh ve ark. yaptıkları 12 hastalık çalışmalarında hem Ishihara RGT de hem de HRR RGT de X-Chrom lens sistemiyle önemli kazanç elde edildiğini belirtmiştir (56). Biz çalışmamızda iki farklı psödoizokromatik tabloyu kullandık ve sonuçlarını birbiriyle karşılaştırdık. Hastaların her iki RGT deki başlangıç ve CKL ile elde edilen başarı eğrileri birbirine çok yakındır. Yani psödoizokromatik tablolardaki CKL başarısı konusunda kuvvetli bir pozitif yönlü korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuç olarak CKL sisteminin her iki testte benzer başarı sağladığından söz edilebilir. Buna rağmen bizim kullandığımız iki farklı RGT de aynı prensiple çalışmaktadır. Matsumoto ve ark. X – Chrom lens sisteminin 4 hastalık serilerinde Ishihara RGT de başarı sağladığını fakat Farnsworth – Munsel 100 – Hue veya Pickford – Nicolson anomaloskobu gibi diğer RGT lerinde benzer başarıların elde edilemediğini belirtmiş ve bu bakımdan lensleri başarısız bulmuştur (66). Renk görmenin değerlendirilmesi noktasında birbirinden farklı yöntemlerin kullanıldığı testler ile değerlendirme yapmak daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

HRR RGT ile yapılan RGK alt tipi belirlenmesi sonucu 19 hastada dötan, 4 hastada protan, 2 hastanın ise bir gözünde protan bir gözünde dötan tipi RGK tespit edildi. Protan tipi RGK olanlarda başlangıç ve CKL ile renk ayrımı başarısı dötan kusuru olanlara göre daha kısıtlı bulunmuştur. X – Chrom lens ve CKL ile yapılan başka çalışmalar da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bildirmiştir (48, 67). Protan kusuru olanlarda M2 ve M3 lenslerinin renk ayrımında önemli kazanç sağladıkları görülmüştür. Diaconu ve ark. bu kazancın mekanizmasını araştırdıkları çalışmalarında 4 protan kusuru olan hastada kırmızı renkli filtrenin uzun dalga boyundaki ışık uyarısı karşısında luminans kontrastı oluşturarak, yalancı spektral duyarlılık artışı yarattığını göstermişlerdir (68). Kırmızıya daha yakın M2 ve M3 tonlarıyla gözlediğimiz başarı, bahsedilen çalışmayı daha geniş hasta serimizle desteklerken, ilave olarak biz mora

yakın tondaki V3 lensinin bu hasta grubunda renk ayrımı konusunda başarısız olduğu tespit ettik.

HRR RGT ye göre dötan tipi RGK olanlarda ise protanlara göre daha başarılı başlangıç sonuçları elde edilmiştir. M2, M3, V3 lenslerinin tamamının bu hasta grubunda eşit başarı sağladıkları anlaşılmıştır. İlaveten bizim çalışmamızda protan tipi RGK olan hastalarda renk ayrımında başarısız olan V3 lensinin, dötan kusuru olan hastalarda anlamlı başarı sağlaması özellikle dikkat çekicidir.

Literatürde 3 hasta ile yapılan bir çalışmada X – Chrom lenslerin dikromatlarda renk algısını artırırken anormal trikromatlarda bu olumlu etkisinin olmadığı bildirilmiştir (57). HRR RGT ye göre RGK ciddiyeti orta olan dötan hasta grubunda, ağır olanlara göre başlangıçta renk ayrımı daha başarılı olmuşken CKL kullanımı ile bu fark ortadan kalkmıştır. Bunun yanı sıra RGK ciddiyeti, dötan hasta grubunda CKL seçimini etkilememektedir ve M2, M3, V3 lenslerinin tamamı bu hastalarda eşit başarı sağlamıştır. Swarbrick ve ark. da çalışmalarında anormal trikromat grup ile dikromat grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulmamışlardır (48).

CKL sistemi özel haploskopik filteler kullanmakta, böylelikle renk ayrımını artırmasına karşın göze giren ışık miktarını azaltmaktadır. Benzer lens sisteminin bu etkisinden geçmişte rod monokromat hastalarda ışık kamaşmaları ve parlamalardan korunmak için faydalanılmışsa da bu istenmeyen bir etkidir (69). Siegel de makalesinde benzer lens sistemlerinde görme ile ilgili birtakım kısıtlılıkların olabileceğinden ve hastalara bu konuda daha önceden bilgi verilmesi gerektiğinden bahsetmişti (70). Biz çalışmamızda, oda koşullarında floresan lamba altında yapılan muayene ile CKL nin uzak ve yakın EİDGK de azalmaya neden olduğunu tespit ettik. Hastaların görsel memnuniyetinin sübjektif sorgulandığı bir çalışmada, hastalar loş ışıkta görme kalitelerinin olumsuz etkilendiğini belirtmiş (48). Muhtemelen bizim hasta grubumuzun da daha az aydınlık veya karanlık ortamlarda GK deki azalma daha ciddi düzeylere ulaşacaktır.

Mutilab ve ark. benzer lens sistemleri ile yaptıkları çalışmalarında FACT eşeli ile KD ölçümü yapmışlar ve KD de CKL sonrası bir azalma olmadığını bildirmişler (71). Biz çalışmamızda, CKL kullanımı ile, çok daha hassas bir yöntemle ölçtüğümüz KD de azalma olduğunu gördük. Ayrıca bizim çalışmamız, benzer lens sistemlerinde KD nin MonPack3 (Metrovision, Perenchies, Fransa) cihazı ile ölçülerek, sonuçlarının paylaşıldığı ilk çalışma olma özelliğindedir. Monoküler yapılan

muayenelerde özellikle statik KD ye göre dinamik KD deki daha anlamlı azalma dikkat çekicidir. Dinamik KD testi, statik KD ye göre daha hassas bir testtir ve muhtemelen görme işlevi üzerindeki daha küçük etkilere bile duyarlıdır. Statik KD ile 0,8 ve 1,6 cpd uzaysal frekanslarında azalma olmamasına rağmen dinamik KD de tüm uzaysal frekanslardaki anlamlı azalma bizce buna bağlıdır.

Binoküler yapılan KD testleri, monoküler yapılanların aksine sadece azalmayla seyredecek şekilde tek taraflı değildi. Monoküler KD deki kaybın binoküler görüş ile telafi edilebildiği hatta bazı uzaysal frekanslarda CKL kullanımının KD yi artırdığı sonucu ortaya çıktı. Bizce bu sonuç bu haliyle anlamlı değildir ve CKL sisteminin binoküler KD yi artırdığını iddia etmek için çok daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaptığımız testler dışında biz, lensin yarattığı hasta memnuniyeti veya memnuniyetsizliği ile ilgili herhangi bir kriter belirlememiş olmamıza rağmen, hastaların hemen tamamı, CKL taktıktan sonra açık bir ifadeyle görüntünün pembe veya mora yakın olacak şekilde farklı göründüğünü bildirdiler. Üç CKL karşılaştırıldığında M2 lensinin en açık tona, V3 lensinin en koyu tona sahip olduğu tüm hastalarca ifade edildi. Buna benzer sonuçlar daha eski lens sistemleriyle de tecrübe edilmiş, hatta Kassar ve ark. yaptıkları çalışmada X – Chrom lens sisteminin renk ayrımını artırdığını kabul etmesine rağmen, sadece hobi gibi çok ciddi görülmeyen ihtiyaçlarda kullanılmasını tavsiye etmiş ve bunun bir tedavi olarak görülmemesi gerektiğini belirtmiştir (72). Fakat bu tarihlerden günümüze, lenslerin evrimsel sürecinde filtre rengi ve kalınlığı üzerine birçok çalışma yapılmıştır ve lens sistemleri gelişim göstermiştir (73).

Harris ve Hodd makalelerinde CKL uygulamaları sonrası hastaların çok yüksek memnuniyet oranı olduğunu ve % 80'lere varan oranda lensi satın aldıklarını belirtmişse de biz bu kadar yüksek bir oran gözlemlemedik (65, 74). Mesleği gereği haftada birkaç defa CKL kullanması gerektiğini belirten birkaç hastamız da CKL yi satın alma yoluna gitmedi. Biz görece düşük bu oranın, CKL ye dair memnuniyetsizliklerden çok ülkemiz koşullarındaki yüksek maliyet (yıllık yaklaşık 2.500 TL) ve düşük alım gücü ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz ve lense dair geliştirilmesi gereken önemli noktalardan biri olarak görüyoruz.

6. SONUÇ

Doğumsal kırmızı – yeşil RGK olan hastaların dahil edildiği çalışmamız sonucunda, CKL sisteminin renk ayırt etme yetisini geliştirdiğini, psödoizokromatik tabloları kullanarak ortaya koyduk. Bunun yanı sıra uzak ve yakın GK ve KD de bir miktar azalmaya neden olduğunu, hastalarda bir takım sübjektif görsel rahatsızlıkların ortaya çıktığını gözlemledik. Bu bakımdan RGK olan hastalara CKL tavsiye ederken, hastaların beklentileri ve CKL tedavisinin hastaya kazandırabilecekleri detaylıca konuşulmalıdır. Eğer hastanın beklentisi günlük kontakt lens kullanımı ile tam anlamıyla normal bir görüş ise sonuç hayal kırıklığı olacaktır. Bunun yerine günlük veya haftalık birkaç saat renk ayırt etme yetisindeki kazancın, görüş ile ilgili bir takım kayıpların önüne geçebileceği durumlarda (çoğunlukla mesleki ihtiyaçlar) monoküler veya binoküler CKL kullanımı ciddi bir rehabilitasyon sayılabilir. Çalışmamız söz konusu lensin kullanımı konusunda hekimlerimize bir rehber niteliğindedir ve kırmızı – yeşil RGK olan hastalara önerilecek CKL ile alakalı tecrübelerimiz kısaca şu şekilde özetlenebilir:

I. Eğer mümkünse her hastaya, her iki gözü için, birbirinden farklı metotların kullanıldığı RGT leri yapılmalı, RGK alt tipi belirlenmelidir.
II. Detaylı testler her üç çeşit CKL ile her iki göz için tekrarlanmalı ve her bir göz için uygun lens, hastanın RGT lerindeki başarısı ile değerlendirilmelidir.
III. Benzer başarının sağlandığı CKL ler arasında seçim yaparken hastanın tercihi dikkate alınmalıdır ve M2 nin en açık, V3 ün en koyu ve ışık geçişini en çok sınırlayan CKL olduğu unutulmamalıdır.
IV. Binoküler uygulama renk görme açısından monoküler uygulamadan daha yararlıdır.
V. Eğer RGT uygulanamıyor ve CKL deneme imkanı yoksa hastaya önerilecek ilk CKL M3 lensi olmalıdır. M2 lensi buna alternatif olabilir.
VI. Eğer hastada protan tipi RGK var ise V3 lensi önerilmemelidir.
VII. RGK ciddiyeti renk görme başarısını etkilerken, CKL seçiminde belirleyici değildir.
VIII. CKL uzak ve yakın GK ve KD de de bir miktar azalmaya neden olmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Simunovic MP. Color vision deficiency. Eye (Lond) 2010;24:747-755.
2. Steward JM, Cole BL. What do color vision defectives say about everyday tasks? Optom Vis Sci 1989;66:288-295.
3. Egan DJ. The application of selected broadband red filters for red – green deficiences. Can J Optom 1982;44:50-57.
4. Chabre M. Trigger and amplification mechanisms in visual phototransduction. Annu Rev Biophys Chem 1985;14:331-360.
5. Baylor DA, Lamb TD, Yau KW. Responses of retinal rods to single photons. J Physiol (Lond) 1979;288:613-634.
6. Scheneeweis DM, Schnapf DL. Photovoltage of rods and cones in the macaque retina. Science 1995;268:1053-1056.
7. Koch KW. Purification and identification of photoreceptor guanilate cyclase. J Biol Chem 1991;266:8634-8637.
8. Miki N, Baraban JM, Keirns JJ, Boyce JJ, Bitensky MW. Purification and properties of the light – activated cyclicnucleotide phosphodiesterase of rod outer segments. J Biol Chem 1975;25:6320-6327.
9. Palczewski K, Hofmann KP, Baehr W. Rhodopsine – advances and perspectives. Vision Res 2006;46:4425-4427.
10. Stryer L. Transducin and the cyclic GMP phosphodiesterase: Amplifier proteins in vision. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1983;48:841-852.
11. Zhang Z, Melia TJ, He F, Yuan C, McGough A, Schmid MF, Wensel TG. How a G protein binds a membrane. J Biol Chem 2004;279:33937-33945.
12. Kim JE, Tauber MJ, Mathies RA. Wavelength dependent cis – trans isomerization in vision. Biochemistry 2001;40:13774-13778.
13. Malinski JA, Wensel TG. Membrane stimulation of cGMP phosphodiesterase activation by transducin: Comparision of phospholipid bilayers to rod outer segment membranes. Biochemistry 1992;31:9502-9512.
14. Yau KW, Nakatani K. Light – induced reduction cytoplasmic free calcium in retinal rod outer segment. Nature 1985;313:579-582.
15. Kefalov VJ, Estevez ME, Kono M, Goletz PW, Crouch RK, Cornwall MC, Yau KW. Breaking the covalent bound – a pigment property that contributes to desensitization in cone. Neuron 2005;46:879-890.

16. Fasick JI, Applebury ML, Oprian DD. Spectral tunin in the mammalian short-wavelength sensitive cone pigments. Biochemistry 2002;41:6860-6865.
17. Zhang X, Wensel TG, Kraft TW. GTPase regulators and photoresponses in cones of the eastern chipmunk. J Neurosci 2003;23:1287-1297.
18. NAS – NRC. Recommended standard procedures for the clinical measurement and spesification of visual acuity. Report of working group 39. Adv Ophthalmol 1980;41:103-148.
19. Ferris FL, Kassof A, Bresnick GH, Balley I. New visual acuity charts for clinical research. Am J Ophthalmol 1982;91:94-96.
20. Raasch T, Bailey I, Bullimore M. Repeatability of visual acuity measurement. Optom Vis Sci 1998;75:342-348.
21. Sheedy JE, Bailey IL, Raasch TW. Visual acuity and test luminance. Am J Optom Physiol Opt 1984;61:595-600.
22. Legge GE, Rubin GS, Luebker A. Psychophysics of reading. V. The role of contrast in normal vision. Vision Res 1987;27:1165-1177.
23. Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, Wiedemann P. Retina (5th ed). Elsevier Saunders;2013:300-306.
24. Regan D, Silver R, Murray TJ. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis-hidden visual loss: An auxiliary diagnostic test. Brain 1977;100:563-579.
25. Howes SC, Caelli T, Mitchell P. Contrast sensitivity in diabetics with retinopathy and cataract. Aust J Ophthalmol 1982;10:173-178.
26. Bron AJ. Contrast sensitivity changes in ocular hypertension and early glaucoma. Surv Ophthalmol 1989;33:405-406.
27. Rubin GS, Adamsons IA, Stark WJ. Comparision of acuity, contrast sensitivity, and disability glare before and after cataract surgery. Arch Ophthalmol 1993;111:56-61.
28. West SK, Rubin GS, Broman AT, Munoz B, Bandeen – Roche K, Turano K. How does visual impairment affect performance on tasksof everyday life? The SEE preject. Salisbury Eye Evaluation. Arch Ophthalmol 2002;120:774-780.
29. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:12. (2010) Optik Refraksiyon, Rehabilitasyon, Temel Bilgiler. İstanbul.

30. Dacey DM, Lee BB. The blue-ON opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. Nature 1994;367:731-735.
31. Dacey DM, Lee BB, Stafford DK, Pokorny J, Smith VC. Horizontal cells of the primate retina: Cone specificity without spectral opponency. Science 1996;271:656-659.
32. Solomon SG, Lennie P. The machinery of colour vision. Nature Rev Neurosci 2007;8:276-286.
33. Samut HS, Erda S. (2006) Renkli görme. Retrieved June 10, 2016 (da indirildi) from the World Wide Web: http://www.todnet.org/seminerhavuzu/seminer_detail.asp?seminerID=42
34. Nathans J, Piantanida TP, Eddy RB, Shows TB, Hogness DS. Molecular genetics of inherited variation in human color vision. Science 1986;232:203-210.
35. Nathans J, Thomas D, Hogness DS. Molecular genetics of human color vision: The genes encoding blue, green and red pigments. Science 1986;232:193-202.
36. Sharpe LT, Stockman A, Jagle H, Knau H, Klausen G, Reitner A, Nathans J. Red, green and red-green hybrid pigments in the human retina: Correlations between deduced protein sequences and psychophysically measured spectral sensitivities. J Neurosci 1998;18:10053-10069.
37. Barbur JL, Rodriguez – Carmona M, Harlow JA, Mancuso K, Neitz J, Neitz M. A study of unusual Rayleigh matches in deutan deficiency. Vis Neurosci 2008;25:507-516.
38. Roorda A, Neitz J. Chromatic topography of the retina. J Opt Soc Am A 2000;17:495-496.
39. Baraas RC, Carroll J, Gunther KL, Chung M, Williams DR, Foster DH, Neitz M. Adaptive optics retinal imaging reveals S-cone dystrophy in tritan color vision deficiency. J Opt Soc Am A 2007;24:1438-1447.
40. Ishihara S. Ishihara instructions. Retrieved June 12, 2016 (da indirildi) from the World Wide Web: http://www.richmondproducts.com/files/3113/1550/1433/5566_Ishihara_38_Plate_Instructions_and_score_sheet_071410.pdf
41. Richmond Products. HRR instructions. Retrieved June 12, 2016 (da indirildi) from the World Wide Web:

http://www.richmondproducts.com/files/5813/2251/2062/8x11_HRR_OD_OS_Instructions_and_Score_040511.pdf

42. Cole BL, Lian KY, Lakkis C. The new Richmond HRR pseudoisochromatic tes of colour vision is better than the Ishihara test. Clin Exp Optom 2006;89:73-80.
43. Rabin JC, Kryder AC, Lam D. Diagnosis of normal and abnormal color vision with cone-specific VEPs. Transl Vis Sci Technol 2016;5:8.
44. Color vision examination. A guide for occupational health providers. 3.th Edition Health and Safety Executive.
45. Ceyhan D, Yaşar T. Renk görme ve sağlık kurulu işlemleri. Turk J Ophthalmol 2011;41:35-42.
46. Cumberland P, Rahi JS, Peckham CS. Impact of congenital colour vision deficiency on education and unintentional injuries: findings from the 1958 British birth cohort. BMJ. 2004;329:1074-1075.
47. Colblindor. (2008). Improving color vision with lenses for the colorblind. Retrieved June 18, 2016 (da indirildi) from the World Wide Web: http://www.color-blindness.com/2008/03/29/improving-color-vision-with-lenses-for-the-colorblind/
48. Swarbrick HA, Nguyen P, Nguyen T, Pham P. The ChromaGen contact lens system: Colour vision test results and subjective responses. Ophthal Physiol Opt 2001;21:182-196.
49. ChromaGen. Retrieved June 18, 2016 (da indirildi) from the World Wide Web: http://renkkorlugum.com/doctor/prof-dr-tomris-sengor/
50. ChromaGen. Retrieved June 18, 2016 (da indirildi) from the World Wide Web: http://renkkorlugum.com/doctor/uzman-doktor-ato/
51. Hovis JK. Long wavelength pass filters designed for the management of color vision deficiencies. Optom Vis Sci 1997;74:222-230.
52. Harris D, MacRow – Hill SJ. Application of ChromaGen haploscopic lenses to patients with dyslexia: A double-masked, placebo-controlled trial. J Am Optom Assoc 1999;70:629-640.
53. ChromaGen. Retrieved June 18, 2016 (da indirildi) from the World Wide Web: http://vsy.com.tr/tr/urun/chromagen

54. ChromaGen. Renk körlüğü nedir? Retrieved June 18, 2016 (da indirildi) from the World Wide Web: http://renkkorlugum.com/wp-content/uploads/2014/06/Chromagen-Hasta-Brosuru.pdf
55. Egrilmez S, Egrilmez ED, Akkin C, Kaskaloglu M, Yagci A. Uluslararası standartlara uygun bir Türkçe Yakın Okuma Eşeli. T Oft Gaz 2004;34:404-412.
56. Welsh KW, Vaughan JA, Rasmussen PG. Aeromedical implications of the X-Chrom lens for improving color vision deficiencies. Aviat Space Environ Med 1979;50:249-255.
57. Sheedy JE, Stocker EG. Surrogate color vision by luster discrimination. Am J Optom Physiol Opt 1984;61:499-505.
58. Polizzotto L. Dichoptic color perception and the X-Chrom lens. Am J Optom Physiol Opt 1981;58:1180-1186.
59. Heron G, McQuaid M, Morrice E. The Pulfrich effect in optometric practice. Ophthalmic Physiol Opt 1995;15:425-429.
60. Landrigan DT. Measurements of the Pulfrich effect over days of exposure. J Physicol 1984;117:125-133.
61. Harris D. ChromaGen Clinical Procedures, ChromaGen, Wirral, UK. 1997.
62. La Bissoniere PE. The X-Chrom lens. Int Contact Lens Clin 1974;1:48-55.
63. Poulson HM. The X-Chrom lens for correction of color deficiency. Military Med 1980;145:557-560.
64. Zeltzer HI. The X-Chrom lens. J Am Optom Assoc 1971;42:933-939.
65. Harris D. Colouring sight: A study of CL fitting with colour-enhancing lenses. Optician 1997;213:38-41.
66. Matsumoto ER, Johnson CA, Post RB. Effect of X-Chrom lens wear on chromatic discrimination and stereopsis in color-deficient observers. Am J Optom Physiol Opt 1983;60:297-302.
67. Richer S, Adams AJ. An experimental test of filter-aided dichromatic color discrimination. Am J Optom Physiol Opt 1984;61:256-64.
68. Diaconu V, Sullivan D, Bouchard JF, Vucea V. Discrimating colors through a red filter by protanopes and color normals. Opthalmic Physiol Opt 2010;30:66-75.
69. Zeltzer HI. Use of modified X-Chrom for relief of light dazzlement and color blindness of a rod monochromat. Am J Optom Assoc 1979;50:813-818.

70. Siegel IM. The X-Chrom lens. On seeing red. Surv Ophthalmol 1981;25:312-324.
71. Mutilab HA, Sharanjeet-Kaur, Keu LK, Choo PF. Special tinted contact lens on color-defects. Clin Ter 2012;163:199-204.
72. Kassar BS, Dresner SC, May JG, Marx MS, Safir A. Evaluation of the X-Chrom lens and color deficiency. CLAO J 1984;10:100-103.
73. Richer SP, Adams AJ, Little AC. Toward the design of an optimal filter for enhancement of dichromat monocular chromatic discrimination. Am J Optom Physiol Opt 1985;62:105-110.
74. Hodd NB. Puttin ChromaGen to the test. Optom Today 1998;38:39-42.