

2007-2008

Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri



**AMERICAN ACADEMY
OF OPHTHALMOLOGY**

The Eye M.D. Association

CİLT

2

Temel ve Klinik Bilimler Kursu



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Çeviri Editörünün Önsözü

Değerli Meslekdaşlarım,

Şu anda elinizde tuttuğunuz kitap **Amerikan Göz Akademisi**'nin (American Academy of Ophthalmology) 13 ciltlik Temel ve Klinik Bilimler Kursu dizisinin ikincisidir. Konularının uzmanlarınca son derece titiz bir çalışmayla hazırlanmış olan bu dizi oftalmoloji alanında “olmazsa olmaz” bilgileri içermektedir. Hem daima güncelleniyor olması hem de içinde başvuru kaynakları içermesi açısından eşsiz bir kaynak ve güvenilir bir dosttur.

Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri konulu bu ciltte göz hastalıklarının temel bilimler açısından günlük uygulama ve yenilikleri anlamak için gerekli bilgileri içermektedir. Bu bilgiler olmaksızın zanaatkar olunabilir, ama bunlarla konunun sanatçısı olmak mümkündür. Günlük işleriniz arasında karşılaştığınız konuları akşam bu ciltteki ilgili konuyu okuyarak bilgi ve bakış açınızı geliştirmenizi, pekiştirmenizi içtenlikle öneririm.

Onyediyedi meslekdaşımız bu cildi sizler için üç ay gibi son derece kısa bir sürede temiz bir Türkçe ile çevirdiler. Üç ay bilgilerin eskimemesi açısından kısa bir süre ama bir genç kişinin yaşamı için bir çok değişiklik olabilecek kadar uzun bir süre. Bu süre içinde evlenen, çocuğu olan, asistanken uzman olan, zorunlu hizmetini bitirenler de oldu. Yaşamlarında birçok değişiklik olurken çevirileri zamanında ve en güzel şekliyle yapmaları için kendilerine emekleri için, yakınlarına da sabırları için sizler adına çok teşekkür ediyorum.

Amerikan Göz Akademisi'nin başkanı Prof. Dr. H. Dunbar Hoskins, Jr. ile genel müdürü David J. Noonan'a ve çeviri bölümü sorumlusu Warren Drabek'e destek ve güvenleri için teşekkür ediyorum.

Güneş Tıp Kitabevleri Sahipleri Murat Yılmaz ve Polat Yılmaz'a, Yayın Koordinatörü Nuran Karacan'a, Kurumsal İletişim Sorumlusu Ayşegül Şahin'e ve dizgi ve düzenlemesini yapan İhsan Ağın'a beraber çıktığımız bu uzun yoldaki güven, emek ve titiz çalışmaları için içtenlikle teşekkür ediyorum.

Bu cilt ikinci adım, devamı geliyor. Hep yanınızda olabilmek dileği ve sevgilerimle,

Prof. Dr. Pınar Aydın O'Dwyer

Çeviri Editörü

İçindekiler

Çeviri Editörü Önsözü	vi
Çeviriye Katkıda Bulunanlar	vii
Genel Giriş	xix
Çeviri: Dr. Nihal Demir	
Amaçlar	1

KISIM I Anatomi 3

1 Orbita ve Göz Çevre Dokuları 5

Çeviri: Dr. Arzu Taşkıran Çömez

Orbital Anatomi	5
Orbital Hacim	5
Kemik Orbita	5
Orbital Kenar	5
Orbital Tavan	5
İç orbital Duvar	6
Orbital Taban	8
Dış Orbital Duvar	8
Orbital Delikler (Foramen), Kanallar (Duktuslar) ve Yarıklar (Fissürler)	9
Periorbital Sinüsler	12
Kraniyal Sinirler	13
Silyer Gangliyon	13
Silyer Gangliyonun Dalları	15
Kısa Silyer Sinirler	15
Göz dışı Kaslar	15
Göz dışı Kaslarının Yapışma Yerleri	15
Göz dışı Kaslarının Orbitadaki Dağılımı	16
Göz dışı Kaslarının Orijinleri	16
Göz dışı Kaslarının Kan Akımı	16
Göz dışı Kaslarının İnervasyonu	18
Bağ Doku İlişkileri	20
Göz dışı Kaslarının Yapısı	20
Göz Kapakları	21
Anatomi	21
Göz kapaklarının Kan Akımı	29
Göz kapaklarının Lenfatikleri	29
Yardımcı Göz kapaklığı Yapıları	30
Lakrimal Bez ve Salgı Sistemi	31
Lakrimal Bez	31
Yardımcı Bezler	34
Lakrimal Boşaltım Sistemi	34
Konjonktiva	36
Tenon Kapsülü	37

Orbitanın Kan Akımı ve Drenajı	38
Ön ve Arka Silyer Arterler	38
Vorteks Venleri	40

2 Göz 43

Çeviri: Dr. Ceyda Aydın Başkan

Göz Küresinin Topoğrafik Özellikleri	43
Prekorneal Gözyaşı Film Tabakası	44
Kornea	45
Santral ve Periferik Korneanın Özellikleri	45
Epitel ve Bazal Lamina	45
Epitel Olmayan Hücreler	45
Bowman Katmanı	45
Stroma	46
Descemet Membranı	47
Endotel	47
Sklera	49
Limbus	51
Ön Kamara	52
Trabeküler Ağ	54
Uveal Trabeküler Ağ	56
Korneaskleral Ağ	56
Perikanaliküler Bağ Dokusu	57
Schlemm Kanalı	58
Toplayıcı (Kollektör) Kanallar	58
Kornea Açısının Gonyoskopisi-Klinik Anatomi	59
Uveal Yolak	61
İris	62
Stroma	62
Damarlar ve Sinirler	64
Arka Pigmentli Tabaka	64
Dilatatör Kas	64
Sfinkter Kas	65
Silyer Cisim	66
Silyer Epiteli ve Stroma	66
Silyer Kas	67
Koroid	69
Bruch Membranı	70
Koryokapillaris	71
Lens	73
Kapsül	74
Epitel	74
Fibriller	76
Zonül (Asıcı Bağ)	76
Retina	76
Retina Pigment Epiteli	77
Nörosensoryal Retina	79
Nörosensoryal Retinanın Tabakalaşması	84

Maküla	86
Ora Serrata	88
Vitreus	89

3 Kranial Sinirler: Santral ve Periferik Bağlantılar 93

Çeviri: Dr. Yaprak Banu Ünver

I. Kranial Sinir (Olfaktor)	93
II. Kranial Sinir (Optik Sinir)	93
Göziçi Bölüm	95
Orbita içi Bölüm	101
Kanalikül İçi Bölüm	102
Kafaiçi Bölüm	102
Optik Sinirin Kanlanması	102
III. Kranial Sinir (Okülomotor)	108
Pupilla Refleksi'nin Yolu	110
Işık Refleksi	110
Yakın Refleksi	111
IV. Kranial Sinir (Troklear)	111
V. Kranial sinir (Trigeminal)	112
V. Kranial Sinirin Dalları	114
VI. Kranial Sinir (Abdusens)	116
VII. Kranial Sinir (Fasiyal)	117
Kavernöz Sinüs	119
Diğer Venöz Sinüsler	119
Willis Halkası	119

KISIM II Embriyoloji 123

Sözlük 125

Çeviri: Dr. Emre Hekimoğlu, Dr. Emine Rümeysa Hekimoğlu

4 Oküler Gelişim 129

Çeviri: Dr. Emre Hekimoğlu, Dr. Emine Rümeysa Hekimoğlu

Giriş	129
Büyüme Faktörleri	129
Homeoboks Genleri	130
Nöral Tomurcuk Hücreleri	131
Embriyogenezis	133
Gözün Organogenezi	136
Nörosensoriyal Retina	138
Retina Pigment Epiteli	144
Optik Sinir	144
Lens	145
Vitreus	146
Koroid	149
Kornea ve Sklera	150
Ön Kamara, Açı, İris ve Silyer Cisim	153

Vasküler Sistem	155
Perioküler Dokular ve Göz Kapakları	156
Kürenin Yeniden Düzenlenmesi	158

5 Konjenital Bozukluklar 159

Çeviri: Dr. Selda Kızılet

Genetik Etkiler	159
Genetik Olmayan Teratojenler	160
Anoftalmi, Mikroftalmi ve Nanoftalmi	162
Siklopi ve Sinoftalmi	163
Orbita Kisti ve Kriptoftalmi	165
Korneanın Gelişimsel Bozuklukları	167
Konjenital Ön Kamara Bozuklukları	168
İris Anormallikleri	169
Kolobomlar	170
Lens Anormallikleri	172
Retina Anormallikleri	173
Retina Pigment Epiteli	173
Optik Disk ve Optik Sinir Anormallikleri	173
Kalıcı Fetal Damarlanma	175
Pigmentasyon Anormallikleri	175
Orbita Dermoid Kisti	178

KISIM III Genetik 179

Giriş 181

Çeviri: Dr. Orhan Ayar

Terminoloji	181
Sözlük	181

Çeviri: Dr. Orhan Ayar

6 Moleküler Genetik 199

Çeviri: Dr. Orhan Ayar

DNA, Gen ve Kromozomlar	199
DNA	199
Kromozom Yapısı	204
Gen Transkripsiyonu	205
Transkripsiyon Faktörleri ve Düzenleme	206
DNA'dan RNA Oluşturmak	209
mRNA'nın İşlenmesi	209
İntron Çıkarılması	209
Alternatif Birleştirme, İzofomlar	209
Metilasyon	210
X-İnaktivasyonu (Liyonizasyon)	210
Baskılama	210
Gen Translasyonu	210
Protein Sentezi	210
DNA Replikasyonu	212

DNA Onarımı	212
DNA Hasarı	212
Yanlış Eşleşme Tamiri	213
Mutasyonlar ve Hastalık	214
Hastalık Üretici Mutasyonları Tanımlamak için Gerekli Şartlar	214
Mutasyonlar	214
Kanser Genleri	215
Mitokondriyal Genom	215
Genetik Kod	215
Genomik Yapı	217
Mitokondriyal Hastalık	217
Belirli Hastalıklardaki Genlerin Araştırılması	220
Sinteni	220
Sitogenetik Belirteçler (Morfolojik olarak çeşitli kromozomlar)	221
Gen Dozu	221
İlişkilendirme (Assosiasyon)	221
Bağlantı	222
Pozisyonel Klonlama	225
Aday Gen Yaklaşımı	226
Moleküler Manipülasyon ve DNA Analizi	227
Rekombinan Genetik	227
Polimeraz Zincir Tepkimesi (PCR)	227
Mutasyon Görüntülenmesi	230
Transgenik ve Knockout Hayvanlar	231
Gen Tedavisi	237
X'e Bağlı ve Çekinik Hastalıklarda Eksik Gen Ürününün Yerine Konması	237
Baskın Hastalıklar için Geliştirilen Stratejiler	237

7 Klinik Genetik **239**

Çeviri: Dr. Atılım Armağan Demirtaş

Terminoloji: Kalıtsal, Genetik, Ailesel, Konjenital	239
Genler ve Kromozomlar	241
Alleller	242
Mitoz	244
Mayoz	244
Segregasyon (Ayrılma)	244
Bağımsız Ayrılma	244
Bağlantı	246
Kromozom Analizi	246
Endikasyonlar	246
Hazırlık	247
Otozomların Anoploidisi	249
Mozaisizm	251
Kromozomal Sapmanın Etiyolojisi	253
Mutasyonlar	255
Polimorfizmler	256
Genom, Genotip, Fenotip	256

Tek Gen Bozuklukları	257
Değişkenlik	257
Penetrans	258
Gen Kalitesi (Ekspresivite)	258
Pleiotropizm	259
Genetik Bozuklukların Irksal ve Etnik Derişimi	259
Kalıtım Şekilleri	260
Çekinikliğe Karşı Baskınlık	260
Otozomal Çekinik Kalıtım	261
Otozomal Baskın Kalıtım	265
X-Bağlantılı Kalıtım	266
Anne Kalıtımı	269
Liyonizasyon	269
Çoklu Genli ve Çok Faktörlü Kalıtım	273
Pedigri (Aile ağacı) Analizi	275
Genetik Danışmanlık	276
Genetik Danışmanlıkta Konular	277
Doğum Öncesi (Prenatal) Teşhis	278
Farmakogenetik	278
Genetik Hastalığın Klinik Yönetimi	280
Doğru Teşhis	280
Hastalığın Tam Açıklaması	280
Hastalık Sürecinin Tedavisi	280
Genetik Danışmanlık	282
İş Görmezlikler için Destek Sağlayanlara Yönlendirme	282

KISIM IV Biyokimya ve Metabolizma 283

Giriş	285
--------------------	------------

Çeviri: Dr. Dicle Hazırolan

8 Gözyaşı Tabakası 287

Çeviri: Dr. Dicle Hazırolan

Lipid Tabakası	287
Aköz Faz	289
Müsin Tabakası	291
Gözyaşı Salgılanması	291
Gözyaşı Bozukluğu	294

9 Kornea 297

Çeviri: Dr. Dicle Hazırolan

Epitel	299
Bowman Tabakası	299
Stroma	300
Descemet Membranı ve Endotel	301

10 İris ve Silyer Cisim	303
<i>Çeviri: Dr. Dicle Hazırolan</i>	
Hümör Aköz Dinamiği	304
Eikozanoidler	305
Nörotransmitterler, Reseptörler ve Sinyal İletim Yolları	308
Miyotikler	309
Midriyatikler	309
Kalsiyum Kanalları ve Kanal Blokörleri	310
İris ve Silyer Cisimde Sinyal İletim Yolları	310
Sinyal İletimi	310
Reseptör-Etkileyici Bağlanması	311
Siklik AMP ve Polifosfoinositid Devri	311
Reseptörler	312
11 Hümör Aköz	315
<i>Çeviri: Dr. Sühan Tomaç</i>	
Hümör Aközün İçeriği	315
İnorganik İyonlar	317
Organik Anyonlar	317
Karbonhidratlar	318
Glutasyon ve Üre	318
Proteinler	318
Büyüme Modülatör Faktörler	320
Oksijen ve Karbondiyoksit	322
Kan-Aköz Bariyerinin Bozulmasının Klinik Belirtileri	322
12 Lens	323
<i>Çeviri: Dr. Sühan Tomaç</i>	
Lensin Yapısı	323
Kapsul	323
Epitel	324
Korteks ve Nukleus	324
Lensin Kimyasal Bileşimi	325
Membranlar	325
Lens Proteinleri	325
Fizyolojisi	328
Lens Metabolizması ve Şeker Kataraktı Oluşumu	330
Enerji Üretimi	330
Şeker Kataraktları	330
13 Vitreus	333
<i>Çeviri: Dr. Banu Solmaz Şatana</i>	
Bileşimi	333
Kollajen	333
Hyalüronin	335
Çözünebilen ve Fibrille beraber olan Proteinler	337
Zonüler Fibriller, Lipidler ve Düşük Moleküler	
Ağırlıklı Çözeltiler	337

Yaşlanma ve Hastalıkla Birlikte Oluşan Biyokimyasal	
Değişiklikler	338
Vitreus Likefaksiyonu ve Arka Vitreus Dekolmanı	338
Miyopi	338
Anjiyogenez İnhibitörü Vitreus	338
Hemoraji ve Enflamasyonlu Travma	339
Maküler Delik Formasyonuna Vitreusun Katılımı	339
Vitreusu Etkileyen Genetik Hastalıklar	339
Enzimatik Vitreolizis	339
14 Retina	341
<i>Çeviri: Dr. Banu Solmaz Şatana</i>	
Nöral Retina–Fotoreseptörler	341
Rod Fototransdüksiyonu	341
Kenar Proteinleri	344
Dış Segment Enerji Metabolizması	344
Kon Fototransdüksiyonu	345
Üç Değişkenli Renkli Görme	345
Fotoreseptör Fonksiyon ve Disfonksiyonunda	
Genetik Yaklaşımlar	347
Rod Özgün Gen Defektleri	348
Kon ve Rod Özgün Gen Defektleri	349
Kon Özgün Gen Defektleri	350
RPE-Özgün Gen Defektler	350
Her Yerden Eksprese Edilen Retinal Dejenerasyonlara	
Neden Olan Genler	351
İç Nükleer Tabaka	351
Retina Elektrofizyolojisi	354
15 Retina Pigment Epiteli	357
<i>Çeviri: Dr. Sevdâ Aydın Kurna</i>	
Anatomik Tanım	357
Biyokimyasal Yapı	357
Proteinler	358
Yağlar	358
Nükleik Asitler	358
RPE'nin Ana Fizyolojik Roller	359
Görme Pigmenti Rejenerasyonu	359
Atılan Fotoreseptör Dış Segment Disklerinin Fagositozu	360
Taşıma	361
Pigmentasyon	362
Retina Yapışması	362
Hastalıkta RPE	363
16 Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	365
<i>Çeviri: Dr. Sevdâ Aydın Kurna</i>	
Aktif Oksijen Türlerinin Hücrel Kaynakları	365
Yağ Peroksidasyonu Mekanizmaları	366
Lensin Oksidatif Hasarı	368

Retina'nın Serbest Radikallere Olan Duyarlılığı	370
Retina ve RPE'deki Antioksidanlar	371
Selenyum, Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon-S-Transferaz	371
E Vitamini	372
Superoksit dismutaz ve Katalaz	372
Askorbat	372
Karetanoidler	373
Oral Antioksidan/Mineral Destekleri	373

KISIM V Oküler Farmakoloji 377

17 Farmakolojik İlkeler 379

Çeviri: Dr. Sevdâ Aydın Kurna

Giriş	379
Farmakokinetik	380
Farmakodinamik	380
Farmakoterapötik	380
Toksisite	380
Farmakokinetik: İlaç kullanım yolları	381
Topikal Kullanım	381
Pomadlar	386
Lokal Uygulama	386
Sistemik Uygulama	388
Göz İlacı Tasarım ve Uygulama Metodları	389
Farmakodinamikler: İlaç Etki Mekanizması	392

18 Oküler Farmakoterapötikler 393

Çeviri: Dr. Güliz Fatma Yavaş, Dr. Tuncay Küşbeci

Tıbbi Tedavinin Hukuki Yönleri	393
Kolinerjik Ajanlar	394
Muskarinik İlaçlar	394
Nikotinik İlaçlar	403
Adrenerjik Ajanlar	404
α -Adrenerjik Ajanlar	405
β -Adrenerjik Ajanlar	408
Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)	411
Prostaglandin Analogları	413
Kombine İlaçlar	414
Osmotik Ajanlar	415
Etkileri ve Kullanımları	415
Ajanlar	415
Antienflamatuar Ajanlar	416
Glukokortikoidler	416
Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar	420
Mast Hücre Stabilizatörleri ve Antihistaminler	423
Antifibrotik Ajanlar	425
Antibiyotikler	427
Penisilinler ve Sefalosporinler	427

Diğer Antibakteriyel Ajanlar	430
Antifungal Ajanlar	437
Antiviral Ajanlar	439
<i>Akantamoeba</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi	444
Lokal Anestezikler	445
Ön Segment Cerrahisinde Topikal Anestezi	448
İntraoküler Lidokain	448
Saflaştırılmış Nörotoksin Kompleksi	449
Kuru Göz Tedavisi	449
Hiperozmolar Ajanlar	451
Oküler Dekonjestanlar	451
İrrigasyon Solüsyonları	451
Tanusal Ajanlar	451
Viskoelastik Ajanlar	452
Fibrinolitik Ajanlar	452
Trombin	453
Antifibrinolitik Ajanlar	453
Kornea Saklama Ortamları	454
Vitamin Destekleri ve Antioksidanlar	454
Ufuktaki İlaçlar	455
Anekortav Asetat	455
İnterferon	455
Büyüme Faktörleri	456
Antimikrobiyal Peptitler	457

19 Işık Tehlikeleri 459

Çeviri: Dr. Gülten Karataş Sungur

Temel Metinler	467
Konuya İlişkin Akademi Materyalleri	469
Çalışma Soruları	471
<i>Çeviri: Dr. Çağatay Çağlar</i>	
Cevaplar	479
<i>Çeviri: Dr. Çağatay Çağlar</i>	
Dizin	483
<i>Çeviri: Dr. Güliz Fatma Yavaş, Dr. Tuncay Küsbeci</i>	

Orbita ve Göz Çevre Dokuları

Çeviri: Dr. Arzu Taşkıran Çömez

Orbital Anatomi

Orbital Hacim

Gözler iki kemik orbita içinde yerleşiktir ve her bir erişkin orbitasının hacmi 30 cc'den azdır. Her orbita armut şeklinde olup optik sinir armudun sapını temsil eder. Orbitanın girişi ortalama 35 mm yüksekliğe ve 45 mm genişliğe sahiptir. Maksimum genişlik (ön orbital kenarın hemen arkasında olup) yaklaşık 1 cm'dir. Erişkinlerde orbital girişten orbital apekse kadar olan orbita derinliği 40-45 mm arasında değişir. Irk ve cinsiyet de bu ölçüyü etkiler.

Kemik Orbita

Kemik yapıyı 7 kemik yapar (Şekil 1-1):

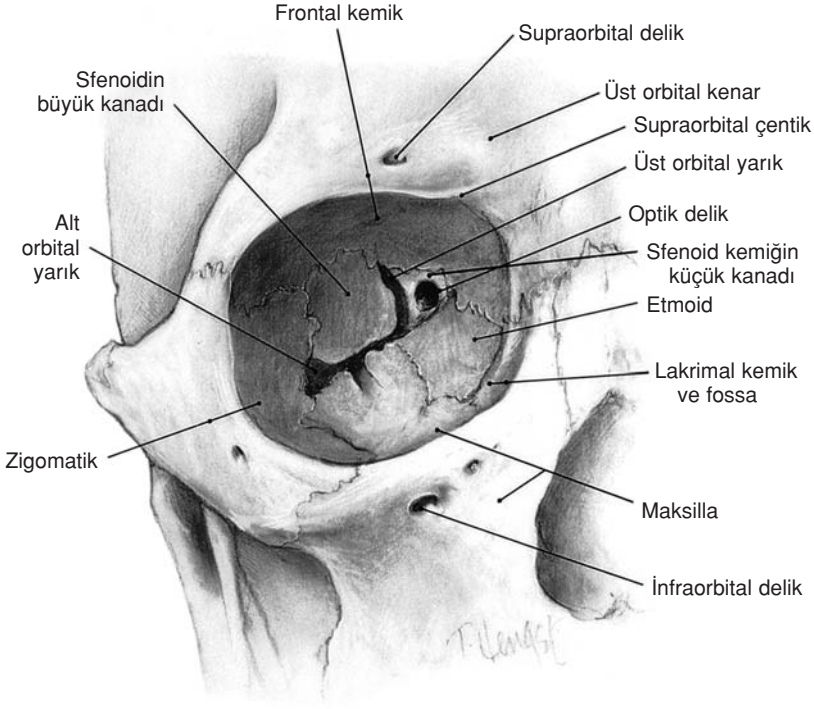
- frontal
- zigomatik
- maksiler
- etmoidal
- sphenoid
- lakrimal
- palatin

Orbital Kenar

Orbital kenar üst kenarı frontal kemik tarafından oluşturulan ve içte *supraorbital çentik* ile kesintiye uğrayan dört kenarlı bir spiral oluşturur (Şekil 1-2). İç kenar, üstte frontal kemik ile altta lakrimal kemiğin arka lakrimal yarığı ve maksiller kemiğin *ön lakrimal yarığı* tarafından oluşturulur. Alt kenarı maksiller ve zigomatik kemikler oluşturur. Dışta *zigomatik* ve frontal kemikler orbital kenarı tamamlar.

Orbital Tavan

Orbital tavan frontal kemiğin orbita tabakası ve sfenoid kemiğin küçük kanadı tarafından oluşturulur (Şekil 1-3). Frontal kemiğin zigomatik çıkıntısının arkasında bulunan lakrimal bezin anterolateral olarak yattığı fossa, tavanın içinde bulunur. İçte, troklear fossa, frontal



Şekil 1-1 Sağ kemik orbitanın önden görünümü. (Doxanas MT, Anderson RL. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984'dan izinle)

kemiğın üzerinde orbital kenardan yaklaşık 4 mm uzaklıkta yerleşiktir ve üst oblik kasın kasnağının (pulley) olduğu yerdir ve buraya eğri bir hiyalin kıkırdak olan troklea yapışır.

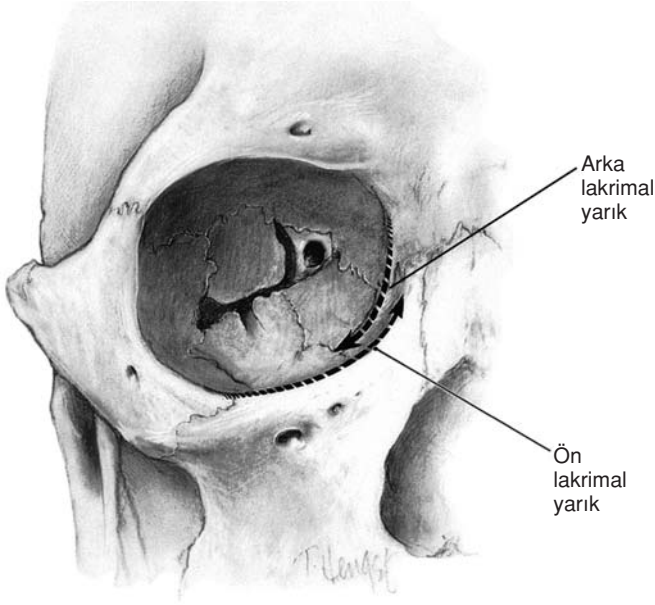
Helveston EM, Merriam WW, Ellis FD, et al. The trochlea. A study of the anatomy and physiology. *Ophthalmology*. 1982;89:124-133.

İç Orbital Duvar

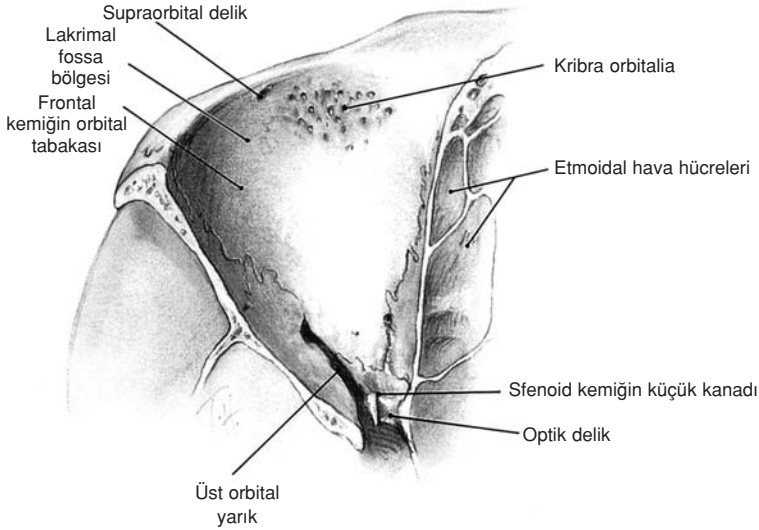
Orbitanın iç duvarı 4 kemik tarafından oluşturulur (Şekil 1-4):

- maksillanın frontal çıkıntısı
- lakrimal kemik
- etmoidin orbital tabakası
- sfenoidin küçük kanadı

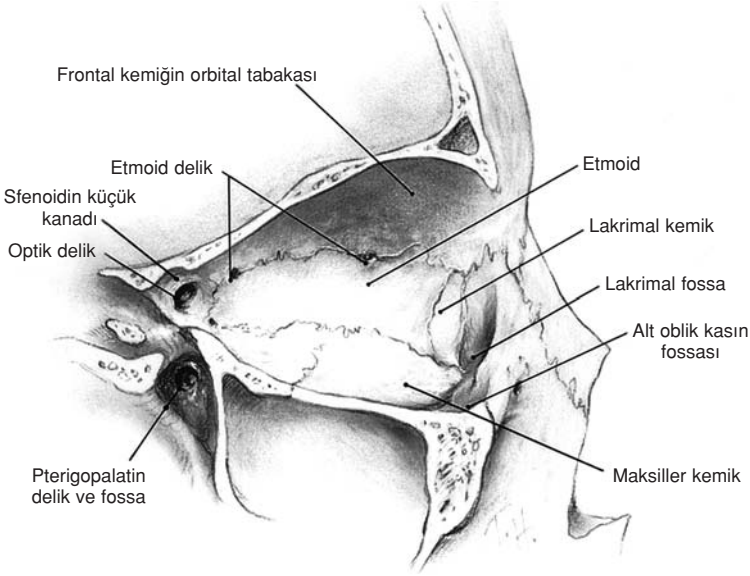
Etmoid kemik iç duvarın en büyük bölümünü oluşturur. Lakrimal fossa, maksiller kemiğın frontal çıkıntısı ve lakrimal kemik tarafından oluşturulur. Altta, lakrimal kemik bir nazolakrimal kanalla devam eder ve bu kanal (alt türbinatın altındaki boşluğa) burundaki *alt meatusa* açılır. Kağıt kalınlığındaki iç duvar ise ismindeki gibi, *lamina papirasea* olarak bilinir.



Şekil 1-2 Sağ orbital kenar. Orbital kenar, dört kenarlı bir spiral oluşturur (oklar). Maksiller kemiğin ön lakrimal yarığı ile lakrimal kemiğin arka lakrimal yarığı arasındaki ilişkiye dikkat ediniz. (Doxanas MT, Anderson RL. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984'dan izinle)



Şekil 1-3 Orbita tavanının alttan görünümü (üst orbital duvar). (Doxanas MT, Anderson RL. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984'dan izinle)



Şekil 1-4 Sağ iç orbital duvarın lateralden görünüşü (Doxanas MT, Anderson RL. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984'dan izinle)

Orbital Taban

Maksiller giriş yandan sinüsün tavanı olan *orbita tabanı* 3 kemik tarafından oluşturulur (Şekil 1-5).

- maksiller
- palatin
- zigomatik kemiğin orbital tabakası

Infraorbital tünel tabanı boydanboya katederek öne doğru bir kanala uzanır, maksiller kemiğin orbital kenarının altında *infraorbital delik* olarak sonlanır. Nazolakrimal kanalın açıldığı yerin hemen lateralindeki orbita tavanından çıkan *alt oblik kası* orbital apeksden başlamayan tek gözdışı kasıdır. Orbitanın tabanı yandan öne doğru 20 derecelik bir açıyla aşağı doğru eğimlidir.

Orbitanın yumuşak dokularına olan künt travma kırılğan kemik tabanın kırılmasına neden olabilir. Bu gibi bir blow-out (dışarı patlama) kırığının klinik bulguları arasında, diplopi, enoftalmi, infraorbital sinirin dağıldığı alanlarda hipoestezi, orbital dokuların sıkışması, zorlanmış bakış testi pozitifliği ve maksiller sinüste sıvı seviyesi ve havalanma azlığının radyolojik olarak tespiti (Bu tip kırıklarla ilgili daha fazla bilgi için TKBK, Cilt 7 *Orbita, Göz Kapakları ve Lakrimal sistem*'deki Bölüm 6'ya Bkz.).

Dış Orbital Duvar

Orbital duvarların en güçlüsü olan *orbitanın dış duvarı* 2 kemikten oluşur (Şekil 1-6): Zigomatik ve sfenoidin büyük kanadı.

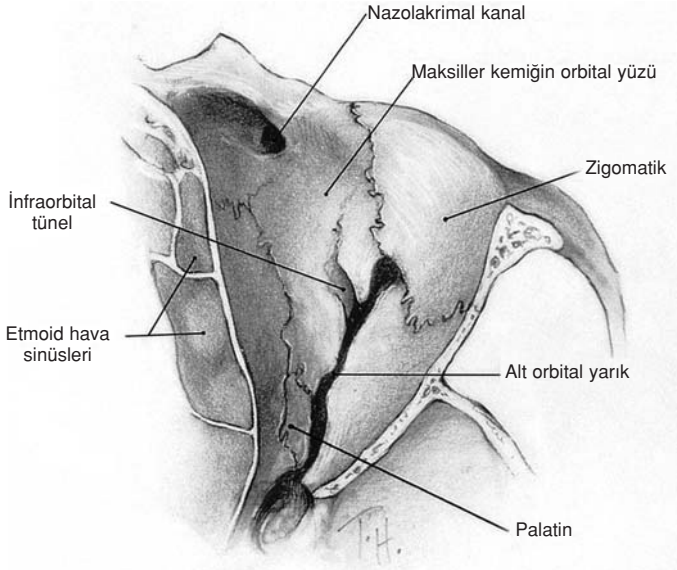
Zigomatik kemiğin orbital kenarındaki küçük bir kabarıklık olan dış orbital tüberkül (*Whitnall tüberkülü*), frontozigomatik sütürden yaklaşık 11mm aşağıdadır. Bu önemli bölge aşağıdakilerin yapışma yeridir:

- dış rektusunun check (gem vurucu) ligamanı
- gözküresinin asıcı ligamanları
- dış palpebral ligaman
- levator kasının aponörozu

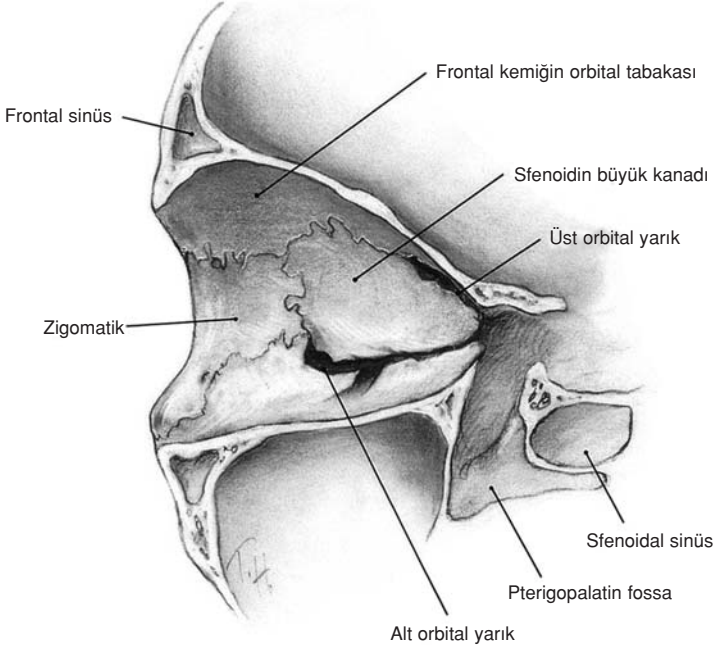
Orbital Delikler (Foramen), Kanallar (Duktuslar) ve Yarıklar (Fissürler)

Delikler

Optik foraman, orta kraniyal fossadan başlar, orbita apeksinde biter. İleriye doğru ve hafif aşağı doğru eğimlidir ve optik sinir, oftalmik arter ve koroid pleksusdan sempatik lifleri içerir (Şekil 1-7, Şekil 1-8). Optik delik sfenoid kemiğin küçük kanadı boyunca uzanır. *Supraorbital delik* (bazı kişilerde delik değil çentiktir), orbitanın üst kenarının iç 1/3'ünde yerleşiktir. Kan damarları ve V. kafa sinirinin (V. KS) (trigeminal)'in oftalmik dalı (V₁)'nın dalı olan *supraorbital siniri* içerir. *Arka etmoidal delik* orbitanın tavan ve iç duvarının birleşme



Şekil 1-5 Sağ orbital taban ve altorbital yarık. (Doxanas MT, Anderson RL. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984'dan izinle)



Şekil 1-6 Sağ dış orbital duvarın içten görünümü. (Doxanas MT, Anderson RL. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984'dan izinle)

yerindedir ve arka etmoidal damarları ve siniri frontal kemikten geçirir. *Zigomatik delik* zigomatik kemiğin dış yüzündedir ve zigomatik sinir ve zigomatik arterin zigomatikofasiyal ve zigomatikotemporal dallarını içerir.

Nazolakrimal kanal

Nazolakrimal duktus lakrimal fossadan aşağıya doğru inerek burnun alt meatusuna uzanır.

İnfraorbital kanal

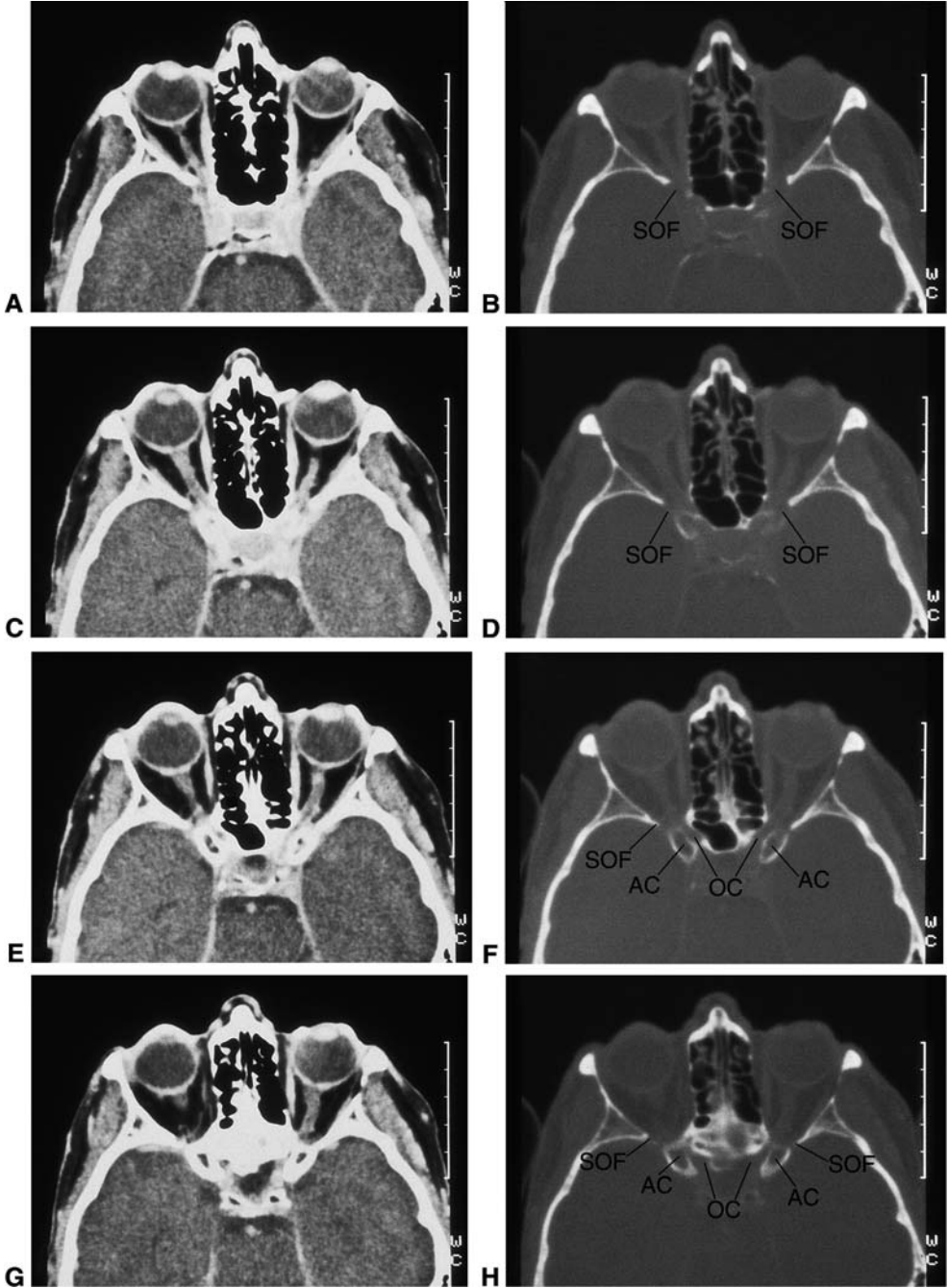
İnfraorbital kanal infraorbital tünelden öne doğru uzanır ve orbital kenarın 4mm altında V_2 'nin dalı olan (V. KS'in maksiller bölümü) infraorbital siniri iletir.

Yarıklar (Fissürler)

Üst orbital yarık sfenoid kemiğin büyük ve küçük kanatları arasında yerleşiktir ve optik deliğin lateralinde ve altındadır. 22mm uzunluğundadır ve üzerinden rektus kaslarının ortak tendinöz halkası (*annulus of Zinn*) geçer.

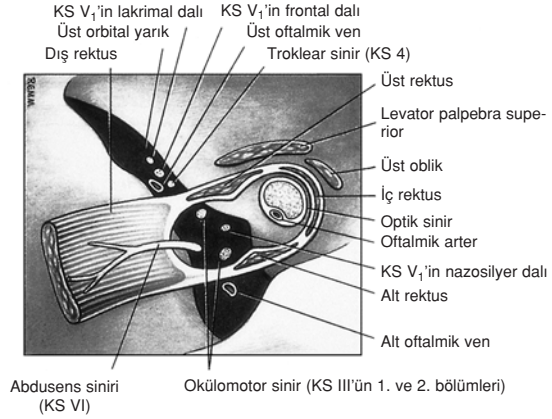
Halkanın üzerinden, üst orbital yarığın içinden

- V_1 'in lakrimal siniri
- V_1 'in frontal dalı
- IV. KS geçer.



Şekil 1-7 Bilgisayarlı tomografi aksiyel kesit serileri. Her biri optik kanal (*OK*) ve süperior orbital fissür (yarık) (*SOF*) boyunca doku ve çevresindeki kemik pencere yoğunluğunu karşılaştırır. Üst orbital yarık optik kanal düzleminin üst ve altından geçer ve sıklıkla optik kanalla karıştırılır. Optik kanal ön klinoid çıkıntılarla (*ÖK*) aynı düzlemde geçer ve kesitlerde oblik olarak kesilebilir ve tüm kanal uzunluğu 1 bölümde her zaman görülemeyebilir. Bu serilerde 4 farklı kesit düzlemi gösterilmiştir: **A-B**, Düzlem 1, kanalın altındadır; **C-D**, Düzlem 2, kanalın hemen altındadır; **E-F**, Düzlem 3, kanalın içinden geçen düzlemdir; **G-H**, Düzlem 4, kanalın tavanındaki ve hemen üzerindeki düzlemdir.

Şekil 1-8 Üst orbital yarıktan geçen yapılar (Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit*. 8th ed. London: Chapman & Hall, 1997'dan izinle).



Halkanın içinde ya da rektus kaslarının 2 başı arasında şunlar bulunur:

- III. KS'inin üst ve alt dalları (okülomotor)
- kafa siniri V₁'in nazosilyer dalı
- silyer gangliyonun sempatik kökleri
- KS VI (abduşens)
- üst oftalmik ven

Bazen halkanın altında alt oftalmik ven vardır.

Alt orbital yarık üst yarığın hemen altında, orbitanın dış duvarı ve tabanı arasındadır ve pterigopalatin ve inferotemporal fossaya geçişi sağlar. Dolayısıyla delik rotunduma ve pterigoid kanala yakındır. İçinden KS V₂'nin infraorbital ve zigomatik dalları, pterigoplatin gangliyonundan bir orbital sinir ve alt orbital ven geçer. Alt orbital ven, kavernoöz sinüse girmeden önce pterigoid pleksus ile birleşir.

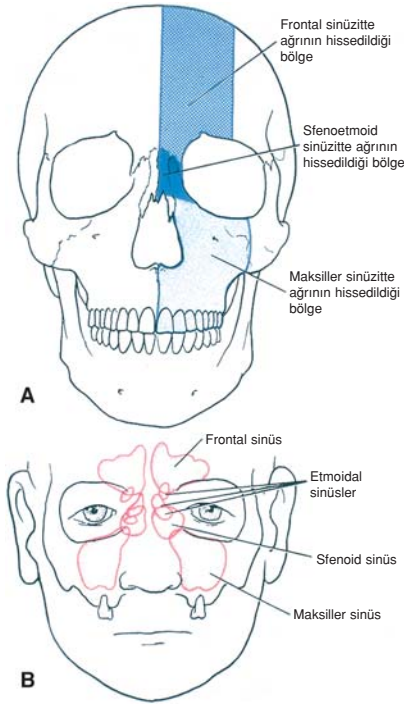
Periorbital Sinüsler

Burun kökünün her iki yanında yerleşik olan periorbital sinüsler orbitayla yakın anatomik bir ilişki içindedirler. Orbitaların önde nazal kaviteyi, yanda etmoidal hava hücreleri ve sfenoid sinüsü sınırlayan iç duvarları hemen hemen paraleldir. Yetişkinde, her orbitanın dış duvarı iç düzlemle yaklaşık 45 derecelik bir açı oluşturur. Dış duvarlar, orta kranial, temporal ve pterigopalatin fossayı sınırlar.

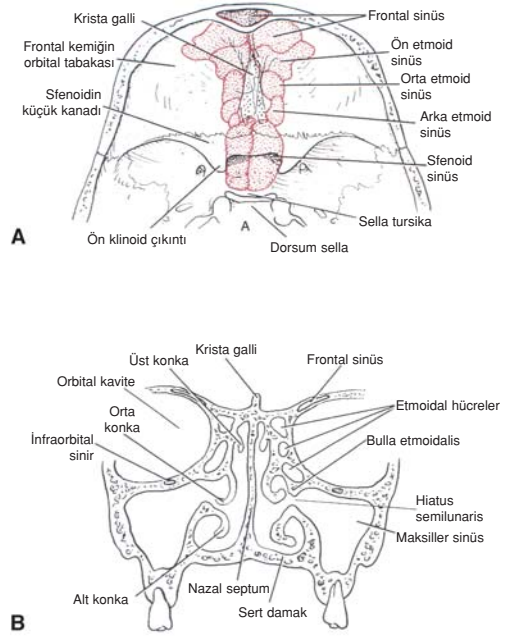
Orbitanın üstünde, ön kranial fossa ve frontal sinüs vardır. Maksiller sinüs ve palatin hava hücreleri aşağıda yerleşiktir.

Periorbital sinüsler enfeksiyonun yayılımı için bir yol sağlarlar. Mukoseller sıklıkla sinüslerden kaynaklanır, komşu orbitaya yayılıp klinisyeni orbital tümörün ayrımında yanılgıya düşürebilir. Paranasal hava sinüslerinin yerleşimleri ve kafatasının anatomik özellikleri ile ilişkileri Şekil 1-9 ve 1-10'da gösterilmiştir. Şekil 1-9 ayrıca sinüzitten kaynaklanan ağrının yayılım alanını gösterir.

American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 7, *Orbit, Eyelids, and Lacrimal System*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2004.
Doxanas MT, Anderson RL. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984:232.



Şekil 1-9 A, Sinüzitte ağrının hissedildiği bölgeleri gösteren yüz kemikleri. **B**, Paranasal sinüslerin yüze göre pozisyonları (Snell RS, Lemp MA. *Clinical Anatomy of the Eye*. Boston: Blackwell; 1989'dan izinle).



Şekil 1-10 A, Paranasal sinüslerin ön kraniyal fossayla ilişkileri, aksiyel görünüm. **B**, Nazal kaviteden geçen etmoid ve maksiller sinüsleri gösteren koronal kesit. (Snell RS, Lemp MA. *Clinical Anatomy of the Eye*. Boston: Blackwell; 1989'dan izinle)

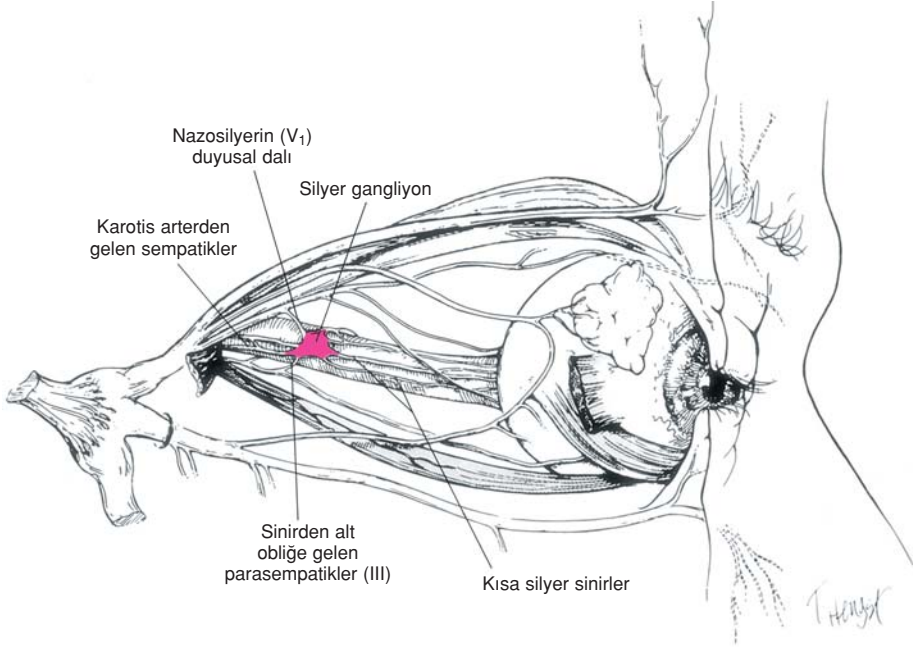
Kraniyal Sinirler

12 kafa sinirinin altısı (KS II-VII) direkt gözü ve göz çevresi dokularını innerve eder. KS I (olfaktör sinir)'i etkileyen bazı tümörler, gözle ilgili önemli bulgu ve semptomlara neden olduğundan bu sinirin anatomisinin iyi bilinmesi göz hekimi için önemlidir. (Bölüm 3'de KS I-VII'nin santral ve periferik bağlantıları tartışılmıştır).

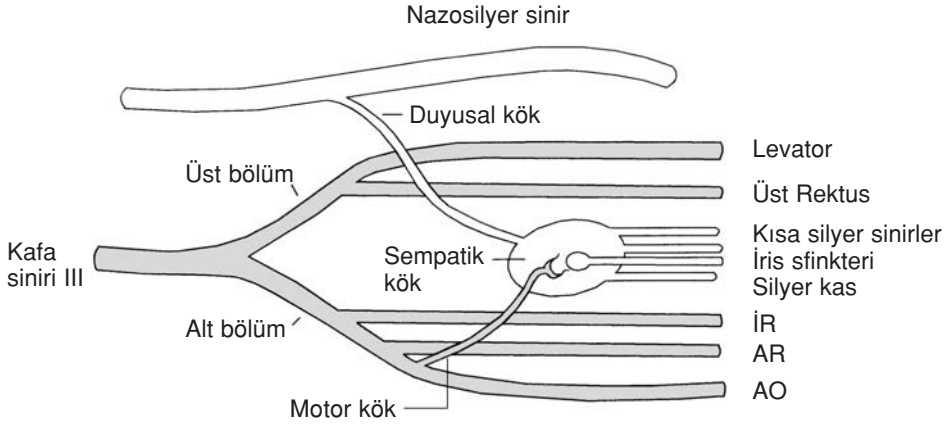
Silyer Gangliyon

Silyer gangliyon Zinn halkasının yaklaşık 1 cm önünde, oftalmik arterin lateralinde, optik sinir ve dış rektus kasları arasında yerleşiktir (Şekil 1-11, 1-12). Üç kök alır:

- KS VI'nin nazosilyer dalından kaynaklanan uzun bir duyu kök. 10-12 mm uzunluğundadır ve kornea, iris ve silyer cisimden duyu lifler içerir.



Şekil 1-11 Silyer gangliyona katkısı olanlar. (Doxanas MT, Anderson RL. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984'dan izinle)



Şekil 1-12 KS III ve silyer gangliyon. ÜR, üst rektus; İR, iç rektus; AR, alt rektus; AO, alt oblik. (Sylvia Parker tarafından çizilmiştir)

- KS III'ün alt bölümünden alt oblik kası da innerve eden kısa bir motor kök. Motor kökün lifleri gangliyonda sinaps yapar ve postgangliyonik lifler iris sfinkteri için parasempatik aksonları taşır.
- Sempatik kök internal karotis arterin çevresindeki pleksusdan gelir. Orbitaya, tendinöz halkanın içinde üst orbital fissürten girer, silyer gangliyon boyunca sinaps yap-

madan devam eder ve göz damarlarını ve muhtemelen de dilatatör kası innerve eder.

Silyer Gangliyonun Dalları

Sadece parasempatik lifler silyer gangliyonda sinaps yaparlar. Sempatik lifler üst servikal gangliyondan sonra posgangliyonikdir ve buradan sinaps yapmadan geçerler. Trigeminal gangliyondaki hücre gövdelerinden kaynaklanan duyuşal lifler, göz, orbita ve yüzden duyu taşır. Sinaps yapmayan sempatik lifler, duyuşal lifler ve miyelinli hızlı hareket eden postgangliyonik parasempatik liflerin hepsi birlikte kısa silyer sinirleri oluştururlar.

Kısa Silyer Sinirler

Hepsi 6-10 tane olan kısa silyer sinirler, silyer gangliyondan 2 grup olarak çıkarlar. Uzun silyer sinirlerle birlikte optik sinirin iki yanında uzanır ve optik sinir çevresinde sklerayı delerler. Koroid ve sklera arasından öne doğru ilerleyerek kornea, silyer cisim ve irise uzanan bir pleksus oluşturdıkları silyer kasa ulaşırlar.

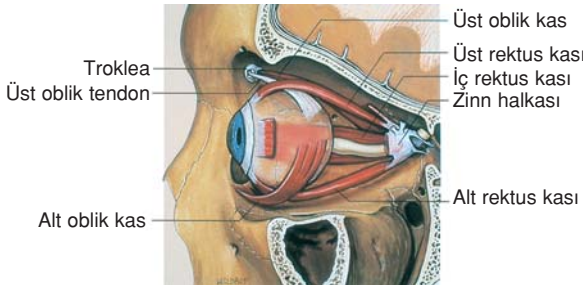
Gözdiş Kaslar

Yedi adet gözdiş kas vardır (Şekil 1-13 dan 1-16'ya kadar).

- iç rektus
- dış rektus
- üst rektus
- alt rektus
- üst oblik
- alt oblik
- levator palpebra superior

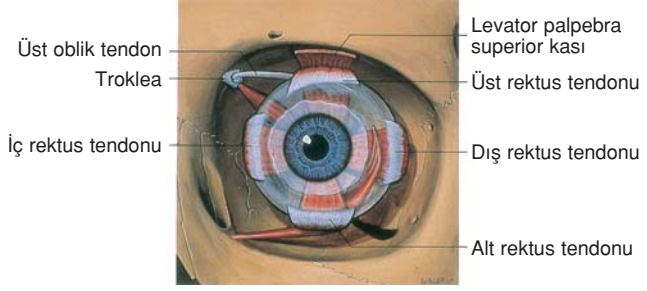
Gözdiş Kaslarının Yapışma Yerleri

Dört rektus kası globun ön bölümüne yapışır. İç rektusdan başlayarak alt rektus, dış rektus ve üst rektusa doğru kasların yapışma yerleri limbusdan geriye doğru uzaklaşır. Bu



Şekil 1-13 Gözdiş kaslarının dış taraftan tümü birarada görünümü. (Dutton JJ. *Atlas of clinical and surgical Anatomy*. Philadelphia: Saunders; 1994'dan izinle)

Şekil 1-14 Göz dışı kaslarının önden tümü birarada görünümü (*Dutton JJ. Atlas of clinical and surgical Anatomy. Philadelphia: Saunders; 1994'dan izinle*).



yapışma yerlerinden çizilen hayali eğri *Tillaux spiralini* oluşturur (Şekil 1-17). Kas yapışma yerleri ile ora serrata arasındaki ilişki klinik olarak önemlidir. Üst rektus kasının yapışma yerinden geçilen hatalı bir sütür retinayı perfore edebilir.

Üst oblik kas, üst nazal orbital kenardaki trokleadan geçtikten sonra, skleraya, üst rektusun yapışma yerinin altındaki alana üstten yapışır. Alt oblik kas skleraya arka alt temporal kadrandan yapışır (Şekil 1-17; Tablo 1-1'e Bkz.).

Göz dışı Kaslarının Orbitadaki Dağılımı

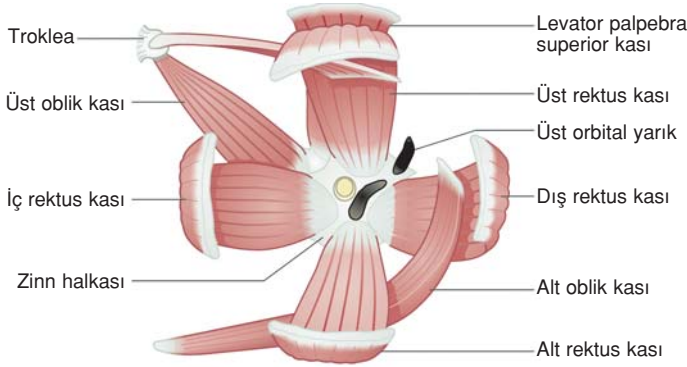
Şekil 1-15 ve 1-16 göz dışı kaslarının orbita içindeki yerleşimini gösterir. Oblik kaslarla üst, iç ve alt rektus kasları arasındaki ilişki önem arzeder. Göz dışı kaslarının orbita içindeki yerleşimi, çevre sinir ve kemiklerle olan ilişkileri koronal kesitli görüntülerde gösterilmiştir (Şekil 1-18, 1-19). Uzunlamasına aksiyal görüntüleri Şekil 1-20 ve 1-21'de gösterilmiştir.

Göz dışı Kaslarının Orijinleri

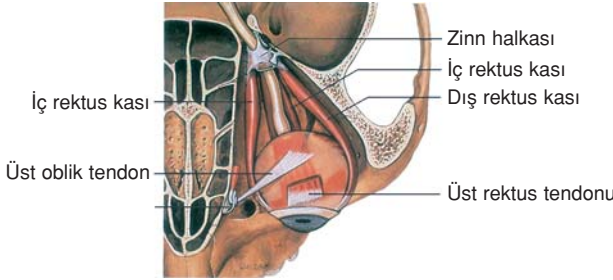
Zinn halkası üst ve alt orbital tendonlardan oluşur. Dış ve iç rektus, üst tendondan kaynaklanır, alt rektus ise alt tendondan kaynaklanır. Levator palpebra superior kası, orbitanın apeksinden, Zinn halkasının hemen üzerinden, sfenoid kemiğin küçük kanadından kaynaklanır. Üst oblik kas, optik deliğin iç kısmında ve altında, sfenoid kemiğin perios-tundan kaynaklanır. Alt oblik kas, lakrimal fossanın yakınında, orbital tabanın anteromedial köşesindeki maksiller kemiğin orbital tabakasındaki sığ çöküntüden öne doğru kaynaklanır. Daha sonra alt oblik kası, arkaya laterale ve yukarı doğru uzanarak globa yapışır.

Göz dışı Kaslarının Kan Akımı

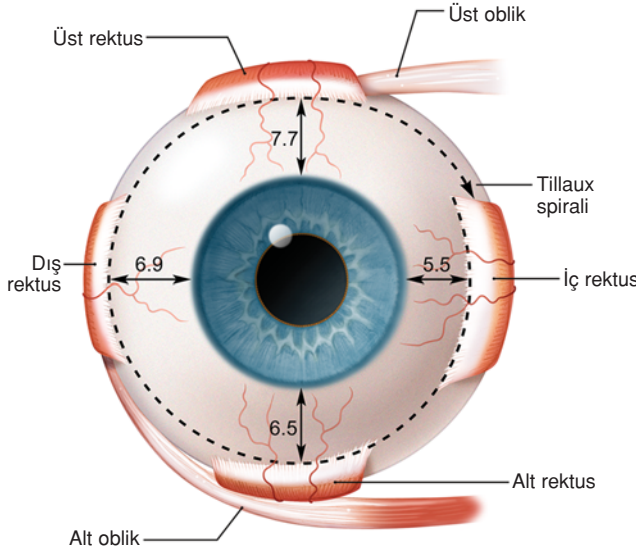
Oftalmik arterin, lakrimal arterin ve infraorbital arterin alt ve üst kas bölümleri, göz dışı kaslarının kan akımını sağlar. Dış rektus kası, lakrimal arterden kaynaklanan tek bir arterden kanlanırken diğer rektus kasları perforan skleral damarlar yoluyla silyer cismin



Şekil 1-15 Sol göz gözdışı kaslarının glob çıkarıldıktan sonraki önden görünümü. (Dutton JJ. *Atlas of clinical and surgical Anatomy*. Philadelphia: Saunders; 1994'dan izinle)



Şekil 1-16 Gözdışı kaslarının üstten tümü birarada görünümü. (Dutton JJ. *Atlas of clinical and surgical Anatomy*. Philadelphia: Saunders; 1994'dan izinle)



Şekil 1-17 İç rektus tendonu limbusa en yakın, üst rektus tendonu limbusdan en uzak tendondur. İç rektusdan başlayarak, alt rektus, dış rektus ve üst rektus tendonlarının yapışma yerlerinin birleştirilmesiyle bir spiral elde edilir. Buna Tillaux spirali denir. (Christine Gralapp tarafından çizilmiştir.)

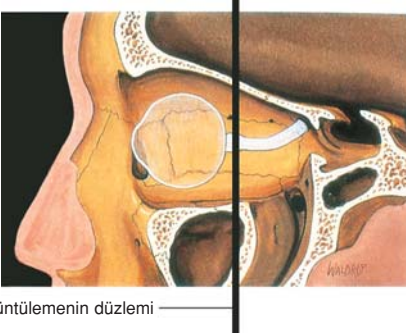
Tablo 1-1 Göz Kaslarının Karşılaştırması

Kas	Başlangıcı	Yapışma Yeri	Kan Akımı	Kan Akımı
İç rektus	Zinn halkası	İçte, yatay düzlemde limbusdan 5.5 mm uzaklıkta	Oftalmik arterin alt müsküler dalı	40.8 mm uzunluğundadır. Tendonu; 3.7 mm uzunluğunda, 10.3 mm genişliğindedir.
Alt rektus	Orbita apeksinde Zinn halkası	Altta, dikey düzlemde limbusdan 6.5 mm uzaklıkta	Oftalmik arter ve infraorbital arterin alt müsküler dalı	40 mm uzunluğundadır. Tendonu; 5.5mm uzunluğunda, 9.8 mm genişliğindedir.
Dış rektus	Üst orbital yarığın üzerinden geçen Zinn halkası	Dışta, horizontal düzlemde limbusdan 6.9 mm uzaklıkta	Lakrimal arter	40.6 mm uzunluğundadır. Tendonu; 8 mm uzunluğunda, 9.2 mm genişliğindedir.
Üst rektus	Orbita apeksinde Zinn halkası	Üstte, dikey düzlemde limbusdan 7.7mm uzaklıkta	Oftalmik arterin üst müsküler dalı	41.8mm uzunluğundadır. Tendonu; 5.8 mm uzunluğunda, 10.6 mm genişliğindedir.
Üst oblik	Optik deliğin iç kısmında, Zinn halkası ve periorbita arasında	Orbital kenarda kasnaktan trokleaya, oradan üst rektusun altından arkaya uzanarak rotasyon merkezinin arkasına yapışır	Oftalmik arterin üst müsküler dalı	40 mm uzunluğundadır. Tendonu; 20 mm uzunluğunda, 10.8 mm genişliğindedir.
Alt oblik	Orbital kenar yakınındaki orbital tabandaki bir çöküntüden	Maküla düzeyinde arka alt temporal kadranda, rotasyon merkezinin arkasında	Oftalmik arterin alt dalı ve infraorbital arter	37 mm uzunluğundadır. Tendonu, yapışma yerinde 9.6 mm genişliğindedir.

major arteriyel halkasına bağlanan 2 ön silyer damarlardan kanlanır. Orbital yapıların vasküler kanlanımı ve venöz drenajı bu bölümün sonunda tartışılmıştır.

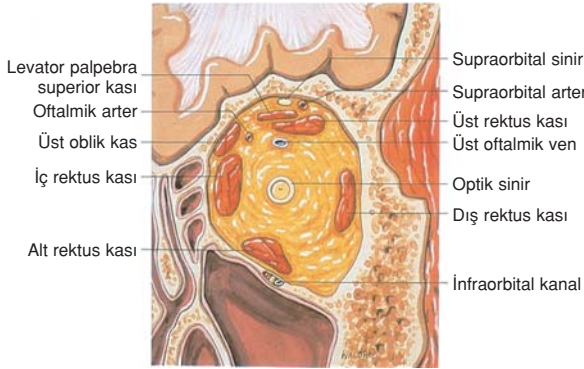
Gözdişi Kaslarının İnervasyonu

Dış rektus kası KS VI (abduzens) tarafından, üst oblik kası KS IV (troklear), Levator palpebra superior, Üst rektus, iç rektus, alt rektus ve alt oblik kasları KS III tarafından innerve edilirler. KS III (okulomotor)'un üst ve alt bölümleri vardır. Üst bölümü levator palpeb-

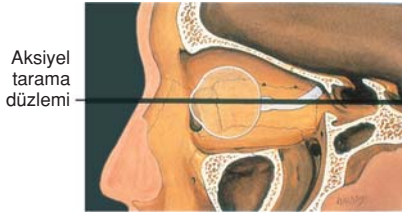


Koronal görüntülemenin düzlemi

Şekil 1-18 Şekil 1-19'da gösterilen kesitin düzleminin lokalizasyonu. (Dutton JJ. *Atlas of clinical and surgical Anatomy*. Philadelphia: Saunders; 1994'dan izinle)

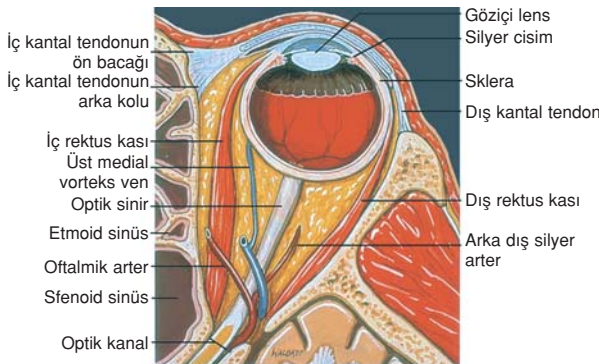


Şekil 1-19 Gözküresinin hemen ardında orbitanın merkezinden geçen koronal kesit. (Dutton JJ. *Atlas of clinical and surgical Anatomy*. Philadelphia: Saunders; 1994'dan izinle).



Aksiyel tarama düzlemi

Şekil 1-20 Şekil 1-21'de gösterilen kesitin lokalizasyonu (Dutton JJ. *Atlas of clinical and surgical Anatomy*. Philadelphia: Saunders; 1994'dan izinle).



Şekil 1-21 Optik sinir seviyesinde orta orbitadan geçen aksiyel kesit. Oftalmik arterin üçüncü bölümü siniri arka orbitada çaprazlar. (Dutton JJ. *Atlas of clinical and surgical Anatomy*. Philadelphia: Saunders; 1994'dan izinle).

ra superior ve üst rektus kasını innerve eder ve alt bölüm iç rektus, alt rektus ve alt oblik kaslarını innerve eder.

Bağ Doku İlişkileri

Tenon kapsülü

Tenon kapsülü (Fasiya Bulbi) arkada optik sinir kılıfı ile önde ise *intermüsküler septum* denen ince bir doku tabakası ile limbusun 3mm gerisinde birleşen elastik bir bağ dokusu zarfıdır. Tenon kapsülü gözküresinin içinde hareket ettiği boşluktur.

Gözküresinin ekvatorunda ve ekvatorun hemen arkasında Tenon kapsülü kalın ve serttir. Tenon kapsülü ve periorbital dokular arasındaki bağlantılar, globu orbita içinde asarlar. Göz dışı kaslar, bu bağ dokusunu yapışma yerlerinin yaklaşık 10mm gerisinde penetre ederler. Bağ dokusu penetran göz dışı kaslarının etrafında bir kılıf oluşturur ve periorbitadan sarkan kasnaklar oluşturur. Bu kasnaklar, göz hareketleri süresince kasların orbita içindeki pozisyonunu stabilize eder. Kasnaklar birbirine ve tenon fasiyasına, kollajen, elastin ve düz kas içeren bağ doku bantları ile bağlıdır (Şekil 1-22).

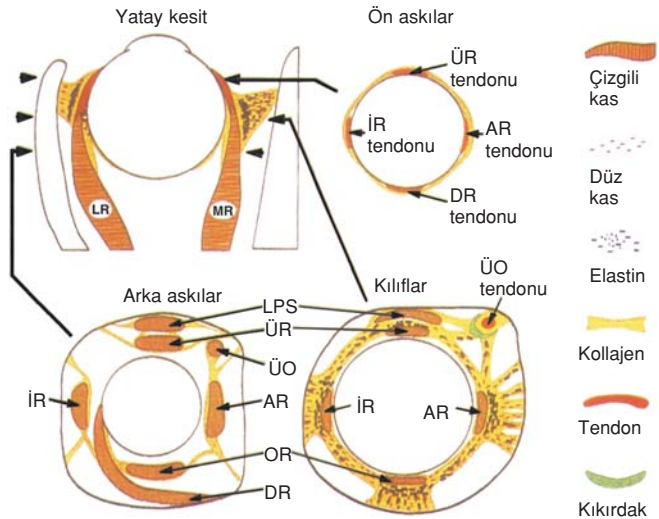
Demer JL, Miller JM, Poukens V. Surgical implications of the rectus extraocular muscle pulleys. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996;33(4):208–218.

Göz dışı Kaslarının Yapısı

Göz dışı kaslarının ince yapısı

Göz dışı kaslarındaki sinir liflerinin göz kas liflerine oranı (1:3'e 1:5), iskelet kasındaki sinir aksonlarının kas liflerine olan oranından (1:50'ye 1:25) oldukça yüksektir, böylece göz hareketlerinin kontrolünün tam olması sağlanır (Tablo 1-2) Göz dışı kaslarının lifleri tonik yavaş tip (felderstruktur) ve hızlı seğiren (twitch) tiplerinin (fibrillenstruktur) karışımıdır.

Şekil 1-22 Orbita bağ dokusunun diagramı. AR, alt rektus; LPS, levator palpebra superior; DR, dış rektus; İR, iç rektus; ÜO, üst oblik; ÜR, üst rektus. (Demer JL, Miller JM, Poukens V, ve ark. Evidence for fibromuscular pulleys of the recti extraocular muscles. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1125. Copyright Association for Research in Vision and Ophthalmology'den).



Tablo 1-2 Göz Dışı Kaslar

	Hızlı, Seğiren Lifler	Yavaş, Tonik Lifler
Miyofibriller	Fibrillenstruktur	Felderstruktur
Sarkoplazma	İyi tanımlanmış	kötü tanımlanmış
Sarkomer	Çok sayıda	seyrek
T sistemi	İyi gelişmiş	Kötü gelişmiş
Z çizgisi	Düzenli	Yok veya anormal
M çizgisi	Düz	Zigzag şeklinde
Nükleuslar	Belirgin	Yok
İnnervasyonu	Periferde yerleşik	Merkezi veya eksantrik yerleşimli
Nöromüsküler bileşke	Kalın, yoğun miyelinize	İnce
Sinaptik veziküller	En plaque (tek)	En grappe (üzüm salkımı benzeri)
Asetilkolin	Agranüler	Granüler/agranüler
	Seğirme şeklinde kasılma	Tonik kasılma

Tonik tip kas lifleri gözdışı kaslara özgüdür. Seğiren liflerden daha küçük, daha yavaş ve düzgün bir kasılma sahiptir ve kasda daha yüzeye ve orbita duvarının daha yakınına lokalize olma eğilimindedirler. Tonik tip lifler multipl üzüm salkımı sinir sonlanmalarıyla (*en grappe*) innerve olurlar ve yavaş takipte (*smooth pursuit*) önemlidir.

Seğiren tip lifler iskelet kası liflerine daha çok benzerler. Tonik liflerden daha büyüktür ve kasda daha derine yerleşiktir, hızlı kontraksiyona sahiptir ve tabaka gibi sinir sonlanmalarına (*en plaque*) sahiptir. Seğiren lifler gözün hızlı sakkadik hareketlerini sağlar.

Gözdışı kaslarının lifleri, kasılma özelliğine, histokimyasal profiline ve miyozin içeriğine göre de sınıflandırılabilir.

Porter JD, Baker RS, Ragusa RJ, et al. Extraocular muscles: basic and clinical aspects of structure and function. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(6):451–484.

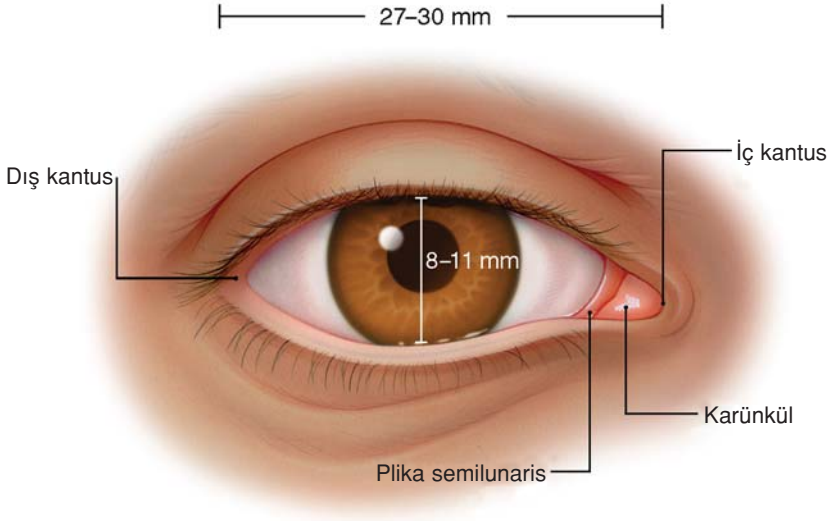
Spencer FR, Porter JD. Structural organization of the extraocular muscles. In: Buttner-Ennever JA, ed. *Neuroanatomy of the Oculomotor System*. Amsterdam: Elsevier;1988.

Göz Kapakları

Palpebral aralık üst ve alt göz kapakları arasındadır (Şekil 1-23). Normalde erişkindeki kapak aralığı 27-30mm uzunluğunda ve 8-11mm genişliğindedir. Üst göz kapağı alt gözkapagından daha hareketlidir ve levator kasının tek başına hareketi ile üst kapak 15mm kalabilir. Eğer kaşın frontal kası kullanılırsa palpebral aralık 2mm daha genişleyebilir. Göz kapak aralığındaki önemli değişiklikler, tiroid hastalığı, miyasteni gravis, konjenital ptozis, levator ayrışması, Horner sendromu, VII. KS felci kalıntısı ve VIII. KS felcinde görüldür (Şekil 1-24).

Anatomi

Üst gözkapagı cilt yüzeyinden içe doğru 8 anatomik bölüme ayrılabilir (Şekiller 1-25'ten 1-28'e kadar).



Şekil 1-23 Gözün dış yapılarının önemli bölümleri. Göz kapak aralığı erişkinde 27-30mm uzunluğunda ve 8-11mm genişliğindedir. Karünkül ve plika semilunaris, iç kantus yakınında görülmektedir. (Christine Gralapp tarafından çizilmiştir)

Cilt

En ince cilt olan göz kapaklarının cildi, ince kıllar, sebace bezler ve ter bezlerini içerir. Üst göz kapağı kıvrımı tarsın üst kenarının yakınıdadır ve levator aponörozü ilk yapışma bağları burada görülür. (Asya ırkındaki çoğu bireyde tarsın üst kenarında levator aponörozü ile cilt arasında az bağlantı vardır, bu sebeple üst kapak katlantısı çok azdır veya yoktur). Aponöroz en sıkı bağlantılarını kapak kenarından 3mm yukarıda tarsın ön yüzeyinde oluşturur.

Gözkapağı kenarı

Gözkapağı kenarı birkaç önemli bölüm içerir (Şekil 1-29). Küçük bir açıklık olan kanalikül *punktumu*, her lakrimal papillanın tepesinde içte bulunur. Normalde üst gözkapağının belirgin içe dönüklüğüne bağlı olarak görülemeyen üst punktum daha içe yerleşiktir. Alt punktum genelde gözküresine yapışıktır ve kapak çevrilmediğinde görülmez.

Göz kapaklarının serbest kenarının tüm uzunluğu boyunca, orbiküler kasın en yüzeysel kısmı, Riolan kası ve kapağın avasküler düzleminin histolojik bir sonucu olan *gri çizgi* (veya *intermarjinal sulkus*) bulunur. Bu çizginin önünde kirpikler (veya *silia*) bulunur ve arkasında mukokutanöz bileşkenin hemen önünde *tarsal* (veya *meibomian*) bezlerin açıklıkları vardır.

Kirpikler 2 veya 3 düzensiz sıralar şeklinde göz kapağının ön dermal kenarında dizilidir. Kirpikler genellikle üst göz kapaklarında alt göz kapaklarından daha çok sayıda ve daha uzundurlar. Kenarlar, kirpiklerle bağlantılı modifiye sebace bezler olan *Zeiss* bezlerini ve cildin apokrin ter bezleri olan *Moll bezlerini* içerir (Tablo 1-3).



Şekil 1-24 Göz kapak açıklığındaki değişiklikler. **A**, Graves hastalığındaki bakış. **B**, Miyasteni Gravis (üstte tensilon öncesi sağ ptoz; altta, tensilon sonrası ptoz). **C**, Sağ gözde konjenital ptoz. **D**, Levator ayrışması. **E**, Horner sendromu veya sol gözün okülosempatik denervasyonu. **F**, sol VII. (fasiyal) sinir felci. (fotoğraflar Dr. Jeffrey Nera'd'in izniyle)

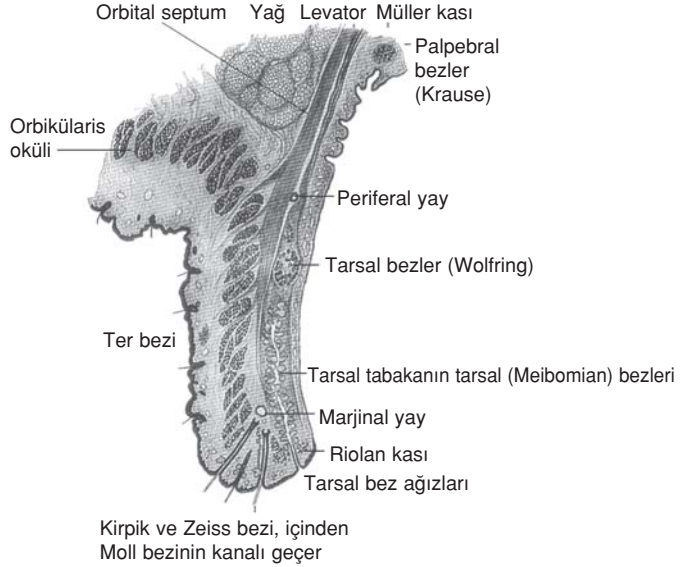
Ciltaltı bağ dokusu

Göz kapağının gevşek bağ dokusu yağ içermez. Kan ve diğer sıvılar cilt altında birikebilir ve göz kapaklarının ani ve ciddi şişmesine neden olabilir.

Orbikülaris oküli kası

Orbiküler kas palpebral aralık çevresinde birkaç konsantrik bantlar şeklinde yerleşiktir ve orbital ve palpebral olarak 2 bölüme ayrılabilir. Kas lifler kısıdır ve *miyomiyöz bağlantılarla* bağlıdır. Tüm yüz kasları içerisinde orbiküler kasların lifleri en kısa boyutlara sahiptir.

Şekil 1-25 Üst gözkapığının çapraz kesiti. Kirpiklerin, tarsal bez ağızlarının ve mukukutanöz sınırın pozisyonuna dikkat ediniz. (Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. *Wolf's Anatomy of the Eye and Orbit*, 8th ed. London: Chapman & Hall; 1997'dan izinle)



İnnervasyonu fasiyal sinirledir (KS VII) ve son plaklarını tüm kas uzunluğu boyunca kümeler şeklinde dizilmiştir. Bu dizilim blefarospazmin tedavisinde kullanılan botulismus toksin A'nın davranışını etkiler.

Lander T, Wirtschaffter JD, McLoon LK. Orbicularis oculi muscle fibers are relatively short and heterogeneous in length. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(9):1732-1739.

Orbital parça, medial kantal tendona, orbital kenarın diğer bölümlerine ve korrugator supersili kasına bağlanır. Orbital parça sfinkter gibi davranır ve istemli bir kas gibi hareket eder.

Orbikularisin *palpebral bölümü* spontan ve refleks göz kırpmada hem istemli hem de istemsiz çalışır. Preseptal ve pretarsal bölümler üst gözkapığı katlantı izi boyunca birleşir. Pretarsal orbiküler kas; bir parçası da ön lakrimal yarığa ve arka lakrimal yarığa (bazen *horner kası* olarak da adlandırılır) olacak şekilde tarsi sıkıca bağlanır ve gözyaşı drenajında rol oynar (Şekil 1-30).

Orbiküler kasın lifleri gözkapığı kenarına dek uzanarak *Riolan kası* denen çizgili küçük bir kas lif demeti oluşturur. Alt gözkapığı retraktörlerinin tarsdan ayrışması, alt gözkapığının gevşekliğine neden olabilir, bu da göz kapığı kenarının içe dönmesi olan spastik entropion'a neden olur.

Orbital septum

Orbital septum denen orbitanın tavan ve tabanının periostunun devamı olan ince bir bağ dokusu yaprağı orbitayı sarar. Ayrıca levator kasının ön yüzüne de yapışır. Orbital septumun arkasında orbital yağ dokusu vardır. Alt ve üst göz kapaklarının ikisinde de, orbital septum aponöroza yapışır. Orbital septum böylece kanın öne ve arkaya ekstrasvazyonuna veya enflamasyonun yayılımına engel olur. İntermüsküler orbital septa, koronal

Moleküler Genetik

Çeviri: Dr. Orhan Ayar

Bu bölüm, moleküler genetiğin gözden geçirilip (temel kavramları vurgulayarak), laboratuvar ortamında deoksiribonükleik asit (DNA) manipülasyon yöntemlerinin genel bir özeti ve kalıtsal hastalıklar hakkındaki çalışmalarda moleküler araştırmaların gücünün ve öneminin anlaşılmasını sağlamaktadır.

DNA, Gen ve Kromozomlar

DNA

Her hücrede DNA olarak kodlanan genetik bilgi, karmaşık organizmaların gelişimini ve işleyişini yönlendirir. Bir organizmayı tekrar üretmek için gereken tüm bilgiler-embriyo-dan yetişkinliğe kadar olan aşamalar boyunca- nükleer veya sınırlı fakat çok önemli derecede mitokondriyal DNA'da düzenlenir ve depolanır. Ayrıca DNA, yaşamı ve işlevleri sürdüren normal fizyolojik hücresel mekanizmalar için gerekli bilgiyi içerir.

DNA'nın Yapısı

Kromozomlar büyük ölçüde protein ve DNA'dan meydana gelmektedir. İlk olarak 1953 yılında James Watson ve Francis Crick tarafından tanımlanan DNA'nın sarmal yapısı, fosfat grubu ile bağlı, her biri tek nitrojen bazı taşıyan deoksiriboz molekülleri (pentoz, veya 5-karbonlu şeker) zincirini içerir. Kovalent fosfodiester bağları, 1 deoksiriboz şekerin 5' karbonunu, dizideki sonraki şekerin 3' karbonuna bağlar. Nitrojen bazı ya bir *purin* (adenin ya da guanin) ya da *pirimidin*lerden (timin ya da sitozin) biridir. (Şekil 6-1) Bir nitrojen bazı ile şeker-fosfat ünitesi birlikte *nükleotid* olarak adlandırılır. Her nitrojen bazı, diğer bazlardan sadece biriyle bir baz çifti (bp) oluşturacak bir hidrojen bağı oluşturabilir. Böylece çift sarmal DNA'da, iki zincir birbirine ters bir şekilde dolanır. Adenin her zaman timin ile, guanin ise her zaman sitozin ile eşleşir. İnsan DNA'sında yaklaşık 3.2 milyar baz çifti vardır.

RNA

Ribonükleik asit (RNA), DNA'dan 3 şekilde ayrılır:

- *Deoksiriboz* şeker yerine *riboz* şeker içerir.
- Genellikle çift değil tek sarmaldır.
- 4 nitrojen bazından 1'i olarak timin yerine urasil içerir.

DNA'nın tamamlayıcı doğası

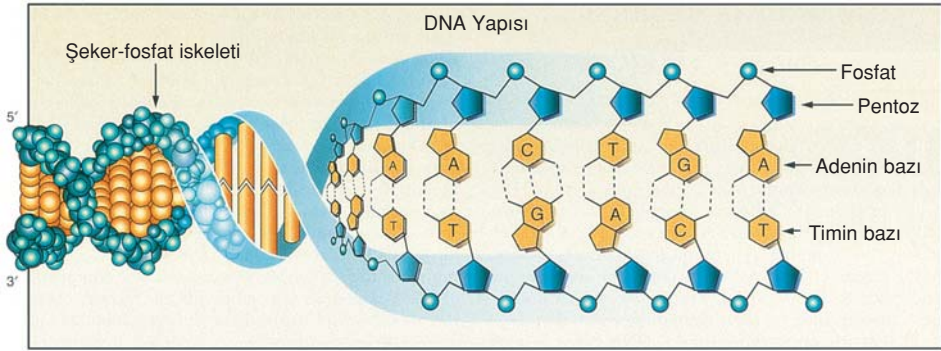
DNA'nın 2 sarmalı birbirinin tamamlayıcısıdır. Her sarmal, diğer sarmalın ters sıralamasında bilgiyi içerir. Eğer bir sarmal için dizi biliniyorsa diğer sarmalın dizisi de her zaman çıkarılabilir.

Çift sarmal DNA'lar yüksek pH ya da ısılarla çözülür ve soğutmayla ya da yeniden oluşması için uygun diğer durumlarla sertleşir. Tek sarmal DNA'nın sadece tamamlayıcı DNA dizileri ile birleşebilme özelliği, rekombinan genetiğin ve DNA manipülasyonunun modern yöntemlerinin birçoğunun temelidir.

Genetik kod

Her bir baz çifti bir 'harf'i kodlar ve her bir üçlü (kodon), genetik bilgiyi aktaran, bir tür biyolojik Mors kodundaki bir kelimeyi temsil eder (Tablo 6-1; Şekil 6-2).

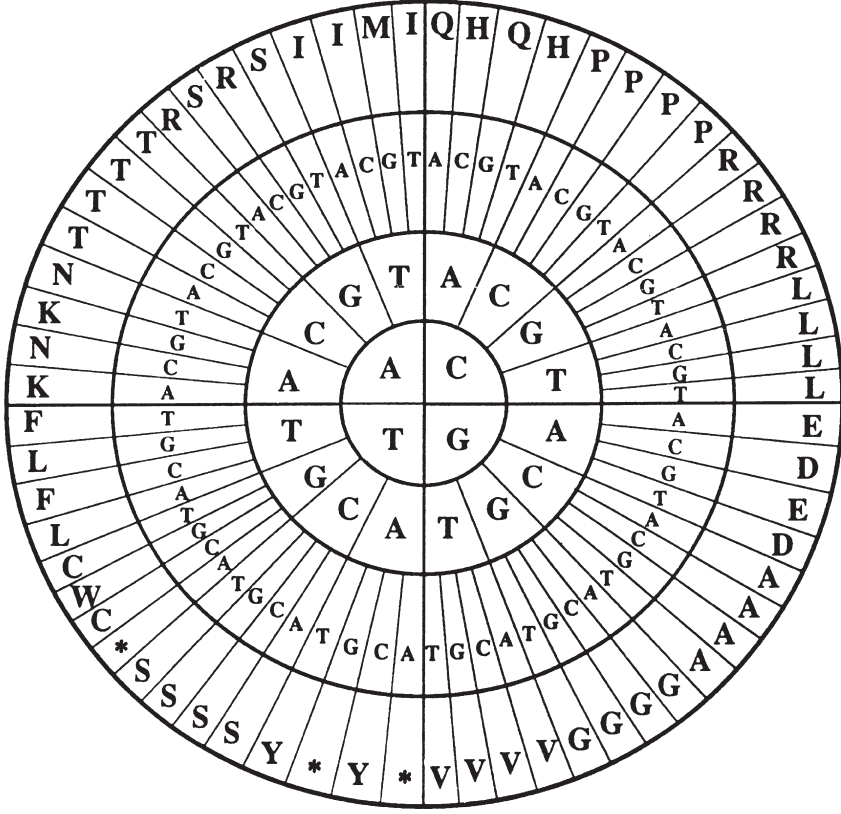
RNA'daki 4 bazın sıralı dizisi, 20 amino asitten hangisinin belirli bir polipeptid zincirini oluşturacağını belirlemekte anahtar bir faktördür. RNA'daki 4 nükleotid-adenin (A),



Şekil 6-1 Genetik bilginin özgüllüğünü belirleyen 4 bazın (guanin, adenin, timin ve sitozin-turuncu olarak) sıralaması. Bazlar şeker-fosfat hattından (yeşil) içeri doğru bakar ve karşı sarmaldaki tamamlayıcı bazlarla bir çift (kesik çizgiler) oluşturur. (Reproduced with permission from Rosenthal N. Molecular medicine: DNA and the genetic code. N Engl J Med. 1994;331:40'dan izinle)

Tablo 6-1 Amino Asitlerin Sembolleri

Amino Asit	Üç harfli Sembol	Tek Harf Sembol	Amino Asit	Üç Harfli Sembol	Tek Harf Sembol
Alanin	Ala	A	İzolasin	Ile	I
Arjinin	Arg	R	Lösin	Leu	L
Asparajin	Asn	N	Lizin	Lys	K
Aspartik asid	Asp	D	Metionin	Met	M
Asn ve/veya Asp	Asx	B	Fenilalanin	Phe	F
Sistein	Cys	C	Prolin	Pro	p
Glutamin	Gln	Q	Serin	Ser	S
Glutamik asid	Glu	E	Treonin	Thr	T
Gln ve/veya Glu	Glx	Z	Triptotan	Trp	W
Glisin	Gly	G	Tirozin	Tyr	Y
Histidin	His	H	Valin	Val	V



Şekil 6-2 En dıştaki daire amino asiti ya da sonlandırma kodunu(*) temsil eder ; merkezdeki kodonun ilk bazıyla başlayan, amino asiti ya da 'dur' sinyalini kodlayan trinükleotid radyalde verilmiştir. A, adenin; C, Sitozin; G, Guanin; T, Timin. Semboller için Bkz. Tablo 6-1. (McKusick VA. *Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. 11. Baskı Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1994:xii'dan izinle)

sitozin (C), guanin (G) ve urasil (U)-üçlü gruplar ya da kodonlar halinde sıralı bir şekilde birleşirler. Her bir kodon ya bir başlangıç dizisini, ya bir aminoasidi ya da bitiş dizisini temsil eder. Muhtemel 64 kodondan 61'i amino asitleri kodlar, 3'ü translasyonun kesilmesini kodlar. Dolayısıyla, birden fazla üçlü ile kodlanan 18 amino asit ile genetik kod gerekenenden fazladır.

Dört kodon bir amino asit zincir yapısının başlangıç ya da bitişini işaret eder. AUG kodonu (metionini kodlar) translasyonu başlatırken UGA, UAA ya da UAG kodonları translasyonu durdurur. Translasyon daha sonra tartışılacaktır (Bkz. Gen Translasyonu).

Sense ve Anti sense DNA

Her kromozomdaki nükleer DNA, çift sarmal bir heliks yapıda bulunur. DNA'nın tamamlayıcı doğasından dolayı, genetik bilginin tamamı her bir sarmalda mevcuttur. Ancak, bilgi DNA'nın çift sarmallarının sadece birinin transkripsiyonuyla RNA olarak okunur. *Sense* ya da *kodlayıcı* sarmal da denen DNA sarmalı, RNA polimeraz tarafından translasyona uğramaz ancak mesajcı RNA (mRNA) ile aynı 5' 3' dizisine sahiptir. Aslında oku-

nan sarmal, *antisense* ya da *translasyona uğramış* sarmal olarak adlandırılır. Bu, mRNA'ya kopyalanan sarmaldır ve bu da sırasıyla işlenir ve polipeptide çevrilir.

Dolayısıyla translasyona uğramayan DNA sarmalının genetik kodu, belirli bir peptidde aminoasitlerin dizisini yansıtır çünkü bu sarmalın kodlayıcı dizisi, sonunda ribozom tarafından salınan polipeptidin aminoasit dizisiyle aynıdır.

Otozomal dominant hastalıkların tedavisine bir yaklaşım, anti sense DNA tarafından mutant allelin translasyona uğramış sarmalının, anormal RNA'nın işlenmesini ve translasyonunu engellemek için tasarlanan DNA dizisinin hedeflenmesidir. Diğer bir yaklaşım da belirli RNA'ları ayırma yeteneğine sahip RNA moleküllerini, ribozimleri içerir. Üçüncü bir yaklaşım ise, mRNA'lara bağlanarak özgün mRNA'ların indirgenmesine yol açan kısa karışan RNA'lar (*short interfering RNAs*) da denen küçük karışım RNA'ları (*small interference RNAs*) (*siRNA*) kullanır. Potansiyel tedavi edici ajanlar olarak siRNA'lar son birkaç yılda popüler olmuş ve aynı zamanda yeni gen ürünlerin işlevini incelemeye kuvvetli bir araç olduğu kanıtlanmıştır.

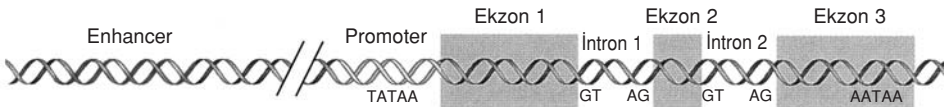
Gen yapısı

Gen bir proteinin, ribozomal RNA'nın (rRNA) ya da diğer gen ürünlerinin ve ilişkili düzenleyici dizilerin kodlayıcı dizisidir. Genler uygun seviye ve zamanlarda doğru transkripsiyon ve translasyonu sağlayan bazı düzenleyici (*enhancer*, *represör*) ve yapısal (kodlayıcı intron ve ekzonlar) unsurları içerir.

Genler, kromozomların üzerinde çizgisel bir şekilde düzenlenmiştir. Genomik yapı, 5' *translasyona uğramayan* bölgeye (*promoter*'ı, destekleyiciyi içerir) ve genleri aktif hale geçiren, düzenleyen ve bir genin kopyalanıp kopyalanmadığının belirlenmesinde yardımcı olan transkripsiyon faktörleri için hedef olarak bulunan düzenleyici bölgelere (*enhancer*, *indükleyici* ve *inhibitör* bölgeler) ayrılabilir (Şekil 6-3). Gelişim ve dokuya özgü kontrol altında bulunan *promoter* (destekleyici), geni aktif hale geçirir (Ör. Transkripsiyon ve translasyona izin verir).

Başlangıç kodonunun ardından ekzonlar (sonuç proteinde mevcut olacak aminoasitleri kodlayıcı diziler) ve intronlardan (mRNA'nın işlenmesi sırasında çıkarılan diziler) oluşan açık okuma çerçevesi (*open reading frame*) (ORF) gelir. Son ekzonu takiben 3' *translasyona uğramayan bölge* gelir (3' UTR). Bu bölgenin işlevi kısmen düzenleyicidir. Dolayısıyla, miyotonin kinaz enzimi geninin 3' UTR bölümü içerisindeki bir mutasyonun, miyotonik distrofiye sebep olduğu düşünülmektedir.

Gen Yapısı



Şekil 6-3 RNA'ya kopyalanan DNA dizilerinin tümü gen olarak adlandırılır ve ekzonlar (eksprese edilen diziler) ve intronları (araya giren diziler) içerir. Intronlar her zaman GT nükleotid dizisi ile başlar ve AG ile biter. Son ekzondaki AT'den zengin dizi, RNA transkripsiyonunun sonunun sürecini başlatan bir sinyal oluşturur. Promoter'ı (destekleyiciyi) oluşturan ve TATA kutusu içeren düzenleyici diziler, transkripsiyonun başladığı alana yakın bir yerde oluşur. Enhancer diziler, genden farklı uzaklıklarda bulunurlar. (*Rosenthal N. Molecular medicine: regulation of gene expression. N Engl J Med. 1994;331:932'dan izinle*)

Daha yüksek organizmalarda intronların gelişmesinin, gelişimsel faydaları olmuş olabilir. Intronlar, tek hücreli organizmalarda görülen genlerin sınırlarının ötesinde ökaryotların gelişmesine izin vermiştir ve bunların dışında başka rolleri de olabilir. Kodlayıcı bölümlerin ekzonlara ayrılması, öncü RNA'ların alternatif işlenmelerine (alternatif birleştirme) ve gen duplikasyonu sırasında ekzonların yeniden düzenlenmesine (ekzon karıştırması) izin vererek proteinlerin daha hızlı gelişmelerine izin vermiştir.

Bazı intronlar tamamen ayrı genler içerir ve bunlardan bazıları hastalığa yol açabilir ya da diğer genlerin ekspresyonunu etkileyebilir. Intronlar içerisindeki kararsız tekrarların genişlemesi, anormal birleştirmeye ve sonuç olarak genetik hastalıklara sebep olabilir.

Translasyona uğramayan ve diğer değersiz (junk: çöp) genler

İnsan DNA'sındaki baz dizilerinin yaklaşık %97'si, protein ya da RNA kodlamadıkları ve bilinen herhangi bir işleve sahip olmadıkları için 'biyolojik açıdan anlamsız' olarak değerlendirilirler. Genom, kromozom, çekirdek ve nükleer proteinlerin yapı ve işlevleri tamamen anlaşıncı bu *değersiz DNA*'ların önemli rolleri ortaya çıkabilir. Değersiz DNA'dan kopyalanan RNA'nın, başka dizilerin transkripsiyonunu doğrudan etkileyebileceği ve normal genom onarım ve düzenlenmesine katılabileceği öne sürülmüştür. Kusurlu olduğunda değersiz DNA'lar, kansere neden olabilir. Kopyalanmayan DNA'ların tekrar eden dizilerinden bazıları, kromozomların doğru oluşumu ve bakımı için gerekli olan telomerik DNA'yı oluşturur. Gerçekten de *telomerik DNA* kaybı, hücre yaşlanması ve karsinogenez ile ilişkilidir. Dolayısıyla, değersiz DNA içerisindeki diziler, transkripsiyonu etkileyebilir ya da birçok farklı genin ekspresyonunu düzenleyebilir.

Değersiz DNA'ların büyük bir çoğunluğu, aralarında *uydu*, *miniuydu*, *mikrouydu*, *kısa araya karıştırılmış elementler* (SINE) ve *uzun araya karıştırılmış elementlerin* (LINE) de bulunduğu bol tekrarlı dizilerden oluşur. Tekrar eden DNA'ların en sık görüleni 300 bp'lik Alu dizisidir. Alu dizisi, insan genomunda 500.000 kere oluşan bir SINE'dir. Alu dizileri, retropozisyon aracılığıyla dağıtılır (Alu→Alu RNA→Alu cDNA→ekleme) ve eğer biri, bir genin içine girer ve geni parçalarsa hastalığa neden olabilir. Bu süreç nörofibromatoz 1(von Recklinghausen hastalığı) nedenlerinden birini oluşturur. Önemli bir LINE, her biri 1-6 kb uzunluğunda olup 10.000 kopyadan oluşan L1 tekrar dizisidir. L1 tekrar dizisi, aynı zamanda mutasyonların bir sebebi olarak görülür.

Çekirdek (Nükleus)

DNA'nın içinde bulunduğu çekirdek, 3 farklı yapıdan meydana gelir. *Nükleer zarf*: Çekirdek matriksi sitoplazmadan, *çekirdek gözeneği* denen açıklıklarla delinen 2 membrandan oluşan bir *zarf* tarafından ayrılır. *Nükleolus*: Çekirdek içerisindeki yapı. Translasyon için gerekli olan rRNA'ların sentezini yöneten, *nükleolus* düzenleyicisini içerir. *Çekirdek matriksi*: Her bir çekirdek yaklaşık 50.000-100.000 gen ve gen duplikasyonunda, kromozom oluşumunda, mitoz, mayoz, gen düzenlemesi, transkripsiyon, baskılama, X kromozom inaktivasyon ve mRNA'dan intron çıkarılmasında ihtiyaç duyulan bütün biyokimyasal enzim ve ürünleri içerir. Nükleer matriksi, aynı zamanda ekspresyonu kontrol etmede ve düzenlemede görevli sayısız DNA-bağlayıcı proteinleri içerir.

Histonlar Histonlar, *kromozom* olarak adlandırılan sabit yapıları oluşturmak için DNA ile bağlanan temel proteinlerdir.

Histonları yeniden şekillendiren ve DNA'ya giriş sağlayan proteinler keşfedilmiştir. Böylesi bir açılmanın gen düzenlemesinde her hangi bir rol oynayıp oynamadığı ya da sadece transkripsiyonun bir sonucu olup olmadığı net değildir. Bazı histonlar belirli genlerin transkripsiyonunu hedeflediği görülürken diğerlerinin transkripsiyonunu baskılar ve bu sürece de *gen susturulması* denir. Transkripsiyonel düzenleyiciler histonların belirli etki alanları ile doğrudan temas kurabilir.

Grunstein M. Histones as regulators of genes. *Sci Am.* 1992;267(4):68-74B.

Wolffe AP. Histone deacetylase: a regulator of transcription. *Science.* 1996;272:371-372.

Histon olmayan proteinler Histon olmayan proteinlerin memeli kromozomlarında replikasyon birimlerini eşleştiren DNA'nın uzun bölgeleri ya da etki alanlarının organize edilmesinde yer aldığı görülmektedir.

Kromatin Kromatin, DNA'nın mRNA'ya kopyalanmasını engelleyecek biçimde, histonlarla sıkıca sarılmış olduğu bir DNA durumudur. DNA, histonların üzerine ipliğin makaranın etrafına sarıldığı gibi sarılıdır. DNA'nın 146 bp'lik segmentleri, iplik üzerindeki boncukları andıran nükleozom denen birimleri oluşturmak için, 8 histonun göbeğinin etrafına neredeyse iki kere sarılmıştır. *Nükleozomların* temel amaçlarından birisi, DNA'yı 30-nm'lik filamanlara bükerek DNA'yı sıkıştırmaktır.

Histolojik boyanmada, çekirdek içerisindeki kromatin yoğun boyanan, transkripsiyona uğramayan, bağlı halde bulunan DNA içeren *heterokromatin* şeklinde görülebilir veya RNA üretimi için transkripsiyona uğramak üzere olduğu düşünülen, daha hafif boyanan *ökromatin* şeklinde görülebilir. Heterokromatinin iki şeklinin, sentromerik ve telomerik, gen transkripsiyonunu baskılayan proteinler açısından zenginleştirilmiş olduğu gösterilmiştir.

Kromozom Yapısı

Kromozomlar, hücre bölünmesinden önce oluşan, DNA'nın, histonların veya histon olmayan nükleoproteinlerin karmaşık kümelenmesidir. Diğer zamanlarda DNA çekirdeğin içerisinde kromatin durumunda bulunur ancak hücre bölünmesi esnasında duplike olan genlerin kız hücrelere ayrılmasına izin vermek üzere kromatin kromozom yapısının içerisine daha da paketlenir. İnsan kromozomlarının tamamlayıcısı, hücre bölünmesinden önce (*mayoz ve mitoz*) duplike olan kromozom materyalinin bölünmesine izin vermek için oluşturulan, ağır bir şekilde doldurulmuş olan 23 adet bavul olarak düşünülebilir.

Kromozomlar aynı zamanda mayoz esnasında cross-over ve değişim aracılığıyla, türlerin değişkenliğini sağlayan bir platform oluşturur. 22 otozom ve 2 seks kromozomu dikate alındığında, *gametlerin* oluşumu ile tüm kromozomların değişik kombinasyonu 2Ç? ya da 8,388,608' dir. Eğer bütün kromozomların rekombinasyonu, değişkenliğinin tek belirleyicisi olsaydı, her 8.4 milyon insandan birisi tıpa tıp benzer olurdu. Ancak, mayotik cross-over tarafından üretilen değişkenlik eklendiğinde sayı neredeyse sınırsız olur.

Kromatidler

Profaz ve metafaz esnasında bulunan, duplike kromozomların iki tek sarmallarına, kız kardeş kromatidler (*sister chromatids*) denir. Anafaz esnasında kromatidler ayrılır ve her birinin uzun ve kısa kolları kız hücrelere ayrılır.

Sentromer

Kromozomu 2 kola ayıran merkezi daralma bölgesine sentromer denir. Sentromerik kromatin, pek çok DNA kilobazını içine alan bir heterokromatin şeklidir. Kromozomdaki sentromer yerini belirleyen DNA'ya, CEN denir. Mitoz ve mayoz esnasındaki sentromerin rolü karmaşıktır.

Pluta AF, Mackay AM, Ainsztein AM, et al. The centromere: hub of chromosomal activities. Science. 1995;270:1591–1594.

Kısa (p) ve Uzun (q) kollar

Sentromer, kromozomu *p* (petit; küçük) ile gösterilen kısa bir kola ve *q* ile gösterilen uzun bir kola böler. Kromozomların terminolojisi, sentromerin boyut ve pozisyonuna göre belirlenir.

Telomerler

Kromozomların sonundaki bu yapılar, kromozom bütünlüğünün sağlanması için önemlidir. Telomerler kromozomları DNA bozulmasından, yeniden düzenlenmesinden, uç uca birleşmeden ve kromozom kaybından korur. Son- kopyalama problemlerinden (*end-replication problems*) ya da çizgisel kromozomların ucunda bulunan terminal bazın DNA duplikasyonu esnasındaki delesyondan kaçınmada gereklidirler. İnsanlardaki telomerler, birkaç yüz defadan birkaç bin defaya kadar tekrar eden ve birkaç kilobaza kadar yer kaplayan 6 nükleotidin (TTAGGG) tekrar eden dizilerinden oluşur.

Telomerler, kendi RNA dizisinin bir bölümünün ters transkripsiyonu yoluyla, dizileri sentezleyen bir ribonukleoprotein (hem RNA hem de protein içerir) olan *telomeras* enzimi tarafından oluşturulurlar. Sentezden sonra, yeni diziler, normalde her bir DNA duplikasyon turundan sonra kaybolan telomerik DNA'nın yerini alacak şekilde, kromozomun 3' sonuyla birleşir.

Dolayısıyla, telomerlerin uzunluğu bir hücrenin geçirdiği duplikasyon sayılarını ve hücre şeridindeki telomer aktivitesini gösterir. Telomerlerin kaybı, hücre yaşlanmasının bir işaretidir ve bu kayıp, progeriya gibi erken yaşlanma sendromlarında daha büyük boyutta meydana gelir.

Greider CW, Blackburn EH. Telomeres, and cancer. Sci Am. 1996;274(2):92-97.

Zakian VA. Telomeres: beginning to understand the end. Science. 1995;270:1601-1607

Gen Transkripsiyonu

Genler iki süreç vasıtasıyla hücresel aktiviteyi kontrol eder:

- Çoğu vakada translasyonun takip ettiği, DNA moleküllerinden RNA moleküllerinin oluştuğu *transkripsiyon* (*ekspresyon*).
- RNA'nın protein sentezini yönlendirdiği *translasyon*.

Transkripsiyon Faktörleri ve Düzenleme

Transkripsiyon faktörleri, pozitif yüklü amino asitlerin içerisinde ya da yakınında yer alan, tipik olarak helikal bir birim (α -heliks) içeren, DNA -bağlayıcı bölgeleri içerir. Transkripsiyon faktörlerinin %80'ini tanımlayan (Şekil 6-4) dört tip yapısal protein motifi:

- helix-turn-helix (HTH: heliks-dön-heliks)
- çinko parmak
- lösin fermuar
- helix-loop-helix(HLH: heliks-ilmek-heliks)

TATA kutusu, genlerin eksprese edilmesine katkıda bulunan bir genin 5'UTR'sinde iyi korunan bir DNA dizisidir. RNA polimeraz transkripsiyon kompleksini bir araya getirirken ilk adım, *TATA-kutu bağlayıcı protein* (TBP) denen bir transkripsiyon faktörünün DNA'nın promoter (destekleyici) bölgesine bağlanmasıdır. Hücresel işlevdeki öneminden dolayı, TBP hücresel gelişim boyunca çok iyi korunmaktadır ve 180 amino asit rezidürlük etki alanı insanlar ve mayalarda %80 aynıdır. Mimari bir protein olan TBP, DNA'da, diğer proteinlerin de bağlanması için alanlar açığa çıkaran 70°'lik bir eğim oluşturur. Yaklaşık 50'si bilinen diğer bazı gen düzenleyici proteinler, sonrasında bu bölgeye bağlanabilirler (Şekil 6-5).

RNA polimerazın promoter'la (destekleyiciyle) birleştirilmesinde bulunan bazı temel kopyalama faktörlerinden birisi, aynı zamanda DNA onarımında gerekli olan *TFIIH*'dir. Sonrasında TBP, transkripsiyonun başlangıcını, TATA kutusundan yaklaşık 25 bp aşağı yönde bulunan DNA dizisinin 5' ucundaki bir bölgeye yönlendirir. TBP pek çok farklı uyarıcıların, arttırıcıların ve represörlerin hedefidir ve dolayısıyla düzenlemeye de katılır.

Pek çok oftalmik hastalık transkripsiyon faktörü mutasyonlarının sonucudur. PAX2 mutasyonlar optik sinirin kolobomuna ve renal hipoplaziye sebep olur. PAX3 mutasyonları *distopi kantomum* ile birlikte Waardenburg sendromuna sebep olur.(WS1 ve WS3) PAX6 mutasyonları bütün aniridi vakalarının, bazı Peters anomali vakalarının ve özellikle otozomal dominant keratit ve dominant foveal hipoplazi gibi pek çok diğer nadir fenotiplerin temelidir.

Farrer LA, Arnos KS, Asher JH Jr, et al. Locus heterogeneity for Waardenburg syndrome is predictive of clinical subtypes. *Am J Hum Genet.* 1994;55:728-737.

Glaser T, Walton DS, Cai J, et al. PAX6 mutations in aniridia. In: Wiggs JL, ed. *Molecular Genetics of Ocular Disease*. New York: Wiley-Liss; 1995:51-82.

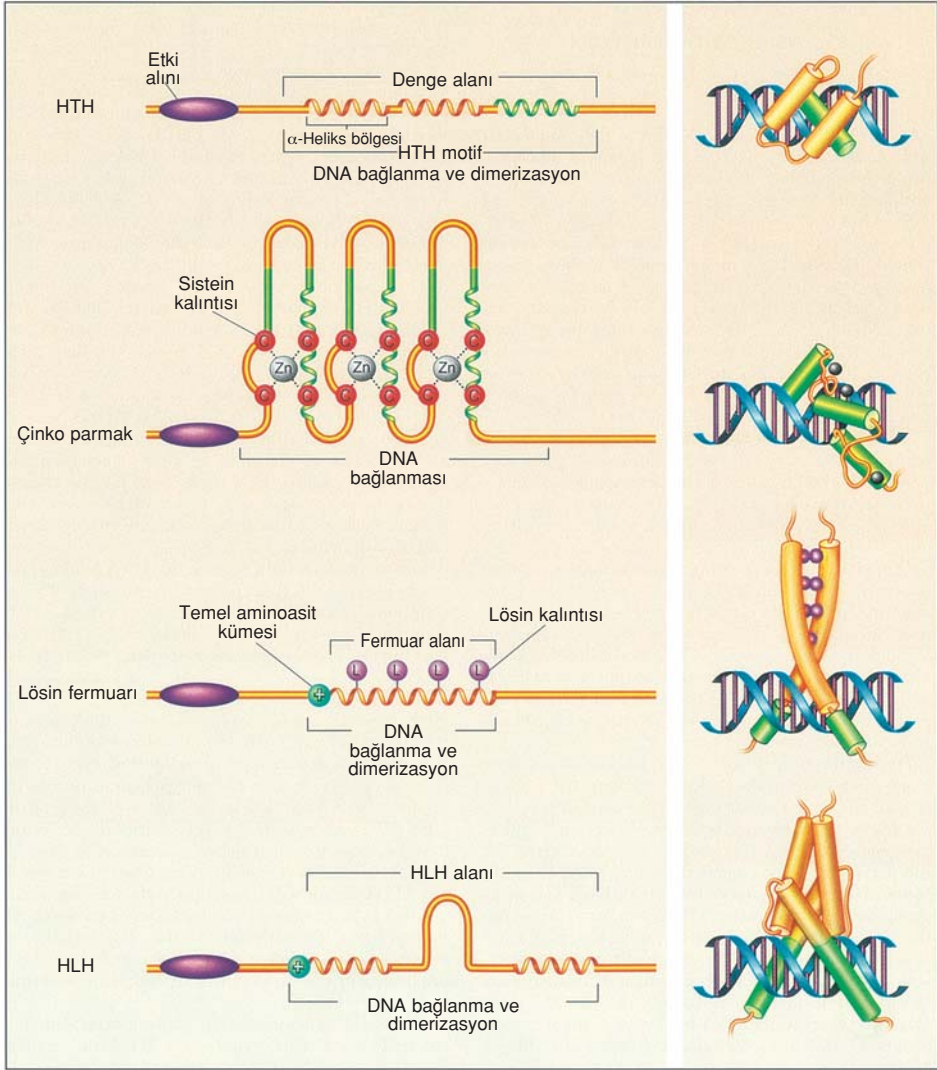
Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet.* 1994;6:168-173.

Latchman DS. Transcription-factor mutations and disease. *N Engl J Med.* 1996;334:28-33.

Mirzayans F, Pearce WG, MacDonald IM, et al. Mutation of the PAX6 gene in patients with autosomal dominant keratitis. *Am J Hum Genet.* 1995;57:539-548.

Papavassiliou AG. Molecular medicine: transcription factors. *N Engl J Med.* 1995;332:45-47.

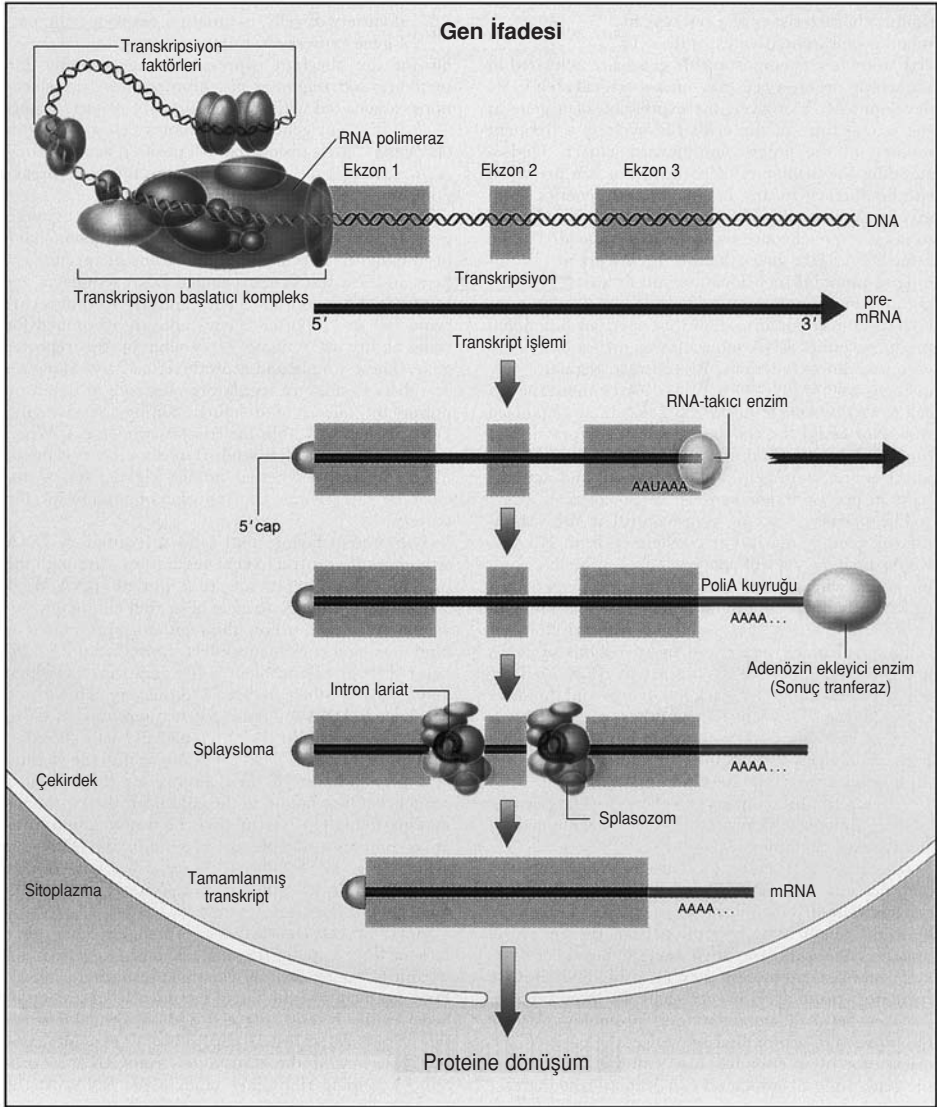
Rosenthal N. Regulation of gene expression. *N Engl J Med.* 1994;331:931-933.



Şekil 6-4 Transkripsiyon faktörlerinin 4 temel sınıfının genel protein yapısı solda gösterilmiştir. Yapılar, DNA bağlayıcı alana bağlanan transaktivasyon etki alanını ve bazı durumlarda da dimerizasyon alanını içerir. Transkripsiyon faktörlerinin türleri, isimlerini DNA bağlama ve protein dimerizasyonunda bulunan tipik motiflerden alır ve sağda DNA ile etkileşim halinde gösterilmiştir. Silindirler α -heliks bölgelerini temsil eder ve DNA ile doğrudan temas halinde olan alanlar yeşildir. *HTH*, heliks-dön-heliks, *HLH*, heliks-ilmek-heliks; *Zn*, çinko, *C*, sistein; *L*, lösin. Artı işareti pozitif yükü gösteriyor. (Papa-vassiliou AG. *Molecular medicine: transcription factors*. *N Engl J Med*. 1995;332:46'dan izinle)

Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, et al. Mutation of the *PAX2* gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet*. 1995;9:358–364.

Tassabehji M, Read AP, Newton VE, et al. Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the *Pax-3* paired box gene. *Nature*. 1992;355:635–636.



Şekil 6-5 Gen ekspresyonu, birçok protein faktörünün enhancer ve promoter dizilerine bağlanması ile başlar. Bu faktörler, RNA polimeraz enzimi ve birçok polimeraz ilişkili proteinleri içeren transkripsiyon başlatma kompleksinin oluşmasına yardımcı olur. Primer kopya (pre-mRNA) hem ekzon hem de intron dizilerini içerir. Transkripsiyon sonrası işlem, RNA kopyasının her iki ucundaki değişikliklerle başlar. 5' ucunda enzimler özel bir nükleotid başlığı ekler; 3' ucunda bir enzim, son ekzondaki AAUAAA dizisinden yaklaşık 30 bp sonra pre-mRNA'yı keser. Diğer bir enzim yaklaşık 200 adenin nükleotidden oluşan bir poli A kuyruğu ekler. Bundan sonra, splayozomlar, ekzonlar ve intronlar arasındaki sınırlarda bulunan RNA'yı keserek intronları çıkarır. Birleştirilmiş mRNA artık olgunlaşmıştır ve sitoplazmada protein translasyonu için çekirdekten ayrılabilir. (Rosenthal N. *Molecular medicine: regulation of gene expression*. N Engl J Med. 1994;331:932'dan izinle)

DNA'dan RNA Oluşturmak

RNA'nın 3 temel sınıfı:

- taşıyıcı RNA (tRNA)
- ribozomal RNA (rRNA)
- mesajcı RNA (mRNA)

RNA polimeraz transkripsiyon kompleksi, *heteronükleer* RNA ya da *hnRNA* denilen, DNA'nın bütün ekzon ve intronları içeren, anti sense sarmalının eksiksiz tamamlayıcı bir kopyasını oluşturur. *hnRNA*'nın yaklaşık %25'i, sonunda intronları çıkararak olgun bir ürün oluşturan RNA birleştirmesi yoluyla modifiye edilir. Bu modifiye edilmiş *hnRNA*, proteine dönüşebilmek için çekirdekten ayrılan mRNA'dır. DNA aynı zamanda çekirdeği hiç terk etmeyen, aksine içerisinde yer alıp transkripsiyon düzenlenmesi ve X inaktivasyonu gibi işlevleri gören RNA'ya kopyalanabilir. İster yalnız ister proteinle birleşmiş olsun, RNA'lar aynı zamanda hücresel işlevlerde önemli olacak enzimatik aktiviteye sahip olabilirler.

mRNA'nın İşlenmesi

DNA'nın *hnRNA*'ya kopyalanmasından sonra, çekirdek içinde olgun mRNA'nın sitoplazmaya taşınmasından önce önemli kimyasal değişiklikler yapılır. Ribozom bağlanmasına yardımcı olan başlık, tek sarmal RNA'nın 5' sonuna eklenir. Yaklaşık 20 bp, özgün bir ribonükleazla 3' translasyona uğramayan sondan atılır ve yaygın adenin bazlarından oluşan poli A kuyruğu eklenir.

Intron Çıkarılması

Sadece ekzonları ya da kodlayıcı segmentleri içeren bir mRNA oluşturmak üzere, birleştirme denilen çok iyi organize edilmiş işlemle modifiye mRNA'dan intronların çıkarılması gerçekleşir. Ekzonlar daha sonra ribozomlarda translasyona uğrar. Birleştirme, *spleysozom* diye adlandırılan RNA ve proteinlerden oluşan özelleşmiş yapılarda oluşur. Birleştirme, her bir kodlayıcı dizinin ya da ekzonun başlangıcını ve sonunu tam olarak tanımalıdır ve birleştirme hataları genetik hastalıklara sebep olabilmektedir. İnsan hastalıklarına sebep olan nokta mutasyonlarının yaklaşık %15'i, ekzon atlanması, intron tutulması ya da gizli ek yerlerinin kullanımı gibi sapmalarla sonuçlanan birleştirme hatalarının gelişmesiyle oluşur. Birleştirme işlemindeki önemli proteinlerde oluşan mutasyonlar, retinit pigmentoza'ya neden olabilir.

Alternatif Birleştirme, İzoformlar

Alternatif birleştirme, farklı promoter bölgelerin faaliyeti ile aynı genden çoklu pre-mRNA dizilerinin oluşumudur. Bu promoter bölgeler, belirli ekzonları atlayarak geçen genlerin transkripsiyonuna neden olur. Alternatif birleştirmenin protein ürünleri genellikle *izoformlar* olarak adlandırılır. Promoter bölgeler genellikle dokuya özgüdür, dolayısıyla farklı dokular farklı izoformları eksprese eder. Distrofin geni alternatif birleştirme için bir örnektir: tam uzunluktaki distrofin kasta eksprese edilen majör izoform iken daha kısa olan izoformlar retinada, periferel sinirde ve merkezi sinir sisteminde daha baskın durumdadırlar.

Metilasyon

Transkripsiyona uğrayan DNA bölgeleri, normalde toplam DNA'nın %1 ya da %5 'i kadar olan 5-metil sitidin kalıntısından yoksundur. Kanıtlar, metilasyon ve gen inaktivasyonu arasında yakın bir bağlantı olduğunu gösterir. DNA metilasyonunun düzenlenmesi, baskılama kontrolünden sorumlu olabilir.

X-Inaktivasyonu (Liyonizasyon)

İnsan embriyosundaki ilk gelişmeler arasında en önemli oluşum, kadınlarda, aynı kromozomdaki genlerin büyük bir çoğunluğunun eksprese edilmemesiyle sonuçlanan iki X kromozomundan birisinin rastgele inaktivasyonudur. X-inaktivasyon zamanı, tam olarak bilinmemekte fakat blastosist- gastrula geçişi sırasında birkaç hücre bölünme süresinde değişebileceği düşünülmektedir. X-inaktivasyonu aynı zamanda -Mary Lyon'un keşfine atfen- *liyonizasyon* olarak da bilinir.

Lee JT, Jaenisch R. The (epi)genetic control of mammalian X-chromosome inactivation. *Curr Opin Genet Dev.* 1997;7:274–280.

Lyon MF. The William Allan memorial award address: X-chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes. *Am J Hum Genet.* 1988;42:8–16.

Baskılama

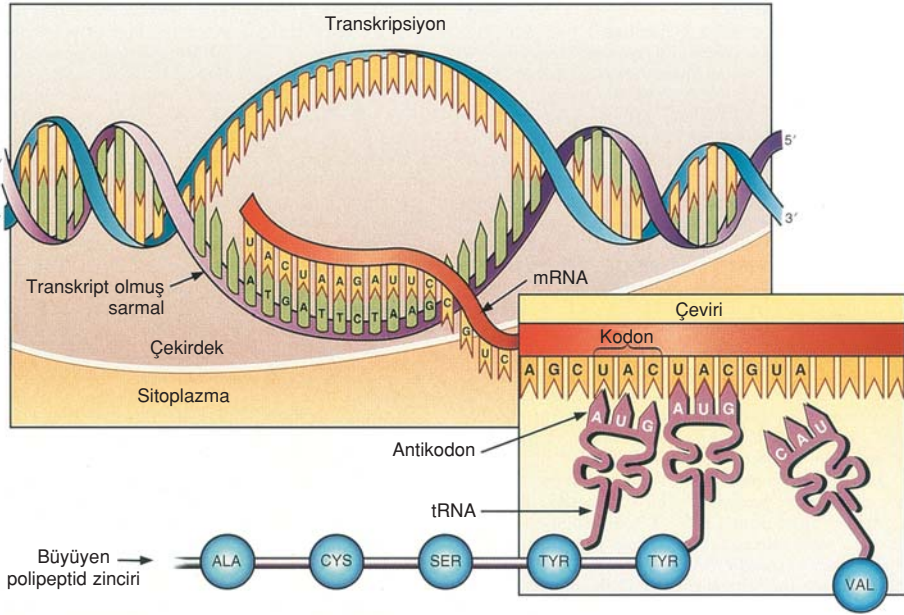
Allele-özgü işaretleme olarak da adlandırılan genetik baskılama, hangi ebeveynden kaynaklandığına bağlı olarak genin modifiye edildiği, kalıtsal ve henüz geridönüşümlü bir süreçtir. Mekanizma net değildir fakat kromatin organizasyonu seviyesinde işlediği ve heterokromatizasyon ve CpG uçlarının metilasyonunu içerdiği görülür. Baskılanabilen genlere örnek olarak Wilms tümör-baskılayıcı geni ve insan *SNRPN* geni (küçük nükleer ribonükleoprotein polipeptid N) verilebilir.

Prader-Willi ve Angelman sendromları, baskılamadaki anormallikler sonucu oluşan hastalıklara birer örnektir. Prader-Willi sendromlu hastaların yaklaşık %70-%80'i, baba tarafından gelen, bu bölgenin normal katkısının kaybına neden olan, kromozom 15q11-q13'ün delesyonunu içerir. Angelman sendromu olan hastaların %70-%80'i ise, anne katkısının kaybına neden olan, anne kaynaklı kromozom 15q11-q13 delesyona sahiptir. Ayrıca aynı ebeveynden gelen 15 kromozomu içeren tek ebeveynli dizomi (uniparental disomy), her iki sendroma sebep olabilir. Yine tek ebeveynli dizomi iki kromozom 15, Prader-Willi sendromunda anneye aittir, Angelman sendromunda ise babaya aittir. *SNRPN* geni 15q11-q13 'de haritalanır fakat sadece babadan kalıtılan allel ile eksprese edilir gibi görünmektedir.

Gen Translasyonu

Protein Sentezi

Protein sentezi, çekirdekten sitoplazmaya geçen mRNA aracılığıyla, hücre sitoplazmasında gerçekleşir. Sentez, aminoasitleri protein sentezi bölgelerine (*ribozomlar*) ulaştıran tRNA ile (1) ve protein sentezinin son aşamasında ribozomlarla bağlantı kuran rRNA ile (2) kolaylaşır (Şekil 6–6).



Şekil 6-6 Çekirdekteki transkripsiyon, çift sarmal DNA'nın 1 sarmalının tamamlayıcı nükleik asit kopyasını oluşturur (kırmızı ile gösterilen mRNA). mRNA çekirdeği terk eder ve proteine dönüştüğü yer olan sitoplazmada ribozomlarla birleşir (iç kısım). Özel taşıyıcı RNA'lar (mor ile gösterilen tRNA) nükleik asit dizisini protein dizisine dönüştüren 3-bazlı genetik kodu kullanarak, mRNA boyunca uygun aminoasitleri (mavi) sıralar. (N. Molecular medicine: DNA and the genetic code, N Engl J Med. 1994;331:40'dan izinle)

Taşıyıcı RNA

Belirli tRNA'lar, genetik kodda kullanılan her bir RNA üçlüsünü tanıır. Genetik kodlamadaki fazlalıktan dolayı, birden fazla tRNA -özel RNA üçlüsünü tanıyan kısmı (ya da *antikodon*) tarafından yönlendirilerek- aynı aminoasidi, gelişen polipeptid zincirine ekleyebilir. Bir mitokondriyal DNA bozukluğu olan MELAS(mitokondriyal ensefalomyopati, laktik asidoz, inme-benzeri olaylar) gibi bazı hastalıklar, - bu hastalıkta lösine ait olan - belirli tRNA'ların genetik kusurundan kaynaklanır.

Taşıyıcı RNA'lar, 70-80 nükleotide sahip, küçük moleküllerdir. RNA'nın kendi üzerine G'den C'ye Watson- Crick baz çiftlenmesi yoluyla bir üç boyutlu yonca yaprağı dokuşu oluşur. Bir kıvrım -*antikodon ilmeği*- kendine özgü tRNA için, mRNA üçlüsünü tanıyıcı bölgeyi içerir.

Taşıyıcı RNA'lar, molekülün belirli bir bölgesine eklenen kendisine özel aminoasit ile yüklenmelidir. Bu aşama, 20 ayrı aminoasit tRNA sentaz ile gerçekleşir; her biri o aminoasidi kodlayan 1 ya da daha fazla tRNA'ya belirli bir aminoasidi ekler.

tRNA ve rRNA'daki tamamlayıcı baz dizileri arasındaki hidrojen bağlarının oluşumuyla, tRNA aminoasit kompleksi ribozomda bir bölgeye eklenir. Protein sentezi N-ter-

minalinde başlar ve karboksil terminaline doğru ilerler. Son peptidin N-terminal ucu böylece ORF'nin 5' ucuna karşılık gelir.

Ribozomal RNA

Ribozomal RNA'lar, genom boyunca dağılmış genlerin birçok kopyalarıyla kodlanır. İnsan hücreleri, 5 kromozom üzerinde küçük kümeler halinde yayılmış rRNA genlerinin en geniş 45S komponentinin yaklaşık 200 kopyasını içerir. Her genom, boyutu yaklaşık 120 bp olan küçük 5S rRNA genlerinin yaklaşık 2000 kopyasını içerir; bunlar diğer rRNA genlerinden uzakta, ayrı olarak küçük gruplar halinde yerleşmişlerdir. Bunun gibi fazlalıklar, gelişmiş organizmalar için gereken seviyelerde protein sentezini sağlamakta gereklidir.

DNA Replikasyonu

Gen replikasyonu şaşırtıcı bir doğrulukla gerçekleşir. DNA replikasyonundaki son hata oranı, her hücre üretilmesindeki her bir baz çiftinde yaklaşık 1×10^{-10} mutasyondur. Yaklaşık olarak her 100.000'de bir birey, yeni bir hastalık üreten mutasyonu barındırır. Bazıları yararlı bile olabilen nötr değişimlerin insidansı, muhtemelen biraz daha büyüktür. Eğer DNA replikasyon hata oranı sıfır olsaydı, genetik çeşitlilik ve gelişme imkansızlaşabilirdi. Eğer oran daha yüksek olsaydı, ebeveynin birinden gerçek kopya elde etme olasılığı düşer ve mutasyonlar her bir hücre bölünmesi ile çoğalır, hatta sonunda hücre disfonksiyonu, hücre ölümü ya da kanser oluşumuna neden olabilirdi. Kanıtlar yaşlanma aşamasının, DNA tamirinin etkinliğinin ve doğruluğunun kaybına bağlı olduğunu gösterir.

DNA replikasyonu, çift sarmal DNA'nın ayrıldığı ve replikasyonun iki yönlü ilerlediği, her birine *replikasyon kökeni* denilen kromozomların belli kısımlarından başlar. DNA replikasyonu için basit bir görüş, çekirdekte bulunan genetik bilginin, yalnızca hücre bölünmesinden önceki S-fazında duplike edildiğini savunur. Yine de, gerçekleşmesi gereken asıl olaylar karışıktır. Bunlar, milyarlarca nükleotidi kapsayan tüm genomun kopyalanmasını ; kopyaların duplike kromozomlara paketlemesini ve sonrasında mitoz ve mayoz aşamalarında oluşan karışık hareketlerle kopyalanan kromozomların doğru olarak kız hücrelere ayrılmak üzere yönlendirilmesini içerir. Yüzden bine kadar birçok bölgede belirli olaylar, doğru zamanda oluşmalıdır. Bu olaylar hücre siklusunu yöneten yüzlerce gen ürününün faaliyeti ile uyumlu olmalı, replikasyonu başlatmalı, kromozomlar oluşturma ve mitotik içcikleri meydana getirmelidir. Bu mekanizmaların birçoğu artık anlaşılma-ya başlanmıştır.

DNA Onarımı

DNA Hasarı

DNA devamlı olarak ultraviyole ışınları, kimyasallar ve spontan deaminasyon gibi mutanjenlerden kaynaklanan hasarlara maruz kalmaktadır. Her bir hücre, normal vücut ısı-

sına bağlı olarak spontan DNA kırılmasıyla günde 10.000 baz kaybeder. Bu süreç, purin bazlarının hidrolitik kaybını ya da sitozinin urasile ve daha az sıklıkla adeninin hipoksantine deaminasyonunu içerebilir. Oksidasyon, alkilasyon, serbest radikal oluşumu ve diğer genel metabolik tepkiler DNA'yı bozabilir. Onarım olmadığında, bu mutasyonlar birikir ve tümör oluşumuyla sonuçlanır. Hasarlı DNA'nın, insanlarda kanserlerin yaklaşık %80-%90'ına sebep olduğu tahmin edilmektedir.

Hasarlı DNA bölümleri 2 mekanizma ile ustaca düzeltilebilir: *Eksizyon tamiri* ve *yanlış eşleşme tamiri*. Replikasyon aşamaları, transkripsiyon, yanlış eşleştirme tamiri, eksizyon tamiri ve gen ifadeleri, çapraz etkileşim sistemleriyle koordine edilir. Mayozdaki crossing-over boyunca DNA segmentlerini kesen ya da yamalayan enzimler DNA tamirinde de bulunmaktadır. Çift sarmal DNA'yı çözen moleküller (*helicazlar*) replikasyonda, transkripsiyonda ve DNA eksizyon tamirinde yer alır.

Antionkogen p53'ün, DNA onarılamaz bir şekilde hasar gördüğünde, hücrelerin çoğalmasını önleyerek " genom muhafızı" olarak çok önemli bir rol oynadığı görülür. Ultraviyole ve iyonize edici ışıklardan sonra p53 seviyeleri artar. p53, DNA replikasyonuna doğrudan engel olur ve RNA polimeraz transkripsiyon faktörlerinden biri ile bağlanır (TFIIH). Hasarın derecesi hafifse, artan p53 üretimi, DNA onarımı yapılana kadar, geridönüşümlü hücre arrestine neden olur. Eğer DNA hasarı çok büyük ya da geri dönüşsüz ise, p53 üretimi ciddi bir şekilde artar ve büyük olasılıkla ürününün apoptozu başlattığı BAX geninin ekspresyonu ile apoptoz oluşur. p53 eksikliğinde, DNA hasarı sonucu hücrenin faaliyetinin durdurulması gerçekleşmez ve hücreler apoptoza giremez. Böylece, p53 mutasyonları tümör oluşumuna eğilim oluşturur.

Ataksi-telanjiectazi (Louis-Bar sendromu)'da mutasyona uğrayan genin-ATM olarak adlandırılan protein kinaz - DNA tamirinde yer aldığı görülür. ATM gen ürünü sinaptosomal komplekslerle ilişkilidir, kromozal sinapsis ilerletir ve mayoz için gereklidir. Ataksi-telanjiectazi'li insanlar kanser riskine 3 kat daha fazla sahip olurlar.

Latchman DS. Transcription-factor mutations and disease. *N Engl J Med*. 1996;334:28–33.

Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997;88:323–331.

Yu CE, Oshima J, Fu YH, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science*. 1996;272:258–262.

Yanlış Eşleşme Tamiri

Tek baz çifti mutasyonları, DNA replikasyon sırasında 100.000 kopyalanmış nükleotidde 1 oranında meydana gelir. Bu gibi hatalar yanlış baz eklenmesiyle(Ör. C karşısına A) ya da DNA replikasyonu sırasında heliksde 5 ya da daha fazla eşleşmemiş bazlar oluşturacak şekilde fazladan nükleotid eklenmesiyle oluşabilir. Replikasyon kompleksinin düzeltme işlevleri yanlış katılma hatalarının 1000'de 1'i hariç geri kalan hataların önem derecesini 10^{-8} 'e azaltarak düzeltebildiği görülmektedir. Geri kalan hataların tamir işlemi, 100'de 1'i hariç bütün hataları düzelten, son genel replikasyon hata oranı 10^{-10} ile sonuçlanan yanlış eşleştirme tamir sistemini içerir.

Mutasyonlar ve Hastalık

Hastalık Üretici Mutasyonları Tanımlamak için Gerekli Şartlar

Belli bir DNA mutasyonunun hastalık oluşturuu olarak kabul edilmesi için aşağıdaki şartlar bulunmalıdır:

- Mutasyon normal popülasyonda oluşmaz. (varyasyon hastalıktan daha sık olmalıdır)
- Protein işlevini veya ekspresyonunu değiştiren DNA dizileri üretir.
- Kalıtım tipine göre aile üyelerindeki değişkenlik hastalıkla birlikte ayrıştırılabilir. (belirli bir ailedeki birlikte ayrışmanın önemi, birlikte ayrışmamanın olası şansına bağlıdır.)

Mutasyonlar

Mutasyonlar, basit DNA delesyonu ya da eklenmesi gibi tek baz çiftinde değişim; ya da inversiyon, duplikasyon ya da translokasyon gibi daha karışık yeniden düzenlemeleri içerebilir. 3'lü grup haricindeki herhangi bir sayıdaki baz çiftinin delesyonu, eklenmesi ya da duplikasyonu, aşağı yönde tüm DNA dizisinin frameshift'lerini, mesajın kesilmesi ya da stop kodon oluşturacak şekilde yeniden oluşturabilir.

Aktif gen ürünüyle sonuçlanmayan mutasyonlara “*null mutations*”-geçersiz mutasyondendir. Geçersiz mutasyonlar, (1) ya doğrudan stop mutasyonu ya da aşağı yönde prematüre stop kodon oluşturmalarıyla frameshift üreten ya da (2) ekzon kaybı ya da birleştirilmiş mRNA'ya uygun olmayan intron katılımı ile sonuçlanan, birleşme bölgelerinin kaybı ya da kazanılmasına neden olan missense ya da nonsense mutasyonları içerir.

Mutasyonlar ayrıca yararlı (gelişime yol açan) ya da zararlı (hastalığa yol açan) işlev kazanımına yol açabilir. İşlevdeki yararlı kazanıma örnek olarak bakteriler arasında antibiyotik rezistansının ortaya çıkışı verilebilir. İşlevdeki zararlı kazanıma örnek ise, normal fizyolojik işlev kaybına neden olacak şekilde hedef proteine çok sıkı bağlanan reseptör proteinidir. Çoğu otozomal baskın bozukluklar sıklıkla bu türdendir.

Tek baz çifti mutasyonları, zararsız çok çeşitliliğe ya da DNA değişimlerine yol açacak şekilde, aynı aminoasidi ya da aminoasit dizisinde tolere edilebilir değişimleri kodlayabilir. Bunlar *korunmuş baz çifti mutasyonları* olarak adlandırılırlar.

Transisyon ve transversiyon

Transisyonlar, bir pürinin diğer bir pürinle ya da bir primidin diğer bir primidinle yer değiştirmesidir (S-T, G-A, T-S, A-G). Transversiyonlar, bir pürinin bir primidinle ya da tam tersiyle değişimidir (S-A, S-G, G-T, T-G).

Özel dizi değişimleri

Belli bir hastalıkla ilişkili DNA dizisindeki bir değişim, değişimin hastalığa neden olduğunu tek başına göstermez. Allelik olmayan dengesizlikten ötürü, önemli ölçüde gen üretimini değiştirmeyen ya da tolere edilebilen mutasyonların var oluşu hastalıkla birlikte ayrıştırılabilir.

Polimorfizm

Polimorfizm, normal popülasyonda sıklıkla görülen, DNA dizisindeki herhangi bir değişimdir. Kural olarak, %1 ya da daha yüksek sıklıkta bulunan değişimlere polimorfizm denir.

Kanser Genleri

Kanser, onkogen aktivasyonu ve tümör-baskılayıcı gen kaybını içeren çok sayıda genetik mekanizmadan sonuçlanmaktadır. Proto-onkogen ürünleri, sıklıkla normal gen gelişimi ve farklılaşmasını yöneten dış mesajların intraselüler mekanizmaya sinyal iletiminde yer alır (Şekil 6–7). Bu nedenle, proto-onkogenlerin DNA dizileri, insanlar ve maya gibi farklı organizmalar arasında doğada yeterince korunur. Proto-onkogenler, normal düzenlemenin bozulması ya da zarar görmesiyle onkogenlere dönüşebilir.

Onkogenler

Onkogenler, ilk olarak, hücre gelişimi kontrolünü elde etmek için bu genleri konaklarından elde etmiş olan retrovirüslerde tespit edilmiştir. Bu gibi onkogenler viral kaynaklarına göre adlandırılarak tanınır; örneğin '*ras*' (rat sarkom virüsü). Bu onkogenlerin sadece virüs sebebiyle malignitelerde değil ayrıca insanlardaki genel viral olmayan kanserlerde etkinleştiği bulunmuştur. Onkogenler otozomal dominant özelliklerin davrandığı gibi davranırlar ve sadece bir mutant allel, muhtemelen sinyal aktarımı düzenlemesindeki baskın olumsuz etkisi yoluyla, tümör oluşumunda yeterlidir.

Tümör baskılayıcı genler

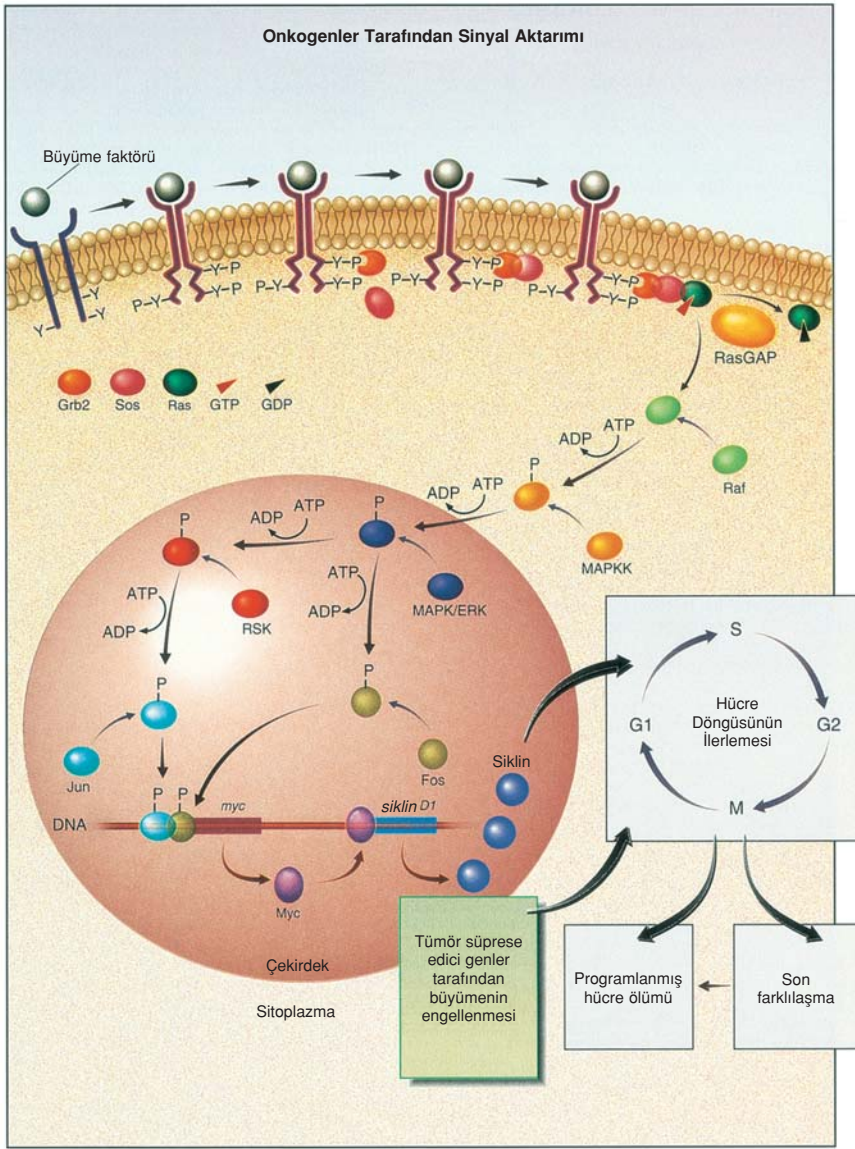
Antionkogen olarak da adlandırılan *tümör-baskılayıcı genleri*, kontrol edilemeyen hücre üremesini önlemek için bir işlevsel kopyada bulunması gereken genlerdir. Bazıları, hücre döngüsündeki kontrol noktalarında yer alan ürünlere sahip genleri temsil etse de, tümör-baskılayıcı genlerin bir tipik özelliği normal işlevlerinin çeşitliliğidir. Tümör-baskılayıcı genlere örnek olarak retinoblastom genleri, Wilms tümörü, nörofibromatoz tip 1 ve 2, tuberosklerozis, ataksi-telanjiyektazi ve von Hippel-Lindau hastalığı verilebilir. Ataksi-telanjiyektazi hariç bütün bu örnekler otozomal dominant özellik gibi davranırlar, fakat tümör oluşum mekanizması, onkogenlere nazaran tümör-baskılayıcı genlerde çok farklıdır. Eğer bir allel kalıtsal mutasyondan ötürü kusurluysa, tümör oluşumu için diğer allel de kaybolmalıdır. Bu ikinci allelin kaybı '*heterozigozite kaybı*' olarak tanımlanır ve ikinci mutasyon, gen delesyonu, kromozal kayıp ya da mitotik rekombinasyondan oluşabilir.

Krontiris TG. Oncogenes. *N Engl J Med*. 1995;333:-306.

Mitokondriyal Genom

Genetik Kod

Mitokondriyal DNA (mtDNA) insan hücresindeki toplam DNA'nın %0.3 'ünü, fakat insan genomunun sadece %0.0005'ini oluşturur. Tüm dizi (insanlarda 16,569 bp uzunlukta) çok



Şekil 6-7 Hücre döngüsünde, DNA sentezinden mitozaya ilerleyişi, DNA replikasyonunda önce (G1) ve sonra (G2) fazlar içerir. Farklılaşmak için sinyal alındığında, hücreler döngüyü terk eder ve son farklılaşma yoluna girer. Bazı durumlarda, hücreler programlanmış hücre ölümü (apoptoz) yoluna girebilir. Sinyal aktarımı, büyüme faktörünün kendine ait transmembran reseptörüne bağlanmasıyla başlar (yukarı sol). Genellikle, sonraki basamak reseptörün dimerizasyonudur. Sonrasında reseptör alt birimleri tirozin rezidülerinden fosforile olurlar (Y). Fosfotirozinler (P), reseptörde birçok protein için kıyıya yanaşma (docking) bölgeleri oluştururlar. Bunlardan bazıları fosforilasyona uğrar, diğerleri plazma membranına birçok bileşikli kompleksler alırlar. Burada gösterilen benzer bir etkileşim, Ras GTP az'ın aktivasyonudur. Ras'ın aktivasyonuyla başlayan fosforilasyon kaskadında, Raf kinaz baş- ka bir kinazı (mitojen ile aktive edilen protein kinaz kinaz veya MAPKK) fosforiller, sonrasında üçüncü bir kinazı, mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz veya MAPK, fosforiller. MAPK doğrudan transkripsiyon faktörlerini ve transkripsiyon faktörlerini fosforilleyebilen ribozom S6 protein kinazı (RSK) aktive eder. MAPK muhtemelen en az 2 ilişkili proteini temsil eder. 2 transkripsiyon faktörü, Fos ve Jun, gösterilmiştir. Bunlar, tam olarak aktif transkripsiyon faktörü oluşturmak üzere birleşirler. Fos'un MAPK ile, Jun'un RSK ile fosforilasyonu, bunların myc geni yakınındaki özgün DNA dizilerine bağla- narak, genin transkripsiyonun başlamasına neden olur. Myc proteininin kendisi, bazı bağlayıcı eşle- ri (gösterilmemiştir) ile bir transkripsiyon faktörüdür. Myc'nin DNA'da kendisine özgü tanımlayıcı böl- gelerine bağlanması, başka genleri aktive eder. Siklin D1, hücrelerin G1'den S fazına ilerlemesini başlatır. (Krontiris TG. Molecular medicine: oncogenes. N Engl J Med. 1995;333:304'dan izinle)

sayıda türde bilinmektedir. Her bir küçük dairesel kromozom, sitokrom oksidaz gibi birçok solunumsal komplekslerin ve bunun yanında tRNA'lar ve rRNA'ların polipeptidlerinin oluşumu için gerekli genleri içeren, 37 geni kapsar. Bu ekstrasnükleer ya da sitoplazmik genler, mitokondriyal solunum zincirinin 69'dan fazla peptidinden 13'ünün ve adenozin triphosphate (ATP) sentazın üretimini belirlerler. Mitokondriyal solunum zinciri peptidlerinin geri kalanı, nükleer DNA tarafından kodlanır. mtDNA'nın translasyon düzeninin genetik kodu 'evrensel' koddan farklıdır.

Genomik Yapı

Mitokondriyal DNA çift sarmallı dairesel DNA şeklindedir. Histonlar bulunmaz. mtDNA'nın yapısal kodlama bölgelerinin DNA'sı, intron içermez; onun yerine, prokaryot DNA'sındakine benzeyen ORF'den oluşmuştur.

DNA sentezi için, çekirdek DNA polimeraz α , β , δ ve ϵ kullanırken, mitokondri özgün bir DNA polimerazı (DNA polimeraz γ) kullanır. mtDNA'nın mutasyon oranı, nükleer DNA'dan 10–20 kat daha yüksektir. Aşağıdaki 3 durum bu yükselen mutasyon oranına katkıda bulunur:

- koruyucu histonların yokluğu
- onarıcı enzimlerin yokluğu
- reaktif oksijen türleriyle DNA hasarına yol açan mitokondrideki yüksek oksijen konsantrasyonu

Mitokondriyal Hastalık

Göz ya da görsel sistemlerle ilişkili önemli sayıda bozukluk mitokondriyal delesyonlar ve mutasyonları içerir. Mitokondriyal hastalıklar, bir özelliğin kalıtsal geçiş paterni anneden geçişi gösteriyorsa düşünülmelidir. Kalıtsal patern kabaca X'e bağlı geçişe benzetilebilir. Anne kaynaklı geçiş, X'e bağlı kalıttımdan, etkilenen kadınların tüm çocuklarının hem erkek hem kız çocuklar-özellği taşıyabilmeleri fakat sadece kız çocukların bu özelliği aktarabilmeleri yönüyle ayrılır.

Mitokondriyal hastalığın fenotipi ve şiddeti, mutasyonun doğasına, heteroplazminin derecesi ya da varlığına (mtDNA türlerinin 1 veya daha fazlasının beraber bulunması, Ör. Wild (yabani) tip ve mutant) ve dokuların oksidatif ihtiyaçlarına bağlı olarak görülür. mtDNA'nın spontan delesyonları ve mutasyonları yaş ile artar, ve bu artış ATP'nin kullanılabilirliğini azaltacak şekilde elektron taşıma sisteminin yapısını ve etkisini azaltır. Enerji üretimi, hücrelerin ya da dokuların işlevinin devamını sağlamakta yetersiz kaldığında hastalık oluşur. Doku oksidatif fosforilasyon eşiği ve mtDNA'nın kalıtsal mutasyonlarının ekspresyonu ile yaş arasında önemli bir etkileşim bulunmaktadır.

Her bir hücre bölünmesiyle, belli bir kız hücreye paylaştırılan mutant mtDNA kopya sayıları, mendelyan kalıtsal özelliklerinin tersine rastgeledir. Birkaç hücre bölünmesinden sonra, bazı hücreler, yalnızca şansla, sonraki hücre sıralarında homoplazmiye doğru kaymayla sonuçlanacak şekilde, mtDNA'nın daha normal ya da daha mutant kopyalarını elde ederler. Bu sürece *replikatif ayrışma* denir. mtDNA delesyonlarıyla, daha küçük silinen molekülün tercihli replikasyonu, zamanla silinen kopyaların çoğalmasına neden olur.

Homoplazmiye doğru olan eğilim, hastalıkların neden yaş ile kötüleştiğini ve organ sistemlerinin multisistem mitokondriyal hastalıklarda neden öncelikli olarak oluşmadığını açıklar.

Mitokondriyal hastalıklar aşağıdaki kategorilere ayrılabilirler: (Şekil 6–8)

- kronik ilerleyici eksternal oftalmopleji (CPEO), Kearns-Sayre sendromu ve Pearson ilik-pankreas sendromu gibi mtDNA'nın yeniden düzenlenmeleriyle(delesyon ve eklenme) oluşan bozukluklar
- anne kaynaklı olarak kalıtılan sensorinöral sağırılık ve aminoglikozidle indüklenen sağırılık gibi mtDNA- kodlanmış rRNA mutasyonları
- MELAS sendromu, kusurlu kırmızı lifli miyoklonik epilepsi (MERRF), erişkin başlangıçlı diyabet ve sağırılık ve CPEO (yaklaşık vakaların %30'unda) gibi mtDNA-kodlanmış tRNA mutasyonları
- Leber'in kalıtsal optik nöropatisi (LHON) ve nöropati, ataksi ve retinit pigmenter (NARP) gibi missense ve nonsense mutasyonlar

Kronik ilerleyici eksternal oftalmopleji

CPEO, genellikle mitokondriyal genomun bir kısmının delesyonu sonucu, ilerleyici pitoz ve kusurlu kırmızı lifli myopati ile ilişkili göz kaslarının paralizisini içeren bir bozukluktur. CPEO'lu hastalarda, sıklıkla belirgin görmeye engel oluşturmayan pigmenter retinopati mevcuttur. Nadir olarak, *CPEO-artı (plus) sendromlar* diye adlandırılan durumlarda, daha belirgin retinal bulguları ya da diğer sistem bulguları görülebilir. Kearns-Sayre sendromunda, CPEO, kalp bloğu ve görmeyi belirgin biçimde düşüren ciddi RP ile ilişkilidir. Pearson ilik- pankreas sendromu, mtDNA'nın büyük delesyonu sonucu oluşur ve sideroblastik anemi ve pankreatik ekzokrin fonksiyon bozukluğu gibi tamamen değişik fenotipler gösteren daha genç hastalarda görülür. Fakat, daha ileriki yaşlarında etkilenen hastalarda, Pearson ilik-pankreas sendromu Kearns-Sayre sendromuna benzer fenotip ile karşımıza çıkabilir.

CPEO'lu hastaların yaklaşık %50'sinde gösterilebilir mtDNA delesyonları bulunmasına rağmen, neredeyse tüm Kearns –Sayre sendromlu hastalarda büyük delesyonlar mevcuttur. Gösterilebilen mtDNA mutasyonu taşımayan CPEO'lu hastaların neredeyse %30'u, -aynı mutasyonun MELAS sendromlu hastalarda lösin tRNA'sında görüldüğü-3243 pozisyonundaki nükleotidde nokta mutasyonuna sahip olabilir. Kearns Sayre ve CPEO gibi delesyonlarla ilişkili bütün sendromlarda, delesyonun tespit edilmesi genellikle kas dokusunun çalışılmasını gerektirir.

Leber'in herediter optik nöropatisi

Mitokondriye bağlı en önemli oftalmolojik hastalık,erkeklerde kadınlara göre daha sık görülen fakat yine de tipik X'e bağlı geçiş paternine uymayan *Leber'in Hedefiter Optik Nöropatisi (LHON)*'dir. Özellik, etkilenen erkeklerin çocuklarına geçmez, LHON'li kadın hastaların hemen hemen her erkek ve kız çocuğu özelliği kalıtsal olarak taşırlar. Vakaların yaklaşık %50'sinde, LHON gelişimi, NADH dehidrogenaz sentezinde yer alan insan mtDNA'sındaki tek baz değişimi (*ND-4* genindeki 11778 pozisyonundaki nükleotidin G'den A'ya değişimi) ile ilişkilidir. Optik atrofiye ek olarak, hastalarda peripapiller mikroangiopati ve özellikle Wolf-Parkinson White hastalığı gibi kardiyak bozukluklar görülebi-

KISIM IV

Biyokimya ve Metabolizma

Giriş

Çeviri: Dr. Dicle Hazırolan

Görme biyokimyasında, geçen 15 ila 20 yılda kayda değer ilerlemeler meydana gelmiş ve bu sürede çok sayıda derleme, araştırma makalesi ve kitaplar yayınlanmıştır. Kısım IV, Biyokimya ve Metabolizma, hem pratisyenler hem de oftalmoloji asistanları kadar, gözün biyokimyasındaki son bilgilere ulaşmak isteyen öğrenci ve araştırmacılar için yazılmıştır. Görme biyokimyasındaki bilgilerdeki son gelişmeler, oftalmik araştırmacılar arasında artan uzmanlaşma alanı haline gelmiştir. Bu bölümler, gözyaşı tabakası, kornea, iris ve silyer cisim, hüümör aköz, lens, vitreus, retina, retina pigment epiteli ve serbest radikaller, ve antioksidanlar gibi oküler biyokimyadaki birçok alanı kapsamaktadır. Konular, asistanlık eğitiminde ve takip eden uygulamada, temel bilimi klinik problemlerle ilişkilendirmek için hazırlanmıştır.

Gözyaşı Tabakası

Çeviri: Dr. Dicle Hazırolan

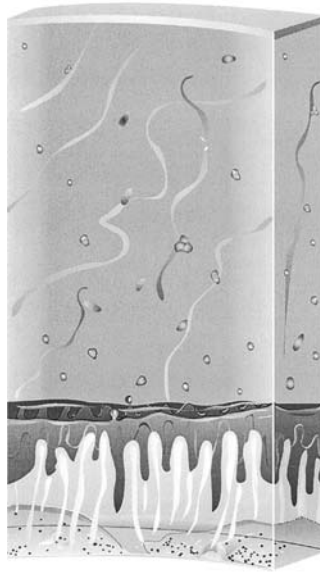
Gözyaşı tabakasının birincil görevi, hava-göz arayüzeyinde düzgün optik yüzey oluşturmak, atıkların kaldırılması için ortam sağlamak, oküler yüzeyi korumak ve kornea epiteline oksijen, büyüme faktörleri ve diğer bileşenleri temin etmektir. Gözyaşı tabakası, gözyaşı bileşenlerini ve atıklarını punktumlara taşır. Bunlara ilaveten, büyük oranda antimikrobiyal ajan bulundurur, kornea-göz kapağı ara yüzeyini ıslatır ve oküler yüzeyin kurumasını engeller. İnsan gözyaşı

- kenar gözyaşı bandı
- açıkta olan bulber konjonktiva ve korneayı kaplayan, preoküler tabaka (prekorneal gözyaşı tabakası)
- konjonktival kese (kapaklar ve bulber konjonktiva arasında) arasında dağılmıştır.

Prekorneal gözyaşı tabakası, üç tabakalı bir yapı göstermekte olup, önde lipid tabakası, ortada aköz faz ve arkada da müsün tabakasından meydana gelmiştir. Gözyaşı tabakasının kalınlık ölçümleri büyük oranda değişiklik göstermektedir. Prekorneal gözyaşı tabakasının orijinal ölçümleri, ortalama kalınlığın yaklaşık 8-9 μm olduğunu ve aköz fazın yaklaşık tüm kalınlığı oluşturduğunu ortaya koymuştur (Şekil 8-1). Bunun ardından konfokal mikroskopi ile yapılan bir çalışma, müsün tabakasını 30 μm , aköz tabakayı da 10 μm kalınlığında bulmuştur. Bunun aksine başka bir çalışma, reflektometre kullanarak gözyaşı tabakasının sadece 3-4 μm kalınlığında olduğunu göstermiştir. Gözyaşı tabakası kalınlığı konusunda ortak görüş bulunmamaktadır. Ayrıca, müsünler elektrolit ve suyu emdiğinden, müsün ve aköz tabakasını ayırmak kesin olmayabilir. Durağan halde gözyaşı hacmi anestetize edilmemiş gözde 7,4 μL ve anestetize edilmiş gözde 2,6 μL olup, bu hacim yaşla beraber azalır. İnsan gözyaşı tabakasının bazı özellikleri Tablo 8-1'de verilmiştir.

Lipid Tabakası

Gözyaşı tabakasının ön yüzü (yaklaşık 100 molekül kalınlığında), meibomian (tarsal) bezlerden salgılanmış polar ve non-polar lipidlerden oluşur (Şekil 8-2). Bu bezler üst ve alt göz kapağının tarsal kısmında yerleşmiştir. Kolinesteraz-pozitif olan ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) içeren parasempatik sinirler tarafından uyarılır. Sempatik ve duyuşal sinirler de seyrek miktarda dağılmış olarak bulunur. Nöropeptid Y (NPY)-pozitif sinirler de boldur. Üst kapakta yaklaşık 30-40 meibomian bez ve alt kapakta da 20-30 daha küçük bezler mevcuttur. Her bir bezin ağzı, tarsal gri çizgi ve mukokütanöz bileşke arasında ka-



Yüzeyel lipid tabakası
~0.1–0.2µm kalınlığında

Aköz tabakası
~7–8µm kalınlığında

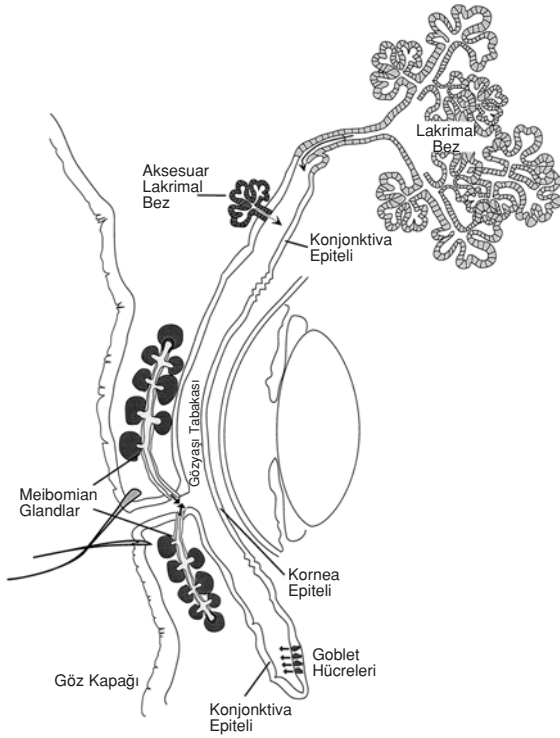
Bağlı münin tabakası
1µm kalınlığında

Epitelin mikrovilluları
içe doğru uzanan münin tabakasının yüzeyi

Şekil 8-1 Dış lipid tabakası, orta aköz tabaka, iç mukus tabaka ve oküler yüzey epitelinin apikal hücreleri üzerindeki mikrovilluları gösteren gözyaşı tabakasının şematik çizimi. (Marshall D. *Tear layer mechanics*: Bennet ES, Weissman BA, Ed. *Clinical contact lens practice*. Philadelphia: JB Lippincott; 191:2.)

Tablo 8-1 İnsan Gözyaşı Tabakasının Özellikleri

<i>İçerik</i>	Su	%98,2
	Katı	%1,8
<i>Kalınlık</i>	Toplam	6,5-7,5 µm
	Lipid tabaka	0,1-0,2 µm
<i>Hacim</i>	Anestetize edilmemiş	7,4 µL
	Anestetize edilmiş	2,6 µL
<i>Salgı hızı</i>	Anestetize edilmemiş	
	Schirmer	3,8 µL/min
	Florofotometre	0,9 µL/min
	Anestetize edilmiş	
	Schirmer	1,8 µL/min
	Florofotometre	0,3 µL/min
<i>Devir hızı</i>	Normal	%12-%16/ min
	Uyarılmış	%300/min
<i>Buharlaştırma hızı</i>		0,06 µL/cm ² /min
<i>Ozmolarite</i>		2963-08 mOsm
<i>pH</i>		6,5-7,6
<i>Elektrolitler (mmol/L)</i>	Na ⁺	134-170
	K ⁺ 26-42	
	Ca ²⁺	0,5
	Mg ²⁺	0,3-0,6
	Cl ⁻ 120-135	
	HCO ₃ ⁻	26



Şekil 8-2 Gözyaşı tabakasına katkıda bulunan ana gözyaşı bezlerinin ve oküler yüzey epitelinin şematik çizimi. Meibomian bezler (yağlı tabakayı salgılar), ana gözyaşı bezleri, yardımcı gözyaşı bezi, konjonktiva epiteli (aköz tabakayı salgılar) ve konjonktival goblet hücreleri gösterilmiştir (mukus tabakasını salgılar). (Dart DA, Sullivan DA. Wetting of the ocular surface: Albert DM, Jacobiec FA, eds. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: Saunders; 1994;967)

pak kenarındaki deriye açılır. Göz kapağı kenarında yerleşmiş, kirpik kökleri ile yakın ilişkili olan Zeis sebace bezleri de gözyaşı tabakasına katılan lipidleri salgırlarlar.

Lipid tabakasının 4 görevi

- buharlaşmayı geciktirmek
- gözyaşı tabakasının optik özelliğine, hava-gözyaşı ara yüzeyindeki konumundan ötürü, katkıda bulunmak
- bir hidrofobik engel (*lipid şeridi*) oluşturarak, yüzey geriliminin artmasıyla meydana gelecek gözyaşı taşmasını engellemek
- gözyaşının kapak kenarına olan hasarı önlemek

Polar lipidler yüklü bileşimler olduğundan (*fosfolipidler*), aköz-lipid ara yüzeyinde yerleşirler. Fosfolipidlerin yağ asitleri diğer hidrofobik lipidlerle (lipid tabakasının hacmini oluşturan kolesterol ve balmumu esterleri) kovalan ve yüklü olmayan bağlarla etkileşirler. Çoklu doymamış yağ asit oranı çok düşük olduğundan, gözyaşı lipidleri, lipid peroksidasyonuna maruz kalmazlar.

Aköz Faz

Orta aköz tabaka ana ve yardımcı gözyaşı bezleri tarafından salgılanır (Bkz. Şekil 8-2). Elektrolit, su ve protein ihtiva eder. Ana gözyaşı bezi, levator aponörozu tarafından 2 anatomik kısma bölünmüştür; *orbital* ve *palpebral* kısımlar. Yardımcı gözyaşı bezlerinin üçte

ikisini teşkil eden *Krause bezleri*, üst forniksin lateral kısmında bulunur. Bir kısım Krause bezi, alt fornikte de mevcuttur. *Wolfring bezleri*, değişken bir biçimde her bir tarsın proksimal kenarında yerleşmiştir. Yardımcı gözyaşı bezleri, yapısal olarak ana gözyaşı bezine benzer.

Ana gözyaşı bezi, nörotransmitterlerden asetilkolin ve VIP içeren, parasempatik sinirlerce zengin bir şekilde inerve edilir. Sempatik inervasyon, parasempatiğe göre daha az yoğunudur ve nörotransmitter olarak norepinefrin ve NPY içerir. Duyu sinirleri seyrek bir şekilde, nörotransmitterlerden substance P ve kalsitonin gen ile ilişkili peptid (CGRP) tarafından uyarılır. Yardımcı gözyaşı bezleri, yoğun bir şekilde inerve edilir, ancak bu sinirlerin çoğu belirlenememiştir. VIP, substance P ve CGRP içeren sinirlerce inervasyon seyrektir. Kornea inervasyonu baskın olarak duyusaldır, ancak sempatik ve daha az oranda parasempatik inervasyon da bulunmaktadır. Konjonktiva epiteli parasempatik, sempatik ve duyu sinirlerince inerve edilmektedir. Gözyaşının aköz tabakası; ana ve yardımcı gözyaşı bezleri, kornea ve konjonktiva epiteli tarafından salgılanan elektrolitler, su, protein ve çeşitli suda çözünen maddeleri içerir. Ayrıca, konjonktival enflamasyon ve histamin gibi ilaçlara cevap olarak, gözyaşının aköz tabakasına konjonktiva kan damarlarından plazma benzeri sıvı sızabilir.

Elektrolitler ve küçük moleküller, korneal epitel hücreleri ile gözyaşı tabakası arasındaki ozmotik akımı düzenler, gözyaşı pH'sını tamponlar ve membran geçirgenliği kontrolündeki enzim kofaktörleri olarak görev alırlar. Gözyaşının Na^+ konsantrasyonu serumdakiyle paralellik gösterir; K^+ konsantrasyonu serumdakinin 5-7 katı kadardır. Na^+ , K^+ ve Cl^- korneadan gözyaşı tabakasına doğru olan sıvı ozmotik akımını düzenler. Bikarbonat gözyaşı pH'sını düzenler. Diğer elektrolitler (Fe^{+2} , Cu^{+2} , Mg^{+2} , Ca^{+2} , PO_4^{+3}) ise enzim kofaktörleridir.

Gözyaşı tabakası, üre, glükoz, laktat, sitrat, askorbat ve aminoasitleri içerir. Hepsi sistemik dolaşım ile gözyaşına girer ve konsantrasyonları serumla paralellik gösterir. Açlık gözyaşı seviyesi diabetik olan ve olmayanlarda 3,1-4,1 mg%'dir. Ancak, 100 mg oral glükoz yüklemesinden sonra, test edilen diabetiklerin %96'sında 11 mg%'yi aşar.

Gözyaşı tabakasındaki proteinler immünglobulin A (IgA) ve sekretuar IgA (sIgA)'dır. IgA, ana ve yardımcı gözyaşı bezlerinin interstisyel dokularındaki plazma hücreleri ve konjonktivanın substantia propria tarafından oluşturulur. Salgılanan kısmı sIgA ile birlikte, lakrimal bez asinüsları tarafından ana ve yardımcı gözyaşı bezlerinin lümenine salgılanır. IgA, gözün dış kısmında yerel savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynar. İnsan gözyaşında, oküler enflamasyondan sonra artmış IgA ve IgG seviyeleri gösterilmiştir. Gözyaşındaki diğer immünglobulinler IgM, IgD, IgE'dir. Vernal konjonktivit, gözyaşı ve serum IgE yükselmesine, üst tarsal konjonktivanın dev papillalarında IgE üreten plazma hücre seviyelerinin artmasına ve histamin artışına neden olur. Artan gözyaşı histamin seviyeleri, IgE-antijen etkileşimiyle gerçekleşen konjonktival mast hücre degranülasyonu görüşünü desteklemektedir.

Lizozim, laktoferrin, grup II fosfolipaz A_2 , lipokalinler ve defensinler gözyaşının önemli antimikrobiyal bileşenleridir. Aynı zamanda gözyaşında bulunan interferon, viral çoğalmayı önler ve ülseratif herpetik keratitin şiddetinin sınırlandırılmasında etkili olabilir. Gözyaşı ayrıca, tümör büyüme faktör β fibroblast büyüme faktörü, interlökin 1 β ve -1

β ve tümör nekroz faktör α 'yı içeren geniş bir yelpazede sitokinler ve büyüme faktörlerini içerir. Bu, kornea ve konjonktiva epitel hücre çoğalması, göçü ve farklılaşmasında rol oynayabilir. Ayrıca, oküler yüzeyin yara iyileşmesini de düzenlerler.

Aköz tabaka aşağıdaki işlevlere sahiptir:

- avasküler kornea epiteline oksijen sağlamak
- oküler yüzey epitelinde sabit elektrolit bileşimini sürdürmek
- antibakteriyel ve antiviral savunma sağlamak
- kornea ön yüzeyindeki küçük düzensizlikleri düzeltmek
- atıkları temizlemek
- kornea ve konjonktiva epitel hücre fonksiyonunu ayarlamak

Müsin Tabakası

Gözyaşının müsin tabakası, yüzeyel kornea epitel hücrelerinin mikropolikalarını örter ve konjonktiva yüzeyinde ince bir ağ oluşturur. Müsin, protein, elektrolit ve su içerir. Müsin tabakası aşağıdaki görevleri içerir:

- kornea epitelini hidrofobik yapıdan hidrofilik bir yapıya dönüştürmek ki; bu gözyaşı tabakasının düzgün ve kendiliğinden yayılması için gereklidir.
- yüzey gerilimini azaltarak gözyaşı tabakasını sağlamlaştırmak için gözyaşı lipid tabakası ile etkileşme
- dökülmüş yüzey hücreleri, yabancı cisimler ve bakterilerin yakalanması (bulber konjonktivayı örten gevşek müsin ağı tarafından gerçekleşir)
- göz kapaklarını, göz küresinden geçtikçe ıslatma

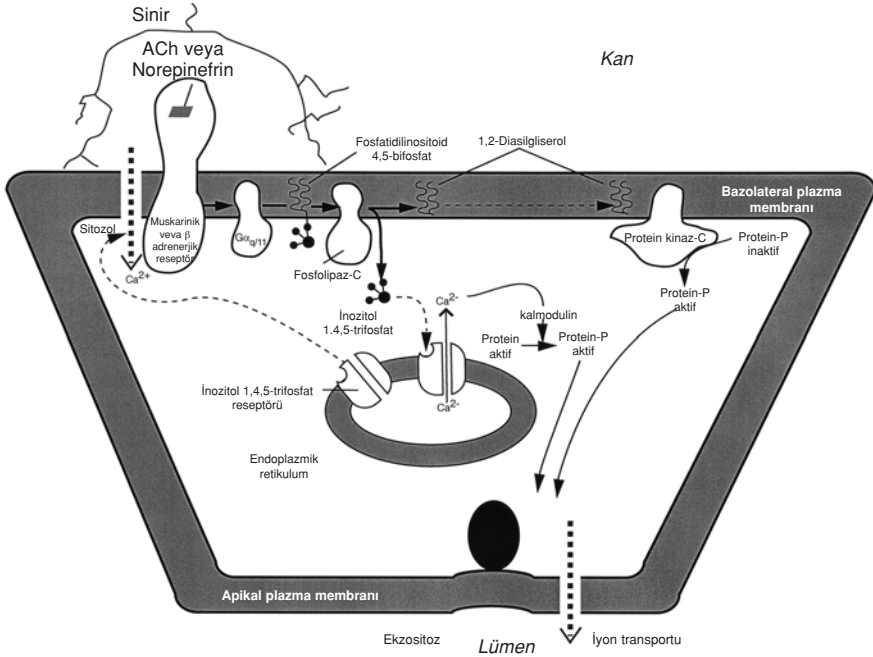
Gözyaşı müsinini, özellikle konjonktival goblet hücreleri, konjonktiva ve korneanın çok katlı yassı hücreleri, ve az miktarda da Henle Manz lakrimal bezleri tarafından salgılanır (Bkz. Şekil 8-2). Goblet hücre müsin üretimi 2-3 μ L/gün olup, 2-3 ml/gün olan aköz gözyaşı üretiminin tersinedir. Konjonktival ve gözyaşı müsinini negatif yüklü, yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Gözyaşı disfonksiyonu, gözyaşı müsin eksikliğinde (A avitaminozu konjonktiva yıkımı), fazlalığında (hipertiroidizm; yabancı cisim uyarımı; alerjik, vernal, ve dev hücreli konjonktivit) veya biyokimyasal değişim (keratokonjonktivit) oluştuğunda görülebilir.

Gözyaşı Salgılanması

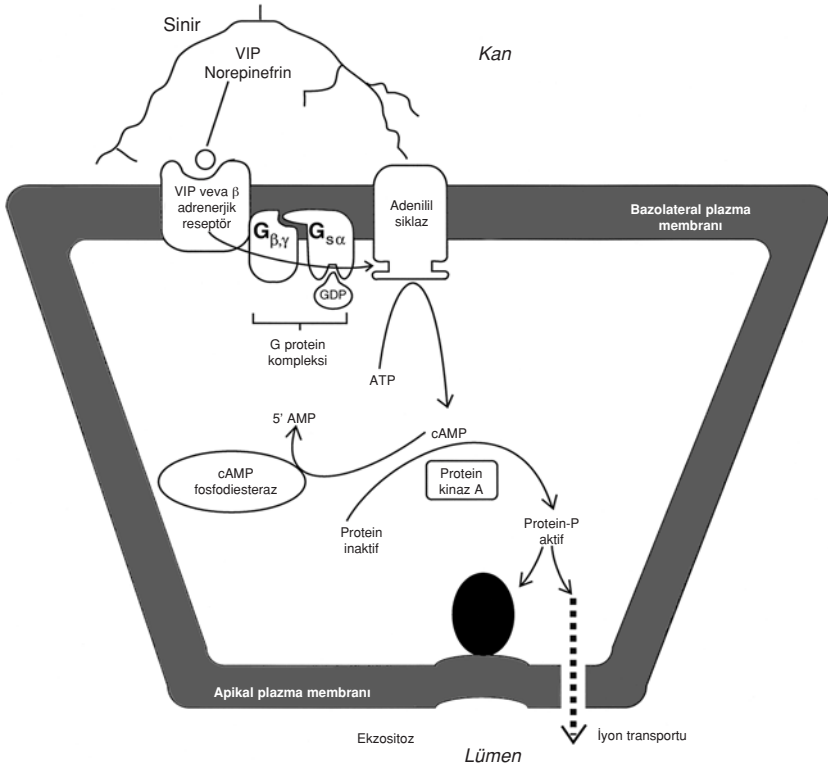
Bir zamanlar lakrimal salgı sisteminin 2 bileşeni olduğu düşünülüyordu: *temel salgılayıcılar* ve *refleks salgılayıcılar*. Temel salgılama, Krause ve Wolfring yardımcı gözyaşı bezlerine, refleks salgılama ise ana gözyaşı bezlerine atfedilmişti. Bugün ise tüm gözyaşı bezlerinin bir birim olarak cevap verdiği düşünülmektedir. Buna ilaveten, kornea ve konjonktiva, elektrolit, su ve müsin salgılayarak cevap verebilir. Meibomian bezleri uyarılsa da, bu sinirlerin bu bezlerden lipid salgılanmasını yönetip yönetmediği bilinmemektedir. Ref-

leks gözyaşı salgılanması sinirsel olarak yönetilmekte olup, fiziksel irritasyon (mekanik, termal ve kimyasal anlamda, yüzeyel korneal ve konjonktival duyuşal uyarım), psikojenik faktörler ve parlak ışıkla (optik sinir aracılığıyla) tetiklenir. Duyuşal sinirlerin lokal nöral refleksi ile uyarılması, gözyaşı salgılanmasına neden olan gözyaşı bezlerini uyararak parasempatik ve sempatik sinirleri etkinleştirir.

Parasempatik ve sempatik sinirler; lakrimal bezler, kornea ve konjonktivadaki özel G-protein-ilişkili reseptörlerle etkileşen nörotransmitterler salarlar. Bu reseptörler, kendi sinyal yollarını sırasıyla etkinleştirirler. Ca^{+2} /protein kinaz C bağımlı ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı olmak üzere iki ana yol vardır (Şekil 8-3 ve 8-4). Çoğu dokularda Ca^{+2} /protein kinaz C bağımlı yol asetilkolin ile etkinleştirilirken, ana gözyaşı bezinde bu norepinefrin ile gerçekleşir. Parasempatik sinirlerden salınan asetilkolin, α_1 -adrenerjik reseptörleri etkinleştirir. Muskarinik ve α_1 -adrenerjik reseptörlerinin uyarılması, daha sonra fosfolipaz C'yi harekete geçiren, bir guanin nükleotid bağlayıcı protein olan (G protein) $G_{\alpha q/11}$ alt tipini etkinleştirir. Fosfolipaz C, membran lipidi fosfatidil inositol 4,5-bisfosfatı, inositol 1,4,5-trifosfat (IF_3) ve diasilgliserole yıkar. IF_3 hücre içi Ca^{+2} 'u serbestleştirir. Hücre içi depolardaki Ca^{+2} 'un azalması, bu depoların tekrar dolması için hücre dışı Ca^{+2} 'un içeriye girişine neden olur. Ca^{+2} (Ca^{+2} 'un kendisi ya da kalmodulin bağımlı protein kinazları etkinleştirme yoluyla) protein ve/veya elektrolit ve su salgılanmasını uya-



Şekil 8-3 Müsin, protein veya elektrolit ve su salgılanmasını uyararak, epitel hücrelerinde kolinerjik ve α_1 -adrenerjik agonistleri ile etkinleştirilen, Ca^{+2} /protein kinaz C bağımlı sinyal iletim yolunun şeması. ACh, asetilkolin; $G_{\alpha q/11}$, guanin nükleotid bağlayıcı proteinin q11 alt tipi; Protein-F, fosforile (etkinleştirilmiş) protein. (Dart DA'dan alıntı. *Regulation of tear secretion. Adv Exp Biol. 1994;350[1]:4*)



Şekil 8-4 Müsin, protein veya elektrolit ve su salgılanmasını uyararak, epitel hücrelerinde vazodilatör intestinal polipeptid (VIP) veya norepinefrin ile etkileştirilen 3',5'-siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı sinyal yolu şeması. $G_{\beta,\gamma}$, guanin nükleotid bağlayıcı proteinin β - ve γ -alt birimleri; G_{α} , guanin nükleotid bağlayıcı proteinin uyarıcı α -alt birimi; GDP, guanozin 5'-difosfat; ATP, adenosin 5'-trifosfat; 5' AMP, adenosin 5'-monofosfat; Protein-F, fosforile (etkinleştirilmiş) protein. (Dart DA'dan değiştirilmiş alıntı. Regulation of tear secretion. Adv Exp Biol. 1994;350[1]:5)

rır. Diasilgiseroldeki artış protein kinaz C'yi etkinleştirir ki; bu da protein ve/veya elektrolit ve su salgılanmasını uyararak 11 izozimli bir ailedir.

cAMP bağımlı yol, VIP ve norepinefrin ile etkinleştirilir. Parasempatik sinirlerden salınan VIP, VIP reseptörleri ile etkileşirken; sempatik sinirlerden salınan norepinefrin β -adrenerjik reseptörleri etkinleştirir. VIP veya β -adrenerjik reseptörleri uyarılması, adenil siklazı uyararak, G proteinin G_{α} alt tipini etkinleştirir. Adenil siklazın etkinleştirilmesi, cAMP'den ATP üretir. cAMP, müsin, protein veya elektrolit ve su salgılanmasını uyararak için, cAMP-bağımlı protein kinazları etkinleştirir. cAMP'nin görevi cAMP-bağımlı fosfodiesterazlar tarafından yıkılınca sona erer.

Gözyaşı salgılanmasını uyarmanın bir diğer yolu da (sinirlere ilaveten) peptid ve steroid hormonlarıdır. α -melanosit-uyarıcı ve adrenokortikotropik hormonu içeren peptid hormonları ana lakrimal bezlerden protein salgılanmasını uyarır. Bu hormonlar, VIP ve β -adrenerjik reseptörler için tarif edilen cAMP-bağımlı yolu etkinleştirir. Steroid hormonları, özellikle de androjenler, ana lakrimal bezden sIgA salgılanmasını ve meibomian bezlerinden de lipid salgılanmasını uyarırlar. Androjenler, nükleusa geçerek, transkripsiyon

faktör ailesinden olan steroid/tiroidhormon/retinoik asit resptörlerine bağlanırlar. Monomerik olarak etkinleştirilen androjen-reseptör kompleksi, hedef genin düzenleyici bölgesindeki cevap elemanları ile birleşir (örn. sIgA salgılanması için hedef, salgılayıcı bileşen geni olmalıdır). Bu birleşim iki androjen-reseptör kompleksine dimerizasyonu düzenler. Bu daha sonra gen transkripsiyonunu etkinleştirir ve sonunda da protein sentezi gerçekleşir.

Göz kapağı hareketi, gözyaşı tabakasının yenilenmesinde, dağılımında, döngüsünde ve drenajında önemlidir. Bir tam kıpmayla göz kapakları kapandığından, üst ve alt forniksler preseptal kasların gücüyle sıkışır ve göz kapakları birbirlerine doğru hareket ederler. Bu sırada üst göz kapağı daha uzun mesafede hareket ederek göz küresine güç uygular. Bu güç atıkların ön yüzünü ve suda çözünmeyen müsin temizler ve meibomian bezlerden salgıları çıkarır. Alt göz kapağı horizontal olarak nazale doğru hareket eder ve gözyaşı sıvısını ve atıkları alt ve üst puntumlara doğru iter. Göz kapakları açıldığında gözyaşı tekrar dağılmış olur. Üst göz kapağı gözyaşı tabakasının aköz bileşenini kapiller olayla çeker. Lipid tabakası, göz kapaklarının hareketi kadar hızlı bir şekilde boş bir alan kalmayacak şekilde, tüm gözyaşı tabakasına dağılır. Lipid tabakası gözyaşı tabakasının kalınlığını artırır ve dengede tutar. Meibomian bezlerin salgılarında bulunan polar lipidler, lipid-su ara yüzeyinde yoğunlaşırlar ve lipid tabakasının istikrarını sağlar.

Gözyaşı Bozukluğu

Gözyaşı tabakasının nitel (kalitatif) veya nicel (kantitatif) bozukluğu

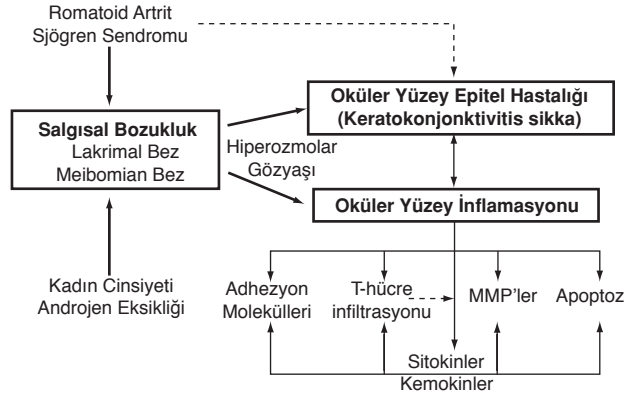
- gözyaşı tabakasının bileşenlerinin miktarındaki değişikliğin
- gözyaşı tabakasının yapısındaki değişikliğin
- kornea yüzey düzensizliklerinden dolayı gözyaşı tabakasının düzensiz dağılımının
- göz kapağı-göz küresi uyumsuzluğundan kaynaklanan gözyaşı tabakasının yetersiz dağılımının bir sonucu olabilir.

Gözyaşı tabakasının miktarı ve yapısı; aköz eksikliğinden, müsin eksikliğinden veya fazlalığından (aköz eksikliği ile bağlantılı veya bağlantısız) ve/veya lipid anormalliklerinden (meibomian bez disfonksiyonu) dolayı değişebilir. Örneğin, gözyaşı tabakası ozmolaritesinin artışı, keratokonjonktivitis sikkalı (KKS veya kuru göz) veya blefaritli hastalarda ve kontakt lens kullanıcılarında gözlenmiştir. Preoküler gözyaşı tabakası, düzensiz kornea ya da limbal yüzeyde (enfamasyon, skarlaşma, distrofik değişiklikler) veya zayıf kontakt lens oturmasında eşit olmayan bir biçimde dağılmıştır. Göz kapağı-göz küresi uyumsuzluğu, konjenital, travmatik veya nörojenik göz kapağı bozukluğundan veya bulunmayan ya da bozuk kapama mekanizması sonucu oluşur. Gözyaşı bozukluğuna yönelik tanınal testler, gözyaşı kırılma zamanı, lissamin yeşili ile boyama, Rose begal boyama, ozmolarite testleri ve Schirmer testlerini içerir.

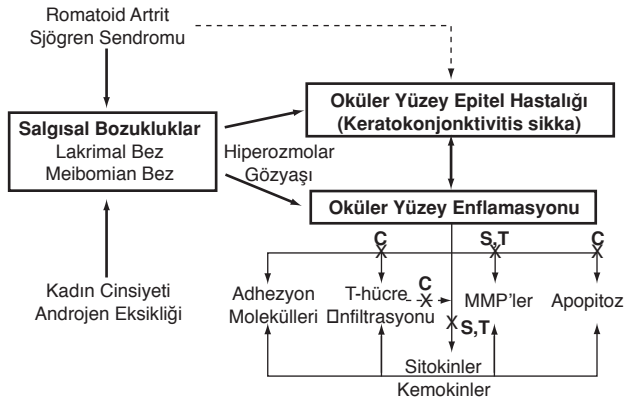
Gözyaşı içerik dengesizliği, gözyaşı buharlaşmasının azatılması (oda ısısının düşürülmesi ya da nemin artırılması) ve kontakt lenslerin yerine gözlük kullanımı ile düzeltilebilir. Gözyaşı tabakasının dengesizliği (aköz ve/veya müsin eksikliğine ikincil) topikal gözyaşı maddelerinin kullanımı ile azalır. Gözyaşı drenajının puktal tıkanma ile azaltılması, suni gözyaşlarının etkisini uzatır ve doğal gözyaşı korur. Böylece, gözyaşı bozuk-

luğu, daha düzenli korneal veya konjonktival kontur yaratılarak veya göz kapağı-göz küresi uyumu kolaylaştırılarak idare edilir. Ne yazık ki, tüm bu tedaviler geçici olup tedavi edici değildir.

Kuru gözün (KKS), oküler yüzey enflamasyonu ile bağlantılı olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Çeşitli çalışmalarda KKS'li hastalarda, konjonktival epitel hücreleri tarafından adhezyon molekül ekspresyonu, konjonktivanın T-hücrelerce infiltrasyonu ve suda çözünür medyatörlerin (sitokinler ve proteazlar) gözyaşı tabakasındaki artışı bulunmuştur (Şekil 8-5). İlk klinik çalışmalar, hipotonik gözyaşı maddeleri ile KKS'li hastaların tedavi edilmesinin gözyaşı ozmolaritesini azalttığını ve oküler semptomları iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, çok sayıdaki anti-enflamatuar ajanlarla (kortikosteroidler, siklosporin, matriks metalloproteinazlar ve doksisisiklin) tedavi, KKS'li hastalarda klinik semptomları iyileştirmiştir (Şekil 8-6). Son olarak, topikal siklosporin A emülsiyonu (Restasis), FDA



Şekil 8-5 Keratokonjonktivitis sikkada enflamatuar medyatörler. MMPs = matriks metalloproteinazlar. (Pflugfelder SC'nin izniyle çoğaltılmıştır. *Perspective: Antiinflammatory therapy for dry eye. Am J Ophthalmol. 2004;137:338.*)



Şekil 8-6 Keratokonjonktivitis sikkada anti-enflamatuar tedavilerin hedefi. (Pflugfelder SC'nin izniyle çoğaltılmıştır. *Perspective: Antiinflammatory therapy for dry eye. Am J Ophthalmol. 2004;137:340.*)

tarafından kuru gözün enflamatuar bileşenini tedavi etmek üzere onaylamıştır. Bu maddelerden elde edilen peptid emülsiyonunun, aköz gözyaşı üretimini uyardığı ve KKS'li hastalarda bulanık görmeye bağlı semptomları azalttığı gösterilmiştir. Ters bir sistemik ya da oküler ciddi yan etki (yanma dışında) gözlenmemiştir.

TKBK Cilt 7'de, *Orbita, Göz Kapakları ve Lakrimal Sistem*, çeşitli şekillerle derinlemesine lakrimal sistem tartışılmıştır.

Iester M, Orsoni GJ, Gamba G, et al. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye*. 2000;14(Pt 6):892–898.

Pflugfelder SC. Perspective: Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:337–342.

Tiffany JM. Tears and conjunctiva. In: Harding JJ, ed. *Biochemistry of the Eye*. London: Chapman & Hall Medical; 1997:1–15.

Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17:565–596.

Oküler Farmakoterapötikler*

Çeviri: Dr. Güliz Fatma Yavaş, Dr. Tuncay Küsbeci

Tıbbi Tedavinin Hukuki Yönleri

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) hem formül halindeki ilaçların pazarlanması hem de bu ilaçların kullanım özelliklerinin onaylanması için yasal yetkiye sahiptir. FDA pazarlama için onaylamadan önce yeni ilaçların insan testlerinin düzenlenmesi amacıyla 3 basamaklı bir işlem süreci oluşturmuştur. Hayvan ve in vitro çalışmalardan sonra *faz 1* testleri başlar. Bu test ilaçlara göre değişmekle beraber genellikle 10-80 kişiyi kapsar ve doz oranı, emilim, metabolizma ve toksisiteye ait toksikolojik ve farmakokinetik verileri toplar. *Faz 2* testleri etkinlik ve güvenilirliği saptamak için en az 50-100 etkilenmiş insan üzerinde yapılan randomize, kontrollü klinik araştırmaları içerir. İlaç daha sonra tüm ayrıntısıyla risk-yarar oranının değerlendirilmesi ve doktorların kullanımı için yeterli dayanak sağlamak için genişletilmiş kontrollü ve kontrolsüz araştırma içeren *faz 3* testlere girer. Bu testlerden elde edilen veri daha sonra pazarlama için yeni ilaç başvurusu çerçevesinde sunulur. Her bir ilacın FDA onayı ve özgün kullanımı, özgün ilaç başvurularının etkinlik ve güvenilirliğini destekleyen üreticiler tarafından sunulan dökümantasyona dayanır.

Herhangi bir kullanım için bir kez onaylandığında, federal yasalar tarafından engellenmeksizin, ilaç doktor tarafından tüm yaş gruplarında her etiket için reçete edilebilir. Buna rağmen, doktorlar malpraktis uygulamalarına karşı yükümlülük taşırlar. Özellikle, gerekli standart tedbirlere başvurmaksızın onaylanmamış bir kullanım, uygulayıcıyı yasal olarak zor bir durumda bırakır. Eğer benzer durumdaki doktorların saygın bir kısmı ilacı aynı nedenlerle reçete ederse yargı kararları çerçevesinde standart bir durum oluşturulabilir. İlave olarak, şüpheli vakalarda bilgilendirilmiş onam alınması faydalı olabilir.

Oftalmolojide etiket dışı (off-label) uygulanan çok sayıda ortak ilaç vardır. Asetilsistein (Mucomyst %10 ve %20) filamenter keratopatiye mukolitik olarak ve ciddi alkali yaralanmalarda antikoagülan bir ajan olarak kullanılmaktadır. Doku plazminojen aktivatörü (Activase) fibrinoliz ve tromboliz için intravitreal enjeksiyon olarak kullanılır. Ayrıca, flourolasil (5-FU) ve mitomisin (Mutamisin), her ikisi de glokom filtran cerrahisi sonuçlarını düzeltir. Siklosporin A (Sandoimmun) %0.05 koruyucusuz bir damla (Restasis) olarak yeni onaylanmış fakat yüksek riskli kornea nakilleri, ciddi vernal, linyöz ve otoimmün keratopatilerde %2'lik bileşik bir solüsyon olarak etiket dışı (off-label) kullanılmaktadır.

* Çoğu sistemik antibiyotik ve antifungal ajanın endoftalmi ve keratit tedavisi için birleştirilmesini ve bu ajanların oküler enfeksiyonların tedavisi için kullanılmasını da içeren, sistemik ilaçların çoğunun oftalmik kullanımları etiket dışıdır (off-label). Antifungal ajanların pek çoğu, nadir rastlanan enfeksiyonlarda insanlara ait veriler sıklıkla az olduğundan, hayvan ve in vitro veriler esas alınarak etiket dışı kullanılmaktadır.

Oküler rozasea için doksisisiklin ve bant keratopati için edetat disodyum benzer şekilde etiket dışı (off-label) kullanılagelmiş ilaçlardır. En sık kullanılan ilaçlardan biri olan topikal prednizolon, postoperatif tedavi için özel olarak onaylanmamıştır. Bu nedenle katarakt cerrahisi için postoperatif kullanıldığında, bu durum etiket dışı (off-label) bir kullanımdır.

FDA araştırılan ilaçlar üzerine net yönergeler oluşturmaktadır ve ilaçların kullanımları belirlenmiş ticari ve araştırma gerekliliklerini karşılamak zorundadır.

Kolinerjik Ajanlar

Yaygın olarak kullanılan oftalmik ilaçların bazıları somatik ve otonom sinir sisteminin sinapslarındaki asetilkolin reseptör aktivitesini etkiler (Şekil 18-1) Bu reseptörler

- (somatik motor sinirler tarafından uyarılan) gözdışı kaslar ve levator palpebra superiorun motor son plaklarında
- (pregangliyonik otonomik sinirler tarafından uyarılan) superior servikal gangliyon
- (sempatik), silyer ve sfenopalatin gangliyon (parasempatik) hücrelerinde
- (postgangliyonik parasempatik sinirler tarafından uyarılan) meibomian, aksesuar lakrimal ve lakrimal bezler ile silyer cisim ve iris sfinkterindeki parasempatik efektör alanlarda bulunmaktadır.

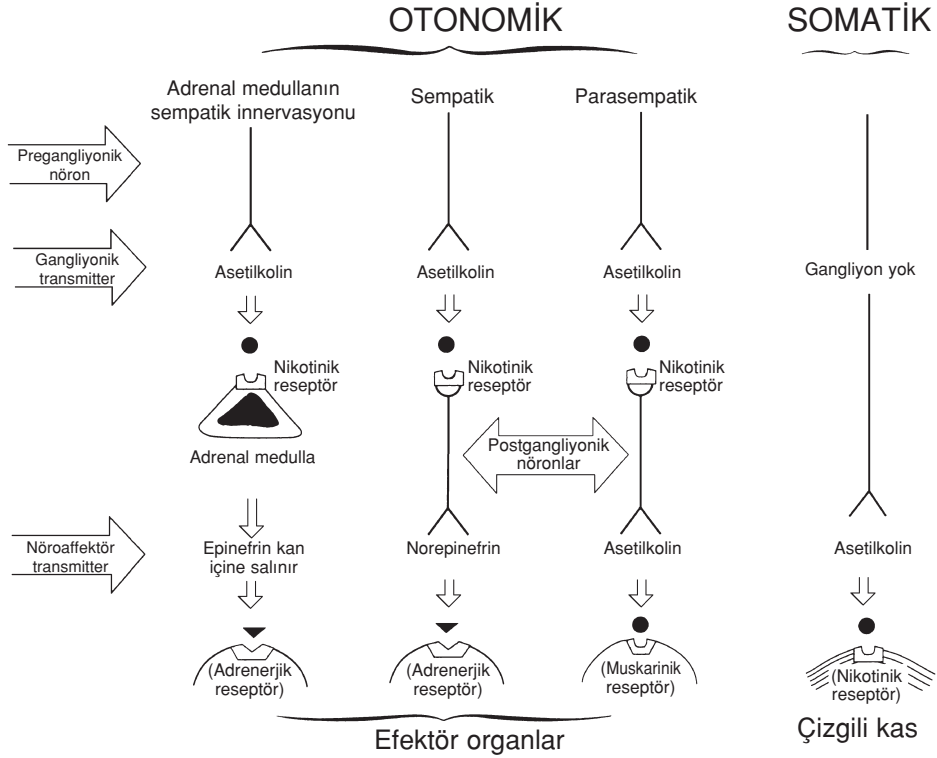
Tüm kolinerjik reseptörler asetilkoline olan yanıtlarına göre tanımlamakla beraber diğer ajanlara olan cevaplarında homojen değildir. Bu tip ajanlar 2 katogoriye ayrılmaktadır. Nikotinik ajanlar somatik motor ve pregangliyonik otonomik sinirler tarafından uyarılmaktadır ve nikotine duyarlıdır. Muskarinik ajanlar postgangliyonik parasempatik sinirler tarafından uyarılırlar ve muskarine duyarlıdır.

Kolinerjik ajanlar ilave olarak şu gruplara ayrılmaktadır (Şekil 18-2): Eksitator postsinaptik potansiyel ortaya çıkarmak için reseptör üzerine dolaysız etkili agonistler. Endojen asetilkolinin deaktivasyonunu engelleyen, sinaptik aralıktaki asetilkolinesterazı inhibe eden dolaylı etkili agonistler. Antagonistler asetilkolinin reseptör üzerindeki aktivasyonunu bloke eder.

Muskarinik İlaçlar

Dolaysız etkili agonistler

Topikal uygulanan dolaysız etkili agonistler 3 etkiye sahiptir. Birincisi, pupillada daralma (miyozis) yanında hem kamara açısı hem de lens ile irisin anatomik ilişkisini değiştiren iris sfinkterindeki kasılmaya neden olurlar. İkincisi, lens ekvatorundaki zonüler gerilimi azaltan, lensin ileriye doğru yer değiştirmesine izin veren ve daha sferik bir şekil almasını sağlayan (akomodasyon) silyer kasın dairesel liflerinin kasılmasına neden olurlar. Üçüncüsü, skleral spur üzerinde gerilim oluşturan (trabeküler ağı açarak) aköz dışı atılımını kolaylaştırarak silyer kasın longitudinal liflerinin kasılmasına neden olurlar. Silyer kasların kasılması nadiren de olsa retinal yırtık veya hatta regmatojen retina dekolmanıya sonuçlanabilen periferik retina üzerinde bir gerilime de yol açar.

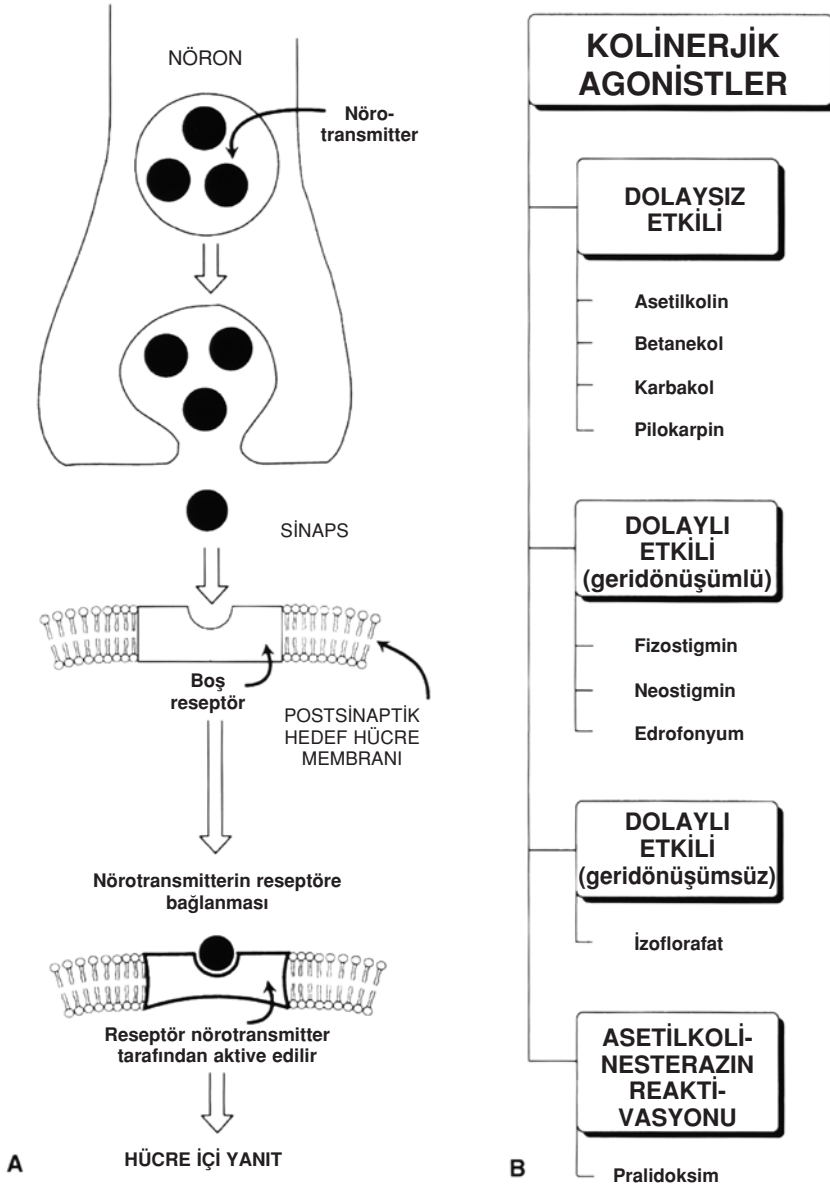


Şekil 18-1 Otonom ve somatik sinir sisteminde bulunan reseptörlerin tipleri ve salınan nörotransmitterlerin özeti. (Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, eds. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997:32'den izinle)

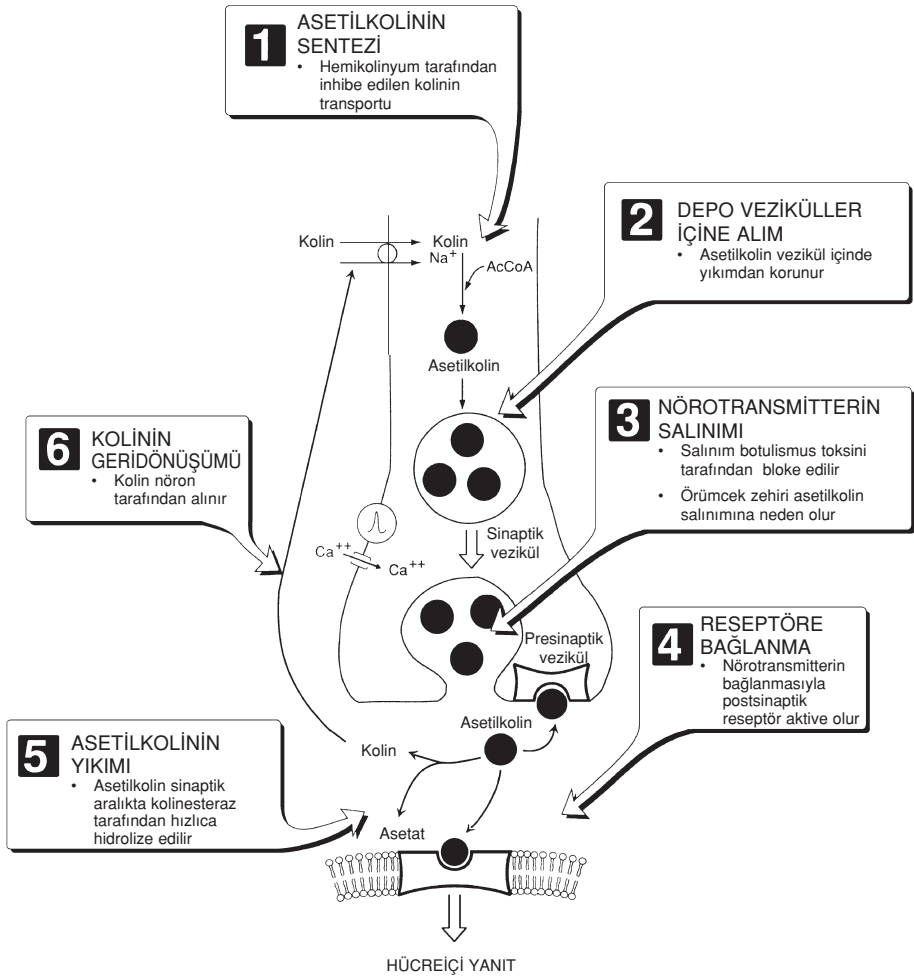
Asetilkolin kornea epitelinden iyi penetre olmaz ve asetilkolinesteraz tarafından hızlıca yıkılır (Şekil 18-3). Bu nedenle topikal olarak kullanılmaz. %1 Asetilkolin (Miochol) ve %0.01 karbakol (Miostat) ön segment cerrahilerinde intrakameral kullanım için mevcuttur. Bu ilaçlar cerrahi yara yerinde iris sıkışmasının engellenebilmesi ve arka kamara lenslerinin optiği ile oluşan iris capture'dan kaçınılması için gerekli uygun ve düzenli miyozis sağlarlar.

Etkisi uygulamadan sonra saniyeler içerisinde ortaya çıkan intrakameral %1'lik asetilkolin intrakameral karbakolden daha hızlı başlangıç etkisine sahiptir, fakat bu etki kısa sürelidir. Asetilkolin aköz formunda stabil değildir ve ön kamaradaki asetilkolinesteraz tarafından hızlıca yıkılmaktadır. %0.01'lik intrakameral karbakol benzer şekilde uygulanan asetilkolinden 100 kat daha etkin ve uzun etkilidir. Maksimum miyozis 5 dakika içerisinde ortaya çıkar ve 24 saatte sonlanır. Ek olarak %0.01'lik karbakol etkin hipotansif bir ajandır ve cerrahi sonrası 24 saatlik kritik dönemde göziçi basıncını (GİB) düşürür. Ancak, her iki ilaç patent periferik iridektomi yokluğunda pupiller blok aç kapanması riskini artırmaktadır.

%0.12'lik pilokarpin, postgangliyonik liflerin kaybindan dolayı silyer kas ve iris sfinkterinin parasempatik innervasyonun defektif olduğu bir durum olan Adie'nin tonik pupillasının tanımlanmasında tanısal amaçlı olarak kullanılmaktadır. İrisin etkilenen seg-



Şekil 18-2 A, Nörotransmitter bağlanmasıyla tetiklenen hücre içi cevap **B,** Kolinerjik agonistlerin özeti. (Bölüm A Harvey RA, Champe PC, eds. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. Philadelphia: Lippincott-Raven;1992:30'den izin alınarak basılmıştır. Bölüm B Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, eds. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997:35'den izinle)



Şekil 18-3 Kolinerjik nörondan asetilkolin sentezi ve salınımı (Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, eds. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997:37'den izinle)

mentindeki denerve muskarinik düz kas lifleri aşırı duyarlılık sergiler ve normal iriste hiçbir etki gözlenmezken bu zayıf miyotiğe iyi cevap verirler.

%1-%8'lik pilokarpin (günde 4 defa) ve %0.75-%3'lük (günde 3 defa) karkol dışı akım kolaylığını artırarak GİB'nı daha fazla düşürdüklerinden dolayı primer açık açılı glokom tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo 18-1). %4'lük pilokarpinin kullanımı güçlü bir miyotik olarak lens-iris diyaframının öne doğru hareketini yoğun şekilde arttırıp açığı tamamen kapatacağından dolayı akut aç kapanması glokomu ataklarında kontrendikedir. Miyotik tedavi laser iridotominin yerine kullanılabilecek uygun bir tedavi değildir ve pupiller blok aç kapanması glokomunun profilaksisi ya da kronik kontrolü için kullanılmamalıdır (Bkz. TKBK Cilt 10, *Glokom*, Bölüm 7).

Miyozis, katarakt gelişimi ve indüklenmiş miyopi muskarinik tedavinin genellikle istenmeyen yan etkileridir. Gündüz saatlerinde görme üzerine miyozisin etkisi retinanın

Tablo 18-1 Miyotikler

Jenerik Adı	Ticari Adı	Yoğunluk (%)
Kolinerjik Ajanlar		
Karbakol	İsopto Carbacol	%0.75, %1.5, %3
Pilokarpin hidroklorid	İsopto Carpine	%1, 2, 4, 6, 8
	Pilocar	%0.5, 1, 2, 4, 6
	Piloptic	%0.5, 1, 2, 3, 4, 6
	Jenerik olarak mevcut	%0.5, 1, 2, 3, 4, 6
Pilokarpin HCl merhem	Pilopine HS jel	%4
Pilokarpin nitrat	Bileşikler için toz olarak mevcut	
Kolinesteraz İnhibitörleri		
Fizostigmin	Bileşikler için toz olarak mevcut	
Ekotiyopat İyodid	Fosfolin İodid	%0.125

karanlık adaptasyonunun genişliği sayesinde kompanse edilebilmesine rağmen hastalar loş aydınlatmalarda görsel olarak zorlanabilirler.

İlave olarak, miyozis sıklıkla aksiyel lentiküler opasitelerin etkilerini artırır; katarakt olan hastaların çoğu miyotikleri tolere edemez. Erken katarakt başlangıcı olan yaşlı hastalar karanlık durumlarda görsel olarak zorlanır; kolinerjik ajanlar tarafından uyarılan miyozis düşme riskini arttırabilir.

Genç hastalar da miyotikler ile zorlanabilirler. Lensin ileriye doğru yer değiştirmesini ve konveksitesini arttıran silyer cismin ilaçla uyarılmış kontraksiyonundan dolayı indüklenmiş miyopi ve indüklenmiş akomodasyon ortaya çıkar. Elli yaşın altındaki hastalarda bu yan etkilerden engellilik yaratabilen miyopi ve indüklenmiş akomodasyon ortaya çıkabilir. Miyotik iris kistleri ve pars plana üzerine traksiyon ve silyer cisim kasılmasına bağlı gelişen retina dekolmanı insidansında artış daha yüksek konsantrasyonlarda görülen diğer komplikasyonlardır.

Pilokarpinin oküler kullanımı sonrası sistemik yan etkiler nadirdir. Bu yan etkiler salya ve tükürük salgısında artma, diyare, kusma, bronşial spazm ve terlemeyi içermektedir (Şekil 18-4). Yatma vaktinde alınan yavaş çözülen jel (Pilopine HS jel) pilokarpinin istenmeyen yan etkilerini azaltır ve genç hastalarda, değişken miyopi ya da yoğun miyozisten rahatsızlık duyan hastalarda, lens opasitesi olan yaşlı hastalarda ve çok sık ilaç dozu ayarlaması zorluğu yaşayan hastalarda yararlıdır.

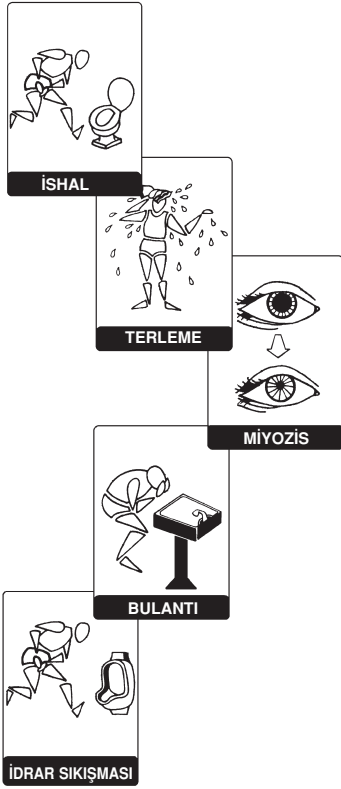
Silyer kas uyarılması akomodatif ezotropya tedavisinde istenebilir. Yakın cevap konverjans, miyozis ve akomodasyonun bir sinkinezisidir. Önceden tartışıldığı gibi, muskarinik agonistler bir yan etki olarak silyer cisimi kasar ve akomodasyonu uyarır. Hasta bu nedenle yakına bakışta akomodasyon yapma ihtiyacı duymaz, sinkinetik konverjans cevabı yanında akomodatif ezotropya derecesini de azaltır.

Dolaylı etkili agonistler

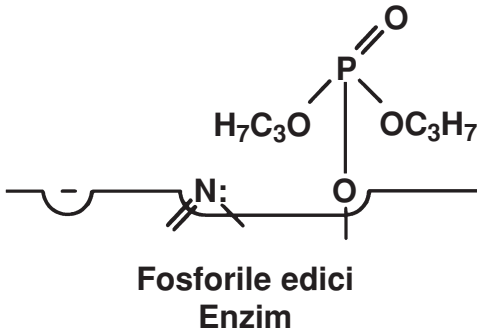
Topikal uygulanan dolaylı etkili muskarinik agonistler (kolinesteraz inhibitörleri) daha uzun etki süresi ve sıklıkla daha yüksek etki gücüne sahip olmalarına rağmen dolaysız etkili muskarinik agonistler gibi benzer etkilere sahiptir. Günde iki defa tedavi yeterlidir. Bu

ajanlar yavaş hidrolize edilmiş bir ara ürün oluşturularak kolinesterazların aktif serin hidroksil alanı ile etkileşir (Şekil 18-5). Böylece, kendiliğinden olarak salınmış asetilkolinin hidrolizinde kullanılamayan enzimlerin eritilmesini sağlar. Kolinesteraz inhibitörlerinin 2 sınıfı mevcuttur.

- fizostigmin (önceden Eserin olarak pazarlanmaktaydı) gibi asetilkolinesterazı karbamile eden geridönüşümlü inhibitörler
- ekotiyopat (Fosfolin iyodid) ve diisopropil fosforofloridat (DFP) gibi hem plazmadaki butirikolinesterazı hem de sinaptik aralıktaki asetilkolinesterazı fosforile eden geridönüşümsüz inhibitörler



Şekil 18-4 Kolinerjik ilaçlar ile görülen bazı yan etkiler (Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, eds. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997:40'den izinle)



Şekil 18-5 Enzim inhibitörü ara ürün

Karbamile edici bir ajan olan *demekaryum bromid* de (önceden Humorsol olarak pazarlanmaktaydı) geridönüşümsüzdür. İki karbamil grubu ve enzimin çapraz bağlanan ünite-lerini içermektedir. Karbamil enzim karbamil ester bağının 3-4 saat süre ile hidrolize edilmesi ile yenilenir. Dialkil fosforilat enziminin yenilenmesi çok yavaştır, bununla birlikte aktivitenin iyileşmesi birincil olarak yeni enzim sentezine bağlıdır.

Fosforile edici kolinesteraz inhibitörlerinin etkisi, aslında enzimden dialkilfosfat kısmını uzaklaştıran oksim içeren bileşiklerle yapılan tedaviyle geridöndürülebilir. Bu tedavi oksim tarafından oluşturulan rejenerasyona daha fazla dayanamayan monoalkilfosfat ara ürününü yapan alkil rezidülerinden birinin kendiliğinden eliminasyonundan önce hızlıca yapılmak zorundadır (T1/2= butirilkolinesteraz için 20 dakika, asetilkolinesteraz için 270 dakika) Bundan dolayı, organofosfat zehirlenmelerinde (örneğin, insektisite maruz kalma) kullanılmasına rağmen oksim *pralidoksime* (2-PAM) kronik geridönüşümsüz kolinesteraz inhibitör tedavisi ile meydana gelen ileri derecede azalmış plazma bütirilko-linesteraz aktivitesinin geridöndürülmesinde daha az değere sahiptir.

Kronik hastalarda ekotiyofat (Fosfolin iyodid) gibi geridönüşümsüz kolinesteraz inhi-bitör tedavisi, normal olarak plazma kolinesterazları tarafından inaktive edilen ester gru-bu (örneğin, prokain) içeren lokal anestetiklerin sistemik absorbsiyonu sonucu toksik re-aksiyonlar geliştirebilir. Genel anestezi indüksiyonu sırasında süksinilkolin gibi kas gev-şetici uygulanması ilaç metabolize edilemediği ve uzamış respiratuar paralizi ile sonuçla-nacağından dolayı böyle hastalarda hasarlayıcıdır.

Fosforilize edici kolinesteraz inhibitörleri lokal oküler toksisiteye de sahiptir. Çocuk-larda pupillayı bloke edebilen pupilla sınırında lokalize iris pigment epitelinin kist benze-ri proliferasyonları gelişebilir. Bilinmeyen nedenlerle kist gelişimi fenilefrin (%2.5) damla-nın eşzamanlı kullanımı ile azaltılabilir. Yetişkinlerde, katarakt gelişebilir ya da önceden var olan opasiteler ilerleyebilir. İlginç olarak çok nadiren çocuklarda benzer kataraktlar ve erişkinlerde de belirgin epitelyal kistler gelişir.

Kolinesteraz inhibitörleri tedavisi direk etkili kolinerjik agonistler ile kombine edilme-melidir. Çünkü kombinasyon olarak kullanımları ilacın tek başına kullanımından daha az etkindir.

Kolinesteraz inhibitörleri güçlü insektisitlerdir ve geçmişte kirpiklerdeki bit enfestas-yonlarının tedavisinde kullanıldılar. Yetişkin bitler göz merhemi ya da mekanik uzaklaş-tırma ile yok edilir. Bununla birlikte bit yumurtaları mekanik olarak uzaklaştırılmalıdır çünkü her türlü ilaç tedavisine ve ısıtmaya dirençlidir. Fizostigmin, diisopropil fosfoflori-date ve demekaryum bromid Amerika Birleşik Devletleri'nde oftalmik kullanım için tica-ri olarak mevcut değildir.

Antagonistler

Atropin gibi topikal uygulanan muskarinik antagonistler postsinaptik muskarinik resep-törler ile etkileşir ve asetilkolinin etkisini bloke eder. Dilatator kasın aynı yöndeki etkisi ile güçlenen iris sfinkterinin paralizi pupiller dilatasyona ya da *midriyazise* neden olur (Tablo18-2). Midriyazis retina, silyer cisim ve lens periferinin muayenesini kolaylaştırır ve iritisin tedavisinde terapötik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Çünkü, ön lens kapsülü ve arka iris yüzeyi arasındaki teması azaltarak *arka sineşi* denen iris-lens adezyonlarının olu-şumunu engeller.

Muskarinik antagonistler silyer kasları da paralyze ederler ve bu durum iridosiklitle birlikte ortaya çıkan ağrının azaltılmasına, çocuklarda doğru refraksiyon için akomodas-

Tablo 18-2 Midriyatikler ve Sikloplejikler

Jenerik Adı	Ticari Adı	Yoğunluk (%)	Başlangıç	Etki Süresi
Fenilefrin hidroklorid*	AK-Dilate	Sol, %2.5, %10	30-60 dk.	3-5 saat
	Mydfrin	Sol, %2.5		
	Neo-Synefrine	Sol, %2.5, %10		
	Jenerik olarak mevcut	Sol, %2.5, %10		
Hidroksiamfetamin hidrobromid %1†		Bileşikler için toz olarak mevcut	45-120 dk.	7-14 gün
Atropin sülfat	Atropisol	Sol, %1		
	Atropine-Care	Sol %1		
	İsopto Atropine	Sol, %0.5-%1		
	Jenerik olarak mevcut	Sol, %1 Merhem, %1		
Siklopentolat hidroklorid*	AK-Pentolate	Sol, %1	30-60 dk.	2 gün
	Cyclogyl	Sol, %0.5-%2		
	Jenerik olarak mevcut	Sol, %1		
Homatropin hidrobromid	İsopto Homatropine	Sol, %2, %5	30-60 dk.	3 gün
	Jenerik olarak mevcut	Sol, %2, %5		
Skopolamin hidrobromid	İsopto Hyocine	Sol, %0.25	30-60 dk.	4-7 gün
Tropikamid	Mydriacyl	Sol, %0.5, %1	20-40 dk.	4-6 saat
	Jenerik olarak mevcut	Sol, %0.5, %1		

* Sulandırılmış kombinasyon ajan olan Siklomidril (%0.2 siklopentolat/%1 fenilefrin hidroklorid) infant muayeneleri için mevcuttur.

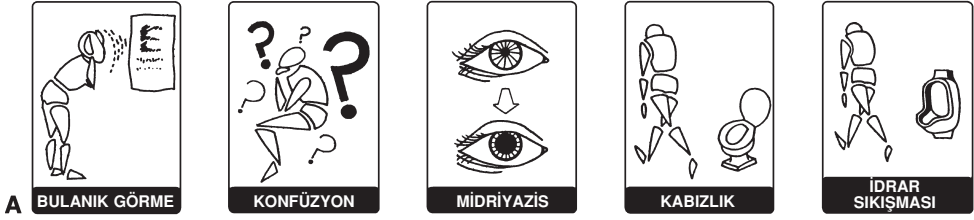
† Hidroksiamfetamin, %1 Paremid olarak ticaren mevcut olmakla beraber, pupilla dilatasyonu için tropikamid ile kombine edilmiştir ve Horner sendromu için test amacıyla kullanılamaz.

yonun inhibe edilmesine ve silyer blok (malign) glokomunun tedavi edilmesine yardımcı olur.

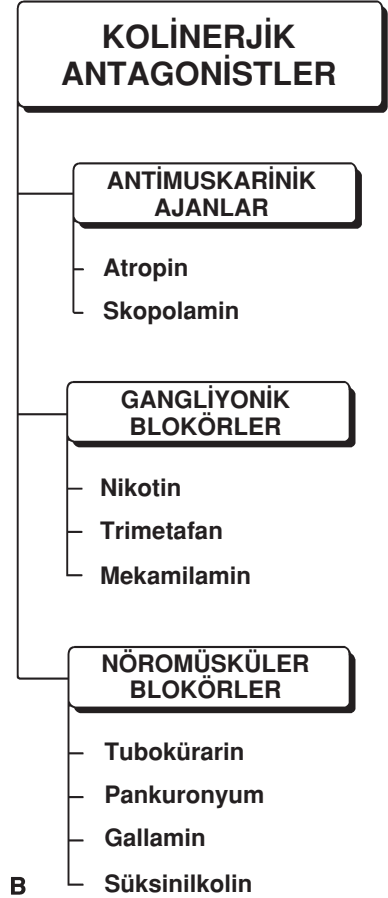
Bununla birlikte, primer açık açılı glokomlu hastalarda pupillanın dilate edilmesi için sikloplejik ajanların kullanılması özellikle basınç kontrolü için miyotik gereken hastalarda GİB'ını arttırabilir. İleri düzeyde optik sinir hasarı olan hastalarda basıncın dikkatli izlenerek kaydedilmesi ve kısa etkili ajanların kullanılması tavsiye edilmektedir.

İridosiklit tedavisi ya da akomodatif ezotropanın tam refraktif düzeltilmesi gibi tam siklopleji gerektiren durumlarda daha güçlü ajanlar olan *atropin* ve *skopolamin* tercih edilmektedir. Atropinin tek damlasının sikloplejik etkisi günler içinde sonlanmakla beraber iritise bağlı ağrının rahatlatılması amacıyla tam siklopleji sağlanması için günde 2 ya da 3 kez damlatılması gerekebilmektedir. Atropin konjonktiva hiperemisi, göz kapaklarında soyulma ve şişlik gibi karakteristik lokal irritasyon bulguları geliştirirse tedavi değişimi gerekli hale gelebilir. Refraksiyon ya da muayeneyi kolaylaştırmak için tek başına midriyazis gerekli olduğunda okuma yeteneği ve pupilla cevabının daha hızlı geri dönmesine izin verdiğinden dolayı daha kısa etkiye sahip olan ajanlar tercih edilir.

Topikal uygulanan muskarinik antagonistlerin sistemik absorpsiyonu verilen dozdaki ilaç daha küçük bir vücut kitlesinde dağıldığından özellikle çocuklarda doza bağlı toksisite gelişmesine neden olabilir. Ter basması, ateş, taşikardi, hatta deliriyum santral ve periferik etkilerinin bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir (Şekil 18-6). Hafif olgularda sa-



Şekil 18-6 A, Kolinerjik antagonistler ile sıklıkla görülen yan etkiler **B,** Kolinerjik antagonistlerin özeti (Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, eds. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997:45,49'den izinle)



dece ilacın kesilmesi yeterli olabilir, fakat ileri olgular semptomlar gerileyene kadar her 15 dakikada bir 0.25 mg subkutan fizostigmin ile tedavi edilebilir.

Tersiyeer amin olduğu ve kan beyin bariyerini geçebildiği için Fizostigmin kullanılmaktadır. Atropinin sistemik uygulanması, konjonktiva, glob veya gözdışı kasların maniplasyonu ile göz cerrahileri esnasında bazen ortaya çıkan refleks bir bradikardi olan okülökardiyak refleksi bloke eder. Refleks, retrobulber blok uygulanması sırasında meydana gelebilmekle birlikte, retrobulber anesteziyle afferent uçta da önlenabilmektedir.

Nikotinik İlaçlar

Dolaylı etkili agonistler

Oftalmologların dolaylı etkili nikotinik agonist olarak güvenli dozda kullanmalarına izin verilen tek kolinesteraz inhibitörü edrofonyumdur (Tensilon). Enzimin aktif alanına bağlanan fakat onunla kovalent bir bağ oluşturmayan kısa etkili kompetitif asetilkolinesteraz inhibitörüdür.

Edrofonyum, nöromüsküler bağlantıdaki asetilkolin reseptörlerine karşı bir otoimmünitenin neden olduğu, iskeletal kaslarda ileri derecede yorgunluk ve kas zayıflığı ile karakterize nöromüsküler bir hastalık olan miyasteni gravisin tanısında kullanılmaktadır. Bu hastalık ilk olarak ptoz ve diplopi ile belirti verebilir. Tanı ilk olarak 2 mg test dozunda hızlıca intravenöz Tensilon uygulaması ile doğrulanmakta, eğer ilk dozda herhangi bir etki oluşmazsa takiben izleyen 60 saniye içinde 8 mg ilave doz verilmektedir. Test dozu hastanın tedavinin bulantı, kusma ve bradikardi gibi yan etkilerine yatkın olup olmadığını doğrulamak için verilir. Hasta sonradan kas fonksiyonlarındaki düzelme için muayene edilir. TKBK Cilt 5, *Nöro-oftalmoloji*, miyasteni gravis ve edrofonyumun kullanımını ayrıntılı şekilde tartışmaktadır. Neostigmin metilsülfat (Prostigmin) miyasteni gravisin tanısında kullanılan uzun etkili intramüsküler ajandır. Etkisinin daha uzun olması, ortoptik ölçümler gibi karmaşık uç noktaları özel olarak değerlendirmesi için muayene eden kişiye imkan sağlar.

Miyasteni gravisli hastalarda, edrofonyum ile asetilkolinesterazın inhibisyonu asetilkolin reseptör sayısındaki azalmayla birlikte sinaptik aralık içine etki için yeterli düzeyde asetilkolin salınımına izin verir. Edrofonyum muskarinik iletimi de çoğaltır, atropin 0.4-0.6 mg intravenöz olarak birlikte uygulanmadıkça muskarinik yan etkiler (kusma, diyare, idrar artışı, bradikardi) ortaya çıkabilir.

Antagonistler

Nikotinik antagonistler genel anestezi intübasyonunu kolaylaştırmak için nöromüsküler engelleyici ajanlar olarak uygulanmaktadır. Bunların 2 tipi:

- *gallamin* ve *pankuronyum* gibi kürar benzeri ilaçlar içeren, çizgili kaslardaki nikotinik reseptörlere kompetitif olarak bağlanan ve kasılmaya neden olmayan nondepolarizan ajanlar
- *süksinilkolin* ve *dekametonyum* gibi, nikotinik reseptörlere kompetitif olarak bağlanan, başlangıç reseptör depolarizasyonuna ve kas kasılmasına neden olan depolarizan ajanlardır.

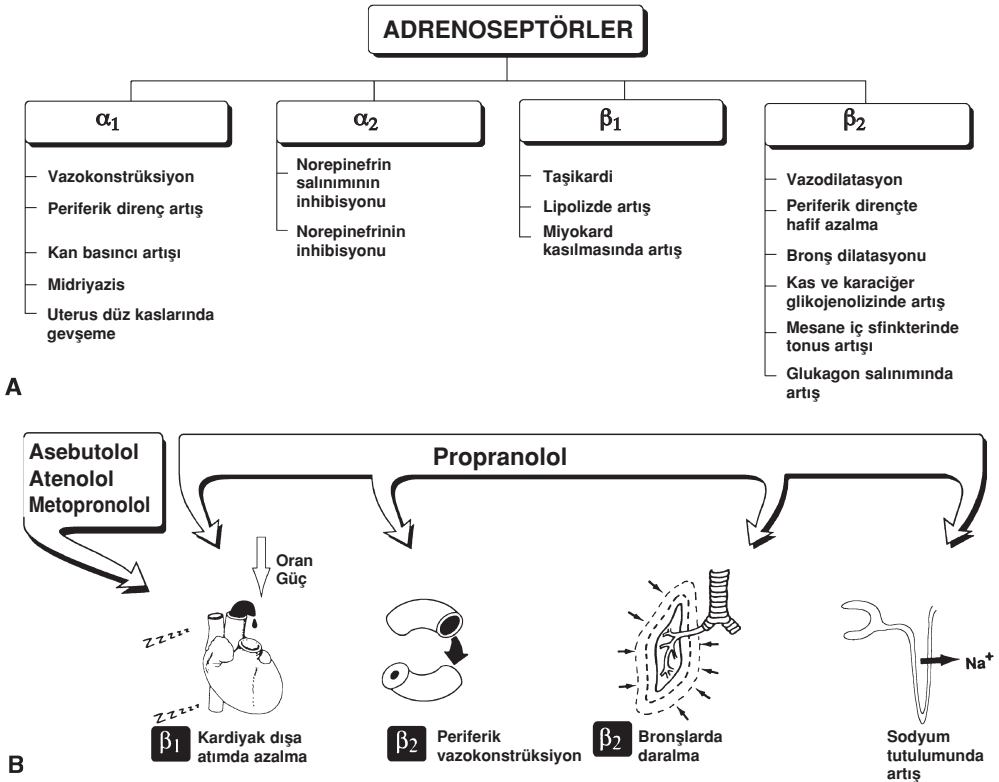
Tek olarak innerve olan (*en plaque*) kas fibrillerinde, bu depolarizasyon-kasılmayı uzatmış bir cevapsızlık ve gevşeklik izlemektedir. Bununla birlikte, bu ilaçlar göz dışı kasların beşte birini oluşturan çoklu innerve olan fibrillerin sürekli kasılmalarına neden olur. Göz dışı kasların bu tip güçlü kasılmaları (nikotinik agonist bir etki) göz küresi üzerine güç uygular, GİB'nın ölçülebildiği vakalarda bu durum istenmeyen bir etkidir. Göz küresi üzerine kasların uyguladığı güç göziçi içeriği boşaltabildiği için delici göz yaralanması operasyonlarında genel anestezi indüksiyonunda bu ajanların kullanımından kaçınılmalıdır.

Adrenerjik Ajanlar

Çeşitli oftalmik ilaçlar periferik sinir sistemi sinapslarındaki adrenerjik reseptör aktivitesini etkiler. Bu reseptörler şu lokalizasyonlarda bulunmaktadır:

- iris dilatatör kasının hücre membranları, Müller'in süperior palpebral düz kası, silyer epitel ve uzantıları, trabeküler ağ ve oküler kan damarlarının düz kasları (üst servikal gangliyondan gelen postgangliyonik otonomik lifler tarafından uyarılmaktadır)
- bazı sempatik ve parasempatik sinirlerin geri bildirim inhibitör etkilerinin bulunduğu presinaptik uçları

Adrenerjik reseptörler orijinal olarak epinefrine cevaplarına göre tanımlanmakta olsalar da, çoğu sempatik postgangliyonik sinir lifinin taşıyıcısı aslında norepinefrindir. Adrenerjik reseptörler doğal ve sentetik katekolaminlere olan yanıt profilleri temel alındığında 4 kategori - α_1 , α_2 , β_1 ve β_2 - içerisinde sınıflandırılırlar (Şekil 18-7). Alfa 2 reseptörler presinaptik sempatik (bazen parasempatik) sinir uçlarının feedback inhibisyonunu sağlarken, α_1 reseptörler genel olarak düz kasların kasılmasını sağlar. β_1 reseptörler yaygın ola-



Şekil 18-7 A, α ve β adrenoseptörler tarafından sağlanan major etkiler. **B,** β_1 blokör ve propranololün etkileri (Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, eds. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997:60, 75'den izinle)

rak kalpte bulunmakta ve kalpte uyarıcı etki göstermektedirler, β_2 reseptörler bronşlarda ve çoğu kan damarlarındaki düz kaslarda gevşeme sağlarlar.

Oküler adrenerjik ajanların sistemik emilimi, sıklıkla beyinde, bronşlarda ve kardiyovasküler sistemde ortaya çıkabilen sistemik etkilere maruz kalmayı yatkinlaştırır. Adrenerjik ajanlar 4 tip reseptörün bir veya daha fazlasında dolaysız etkili agonist, dolaylı etkili agonist veya antagonist olabilir.

α -Adrenerjik Ajanlar

Dolaysız etkili α_1 -adrenerjik agonistler

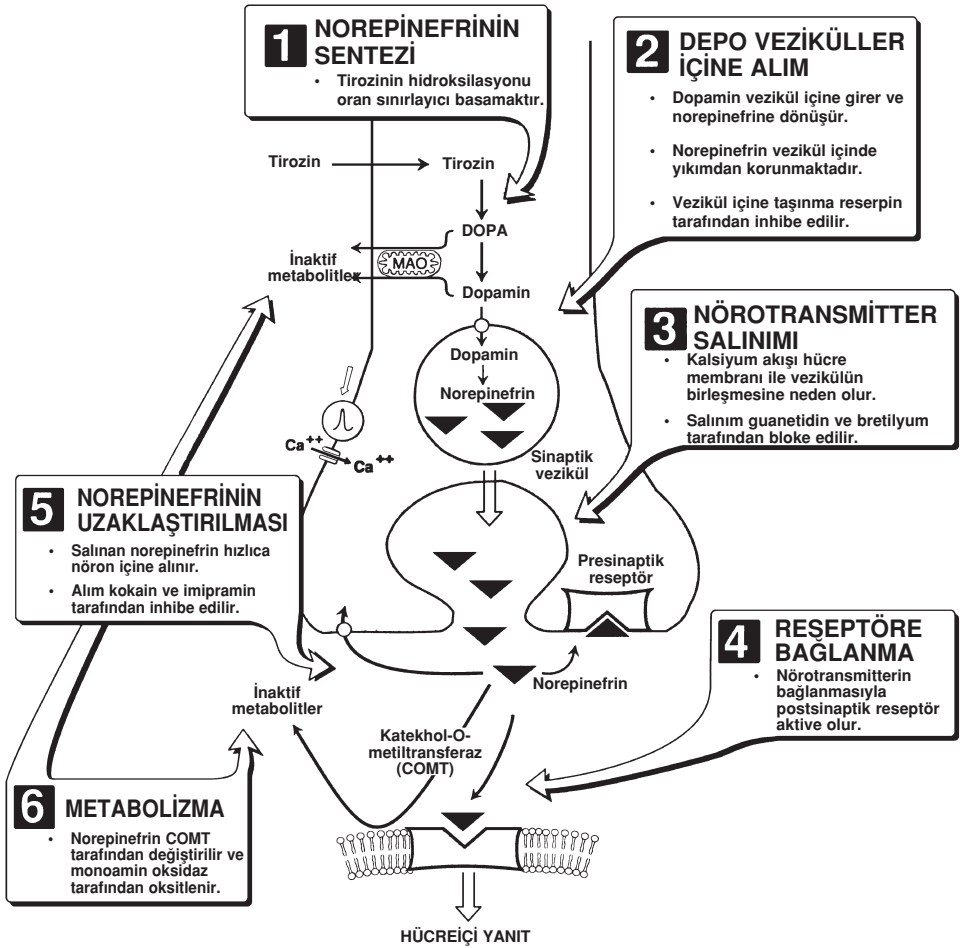
Fenilefrin gibi dolaysız etkili α_1 -adrenerjik agonistlerin birincil klinik kullanımı midriyazis oluşturmak için iris dilatatör kasının uyarılmasıdır. Çünkü parasempatik olarak innerve olan iris sfinkter kası dilatatör kasından çok daha güçlü olduğu için yalnız fenilefrin ile sağlanan dilatasyon oftalmoskopi sırasında pupilla ışık reaksiyonu tarafından büyük oranda engellenebilir. Sikloplejik bir ajanın birlikte kullanılması uygun dilatasyon sağlar.

Fenilefrinin sistemik emilimi sistemik kan basıncını arttırabilir. Bu etki eğer hasta infansa ya da adrenerjik etkileri güçlendiren ilaçların (örneğin, reserpin, trisiklik antidepresanlar, kokain, monoaminoksidad (MAO) inhibitörleri, daha sonra tartışılmaktadır) birlikte kullanımında ve ortostatik hipotansiyon varlığında ortaya çıkan α -agonistlere karşı artmış duyarlılık bulunması durumunda klinik olarak anlamlıdır. Tek bir damla içinde alınan doz kiloya göre fazla olduğu için fenilefrinin (%2.5) daha düşük dozlarında bile infantlarda kan basıncında geçici bir artış gelişebilir. Yüzde 10'luk fenilefrin vaskülopatik risk faktörleri olan hastalarda özellikle pledget (ilaç emdirilmiş tampon) uygulamalarında dikkatli kullanılmalıdır. Yüzde 10'luk solüsyonun her bir damlasının 5 mg ilaç içerdiği ve oküler ilaçların kanaliküler sistemden geçerek vasküler nazal mukoza sayesinde sistemik emilime uğradığı bölüm 17'de tekrar bakılabilir. Aksine, hipotansiyon için fenilefrinin tipik sistemik dozu tek seferde verilen 50-100 μ g'dır. Yüzde 10'luk fenilefrinin oftalmik kullanımı inme, miyokard enfarktüsü ve kardiak arrest ile birliktelik gösterir. Vasküler baroreseptörler özellikle fenilefrine duyarlıdır. Topikal uygulamadan sonra kan basıncında bir artış bundan dolayı zaten sistemik beta blokör tedavisi alan vaskülopatik bireylerde özellikle tehlikeli olabilen nabız sayısında anlamlı bir düşmeye neden olabilir.

Dolaylı etkili adrenerjik agonistler

Bu ajanlar iris dilatatör kasının sempatik innervasyonundaki defektleri test ve lokalize etmek için kullanılmaktadır. Normalde, pupilla cevabı için hipotalamik nükleustan çıkan sinir lifleri intermediolateral sütundaki hücreler ile sinaps yapmak için spinal kordta aşağıya ilerler. Sırasıyla, pregangliyonik lifler boyunda superior servikal gangliyonda sinaps yapmak için toraks üst kısmında ön spinal kökler boyunca kordu terk eder. Sonuç olarak, postgangliyonik adrenerjik lifler iris dilatatör kası ile bir nöroeffektör kavşak içinde sonlanır. Norepinefrin salınımı, birincil olarak sinir terminallerinde salgılanan granüllerin geri alımıyla inaktive edilir (Şekil 18-8). Salınan norepinefrinin yaklaşık olarak %70'i geri alınmaktadır.

Eğer yolun herhangi bir yerinde bir hasar meydana gelirse, iris dilatatör kasına norepinefrin temel salınımı hasar gören tarafta daha az olacaktır ve bu durum rölatif olarak miyotik pupilla ile sonuçlanır. Her bir göze %4 kokain uygulanması ve 1. saatte pupilla



Şekil 18-8 Adrenerjik nörondan norepinefrinin sentezi ve salınımı. MAO, monoamin oksidaz inhibitörü (Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, eds. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997:57'den izinizle)

çaplarının karşılaştırılması sempatik yol üzerinde bir lezyon bulunduğunu doğrulatabilir. Kokain presinaptik vesiküller içine norepinefrinin geri alınmasını bloke eder böylece norepinefrinin birikmesine neden olur ve bu durum pupilla dilatasyonu ile sonuçlanır. Hasar bulunan tarafta daha az birikme olacak ve daha az dilatasyon görülecektir.

Lezyonun yeri hidroksiamfetamin ile ya pregangliyonik ya da postgangliyonik olarak tanımlanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde önceden Paredrine olarak pazarlanan hidroksiamfetamin günümüzde sadece kişiye özgü hazırlanan bileşik şeklinde temin edilmektedir. Yüzde 1'lik hidroksiamfetaminin bir damlası her iki göze uygulanır ve pupilla cevapları karşılaştırılır. Hidroksiamfetamin iris dilatatör kasına komşu sempatik sinir terminallerine penetre olarak etkili olur ve depolanmış norepinefrinin salınımı sağlayarak pupilla dilatasyonu sağlar. Postgangliyonik hasar durumunda, daha az sayıda lif intakt olacak, daha az norepinefrin salınacak ve daha az dilatasyon gelişecektir. Bununla birlikte, pregangliyonik bir lezyonla postgangliyonik lifler normal olarak norepinefrin sentez-

ler ve depolar, fakat salınımı için nöral olarak uyarılamamaktadırlar. Paredrin testi böylece normal olarak pupillayı dilate edecektir. Eğer dilatatör kas reseptör sayısında kompan-satuar bir artışa bağlı aşırı duyarlılık ya da cevapsızlık geliştirmişse dilatasyon normal gözdekinden daha büyük olabilir. (Bkz. TKBK Cilt 5, *Nöro-oftalmoloji*)

Apraklonidin hidroklorid (para-aminoklonidin, Iopidine) bir α_2 -adrenerjik agonisttir ve sinir terminallerinde norepinefrin salınımını önleyen bir klonidin türevidir (Tablo 18-3). Episkleral venöz basınç yanında aköz üretimini de azaltır ve trabeküler dışa akımı düzel-tir. Bununla birlikte, gerçek oküler hipotansif mekanizması tamamiyle anlaşılamadığı bir gerçektir. Ameliyat öncesi ve sonrası uygulandığında, ilaç katarakt ekstraksiyonu, Nd:YAG laser kapsülotomi, argon laser trabeküloplasti, argon laser iridotomiyi izleyen akut GİB artışlarının tedavisinde etkindir. Apraklonidin hidroklorid GİB'nın kısa dönem düşürülmesi için etkin olabilir fakat taşıflaksi ve topikal duyarlılık gelişmesi sıklıkla uzun dönem kullanımı sınırlar.

Brimonidin tartarat uzun dönem kullanımda apraklonidinden daha az taşıflaksiye ne-den olur ve alerjik reaksiyon (folliküler konjonktivit ve kontakt blefarit-dermatit gibi) ora-nı da daha düşüktür (apraklonidin için %40'a kadar, brimonidin için %15'ten az). Aprak-lonidine duyarlılığı bilinen hastalarda brimonidine çapraz duyarlılık çok azdır. Brimoni-din'in GİB düşürücü etkisinin hem aköz üretiminde azalma hem de uveosklral dışa akımda artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Beta blokörlere benzer şekilde, merkezi bir mekanizma %0.2 brimonidinin GİB azaltıcı etkisinin bir kısmından sorumlu olabilir: Tek göze 1 hafta süre ile uygulanan tedavi, diğer gözde 1.2 mmHg istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olur. Brimonidin günümüzde, %0.2'lik jenerik solüsyon ve Alphagan P adıyla yeni koruyucu Purite ve %0.15'lik çözelti içeren şekillerde mevcuttur. Çalışmalar %0.15 brimonidin tartaratın (Alphagan P) günde 3 kez uygulandığında %0.2 Alphagan (günümüzde üretilmemektedir) ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Brimonidin ile elde edilen en yüksek GİB azalması yaklaşık olarak %26'dır (ilaç sonras-ı 2.saatte) Bu GİB azalması tepe döneminde, nonselektif bir beta blokör ile karşılaştırılabil-ir ve selektif beta blokör betoksolole göre üstündür. İlaç sonrası 12. saatte ise GİB azal-ması sadece %14-15 kadardır ve nonselektif bir beta blokörden daha az etkin fakat betok-solol ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Brimonidin, GİB azalmasından bağımsız olarak optik sinir ve retinal hasarlı hayvan modellerinde gösterildiği gibi potansiyel nöroprotektif özelliklere de sahip olabilir. Nöroproteksiyonun olası mekanizması nörotrofinin upregü-lasyonu, temel fibroblast büyüme faktörü, hücrel regülatuar genlerdir.

Tablo 18-3 Adrenerjik Agonistler

Jenerik Adı	Ticari Adı	Yoğunluk (%)
β_2-Adrenerjik agonistler		
Dipivefrin hidroklorid	AKPro	%0.1
	Propine	%0.1
	Jenerik olarak mevcut	%0.1
Epinefrin hidroklorid	Epifrin	%0.5,%1,%2
α_2-Selektif agonistler		
Aproklonidin hidroklorid	Iopidine	%0.5, %1 (tek kullanımlık konteynır)
Brimonidin tartrat	Alphagan P	%0.15
	Jenerik olarak mevcut	%0.2

MAO inhibitör veya trisiklik antidepresan tedavisi alan, ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda aproklonidin ve brimonidin kullanırken dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçların kardiyak glikozidler (oftalmik ve sistemik), antihipertansifler ve betablokörler ile eş zamanlı olarak kullanılması da ihtiyatlı olmayı gerektirir. Açı kapanması glokomunda GİB'nın akut olarak azaltılmasında etkin olmalarına rağmen bu ilaçlar iris sfinkter iskemisini ilerletebilen vazokonstriksiyonu arttırabilir ve aynı anda kullanılmakta olan miyotiklerin etkisini azaltabilir. Aproklonidin α_1 -reseptörlerine brimonidinden çok daha fazla afiniteye sahiptir böylelikle gözde vazokonstriksiyon gelişmesini sağlamaktadır. Brimonidin optik sinir ve arka segmentte vazokonstriksiyon oluşturmadağı gösterilmiştir.

Diğer sistemlerde α_2 -reseptörlerine ligand bağlanmasının enzim adenilat siklazin inhibisyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir. Adenilat siklaz silyer epitelde bulunmaktadır ve aköz üretiminde bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Antagonistler

α_1 adrenerjik engelleyici bir ajan olan *Timoksamin*, reseptör alanında norepinefrinin kompetitif inhibisyonu ile etkili olur. Pupilla kası, silyer kasın tersine, çoğunlukla α -adrenerjik reseptörlere sahip olduğu için timoksamin kullanılması irisin dilatatör kasının α -adrenerjik tonusunu inhibe eder ve bu durum pupilla daralması ile sonuçlanır. Timoksamin silyer kas kasılması üzerine herhangi anlamlı bir etkiye sahip değildir bu nedenle ön kamara derinliği, dışa akım kolaylığı, GİB ya da akomodasyonda anlamlı bir değişim oluşturmaz. Kapalı açısı olan primer açık açılı glokomdan (PAAG) açı kapanması glokomunun ayırt edilmesinde kullanılır ve fenilefrinin neden olduğu pupilla dilatasyonunun geri döndürülmesi için kullanılabilir. Timoksamin, yıllardır Avrupa'da yaygın olarak kullanılmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari olarak mevcut değildir.

Alfa adrenerjik engelleyici bir ajan olan *Dapiprazol hidroklorid* (Rev-Eyes) iris dilatatör kasına olan etkisi sayesinde miyozis yapar. Timoksamin gibi, silyer kas kasılması üzerine anlamlı bir aktivitesi yoktur böylece ön kamara derinliği, dışa akım kolaylığı ya da akomodasyonda anlamlı bir değişim oluşturmaz. Topikal uygulanan %0.5 dapiprazol solüsyonu 30 dakika içinde tropikamid ve fenilefrinin oluşturduğu midriyazisi geridöndürür fakat sikloplejikle ile sağlanan midriyazisin geri döndürülmesinde etkisizdir. Konjonktival injeksiyon, kaşınma ve batma dapiprazol uygulamasına sıklıkla eşlik eder.

β -Adrenerjik Ajanlar

β_2 -Adrenerjik agonistler

Bu ajanlar uveoskleral dışa akımı arttırarak ve belki de trabeküler ağ aracılığıyla olan dışa akımı da arttırarak GİB'nı düşürürler. Dışa akım üzerine olan yararlı etkileri florofotometri ile saptandığı gibi aköz içe akımındaki küçük bir artışın dengelenmesinden daha fazladır.

Adenilat siklaza bağlı β_2 -reseptörler silyer epitelyumda bulunur ve trabeküler ağdaki gibi işlenirler. Bir α ve α agonist olan L-epinefrin ile tedavi hümör aköz ve bu dokularda ki hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini arttırır. Diğer dokularda ise β -reseptöre bağlı oluşan cAMP, yağ dokusunda lipoliz ve karaciğerde glukoneojenez ve glikojenoliz gibi cevaplarla sonuçlanan cAMP'ye bağlı enzimleri sırasıyla aktive eder. Bu-

nunla birlikte, GİB düşüşünden sorumlu biyokimyasal mekanizmalar hala açıklanamamaktadır.

L-epinefrin günümüzde ticari olarak sadece hidroklorid (Epifrin) olarak mevcuttur (Bkz. Tablo 18-3). Sistemik yan etkileri (başağrısı, çarpıntı ve kardiyak aritmiler) yanında lokal alerjik ve rahatsızlık veren bulgular, uzun dönem epinefrin tedavilerine tahammülsüzlüğün en sık nedenleridir. Epinefrinin oksidasyon ürünleri konjonktivada siyah depozitler oluşturabilir. Bu birikintiler zararsız olmalarına rağmen yanlışlıkla yabancı cisim hatta melanom olarak bile tanımlanmışlardır. Epinefrin tedavisi, arka kapsülü bulunmayan, kronik olarak tedavi edilen afak gözlerin yaklaşık %25'inde ortaya çıkan geridönüşümlü kistoid makülopati ile de ilişkilendirilmiştir. Epinefrin makülopatisi fakik gözlerde ortaya çıkmamasına rağmen sağlam bir arka lens kapsülü, hiyaloid membran ve/veya göziçi lens bulunmasının bu durumun gelişimini geciktirip geciktirmediği henüz onaylanmamıştır.

Ön ilaç %0.1'lik dipivefrin hidroklorid (Propine, AKPro), terapötik olarak %1-%2'lik epinefrin terkiplerine eşittir. Çünkü 2 pivalil residüsünün (ön ilaçlarla ilgili daha fazla bilgi için Bölüm 17'ye Bkz.) bulunması lipid çözünürlüğünü ve 17 kata kadar kornea penetrasyonunu arttırır. İlaç, pivalil grupları korenal esterazlar tarafından ayrılana kadar az bir adrenerjik aktiviteye sahiptir. Hem intrinsik aktivite hem de konsantrasyondaki azalmalar epinefrinin sistemik yan etkilerinin tamamına yakın elimine edilmesinde kullanılmaktadır. Göz dışı irritasyon aynı zamanda daha düşük konsantrasyon ya da fenolik hidrok-sillerin otooksidasyonundaki azalmadan dolayı azalmaktadır. Bununla birlikte, epinefrin gözün içinde ön ilahtan serbestleştiği için epinefrin makülopatisi riski değişmeyebilir.

Epinefrin ile kronik tedavinin, hayvan modelinde β -reseptör sayısında bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu fenomen zaman içinde gelişen ilacın terapötik etkinliğindeki bir miktar kaybın temelini oluşturabilir (taşiflaksi).

β -Adrenerjik antagonistler

Beta blokörler olarak bilinen bu ajanlar hümör aköz üretimini %50 kadar azaltarak GİB'nı düşürür (Tablo 18-4). Altı ajan glokom tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır: Timolol maleat, timolol hemihidrat, metipronolol, karteolol, levobunolol, ve betaksolol. Etki alanları silyer cisim üzerinde olmasına rağmen silyer uzantıların damar yapısını mı yoksa silyer epitelin pompa mekanizmasını mı birincil olarak etkiledikleri bilinmemektedir. Olası bir mekanizma silyer epitelin adenilat siklaz bağlantılı β -adrenerjik reseptörleri üzerine bir etkilerinin olmasıdır. Beta blokörlerin sistemik kullanımının kan lipidlerinde artışa neden olduğu bildirilmesine rağmen timolol gibi topikal beta blokörler ile böyle bir artış bildirilmemiştir. Tüm beta blokörler fiziksel bir çaba sonucunda ortaya çıkan kan basıncı ve nabız artışını inhibe edebilir. Bu sebeple, rutin aktiviteler sırasında fiziksel olarak aktif bireyler olan gençlerde olduğu gibi, yaşlı hastalar tarafından da zayıf olarak tolere edilebilirler. Nonselektif beta blokörler bronş ağacını dilate eden pulmoner β_2 -reseptörleri inhibe eder. Oluşan bu bronş spazmı kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astması olan hastalarda anlamlı olabilir. Kalp yetmezliği, bradikardi ve 2. veya 3. derece atriyoventriküler blok bulunan hastalarda altta yatan kardiyak durum bu ilaçların kullanımı sonucunda kötüleşebilir.

Tablo 18-4 β -Adrenerjik Antagonistler

Jenerik Adı	Ticari Adı	Yoğunluk (%)
Betaksolol hidroklorid	Betoptic-S	%0.25
	Jenerik olarak mevcut	%0.5
	Betoptic	%0.5
Karteolol hidroklorid	Ocupress	%1
	Jenerik olarak mevcut	%1
	Betagan	%0.25, %0.5
Levobunolol hidroklorid	Jenerik olarak mevcut	%0.25, %0.5
	OptiPranolol	%0.3
	Jenerik olarak mevcut	%0.3
Timolol maleat	Timoptic	%0.25, %0.5
	Jenerik olarak mevcut	%0.25, %0.5
	Timoptic-XE (jel)	%0.25, %0.5
	Jenerik olarak mevcut	%0.25, %0.5 (jel)
Timolol hemihidrat	Betamol	%0.25, %0.5
Timolol maleat (koruyucusuz)	Timoptic in OCUDOSE	%0.25, %0.5

Yüzde 0.25 ya da %0.50 *Timolol maleat* (Timoptic), ve %0.25 ya da %0.5 levobunolol (Betagan) karışık β_1/β_2 -antagonistidir. Daha özgün beta blokör testleri, β_2 -antagonistlerin aköz sekresyonu üzerine β_1 -antagonistlerden daha fazla etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin karşılaştırmalı çalışmalar özgün β_1 -antagonisti *betaksololun*, timololun GİB azaltıcı etkisinin yaklaşık %85'i kadar etkin olduğunu göstermiştir.

Metipronolol hidroklorid (OptiPronolol) nonselektif β_1 - ve β_2 -adrenerjik reseptör engelleyici ajandır. Yüzde 0.3 topikal solüsyon olarak, etkisi diğer nonselektif beta blokörlere benzer ve GİB düşürülmesinde etkindir.

Karteolol hidroklorid (Ocupress) intrinsik semptomimetik aktiviteye gösterir, bu demektir ki, kompetitif bir antagonist olarak etki gösterirken hafiften orta dereceye kadar bir reseptör aktivasyonuna da neden olur. Bundan dolayı, karteolol beta engelleyici etki göstermesine rağmen kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerine etkileri azaltılarak hafifletilebilir. Karteololün diğer beta blokörler ile karşılaştırıldığında sistemik lipid profiline kötü yöndeki etkisi daha az olabilmektedir.

Betaksolol, pulmoner, kardiyak, santral sinir sistemi ya da diğer sistemik durumlar dikate alındığında nonselektif beta blokörlerden anlamlı olarak daha güvenli bir selektif β_1 -antagonisttir. Diğer tedaviler betaksolole alternatif olarak denenmesine rağmen betaksolol bronş spazmı ile ilgili rahatsızlık öyküsü olan hastalarda yararlı olabilir (β selektivite kesin değil sadece görecelidir ve böylece bazı β_2 etki kalabilir). Genel olarak, betaksololun GİB düşürücü etkisi nonselektif adrenerjik β -antagonistlerden daha azdır. Betaksolol, %0.25 solüsyon (Betoptic-S) gibi, %0.5 jenerik solüsyon olarak da mevcuttur. Betoptic-S, Betoptic %0.5 (günümüzde üretilmemektedir) ile karşılaştırıldığında klinik etkinliğinin devamı için uygulanması halinde günümüzdeki mevcut %0.5 jenerik solüsyonla gelişen bir bulgu olan irritasyona daha az neden olur.

Nonselektif betablokörlerin ön ilaçları geliştirilmektedir. Sistemik yan etkileri azaltılırken β_1/β_2 -bloke edici ajanlara ait daha yüksek güçteki yarar potansiyellerini gösterecekleri vaadedilmektedir.

Hem β -agonist hemde β -antagonist ilaçların GİB'nı düşürmesi gariptir. Bu paradoks β -agonist ve β -antagonist ilaçların GİB düşürmede az miktarda additif etkiye sahip olduklarının gözlemlenmesiyle açıklanmaktadır.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)

Hümör aköz silyer süreçlerdeki nonpigmentsiz epitel tarafından arka kamara içine sekrete edilmektedir. Sekresyonun fizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, sekresyon büyük oranda pigmentsiz epitel hücrelerin yüzeyinde Na^+ , K^+ -AT-Paz ile sağlanan aktif sodyum transportuna bağlıdır. Deney hayvanlarının vitreus kavitesi içine *Ouabain* (uabain) enjekte edilmesiyle enzimin inhibe edilmesi sekresyonu ileri de-recede azaltır. Ne yazık ki, uabain ve diğer kardiyak glikozidler, göz için gerekli etkin doz-lar kalp için toksik olabilen sistemik dozlara çıkmayı gerektirdiği için klinik olarak glo-kom tedavisinde kullanılamamaktadır.

Bununla birlikte, Na^+ transportu ve bununla ilişkili aköz sekresyonu dolaylı olarak in-hibe edilebilir. Na^+ transportu ve sıvı akımı kısmen silyer epiteldeki HCO_3^- oluşumuna bağlı görünmektedir ve HCO_3^- oluşumu karbonik anhidraz enziminin inhibisyonuyla önemli oranda azaltılabilir (Tablo 18-5). HCO_3^- ve Na^+ transportu arasındaki bağlantı, ua-bain ve karbonik anhidraz enzim inhibitörlerinin (KAİ) birlikte verilmesinin bu ilaçların tek başlarına verilmesinden aköz akımına daha fazla etki etmediği gerçeği ile ispatlan-maktadır.

Karbonik anhidraz çözülmüş CO_2 'i hidrate ederek, HCO_3^- ve H^+ 'e iyonize olan H_2CO_3 'a katalize eder. HCO_3^- sekrete edilen Na^+ iyonuna eşlik etmeye hazırdır. Enzim inhibe edildiğinde arka kamara içine radyoaktif olarak işaretlenmiş HCO_3^- 'in transportu %60'a kadar varan oranda azalmaktadır. Cl^- 'ün eşlik ettiği Na^+ transportunun bir kısmı (%60) karbonik anhidraz enziminin inhibisyonundan etkilenmemektedir. Garip şekilde, uabainin eş zamanlı uygulanmasından da etkilenmemektedir. Rezidüel sekresyonun me-

Tablo 18-5 Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Jenerik Adı	Ticari adı	Doz	Başlangıç	Etki süresi
Sistemik				
Asetazolamid	Diamox	125,250,500 mg	1-1.5 sa;2 sa	8-12sa;18-24 sa
	Jenerik olarak mevcut	125,250 mg	1-1.5 sa	8-12 sa
Asetazolamid Sodyum	Diamox Parenteral	500 mg, 5-10 mg/kg ³	2 dk	4-5 sa
	Jenerik olarak mevcut	500 mg, 5-10 mg/kg ³		
Metazolamid	Jenerik olarak mevcut	25-50 mg	2-4 sa	10-18 sa
Topikal				
Dorzolamid HCl	Trusopt	%2 solüsyon	5 dk	8 sa
Brinzolamid	Azopt	%1 süspansiyon	2 sa	8-12 sa
Kombinasyon ajanı				
Dorzolamid	Cosopt	HCl %2 ve timolol maleat %0.5	2 sa	8 sa

kanizma(ları)sı ve inhibisyonun anlamı henüz tanımlanmaktadır. Asetazolamid gibi KAİ'leri bazı kistoid maküla ödemi olgularının tedavisinde de etkindir.

Karbonik anhidraz konsantrasyonu tavşan silyer epitelinde $0.3 \mu\text{m}'\text{dir}$ ve beyin koroid pleksusu ve böbreklerde 10 kat daha yoğundur. Karbonik anhidraz HCO_3^- transportunu sağlamak için gereken miktardan dikkati çekecek oranda fazla olarak bulunur. Enzimin K_{cat} (Katalizis konstant) ve K_m (Apperent affinity konstant) değerlerini temel alan hesaplamalar, ürün ve araürün konsantrasyonlarının, silyer cisimde çoğu enzimde olduğu gibi, 100 kat daha fazla gerekli olduğunu göstermektedir. Uyumlu olarak, enzimin klinik kullanımda aköz akımını anlamlı olarak azaltması için %99'dan daha fazla oranda inhibe edilmesi zorunludur. Böbreklerde 1000 kat daha fazla bulunan enzim HCO_3^- geriemiilim yolunu etkilemesi için %99'dan daha fazla oranda inhibe edilmek zorundadır. *Metazolamid* inhibitörüyle, silyer cisim ve böbreklerdeki karbonik anhidrazın konsantrasyon farkı renal HCO_3^- kaybı oluşturmaksızın GİB azaltılmasında kullanılabilir ve istenmeyen metabolik asidozdan kaçınılabilir. Metazolamid kullanımıyla böbrek taşı oluşumu bildirilmiş olmasına rağmen bu özgün özelliğinden dolayı diğer ajanlarla belirtilen orandan anlamlı olarak daha azdır. Tersine, asetozolamid renal tübüllere aktif olarak sekrete edilir ve renal etkileri kaçınılmazdır.

KAİ'nin topikal formları da dorzolamid ve brinzolamid–kronik glokom tedavisi için kullanılan ajanlardır. Korneayı kolayca penetre ederler, suda çözülebilirler ve topikal oftalmik kullanım için özel olarak üretilmişlerdir. Günde 3 defa çözelti olarak kullanıldıklarında karbonik anhidraz II'yi etkin olarak inhibe eder ve oral uygulamanın sistemik yan etkilerinden korurlar. Her iki ajan eşit olarak etkindir ve GİB'nı %14-%17 kadar azaltırlar. Potansiyel additif yan etkilerinden dolayı dorzolamid ve oral KAİ'lerinin birlikte kullanımı önerilmez. Topikal KAİ'nin yan etkileri yanma, punktat keratit, lokal alerji ve acı tat hissidir. Dorzolamid hidroklorid ve timolol maleat, klinik çalışmalarda her iki ilacın aynı anda kullanımlarından hafifçe daha az etki gösteren, tek başlarına kullanımlarıyla karşılaştırıldığında daha üstün antihipertansif etki sağlayan kombinasyon formunda bir ajan olarak (Cosopt) mevcuttur. Kombinasyon içeren tek bir ajanın kullanımı hasta uyumunu artırır ve böylece klinik pratikte eşit bir etkinliğe yol açar.

Sistemik KAİ'leri oral ya da parenteral olarak kullanılırlar. Metazolomidin uzun yarılanma ömrü günde iki kez kullanılmasına imkan verir, asetozolamid ise günde iki kez kullanılan yavaş salınlı (500 mg) formda halihazırda mevcuttur. Bu ilaçların hiçbirisi, yüksek potansiyel kombinasyonu (düşük K_i); iyi oküler penetrasyon (kan-göz bariyeri boyunca daha kolay geçebilmesi için yüksek lipid çözünürlüğü ve yüksek miktarda noniyonize formda olmak); ilacın kanda herhangi bir bağ oluşturmada serbest formda yüksek oranda bulunması ve plazma yarılanma ömrü açısından ideal değildir. Silyer cisim karbonik anhidrazının inhibisyonuyla GİB'nın düşürülmesinin yanında, ajanların her biri daha yüksek dozlarda renal metabolik asidoza neden olarak GİB'nı azaltmaya devam eder. Asidozun sekresyonu azaltıcı mekanizması belli değildir, fakat olasılıkla HCO_3^- oluşumunda azalmayı içermektedir.

Asidoz başlangıcında, Na^+ , K^+ ve HCO_3^- kaybıyla oluşan renal etkilenme alkaline diürezine neden olur. Diüretik, steroid ve adrenokortikotrop hormonlar (ACTH) ile aynı anda KAİ'ü kullanan hastalarda ileri derecede hipokalemi gelişebilir. Bu durum hipokalemi aritmiere neden olabildiğinden dijital kullanan hastalar için tehlikeli olabilir. Kronik KA-