

OKÜLER RESEPTÖR FZYLOJ S

Temel Reseptör Kavramı

Endojen madde ve onlara yapıca benzerli i olan ilaç moleküllerini seçici bir ekilde yüksek affinite göstererek ba layan ve etkinin ba lamasına aracılık eden hücre yapılarına **reseptör (mesaj molekülü)** adı verilir. Di er bir deyimle reseptörler, hücrelerin çevrelerindeki yapılarla haberle mesini sa layan anahtar moleküllerdir. Bir endojen maddeye veya ilaca özgü olan reseptörleri, o ilacın veya endojen maddenin yapıca benzeri olan di er ilaçlar etkileyebilirler. Reseptörlerle ili kiye giren endojen madde veya ilaca ligand denir.

Reseptörlerin Fonksiyonu;

- 1- Etkin ilaç ve di er molekülleri spesifik olarak tanımaları
- 2- Ligandın ba lanması ile do an kimyasal sinyali biyolojik nitelikte bir i yapan, kendine özgü makromoleküllere (enzimler ve iyon kanalları gibi) “**biyolojik sinyal**” ekinde aktarmalarıdır. Bu olaya **sinyal transdüksiyonu** adı verilir ve reseptörlerin transduser i levi yaptıkları söylenebilir. lem sırasında aynı zamanda sinyal amplifiye edilir.

Ligandın reseptörle ba lanabilmesi için reseptöre büyük bir affinite göstermesi gerekir. Hücrede her tipte ancak belirli sayıda reseptör bulunur. Reseptörün ba lanma alanlarının tümü mesaj molekülleri tarafından i gal edildi inde, reseptörün satürasyonu ve dolayısı ile desensibilizasyonu (desensitizasyon) ortaya çıkar.

Reseptörü hücrede ta rıyan makromoleküle **reseptör molekülü** adı verilir.

Reseptör molekülleri lokalizasyonlarına göre;

- 1- Hücrenin sitoplazma membranının dı yüzünde (katekolaminlerin ve peptid yapıli etkin maddelerin reseptörleri gibi)

A- yon Kanallı Reseptörler;

- i. Voltaj ba ımlı kanallar
- ii. ntraselüler kalsiyum, siklik adenosin monofosfat (cAMP) ya da siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonuna ba lı reseptörler

B- Enzim Yapıda Reseptörler;

- i. Tirozin kinaz tipi enzim reseptörleri
- ii. Guanilat siklaz tipi enzim reseptörleri

C- G Proteinlere Kenetli Reseptörler;

2- Hücre sitoplazmasında ve/veya çekirde inde (steroid hormon, tiroid hormonu ve retinoid reseptörleri gibi) yerle mi protein veya glikoproteinlerdir.

Membran yerle imli reseptör molekülleri genellikle tek ba larına bulunmaz di er makromoleküllerden olu an birimlerle kombine ekilde bulunurlar.

Ligand ile reseptör etkile imi reversibldir. Kovalent ba lar olu maksızın, fazla enerji gerektirmeyen bir ekilde ligand-reseptör etkile imi olmaktadır. Bu etkile im mesaj molekülü ile reseptörün yapısal ve elektrostatik uyumunun olmasını gerektirmektedir. Agonist bir mesaj molekülü ile antagonist bir molekül arasında, reseptör affinitelerine göre bir yarı ma (kompetisyon) olabilmektedir.

Reseptör-ligand etkile imi enerji gerektirmezken hücre içinde meydana gelen, sekonder haberci sentezi, sinyalin amplifikasyonu gibi sinyal transdüksiyonunun tüm basamakları enerji gerektirmektedir.

Reseptörler organizmanın çe itli kısımları arasındaki ileti im ebekesinin yapı ta ları olarak kabul edilir. Bu moleküller ilaçların etkilemesi için de il, vücutta do al olarak olu an hormonlar, nöromediatörler, otakoidler (lokal hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri) gibi bir çok endojen maddelerin hücreleri belirli bir düzene göre etkileyebilmeleri için bulunurlar.

Reseptörler belirli bir grup olu turan selektif kimyasal uyarılara duyarlı olan, fakat ba ka uyarılara yanıt vermeyen kimyasal nitelikli “**anten** “ lerdir.

Reseptör Affinitesi;

Ligandın reseptöre olan ilgisidir. laçların aynı reseptör üzerinde aynı etkiyi olu turmak için farklı konsantrasyonlarda kullanıldı nı açıklar.

MESAJ MOLEKÜLLER

Spesifik etkilerle sonuçlanan reaksiyonları ba latmak için reseptör adı verilen hücresel yapılarla spesifik bir ekilde etkile en do al (endojen) ya da yapay (ilaç) moleküllere mesaj molekülü adı verilir.

Kimyasal yapılarına göre;

- 1- Aminoasit türevleri; adrenalin, serotonin gibi
- 2- Polipeptidler; anjiyotensin, vazopresin gibi
- 3- Ya asitleri türevleri; prostaglandinler
- 4- Kolesterol türevleri; cinsiyet hormonları, kortizol

Mesaj moleküllerinin salgılandıkları yer ile etki olu turdukları yer arasındaki uzaklı a göre;

- a- Salgılandıkları bezden çıkıp kan yoluyla uzak bölgelerdeki, etkiledikleri organa ta ınan **hormonlar**
- b- Bir sinir ucundan serbestlenen **mediatörler** ya da nörotransmitterler bir sinyali bir di er sinir ya da düz/çizgili kasa aktarmaktadırlar. Katekolaminler ve asetilkolin ba lıca mediatörlerdir.
- c- De i ik tip hücreler tarafından olu turulan sitokinler genellikle **parakrin** (biti ik hücre üzerinde etki) ya da **otokrin** (salgılandı ı hücreye etki) ve bazen **endokrin** tipte bir çok sayıda etkiye sahiptir.

Aynı endojen mesaj molekülü farklı reseptörlerle etkile ebilir. Aynı molekülü farklı ba lanma alanlarına affinite göstermesi ve farklı konformasyonlara uyum sa layan fleksibilite özelli i göstermesiyle mesaj moleküllerinin ço unda etkile im çe itlili i kendini göstermektedir. Örne in, asetilkolin farklı tipte olan muskarinik ve nikotinik reseptörleri aktive edebilmektedir. Buna kar ın agonist ya da antagonist tek tip reseptör üzerine spesifik bir ekilde etkir.

1- MEMBRAN RESEPTÖRLER

Bir membran reseptöründe ba lıca üç kısım bulunur:

- a- Mesaj molekülü ya da ligandı tanıma alanı
- b- Transmembraner kısım
- c- intrasellüler kısım

Membran reseptörüne ba lanan ligand, reseptörü aktive etmek için hücre içine girmez. Anahtar-kilit modelinde oldu u gibi, reseptörler kilit rolü oynayarak ancak kendilerine uyan, di er bir deyi le tanıdıkları spesifik moleküller tarafından uyarılarak intrasellüler bir dizi reaksiyonu ba latıp biyolojik etkinin ortaya çıkmasına neden olurlar.

ilaç-reseptör ba ları genellikle fazla enerjiye gereksinim duymayan Van der Waals ba larıdır.

Plazma proteinleride ilaç molekülleri ile reseptördekine benzer ekilde ba lanmalar yapabilmektedirler. Ancak bunların ilaç moleküllerine ba lanmalarıyla biyolojik ya da farmakolojik etki olu maz. Bunlar daha çok akseptör ya da di er bir deyi le sessiz reseptörlerdir.

Membran lokalizasyonlu reseptörler organizasyonlarına göre çe itli tiplere ayrılır.

A- yon Kanallı Reseptörler:

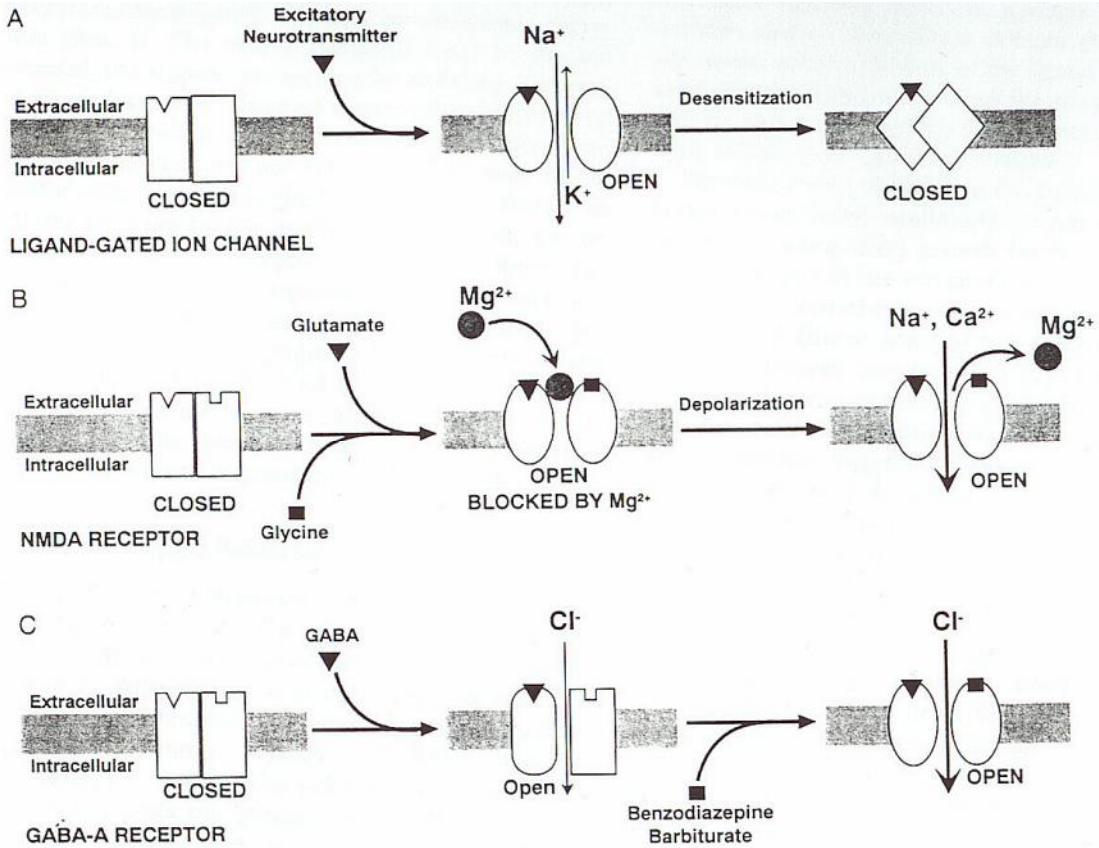
a) Voltaj Ba ımlı Kanallar

b) intrasellüler Ca^{+2} , cAMP, cGMP konsantrasyonuna ba ımlı reseptörler

Hücre membranı Na, K, Cl gibi küçük iyonlara kar ı geçirgen de ildir. Bu iyonların hücre içi ve hücre d ı konsantrasyonları aktif transport mekanizmaları nedeniyle çok farklıdır.

yon kanalları hücre membranı içerisindeki protein yapısındaki porlardan olu mu tur. Bu porlar geçirgen oldukları spesifik iyonun selektif yönde akımına izin verir. Akımın yönü ve miktarı iki güce ba ılıdır; konsantrasyon gradienti ve membran elektriksel potansiyelidir. Dinlenme halindeki hücrede hücre membranının iç intrasellüler yüzü, ekstrasellüler yüze göre elektronegatifdir (genellikle -60 ile -80 mV).

Bir çok iyon kanalının açılması direkt olarak nörotransmitterler tarafından regüle edilmektedir. Bu kanallara nörotransmitter kapılı iyon kanalları veya iyonotropik reseptörler denir (ekil-1).



ekil-1.

Nörotransmitterin iyon kanalına bağlanması reseptörde konformasyon değişikliğine yol açar ve geçici olarak salınan iyonlara göre hücrede uyarıcı veya baskılayıcı etki olur.

Asetilkolinin nikotinic tip ve glutamatın AMPA (amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol propriyonik asit) ve kainat tip reseptörlerinin uyarılması hücre içine Na girişi ve K çıkışına neden olur. NMDA tip glutamat reseptörleri ortamda glisin varlığında hücre içine yavaş bir şekilde Ca girişi neden olur. Bu etki Mg ile bloke olmaktadır.

GABA_A ve glisin reseptörlerinin uyarılması hücre içine selektif olarak Cl girişi neden olarak hücrede inhibitör etki oluşturur. GABA_A reseptörleri santral sinir sisteminde en yaygın bulunan inhibitör etkili reseptördür.

B- Enzim yapıda reseptörler:

Reseptörün kendisi enzimatik bir aktiviteye sahiptir. Reseptörün ligand tarafından aktivasyonu tirozin kinaz (ya da fosfataz) ya da guanilat siklaz tipindeki enzim reseptör aktivitesini modüle etmektedir.

- Tirozin kinaz tipi enzim reseptörler

Tirozin kinaz aktiviteli reseptörler büyüme, diferansiyasyon ve metabolik uyarıların yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynarlar. Bunlar büyüme faktörleri reseptörlerini içerirler.

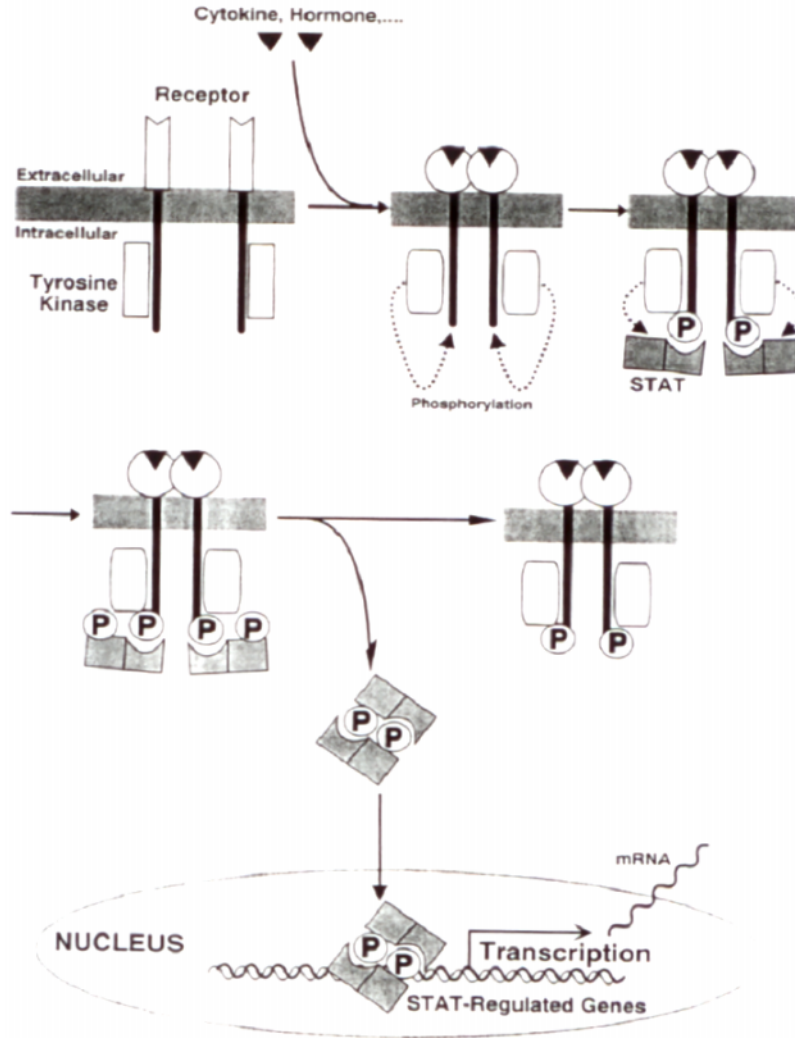
Tirozin kinaz aktiviteli reseptörlerin uyarılması, intrasellüler proteinlerin bir kısmı için yüksek affinite alanı olan tirozin rezidülerinin otfosforilasyonuna neden olur. Bu şekilde fosforlanan tirozin reseptörleri, çok sayıda protein-kinazın devreye girdiği yolların aktivasyonuna neden olmaktadır (Şekil-2).

Bir reseptörle kenetlenen tirozin kinazlar birçok sinyal ileti çıkmasını sağlamaktadır. Bu proteinler ligandın tanıma alanlarına benzer bağlanma bölgelerine sahiptir. Bu spesifik bağlanma bölgeleri -SH₂'dir. Farklı protein kinazlar aracılığıyla enzimatik yolların oldukça selektif aktivasyonuna ve genlerin transkripsiyonuna yol açarlar.

Ligand reseptör tarafından tanıdıktan ve -SH₂'ye bağlandıktan sonra fosfolipaz C, inozitol trifosfat (IP₃) oluşumu ve Ca⁺² serbestlenmesinin aktivasyonu ile doku yanıtının ortaya çıkmasını başlatan yeni basamaklar olur.

Bu reseptörler iki alt ünite ve iki alt üniteden oluşur. Reseptörün otfosforilasyonu ve reseptöre bitişik proteinlerin fosforilasyonu söz konusudur.

Aktive reseptörün intrasellüler parçası protein kinaz aktivitesine sahiptir böylece kendisini ve diğer proteinleri tirozin aminoasidi üzerinden fosforiller. Ayrıca bu grupta intrasellüler parçasının enzimatik etkisi olmayan ancak hücre içindeki tirozin kinazlarla ilişkili reseptörlerde bulunur. Bunlar sitokinler, interferonlar gibi özellikle immun yanıtta rol alan habercilerin, hormonların ve polipeptidlerin reseptörüdür.



ekil-2.

- Guanilat siklaz tipi enzim reseptörleri

ki tip guanilat siklaz vardır;

Membraner guanilat siklaz ve sitoplazmik guanilat siklaz eklindedir.

Ligandın reseptöre bağlanması ile guanozin trifosfattan, protein kinazları aktive eden cGMP oluşur.

Sitoplazmik guanilat siklaz nitrik oksid tarafından aktiflenir.

Olu an cGMP'nin etkisi hücrelere göre de i mekle birlikte ba lıca;

a- Fosfolipaz C'nin inaktive edilmesi,

b- Potasyum kanallarının açılmasının sa lanması,

c- Nikotin adenin dinükleotid (NAD)'nin endoplazmik retikulumun ryadonin reseptörlerini aktive edebilen siklik adenosin difosfat riboz (cADPR)'a dönü ümünü katalize eden ribosiklaz-ADP'nin aktivasyonu eklindedir.

C- G Protein E li Reseptörler:

Membran yerle imli bir çok reseptör G proteinleri adı verilen heterodimerik yapıda molelüllerle il kilidir.

G proteinlerine kenetli reseptörlerin aktivite gösterebilmesi için, fosforilasyona u raması sonucu GTP (guanozin trifosfat) olu turan GDP (guanozin difosfat)'nin ortamda bulunması gerekir. Bu reseptörlere bu nedenle "G proteinlerine e li reseptörler" adı verilmektedir.

Bu fosforilasyon olayı protonların yer de i tirmesinde enerji kayna ı görevi yapmaktadır. Bu reseptörlerin polipeptit zinciri hücre membranı yedi kez katetmektedir, bu yüzden **serpentin reseptörleri** de denmektedir (ekil-3).

G proteinleri üç subünitten olu maktadır (, ,). Reseptöre spesifik ligandın ba lanması ile konformasyonel de i ikli e u rarlar; GTP içeren subünit, kompleksinden ayrılır ve hücrenin sitoplazması içerisinde hareket yetene i kazanır. Ayrılan -komponent her hücrenin özeli ine ba lı olarak sitoplazmada bir veya daha fazla fonksiyon gösterir (ekil-4).

Elde edilen etki, G proteininin alt ünitesinin yapısı ile ba lantılıdır. De i ik alt ünite tipleri vardır özellikle -s ve -i hücrelerin pek ço unda bulunur. Ayrıca di er - G proteini tipleri; -olf, -o, -q, -t'dir. (s: uyarıcı, i: inhibitör, t: transdusin, o: di er anlamındadır)

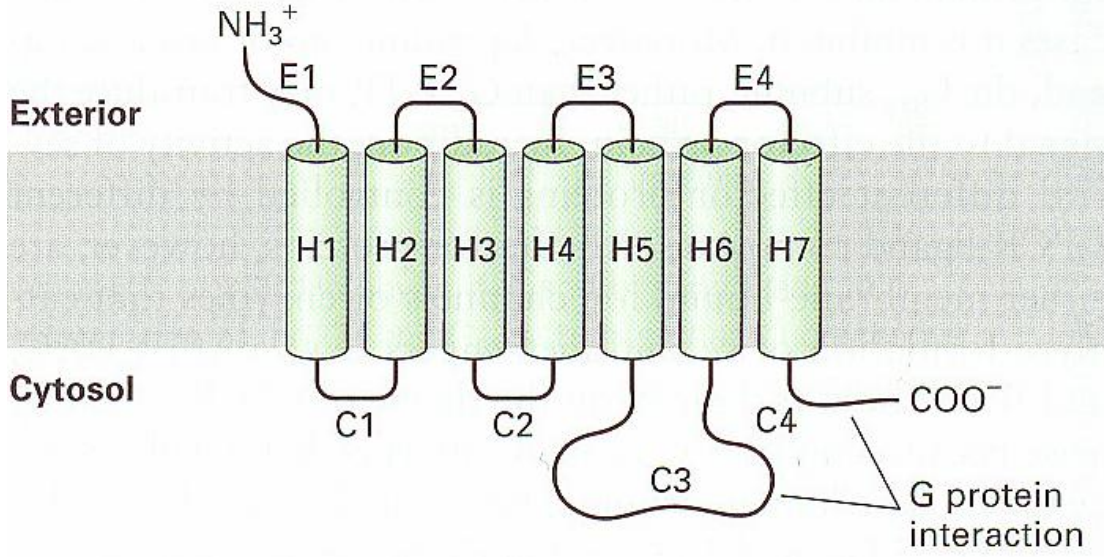
Gt proteinler gözdeki fotoreseptör hücreleri içinde bulunur ve optik sinirin depolarizasyonuna neden olan, sodyum kanallarının açıklı ının devamının sa lanmasında rolü olan cGMP' yi parçalayan fosfodiesteraz enzimini aktive eder. Bu etki sonucu cGMP' nin azalması optik sinirde bir hiperpolarizasyona yol açar (1).

G Proteinlerinin Etkileri:

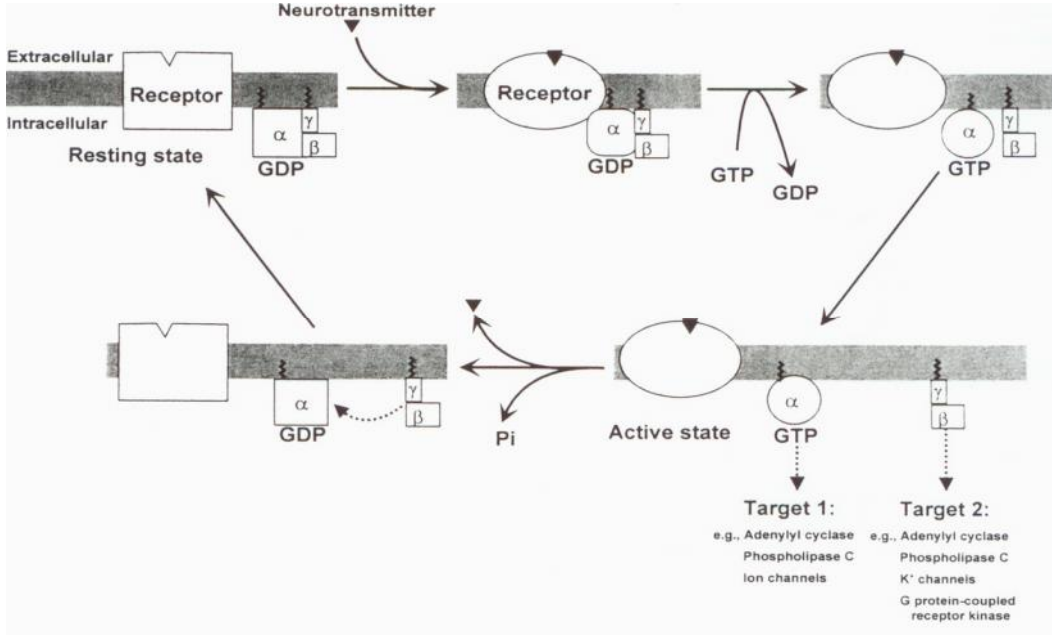
1- Hücre membranı boyunca özel **iyon kanallarının açılması**; Bu ekilde ikinci haberci sistemi kullanarak açılan iyon kanalı ikinci haberci sistemi kullanılmadan

direkt olarak açılan iyon kanallarına göre daha uzun süre açık kalır böylece hücrede olu an yanıtta daha uzun süreli olur.

- 2- Hücrede **cAMP** veya **cGMP** aktivasyonu; Bu moleküler hücre içinde çe itli kimyasal sonuca neden olarak hücrede özellikle uzun etkili cevaplar olu turur.
- 3- Bir veya daha fazla **intrase llüler enzim in aktivasyonu**; G-proteini intrase llüler enzimleri direkt olarak etkileyebilir.
- 4- **Gen transkripsiyonun aktivasyonu**; Gen transkripsiyonu hücrede yeni proteinlerin olu masına neden olabilir ve bu proteinlerde hücrelerin metabolik mekanizmalarını ve yapısını de i tirebilir.



ekil-3.



ekil-4

2- ntrasellüler Reseptörler

Bir çok molekül hücre membranını hidrofilik olmaları ve molekül büyüklü ünden ötürü geçemezler. Di er taraftan bazı moleküller ise hidrofobik olmaları, molekül yapısının küçüklü ü veya hücre memranında spesifik taşıyıcıların olmaları sayesinde hücre içine girebilirler. Bu grupta steroid hormonlar, D vitamini, tiroid hormonu ve retinoik asid bulunur.

Steroid hormonlar intrasellüler reseptörlerinin kendi bölümlerine bağlanıp, DNA üzerindeki spesifik genleri (**HRE**; hormon response element) etkileyip mRNA transkripsiyonunu stimüle ederler. Bunlara doğrudan direkt etkili nükleer reseptörlerde denir.

Bazı mesaj molekülleri de ne hücreye ne de çekirde e girmedikleri halde, intermediyer mesaj molekülleri aracılığı ile dolaylı (indirekt) bir nükleer etki gösterirler.

İnsülin, sitokinler, ve diğer büyüme faktörleri, hücre içine girmeden nükleer etki oluşturmaktadır. Burada reseptörün sitokin veya büyüme faktörü ile uyarılması sonucu reseptörün intrasellüler parçasına non-kovalent bağla tutunan Janus-kinaz (JAK) proteinlerinin tirozin rezidüleri fosforillenir. Fosforillenip aktiflenen JAK, STAT (signal transducers and activators of transcription) adı verilen proteinleri fosforilleyip aktifler. Oluşan iki STAT molekülü dimerize olarak nükleusta transkripsiyonu aktive eder (2).

Hücre içi İkinci Haberci Sistemi

i- Siklik nükleotidler

ii- Fosfolipid metabolitler

iii- Kalsiyum

iiii- Nitrik oksit

1) Siklik nükleotidler:

Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ilk tespit edilen ikinci mesajcıdır. Adenilil siklaz enzimi ile ATP kullanılarak oluşturulur. Adenilil siklaz kendisine etki eden G proteini -subünitinin formuna bağlı olarak aktive veya inhibe olabilir. Major etkisi cAMP-bağımlı protein kinazlar adı verilen enzimleri aktifleyerek hücre içi proteinlerin fosforilasyonunun sağlanmasıdır.

Özellikle olfaktor nöronlarda bulunan cAMP-bağımlı iyon kanalları diğer bir etkisidir.

cAMP'nin etkisi fosfodiesteraz enzimlerince sonlandırılır.

2) Fosfolipid metabolitler:

Fosfolipidler hücre membranının ana yapısında olmalarının yanı sıra birçok sinyal molekülünün de öncüsüdürler. Fosfolipaz grubu enzimler bu moleküllerden önemli ikinci haberciler oluşturur. Fosfolipaz A₂ (PLA₂) tarafından oluşturulan aradonik asit kendisinin birçok biyolojik etkisinin yanında, eikosanoidlerinde öncül maddesini teşkil eder.

Fosfolipaz C (PLC) etkisiyle diacylglycerol (DAG) ve inositol-1,4,5-trifosfat (IP₃) oluşturur. DAG membranda kalarak PLC aktivitesine katkıda bulunur. IP₃ suda çok iyi çözünür, sitoplazmaya diffüze olarak kendisine ait endoplazmik retikulum reseptörlerine bağlanır ve hücre içi kalsiyum depolarını harekete geçirir. Fosfolipaz D (PLD) etkisiyle oluşan fosfatidik asitte PLC aktivasyonuna katkıda bulunur, ancak sinyal transdüksiyonundaki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

3) Kalsiyum:

Hücre membranının geçirgenizliği ve hücre dışına atım mekanizmaları sayesinde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu çok düşük seviyede tutulur.

Intrasellüler kalsiyum sinyalleri genellikle nörotransmitterlerin, hormonların ve büyüme faktörlerinin membran reseptörlerinin aktivasyonu ile tetiklenir.

G-protein eli reseptörler fosfolipaz C (PLC)'yi, tirozin kinaz eli reseptörler ise fosfolipaz C (PLC)'yi aktifler. Her iki PLC izoformunda IP₃ aktivasyonu ile hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır.

Kalsiyumun hücre içi konsantrasyonu voltaj-baımlı kanallar (VGCC) sayesinde ekstrasellüler havuzdan veya IP₃ ve ryanodin reseptörleri etkisiyle intrasellüler havuzdan artırılır (ekil-5).

Sinir hücrelerinin depolarizasyonu ile açılan VGCC'ı intrasellüler Ca²⁺ seviyesini artırır, böylece sinaptik aralı a nörotransmitter salınımı gerçekleşir.

Hücre içi serbest kalsiyum miktarının artması, kalsiyum baılayan bir protein olan kalmodulin üzerinden protein kinaz, kalsinörin, adenilil siklaz, fosfodiesteraz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimlerin aktivasyonunu sağlar.

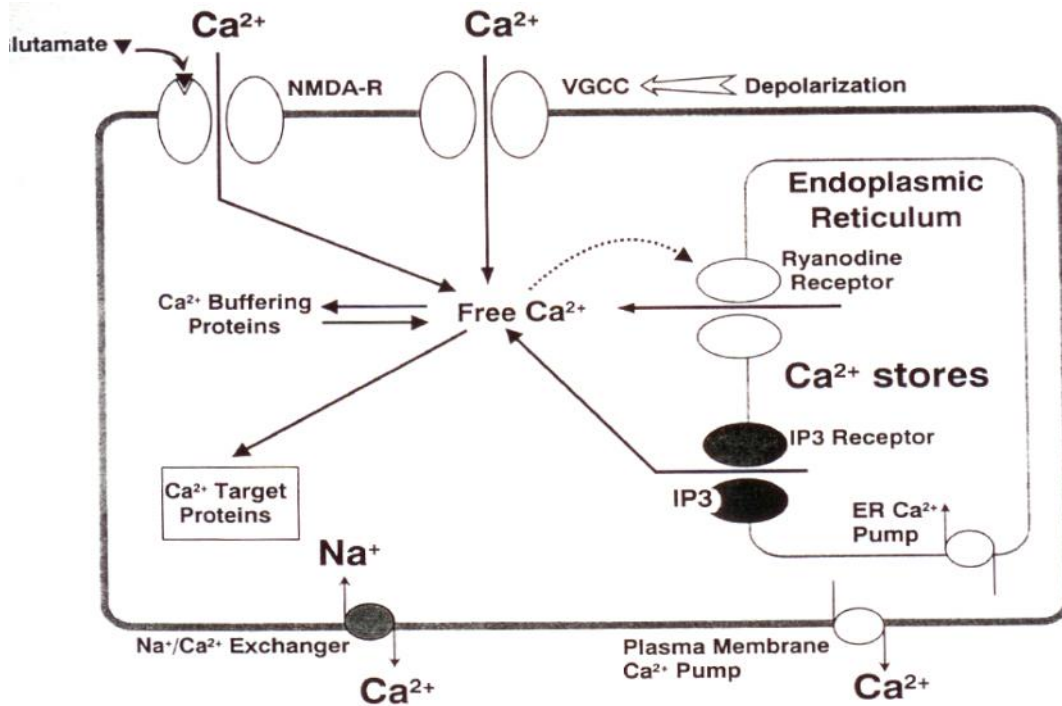
Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun istirahat seviyesine dönmesi;

1-Hücre membranındaki Na-Ca²⁺ de i ticileri

2-Ca²⁺-ATPaz'lar

3-Endoplazmik retikulum membranındaki Ca²⁺-ATPaz'larla sağlanır.

Hipoksi durumunda aırı miktarda ekstrasellüler glutamat artışı NMDA reseptörlerini aktifler, böylece kalsiyumun hücre içine akışı başlar. Enerji yetmezliği nedeniyle kalsiyumun hücre dışına atılımının sekteye u rmasıyla birçok reaksiyon kaskatı aktiflenir. Sonuç; apoptozisin tetiklenmesi ve nöronal hücre ölümüdür.



ekil-5.

ntrasellüler ve ntersellüler Etkili Diffüze Olabilen Haberciler:

Ara idonik asit ve metabolitleri ;

Ara idonik asit yirmi karbonlu serbest ya asididir. Fosfolipitlerden PLA₂ etkisiyle oluşur. Oluşturduğu hücrede protein kinaz C aktivasyonu sağlamasının yanısıra komşu hücreler ve sinir terminallerine diffüze olarak lokal intersellüler mesajcı görevi görür.

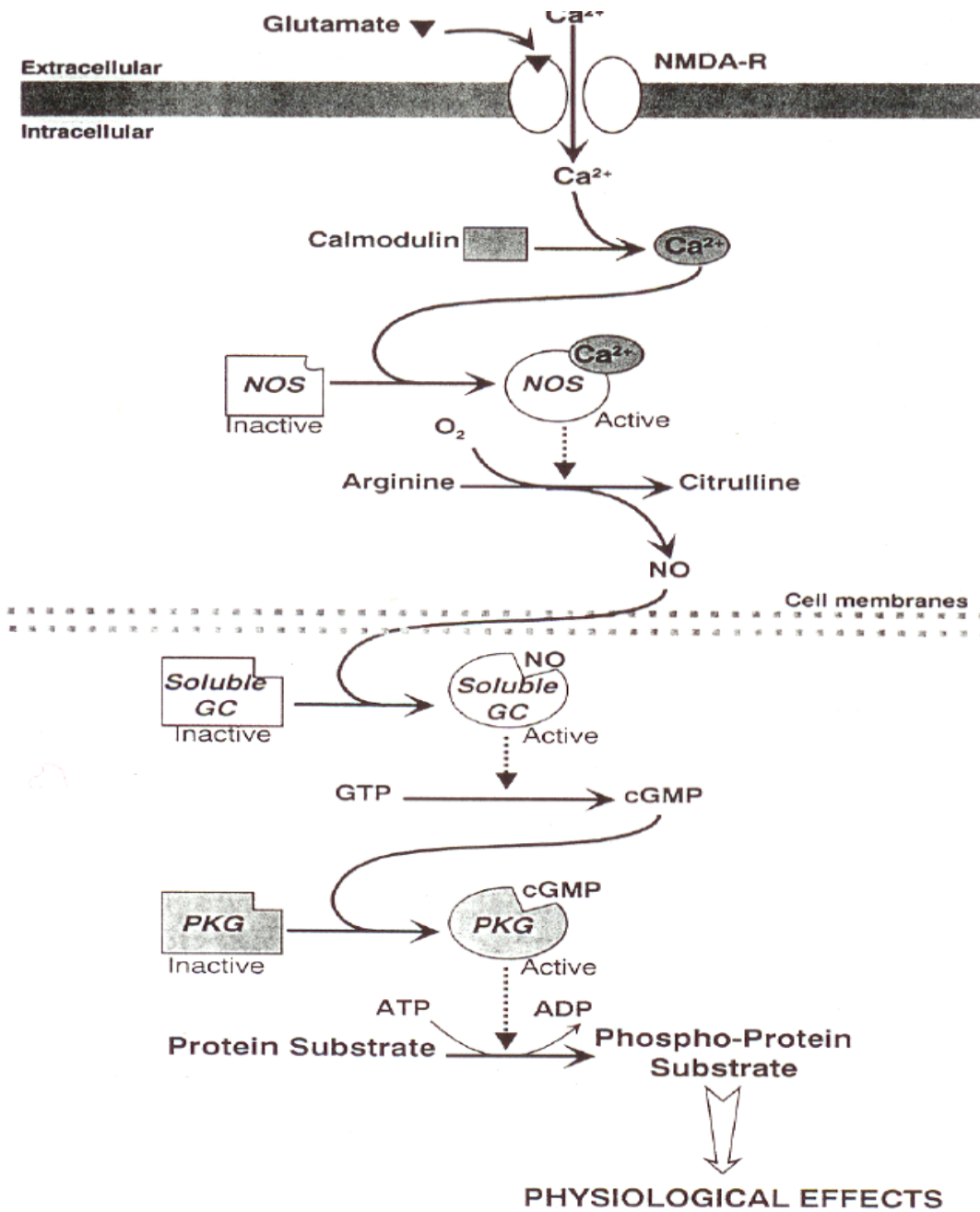
Prostaglandinler, tromboksanlar ve hidroperoksi metabolitler gibi geniş bir sinyal molekül ailesi olan **eikozanoidler**inde öncül maddesidir. Bir ara idonik asit derivativesi olan **anandamid** (arasidonil-etanolamin) spesifik fosfolipid prekürsörlerinden kalsiyum bağımlı bir mekanizmayla elde edilir. Anandamid beyin kannabinoid reseptörlerinin endojen ligandıdır.

Nitrik Oksit;

Nitrik oksit (NO) önemli biyolojik fonksiyonları olan bir gaz moleküldür.

Makrofajlarda ekzojen maddelerin yok edilmesinde kullanılan çok reaktif bir molekül olmasının yanı sıra, membranlardan kolayca geçebilen kısa yarı ömürlü bir sekonder mesajcıdır. İlk olarak vasküler endotel hücrelerden elde edilmiş olup düz kas hücrelerinde ve kan damarlarında vazodilatör etki gösterir(3).

Sinir hücrelerinde kalsiyumun hücre içine akımının ana kaynağı glutamatın N-metil-D aspartat (NMDA) reseptör subtipinin uyarılmasıyla oluşur. Hücre içi kalsiyum NO sentetaz enzimini etkileyerek arjinin aminoasidinden, NO oluşur. Nitrik oksidin etkisi guanilil siklaz enzimiyle cGMP oluşumunu arttırmaktır. cGMP-bağımlı protein kinazların aktivasyonu nitrik oksitin fizyolojik etkisini ortaya çıkarır(ekil-6).



ekil-6

Reseptörlerin Regülasyonu

Hücrelerde reseptör sayısı ya da sıklığı nı düzenleyen bir mekanizma vardır.

Down regülasyon; Ligand konsantrasyonu arttı nda (uzun süreli ilaç uygulamaları) reseptör sıklığı nda azalma e ilimi görülür. Uzun süre ilaç kullanımlarında ortaya çıkan toleransda bu olayın rol oynadığı belirtilmektedir.

Up regülasyon; Ligand konsantrasyonu azaldı nda izlenen reseptör sıklığı ndaki artı tır. Genellikle antagonist moleküllerin uygulanması up regülasyon'a yol açar.

Reseptörlerdeki bu düzenleme bir hücrenin bir mediatöre yanıtını kantitatif olarak modüle etmektedir.

Reseptörün intrasellüler kısmının fosforilasyonu ya da defosforilasyonu ile olu an bu mekanizma, liganda kar ı geli en hiposensibilite ve hipersensibilite fenomenlerini kısmen açıklamaktadır.

Protein yapısında olan reseptörlerde di er proteinler gibi sürekli degradasyon ve sentezlenme özelli i gösterirler. Bu nedenle degradasyon ya da sentezlerinde meydana gelen de i iklikler, reseptör konsantrasyonunu etkiler.

A ır ı bir uyarıdan sonra reseptörlerde ortaya çıkan **desensibilizasyon**, reseptör bir agonistle uyarılmı olsa bile, meydana gelen biyolojik yanıtın normalin çok altında olmasıdır.

ki temel mekanizmanın rolü vardır. Biricisi reseptörün yapısal özelliklerin de i mesi sonucu desensibilizasyon geli mesidir. kincisi reseptör proteini, G proteini ve adenilil siklaz arasında bir çözülme meydana gelmesidir.

Oküler Reseptörler

Oküler reseptörlerin genel çalışma prensipleri, diğer dokularda bulunanlardan farklıdır. Ancak her hücre ve dokunun farklı görev ve yapısı bulunduğundan, oluşan hücre içi ve hücre dışı yanıtlar aynı olmayacaktır.

Oküler reseptörler hem ön segmentte hem arka segmentte geniş dağınıklık gösterir. Başlıca otonomik reseptörler, büyüme faktörü reseptörleri, sitokin reseptörleri, otakoid reseptörleri, apoptozis ile ilgili reseptörler olarak sıralanabilir.

Otonomik Reseptörler

Sikloplejiler, midriyatikler ve miyotikler başta olmak üzere oftalmolojide kullanılan bir çok ilaç etkilerini otonom sinir sistemi üzerinden gösterir.

Sempatik inervasyon ve reseptörleri, hipotalamustan başlayıp omurilik ve servikal gangliyondan geçer. Bu sinir yolu karotis ve kavernoöz pleksusu oluşturur. Bu pleksus göz ve orbitanın tüm sempatik inervasyonunu sağlar. Iris dilatatör lifleri Gasser ganglionundan geçerek nazosilyer sinirlerle ve uzun silyer sinirlerle birlikte sklerayı delerek göz içine girerler. Silyer cisim içerisindeki iris pupil kasına ulaşarak dilatatör yanıt oluştururlar ayrıca bu yolla uveal damarlar ve üst ve alt kapaktaki retraktör düz kaslar inerve edilir. Sempatik lakrimal inervasyon sadece bezin damar sistemi ile sınırlıdır.

Parasempatik inervasyon mezensefalondaki Edinger-Westphal çekirdeğinden başlayıp sırası ile silyer ganglion, kısa silyer sinirler yoluyla silyer kas ve sfinkter pupilla kasına ulaşır. Ayrıca refleks gözyaşı sekresyonunda esas etkili olan mekanizma yine parasematik inervasyonla gerçekleşir.

Kolinerjik reseptörler nikotinik ve muskarinik (M_1, M_2, M_3, M_4, M_5) tiplere ayrılırken adrenerjik reseptörler $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ olarak sınıflandırılır(4).

Oküler Kolinerjik Reseptörler

Kolinerjik sistem üzerinden etki gösteren ilaçlar gözde yaklaşık 2000 yıldır kullanılır. Antikolinerjik etkili Atropa belladonna ilk olarak Mısırlılar tarafından kozmetik amaçlı kullanılmıştır. Spesifik olarak muskarinik reseptörleri etkilemesiyle pupil dilatasyonu oluşturur. Beraberinde göz içi basıncının artmasının görülmesiyle direkt etkili kolinerjik ilaçlar ve indirekt etkili kolinerjik ilaçlarla göz içi basıncın düşürülmesi fikri ortaya çıkmıştır.

Glokomda kullanılan muskarinik ilaçların hüner aköz yapımını ve drenajını etkilemesiyle göz içi basıncının dual kontrolü amaçlanmıştır(5).

Oküler Kolinerjik Reseptörlerin Fonksiyonları;
Kolinerjik reseptörler özellikle muskarinik tip gözde birçok fonksiyonda görev alır.

- i- Deprivasyonda göz aksiyel uzunluğunun artması,
- ii- Göz yaşı sekresyonu
- iii- Lens hücrelerinin sinyalizasyonu gibi.

Gözdeki kolinerjik sistem deprivasyon miyopisi, kuru göz ve glokom gibi hastalıkların tedavi hedefi olmuştur.

Silyer kas ve silyer cisim epitelisi esas olarak M₃ reseptör subtipini bulundurur. Göz içi basıncının muskarinik reseptörler aracılığıyla modülasyonu esas olarak hümmör akışında artış ile sağlanır.

Silyer kasın kontraksiyonu ile kas üç boyutlu olarak öne ve içe doğru hareketlenir. Pilocarpin tedavisi ile skleral spur açısı 16 dereceden yaklaşık 35 dereceye genişler, böylece trabeküler açılımı olur. Deneysel olarak iris dokusunun tamamen çıkarılması pilokarpinin hipotansif etkisini engellemezken, silyer kasın çıkarılması hipotansif etkiyi ortadan kaldırır. Schlemm kanal duvarındaki düz kaslarda dilatasyon oluşturma mekanizmasına ek olarak son yıllarda yeni etki mekanizmaları üzerinde durulmaktadır(6).

Silyer cisim sıvı transportunda kritik rolü olan Na,K-ATPaz aktivitesi, sitokinler ve nörotransmitterler gibi birçok sinyal molekülünün modülasyonu altındadır.

Kolinerjik ilaçların Na,K-ATPaz üzerindeki etkilerine aracılık eden önemli bir mediyatör nitrik oksid (NO)dir. Karbakolün oluşturduğu Na,K-ATPaz aktivitesindeki azalma, nitrik oksid sentetaz inhibitörü olan N-nitro-L-arginine (L-NAME) tarafınca engellenir. Na,K-ATPaz enziminin farklı subtiplerinin olduğu ve bunların silyer cisimdeki, pigmente ve non-pigmente tabakalarındaki dağılımının henüz ayrıntılı olarak belirlenmemiş olması nedeniyle kolinerjik-NO sisteminin hangi tabakada etkili olduğu henüz belirtilmemiştir.

M₃ reseptörleri damar endotelinden NO açığa çıkararak vazodilatasyon oluşturur. Bu da glokomda kullanılan miyotiklerin hiperemik etkisini açıklar.

Deprivasyon sonucu izlenen göz aksiyel uzunluk artışı, deneysel olarak da oluşturulmuştur, ilginç olarak uzama optik sinirin retina ve beyin ile bağlantısının yokluğunda ortaya çıkmıştır. Deprivasyonda skleral metabolizmadaki değişikliklerin bir kısmı muskarinik reseptör blokerleriyle engellenebilir ayrıca bu gözlerdeki matriks remodelindeki hızlı değişim dokudaki matriks metalloproteinazlar (MMPs) ve doku

metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMPS) fazla miktarda bulunmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (7).

Kobay gözlerindeki aksiyal uzunluk artışı ağırlıklı olarak M-1 blokerlerine daha fazla yanıt verir. İnsan gözü sklerasında ağırlıklı olarak M₁ reseptör subtipi saptanmıştır (8).

Göz yaşı, salkımlı oküler yüzey için vazgeçilmezdir. Lakrimal bez sekresyonu büyük oranda muskarinik reseptör kontrolü altındadır. Bezde esas olarak M₃ subtipi saptanmıştır.

M₃ uyarılması bez asiner hücrelerinde protein kinaz C (PKC) olarak bulunur. Lakrimal bezde beş ayrı PKC izoformu saptanmıştır ve her birisinin asiner hücrelerdeki lokalizasyonunun ve fonksiyonunun farklı olduğu düşünülmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörleri de sekresyondan sorumlu olup muskarinik aktivasyonunun bir parçasıdır.

Sjögren sendromlu hastalarda kullanılmak üzere yakın zamanda FDA onayı alan Cevimeline (Evoxac) spesifik M₃ reseptör agonisti olup yeni tedavi alternatifimizdir (9).

Lensde ağırlıklı olarak M₁ reseptörleri izole edilmiştir. Reseptörün uyarılması ile hücre içi kalsiyum konsantrasyonu özellikle anterior epitelyal hücrelerde intrasellüler kalsiyum depolarının mobilizasyonuna neden olur. Kolinesteraz inhibitörlerinin kullanılması ile oluşan kataraktın mekanizması bu intrasellüler kalsiyum havuzunun hareketlenmesidir. Bu etki voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının blokleri olan nifedipin tarafından engellenemez. Lens epitel hücrelerinde yoğun miktarda bulunan G-protein ve tirozin kinaz bağımlı reseptörlerin bulunması bu reseptörlere yönelik ilaç tedavilerine niçin lensin bu kadar hassas olduğunu açıklamaktadır.

Deneysel çalışmalarda muskarinik reseptör agonistlerinin, deksametazon ile oluşturulan trabeküler hücrelerinin apoptozisini engellediği gösterilmiştir (10).

Birçok oküler fonksiyonu kontrol eden non-nöronal kolinerjik sistemin muskarinik tabanına yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Subtip spesifik agonist ve antagonistlerin geliştirilmesi ile istenmeyen yan etkilerin önüne geçilebilecektir.

Kornea afferent sensöryel sinirlerden yoğun olarak inerve olup, bunların bir kısmı kolinerjik yapıda olmalarının yanı sıra kornea epitel hücreleri kendileri de asetilkolini sentezleyip depolarlar. Bu hücreler aynı zamanda nükleer reseptörlere sahiptir.

Bir çok oküler dokudaki asetilkolinin kayna ı non-nöronaldır ancak hücrel olarak kayna ı her zaman saptanamamaktadır.

Oküler Adrenerjik Reseptörler

Norepinefrin ve epinefrin fizyolojik etkilerini ve olmak üzere iki tip reseptör üzerinden yapar. Bütün adrenerjik reseptörler G-proteinleriyle e li reseptörlerdir. Adrenerjik sistem gözde birçok önemli fizyolojik prosesin regülatörüdür. Klinik tedavi prensiplerini anlayabilmek için adrenerjik liflerin da ılımını, reseptör lokalizasyonunu ve farklı reseptör subtiplerine verilen hücrel yanıtı bilmek gerekmektedir.

Korneal kalınlık ve saydamlıkta önemli rolü bulunan kornea epitel hücreleri α_2 ve β -reseptörler içerir. Her iki reseptörde epitelde sıvı transportunun regülasyonunda görev alır. α_2 reseptörlerin uyarılması hücreden klor iyonların çıkmasını sa larken, β -reseptörlerin uyarılması hücre içinde klorun birikmesine neden olur. Epinefrin uygulaması ile görülen korneal epitel hücrelerindeki i me, β -reseptörlerde a ırı stimülasyona ve hücre içi klor akümülyasyonuna ba lanmı tır. Ayrıca β -reseptörlerinin uyarılması korneada kollagenaz yapımını azaltır.

Göze giren ı nların miktarını ayarlayan iris sempatik, parasempatik ve sensöryel sinirlerce inerve edilir. Sempatik ve parasempatik sistem pupil büyüklü ünü etkilerken, sensöryel sinirlerden aç ı a çıkan substans-P maddesi oküler irritasyon sonrası ortaya çıkan yanıtta rol alır. ris sfinkter kası yo un olarak α_{1B} reseptörleri içerir ve myozis olu turur. Dilatatör kasda bulunan α -reseptörleri kasta hafif dilatasyon ve midriyazis olu turur.

Lens epitel hücreleri α reseptörler içerir ve hücrelerde mitotik aktiviteyi baskılar. Bunun fizyolojik önemi bilinmemektedir.

Trabeküler a da α_2 reseptörler daha yo unluktur. Bu reseptörlerin stimülasyonu ile olu turulan TM hücrelerinin relaksasyonu, dolayısıyla intersellüler bo lukların atması, epinefrinin göz içi basıncını dü ürmedeki ana mekanizmadır.

Silyer cisim sempatik sistemle inerve olur. Sempatik aktivasyon β -reseptörleri ile göz içi basıncını dü ürür. Silyer cisimde sonlanan sempatik sinirler, presinaptik α_2 ve D_2 reseptörleri içerir. Bunların stimülasyonu adrenerjik medyatörlerin salınımını inhibisyonuna dolayısı ile hümör aköz yapımının azalmasına neden olur.

β -bloker ilaçların göz içi basıncını dü ürücü etkileri, hümör aköz olu umunun silyer epiteldeki cAMP'nin katekolaminlere ba lı sentezinin inhibisyonuyla gerçekte tirilir. Uzun dönem kullanımlarında, ba ta göz içi basıncını dü ürücü yanıt

alınmasına karşın yaklaşık %50 hastada 2 yıl içerisinde reseptör doygunluğunun gelişmesi neticesinde etki güçleri azalır(11).

-bloker ajanların göz içi basıncını düşürmelerinin yanı sıra perfüzyon basıncını arttırarak optik sinir başı ve retinanın vasküler perfüzyonunu iyileştirerek indirekt olarak nöron korumasında sağlamaktadırlar(12).

Sistemik olarak α_1 reseptörler kalp ve böbreklerde yoğun iken α_2 reseptörler özellikle akciğerde yoğunudur. Göze damlatılan bir damlanın yaklaşık %80 kadarı nazolakrimal kanaldan geçerek absorbe olup sistemik sirkülasyona katılır. Non-selektif uygulanan reseptör blokerleri ile (karteolol, levobunolol, metipranolol, timolol) sistemik yan etkiler (bradikardi, aritmi, kardiyak blok, konjestif kalp yetmezliği, bronkospazm, depresyon, anksiyete, impotans, halüsinasyon, hiperlipidemi) görülebilmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda hipoglisemiye maskeleyebileceklerini de akılda tutmak gerekir.

Bir çok yazar, selektif α_1 adreno reseptör antagonisti olan betaksazol'un gözyişi basıncını, hümeör aköz yapımını baskılayarak azaltmasının yanı sıra, retinal ve optik sinir başı kan akımını kalsiyum kanal bloke edici etkileri ile arttırdıklarını düşünmektedir(13).

Arka segmentte esas adrenerjik reseptör tipi, α_1 'dir. Uveal ve özellikle koroidal damarlar yoğun olarak α_1 -reseptör içerir. Bunların uyarılması uveal vasküler yatakta belirgin vazokonstriksiyon yaparak kan akımını azaltırlar. Bu etki zaten fazla miktarda kanlanan bu dokuyu stres durumunda overperfüzyondan korur.

Santral seröz retinopati (CSC) gibi bazı koryoretinal hastalıklarda adrenerjik aktivitenin rolü oldukça inanılır. Maymunlarda kronik olarak sistemik epinefrin verilmesi CSC benzeri maküler hastalık ortaya çıkarır.

Ön Segmentinin Oküler Reseptörleri

Trabeküler ağın ve onu oluşturan hücrelerin fizyolojisi oldukça göz içi basıncını düşürücü yeni tedavi prensipleri ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır. Trabeküler ağ (TA) hücrelerinde nörotransmitterlerin ve nöropeptidlerin (asetilkolin, epinefrin, nöropeptit Y) reseptörleri saptanmıştır. Bunlar TA hücrelerinin otonomik ve sensöryel inervasyonundan sorumludur. Ayrıca endotelin-1, bradikinin gibi vazoaaktif peptidlerin ve büyüme faktörlerinin (EGF, TGF- β , KGF, HGF, PDGF, FGF, NGF) reseptörleri TA hücrelerinden izole edilmiştir.

Ön ve arka kamarayı oluşturan dokulardan salınan vazoaaktif peptidler ve büyüme faktörleri TA hücrelerinin parakrin kontrolünü sağlar. Silyer cismin non-

pigmente hücreleri tarafından salınan atrial natriüretik peptid, endotelin-1 ve galaninin TA hücrelerinde spesifik membran reseptörleri oldukları saptanmıştır (14).

Hümör aköz (HA), kornea, lens, trabeküler a gibi dokulara gerekli besleyici maddeleri sağlar. HA içerisinde, bir çok büyüme faktörü saptanmıştır. Büyüme faktörlerinin kompozisyonu, inflamasyon glokom gibi durumlarda değişmektedir.

TGF- β , lens epitel hücreleri ve kornea endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Korneal endotelial yaralanma durumunda, otokrin olarak TGF- β salınmakta hasarlı bölge onarılması gerçekleştirilmektedir.

Hepatosit büyüme faktörünün HA seviyesinin korneal endotelial hücre dansitesi ile korele olduğu, bunun korneal endotelial hücre bütünlüğünde ana rol aldığı düşünülmektedir.

Lens epitel hücreleri, EGF reseptörleri içermekte, bu hücrelerin travmatize edilmesi ile reseptör sayısı ve yoğunluğunda artış (up-regülasyon) izlenir. EGF in vitro olarak lens epitel hücrelerinde proliferasyona yol açmaktadır. EGF'nin katarakt ekstraksiyonu sonrası anterior kapsülün fibröz opasifikasyonundan sorumlu olduğu bildirilmiştir.

Hümör aközün, ön segmentte anjiyogenezi baskılayıcı etkisinin, içeriğindeki büyüme faktörleri ile ilişkili olduğu, deneysel olarak tav anlarda ön segmentin gelişiminin parçası olan pupiller membran regresyonunun ön kamaradaki vasküler endotelial büyüme faktörü ve bFGF konsantrasyonunun azalmasıyla ortaya çıkmasıyla ortaya konmuştur.

Oküler yüzeyde bir çok büyüme faktörüne (GF) ait reseptörler bulunur. Bunlar özellikle oküler yüzey bütünlüğü ve korneal defektlerin iyileşmesi, hücre proliferasyonu, farklılaşması, motilitesi, apoptozisi üzerinde direkt olarak etkilidir.

Kornea Reseptörleri

Korneal fonksiyonların sürdürülebilmesi için epitel, stroma ve endotel tarafından yapılan bu büyüme faktörleri ve reseptörlerinin kritik önemi vardır.

Göz yaşı film tabakası, içerdiği büyüme faktörleri ve diğer besleyici maddelerle oküler yüzey hücrelerinin regülasyonunu sağlar.

GF'ler esas olarak parakrin etkili olmakla birlikte otokrin ve jukstakrin etkiler de gösterebilmektedir. Hücre membranındaki G-protein bağlı veya tirozin kinaz bağlı reseptörlerine bağlanarak hücre içi DNA sentezini ve hücresel proliferasyonu harekete geçirirler. Reseptör aktivasyonu ayrıca hücre içi anti-apoptotik proteinleri ve sitoskeleton proteinlerini aktifleyerek hücre morfolojisini ve motilitesini ayarlar. Bütün büyüme faktörleri hücrede aynı etkiyi oluşturmaz.

Korneal yara iyile mesi ve di er durumlarda, birbirleri arasında kompleks bir etkile im vardır. Reseptör-ligand kompleksi hızlıca endositozisle hücre içine alınır, endozom degradasyona u rar, ayrılan reseptör hücre membranına geri dönebilece i gibi parçalanıp ortadan kaldırılabilir (down-regülasyon).

GF'lerin hücrelere olan etkileri ekstraselüller ortamdan yo un ekilde etkilenir. GF'lerinin ekstrasellüler matrikse(ESM) ba lanması ile kontrollü salınım veya birikim gerçekleşir bu ekilde etkileri regüle edilir.

GF ile uyarılan hücrelerin , integrin ekspresyonunun düzenlenmesi ve sitoskeletal yapılarının ESM'e olan affinitelerinin de i mesi ile migrasyon yetenekleri aktiflenir.

EGF'nin kornea epitel hücrelerince uyarılması, hücre içi tirozin kinaz sistemini aktifler, böylece DNA sentezi ve ECM moleküllerinin (fibronektin, hyalüronik asid) yapımı artırılır. Hücre proliferasyonu, kontakt inhibisyonla (hücre membranlarının birbirine teması ile ortaya çıkan yanıt) sınırlandırılır.

ESM moleküllerinin, özellikle fibronektinin polarizasyonunun de i mesi ile migrasyonun do ru yönü belirlenir. Epitel hasarı sonrası, EGF- 4 integrinlerin ekspresyonunu ve aktivasyonunu artırır, ayrıca hemidesmozomların degradasyonu ile hücre migrasyonu kolayla tırılır. Normal korneal epitelyal kalınlı ın devamlılı ında lakrimal bez tarafından yapılıp göz ya ı içerisine salınan EGF'nin önemi büyüktür. EGF reseptörleri, kornea epitel ve endotelinde yo unken, stromal keratositlerde dü ük miktarda bulunur.

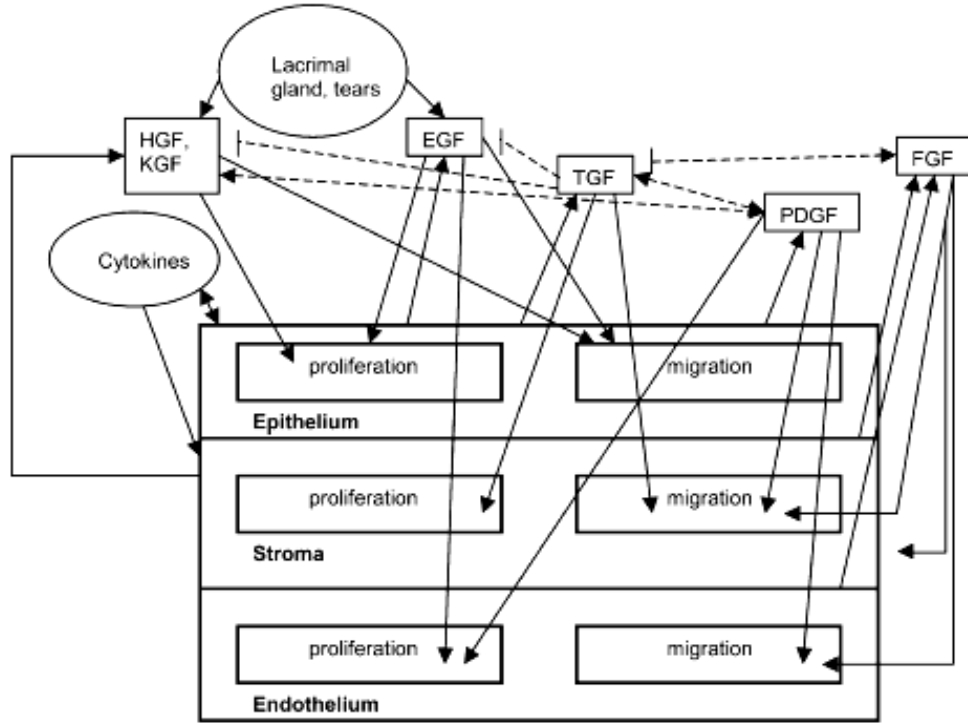
TGF- reseptörleri, kornea stromal hücrelerinde, limbal ve santral korneal epitelyal hücrelerde üç tip olarak bulunur. TGF- 2, kornea ve hümör aközde bulunan ana formdur. Patolojik durumlarda, plazmin ve katepsin gibi proteazların etkisiyle gözya ında TGF- 1 reseptörleri saptanabilmektedir.

TGF- genel olarak epitelyal, endotelyal ve lokosit hücre büyümesini inhibe ederken, fibroblastların proliferasyonunu stimüle eder. TGF- ; EGF, KGF, HGF tarafından uyarılan epitelyal hücre proliferasyonu ve migrasyonunu güçlü ekilde inhibe eder (ekil-7). Bu korneal hücre proliferasyonunun regülasyonunda önemlidir. nhibitör etki esas olarak TGF- 2 reseptörleri ile olu turulur. TGF- 'nın, kornea ve hümör aköz içerisinde bulunmasıyla, bu bölgedeki anjiyogenezis kontrol altında tutulur.

Hümör aköz içerisindeki TGF, antijen sunucu hücrelere 2 reseptörleri aracılı ı ile tutunarak fonksiyonlarını kısıtlar.

KGF reseptörleri keratositlerde mitojenik etkilidir. KGF reseptörleri santral korneal zondan ziyade limbal fibroblast ve epitel hücrelerinde daha fazla bulunur. Bunun limbal kök hücre fonksiyonlarında modülatör etkili oldu u dü ünülmü tür.

Korneal sinirler epitel hücrelerinin metabolizması ve devamlılı nda gereklidir, sinirlerden salgılanan nörotrofinler doku hemostazisinde önemlidir. Korneanın sensöryel inervasyon yetersizli inde topikal uygulanan NGF' nin korneal epitel defektlerinde iyile me sa ladı ı bildirilmi tir(15).



ekil-7

Trabeküler A Reseptörleri

TA hücrelerinin ekstrasellüler matris (ESM) organizasyonunda HA içerisindeki büyüme faktörlerinin, özellikle TGF-₂'nin etkili oldu u saptanmı tır. TGF-₂ TA hücrelerinin fibronektin yapımını arttırmakta birlikte doku transglutaminaz enziminin salınımını artırarak, ESM'yi enzimatik ve kimyasal yıkıma kar ı stabilize eder. Ba ta TGF- olmak üzere -melanosit büyüme faktörü ve vazoaaktif intestinal peptit (VIP) ön kamara içerisindeki protein ile dü ük hücre yo unlu una (ACAID; anterior chamber associated immune deviation), immunsuprese edici etkileri ile katkı gösterirler(16).

TM hücreleri içerdikleri Rho kinaz-A isimli protein sayesinde kontraktilite yetene ine sahiptir. Rho kinaz-A hücre içinde protein kinaz C (PKC) tarafından

regüle edilmekle birlikte aktivasyonu için kalsiyuma ihtiyaç duymaz. Bu protein miyozin fosfatazı inhibe etmesi ile hücre içi fosforile (aktif) miyozin hafif zincirinin artı na neden olur, sonuç hücre içi mikrotübüler yapıların kontraksiyonudur.

TM hücrelerinde kontraksiyon yapan ilaçlar;

- 1- Muskarik agonistler (M_3)
- 2- α_2 -agonistler ($\alpha_2 > \alpha_1$)
- 3- Endotelin-1' dir.

TM hücrelerinde relaksasyon yapan ilaçlar;

- 1- α_2 -adrenerjik agonistler
- 2- L-tip Ca^{+2} kanal blokerleri
- 3- NO donörleri'dir.

TM hücrelerinin kasılması ile hücrelerin interselüler boşlukların büyüklü ü azalır ve dolayısıyla hüümör aköz dı a akımı azalır.

PKC TM hücreleri ve de i ikliklerinin modülasyonunda kritik öneme sahiptir. PKC miyozin hafif zincir fosfarilasyonu, aktin fibrillerinin formasyonu ve integrin-extraselüler matrix adezyonlarının regülasyonu ile hüümör aköz dı a akımını düzenler. TM ve silyer kas(SK) hücrelerinde ve olmak üzere iki tip PKC izoformu saptanmıştır. PKC- TA hücrelerinden daha çok silyer kas hücrelerinde izole edilmiştir. PKC- sadece TM ve silyer kas dokusunda izole edilmiştir. PKC' nin modülasyonunu hüümör aköz drenajındaki rolünün ö renilmesi ile glokom tedavisinde yeni bir hedef ortaya çıkmıştır(17).

Silyer kasın trabeküler a içerisine uzanan ligamentöz insersiyoları bu dokunun hüümör aköz geçirgenli inde di er önemli bir faktördür.

Silyer kas kasıldı nda TA hücreleri arasındaki boşlukların artmasına ba lı hüümör aköz geçi i artarken uveoskleral akım azalır. Ters durumda silyer kas gev edi inde TM hücrelerinin interselüler boşluklarının daralmasına ba lı trabeküler akım azalırken uveoskleral akım artar. Silyer kas tonusuna ba lı olarak hüümör aköz dı a akımının dominant yolu belirlenir(18).

Adrenerjik agonistler TM hücrelerindeki α_2 reseptörlerini ve silyer cisim α_2 reseptörlerini uyarak göz içi basıncını dü ürür. α_2 -agonistik aktivite TM hücrelerinde relaksasyon ve hüümör aköz akı nda artı a neden olur. Presinaptik yerle imli α_2 -agonistik uyarım silyer cisimdeki adrenerjik aktiviteyi dolayısı ile HA yapımını azaltır. Adrenerjik agonistlerin kullanımında reseptörlerinin uyarılmasına ba lı ba lağıçta göz içi basıncı artar. lacın kronik kullanımı ile silyer cisimdeki reseptörlerde down-regülasyon izlenir, dolayısı ile bu istenmeyen etki ortadan kalkar.

Glokom tedavisinde kullanılan α_2 adrenerjik reseptör blokerleri göz içi basıncının düürücü etkilerini esas olarak hümör aköz yapımın azaltılmasıyla olu tururlar.

Geceleri silyer cisim üzerindeki adrenerjik tonus azalır. Bundan dolayı α_2 -bloker ilaçların nokturnal HA sekresyonu üzerine etkisi minimaldir.

α_1 -adrenerjik reseptörler; hem α_1 hem α_2 TM hücrelerinde kontraksiyona neden olur. α_2 agonistik aktivite daha belirgindir.

Göz içi basıncı artışıyla trabeküler a hücrelerinde mekanik olarak gerilme olu turulur. Bunun hücredeki etkisi, membran iyon kanallarında ve özellikle potasyum kanallarında aktivasyonu dolayısıyla hücre içi K^+ konsantrasyonunda artışıdır. G B artışı hücrelerde geveme ve hümör aköz akımında artışı a neden olur.

Hümör aköz drenajında belirleyici olan faktörlerden biri olan hücre volümü üzerinde, aquaporin su kanallarının da önemli etkisi vardır. TM hücrelerinde özellikle aquaporin-1 kanalları bulunur(19).

TM hücrelerinde, bir çok prostaglandin reseptörleri izole edilmiştir. TP reseptörlerinin aktivasyonu hücrelerde kontraksiyon olu tururken, EP-2 reseptörleri geveme olu turur. Silyer kas esasen, FP ve EP-2 reseptörleri ba ta olmak üzere bir çok prostaglandin (PG) reseptörü içermektedir.

Prostaglandinlerin genel etkileri;

- 1- Düz kaslarda kasılma veya geveme
- 2- Trombosit agregasyonu
- 3- Kan basıncında artma
- 4- Membran geçirgenliğinde de i iklik
- 5- Damar dı na plazma sızıntısı
- 6- Neovaskülarizasyon
- 7- Nöromodülasyon
- 8- mmun yanıt modülasyonu
- 9- Kalsiyum geni ba ımlı peptit (CGRP)salınımının artışı
- 10- nflamasyon
- 11-A rı 'dır.

Prostaglandinlerin oküler etkileri;

- 1- Göz içi basıncında azalma
- 2- Konjonktival hiperemi
- 3- Damar geçirgenliğinde artma
- 4- nflamasyon (üveit, iritis, kistoid maküler ödem)
- 5- ris pigmentasyonunda de i iklidir.

Prostaglandin reseptörleri, hücre membranındaki G proteinleri aracılığı ile hücre içinde adenilil siklaz ve fosfolipaz enzimlerini aktifler. İkinci mesajcı olarak cAMP ve P-3 kullanılırlar. Reseptörlerin uyarılması ile nükleer regülatör proteinler olan c-Fos ve c-Jun oluşur. Bu proteinler ekstrasellüler yapının organizasyondan sorumlu olan matriks metalloproteinazların (MMPs) sentezinin artmasına neden olur. MMPs özellikle MMP-1(interstisyel kollajenaz) ve MMP-3 (stromelisin) slier kas içerisindeki ESM (tip 4 kollagen, laminin) miktarını azaltarak kas fibrilleri arasındaki boşlukları genişletir.

MMPs doğal inhibitörleri olan matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerince (TIMPs) regüle edilirler. MMPs ve TIMPs ekspresyonları arasındaki denge primer açık açılı glokomun patofizyolojisinde önemlidir. Silyer kasdaki FP reseptörlerinin uyarılması ile on dakika içerisinde maksimum hücre içi cAMP konsantrasyonuna ulaşılır. c-Fos ve c-Jun nükleer proteinlerinin maksimum hücre içi konsantrasyonlarına tedavinin başlangıcından bir saat sonra ulaşılır(20).

Bir yıl süre ile PGF₂ analoguna maruz kalmış gözlerde, silyer kasda oluşan ECM değişiklikleri ilaç kullanımının bırakılmasından 3 hafta sonra geri döndürülebilir. Prostaglandinlerin iris hiperpigmentasyonundan FP reseptörleri sorumludur(21). EP₂ reseptörleri, kan göz bariyerlerinin kırılmasından sorumlu iken PGF₂ nin yüksek dozlarda kullanımında görülen bronkokonstrüksiyonundan TP reseptörleri sorumludur.

Prostaglandin F'nin iki ayrı suptipi izole edilmiştir. Silyer kasta FP_A ve FP_B subtipleri bulunurken trabeküler hücrelerinde sadece FP_A subtipi saptanmıştır(22).

Gözde oluşan prostaglandinlerin etkilerinin sonlandırılmasında ana mekanizma kan-göz bariyerlerinden inorganik iyonlar eklinde aktif transport kullanılarak uzaklaştırılmasıdır.

Oküler dokuda endojen oluşan prostaglandinleri parçalayan PG-dehidrogenaz enzimi bulunmadığından ve ön segment enflamasyonu gibi durumlarda kan-göz bariyerinden uzaklaştırma sisteminin de sekteye uğraması ile özellikle afakik hastalarda kistoid maküla ödemi izlenebilmektedir. Bu yan etkiden prostaglandinler büyük oranda sorumludur. Ancak; niçin bu etkinin daha çok maküla alanında konsantre olduğu, hangi tip reseptörlerin bu etkiden direkt sorumlu hala bilinmemektedir(23).

Kannabinoid reseptörleri;

Bir prostamid anolo u olan bimatoprostun glokomda, hastaların göz içi basıncını etkin bir ekilde düürmesi ile endojen prostamidler ve reseptörlerine yönelik ara tirmalar artmı tır.

İlk olarak Hepler ve Frank marihuana içicilerinde göz içi basıncının %25-30 dü tünü 1971'de rapor etmi tir.

ki adet endojen kannabinoid reseptör ligandı, sinir dokusundan ve periferel dokulardan izole edilmi tir: Ara idoniletanolamin (AEA) ve 2-ara idonilgliserol (2-AG). Bu moleküller ara idonik asidden siklooksigenaz-2 (COX₂) enzimi ile elde edilir.

AEA retina, iris, koroid, lakrimal bez ve optik sinir gibi bir çok oküler dokuda sentez edilir. Gözdeki en fazla AEA sentez aktivitesi retinadadır.

ki tip kannabinoid reseptörü saptanmı tır: CB-1 ve CB-2. Her iki reseptörde G proteini e li reseptörlerdir.

CB-1 reseptör mRNA'sı silyer cisim ve iriste, retina ve koroide göre daha fazla bulunur. CB-1 ler ön segmentte; silyer epitel, kornea epitel ve endoteli, trabeküler a , Schlemm kanalı silyer kas ve silyer cisim vasküler yapılarında bulunur. Reseptörlerin bu derece geni da ılımı, kannabinoidlerin bir çok oküler fizyolojik olaylarda rol alabilece ini göstermi tir.

AEA ve 2-AG'nin normotansif tav anlara topikal olarak uygulanmasıyla ilk olarak göz içi basıncında artma daha sonra azalma izlenir. Maksimum hipotansif etki topikal uygulamanın ba langıcından 1-2 hafta sonra izlenir.

Subkutanöz indometasin uygulaması AEA nın basınç etkilerini engeller. Bugün için AEA'nın gözde katabolize oldu u ve açığı çıkan ara idonik asidden prostanoid sentezi gerçekleşti i, bunlarında göz içi basıncı etkilerinden sorumlu oldu u dü ünülmektedir. Fakat AEA'dan ara idonik asid olu umunun inhibisyonu ile yapılan bir çalı mada, ba langıç göz içi basıncı yükselmesinin ortadan kalktı ve anlamlı hipotansiyonun izlendi i bildirilmi tir(24). Böylece AEA'nın direkt olarak CB-1 reseptörlerini de etkileyebilece i fikri ortaya çıkmı tır.

Kannabinoid reseptör agonistlerinin yanı sıra endojen oküler AEA ve 2-AG miktarını arttırmak için anandamid geri alımın inhibitörleri kullanımı , tav anlarda anlamlı göz içi basıncı dü ü ü elde edilmi tir. Direkt reseptör agonistlerinin kullanımından farklı olarak burada ba langıç göz içi basıncı yükselmesi izlenmemi tir. Bunun nedeni olarak, kullanılan geri alım inhibitörü olan olvanilin, oleic asid derivesi olması ve bu maddeninde prostaglandin sentezini etkilememesi oldu u dü ünülmü tür. Olvanil gözdeki vanilloid reseptör tip-1 üzerinden etki etmektedir.

Ancak bu reseptörlerin gözdeki da ılımı ve etki mekanizmaları tam olarak aç ı kavu mamı tır(25).

Glokomda retina gangliyon hücre (RGH) kaybının final mekanizması olan apoptozis olayında suçlanan, glutamatın NMDA reseptörlerinin AEA tarafından modüle edilebildi i deneysel çalı malarla gösterilmi tir. Ayrıca endotelin-1 tarafından olu turulan vazokonstrüksiyon engellenebilmektedir.

Kannabinoidlerin göz içi basıncını dü ürmelerinin yanı sıra nöroprotektif etkili oldukları izlenmektedir. VEGF reseptör bloker özellikleri ile YBMD'ye ba lı KNV tedavisinde, CB-2 reseptör agonizmasıyla immun modülatör etkileri di er göz hastalıklarındaki ara tırılan tedavi alanlarıdır. Sistemik yan etkileri (psikotropik, kan basıncında dü me), tolerans geli imi ve efektif topikal preparasyon zorlu u bu gün için a ılması gereken problemlerdir(26).

Serotonin reseptörleri;

Biyojenik monoaminlerden seratoninin iris-silyer cisimde (CB) yo un reseptörleri bulunur ve hümör aköz dinami inin regülasyonunda rol alır.

Deneysel çalı malarda 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} ve 5-HT₇ reseptörleri CB'de gösterilmi tir(27). Bunlardan sadece 5-HT₇ iris kasında saptanmı tır. Hücre içinde adenilil siklaz enzimini uyarır, iris sfinkter kasında dilatasyon sonucu midriazis olu turur. Ayrıca silyer cisim epitel hücrelerini uyararak hümör aköz yapımında arttırmakta ve göz içi basıncında artı a neden olmaktadır. Olu turulan midriazis nedeniyle intermittan, subakut veya akut aç ı kapanması glokomu geli ebilir.

5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılması silyer cisim epitel hücrelerinde cAMP konsantrasyonunu adenilat siklaz enzimini inhibe ederek artırır. Böylece hümör aköz yapımı artar.

5-HT₂ reseptörlerinin uyarılması, silyer cisim kan akımını ve epitelyal hücrelerin metabolik aktivitelerini fosfolipaz C enziminin aktivasyonu ile artırılır. Sonuç olarak hümör aköz yapımı artırılır. E er hümör aköz dı a akım yolları bu yapım hızını kompanze edemez ise göz içi basıncında yükselme izlenir.

Göz içi basıncı yükselmesinin hümör aköz yapımında negatif feedback etkisi vardır. Bu etki hümör aköz yapımının %20 sinden sorumlu olan ultrafiltrasyon komponentin baskılanması ile olu turulur. Literatürde depresyon tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörü kullanılan hastalarda aç ı kapanması glokomu bildirilmi tir(28).

Pürinerjik Sistem Reseptörleri

Adenozin ATP'nin metabolize olmasıyla ortaya çıkan bir pürin nükleozittir. Santral sinir sisteminde nörotransmisyon ve kan akımı regülasyonunda görev alan önemli intrasellüler mediatördür.

Adenozinin A_1 , A_{2a} , A_{2b} , A_3 reseptör subtipleri bilinmektedir. Deneysel çalı malarda topikal adenozin agonistlerinin G B üzerine olan etkileri ara tırlımı tır.

A_1 ve A_2 reseptörleri retinal damarlarda yo un olarak bulunur. Reseptörün uyarılması adenilil siklaz enzimi ve iyon kanallarını etkiler. Adenozin retinal arteriollerde dilatasyon yapar. Hipoksi ve hipoglisemi durumlarında retinal kan akımının düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Retinal vazodilatasyon etkisini ATP-duyarlı potasyum kanalları üzerindedir.

Optik sinir ba ı kan akımında artı yapmasıyla, vasküler disregülasyonun ön planda oldu u normotansif glokomlu hastalarda yeni tedavi alternatifi olma yolundadır.

ntravitreal adenozin uygulamasıyla anlamlı optik sinir (OD) hiperemisi gözlenirken göz içi basıncında de i iklik izlenmemi tir. OD kan akımında artı superfisiyel kısımda izlenirken laminar ve retrolaminar kısma olan etkisi bilinmemektedir.

Adenozin retinal vasküler yapıların tonusunu belirleyen perisit hücrelerinin ATP-duyarlı potasyum kanallarını aktive eder. Böylece perisitlerde hiperpolarizasyon olu turulur. A_1 ve A_{2a} reseptörlerinin retina içerisindeki da ılımı farklıdır. A_1 'ler retinal gangliyon hücrelerinde yo un olarak bulunurken, A_{2a} reseptörleri esas olarak iç nükleer tabakada bulunur.

A_1 reseptör agonizması ile glutamatın NMDA reseptörlerince olu turulan hücre hasarı engellenebilmektedir. Bu etkilerin bütünü adenozinin sistemik ve intravitreal uygulamasıyla izlenmi tir. Topikal uygulama ile ilgili çalı maya literatürde rastlanmamı tır(29).

Adenozin agonistlerinin G B de bifazik etki olu turur. Ba langıçtaki göz içi basıncındaki yükselmeyi daha sonra uzun dönem basınç dü üklü ü takip eder. İlk etki, adenozin A_2 reseptörleri üzerinden silyer cisim kan akımının arttırılması ile ve kan-aköz bariyerinin zayıflatılmasıyla ortaya çıkar. İkinci fazdaki uzamı göz içi basıncı dü üklü ünden adenozin A_1 reseptörleri sorumlu tutulmu tur(30).

Nükleotid reseptörleri

Nükleozitlere fosfat eklenmesiyle oluşan nükleotitlerin (UTP,ATP) oküler birçok dokuda reseptörleri saptanmıştır. Bunlara pürinoseptörlerde denir.

ki anapir reseptörü vardır. P_{2X} ve P_{2XY} . P_{2X} iyonotropik etkiliyken P_{2Y} metabotropik etkilidir. yonotropikler düz kas, otonomik sinirler ve nöronlar gibi hızlı transmisionun gerçekleştiği hücrelerde, Na ve Ca gibi küçük katyonların hücre membranındaki kanalları ile ilişkilidir. Metabotropik reseptörler hücre içinde fosfolipaz C ve G enzimlerini kısmen adenilil siklaz enzimini aktive ederler(31).

Pürinerjik sistem lakrimal aparat, kornea, silyer cisim, lens ve retina fizyolojisinde rol alır. Nükleotidler göz yaşı sekresyonunu ve goblet hücrelerinden müsin sekresyonunu arttırmalarıyla kuru göz hastalarında yeni tedavi hedefi olmuştur. Ayrıca nükleotidler, P_{2Y} reseptörleri üzerinden korneal reepitelizasyonu hızlandırır.

P_{2X2} reseptörlerinin uyarılması asetilkolin salınımını da arttırarak, trabeküler hücrelerini gevşetir böylece hüme aköz dışı akımı arttırılır.

Retinadaki P_{2X} reseptörleri ışık uyarısını fotoreseptör hücrelerden ganglion hücrelerine aktarımında rol alır. Retina pigment hücrelerindeki P_{2Y2} reseptörlerinin subretinal boşluk volümü ve kompozisyonunun belirlenmesinde önemli olduğu saptanmıştır.

ATP ve UTP gibi nükleotidlerin retina pigment epitel hücrelerinin bazolateral membranında Cl geçişini arttırması potasyum geçişini azaltır. yon geçişlerindeki bu düzenleme sayesinde retina ile retina pigment epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantının devamlılığı sağlanır. Böylece retina dekolmanı tedavisinde P_{2Y2} reseptör agonistlerinin kullanımı gündeme gelmiştir(31).

Retina gangliyon hücreleri (RGH) ve glutamat reseptörleri:

Glokomda göz içi basıncı artmasına bağlı olarak ortaya çıkan RGH akson hasarı ekstatör amino asit olan glutamatın artmasına neden olur. Artan glutamat RGH membranındaki N-metil-D- aspartat (NMDA) reseptörlerini uyararak nörodejeneratif kaskatı aktifler. Bu olay, nitrik oksit ile birlikte glokomdaki RGH kaybının ana yolu olan apoptoziste en fazla suçlanan mekanizmadır.

NMDA reseptörlerinin uyarılması ile hücre dışından hücre içine yavaş kalsiyum ve kısmen sodyum iyonlarının geçişine sebep olur. Hücre içi artan kalsiyum; mitokondri metabolizmasını bozmasıyla, nöronal nitrik oksit sentaz enzimini

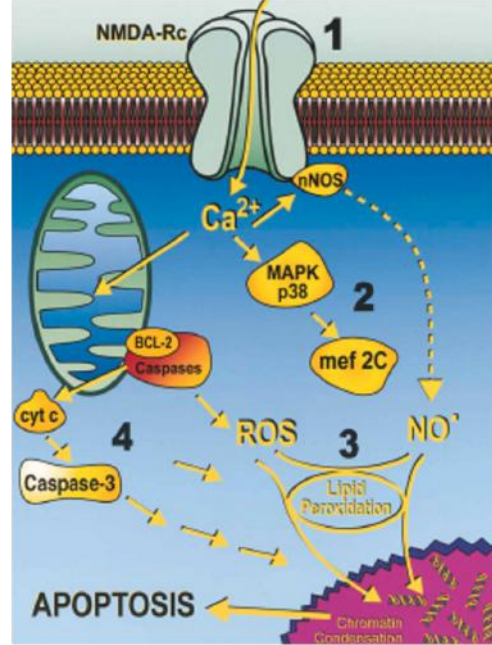
aktiflemesiyle ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAP) enzimini aktive etmesiyle hücreyi apoptozise sürükler(ekil-8).

NMDA reseptörleri normal fizyolojik süreç içerisinde sinyal transdüksiyonunda görev alır. Özellikle beyinde öğrenme, bellek gibi fonksiyonlarda nöronal plastisitenin sağlanmasında rol alır(32).

Glutamatın olumsuz etkileri nörodejenerasyon Alzheimer, Parkinson, Huntington, Amyotrofik lateral skleroz, Multiple skleroz, HIV-bağımlı demans gibi hastalıklarında patolojisinde yer alır.

Selektif NMDA reseptör antagonisti olan memantin, Alzheimer ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmakta olup glaukoma tedavisinde yeni bir alternatiftir.

Memantin non-kompetitif reseptör blokeridir. Bu özelliğiyle blokaj etkisi agonistin ortamda fazla miktarda bulunmasıyla artar. Böylece NMDA blokajına bağlı yan etkiler (halüsilasyon, uykusluluk, koma) azaltılmı olur. Memantin davranış üzerine etkisi Morris su tankı deneyiyle araştırılmı , güvenli oldu u dü ünülmü tür(33).



ekil-8

Endotelin Reseptörleri:

iki tip endotelin reseptörü saptanmıştır: ET_A ve ET_B.

Vasküler düz kaslarda özellikle ET_A reseptörleri bulunur. ET_A özellikle vasküler düz kas hücrelerinde fosfolipaz C enzimini aktifleyerek hücrede DAG ve IP₃ oluşur. Bu ikinci mesajcıların aktivasyonu hücre içinde kalsiyum konsantrasyonu artırarak sonuç olarak vazokonstriksiyon oluşur.

Endotel hücrelerinde ET_B reseptörlerinin uyarılması hücrede nitrik oksit oluşur. NO vasküler düz kaslarda geçici vazodilatasyon meydana getirir.

Trabeküler a hücrelerinin kontraktil olması nedeniyle ET hücreleri arasındaki boşlukları küçülterek hüme aköz dışı akımını azaltır. Normotansif glaukoma hastalarında ET'nin kan seviyesinin normal kontrollere göre, daha yüksek olduğu saptanmıştır(34).

Nitrik oksid;

Nitrik oksitin yapımında azalma veya artma durumlarında çe itli göz hastalıkları ortaya çıkabilmektedir.

Normal fizyolojik süreçte nitrik oksid endotelial nitrikoksid sentaz (eNOS) ve nöronal nitrik oksid sentaz (nNOS) enzimleri tarafınca L-Argininden olu turulur.

NO hücre içindeki aktivitesini cGMP enzimi üzerinden yapar. Vazodilatasyon, oküler kan akımında artma, göz içi basıncında dü me, trombosit agregasyonunun artması, PMN kemotaksisinde azalma, santral sinir sistemi ve periferal sinir dokusunda sinyal transdüksiyonu önemli etkileridir(34).

Öte yandan "inducible" nitrik oksid sentaz (iNOS) çe itli patolojik durumlarda endotoksinler, inflamasyon, sitokinler(IL-1, IL-6, TNF) tarafından aktiflenmektedir. iNOS bir kere aktiflenince fazla miktarda ve uzun zaman NO sentezler. Olu an fazla miktardaki NO, okside olarak NO₂, nitrit, peroksinitrit ve serbest radikallere dönü ür. Ürünler glokom, retinopati, ya a ba lı maküla dejeneresansı, miyopi, katarakt ve üveit gibi patolojik durumlarda rol alır. Bu göz hastalıklarında iNOS aktivitesinin düzenlenmesi yeni tedavi hedefi olmu tur.

Glokomlu gözlerdeki optik disk ba ının prelaminar ve laminar bölgesinde reaktif astrositler izlenir. Bu hücrelerin laminal kribrozada ekstrasellüler matriksde yeniden yapılanma yapması ve bol miktarda iNOS salgılamasıyla glokom patofizyolojisine yer alırlar(35).

Reaktif astrositlerin iNOS üretmelerinde IF- 'nın da etkisi vardır. Reaktif astrositlerde bol miktarda mitokondri bulunması nedeniyle olu turdukları bol miktardaki NO'yu, yüksek derecede nörodeksüriktif etkili peroksinitritlere dönü türürler(36).

Öteyandan glutamatın NMDA reseptörlerini uyarması sonucu serbest kalsiyum miktarındaki artma ile hücre içinde NOS enzimini aktiflenmesi NO olu umundaki di er yoldur.

Deneyssel çalı malarda L-arjinin oküler kan akımını artırdı ı ve göz içi basıncında dü me sa ladı ı gösterilmi tir(37).

Otoimmün bir hastalık olan üveit lens proteinleri, prostaglandinler, lökotrienler, lipopolisakkaritler, endotoksinler, IL-1, IL-6, TNF tarafından olu turulabilir. Bütün bu reaksiyonlar interlökin-1 reseptör antagonistleri ile bloke edilebilir. NO'nun inflamasyon ve di er rol aldı ı patolojik durumlardaki üretiminde L-1'in , iNOS üretimini arttırması önemli a amalardan birisidir.

Trabekülektomi sonrası olu an fibrozis ve skar formasyonu cerrahi ba arıyı etkiler. nflamasyon sonrası olu an IL-1 iNOS u aktive ederek fibroblastların proliferasyonunu arttırır. L-1 blokerlerinin kullanımı ile cerrahi ba arının arttı ı rapor edilmi tir(38).

skemik retinopati ve felç gibi durumlarda NO donörü olan L-arjinin kan akımının düzenlenmesi amacıyla deneysel olarak kullanılmı tır. Felçden 24 saat sonra bile NO donörleri beyin fonksiyonlarında anlamlı düzenlemeler sa lamı tır(39).

Miyopi gençlerde sık görülen görsel rahatsızlıklarından birisidir. Heredite, çevresel faktörler gibi bir çok etkenin rolü vardır. Miyopinin ilerleyi inde en çok söz edilen teorilerden birisi yakın görme için silyer kasın kronik kontraksiyonudur.

Silyer kası gev etmek için atropin kullanılmı , miyopinin ilerlemesi yava latılabilmı tir. Fotofobi, a ız kurulu u gibi parasempatolitik yan etkiler olu turmasıyla geni kullanım alanı bulamamı tır.

Silyer kasın endotelin ile kasılması, nitrik oksit ile gev emesinin anla ılması ile NO donörleri miyopinin ilerlemesini engeller mi sorusu gündeme gelmi tir. Parasempatolitik yan etkilerin görülmemesi önemli avantajıdır. Ayrıca yüksek miyop hastalarda görülen retinal dejeneresansında da iNOS suçalanmı ve yine anti-nitrik oksid yakla ımlar gündeme gelmi tir(40).

Senil katarakt olu umunda oksidasyon, serbest radikal hasarı, lens protein polimerizasyonu ve DNA hasarı ba lıca nedenlerdir. iNOSun patolojinin ba langıcında etkili olabilece i, olu an peroksinitrit ve di er serbest radikallerin lens proteinlerinin denatürasyonunda etkili oldu u dü ünülmü tür(41).

Sitokin Reseptörleri:

Sitokinler tüm hücreler arasındaki ileti mi sa layan küçük proteinlerdir. Üretilmelerinden hemen sonra salınırlar ve daha sonra aynı hücrede, kom u hücrede ve aktif transport sonrası lenfatik sistem veya kan dola ım yolu ile uzak mesafelerde spesifik membran reseptörlerine ba lı olarak etkilerini olu tururlar.

nflamasyon, anjiyogenez, hücre büyümesi, hücre iyile mesi gibi ba ı klık ve inflamatuvar olaylarını düzenlerler. Sitokinler farklı gruplara bölünmü tür bunlar interlökinler, interferonlar, kemokinler, koloni stimüle edici faktörlerdir.

nflamasyonun fizyopatolojisinde ba lıca önemli rol oynayanlar IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF'dir. Gözde sitokinler retina pigment epitel, Müller hücreleri, kornea epitel ve stroma hücreleri, lens epitel hücreleri ve silyer cisim epitel hücreleri tarafından üretilirler(42).

IL-1 katarakt ameliyatı sonrası olu an inflamasyonda anahtar rol alır. PGE₂ sentezini arttırarak kan aköz bariyerini bozarlar.

IL-8 idyopatik anterior üveitli hastaların kanında yüksek seviyede bulunmu tur. IL-8 uyarımı ile nötrofillerin, endotel hücrelerine yapı maları ve ₂ integrin ekspresyonunun arttırılması ile parankim içine geçmeleri sa lanır. Behçet hastalı nda oral aftlar ve nörolojik bulguların oldu u dönemde serum IL-8 seviyesinin artması nedeniyle bu sitokinin aktivite markırı olabilece i saptanmı tır.

Otoimmün korioretinitlerde CCL-2, CCL-3 ve CCL-5 reseptörleri retinal dokuda fazla miktarda bulunur. Retina pigment epiteli do al kemokin reseptör antagonistleri özellikle IL-1a üreterek arka segment enflamasyonlarını ve kan retina bariyerinin devamlılı nı sa larlar.

Kortikosteroidler sitokinlerin olu turdu u inflamasyonun güçlü inhibitörleri olup, uzun süre kullanımında glokom ve katarakt gibi önemli yan etkiler görülebilmektedir. Bundan dolayı inflamasyonda rolü olan sitokinlerin inhibisyonu ara tırma konusu olmu tur.

Korneal stromada görülen Herpes simpleks virüs infeksiyonlarında CXCL-10 kemokininin kullanımı inflamatuvar kemokin yapımını, mononükleer hücre infiltrasyonunu ve virüsün korneadan retinaya geçi i azaltmı tır(43).

Doku tiplemesinde, immünsüpresif tedavide ve cerrahi metodlardaki geli melere ra men rejeksiyon kornea transplantasyonunda greft yetmezli i nedenlerinin ba nda gelmektedir. Allogreft rejeksiyonu CCL-2, CCL-3, CCL-4 ve CCL-5 kemokin ekspresyonunun artmasıyla güçlü bir birliktelik gösterir. CCL-2 nin blokajı ile greft ömründe uzama bildirilmi tir(44).

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) dekolman cerrahisinin ba arısız olmasında en sık nedendir. Proliferatif retinopati (PDR) retinal mikrovasküler yapıların perisit ve endotel hücrelerinin kaybı ile kan retina bariyerinin bozulması ile karakterizedir. Her iki hastalıktada retinal dokudan vitreusa uzanan membranöz yapılar izlenir. IL-8 PVR ve PDR'li hastaların vitreusunda yüksek oranda saptanmı tır(45). Vitre örneklemesinde IL-8 PDR'nin aktif döneminde yüksek oldu unu, CXCL-10 nun ise inaktif oldu u dönemlerde yüksektir.

IL-8 anjiogenik etkiliyken CXCL-10 anjiostatik etkilidir. Her iki antagonistik etkili sitokin hastalı ın farklı evrelerinde pik yapar. IL-8 ekspresyonu esas olarak vasküler endotelial hücrelerde ve retinal glial hücrelerde izlenir. Hipokside glial hücrelerden IL-8 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sentezlenmesi ile

neovaskülerizasyon ba latılır. IL-8 ve NO'nun vitre içi konsantrasyonu hastalı n progresyonu ile koreledir(46).

Anjiyogenez reseptörleri:

Anjiyogenez; kan damarlarının morfogenezisini tanımlayan fizyolojik, vasküler geli im modelidir. Fizyolojik anjiyogenez eri kinde travma, iskemi, inflamasyon gibi patolojilerde doku iyile me sürecinin bir bölümünü olu tururken, en güzel örne ini retinada görmek mümkündür. Retinanın temporal bölge ora-serrata civarındaki vaskülerizasyonu do umdan sonra devam eden bir süreçtir.

Fizyolojik anjiyogenezlerde vaskülogenez çok sıkı kontrol altındadır. Anjiyogenik süreç bu süreci ba latan ve devam ettiren anjiyogenik mediatörlerle devamlılık gösterir. Yeterli vaskülogenez sa landı nda anjiyogenik mediatör baskılanırken lokal inhibitörler aktive olarak bu süreci sonlandıran bir denge içerisine girerler.

Anjiyogenezisin normalde uyarıcı ve sonlandırıcı faktörlerin dinamik dengesinde, anjiyogenez uyarıcı faktörlerinin hakimiyeti halinde patolojik bir süreç olan neovaskülerizasyona dönü ebilir. Anjiyogenezin ayrıntılı bir ekilde anla ılması ve özellikle bu süreçte rol alan mediyatörler ve fonksiyonlarının saptanması anjiyogenezin dolayısıyla onun kontrolsüz klinik formu olan neovaskülerizasyonun (NV) önlenmesi için yeni tedavi alternatifleri geli tirilmi tir.

Bir çok hastalı n klini ini olu turan NV için bugün hemen tek tedavi yakla ımını lazer fotokoagülasyon olu turmaktadır. Lazer fotokoagülasyon ile NV'yi uyaran faktörlerin salınımından sorumlu iskemik retina dokusu ablasyonu olu turulur.

Anjiyogenez stimülatörleri;

- 1- VEGF-A
- 2- FGF
- 3- Anjiyopoetinler
- 4- TGF-alfa, TGF-beta
- 5- Hepatosit büyüme faktörü (HGF)
- 6- IL-8'dir.

Anjiyogenez inhibitörleri;

- 1- Trombospondin,
 - 2- Anjiyostatin,
 - 3- Endostatin
 - 4- Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF)'dir.
- VEGF-A anjiyogenezisin **primer regülatör**üdür.

Anjiyogenez dört evreden oluşur;

1. Evre: Bazal membran parçalanması ve damar bütünlüğünün bozulması;

Anjiyogenik uyarı ile endotel hücrelerinden salgılanan kollajenaz ve diğer proteolitik enzimler bazal membranda bulunan kollajen, laminin, fibrinojen ve glikozaminoglikanların parçalanmasına neden olur.

2. Evre: Endotel hücrelerinin yeni kapillerler oluşturmak üzere interstisyel boşluğa göç etmesi;

Endotel hücreleri enzim aktivasyonları ve büyüme faktörlerinin etkisi ile hücreler arası matriks ilerlerler.

3. Evre: Endotel hücre çoğalması ve tüp formasyonu;

Çoğalan endotel hücreleri bazal membran ile çevrelenir.

4. Evre: Matür kan damarı diferansiyasyonunun sağlanması, kapiller bütünlüğünün sağlanarak dolaşımın oluşturulması;

Kapiller tüp yapıların birleşmesiyle devamlılık gösteren damar yapısı oluşur. Oluşan perisit hücreleri ile endotel hücreleri arasında yeni bazal membran ekillenir.

Anjiyogenetik mediatörler bu evrelerin bir ya da birkaçında etkili olabilirler.

1.Evrede etkili anjiyogenetik mediatörler;

Matriks Metalloproteinazlar (MMPs) ve Plazmin:

Bazal membran parçalanma evresinin etkin mediatörü makrofajlar ya da sitotoksik T hücrelerinin etkisiyle başlayan lokal hücre ölümü sonucu salgılanan proteolitik enzimlerdir.

Bu enzimlerin başında bazal membranın yapısında iskelet rolü oynayan kollajen ve benzeri yapıların parçalanmasına yol açan reaktif endotel hücreleri tarafından salgılanan matriks metalloproteinaz enzimleri ve plazminojen aktivatörleri gelir.

Plazminojen ürokinaz ya da doku plazminojen aktivatörü tarafından uyarılarak aktifleşir. MMPs latent proenzimler olarak sentezlenir ve proteolitik aktivasyonla etkin hale getirilir. Sentetik MMP inhibitörü olan prinomastad YBMD'li hastalardaki subfoveal koroidal neovaskülarizasyon tedavisinde kullanılmıştır(47).

2. Evrede etkili anjiyogenetik mediatörler;

Anjiyopoetinler;

Anjiyopoetinler vasküler bütünlü ü regüle ederek patolojik neovaskülerizasyon gelişiminde rol alırlar.

Anjiyopoetin-1 damarlardan plazma sızıntısını engeller. Anjiyopoetin-2 ise iskemiyle oluşan anjiyogenezde VEGF etkisini arttırırlar. Anjiyopoetinler endotel hücrelerdeki **Tie2** reseptörlerine ba lanır. Tie2 reseptör ve anjiyopoetin kodlayan genlerin mutasyonu embriyolojik olarak ölümcüldür.

Interlökinler;

Anjiyogenezin patofizyolojisinde önemli bir etken olan inflamasyonun uyardı ı, intermediyer etkili mast hücre ve makrofaj hücrelerinin salgıladı ı mediyatörler endotel hücre göçünü uyarmaktadır. Bu mekanizmada intermediyer sitotoksinler olarak tanımlanan interlökinler önemli rol almaktadır. Interlökinler alt gruplarından **IL-8 en güçlü anjiyogenez uyarıcılarından**dır.

3. Evrede etkili anjiyogenik mediatörler;

Üzerinde en çok çalışılan ve en fazla mediatörü saptanan bu evrede hakim mediatörler **büyüme faktörleri**dir.

Endotel hücreleri üzerine etkilerini direkt ya da indirekt yolla gerçekleştirirler. İndirekt etkinlik gösteren büyüme faktörleri daha çok makrofaj aktivasyonu ve bu yolla hücre içi ve hücreler arası dokudan kemotaktik faktörler, endotelial mitojenlerin serbestleşmesiyle etki ederler.

Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF)

Asidik (a-FGF) ve bazik (b-FGF) yapıda olabilen, hücreler arasındaki glikozaminoglikanların heparan sülfat kompleksine ba lı bu yüzdende inaktif olarak bulunan faktörlerdir.

a-FGF hakkında bilinenler oldukça sınırlıdır. b-FGF endotel hücreleri tarafından salınır. Travma, iskemi ya da inflamasyon ile aktive olan trombosit, mast ve makrofaj gibi hücrelerin heparinaz ve benzeri enzim salgılamaları sonucu aktive olurlar. Anjiyogenezdeki etkileri endotel hücrelerinden kollajenaz ve plazmin aktivatörü salınımı, endotel hücrelerinin çoğalma ve göçünü uyarılması ile meydana gelmektedir.

Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF)

TGF-a, normal hücreleri malign potansiyelli hücrelere çevirebilen, endotel hücreleri için potent mitojen bir ajandır, anjiyogenez için güçlü bir uyarandır.

TGF-b trombositler içerisinde bulunur. Makrofaj sayısında artışı, fibroblast aktivasyonu ve kollajen sentez artışıyla birliktelik gösterir. İn vitro endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. İn vivo endotel hücre göçünü, tüp formasyonunu ve anjiyogenezini uyarır.

Trombosit Kaynaklı Endotel Hücresi Büyüme Faktörü (PDECGF)

Trombosit hücre kaynaklıdır. Trombositlerin parçalanması ile serbestleşir. Endotel hücreleri için kemotaktik ve mitojenik etkilidir.

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Tüm büyüme faktörleri içerisinde **üzerinde en çok çalışılan faktördür**. Vasküler permeabilite faktörü ya da vaskülotropin olarak bilinir. Beş izoformuna tanımlanmıştır. Bunlar VEGF-A, B, C, D, E'dir.

VEGF-A'nın iki tip reseptörü vardır; VEGFR-1 (**Flt-1**) ve VEGFR-2 (kinase insert domain-containing receptor; **KDR**). VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR-3 (**Flt-4**) reseptörü üzerinden etkilidir. VEGF-B sadece VEGFR-1 reseptörüne yüksek affinite gösterirken, VEGF-E sadece VEGFR-2 reseptörüne bağlanır. Ayrıca yeni izole edilen neuropilin-1 (NP-1) VEGF için koreseptör olup VEGF-A'nın VEGFR-2 reseptörüne bağlanmasını artırır(48).

VEGF-A endotelyal hücreleri ve monositleri uyarak doku faktörü (TF) yapımını artırır böylece koagülasyon zincirini aktifler. VEGFR-1'lere karşı geliştirilen antikolar retinal ve tümöral anjiyogenezini inhibe eder. VEGF vasküler gelişim, ovulasyon ve tümör anjiyogenezinde rol alır.

Hipoksi VEGF ekspresyonu için major regülatördür.

VEGF reseptörüne bağlandığında spesifik proteinkinaz C izoformunu (2) aktive ederek ödem ve neovaskülarizasyon oluşturur. Diabetik maküla ödem tedavisinde kullanılmak üzere üretilen bir proteinkinaz C inhibitörü (LY333531) faz 3 klinik araştırmaları seviyesindedir(49).

VEGF-A, endotelyal hücrelerde anti-apoptotik sinyaller oluşturarak hücrelerin bütünlüğünü sürdürür. Apoptozis inhibisyonunu, fosfatidil inositol-3 kinaz gibi anti-apoptotik kinazların yapımını artırılması ve anti-apoptotik proteinler olan bcl-2 ve A1 ekspresyonunu artırarak sağlar(50).

Retina pigment epitel hücreleri VEGF-A'yı membranlarının bazal (koryokapillaris) yüzlerine doğru sekrete ederler. Koryokapillarisin retina pigment epitel hücrelerine komu endotel hücreleri her üç VEGF reseptörünü eksprese eder. Bu nedenle retina pigment epitelinin herhangi bir nedenle zarar gördüğü durumlarda koryokapillaris atrofi izlenir.

Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) kornea ve vitreusun avasküler kalmasında önemli faktördür. PEDF hiperoksi durumlarında artarken hipoksi durumunda diğer anjiyostatik maddeler olan anjiyostatin ve endostatin miktarında azalma izlenir. PEDF ekspresyonundaki artışı neovasküler lezyonlardaki hücrelerde apoptozis olarak regresyon sağlar. Diabetik retinopati, PVR ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda düşük vitreus PEDF seviyeleri izlenir.

Anjiyogenezis durumunda tek başına VEGF yükselmesi değil beraberinde PEDF miktarında azalma ile anjiyojenik ve anjiyostatik faktörlerin dengesinin kaybı izlenir. Neovaskülarizasyon tedavisinde VEGF antagonizması ile PEDF agonizması sinerjik etki gösterir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri:

VEGFR-1 esas olarak perisit hücrelerinde bulunmakla birlikte reseptör ligand birleşmesi ile tirozin kinaz enzimi aktive olur. Tirozin kinaz stoplazmik sinyal moleküllerinin fosforilasyonunu sağlayarak hücre içi etkileri oluşturur.

Endotelial VEGFR-1, VEGFR-2 reseptörlerinin negatif regülatörüdür.

VEGFR-1'in çözünür formu olan sVEGFR, VEGF'in oluşturduğu endotelial hücre proliferasyon ve migrasyonunu inhibe etmektedir. sVEGFR insan plasenta dokusunda yüksek derecede eksprese edilir ve VEGF-A etkisini regüle eder(51).

sVEGFR ve VEGF-A arasındaki dengesizlik preeklamsi, intrauterin büyüme geriliği gibi vasküler problemlerin ön planda olduğu durumlarda önemlidir.

VEGFR-2 endotel hücrelerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Tirozin kinaz aktivitesi VEGFR-1'den daha fazladır. VEGF-A'nın VEGFR-2'ye bağlanması ile endotel hücrelerinde yapısal nitrik oksid sentaz (eNOS) enzimi aktive olur. NO endotel hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve aktin sitoskeletonunda reorganizasyona neden olur. Hücre içi mitojen aktive edici protein (MAP) aktivasyonu ile endotel hücre proliferasyonu gerçekleştirilir(52).

VEGFR-3 embriyonik gelişimin erken dönemlerinde venöz endotelde saptanmıştır. Daha sonra gelişimin geç safhalarında yeni gelişmekte olan lenf damarlarında izlenir. İnsanda sadece lenfatik endotelde ve bazı yüksek endotelial venüllerin VEGFR-3 eksprese ettiği saptanmıştır(53). Daha sonraki çalışmalar

VEGFR-3'ün epitele kom u, istirahat halindeki kan damarları endotelinde bulundu unu epitel hücreleri ve endotel hücreleri arasında kompleks parakrin ili ki oldu unu göstermi tir(54).

4. Evrede etkili anjiyogenetik medyatörler:

ntegrinler; endotel hücrelerinin ekstrasellüler ortam ile ba lanması ili kilerini sa layan hücre adezyon proteinleridir. Endotel hücrelerinin apopitozisi etkiledi i gösterilmi tir. α_3 ve α_5 VEGF-A tarafından ekspresyonu arttırılan ana integrin tipleridir.

Anjiyogeneizde etkili di er medyatörler:

Prostaglandinler(PG);

PGler kornea ba ta olmak üzere neovaskülarizasyonların ve tümör anjiyogenezinin güçlü bir uyarıcısıdır. Özellikle PGE güçlü bir anjiyogeniktir.

Heparinaz ;

Heparin molekülleri b-FGF'lerin ESM'de ba lı olarak inaktif formda tutulmasını, parçalanmadan saklanmasını sa lar. Travma, iskemi ya da inflamasyon sonrası mast hücreleri, nötrofiller, trombositler ve makrofaj gibi hücrelerin salgıladı ı heparinaz ise bu ba ı kopararak b-FGF'yi aktif forma dönü türüp, anjiyogenezi uyarır.

Adenozin;

Normalde enerji üretimi basamaklarında rol alır. Adenozin kinaz etkisi ile adenozin monofosfata dönü ür. Hipoksi durumunda adenozin kinaz enzim aktivasyonunda azalma sonucu hücre içi adenozin düzeyi artar. Protein kinaz A ve siklik adenozin monofosfat etkisi ile VEGF geninde ekspresyon artı ı meydana getirirler.

Antianjiyojenik ajanlar:

Bazal membran parçalanmasının inhibisyonu;

1-Endojen MMPs inhibitörleri (TIMPs).

2-Sentetik MMPs inhibitörleri Marimastat, Neovastat, Briyostatin-1, Prinomastat(55).

Plazminojen aktivatörlerinin inhibitörleri;

1-Steroidler:

Medroksi progesteron, deksametazon, tetrahidrokortizol ve anekortav asetatdır.

ntravitreal triamsinolon asetonid ve indometasin verilmesinin neovaskularizasyonlarda gerileme yaptı ı gösterilmi tir. Anjiyostatik steroid olan anekortav asetat sıçanlarda ROP neovaskularizasyonlarında gerileme yapmı tır(56).

2-Anti östrojenler;

Tamoksifen, Klomipen.

3-Antibiyotikler;

Fumajilin, Tetrasiklinler.

Endotel hücre migrasyonunu engelleyen antianjiyojenik ajanlar;

nterferonlar özellikle interferon-_{2a}, TGF-_β, b-FGF, interlökinler (özellikle IL-12), heparin, prostaglandin sentez inhibitörleridir.

Endotel hücre ço almasını engelleyen antianjiyojenik ajanlar;

Çalı maların en çok yo unla tı ı anjiyogenez a amasıdır.

ki temel hedef vardır. Birincisi b-FGF ve ikincisi VEGF'dir.

Büyüme faktörlerinin etkinli ini ortadan kaldırmaya yönelik metodlar;

i- Reseptör blokajı,

ii- Spesifik antikor geli tirilmesi ve

iii- Büyüme faktörlerinin heparinle oldu u gibi hücreler arası yapıda ba lanması.

VEGF inhibitörleri;

Karboksimetil benzilamid dekstran: Heparin benzeri bir molekül olup ba ta VEGF olmak üzere büyüme faktörlerini ekstrasellüler yapıda ba layarak inhibe eder.

VEGF reseptör blokerleri ve tirozin kinaz inhibitörleri; Levendostin-A, TBC-1465, TBC-4466, Su 5416, Su 6668.

Talidomid, retinol, TGF-_β, aldoz redüktaz inhibitörleridir.

Diferansiyasyonu engelleyen ajanlar;

Vitaksin; anjiyogenezde etkili interferonlara kar ı geli tirilmi monoklonal antikordur.

Renin Anjiyotensin Sistemleri ve Reseptörleri:

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) vucutta sıvı hemostazisi ve kan basıncı regülasyonunda görev alır.

Böbreklerden üretilen renin, inaktif form olan anjiyotensinojenden anjiyotensin-1 olu turur. Anjiyotensin-1 (AT-1) ise anjiyotensin dönü türücü enzim (ACE) ile anjiyotensin-2 (AT-2)'ye dönü türülür.

Anjiyotensin-2 hipertansiyon olu umunun yanı sıra kardiyak hipertrofi, kalp yetmezli i, damar duvarında kalınla ma, ateroskleroz ve glomeruloskleroz ile de ili kilidir.

ki tip AT-2 reseptörü bilinmektedir. AT₁ ve AT₂. AT₁ vasküler yeniden yapılanma ve proliferasyondan sorumludur.

Santral sinir sistemi kendisine ait RAS içerir. AT-2 beyindeki nöronlarda nöromodilatör etkilidir.

AT₁ reseptörleri G-proteinleri (G_q ve G_i) ile ili kili olup hücre içerisinde fosfolipaz C üzerinden Ca artı ına ya da adenilil siklaz enzim inhibisyonuyla cAMP konsantrasyonunda azalma yapar.

Oküler dokularda anjiyotensin ve ACE gen ekspresyonu izlenmekte olup intraoküler AT-2 sentezinin, dola ımdaki RAS prekürsörlerinin konsantrasyonuna ba lı oldu u rapor edilmi tir(57).

RAS'inin oküler da ılımı;

Ön segmentte;

- 1- Silyer cisim nonpigmente hücreleri
- 2- Kornea epitel ve endotel hücreleri
- 3- Konjonktiva epiteli
- 4- Trabeküler a hücrelerinde bulunur.

Arka segmentte;

- 1- Gangliyon hücreleri
- 2- Fotoreseptör hücreler,
- 3- Retina ve koroidin vasküler endotel hücrelerinde saptanmı tır.

AT₁ immunreaktivitesi bütün oküler dokularda olmakla birlikte en fazla **retina gangliyon hücrelerinde** bulunur(58).

ACE, AT-2'in trabeküler hücrelerde ve anterior uvea vasküler yapılarında saptanmı ve ACE inhibitörlerinin etkili göz içi basıncında dü me yaptı ı gösterilmi tir(59).

RAS - Anjiyogenez-Diyabetik retinopati ili kisi;

RAS, kronik hiperglisemi ile aktive olabilmektedir. Proliferatif diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödemli hastaların vitreus ve retinalarındaki prorenin, renin ve anjiyotensin-2'nin konsantrasyonu artmış tır(60).

AT-2 tav anların koriyoallontoik membranında ve kornealarında yeni damar oluşumu ve kapillerlerin gelişimini stimüle eder. AT-2; VEGF, insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü ekspresyonunu (PDGF) artırarak non-hemodinamik etkilerini oluşturur.

AT-2 damar geçirgenliğini ve oksidatif stresini artırır. Kan retina bariyerinin kırılmasını sağlayarak diyabetik retinopatinin progresyonuna katkıda bulunur. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri farelerdeki neovaskülarizasyonda gerileme oluşturur(61).

AT-2 düz kas hücrelerinde ve kardiyak endotel hücrelerinde AT₁ reseptörleri üzerinden VEGF sekresyon ve ekspresyonunu artırır(62).

AT-2 oküler dokularda VEGFR2'nin retinal mikropiller endotelial hücrelerde ve retinal perisitlerde ekspresyonunu artırabilmektedir(63). ACE inhibisyonu vasküler permeabilite ve VEGF ekspresyonunun artışı gibi diyabetik de i ikliklerde iyile me yapabilmektedir.

Hipertansiyon, diyabetik retinopatinin gelişimi ve progresyonu için bir risk faktörüdür. Kan basıncının düşürülmesi retinopatinin ortaya çıkmasını ve progresyonunu geciktirir.

RAS hiperglisemi ile aktive olur. Proliferatif diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödemde AT-2'nin vitre ve retina konsantrasyonu artmaktadır.

AT-2, VEGF ile birlikte damar geçirgenliğini ve neovaskülarizasyonu yönetmektedir. Bunlardan dolayı ACE inhibitörleri ve AT₁ reseptör blokerleri diyabetik retinopati progresyonunun yavaşlatılmasında yeni tedavi alternatifi olacaktır.

Oküler Dokularda Aquaporin Su Kanalları:

Su hücre membranlarından iki yolla geçer.

1. Fosfolipid tabakadan basit diffüzyon
2. Hızlı olarak hücre membranındaki spesifik proteinler aracılığı ile eklindedir.

Memelilerde akuaporin su kanallarının fizyolojik rolü;

- Ozmotik gradyente karşı sıvı transportu (böbrek tübül hücreleri)
- Aktif izozmolar sıvı sekresyonu (tükürük bezleri)
- Nöronal sinyal transdüksiyonu (santral sinir sistemi ve iç kulak)

Akuaporinler (AQPs) 30 kDa büyüklü ünde küçük membran proteinleridir. Memelilerde 11 AQPs (AQP0-AQP10) subtipi saptanmıştır. AQPs 1, 2, 4, 5, 8 su için selektif transportör iken; AQPs 3, 7, 9, 10 (di er adıyla aquagliseroporinler) su ile birlikte gliserol gibi küçük eriyikleride geçirir.

AQPs özellikle epitel ve endotel gibi hücrelerde sıvı transportunun önemli elemanlarıdır.

Akuaporinlerin Gözdeki Da ılımı:

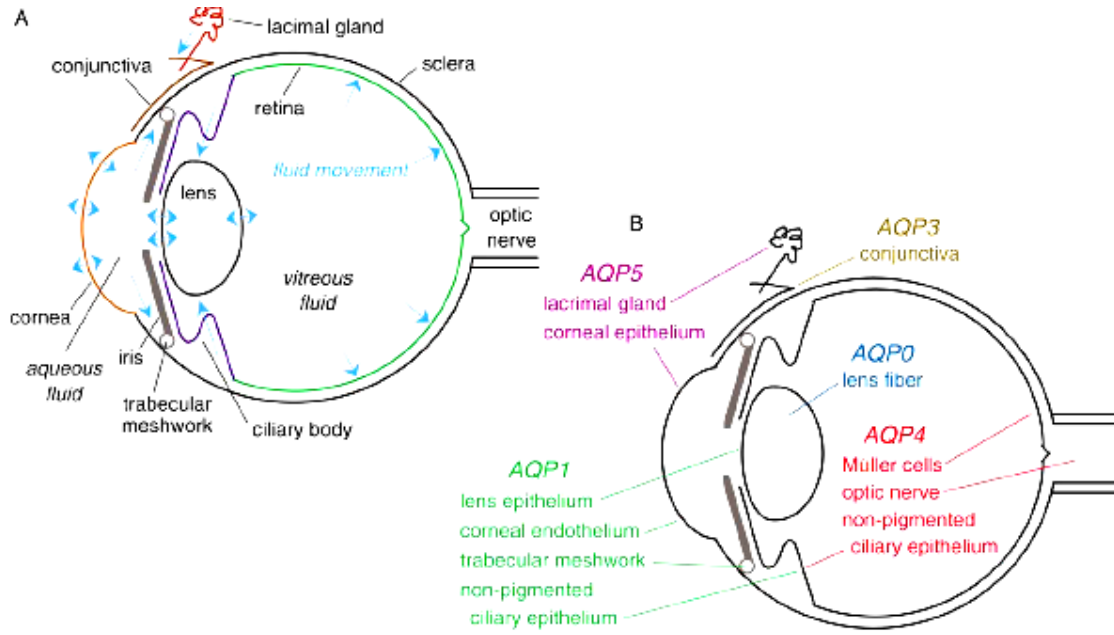
AQP0, lens fibrillerinde bulunur. Mutasyonu herediter kataraktlarla ili kilidir(64).

AQP1, ilk olarak silyer cisim nonpigmente hücrelerinde saptanmıştır. Ayrıca kornea endotelinde trabeküler a hücrelerinde de bulunur.

AQP3; konjonktiva epitel hücrelerinde, AQP4; retina müller hücrelerinde, nonpigmente silyer cisim epitelinde ve optik sinirde bulunur. AQP5; lakrimal bezde ve kornea epitelinde bulunur(65).

AQPs oküler hücrelerdeki fonksiyonlarına göre sınıflandırılırsa;

- Göz içi basıncı regülasyonunda; AQP1 ve AQP4
- Kornea ve lens saydamlı ında; AQP0, AQP1 ve AQP5
- Sinyal transdüksiyonu; AQP4
- Konjonktiva bariyer fonksiyonu; AQP3
- Lakrimal bezden göz ya ı sekresyonu; AQP5



Kornea stroma tabakası dı yüzeyindeki epiteli ile göz ya ı sıvısıyla, iç yüzeyindeki endoteli ile de hümör aköz ile ili kidedir. Kornea saydamlı ı su içeri inin regülasyonu ile sa lanır. Su içeri indeki de i iklik kollejen fibrilleri arasındaki düzenli mesafe ve bo lukları etkileyerek saydamlı ı bozar.

Kornea epitel ve endoteli suyun stroma dı na atılabilmesi için bir çok iyon transportu kullanarak ozmotik grediyent farkı olu turur. Kornea endotelinin iyon transportu neticesinde stroma hümör aköze göre daha hiperozmolar hale gelir. Stromanın içerdi i negatif yüklü glikozaminoglikanlarında etkisi ile suyu absorbe etme e ilimindedir.

Memeli korneasında iki su kanalı vardır. AQP1 ve AQP5. Farelerde AQP1 endotel hücrelerinde bulunmakta blokajı ile kornea kalınlı ında anlamlı azalma olur. AQP5 epitel hücrelerinde bulunur, fonksiyonu bozuldu unda kornea kalınlı ında artma izlenir(65).

Kaynaklar

1. Dökmeci ., laç uygulamalarında temel kavramlar. 2. Baskı, Saray Tıp Kitabevleri, zmir, 1996.
2. Bertram G. Katzung Basic & Clinical Pharmacology; 9th Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill 2004.
3. Jaffrey, S. R. and S. H. Snyder. "Nitric oxide: a neural messenger." *Annu.Rev.Cell Dev.Biol.* 11 (1995): 417-40.
4. Oto S., Oftalmik ilaçlar. Güne Kitapevleri, 2003.
5. Ellis, D. Z., et al. "Carbachol and nitric oxide inhibition of Na,K-ATPase activity in bovine ciliary processes." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 42.11 (2001): 2625-31.
6. Duncan, G. and D. J. Collison. "Role of the non-neuronal cholinergic system in the eye: a review." *Life Sci.* 72.18-19 (2003): 2013-19.
7. Siegart, J. T., Jr. and T. T. Norton. "The time course of changes in mRNA levels in tree shrew sclera during induced myopia and recovery." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 43.7 (2002): 2067-75.
8. Collison, D. J., et al. "Characterization of muscarinic receptors in human lens cells by pharmacologic and molecular techniques." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 41.9 (2000): 2633-41.
9. Ono, M., et al. "Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study." *Am.J.Ophthalmol.* 138.1 (2004): 6-17.
10. Gu, Y., et al. "Muscarinic receptor agonists protect cultured bovine trabecular meshwork cells against apoptosis induced by dexamethasone." *Yan.Ke.Xue.Bao.* 20.1 (2004): 42-47.
11. Marquis, R. E. and J. T. Whitson. "Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy." *Drugs Aging* 22.1 (2005): 1-21.
12. Harris, A., et al. "Retrolbulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma." *Am.J.Ophthalmol.* 120.2 (1995): 168-75.
13. Hoste, A. M. and S. U. Sys. "Ca²⁺ channel-blocking activity of propranolol and betaxolol in isolated bovine retinal microartery." *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 32.3 (1998): 390-96.
14. Coca-Prados, M., J. Escibano, and J. Ortego. "Differential gene expression in the human ciliary epithelium." *Prog.Retin.Eye Res.* 18.3 (1999): 403-29.
15. Klenkler, B. and H. Sheardown. "Growth factors in the anterior segment: role in tissue maintenance, wound healing and ocular pathology." *Exp.Eye Res.* 79.5 (2004): 677-88.
16. Welge-Lussen, U., et al. "Role of tissue growth factors in aqueous humor homeostasis." *Curr.Opin.Ophthalmol.* 12.2 (2001): 94-99.
17. Khurana, R. N., et al. "The role of protein kinase C in modulation of aqueous humor outflow facility." *Exp.Eye Res.* 76.1 (2003): 39-47.
18. Wiederholt, M., H. Thieme, and F. Stumpff. "The regulation of trabecular meshwork and ciliary muscle contractility." *Prog.Retin.Eye Res.* 19.3 (2000): 271-95.
19. Stamer, W. D., et al. "Expression of aquaporin-1 in human trabecular meshwork cells: role in resting cell volume." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 42.8 (2001): 1803-11.
20. Schachtschabel, U., J. D. Lindsey, and R. N. Weinreb. "The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow." *Curr.Opin.Ophthalmol.* 11.2 (2000): 112-15.
21. Stjerschantz, J. "Studies on ocular inflammation and development of a prostaglandin analogue for glaucoma treatment." *Exp.Eye Res.* 78.4 (2004): 759-66.
22. Weinreb, R. N., et al. "Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways." *Surv.Ophthalmol.* 47 Suppl 1 (2002): S53-S64.
23. Alm, A. "Prostaglandin derivates as ocular hypotensive agents." *Prog.Retin.Eye Res.* 17.3 (1998): 291-312.
24. Laine, K., et al. "Effect of the enzyme inhibitor, phenylmethylsulfonyl fluoride, on the IOP profiles of topical anandamides." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 43.2 (2002): 393-97.

25. Jarvinen, T., D. W. Pate, and K. Laine. "Cannabinoids in the treatment of glaucoma." *Pharmacol.Ther.* 95.2 (2002): 203-20.
26. Tomida, I., R. G. Pertwee, and A. zuara-Blanco. "Cannabinoids and glaucoma." *Br.J.Ophthalmol.* 88.5 (2004): 708-13.
27. Chidlow, G., Corre S. Le, and N. N. Osborne. "Localization of 5-hydroxytryptamine1A and 5-hydroxytryptamine7 receptors in rabbit ocular and brain tissues." *Neuroscience* 87.3 (1998): 675-89.
28. Costagliola, C., F. Parmeggiani, and A. Sebastiani. "SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms." *CNS.Drugs* 18.8 (2004): 475-84.
29. Hirao, M., et al. "Effects of adenosine on optic nerve head circulation in rabbits." *Exp.Eye Res.* 79.5 (2004): 729-35.
30. Tian, B., et al. "Effects of adenosine agonists on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys." *Exp.Eye Res.* 64.6 (1997): 979-89.
31. Pintor, J. "Adenine nucleotides and dinucleotides as new substances for the treatment of ocular hypertension and glaucoma." *Curr.Opin.Investig.Drugs* 6.1 (2005): 76-80.
32. Sucher, N. J., S. A. Lipton, and E. B. Dreyer. "Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells." *Vision Res.* 37.24 (1997): 3483-93.
33. Lipton, S. A. "Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage." *Surv.Ophthalmol.* 48 Suppl 1 (2003): 38-46.
34. Haefliger, I. O., et al. "Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma." *Surv.Ophthalmol.* 43 Suppl 1 (1999): 51-58.
35. Haefliger IO., Flammer J. Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma. Lippincott - Raven (1998): 27-30
36. Quigley, H. A. "Neuronal death in glaucoma." *Prog.Retin.Eye Res.* 18.1 (1999): 39-57.
37. Neufeld, A. H. "Nitric oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma." *Surv.Ophthalmol.* 43 Suppl 1 (1999): 129-135.
38. Xuan B., et al. "Effects of S-nitroso-glutathione and 4-phenyl-3fluoroxancarbonitrile on ocular blood flow and retinal functions through generation of nitric oxide". *J.Ocul.Pharmacol. Ther.* (1997): 105-114
39. Schwade, N. D. and G. C. Chiou. "Effects of interleukin-1 blockers on ophthalmic wound healing in a rabbit model of trabeculectomy." *J.Ocul.Pharmacol.Ther.* 11.2 (1995): 125-34.
40. Chiou, G. C. and S. J. Hong. "Prevention and reduction of neural damage in ischemic strokes by w-(N,N'-diethylamino)-n-alkyl-3,4,5-trimethoxybenzoate compounds." *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 275.1 (1995): 474-78.
41. Beauregard, C., Q. Liu, and G. C. Chiou. "Effects of nitric oxide donors and nitric oxide synthase substrates on ciliary muscle contracted by carbachol and endothelin for possible use in myopia prevention." *J.Ocul.Pharmacol.Ther.* 17.1 (2001): 1-9.
42. Chiou, G. C. "Review: effects of nitric oxide on eye diseases and their treatment." *J.Ocul.Pharmacol.Ther.* 17.2 (2001): 189-98.
43. Kijlstra, A. "The role of cytokines in ocular inflammation." *Br.J.Ophthalmol.* 78.12 (1994): 885-86.
44. Carr, D. J., et al. "Effect of anti-CXCL10 monoclonal antibody on herpes simplex virus type 1 keratitis and retinal infection." *J.Virol.* 77.18 (2003): 10037-46.
45. Torres, P. F., et al. "Changes in cytokine mRNA levels in experimental corneal allografts after local clodronate-liposome treatment." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 40.13 (1999): 3194-201.
46. Aksunger, A., et al. "Role of interleukin 8 in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy." *Ophthalmologica* 211.4 (1997): 223-25.
47. Wallace, G. R., et al. "The role of chemokines and their receptors in ocular disease." *Prog.Retin.Eye Res.* 23.4 (2004): 435-48.

48. Behrendt, C. "Visual acuity and its decrease in classic neovascular age-related macular degeneration." *Ophthalmic Epidemiol.* 11.5 (2004): 359-67.
49. Fuh, G., et al. "Requirements for binding and signaling of the kinase domain receptor for vascular endothelial growth factor." *J.Biol.Chem.* 273.18 (1998): 11197-204.
50. - Blodi BA., AG3340 Study Group. "Effects of prinomastat (AG3340), an angiogenesis inhibitor, in patients with subfoveal choroidal neovascularization". *Nat Med.* 1996: 529-533
51. Gerber, H. P., V. Dixit, and N. Ferrara. "Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells." *J.Biol.Chem.* 273.21 (1998): 13313-16.
52. Witmer, A. N., et al. "Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, and 3 in quiescent endothelia." *J.Histochem.Cytochem.* 50.6 (2002): 767-77.
53. Kroll, J. and J. Waltenberger. "A novel function of VEGF receptor-2 (KDR): rapid release of nitric oxide in response to VEGF-A stimulation in endothelial cells." *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 265.3 (1999): 636-39.
54. Kukkk, E., et al. "VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development." *Development* 122.12 (1996): 3829-37.
55. Lu, M. and A. P. Adamis. "Ocular delivery of angiostatic agents." *Int.Ophthalmol.Clin.* 44.3 (2004): 41-51.
56. Penn, J. S., et al. "The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 42.1 (2001): 283-90.
57. Wagner, J., et al. "Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system." *Br.J.Ophthalmol.* 80.2 (1996): 159-63.
58. Savaskan, E., et al. "Immunohistochemical localization of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in human ocular tissues." *Ophthalmic Res.* 36.6 (2004): 312-20.
59. Costagliola, C., et al. "Effect of oral captopril (SQ 14225) on intraocular pressure in man." *Eur.J.Ophthalmol.* 5.1 (1995): 19-25.
60. Funatsu, H. and H. Yamashita. "Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system." *Ophthalmic Physiol Opt.* 23.6 (2003): 495-501.
61. Lonchamp, M., L. Pennel, and J. Duhault. "Hyperoxia/normoxia-driven retinal angiogenesis in mice: a role for angiotensin II." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 42.2 (2001): 429-32.
62. Chua, C. C., R. C. Hamdy, and B. H. Chua. "Upregulation of vascular endothelial growth factor by H₂O₂ in rat heart endothelial cells." *Free Radic.Biol.Med.* 25.8 (1998): 891-97.
63. Otani, A., et al. "Angiotensin II-stimulated vascular endothelial growth factor expression in bovine retinal pericytes." *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 41.5 (2000): 1192-99.
64. Thiagarajah, J. R. and A. S. Verkman. "Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling." *J.Biol.Chem.* 277.21 (2002): 19139-44.
65. Verkman, A. S. "Role of aquaporin water channels in eye function." *Exp.Eye Res.* 76.2 (2003): 137-43.