

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**KORNEA ÜLSERİ SAĞALTIMINDA TROMBOSİTTEN
ZENGİN PLAZMANIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI:
DENEYSEL RAT MODELİ**

CEM BERBEROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat SARIERLER

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı (Veteriner) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Cem BERBEROĞLU tarafından hazırlanan “Kornea Ülseri Sağaltımında Trombositten Zengin Plazmanın Etkinliğinin Araştırılması: Deneysel Rat Modeli” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/02/2024

Üye (T.D.) : Prof. Dr. Murat SARIERLER Aydın Adnan
Menderes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Mustafa ARICAN Konya Selçuk
Üniversitesi Veteriner
Fakültesi

Üye : Prof. Dr. İbrahim AKIN Aydın Adnan
Menderes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat SARIERLER'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tezimin deney ve istatistiksel analizler aşamalarında her türlü destek ve birikimleri ile yanımda olan Sayın Öğr. Görevlisi Yalçın Alper ÖZTURAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Lisans ve lisansüstü eğitimim süresince katkılarını ve desteğini esirgemeyen çok değerli Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Ali BELGE'ye, Prof. Dr. Nuh KILIÇ'a, Prof. Dr. İbrahim AKIN'a, Doç. Dr. Zeynep BOZKAN ÜNAL'a, Doç. Dr. Rahime YAYGINGÜL'e, Doç. Dr. Büşra KİBAR KURT'a ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ'e teşekkür ederim.

Ayrıca, yüksek lisans eğitimimin ilk gününden itibaren desteklerini her zaman hissettiğim değerli lisansüstü çalışma arkadaşlarıma, eğitim hayatımın en başından beri maddi ve manevi desteklerini hep hissettiğim her zaman yanımda olan ve beni destekleyen babam Vet. Hekim Türkay BERBEROĞLU, annem Vet. Hekim Saadet Zuhal BERBEROĞLU ve kardeşim Can BERBEROĞLU'na, yüksek lisans döneminde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman yanımda olan yol arkadaşım ve meslektaşım Sedanur DAYIOĞLU'na teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kornea Anatomisi	3
2.2. Göz Yaşı Film Tabakası	5
2.3. Kornea Histolojisi	6
2.4. Kornea Embriyolojisi.....	8
2.5. Kornea Fizyolojisi.....	9
2.5.1. Korneal İnnervasyon.....	9
2.5.2. Kornea Hücrelerinde Metabolizma.....	10
2.5.2.1. Glukoz Metabolizması	10
2.5.2.2. Oksijen Metabolizması.....	10
2.5.2.3. Stromal Hidrasyon ve Korneanın Şeffaflığı.....	11
2.6. Kornea Reaksiyonları	11
2.6.1. Korneal Ödem	11
2.6.2. Korneal Pigmentasyon (Melanoz)	13
2.6.3. Korneal Vaskülarizasyon	14
2.6.4. Korneal Fibrozis.....	15
2.6.5. Korneal Dejenerasyon	16
2.6.6. Anterior Stromada Lipid ve/veya Mineral Birikimi	16
2.6.7. Stromal Malazi (Erime).....	17
2.6.8. Stroma İçine Beyaz Kan Hücreleri Sızması	18

2.7. Korneal Yara İyileşmesi	19
2.7.1. Epitelyal İyileşme	19
2.7.2. Stromal İyileşme	19
2.7.3. Endotel ve Descemet Katın İyileşmesi.....	21
2.8. Korneanın Kimyasal Yaralanmaları	22
2.8.1. Alkali Yanıklar.....	23
2.8.2. Asit Yanıkları	26
2.9. Trombositten Zengin Plazma (TZP).....	27
2.10. Moksifloksasin Hidroklorür	30
2.11. Diklofenak Sodyum	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Gereç.....	32
3.1.1. Deney Hayvanları	32
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Alet ve Cihazlar	32
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
3.1.4. Trombositten Zengin Plazma (TZP) Damlanın Hazırlanması	34
3.2. Yöntem	37
3.2.1. Deneysel Alkali Kornea Yanık Modeli	37
3.2.2. Ajanların Uygulanması.....	39
3.2.3. Fotografik Takip ve Değerlendirme	41
3.2.4. İstatiksel analizler	41
4. BULGULAR	42
4.1. Oftalmolojik Muayene Bulguları	42
4.2. Kornea Ülser Alanının Tedavi Gruplarına Göre Ölçüm Günlerindeki Değişimi	49
4.2.1. İzotonik Sodyum Klorür Grubu	49
4.2.2. Moksifloksasin Hidroklorür-Diklofenak Sodyum Grubu	49
4.2.3. Otolog TZP Grubu	49
4.2.4. Ölçüm Günlerinde Tedavi Grupları Arası Karşılaştırmalar	51
4.3. Kornea Ülser Alanının Tedavi Gruplarına Göre Ölçüm Günü Aralıklarındaki Değişimi	51
4.3.1. İzotonik Sodyum Klorür Grubu	51
4.3.2. Moksifloksasin Hidroklorür-Diklofenak Sodyum Grubu	51
4.3.3. Otolog TZP Grubu	52
4.3.4. Ölçüm Günlerinde Tedavi Grupları Arası Karşılaştırmalar	52
5. TARTIŞMA.....	54

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR.....	61
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	75
ÖZ GEÇMİŞ.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde

µm: mikrometre

ANOVA: Analysis of Variance (ANOVA)

BF: Büyüme faktörleri

BP: Bağlayıcı protein

ECM: Ekstraselüler Hücre Matriks

EGF: Epitel Büyüme Faktörü

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzim ilintili immun test)

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

GAG: Glikoz aminoglikan

GİB: Göz içi basıncı

HE: Hematoksilen eozin

HEC: Hidroksietil selüloz

HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü

HRP: Histidinden zengin protein

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

İG: İmmunglobulin.

İL: İnterlökin

MIP: Makrofaj inflamatuvar protein

mmHg: milimetre civa

MMP: Matriks metalloproteinaz

MNH: Mononükleer hücre

NaOH: Sodyum hidroksit

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

NSAI: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç

NV: Neovaskülarizasyon

p: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PF: Trombosit faktörü

pH: Power of Hydrogen (hidrojenin gücü)

PLT: Platelet
PMNL: Polimorfnükleer lökosit
SS: Standart sapma
TGF- β 1: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta 1
TIMP: Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü
TSP-1: Trombospondin 1
TZP: Trombositten zengin plazma
u-PA: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
vWF: Von Willebrand Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gözün anatomik yapıları (Maggs ve diğerleri, 2017).	4
Şekil 2. Korneal vaskülarizasyonun sıralaması (Maggs ve diğerleri, 2017).	21
Şekil 3. Kornea ülser alanının (mm^2) tedavi gruplarına göre ölçüm günlerindeki değişimi (ort \pm SH).	50
Şekil 4. Kornea ülser alanının (mm^2) tedavi gruplarına göre ölçüm günü aralıklarındaki değişimi (ort \pm SH).....	53

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Diffuz kornea ödemi (Gelatt, 2012).	13
Resim 2. Bir Shih Tzu'da korneal melanozis ve yüzeyel vaskülarizasyon (Maggs ve diğerleri, 2017).	14
Resim 3. Yüzeyel korneal vaskülarizasyon, ince dallanmış, kırmızı damarlar olarak belirgin görünmektedir. Ayrıca, korneal fibrozis (orta yoğun gri-beyaz bölge) ve fibrozisin dışında, hafif yaygın korneal ödem (mavi ve "pufidik") bazı belirtilerdir (Maggs ve diğerleri, 2017).	15
Resim 4. Bir atda korneal fibrozisi (Maggs ve diğerleri, 2017).	15
Resim 5. Bir Afrika boğa kurbağasında lipid keratopati (Maggs ve diğerleri, 2017).	17
Resim 6. Bir atın sağ gözündeki korneal malazi ve stromal ödem. A, Frontal. B, Lateral (Maggs ve diğerleri, 2017).	18
Resim 7. Kedide korneal stromanın beyaz kan hücreleri ile infiltrasyonu (Maggs ve diğerleri, 2017).	18
Resim 8. Ratların bireysel olarak barındırıldığı tip 3 H rat kafesi.	33
Resim 9. TZP için ratların kuyruğundaki caudal venden kan toplanması	35
Resim 10. Kanların EDTA'lı tüplere aktarılması.....	35
Resim 11. Santrifüj cihazı.....	36
Resim 12. 160 G'de santrifüj işlemi	36
Resim 13. 400 G'de santrifüj sonrası TZP'nin eppendorf tüplerine aktarılması	37
Resim 14. Ratların kornealarının üzerine proparakain damlatılması.....	38
Resim 15. NaOH emdirilmiş diskin kornea merkezine yerleştirilmesi	39
Resim 16. Ratların zapturaptı ve ajanların uygulanması.....	40
Resim 17. İzotonik sodyum klorür grubu fluorescein boyama görüntüleri.....	43
Resim 18. İzotonik sodyum klorür grubu fluorescein boyama görüntüleri (devam).....	44
Resim 19. Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grubu fluorescein boyama görüntüleri.....	45
Resim 20. Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grubu fluorescein boyama görüntüleri (devam).....	46
Resim 21. Otolog TZP fluorescein boyama görüntüleri.....	47
Resim 22. Otolog TZP fluorescein boyama görüntüleri (devam).....	48

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Platelet α -granül içerikleri ve işlev kategorileri (Anitua ve diğeri, 2004).....	28
Tablo 2. Çalışmada kullanılan alet ve cihazlar.....	32
Tablo 3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler	34
Tablo 4. Deney grupları, gruplara uygulanan ajanlar ve yapılan işlemler.....	40
Tablo 5. Kornea ülser alanının (mm^2) tedavi gruplarına göre ölçüm günlerindeki değişimi (ort \pm SH).	50
Tablo 6. Kornea ülser alanının (mm^2) tedavi gruplarına göre ölçüm günü aralıklarındaki değişimi (ort \pm SH).....	53

ÖZET

KORNEA ÜLSERİ SAĞALTIMINDA TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL RAT MODELİ

Berberoğlu C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Bu çalışmada, ratlarda alkali maddeyle oluşturulan kornea ülserinin tedavisinde otolog TZP'nin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 15 haftalık yaşta 24 adet Wistar albino ırkı rat kullanıldı. Ratların 2 haftalık adaptasyon sürecini takiben kuyruk venlerinden 17, 18 ve 19 haftalık olduklarında ve çalışmanın 0. 6. 15.günlerinde birer kez kan örnekleri alınarak otolog TZP elde edildi. Ratlar 20 haftalık yaşa ulaştığında genel anestezi altında, NaOH emdirilmiş steril filtre kâğıdı, korneanın merkezine 30 saniye boyunca temas ettirilerek alkali kornea ülseri oluşturuldu. Kornea ülseri oluşturulan ratlar her grupta 8 denek olacak şekilde rastgele seçilerek 3 tedavi grubuna (Grup I: İzotonik sodyum klorür, Grup II: Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum ve Grup III: Otolog TZP) ayrıldı. Tedaviler ve klinik oftalmolojik muayeneler günlük yapıldı. Ülser alanları çalışmanın 0., 3., 6., 9., 12., 15., 18. ve 21. günlerinde kamera ile fotoğraflandı ve fotoğraflar üzerinden ölçümler yapıldı.

Bulgular: Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum ve otolog TZP gruplarında ülser boyutlarının benzer olmasına karşın, izotonik sodyum klorür grubuna oranla 3., 6., 9., 12., 15., 18., ve 21. günlerde istatistiksel anlamlı düzeyde küçük olduğu görüldü ($p<0,001$). Aynı şekilde meloksikam-diklofenak sodyum ve otolog TZP gruplarında ortalama günlük kornea ülser alanlarının değişim miktarlarının izotonik sodyum klorür grubuna oranla 0-3., 3-6., 6-9., 15-18. ve 18-21. günlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). Çalışmanın 4. gününde izotonik sodyum klorür grubunda bulunan bir ratın gözünde purulent akıntı gözlenirken diğer hiçbir denekte enfeksiyon gözlenmedi. Bununla birlikte izotonik sodyum klorür grubundaki tüm ratlarda gözlenen pruritis oculi, bilefaritis, blefarospazm, fotofobi ve epiforaya otolog TZP ve moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum gruplarında rastlanmadı.

Sonuç: Sunulan çalışmada, kornea ülserlerinin tedavisinde otolog TZP'nin anti-enflamatuar özelliklerinin yanı sıra iyileşme sürecini hızlandırdığı, kornea yaralarının stabil bir şekilde kapanmasını sağladığı ve enfeksiyon riskini azalttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alkali yanık, Kornea lseri, Otolog TZP, Rat, Sağaltım

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF CORNEAL ULCER: AN EXPERIMENTAL RAT MODEL

Berberoğlu C. Adnan Menderes University Faculty Of Veterinary Medicine, Institute of Health Sciences, Department of Surgery, Master's Thesis, Aydın, 2024.

Objective: The present study aimed to investigate the therapeutic efficacy of autologous PRP in the treatment of alkali-induced corneal ulcers in rats.

Materials and Methods: In the study, 24 Wistar albino rats at the age of 15 weeks were used. Following a 2-week adaptation period for the rats, autologous PRP was obtained by collecting blood samples once from tail veins in the 17th, 18th, and 19th weeks, as well as on days 0, 6, and 15 of the study. When the rats reached the age of 20 weeks under general anesthesia, an alkaline corneal ulcer was created by applying NaOH soaked sterile filter paper to the center of the cornea for 30 seconds. Rats with corneal ulcers were randomly selected in each group, with 8 subjects in each group (Group I: Isotonic sodium chloride, Group II: Moxifloxacin hydrochloride-diclofenac sodium, and Group III: Autologous PRP). Treatments and clinical ophthalmological examinations were conducted daily. Ulcer areas were photographed with a camera on days 0., 3., 6., 9., 12., 15., 18., and 21. day of the study, and measurements were taken from the photographs.

Results: Although the ulcer sizes were similar in the moxifloxacin hydrochloride-diclofenac sodium and autologous PRP groups, it was observed that they were statistically significantly smaller on days 3, 6, 9, 12, 15, 18, and 21 compared to the isotonic sodium chloride group ($p < 0.001$). Similarly, the changes in the mean daily corneal ulcer areas in the meloxicam-diclofenac sodium and autologous PRP groups were statistically significantly different from the isotonic sodium chloride group on days 0-3, 3-6, 6-9, 15-18, and 18-21 ($p < 0.05$). On the 4th day of the study, while purulent discharge was observed in the eye of a rat in the isotonic sodium chloride group, no infections were observed in any other subjects. However, pruritus oculi, blepharitis, blepharospasm, photophobia, and epiphora, observed in all rats in the

isotonic sodium chloride group, were not encountered in the autologous PRP and moxifloxacin hydrochloride-diclofenac sodium groups.

Conclusion: In the presented study, it was observed that autologous PRP, in addition to its anti-inflammatory properties, accelerated the healing process, facilitated stable closure of corneal wounds, and reduced the risk of infection in the treatment of corneal ulcers.

Keywords: Alkaline burn, Autologous PRP, Corneal ulcer, Rat, Treatment

1.GİRİŞ

Trombositten zengin plazma (TZP) terimi, normal bazal kan plazmasında bulunan üzerinde bir platelet konsantrasyonuna sahip otolog bir kan örneği olarak tanımlanır (Aksoy ve diğerleri, 2018; Altan ve diğerleri, 2014). Steroidler veya anestetikler gibi daha yaygın tedavilerin aksine hastanın kendi kanını kullanmanın büyük bir cazibesi olsa da trombositlerin hem hazırlanmasında hem de konsantrasyonunda doğal değişkenlik vardır (Everts ve diğerleri, 2021). Genel olarak, trombositçe zengin plazma (TZP) hazırlanması, hastadan otolog tam kanın alınmasını ve ardından plazmayı kırmızı kan hücrelerinden ve lökositlerden ayırmak için 1-2 aşamalı bir santrifüjleme sürecini içerir (Karakaplan ve diğerleri, 2015). İzolasyon yöntemi hem trombositlerin hem de lökositlerin TZP hazırlanmasında nihai konsantrasyonunda rol oynayan toplama tüpü tipi ve santrifüj hızını içerir (Karakaplan ve diğerleri, 2015; Maruyama ve diğerleri, 2017). Lökosit konsantrasyonu açısından iki çeşit mevcuttur. Bunlar lökosit açısından fakir ve lökositten zengin plazmadır (Monckeberg ve diğerleri 2019; Orth ve diğerleri, 2014).

Sağlam kornea epitelyumu, enfeksiyonlara karşı çok dirençlidir. Epitelyumun bütünlüğünü bozan bir yıkımlanma, mikroorganizmaların geçişine izin vererek ülserasyonla sonuçlanabilir (Carlson ve diğerleri, 2003; Stepp ve diğerleri, 2014). Entropiyum, distişiasis, konjunktival litiasis, keratokonjunktivitis sikka, yabancı cisimlerin korneaya batması veya membrana niktitans'ın altına yerleşmesi, göz kapağı kenarındaki tümörler, ektoptik siliya, kimyasal yanıklar, paraliz, senil değişiklikler ve birçok bakteriden kaynaklanan enfeksiyonlar ulkus korneaya neden olabilirler. Bu durumda ağrı, gözyaşı akıntısı, blefarospazm, lökosit infiltrasyonu nedeni ile korneanın saydamlığını kaybetmesi ve değişik derecelerde korneal damarlaşma gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Kornea yaralanmaları sadece yüzeysel epitel tabakasını tutabilir veya hem epitel hem de stromal tabakaları kapsayacak şekilde daha derine inebilir (Akın ve Samsar, 1999; Roberts, 1999; Campos ve diğerleri, 2003; Gelatt ve diğerleri, 2021).

Korneal yaraların ve ulkusların sağıltımında başarı büyük ölçüde tanıya bağlıdır. Sağıltımda amaç; önce mevcut ağrıyı hafifletmek, perforasyona engel olmak, enfeksiyonla mücadele etmek, sikatrizasyonu hızlandırmak ve bunun bırakacağı sekeli en az düzeye indirmektir (Akın ve Samsar, 1999; Gelatt ve diğerleri, 2021). Sağıltım, ilaçlarla veya operatif olarak yapılır. Ağrıyı azaltıcı ve enfeksiyonu önleyici ilaçların lokal kullanımları,

antikolajenazik ilaç (asetilsistein, sistein, progesteron, medroksipro-gesteron, sodyum sitrat, sodyum askorbat, tetrasiklinler, tiol peptitler, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), kalsium EDTA, penisillamin, heparin, kan serumu, aprotinin ve polisülfat glikozaminoglikan) uygulamaları, vitamin (A, B2, B12, C) uygulamaları etkili birer ilaçla sağaltım şekilleridir (Roberts, 1999; Akın ve Samsar, 1999; Bentley ve diğerleri, 2002; Gelatt ve diğerleri, 2021). Korneal yara iyileşmesini teşvik etmek için biyolojik aktif ajanların kullanımı kornea epitel defektleri veya keratopati gibi kornea hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Fox ve diğerleri, 1984; Tsubota ve diğerleri, 1996; Dua ve diğerleri, 1999; Matsumoto ve diğerleri, 2004).

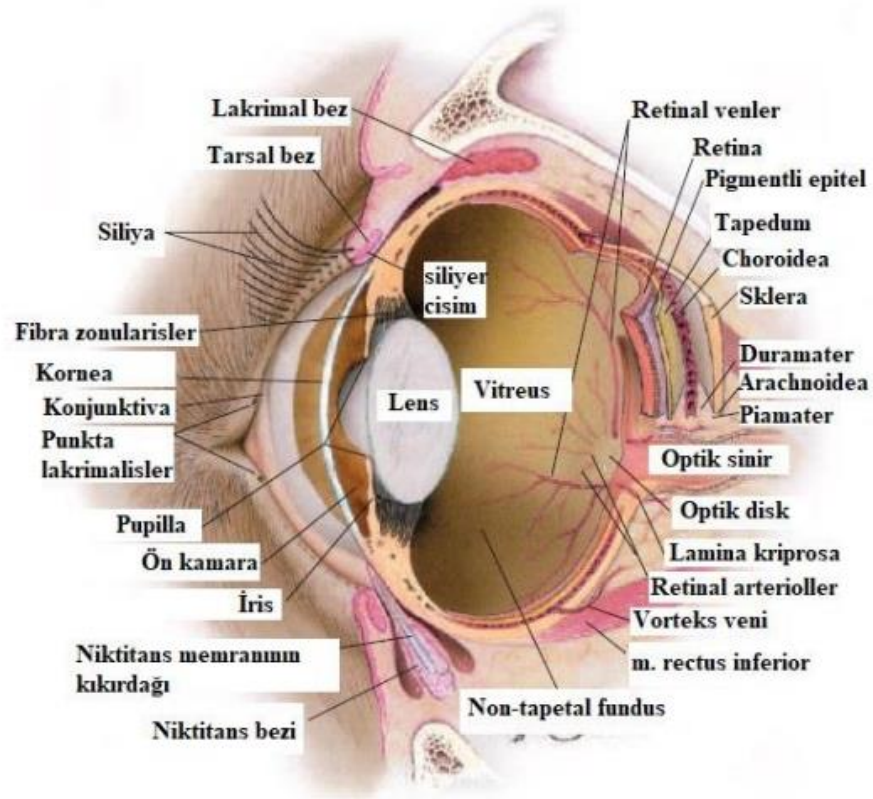
Büyüme faktörlerini içeren amniyotik membran veya hastanın kendisinden elde edilen (otolog) TZP gibi serumların kullanımı korneada epitelizasyonu desteklemesi, enflamasyonu baskılaması ve mikrobisidal etkileri gibi sebeplerden dolayı kornea yaralarının tedavisinde kullanılmaktadır (Dua ve diğerleri, 1999; Azuara-Blanco ve diğerleri, 1999; Kojima ve diğerleri, 2008). TZP'nin klinik kullanımı son yıllarda popüler hale gelmiştir. TZP, yüksek konsantrasyonda trombosit kaynaklı büyüme faktörlerine sahip olan ve dokuların rejenerasyon ve iyileşmesinin potansiyel bir indükleyicisi olarak işlev görmektedir. TZP, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF-B, FGF, insülin büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve epitel hücre büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerini içerir (Kunze ve diğerleri, 2020). Trombositten zengin plazmanın klinik kullanımının mantığı, doku üretimini uyarma kabiliyetine ve buna bağlı olarak büyüme faktörlerinin konsantrasyonundaki ve hücresel düzeyde iyileşme sürecini en üst düzeye çıkarabilen proteinlerin salgılanmasındaki artışa dayanmaktadır (Smyth ve diğerleri, 2012).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea Anatomisi

Belirli istisnalar dışında, özellikle lens ve kornea boyutları dikkate alındığında, ratların gözü diğer memeli türlerinden çok farklı değildir. Olgun (350 g) bir ratın gözleri, dış kulak yolundan üst kesici dişlerin bağlandığı yere uzanan bir düzlem çizildiğinde, gözler bu düzlemle yaklaşık 10 mm dorsalda ve yaklaşık 18 mm önde bulunur. Bu konum, yaklaşık 2000°'lik bir toplam görüş alanı sağlar ve 70°'lik bir yakınsama olduğu varsayılırsa, kabaca 1170°'lik bir binoküler örtüşme sağlar. Ratların gözlerini her yöne hareket ettirme yeteneğine sahiptir, ancak gözler her zaman eşit ama zıt yönlere döner (Lashley, 1932).

Bu, yakınsamanın her zaman "burun dışında" olduğu anlamına gelir ve ratın çevresinde yan yana farklı noktalara yeterince yaklaşmak için başını çevirmesi gerektiği anlamına gelir. Nicel olarak, göz küre yaklaşık 6.4 mm aksiyel çap ve yaklaşık 6.3 mm horizontal çaplı oldukça küresel bir şekle sahiptir. Kornea, oldukça büyük olup gözün çevresinin kapsar ve göz çukurunun kapakları arasındaki açıklığı tamamen doldurur. Lens, göz küre gibi neredeyse tamamen küresel olup, aksiyel çapı yaklaşık 3.9 mm ve horizontal çapı yaklaşık 4.5 mm'dir. Lens, çok zayıf gelişmiş bir siliyar kas tarafından desteklenir ve bazı örneklerde neredeyse hiç bulunmaz (LeVere, 1978).



Şekil 1. Gözün anatomik yapıları (Maggs ve diğerleri, 2017).

Siliyar kaslara karşı, iris iyi gelişmiştir ve yaklaşık 4 mm'den daha az olan çaplar arasında iyi bir refleks hareketi gösterir. Aslında, parlak ışıkla uyarıldığında 2 mm'den 0.5 mm'ye bir kasılma, 0.5 saniyede meydana gelebilir ve bu, insan irisine benzerdir. Erken araştırmacılar ratların ayrıntılı bir görüşe sahip olmadığını öne sürmüş olsalarda, Lashley (1932), albino bir rattan alınan taze bir göz kullanarak oldukça zarif ve basit gözlemlerle bu düşüncüyü geçersiz kılmıştır (LeVere, 1978).

Kornea, gözün optik gücünün büyük bir kısmını sağlamanın yanı sıra koruyucu bir işlev de üstlenir. Sağlıklı bir korneada kan damarları bulunmaz. Beslenme ve metabolik ürünlerin uzaklaştırılması gözyaşı ve arka kısımda ise aköz hümör yolu ile sağlanmaktadır. Kornea yoğun bir sinir ağına sahiptir. Subepitelyal ve daha derin stromal sinir pleksusu, trigeminal sinirin birinci bölümü tarafından innerve edilir. Bu nedenle, korneada oluşabilecek sıyrıklar veya büllöz keratopati gibi durumlarda şiddetli ağrı, refleks göz yaşarması ve ışığa karşı hassasiyet (fotofobi) gelişebilir (Marfurt ve diğerleri, 2010).

Gözün dış tabakası olan tunica fibrosa bulbi anterior bölgesinde saydam kornea ile posterior bölgesinde opak sklera yapısından oluşur (Lim, 2015). Sklera'nın anterior kısmı yarı saydam özellikler gösteren bulbar konjunktivayla kaplıdır. Korneanın bulbar konjunktiva ve

sklera ile birleştığı yer limbus olarak adlandırılır (Gonzales-Andrades ve diğerleri, 2019). Kedi, köpek gibi hayvanlarda yatay korneanın çapı, dikey çapdan daha büyüktür. Türler arasında kornea kalınlığı değişkenlik gösterebilir, ancak çoğunlukla 0,5 ile 0,8 mm aralığında bulunur (Maggs ve diğerleri, 2017).

Korneanın beslenmesi, oksijenin gözyaşı yoluyla ve glikozun aköz hümör yoluyla difüzyona uğramasına bağlıdır. Aynı zamanda, limbus çevresel dolaşımdan gelen oksijenle de korneanın periferini besler. Kornea, vücutta en fazla sinir sonlanmasına sahip dokulardan biridir ve konjonktivadan 100 kat daha fazla duyarlıdır. Korneada katekolaminler, asetilkolin, substans P, nöropeptit Y, kalsitonin gen bağımlı peptit, galanin, intestinal peptit ve metionin-enkefalin gibi başlıca nörotransmitterler bulunur (Aydın, 2011).

Korneayı preokuler gözyaşı film tabakası örter. Preokuler tabaka üç ana bileşenden oluşur (Severin, 1986; Slatter, 1990; Aguirre ve diğerleri, 1995). En dıştaki lipid bileşeni üst ve alt göz kapaklarında bulunan Meibomian bezleri tarafından üretilir. Aköz katman, gözyaşı bezi ve üçüncü göz kapağının bezi tarafından üretilir. Müsin katman ise konjunktival goblet hücreleri ve göz yüzeyinin epitel hücreleri tarafından üretilir (Severin, 1986; Whitley ve diğerleri, 1991; Alkan ve diğerleri, 2004).

2.2. Göz Yaşı Film Tabakası

Preokuler gözyaşı filmi tabakası'nın dağılımı, üst ve alt göz kapaklarının ve üçüncü göz kapağının hareketlerinin sonucunda oluşur. Preokuler gözyaşı filmi tabakası'nın bileşenleri, göz yüzeyinin sağlığını ve normal işlevini sürdürmekten sorumludur. Göz yaşları, atık ürünleri ve artıkları temizlemeye yardımcı olur, nem sağlar, kayganlık ve avasküler korneaya oksijen ve glukoz gibi temel besin maddeleri sağlar ve gözü korumak için önemli olan immünoglobulinler, enzimler ve diğer proteinleri içerir (Slatter, 1990; Wilkie, 1993; Izci ve diğerleri, 2002).

Kornea, gözün çevresi ve arasında, fiziksel bir bariyer sağlayan ve aynı zamanda önemli bir ışık kırma görevi üstlenen şeffaf bir yapıdır. Korneanın şeffaflığı, göze yeterli miktarda ve kalitede ışığın girmesini sağlayarak ışığın retinada görüntü oluşturmada önemli bir rol oynar. Retina üzerinde net bir görüntü oluşabilmesi için kornea yüzeyi pürüzsüz olmalıdır. Bu kornea yüzey epitelinin devamlı olarak yenilenmesi ve sağlıklı bir ön korneal gözyaşı tabakasının devamlı olarak korunmasıyla sağlanır (Gelatt, 2021)

Prekorneal gözyaşı filmi hipertonic özelliklere sahiptir ve sıvıları korneanın dışına doğru çeker. Hidrofobik kornea epitelini bir bariyer görevi görür ve korneaya sıvı girişini engeller.

Kornea endotelinde bulunan pompa, stromasındaki sıvıyı göz içindeki humor aköze taşır (Lim, 2015).

2.3. Kornea Histolojisi

Kornea mikroskopik olarak 6 anatomik katmandan oluşmaktadır (Dua ve diğerleri, 2013).

- 1- Epitel tabakası
- 2- Bowman tabakası
- 3- Stroma
- 4- Dua tabakası (Pre-Descement)
- 5- Descement membranı
- 6- Endotel tabakası

Epitel tabaka: Kornea epiteli, toplam kalınlığın %5'ini oluşturur, yaklaşık olarak 0,05 mm kalınlığındadır ve çok katmanlı skuamoz epitelden oluşur. Yüzeydeki epitelyal hücreler arasındaki sıkı bağlar, gözyaşının kornea stromasına geçişini engeller. Limbus bölgesi, sürekli olarak çoğalan bazal epitelyal hücreleri içerir ve diğer tabakaların oluşturulmasına yol açar. Bu hücreler olgunlaştıkça, en dışta mikrovilluslarla kaplanır ve sonunda gözyaşına dökülürler. Bu farklılaşma süreci genellikle 7-14 gün sürer. Bazal epitelyal hücreleri, sürekli olarak tip 4 kollajen, laminin ve diğer proteinlerden oluşan bir bazal membran salgılar (Farjo ve Soong 2008).

Korneal epitel, korneanın en dış tabakasını oluşturan, keratinize olmayan çok katmanlı yassı yüzeysel epitel hücrelerinden oluşur. Yassı yüzeysel epitel hücrelerinin altında, kanat benzeri bir yapıya sahip olan ve bu nedenle "kanat hücreleri" olarak adlandırılan hücreler bulunur. Kanat hücrelerinin altında sütun şeklindeki bazal epitel hücreleri, en içte ise bazal membran bulunur. Korneal epitel, diğer çok katmanlı düz yassı epitel dokularından farklı olarak çok homojen bir kalınlığa sahiptir ve özgün pürüzsüz bir yüzeye sahiptir ki bu da gözyaşı filmi ile birlikte korneanın kırılma gücünü oluşturur. Her tabakanın hücreleri özelleşmiş bir yapı ve fonksiyona sahiptir, yüzelsel ve bazal hücreler ise belirli protein desenleri gösterir (Gonzales–Adrades ve diğerleri, 2019).

Bazal hücreler, hemidesmozomlar aracılığıyla baz membrana bağlanırlar ve bölündükçe, yeni hücreler yüzeye doğru hareket eder ve kademeli olarak birçok organelleri kaybederek kanat hücrelerine dönüşür. Bunlar ayrıca prekorneal gözyaşı filminin derin müsin tabakasını sabitleyen mikrovillus çıkıntılarına sahip yüzey skuamöz hücrelerine dönüştürülür. Başlıca

kornea epitel kök hücre popülasyonu korneoskleral limbusta bulunur ve buradaki sabit mitoz üreme bazal hücreleri merkeze doğru göç ettirir. Bu nedenle, kornea epitel hücre yenilenmesi ve olgunlaşması, periferden aksiyel ve derinden yüzeysel olarak eş zamanlı olarak gerçekleşir (Maggs ve diğerleri, 2017)

Bowman tabaka: Yaklaşık olarak 8-14 µm kalınlığında bir tabakadır ve kollajenler ile proteoglikanların düzensiz bir şekilde yerleştirildiği, epitel ile stroma arasında uzanan bir yapıdır (Hogan ve diğerleri, 1971). Bu tabakada temel kollajen türleri tip 1 ve tip 3 kollajenlerdir ve içerisinde hücre bulunmaz. Bu kollajen fibrilleri, stromadaki kollajenlerden daha küçüktür. Bowman tabakası, mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin korneaya invazyonunu önlemede etkilidir. Mitotik aktivite göstermez ve zarar gördüğünde skar dokusu oluşumuna yol açar (Sridhar, 2018).

Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. %78'i sudur. Korneanın kuru ağırlığının %80'ini kollajen, %15'ini glikozaminoglikan (GAG), %5'ini keratositler oluşturur. Korneanın stromasında en yaygın bulunan kollajen tipi tip I'dir, ayrıca tip III, V ve VI kollajenler de bulunabilir. Kollajen lif demetleri mukopolisakkaritlerle lameller şeklinde düzenlenmiştir. Bu kollajen fibrilleri, birbirleriyle paralel olarak uzanırken fibril düzenlemelerindeki anormallikler şeffaflığı etkileyebilir. Travma, enfeksiyon ve distrofiler stromal fibrillere zarar vererek ödeme ve skar dokusuna neden olur (Nishida, 2005).

Stroma içinde seyrek olarak dağılmış olan keratositler adı verilen fibroblast kökenli hücreler de bulunmaktadır. Keratositlerin sayısı 200 milyon ile 1,5 milyar arasında değişebilir. Keratositler, özellikle glikozaminoglikan üretimine aktif olarak katılırlar. Stroma yaralandığında, keratositler yaralanan bölgeye göç eder, fibroblastlara dönüşür ve kollajen üreterek skar dokusu oluştururlar (Kanski, 1984).

Glikozaminoglikanlar, fibriller arası boşlukları doldurarak ve anyonik bir ortam oluşturarak katyonları ve suyu çekerler. Bu ara madde, suyun daha fazla tutulmasına neden olarak fibriller arası boşluğu artırarak kornea kalınlığını artırabilir ve bu nedenle kornea ödeminde rol oynayabilir (Nishida, 2005).

Dua tabaka: Yakın zamanda keşfedilen bir tabaka olan bu yapı, korneanın stroması ile Descemet membranı arasında yer alır ve oldukça serttir. Bu tabaka aselüler bir yapıya sahiptir ve tip 1 kollajen demetlerinin uzunlaşmasına, transvers ve oblik planda düzenlenmiş lamellalar içerir (Dua ve diğerleri, 2013).

Descemet membran: Korneanın arka yüzünde, endotel ile komşu olan kalın bir temel membran olan Descemet Membranı bulunur (Levy ve diğerleri, 1995). Endotel katın bazal membranını oluşturan bir tabakadır (Andrew, 2002). Endotel hücreler tarafından ömür boyu

üretildiğinden, yaşlanma ile birlikte Descemet membranının kalınlığı artar. Bu membran oldukça elastik bir yapıya sahiptir, ancak penetran yaralanmalar, yırtıklar, ülserler veya ilerlemiş glokom gibi durumlarda zarar görebilir veya yırtılabilir. Bu membran, stromanın tamamen kaybolması durumunda görülebilir (Descemetosel). Descemet membranı hidrofobik bir yapıya sahiptir, fluorescein boya ile boyanmaz ve siyah ve saydam bir görünüme sahiptir (Maggs ve diğerleri, 2017; Lim, 2015).

Endotel tabaka: En içteki endotel tabakası, korneayı saydam tutma görevinde önemli bir rol oynar. Bu tabaka, sodyum-ATPaz pompasının bulunduğu tek katlı hegzagonal (altıgen) hücrelerden oluşur (Moore, 2019). Descemet membranının arkasında yer alır ve ön kamara adı verilen bölgenin önündedir. Endotel hücreleri, iyonların stromadan aköz humora aktif olarak taşınmasında bir pompa gibi görev yaparlar (Gonzales–Adrades ve diğerleri, 2019).

İyonların hareketi, suyun kornea stromasından uzaklaşmasını sağlar bu hareket kornea stromasının bir miktar dehidre olmasına yol açar. Bu işlev, korneanın şeffaflığını korumak için büyük öneme sahiptir. Yetişkin hayvanlarda, endotel hücrelerinin sayısı sabittir ve birçok türde bu hücrelerin çoğalma kapasitesi sınırlıdır. Yaşlanma süreci ile birlikte endotel hücre sayısında azalma görülür. Korneanın endotel hücre yoğunluğu, birçok memeli hayvanında 2800 hücre/mm²'dir. Bu yoğunluk, 500-800 hücre/mm²'ye düştüğünde korneanın dekompenzasyonu ve suyun uzaklaştırılmasında sorunlar ortaya çıkabilir (Andrew, 2002). Endotel tabakası metabolik olarak aktiftir ancak anterior epitelden daha düşük mitotik aktiviteye sahiptir (Moore, 2019).

Endotel hücreleri, genetik yatkınlık (endotel distrofisi), travma (dış etkenler ve lensin öne kayması gibi nedenler), intraoküler cerrahi, kornea cerrahisi, intraoküler enflamasyon (üveitis) ve glokom gibi hastalıklar sonucu zarar görebilir ve sayıca azalabilir. Bu, bölgedeki hücrelerin kompenzasyon mekanizmasının bozulmasına, kornea ödeminin oluşmasına ve opasitenin kalıcı hale gelmesine neden olabilir (Maggs ve diğerleri, 2017; Moore, 2019).

2.4. Kornea Embriyolojisi

Korneanın embriyolojisi, kraniyal ektoderimde gerçekleşen indüktif etkileşimlere dayanır. Korneal epitel, nöral ektoderm ile optik kesenin etkileşiminden kaynaklanır. Korneal stromal hücreleri veya keratositler ve korneal endotel, nöral crestin migrasyonu ile, primitif korneal epitel ile mercek arasına yerleşen hücrelerden türetilir (Alió ve diğerleri, 2019).

Lens vezikülü, başlangıçta yüzey ektoderminden türetilir ve daha sonra ektodermle ayrılır. Gelişen korneanın üstündeki ektodermal tabaka epiteli oluşturur. Başlangıçta, kornea,

stroma ve lensin ön yüzeyi arasında bulunan kollajen fibrillerden oluşur. Nöral krest kaynaklı mezenşim hücreleri, yüzey ektodermi ile lens vezikülü arasına girer ve endotel tabakasını oluşturur. Korneal fibroblastlar, nöral krest hücrelerinden kaynaklanır ve stromaya göç ederler. Zaman içinde, endotel hücreleri Descemet membranını oluşturur. Bowman tabakası ise asellüler primer stromadan kalan bir kalıntıdır. Sinir lifleri önce kornea stromasına, ardından epitel tabakasına ulaşır (Aydın ve Akkova, 2001).

2.5. Kornea Fizyolojisi

2.5.1. Korneal İnnervasyon

Kornea, vücuttaki diğer dokulara kıyasla sinir lifleri açısından oldukça zengindir. Korneal sinirler, trigeminal gangliondan çıkarak limbus yakınlarından kornea stromasına girer. Korneanın innervasyonu beşinci kranial sinir olan trigeminal sinirin oftalmik dalı ile sağlanır (Stepp ve diğerleri, 2017; Asena ve diğerleri, 2020; Moore, 2019).

Kornea aynı zamanda otonom sempatik ve parasempatik sinir liflerini içerir (Marfurt ve diğerleri, 1998; Tervo ve diğerleri, 1992). Miyelinsiz sinir demetleri, stromayı oluşturan kollajen lamellerine paralel bir şekilde radyal olarak girer ve daha sonra epitel tabakasına doğru ilerler, Bowman zarını ve bazal epitelyal tabakanın altındaki alt-bazal sinir pleksusunu deler. Bu lifler daha sonra tek tek yüzeyel epitel tabakasına ilerler. Bu noktadan itibaren, her bir lif, yüzeyel katmanlarda durmak üzere epitelyumu ayırır ve içine nüfuz eder (Müller ve diğerleri, 1997; Oliveira-Soto ve Efron, 2001).

Kornea epiteli, vücutta en fazla innerve edilen epitel dokudur. Kornea içine köpeklerde ortalama 12 sinir lifi, kedilerde ise 19 sinir lifi girer. Bu sinir uçları ağrı, basınç ve sıcaklığa karşı duyarlıdır. Epiteldeki bu yoğun sinir lifleri, yüzeyel epitel kaybı durumunda ciddi ağrılara yol açabilir. Ancak derin ülserasyon olgularında aynı şiddette ağrı olmayabilir. Korneanın duyarlılığı, Cochet-Bonnet estesiometre ile ölçülmüş ve köpekler, kediler, atlar, sığırlar, koyunlar ve keçilerde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Duyarlılıkta görülen farklılıklar, korneanın bölgesine, kafatası şekline, hayvanın yaşına, sağlık durumuna ve gözdeki patolojiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Köpeklerde, korneanın merkezi, periferinden daha duyarlıdır. Brakiosefalik ırkların, dolikosefalik ve mesatisefalik ırklara göre daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, brakiosefalik kedi ırklarının, evcil kısa tüylü ırklara kıyasla kornealarının merkezinin periferine göre daha duyarlı olduğu bilinmektedir (Andrew, 2002; Moore, 2019).

Duyusal innervasyon, kornea epitelinin üzerinde pozitif bir trofik etkiye sahiptir. Korneanın periferisinde veya limbus bölgesinde oluşan korneal ensizyon, laserasyonlar veya komşu sklerada meydana gelen yaralanmalar, korneanın kısmi denervasyonuna ve nörotrofik etkinin kaybına yol açarak epitel dokusunun yavaş iyileşmesine neden olabilir (Moore, 2019).

Korneal innervasyon, sadece korneanın duyarlılığı üzerinde değil, aynı zamanda korneal rejenerasyon ve yara iyileşmesinde önemli trofik faktörlerin salgılanmasında da kritik bir rol oynar. İntraepitelyal sinir lifleri, korneanın tüm katmanlarını innerve eder (Gonzales–Adrades ve diğerleri, 2019).

2.5.2. Kornea Hücrelerinde Metabolizma

2.5.2.1. Glukoz Metabolizması

Korneanın epitel hücreleri, keratositleri ve endotel hücreleri için ana enerji kaynağı glukozdur. Epitel hücreleri, glukozun %90'lık kısmını aköz sıvıdan elde ederken, geri kalan kısmını limbal damarlar ve gözyaşı gibi kaynaklardan sağlarlar. Kornea içerisinde glukozun metabolizması üç ana yol üzerinden gerçekleşir: TCA siklusu, anaerobik glikoliz ve heksoz monofosfat yolu. Ayrıca, glukozdan elde edilen NADPH, HMF şantası aracılığıyla üretilir ve bu NADPH, serbest radikallerin uzaklaştırılması için gerekli olan antioksidan sistemlerle işbirliği yapar (Filizay, 2013).

2.5.2.2. Oksijen Metabolizması

Epitel ve endotel hücrelerinin yüksek metabolik aktivitesi vardır. Korneanın saydamlığını ve dehidratasyonunu sürdürebilmesi için metabolik aktivasyonun sürdürülmesi gereklidir ve bunun için glukozdan elde edilen enerji gereklidir. Oksijenli glikolizde glukozun kaynağı humor aqueous, oksijenin kaynağı ise çoğunlukla gözyaşıdır. Göz kapakları kapalı olduğunda, korneanın oksijen ihtiyacı limbal-konjunktival damarlardan gaz difüzyonu ile karşılanır. Kornea, karbonhidratlar, vitaminler, amino asitler ve diğer besin maddelerini limbus damarlarından ve endotel hücrelerinden aktif taşıma veya difüzyon yoluyla humor aqueous'tan elde eder. Karbondioksit ve diğer metabolik ürünler de benzer yollarla gözyaşı filmine, limbal damarlara ve humora geçer (Doğan, 2009).

2.5.2.3. Stromal Hidrasyon ve Korneanın Şeffaflığı

Korneanın %78'lik kısmını oluşturan suyun sürekli olarak stroma, epitelyum ve endotel yoluyla dışarı pompalanması, korneanın şeffaflığını koruyabilmesi için gereklidir. Endotel ve epiteli fonksiyon göstermeyen bir kornea 3 katına kadar genişleyebilir ve opak bir görünüm kazanır. Korneanın hidrasyonunu kontrol eden beş ana faktör bulunmaktadır:

1. Epitel ve Endotel Bariyer Fonksiyonu: Hem epitelyum hem de endotel, suyun serbest geçişini engeller ve korneanın hidrasyonunu kontrol eder.
2. Stromanın Şişme Basıncı: Stromada oluşan iç basınç, korneanın şeklini ve saydamlığını korumak için önemlidir.
3. Epitel ve Endotel İyon Pompaları: İyon pompaları, suyun aközden stroma doğru aktif olarak pompalanmasını sağlar. Bu pompalar, özellikle endotelde bulunan sodyum pompası, suyun geçişini düzenler.
4. Göz İçi Basınç: Göz içi basınç (GİB) da korneanın hidrasyonunu etkiler. Normal göz içi basınç, korneanın şeklini ve saydamlığını korur.
5. Kornea Yüzeyindeki Suyun Buharlaşması: Kornea yüzeyindeki suyun buharlaşması da korneanın hidrasyonunu etkileyen bir faktördür.

Ayrıca, ultraviyole ışınlarına maruz kalmak, glukoz hareketini inhibe edebilir ve korneal metabolizmanın bozulmasına neden olabilir. Bu durum endotel pompası fonksiyonunu etkileyerek korneal ödeme yol açabilir. Ultraviyole ışınlarına karşı uygun koruyucu önlemler alınması, korneanın sağlığını korumak için önemlidir (Tamçelik, 2009; Filizay, 2013).

2.6. Kornea Reaksiyonları

Ödem, vaskülerizasyon, sikatriks şekillenmesi, pigmentasyon, hücrel infiltrasyon, yangıya bağlı korneal dejenerasyon gibi korneanın patolojik durumları vardır (Şaroğlu, 1999).

2.6.1. Korneal Ödem

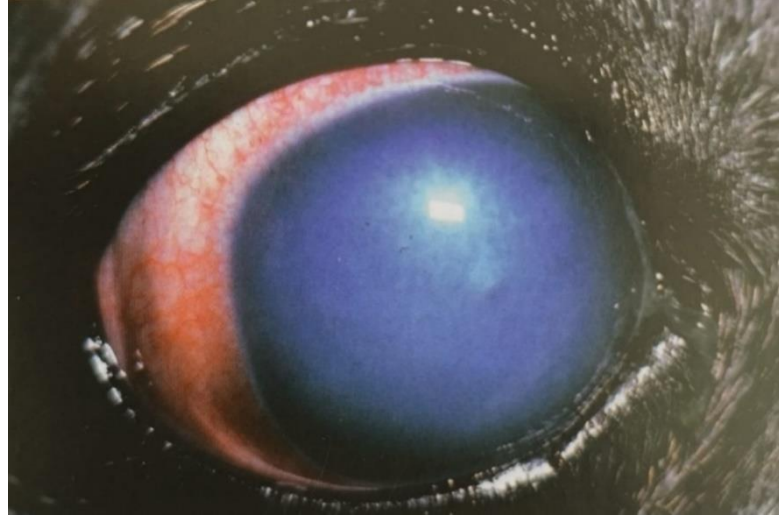
Korneal ödem, stromaya aşırı miktarda su girişi sonucu meydana gelir ve korneal kollajen lamellerinin birbirlerinden ayrılmasına yol açabilir. Su dengesi normale döndüğünde bu ödem geriler. Kronik ödem vakaları vaskülerizasyon veya bullöz keratopati gibi sorunlara

yol açabilir. Ödemin giderilmesi için hipertonic solüsyonlar (%5'lik NaCl, %49'luk Glikoz) ve gliserin gibi yöntemler sıkça kullanılır (Akın ve Samsar, 2005).

Kornea ödemi, genellikle epitel katman veya stromadan aşırı miktarda su absorbe etmesi sonucu meydana gelir. Özellikle endotel hücrelerinde meydana gelen değişiklikler, korneanın aköz sıvıyı absorbe etmesi ve kornea ödemi ile sonuçlanır. Bu kontrol, endotel hücreleri tarafından belirli bir enerji kaynağı gerektiren sodyum potasyum transport pompası aracılığıyla gerçekleştirilir. Ayrıca, arka kamara ve kornea arasındaki su geçişini kontrol etmede endotel hücreleri arasındaki sıkı hücreler arası bağlantılardan olan zonula oklüdens adı verilen hücreler önemli bir rol oynar. Kornea ödemi, yalnızca kornea kalınlığını artırmakla kalmayıp, saydamlığı azaltarak ışık saçılmasını artıran basit bir su birikimi olarak düşünülmemelidir. Bu nedenle kornea ödemi, stromadaki glikozaminoglikan kaybına ve su dengesinin bozulmasına neden olarak, korneanın avasküler yapısı için hayati öneme sahip olan su döngüsünü etkileyebilir (Gelatt, 2012).

Ödemli bir kornea mavimsi gri bir renge sahip olabilir. Süperfisyal korneal ödem genellikle belli bir bölgeyi etkiler, tipik olarak kornea epitel kaybı veya korneal neovaskülarizasyon ile ilişkilidir. Derin korneal ödem ise daha generalize karakter görünümde olur ve kaldırım taşı gibi kabarık bir görünüme sahiptir. Bu tür ödemler genellikle endotel katının fonksiyon bozukluğu (dejenerasyon, üveitis, glokom veya travma) nedeniyle meydana gelir (Ormerod ve diğerleri, 1989; Akın ve Samsar, 2005; Gelatt ve Plummer, 2017; Moore, 2019).

Köpeklerde, bir dizi farklı nedenle kornea ödemi gelişebilir. Bu nedenler arasında endotel distrofisi, yaşlılıkla ilişkili dejenerasyon, kalıcı pupillar membranlara bağlı endotel hasarı, mekanik travma, toksik reaksiyonlar, ön üveitis, endotelitis, glokom, neovaskülarizasyon ve kornea ülserleri (derin veya yüzeysel) gibi durumlar örnek olarak verilebilir (Gelatt, 2012).



Resim 1. Diffuz kornea ödemi (Gelatt, 2012).

2.6.2. Korneal Pigmentasyon (Melanoz)

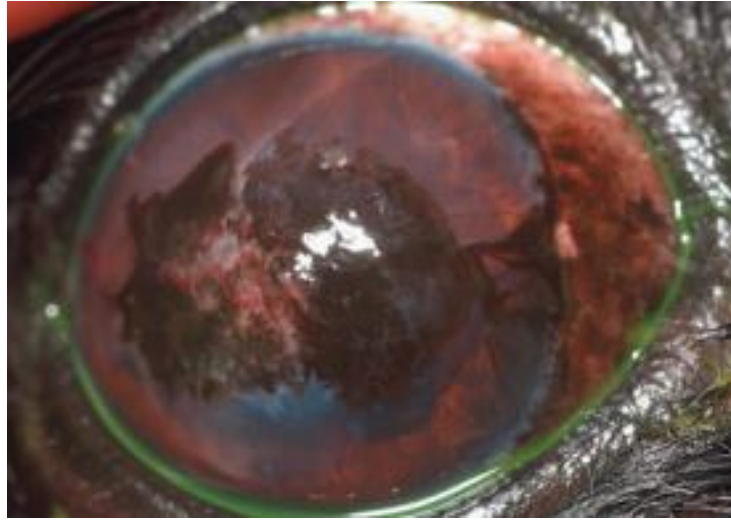
Kornea pigmentasyon, çeşitli nedenlerle meydana gelen kronik kornea iritasyonu sonucunda ortaya çıkabilen bir durumdur. Bu melanin birikimi, kornea epitelinde ve bazen ön stromada meydana gelir ve korneadaki yangı sırasında normal limbal melanositlerin çoğalması ve yer değiştirmesi ile ilişkilidir. Limbus bölgesindeki melanin yoğunluğu arttıkça, kornea pigmentasyonun olasılığı ve şiddeti de artar (Akın ve Samsar, 2005).

Kornea dokusunun pigmentli bir hal alması daha ziyade kronik yangılar ve iritasyonlar ile ilişkilidir. Kronik ülseratif keratitisi; keratokonjunktivitis sikka; Alman Çoban köpeklerinin kronik yüzeysel keratitisi (pannus) ve brakisefalik köpeklerin pigmenter keratitisi sendromu gibi hastalıklarda korneada pigmentasyon şekillenmektedir (Gelatt, 2012).

Uyarının kaynağı ortadan kaldırıldığında pigmentasyon durur. Kronik korneal hastalıklar, keratitisi ülseroza ve kornea delinmeleri gibi durumların ardından gözlenir. Hücresel infiltrasyon, yangı sırasında lökositlerin gözyaşı tabakasıyla limbal veya neovaskülarizasyon ile aköz sıvı yoluyla gelerek infiltrasyona yol açarlar (Sancak, 2009).

Doğusal kornea melanozisi veya pigmentasyonu köpeklerde nadir görülen bir bozukluktur. Korneanın pigmentleşmesi, limbal veya perilimbal dokulardan melanositik hücrelerin korneaya sokulması ile olmaktadır. Köpeklerde makrofaj ve fibroblastlar içindeki melanin de korneada birikebilmektedir. Pigmentli hücrelerin korneada birikmesine, korneada damarlaşma, stromaya yangı hücrelerinin infiltre olması ve granülasyon dokusu oluşumu gibi diğer aktif keratitisi belirtileri de genellikle eşlik eder. Melanositik pigment lamina limitans

anterior ve anterior stromada birikir. Kornea pigmentasyonunun diğer bir kaynağı da anterior şineşi ve irisin ön yüzündeki kistlerin korneaya yapışmasıdır (Gelatt, 2012).



Resim 2. Bir Shih Tzu'da korneal melanozis ve yüzeyel vaskülarizasyon (Maggs ve diğerleri, 2017).

2.6.3. Korneal Vaskülarizasyon

Vaskülarizasyon, korneada kan damarlarının patolojik durumlarda gelişmesi olarak kabul edilir ve organizmanın bir tepkisidir. Bu vaskülarizasyonun stromada oluşması durumunda yüzeyde veya derinlemesine olabilir. Yüzeydeki damarlar parlak kırmızı renkte olurken, derin vaskülarizasyon daha koyu renkli, kısa ve düzensiz damarlarla karakterizedir. Genellikle damarların derinliği, kornea lezyonlarının derinliğini gösterir (Akın ve Samsar, 2005).

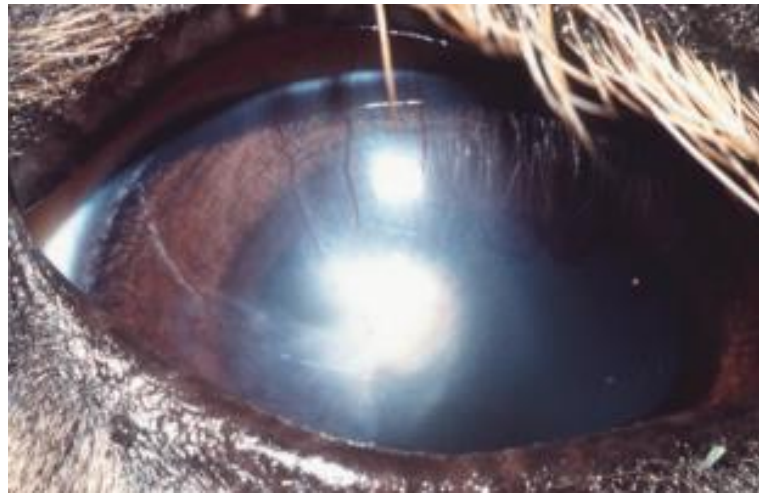
Birçok anjiyogenez inhibitörü bulunsa da (Anjiyostatin, endostatin, trombostatin, platelet faktör-4, fibronektin, prolaktin vb.), bu maddelerin etkinlikleri karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstraselüler matriksi parçalayan enzimlerdir. Ayrıca, endotel hücre göçünü teşvik eden nötrofiller, korneada neovaskülarizasyona neden olabilirler. Lökopenik hayvanlarda dahi neovaskülarizasyon gelişebilir, ancak nötrofiller süreci daha da şiddetlendirebilirler (Moore, 2019).



Resim 3. Yüzeysel korneal vaskülarizasyon, ince dallanmış, kırmızı damarlar olarak belirgin görünmektedir. Ayrıca, korneal fibrozis (orta yoğun gri-beyaz bölge) ve fibrozisin dışında, hafif yaygın korneal ödem (mavi ve "pufidik") bazı belirtilerdir (Maggs ve diğerleri, 2017).

2.6.4. Korneal Fibrozis

Korneal skar oluşumu, kornea stromasının zarar gördükten sonra iyileşme süreci sırasında bölgedeki keratositler ve çevresinden gelen fibroblastlar ile makrofajlar tarafından oluşturulur (Akın ve Samsar, 2005). Skar dokuları klinik olarak genellikle büyüklük ve yoğunluklarına göre çeşitlendirilir: Nebula: Küçük ve belirsiz bir skar veya opasite. Makula: Küçük, ancak belirgin beyaz bir opasite. Lökoma: Büyük ve yoğun beyaz bir opasite. Yapışık lökoma: Yoğun beyaz bir skar ile altındaki iris dokusuna adezyon olarak tanımlanır (Moore, 2019).



Resim 4. Bir atda korneal fibrozisi (Maggs ve diğerleri, 2017).

2.6.5. Korneal Dejenerasyon

Korneada şekillenen patolojik değişiklikleri izleyerek ortaya çıkan kornea dejenerasyonu; korneada kristalimsi opasitelerle (çoğunlukla tek taraflı) belirginleşen bir keratopati türüdür. Kalsiyum, lipit ya da kolesterol birikintileri şeklindeki dejenerasyon alanlarında; sonradan bir dizi patolojik değişikliğin de şekillenmesi (keratitis, vaskülarizasyon ve muhtemelen melanozis gibi) söz konusudur. Kornea dejenerasyonu, kronik kornea distrofisi veya lipit keratopatilerini izleyerek de ortaya çıkabilir. Kornea dejenerasyonu vakalarında ortaya çıkan klinik belirtiler oldukça değişkenlik gösterir. Kristalimsi nitelik taşıyan lezyonlar kesif beyaz renkte olabileceği gibi, grimsi beyaz renkli de olabilir. Lezyon sınırları oldukça belirgindir. Korneanın herhangi bir bölgesinde oluşsada, genellikle orta eksen üzerinde veya parasentral bir lokalizasyon söz konusudur. Dejenerasyon ilerledikçe ilgili bölgede kalsiyum ve kolesterol birikintileri şekillenir. Lezyonların vaskülarize olması ve epitel katta yıkımlanma oluşması daima gözlenen bir belirtidir. Histolojik olarak, epitel kat kalınlığında değişiklikler izlenir. Bazı bölgelerde hücre infiltrasyonu nedeniyle epitel katta kalınlaşma izlenirken, bazı bölgelerde hiç epitel kat olmadığı dikkat çeker. Stromada çok ince çizgiler halinde granüler kalsiyum birikintileri izlenir. Anteriör stromada dikkat çeken iğne şeklindeki yarıklar, kolesterol depozitleridir. Eğer doku kesitleri dondurularak hazırlanacak olursa, kolesterol depozitleri vakuol halinde görülür (Gellatt, 2012).

2.6.6. Anterior Stromada Lipid ve/veya Mineral Birikimi

Lipid veya mineral birikimi, korneada iyi tanımlanmış, parlak, kristal veya parlak, gümüşten beyaza kadar değişen alanlar olarak görünür. Bu birikimler genellikle kolestrol ve kalsiyum içerir. Tüm kornea katmanları etkilenebilir, ancak lipid ve mineral birikimleri genellikle subepitelyal olduğundan kornea floresan boyayı tutmaz. Bu tür birikimler, primer distrofiler ve edinsel dejenerasyonlara ayrılır. İki taraflı, genellikle simetrik ve ağrısızdırlar; görüş üzerinde minimal etkiye sahiptirler ve tedavi gerektirmezler. Nadiren, lipid/mineral birikim ile iyileşen ülserasyon ile sık sık göz travması öyküsü vardır. Bu durumlar kedilere kıyasla köpeklerde ve atlar da daha sık görülür. Korneal lipid birikimi uzun süreli kortikosteroid kullanımı ile de görülebilir. Nadiren, korneada lipid birikimi yüksek serum lipid konsantrasyonlarına bağlıdır. Lipid plaklarının cerrahi olarak çıkarılması, hiperlipidemi düzeltilmeden yapılmamalıdır, çünkü keratektominin neden olduğu keratit iyileşme sırasında

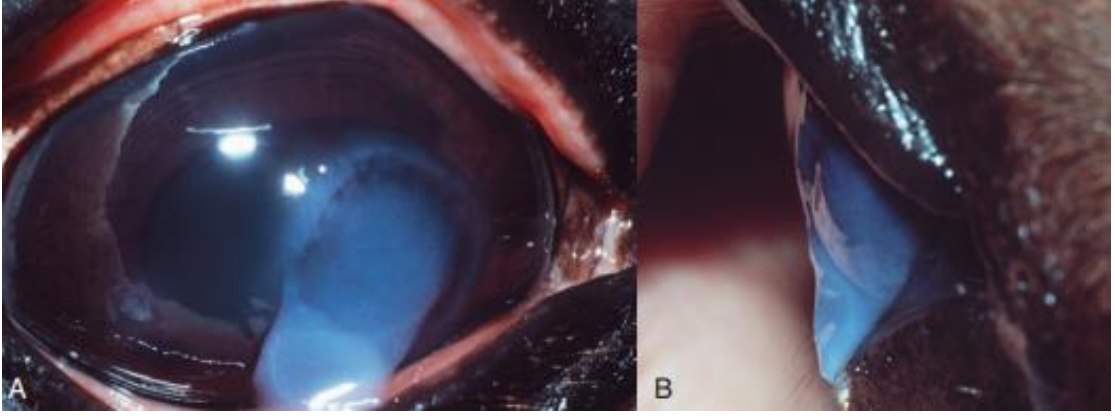
daha fazla lipid birikimine neden olur. Ayrıca, hiperlipidemi ile ilişkili özel bir lipid keratopatisi de kurbaçalarda görülür (Maggs ve diğerleri, 2017).



Resim 5. Bir Afrika boğa kurbağasında lipid keratopati (Maggs ve diğerleri, 2017).

2.6.7. Stromal Malazi (Erime)

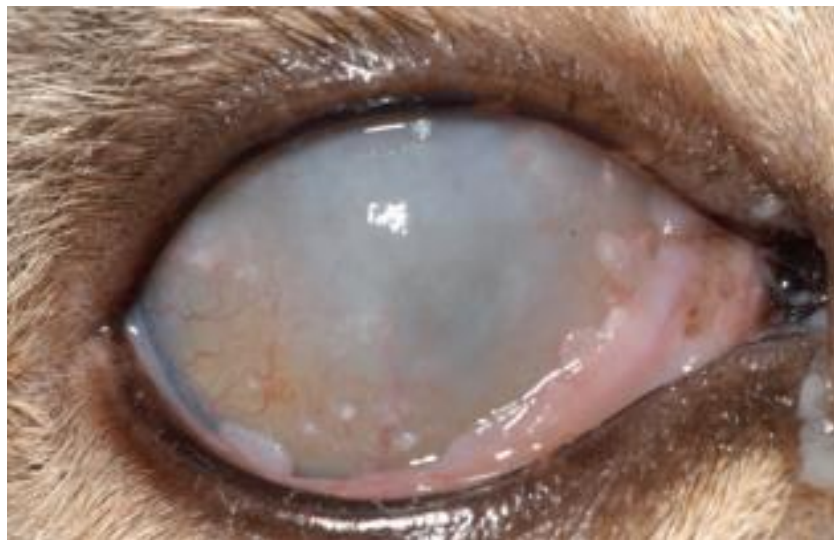
Stromal malazi veya "erime," mikroorganizmaların (özellikle *Pseudomonas* spp. ve bazı diğer Gram-negatif organizmalar), beyaz kan hücrelerinin (özellikle nötrofillerin) ve (daha az ölçüde) kornea epitel hücreleri ve keratositlerinden serbest bırakılan kollagenaz tarafından oluşturulan kollajenoliz sonucu meydana gelir. Sonuç olarak, korneal kollajenin rijitlik ve yapısının kaybı, ardından stromanın ventral kornea veya göz kapağı üzerine "sarkma" veya "sızma" görünümü ile sonuçlanır, genellikle stromal kaybıyla birlikte ve derin bir kornea ülseri veya descemetosel gelişme potansiyeli taşır. Kollagenaz üretimi için uyarı güçlü ve hızlı ise, korneal malacia diğer keratit belirtilerinden bağımsız olarak çok hızlı bir şekilde ortaya çıkabilir. Stromal malazi, özellikle stromal beyaz kan hücre infiltrasyonu ve korneal ödem olmak üzere diğer korneal patolojik bulgularla birlikte görülebilir (Maggs ve diğerleri, 2017).



Resim 6. Bir atın sağ gözündeki korneal malazi ve stromal ödem. A, Frontal. B, Lateral (Maggs ve diğerleri, 2017).

2.6.8. Stroma İçine Beyaz Kan Hücreleri Sızması

Korneal stromaya enflamatuar hücre infiltrasyonu, vücudun diğer bölgelerindeki beyaz kan hücreleri gibi görünür; yani, nötrofiller hakim olduğunda, sarımsı yeşil bir renkle irin gibi veya supürasyon daha az olduğunda gri-beyaz bir bölge olarak görülür. Tüm durumlarda, enflamatuar hücreler gözyaşı filminden, limbusdan veya uveal yoldan (aköz humor aracılığıyla) kaynaklanır ve korneal stroma içinde güçlü bir kemotaktik uyarıcı varsa hızlı bir şekilde birikebilirler. İnfiltratlar steril olabilir, ancak özellikle daha yeşilimsi sarımsı renkteyse, başka bir kanıt olmadan enfeksiyonu temsil etmeleri en iyisi olarak kabul edilmelidir (Maggs ve diğerleri, 2017).



Resim 7. Kedide korneal stromanın beyaz kan hücreleri ile infiltrasyonu (Maggs ve diğerleri, 2017).

2.7. Korneal Yara İyileşmesi

Korneanın yaralanmaya tepkisi, yaralanmanın türüne, şiddetine ve etkilediği dokuların özelliklerine bağlı olarak değişebilir (Gordon, 1995).

Korneanın her bileşeni farklı bir derecede, farklı bir hızda ve tamamen farklı mekanizmalarla iyileşir. Bu farklılıkların anlaşılması, klinisyenin iyileşmenin anormal bir şekilde ilerlediğini daha iyi değerlendirmesine, gecikmiş iyileşmeyi veya klinik kötüleşmeyi düzeltmek için uygun adımları atmalarına ve göz yaralanması veya hastalığı olan hastalarda daha kesin prognoz sunmalarına yardımcı olacaktır (Maggs ve diğerleri, 2017).

2.7.1. Epitelyal İyileşme

Korneal epitel büyük bir yenilenme kapasitesine sahiptir. Bir yaralanma sonrası, lezyonun kenarındaki epitel hücreleri etkilenen alanı kaplamaya başlarlar. Epitel hücreleri defektin üzerini kapladığında mitoz gerçekleşir ve çok katmanlı epitel yüzeyi yeniden oluşturulur. Son olarak, hemidesmozomlar aracılığıyla bazal membrana sağlam bir bağlantı yeniden kurulur. Limbus, korneal kök hücrelerin kaynağıdır ve bazal katmanı yeniden oluşturur. Ardından (tüm kornea boyunca) bazal hücreler mitoz geçirir ve daha yüzeysel bir konuma taşınırlar. Bu nedenle iyileşme, limbusun merkezinden ve bazal epitel yüzeyinden eşzamanlı olarak meydana gelir. Merkezkaç epitel kayması sırasında, limbusun melanositleri önceden şeffaf alanlara taşınabilir ve korneal melanozis olarak gözle görülür hale gelebilir. Sağlıklı yapıda kornea epitel bazal hücresi, mitoz bölünme sonucunda her 7 günde bir yenilenir ancak epitelin tam kalınlığına ve olgunluğuna, normal bir bazal membranın altında normal bir yapışma geliştirmesi daha uzun sürer ve stromaya normal bağlanması daha uzun sürer (Maggs ve diğerleri, 2017; Gelatt, 2012).

2.7.2. Stromal İyileşme

Stromal yara iyileşmesi, keratositlerin transformasyonu, fibroz materyal üretimi ve dokunun yeniden düzenlenmesini içerir. Korneal stromanın avasküler iyileşmesi, iki mekanizmadan biri (veya her ikisi) tarafından gerçekleştirilir. Basit (yüzeysel, enfekte olmayan ve akut) stromal yaralanmalar genellikle avasküler iyileşmeyi geçirir, bu sırada "dinlenen" stromal keratositler fibroblast haline gelir ve çevreleyen ekstrasellüler matriksiyle birlikte kollajen sentezleyebilirler. Buna karşılık, karmaşık (derin, enfekte veya kronik) korneal

stromal lezyonlar genellikle vasküler iyileşmeyi gerektirir (Maggs ve diğerleri, 2017; Fini ve Stramer, 2005).

Korneal stroma avasküler iyileşme şu şekilde gerçekleşir:

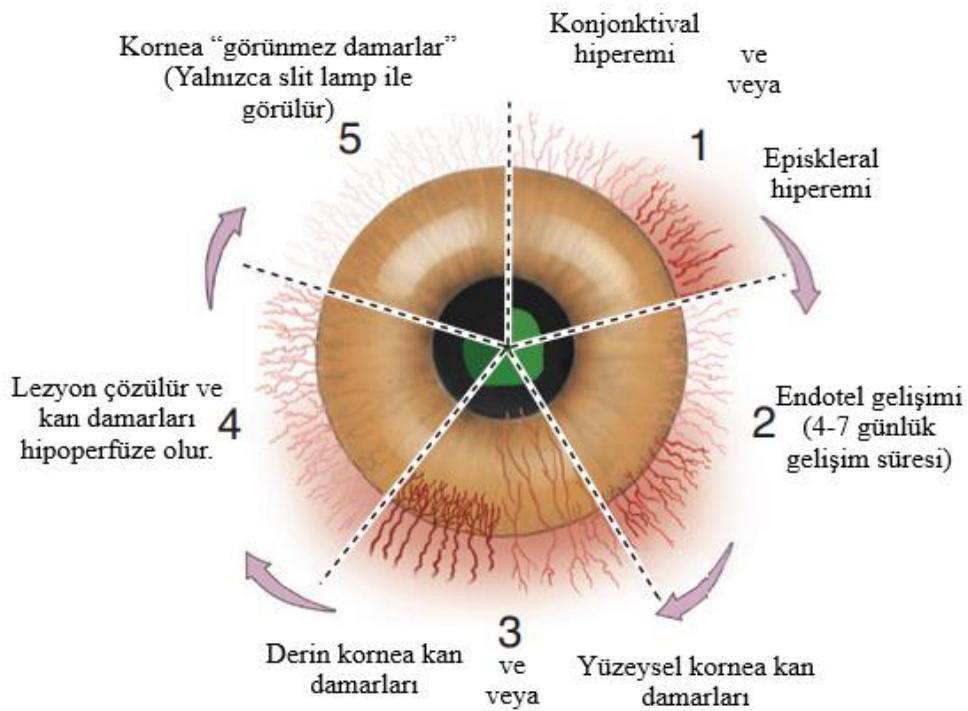
1. Kemotaktik etkiler nedeniyle nötrofiller lezyonu infiltrasyon eder ve çevreler. Bu hücreler göz yaşından, ön kamara suyundan ve limbal damarlardan serbest bırakıldıktan sonra korneal stromadan göç ederek lezyona ulaşırlar.
2. Hemen bölgedeki keratositler ölür. Çevreleyen keratositler fibroblastlara dönüşür ve hasarlı bölgeye göç eder, burada kollajen ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler. Stromal yenilenme sırasında oluşturulan kollajen fibrilleri düzensizdir ve korneal şeffaflığı azaltır.
3. Yaralanmadan yaklaşık 48 saat sonra, makrofajlar lezyona girer ve hücre kalıntıları temizler.
4. Sonraki haftalarda aylara kadar, yara yoğunluğu azalır ancak genellikle tamamen kaybolmaz. Yara çözünürlüğü etkilenen bireyin türüne ve yaşına göre biraz değişebilir (Maggs ve diğerleri, 2017).

Kornea hasarlarının çoğu, epitelle ilgili yaralanmalar dışında rejenere olamaz ve doku onarımı organizasyon yoluyla gerçekleşebilir. İyileşen doku, hasara uğramamış kornea dokusuyla histolojik ve fizyolojik olarak aynı olmaz. İyileşen doku, tekrardan yaralanmamış kornea dokusunun saydamlığına veya gerilim dayanımına tam olarak ulaşamaz (Gordon, 1995).

Yıkıcı lezyonların vasküler iyileşmesinde hücre infiltrasyonu daha yaygındır ve (bir gecikme dönemini takiben) bölge yanak konjonktivadan, episclera, sklera veya ön üveadan köken alan kan damarları tarafından istila edilir. Fibrovasküler "granülasyon" dokusu oluşur ve avasküler iyileşme sırasında oluşan yaradan daha yoğun bir yara oluşturur. Sonunda kan damarları perfüze olmayı keser, ancak "görünmez damarlar" olarak kalır ve slit lamba muayenesinde görülebilirler. Eğer daha sonra enflamasyon tekrarlırsa, bu görünmez damarlar hızla perfüze olabilir, bu da enflamasyonun gerçekte olduğundan daha şiddetli veya kronik görünmesine neden olur. Lezyon tarafından hasar gören korneal sinirler yavaşça yeniden büyür ve hissiyat etkilenen bölgeye yavaşça geri döner (Maggs ve diğerleri, 2017).

Yeniden yapılanma sürecinde, yapıcı ve yıkıcı etkenlerin dengesine, matriks metalloproteinazlara (MMP) ve yaralanmanın şiddetine bağlı olarak stromal iyileşme farklı sonuçlar doğurabilir. Bu sonuçlar arasında normal stromal yapının yeniden oluşması, opak bir skarın oluşması, stromal erimenin meydana gelmesi veya neovaskülarizasyonun gelişmesi

bulunabilir. Stromal iyileşmenin avasküler, vasküler veya bu iki mekanizmanın kombinasyonu ile gerçekleşmesi fark etmeksizin, epitel iyileşmeden daha yavaş ve kusurlu olup, başlangıçta kalıcı olabilen mat bir kornea skarına neden olur. Stromal kollajen yenileme hızı ve tamiri türlere ve yaşa göre değişse de yıllara kadar sürebilir. Epitel, stromadan daha hızlı iyileştiği için stromal defektler genellikle yeni epitel ile örtülmeden önce yeni kollajen ile doldurulur, bu da bir yüzey oluşturur. Bu durumda, stromal yenilenme ve yeniden şekillenme (ve bununla birlikte mat skarı derecelerine kadar yavaşça azalması) yeni epitel yüzeyinin altında yavaşça gerçekleşir (Maggs ve diğerleri, 2017; Matsubara ve diğerleri, 1991; Koch ve diğerleri, 1992).



Şekil 2. Korneal vaskülarizasyonun sıralaması (Maggs ve diğerleri, 2017).

2.7.3. Endotel ve Descemet Katın İyileşmesi

Endotel hücreleri postmitotik hücrelerdir ve yeniden oluşma yetenekleri zayıf, yavaş veya hiç yoktur. Endotel hücre kaybını takiben, genellikle çevresel endotel hücreleri hiperplazi ile bölgeyi kaplar. Ancak bunun fizyolojik ve anatomik bir sınırı vardır ve endotel hücre yoğunluğunda, kornea ödemi meydana gelir. Descemet membranı, endotel hücrelerinin bazal membranıdır ve bu nedenle endotel hücreleri tarafından oluşturulur. Geniş lezyonlarda, endotel membranı alanı kaplayamayabilir ve yaşam boyu şişmiş ve ödemli bir strom bölgesi mevcut olabilir. Endotel hücrelerinin rejenerasyon yeteneği, türe ve yaşa bağlı olarak

değişkenlik gösterir. Kedilerde minimum düzeydedir, ancak yavru köpeklerde daha iyidir. Yetişkin evcil hayvanlarda genellikle bu yetenek çok sınırlıdır. (Kaynaklar: Maggs ve diğerleri, 2017; Moore, 2019).

2.8. Korneanın Kimyasal Yaralanmaları

Korneal kimyasal yanığı, gerçek bir oftalmolojik acil durumdur ve körlüğe büyük bir risk oluşturur. Sonuçta, oküler yaralanma, oküler yüzeyi yeniden oluşturmak ve korneanın netliğini korumak için acil değerlendirme ve tedavi yaklaşımlarının başlatılmasını gerektirir (Almaliotis ve diğerleri, 2015). Kimyasal yanıklar, alkali veya asidik ajanlar tarafından kaynaklanabilir (Dua ve diğerleri, 2001).

Bir korneal kimyasal yanığın akut aşamasında yavaş epitelizasyon, kalıcı ülserasyon, korneal perforasyon ve anjiyogenez en yaygın komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar, korneal yanık sonrası yara iyileşmesinde önemli bir unsurlardan biri olan enflamasyonla yakından ilişkilidir. Bu nedenle, bir korneal kimyasal yanığın akut aşamasında, anti enflamatuar, anti-anjiyojenik ve epitel iyileşmesini artıran tedaviler, klinik tedavinin önemli yönleridir. (Yao ve diğerleri, 2012).

Gözün kimyasal yaralanmaları, sıklıkla gözyaşı üretiminin bozulması nedeniyle komplikeleşir. Konjonktiva, lakrimal kanalların ve bezlerinin hasar görmesi sonucunda, korneal kuruluk, aşınma, ülserler ve perforasyon gibi durumların gelişmesine yol açabilir. Ciddi konjonktival hücre hasarı mukus eksikliğine ve kalıcı subkonjunktival enflamasyona, aynı zamanda subkonjunktival dokunun fibrozisine neden olabilir (Arora ve diğerleri, 2005). Bu nedenle, korneal alkali yaralanmaları sırasında Schirmer testleri genellikle anormal sonuçlar verir (Mitra, 2009).

Kimyasal yanıklar, kornea ve skleranın büzülmesi, kollajenlerin küçülmesi ve üveal kan akışı üzerine etki etmesi nedeniyle akut ve kronik GİB artışına neden olabilir. Artış, normal GİB'e dönüşü takiben hipotoni veya devam eden GİB artışı ile sonuçlanabilir. Alkali maddeler, ilk maruziyetten sonra uzun bir süre boyunca penetre olabilir ve sadece 15 saniyeden az bir süre içinde ön kamaraya ulaşabilir, bu da trabeküler ağ, lens ve silier cisim tahribatına neden olur. Sonuç olarak, trabeküler ağın sürekli olarak hasar görmesi uzun vadeli bir GİB artışına yol açabilir (Almaliotis ve diğerleri, 2015).

2.8.1. Alkali Yanıklar

En ciddi alkali yaralanmalar genellikle amonyak veya kostik maddelerden kaynaklanır. Amonyak, gübrelerde ve ev temizlik ürünlerinde bulunur. Hem lipid hem de su çözünürlüğüne sahip olma özelliği nedeniyle en ciddi göz hasarına neden olma potansiyeline sahiptir. Göze çok hızlı nüfuz eder ve bir dakika içinde ön kamara ulaşabilir. Kostik madde olan sodyum hidroksit veya kostik madde, genellikle gider temizleyicilerinde bulunur ve amonyak kadar hızlı olmasa da göze hızlı bir şekilde nüfuz edebilir. Üç dakikada ön kamaraya ulaşabilir. Magnezyum hidroksit, kendisi ciddi kimyasal yaralanmalara neden olmayan bir alkali maddedir, ancak genellikle havai fişeklerin ve sinyal fişeklerinin bir bileşeni olarak bulunur. Magnezyum hidroksit ile ilişkilendirilen termal yaralanmalar bu nedenle oldukça ciddi olabilir. Kireç veya kalsiyum hidroksit, alkali yaralanmanın en yaygın nedenidir, ancak neyse ki amonyak veya kostik madde kadar iyi nüfuz etmez. Kalsiyum hidroksit, çimento, harç ve alçıda bulunur. Bu bileşik, epitelyal hücre zarını sabunlaştırır ve kalsiyum sabunları oluşturur, bunlar çöker ve dokuya daha fazla nüfuzunu sınırlar. Bu nedenle erken opasifikasyona, ancak yüzeysel yaralanmaya neden olur (Kim ve Khosla-Gupta, 2002).

Alkali yanık, enflamasyonlu bir sitokin salınımı başlatır ve birçok enflamasyon hücresi yaralanma bölgesine çekilir. Varıştan sonra, bu hücreler vasküler endotel büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü ve matriks metalloproteinazlar gibi pro-anjiyogenik faktörlerin üretimine yol açarlar (Lee ve diğerleri, 2014).

Alkali yaralanması, hücre zarlarındaki yağ asitlerinin saponifikasyonu ve bozulmasının neden olduğu hücre ölümü sonucunda göz hasarına yol açar. Alkali yaralanmalarla ilişkilendirilen lipid saponifikasyonu, alkali maddenin dokuya hızlı nüfuz etmesine izin verir, çoğu asidik bileşiğin aksine. pH'ı 11.5 veya daha yüksek olan bir durum ciddi göz hasarı ile ilişkilendirilir. Hidroksil iyonları, kollajen lif ödemi oluşturur ve sonrasında kalınlaşma ve kısalma meydana gelir (Cejková ve diğerleri, 1975).

Benzer bir mekanizma ile diğer göz dokularında da yaralanmalar meydana gelir, bu dokular konjonktiva, kan damarları, sinirler, endotel ve keratositleri içerir. Alkali madde tarafından neden olan yoğun ağrı, konjonktiva ve korneada bulunan sinir uçlarının uyarılmasının bir sonucudur (Pfister, 1983; Kim ve Khosla-Gupta, 2002).

İris, silier cisim ve trabeküler ağ dokusu gibi iç göz yapıları da nüfuz derecesine ve bölgede ki pH'ya bağlı olarak etkilenebilir. PH, otuz dakikadan üç saate kadar yüksek kalabilir (Pfister ve diğerleri, 1971). Glukoz ve askorbik asit seviyeleri alkali bir yaralanmadan sonra düşer ve uzun süre düşük seviyelerde kalabilir (Pfister ve Paterson,

1980). Askorbit asit, kollajen ve glikozaminoglikan sentezi için gereklidir ve normalde plazmadan 20 kat daha yüksektir. Alkali yanıklarda düşük askorbat seviyeleri, hasar görmüş silier cisimdeki azalmış aktif taşıma mekanizması nedeniyledir. Stromal korneal ülserasyon da meydana gelebilir. Ülserasyonu etkileyen faktörler arasında korneal epiteldeki bozukluklar, enflamasyon, proteolitik enzimlerin salınımı, anestezi, gözyaşı eksikliği ve bozulmuş kollajen sentezi bulunur (Kim ve Khosla-Gupta, 2002).

Tip I kollajenaz, korneal ülserasyon üzerinde etkili bir rol oynar ve keratositler ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından salınır. Tip I kollajenaz, yaralanmadan dokuz saat sonra tespit edilmiştir, ancak başlangıçtan 14 ila 21 gün sonra zirveye ulaşır. Tip I kollajenaz normalde epitelyal sitokinler tarafından inhibe edilir (Johnson-Wint, 1980).

Epitel yaralanmasının, yakın epitel hücrelerinin merkeze doğru hareketi ile onarılır. Tam bir epitel defekti, limbal kök hücrelerinden gelen onarıma ihtiyaç duyar. Geniş bir yaralanma nedeniyle limbal kök hücreleri mevcut değilse, konjonktiva kornea yüzeyini yeniden epitellemelidir. Bu patolojik epitelleşme süreci uzundur ve normal bir fenotipik kornea epitelini üretmez. Epitelizasyonun kaynağına bakılmaksızın, kimyasal yaralanmalarda epitelleşme süreci, enflamasyon ve bazal membran hasarı nedeniyle normalden daha yavaş olabilir. Epitelizasyon, yeterli lubrikasyon ve enflamasyonun kontrolü ile artırılabilir. İnflamasyon aynı zamanda alkali yanıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar. PMNL'ların ve mononükleer lökositlerin infiltrasyonu, başlangıçta alkali maruziyetinden sonraki 12 ila 24 saat içinde meydana gelir. Bu hücreler, nekrotik doku ve hasar görmüş kan damarlarından salınan hücrel ve hücrel olmayan proteinler tarafından kemotaktik çekimle hareket ederler. Nötrofiller tarafından salınan tip I kolagenazın yanı sıra, bu nötrofillerin oksidatif solunum patlamalarının oksidatif solunum patlamalarının süperoksit serbest radikallerini üretilir ve daha fazla doku hasarına neden olur. Korneadaki stromal hasarı onaran fibroblastlar olgun değildir ve bu hücrelerden üretilen kolajen, normal kolajenin üçlü helikal yapısını takip etmeyen anormal bir sarmal deseni izler ve ayrıca bu yeni kolajen enzimatik çözünürlüğe karşı hassastır.(Brown ve Weller, 1970; Burnett ve diğerleri, 1981; Gartaganis ve diğerleri, 1987; Pfister ve Pfister, 1997; Kim ve Khosla-Gupta, 2002).

Tedavi, göz pH seviyesi normale dönene kadar steril serum ile yıkamakla başlar, pH seviyesi normale dönünce tedavi protokolü belirlenir (Hamill ve diğerleri, 2013). Epitelyal bütünlüğü koruma ve stromal ülserasyonu önleme çabaları kapsamında fibronectin tedavisi, retinoik asit, sodyum hyaluronate, epidermal büyüme faktörü, steroidler, askorbat, sitrat, matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri, bandaj yumuşak kontakt lensler, konjonktival

nakil, limbal kök hücre nakli, amniyon membran nakli ve keratoplasti gibi bir dizi tedavi stratejisi kullanılmıştır (He ve diğerleri, 2006).

Amniyotik membran nakli, göz yüzeyi epitellesmesini ve epitelyumun farklılaşmasını teşvik eder. Amniyotik membran, özellikle epidermal büyüme faktörü ve keratosit büyüme faktörü olmak üzere büyüme faktörleri bakımından zengindir. Ayrıca, dönüşüm büyüme faktörü-b sinyal iletimini ve proenflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederek enflamasyonu ve scarı azaltır (Hamill ve diğerleri, 2013).

Mezenşimal kök hücreler, multipotent hücre özellikleri taşırlar. Bu hücreler, kemik iliğinden izole edildiği gibi yağ doku, kalp dokusu, kordon kanı ve ağız dokularından da elde edilebilirler. Mezenşimal kök hücrelerin doku tamiri ve rejenerasyon yetenekleri yanı sıra anti-enflamatuar ve immünmodülatör fonksiyonları da bulunur. Bu nedenle tedavi amaçlı kullanılmaktadırlar (Yao ve diğerleri, 2012).

Alkali yanığı sonrası PMNL sızması doku yaralanmasına normal enflamasyon yanıtın bir parçasıdır. Ancak, PMNL sadece başlangıçta enflamasyon yanıtta değil, aynı zamanda korneanın ülserasyonuna ve bazen perforasyonuna yol açan süreçte de merkezi bir rol oynar. PMNL aslında korneal kollajenin hızlı tahrip edilmesine izin veren kollajenazın başlıca kaynağı olarak kabul edilir. Bu nedenle, PMNL metabolizmasının inhibe edilmesi, korneadaki ülserasyon sürecini azaltması beklenir (Paterson ve diğerleri, 1984).

Lökosit kolajenazın korneal ülserasyonun sağaltımında önemli bir rol oynadığına dair geniş deneysel kanıt bulunmaktadır. Kolajenaz aktivitesini engellemek için birçok terapötik ajan önerilmiştir; asetilsistein, terasiklinler, Na₂EDTA, penisilamin, tetrasiklinler, β -merkaptometil, tiyol bileşikleri, kan serumu gibi. Alkali yanıklı tavşan kornealarından kolajenazlar saflaştırıldıktan sonra, tetracyclin ailesinden birçok farklı bileşiğin kolajenazları etkili bir şekilde inhibe edebildiğini görüldü ve en etkili olanın doksisiklin olduğunu anlaşıldı (Seedor ve diğerleri, 1987; Hamill ve diğerleri, 2013).

Vitamin C (askorbik asit) ve sitrat, yaraların iyileşmesinde kollajen üretimi için önemlidir. Askorbik asit prolinin hidroksilasyonunda bir kofaktördür ve mononükleer hücrelerin onarıcı fibroblastlara olgunlaşması için gereklidir. Ayrıca, askorbik asit, göz yaşında yüksek konsantrasyonlarda (plazmadaki oranın 20 katı) bulunur. Bir alkali yanıktan sonra, konsantrasyonu normal seviyesinin üçte birine düşer. Çalışmalar hem topikal hem de oral askorbik asidin ülserasyon ve perforasyon oranlarını azalttığını bulmuştur, ancak özellikle daha ciddi yanıklarda topikal daha üstündür (Levinson ve diğerleri, 1976; Pfister ve diğerleri, 1980; Hamill ve diğerleri, 2013). Sitrat da yara iyileşmesinde benzer şekilde rol oynar çünkü nötrofillerin enflamatuar yanıtlarını engellediği görünmektedir. Etkisi özellikle

askorbik asitle birleştirildiğinde daha etkili olduğu görülmüştür (Pfister ve diğerleri, 1981; Pfister ve diğerleri, 1991; Hamill ve diğerleri, 2013). Mekanizması gereği, sitrat uygulamasının etkili olabilmesi için erken dönemde gerçekleşmesi gerekmektedir (Paterson ve diğerleri, 1984; Haddox ve diğerleri, 1989; Hamill ve diğerleri, 2013).

İnflamasyonu kontrol eden ajanlar arasında kortikosteroidler, progestasyonel steroidler, nonsteroidal anti enflamatuar ajanlar ve sitrat bulunmaktadır. Kortikosteroidler, hem akut hem de kronik enflamatuar durumların tedavisinde temel bir rol oynarlar. İnflamatuar hücre enfiltrasyonunu azaltır ve PMNL sitoplazmik ve lizozomal membranlarını stabilize ederler (Leibowitz, 1980; Kenyon, 1985). Tavşan deneylerinde, topikal kortikosteroidlerin altı günden sonra kullanımının korneoskleral erime insidansını arttırdığı gözlenmiştir (Donshik ve diğerleri, 1978). Progestasyonel steroidler ise kortikosteroidlere göre daha az potent anti enflamatuar ajanlardır. Ancak, kortikosteroidlere göre stromal onarım ve kollajen sentezi üzerine daha az inhibitör etkilere sahiptirler (Phillips ve diğerleri, 1983).

2.8.2. Asit Yanıkları

Göze asit temasları, temizlik maddeleri, pas çıkarıcılar ve araba pilleri gibi ev kimyasallarında bulunan asidik bileşenlerin yaygın olması nedeniyle sıkça görülür. Asitler, yüksek basınç altında çeşitli endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılır, bu da göz yaralanmasının doğasını kötüleştirebilir. Asit yaralanmaları genellikle göze alkali yaralanmalardan daha az ciddi olarak kabul edilse de, bu her zaman böyle değildir. Yüksek konsantrasyondaki güçlü asitler, yıkıcı göz yaralanmalarına neden olabilir. Alkali bileşiklerde olduğu gibi, göze asit yaralanması da asidin gücü, konsantrasyonu, çözeltinin hacmi ve maruz kalma süresi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Göz yaralanmasının derecesi ayrıca asidik bileşiğin dokuya yapışma ve nüfuz etme yeteneğine bağlıdır. Asidin doku içine nüfuz etme yeteneği, lipid çözünürlüğünden etkilenir (Kim ve Khosla-Gupta, 2002).

Asitler, gözün normal pH değeri olan 7.4'ten daha düşük pH değerlerine sahip maddelerdir. Bu asitler, oküler yüzey dokularındaki proteinleri çöktürür, bu nedenle asidin daha derin dokulara nüfuz etmesini sınırlar. Bu nedenle alkali yaralanmalara göre genellikle daha az zararlıdır. Ancak, bu kuralın istisnalarından biri hidroflorik asittir, çünkü hücre membranlarını kolayca geçebilir ve ön kamaraya ulaşabilir (Singh ve diğerleri, 2013).

Hidroflorik asit zayıf bir asit olmasına rağmen, iyonu son derece reaktif ve alkali gibi işlev görür. Çok toksiktir ve dokulara kolayca nüfuz eder. Asit penetrasyonu korneal stromaya girdikten sonra, hücre dışı glikozaminoglikanlar çöker, epitelyal hücreler pıhtılaşarak

korneanın opasitesine neden olur ve kolajen fibrillerinin hidrasyonu ve kısılması meydana gelir (Friedenwald ve diğeri, 1946; Schultz ve diğeri, 1968; Kim ve Khosla-Gupta, 2002). İntraoküler basınç, kolajenin büzülmesi ve trabeküler ağın distorsiyonu nedeniyle yükselir. İntraoküler basınçtaki bu artış, prostaglandin salınımı ile en az 3 saat boyunca sürer (Chiang ve diğeri, 1971; Paterson ve diğeri, 1979; Kim ve Khosla-Gupta, 2002). Ayrıca, asit yaralanmaları ile birlikte ascorbat seviyeleri de azalır, alkali yaralanmaları ile olduğu gibi. Düşük ascorbat seviyeleri, ascorbatın aktif taşınmasının azalmasına ve bozulmuş bir kan-sıvı bariyerine neden olan çift mekanizma hasara bağlı olabilir (Guidry ve diğeri, 1955; Kim ve Khosla-Gupta, 2002).

2.9. Trombosit Zengin Plazma (TZP)

TZP terimi, normal bazal kan plazmasında bulunan üzerinde bir platelet konsantrasyonuna sahip otolog bir kan örneği olarak tanımlanır (Aksoy ve diğeri, 2018; Altan ve diğeri, 2014). Steroidler veya anestetikler gibi daha yaygın tedavilerin aksine hastanın kendi kanını kullanmanın büyük bir cazibesi olsa da trombositlerin hem hazırlanmasında hem de konsantrasyonunda doğal değişkenlik vardır (Everts ve diğeri, 2021). Genel olarak, trombositçe zengin plazma (TZP) hazırlanması, hastadan otolog tam kanın alınmasını ve ardından plazmayı kırmızı kan hücrelerinden ve lökositlerden ayırmak için 1-2 aşamalı bir santrifüjleme sürecini içerir (Karakaplan ve diğeri, 2015). İzolasyon yöntemi hem trombositlerin hem de lökositlerin TZP hazırlanmasında nihai konsantrasyonunda rol oynayan toplama tüpü tipi ve santrifüj hızını içerir (Karakaplan ve diğeri, 2015; Maruyama ve diğeri, 2017). Lökosit konsantrasyonu açısından iki çeşit mevcuttur. Bunlar lökosit açısından fakir ve lökosit zengin plazmadır (Monckeberg ve diğeri 2019; Orth ve diğeri, 2014).

Otolog TZP, kanla karşılaştırıldığında 5-6 kat daha fazla Platelet Türevi Büyüme Faktörü (PDGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β 1), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Epitel Büyüme Faktörü (EGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1) ve Sinir Büyüme Faktörü (NGF) içerir. Ayrıca, 8 kat daha fazla trombosit, otolog serum A vitamini, substans P, fibronektin, immüoglobulinler ve alfa 2 makroglobulin gibi serum proteazlarını içerir, bu da yara iyileşmesini ve epitelizasyonu hızlandırabilir (Poon ve diğeri, 2001; Matsumoto ve diğeri, 2004; Panda ve diğeri, 2012). TZP'nin yara iyileşmesindeki

çalışma mekanizması, normal yara iyileşmesi sürecinde gerçekleşen trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir (Kon ve diğerleri, 2010)

Trombosit içeriğinin önemli bir avantajı, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin uzun süreli salınımını sağlamasıdır. TZP, trombositlerin içinde önceden sentezlenen ve α granüllerinde paketlenmiş olan büyüme faktörlerini (BF) serbest bırakarak işlev kazanır. Bu büyüme faktörlerinin aktif sekresyonu, kanın pıhtılaşmaya başladığı anda, yani yaklaşık olarak 10 dakika içinde başlar. Daha önceden sentezlenmiş olan büyüme faktörlerinin %95'i ilk bir saat içinde salınır. Erken dönemde bu hızlı büyüme faktörü salınım döneminden sonra, trombositler yaklaşık olarak 7 gün daha yaşarlar ve bu süre zarfında ilave büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımına devam ederler (Marx, 2001).

Göz damlası şeklindeki otolog TZP ise oküler yüzeyin çeşitli patolojik durumlarının topikal tedavisinde kullanılmaktadır (Rodriguez ve Alio, 2019). Büyüme faktörlerini içeren amniyotik membran veya hastanın kendisinden elde edilen (otolog) TZP gibi serumların kullanımı korneada epitelizasyonu desteklemesi, enflamasyonu baskılaması ve mikrobisidal etkileri gibi sebeplerden dolayı kornea yaralarının tedavisinde kullanılmaktadır (Dua ve diğerleri, 1999; Azuara-Blanco ve diğerleri, 1999; Kojima ve diğerleri, 2008).

Trombositten zengin plazmanın klinik kullanımının mantığı, doku üretimini uyarma kabiliyetine ve buna bağlı olarak büyüme faktörlerinin konsantrasyonundaki ve hücresel düzeyde iyileşme sürecini en üst düzeye çıkarabilen proteinlerin salgılanmasındaki artışa dayanmaktadır (Smyth ve diğerleri, 2012).

Tablo 1. Platelet α -granül içerikleri ve işlev kategorileri (Anitua ve diğerleri, 2004).

Kategori	İçerik	Biyolojik Aktivite
Adeziv Proteinler	vWF+propeptit, TSP-1, Laminin, Fibrinojen, Fibronektin, Vitronektin	Hücre kontakt ilişkileri, pıhtılaşma, ECM oluşturulması
Pıhtılaşma Faktörleri ve İlişkili Proteinler	Faktör V, Va, Faktör XI, Multimerin, gas6, Protein S, Antitrombin	Trombin üretimi ve regülasyonu, Anjiyogenez
Fibrinolitik Faktörler ve İlişkili Proteinler	Plazminojen, u-PA, α 2-antiplazmin, α 2-makroglobulin, Osteonektin, HRP	Plazmin üretimi ve vasküler modelleme

Tablo 1. Platelet α -granül içerikleri ve işlev kategorileri (devam) (Anitua ve diğerleri, 2004).

Proteaz ve Anti-proteazlar	TIMP-4, MMP-4, α 1-antitripsin, proteaz neksin-2, C1 inhibitörü	Anjiyogenez, Vasküler modelleme, Koagülasyon düzenlenmesi, Hücre davranışı düzenlenmesi
Büyüme Faktörleri, Sitokinler ve Kemokinler	PDGF, TGF- β 1 ve 2, EGF, IGF-1, VEGF, FGF-1 ve 2, HGF, İL-8, MIP-1 α , İL-1 β , IGF-BP-3,	Kemotaksi, Hücre proliferasyonu ve farklılaşması, Anjiyogenez
Bazik Proteinler ve diğerleri	PF4, β -tromboglobulin, trombosit bazik protein, endostatin	Anjiyogenez regülasyonu, Vasküler modelleme, Hücresel etkileşimler
Antimikrobiyal Proteinler	Trombosidin	Bakterisidal ve fungosidal etki
Diğer	Kondrotin Sülfat, Albumin, İG	Çeşitli
Membran Glikoproteinleri	Doku faktörü, CD31, GP1b, CD40L, P-selektin	Trombosit agregasyonu ve adezyonu, Protein endositozu, İnflamasyon, Trombin üretimi, TrombositLökosit etkileşimi

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü, FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü, HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü, IGF: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü, İL: İnterlökin, MIP: Makrofaj İnflamatuar Protein, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü, PDGF: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü, u-PA: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü, MMP: Matriks Metalloproteinaz, TIMP: Doku Matriks Metalloproteinaz İnhibitörü, HRP: Histidinden Zengin Protein, TSP-1: Trombospondin 1, vWF: Von Willebrand Faktörü, ECM: Ekstraselüler Hücre Matriks, BP: Bağlayıcı Protein, PF: Trombosit Faktörü, İG: İmmunglobulin.

2.10. Moksifloksasin Hidroklorür

Hayvanlar, katarakt, glokom, korneal ülser, korneal opasite, lens luksasyonu, kiraz göz, üveit, korneal distrofi ve kuru göz gibi çeşitli göz hastalıklarından etkilenirler. Korneal ülserasyon veya ülseratif keratit tanımlanan en yaygın ekstra-oküler hastalıklardan biridir (Gelatt, 2002). Korneal ülserin tedavisindeki prensipler, temel nedenin kaldırılması, iltihabın azaltılması, enfeksiyonun kontrol edilmesi, kornea iyileşmesinin artırılması ve korneal skarın minimize edilmesini içerir (Wilkie ve Whittaker, 1997).

Korneanın gözün en dış yüzeyindeki benzersiz konumu, ultraviyole ışığa maruz kalma, fiziksel yaralanma ve bakteri veya mantar enfeksiyonları gibi zararlara karşı savunmasız olmasına neden olur. Bu nedenle, kornea epitelinin yara iyileşmesi, korneanın homeostazını sürdürmek için önemli bir süreçtir. Korneal enfeksiyon, hem insanlarda hem de hayvanlarda en yaygın göz hastalıklarından biridir ve körlüğe veya göz kaybına yol açabilir (Whitley, 1999; Ollivier, 2003).

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermis* gibi çeşitli patojen organizmaların korneal enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmiştir (Bharathi ve diğerleri, 2006; Tewari ve diğerleri, 2012; Chuang ve diğerleri, 2012). Korneal ülserasyon, genellikle *Staphylococcus aureus* gibi enfeksiyöz ajanlara maruz kalmanın bir sonucu olarak gözlenir. Bu durum, korneal stromadaki ekstraselüler hücre matriks (ECM) bileşenlerinin çözünmesiyle karakterizedir ve genellikle yaygın korneal ülserine ve hatta perforasyona yol açabilir (Aldebasi ve diğerleri, 2012).

Göz enfeksiyonlarını tedavi etmek için birçok antibakteriyel hazırlık kullanılmaktadır, bunlar arasında kloramfenikol, fluorokinolonlar, neomisin aminoglikozitleri gibi ilaçlar bulunur (Leeming, 1999). Moxifloksasin hidroklorür oftalmik solüsyonu %0.5, moxifloksasin adlı bir 8-metoksi fluorokinolonun, geniş spektrumlu bir anti-enfektif olan göz için formülasyon/adaptasyonudur. 2003 yılında Vigamox® (Alcon Laboratories, Inc, Fort Worth, TX, ABD) adıyla tanıtılmıştır ve bakteriyel konjonktiviti olan hastalardan elde edilen duyarlı mikroorganizmaların tedavisi için kullanılmıştır. Ayrıca, keratit tedavisi ve katarakt ve refraktif cerrahlarda profilaksi ajanı olarak daha sık kullanılmaktadır (Alfonso ve Crider, 2005; Schlech ve Alfonso, 2005). Dahası, birçok bakterinin artan direnci ve mevcut antibiyotiklerin yan etkileri belgelenmiştir (Gaynor ve diğerleri, 2005; Ayaki ve diğerleri; 2012).

2.11. Diklofenak Sodyum

Korneal ülserlerin sağaltımındaki temel prensiplerinden biri mevcut ağrıyı hafifletmektir (Meller ve diğerleri, 2000). Topikal nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII), alerjik konjonktivit, göz inflamasyonu, göz cerrahisi sonrası post operatif ağrı, katarakt cerrahisi ve kistik maküla ödemi dahil olmak üzere çeşitli oftalmolojik durumların tedavisinde önemlidir (Semeraro ve diğerleri, 2015).

Yıllarca, birçok oftalmik inflamasyonun ana tedavisi olarak topikal oftalmik steroidler kullanılmıştır (Rigas ve diğerleri, 2020). Steroidlerin anti inflamatuvar etkilerini, fosfolipaz A2'yi ve siklooksijenaz ve lipozijenaz yollarını inhibe ederek yaptığı düşünölmektedir (Hong ve diğerleri, 1976).

Kortikosteroid özelliklerini içermeyen NSAII'lar, oftalmik inflamasyonun tedavisinin temel taşı olarak kortikosteroidlerin yerini almıştır (Gaynes ve Onyekwuluje, 2008). Bunlar, yapı açısından tanımlanmış sınıflara aittir. İki hariç hepsi karboksilik asitlerdir. Topikal oftalmik kullanım için değerlendirilen 15'ten fazla NSAII bulunmaktadır (Ahuja ve diğerleri, 2008). Topikal oftalmik NSAII ürünleri arasında diklofenak, flurbiprofen, indometasin, ketorolak, bromfenak ve nepafenak bulunmaktadır (Hoffman ve diğerleri, 2016). Neredeyse tüm oftalmik NSAII'lar çözeltidir (nepafenak bir süspansiyondur) ve çeşitli ek bileşenleri içerirler, içeriklerinde başlıca çözünürlük artırıcılar, yüzey aktif maddeler ve koruyucu maddeler de bulunur (Rigas ve diğerleri, 2020).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (No: 64583101 ve 22.12.2022 tarihli protokol) izni kapsamında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışma materyalini oluşturan 24 tane Wistar Albino ırkı erkek rat, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 15 haftalık (275-300 gram ağırlığında) olarak temin edildi. Bu hayvanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsüne sahip standart sıcaklık (15-21°C) ve nem (%40-50) koşullarında, tip 3H kafeslerde her bir kafeste bir rat olacak şekilde bireysel kafeslerde barındırıldı. Ticari bir firmadan tedarik edilen (RT-01 Rat Yemi, DSA Tarım Ürünleri Limited Şirketi, Yahşihan/Kırıkkale/ Türkiye) yem ve çeşme suyu ile serbestçe beslendi.

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Alet ve Cihazlar

Çalışmada kullanılan alet ve cihazlar ile kullanım amaçları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan alet ve cihazlar

Cihazın Adı	Marka, Model ve Menşei
Hemogram Cihazı	Hasvet VH3, Hasvet Veteriner Hizmetleri Tarım ve Hayvancılık Ltd. Şti., Isparta, Türkiye
Santrifüj Cihazı	Hettich - Universal 16, Hettich, Kirchleingern, Almanya
Slit-lamp Biyomikroskopu	Kowa, SL-15 portable slit-lamp, Torrance, California, Abd
Oftalmoskop	Ri-scope® L, Rudolf Riester GmbH, Jungingen, Almanya
Fotoğraf Makinesi	Xiaomi Redmi Note 11 Pro 5g Yingu Building, Pekin, Çin
Diğer malzemeler (İntraketler, EDTA'lı tüpler Whatman filtre kağıdı, Fluorescein sodyum strip, Etil Alkol, Punch biyopsi aleti, Tek kullanımlık enjektörler, Eppendorf Tüpleri)	



Resim 8. Ratların bireysel olarak barındırıldığı tip 3 H rat kafesi.

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve kullanım alanları/yeri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Adı	Katalog No, Marka ve Menşei
1 N NAOH Çözeltisi 50 Ml	NaOH (Sodium Hydroxide %97 toz, St. Louis, Missouri, ABD
Ksilazin HCL Çözelti	Xylazinbio® %2, Bioveta, Ankara, Türkiye
Ketamin HCL Çözelti	Ketasol® 10%, İnterhas, Ankara, Türkiye
Proparakain HCL Göz Damlası	Alcaine® %0.5, Novartis, İstanbul, Türkiye
Moxai® %0.5 Göz Damlası Çözelti	MOXAİ® %0.5 göz damlası, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye
İnflased® % 0,1 Göz Damlası Çözelti	İNFLASED® %0.1 göz damlası, Bilim İlaç, Kocaeli, Türkiye
Polifleks % 0,9 İzotonik Sodyum Klorür İ.V İnfüzyon Çözelti	%0,9 NaCl, Polifarma®, Tekirdağ, Türkiye

3.1.4. Trombositten Zengin Plazma (TZP) Damlanın Hazırlanması

15 haftalık olarak temin edilen ratlar iki haftalık daptasyon sürecinden sonra 17 haftalık (350-375 gram ağırlığında) oldu ve 19 haftalık oluncaya kadar haftada bir kez 1,6 ml kan otolog "TZP" elde etmek amacıyla içerisinde EDTA bulunan test tüplerine toplandı. Ardından koneal yanık oluşturuldu ve çalışmanın 0. 6. ve 15. günlerinde 1.8 ml kan, içerisinde EDTA bulunan test tüplerine toplandı. Antikoagüle edilen kan 23 °C' 160 G'de 20 dk santrifüje tabi tutuldu. Üst plazma tabakası çıkarıldı ve kalan kısım 400 G'de tekrar 15 dk santrifüj edildi. İkinci santrifüjlemeden sonra kırmızı kan hücreleri ayrıldı ve TZP elde edildi.. Toplanan TZP eppendorf tüplerinin her birinde üç damla olacak şekilde -20 °C'de muhafaza edildi. TZP hazırlaması sonrası elde edilen örneklerdeki PLT ortalaması $1775 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlendi



Resim 9. T2P için ratların kuyruğundaki caudal venden kan toplanması



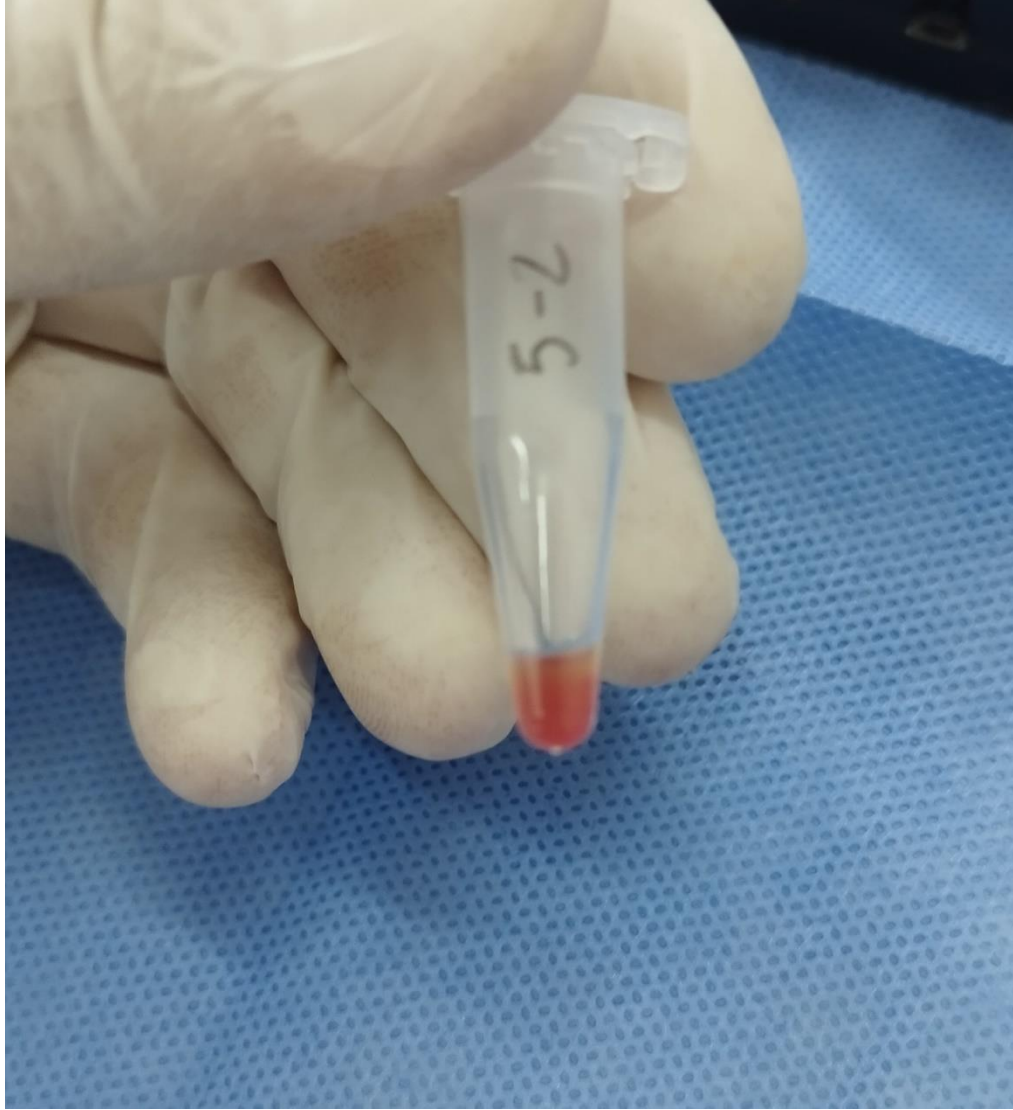
Resim 10. Kanların EDTA'lı tüplere aktarılması



Resim 11. Santrifüj cihazı



Resim 12. 160 G'de santrifüj işlemi



Resim 13. 400 G’de santrifüj sonrası TZP’nin eppendorf tüplerine aktarılması

3.2. Yöntem

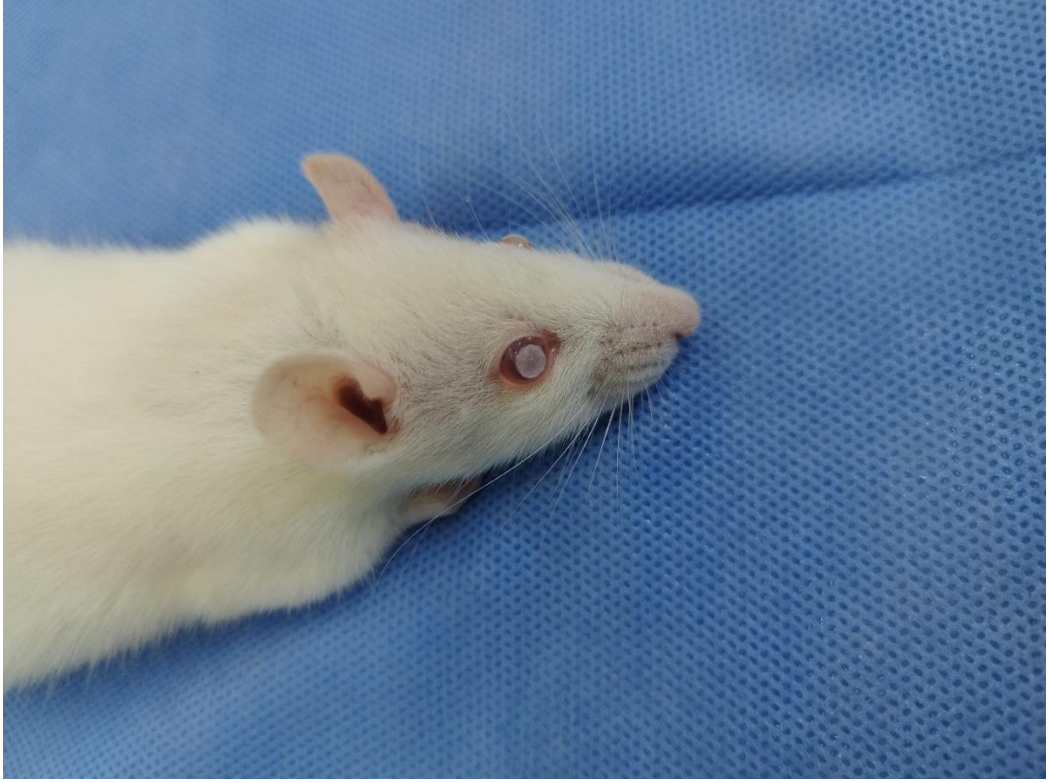
3.2.1. Deneysel Alkali Kornea Yanık Modeli

Ratlar 20 haftalık yaşa (350-375 gram ağırlık) ulaştığında, kornea ülseri modeli oluşturuldu. Deney öncesi tüm ratların göz muayeneleri taşınabilir Slit-lamp biyomikroskopi ile yapılarak kornealarının sağlıklı olduğu belirlendi. Ratlar 8 mg/kg ksilazin HCl (Xylazinbio® %2, Bioveta, Ankara, Türkiye) + 60 mg ketamin HCl (Ketasol® 10%, İnterhas, Ankara, Türkiye) çözeltisinin intraperitoneal enjeksiyonu yoluyla anestezide alındı. Anestezide alınan ratlar sterno-abdominal pozisyona getirilerek sağ gözlerine kornea üzerine

1'er damla proparakain (Alcaine® %0.5, Novartis, İstanbul, Türkiye) damlatılarak 30 saniye beklenildi. Ardından gözler steril gazlı bez ile nazikçe silindikten sonra steril bir filtre kâğıdı forseps yardımıyla 10 saniye boyunca NaOH çözeltisine batırıldı. Ratların gözü bir el yardımıyla kavranırken diğer elde tutulan forsepsin ucunda bulunan NaOH emdirilmiş steril filtre kâğıdı tam olarak 30 saniye boyunca korneanın merkezine yerleştirildi. Forseps yardımıyla filtre kâğıdı gözden uzaklaştırıldıktan sonra gözde kalan NaOH rezidüleri 500 µl PBS solüsyonu ile birkaç sefer yıkanıp steril gazlı bez ile nazikçe silindi (Chan ve Werb, 2015; Yi ve Zou, 2019).



Resim 14. Ratların kornealarının üzerine proparakain damlatılması



Resim 15. NaOH emdirilmiş diskin kornea merkezine yerleştirilmesi

3.2.2. Ajanların Uygulanması

Kornea ülseri oluşturulan ratlar rastgele seçilerek her grupta 8 denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Üç hafta boyunca grup I'e TZP, grup II'ye steril sodyum klorür (%0,9 NaCl, Polifarma®, Tekirdağ, Türkiye) ve grup III'e moksifloksasin (MOXAİ® %0.5 göz damlası, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) ve diklofenak sodyum (İNFLASED® %0.1 göz damlası, Bilim İlaç, Kocaeli, Türkiye) sabah (08:00), öğle (12:30) ve akşam (17:00) olmak üzere günde 3 kez damlatıldı. Grup III'daki ratlara önce diklofenak sodyum damlası ve takiben yaklaşık 30 dakika sonra moksifloksasin damla uygulandı böylece iki farklı damlanın aynı anda kullanılmasıyla oluşabilecek emilim eksikliği ve dilüsyon faktörünü azaltıldı (Tablo 4.).



Resim 16. Ratların zapturaptı ve ajanların uygulanması

Tablo 4. Deney grupları, gruplara uygulanan ajanlar ve yapılan işlemler

Grup No	n	Uygulanan Ajan (60 µl)	Uygulama Sıklığı/ Saati
I	8	%0,9 NaCl	Günde 3 kez (08:00, 12:30, 17:00)
II	8	Moksifloksasin- diklofenak sodyum	Günde 3 kez (08:00, 12:30, 17:00)
III	8	Otolog TZP	Günde 3 kez (08:00, 12:30, 17:00)

*: Slit-lamp Biyomikroskopisi Direkt Oftalmoskopi, Fluorescein boyama.

3.2.3. Fotografik Takip ve Değerlendirme

Oluşturulan yaraların boyutları yara oluşturulmasını takiben %1 florescein (Fluorescein Sodium Strip®, ERC, Ankara, Türkiye) ile boyanarak korneal ülseri fotografik olarak 0. 3. 6. 9. 12. 15. 18. ve 21. günlerde takip edildi. Korneal yara alanı 108 megapiksel çözünürlüklü kamera ile fotoğraflandırılıp, fotoğraflardan dijital fotoğrafik ölçüm programı yardımıyla (Image J) ölçüldü (Acosta ve diğerleri., 2014). İyileşme hızı, yara alanının iyileşme gününe bölünmesi ile hesaplandı.

Kornea fotoğrafları yanında kalibrasyon amacıyla kullanılan ve alanı bilinen bir cisimle beraber yara alanının izole edilmesi için siyah beyaz renge çevrildi. Image j programında fotoğraflarda yer alan kalibrasyon cisiminin ölçüleri tanıtılarak yazılım programında ölçüm birimi milimetre olarak tanıtıldı. Hasarlı kornea alanı programda işaretlenerek bölgenin alanı hesaplandı. Alan ölçümleri güvenilirliği arttırmak amacıyla 3 kere ölçülüp ortalaması alındı.

Ölçüm günleri arasında (0-3.gün, 3-6.gün, 6-9.gün, 9-12.gün, 12- 15.gün, 15-18.gün ve 18-12.gün) gerçekleşen ortalama yara küçülme alanı hesaplaması aşağıda yer alan denkleme göre hesaplandı: Ölçüm günleri arası ortalama yara alanı küçülme miktarı = Ölçüm günleri yara alanları arasındaki fark / Ölçüm günleri arası gün sayısı

3.2.4. İstatiksel analizler

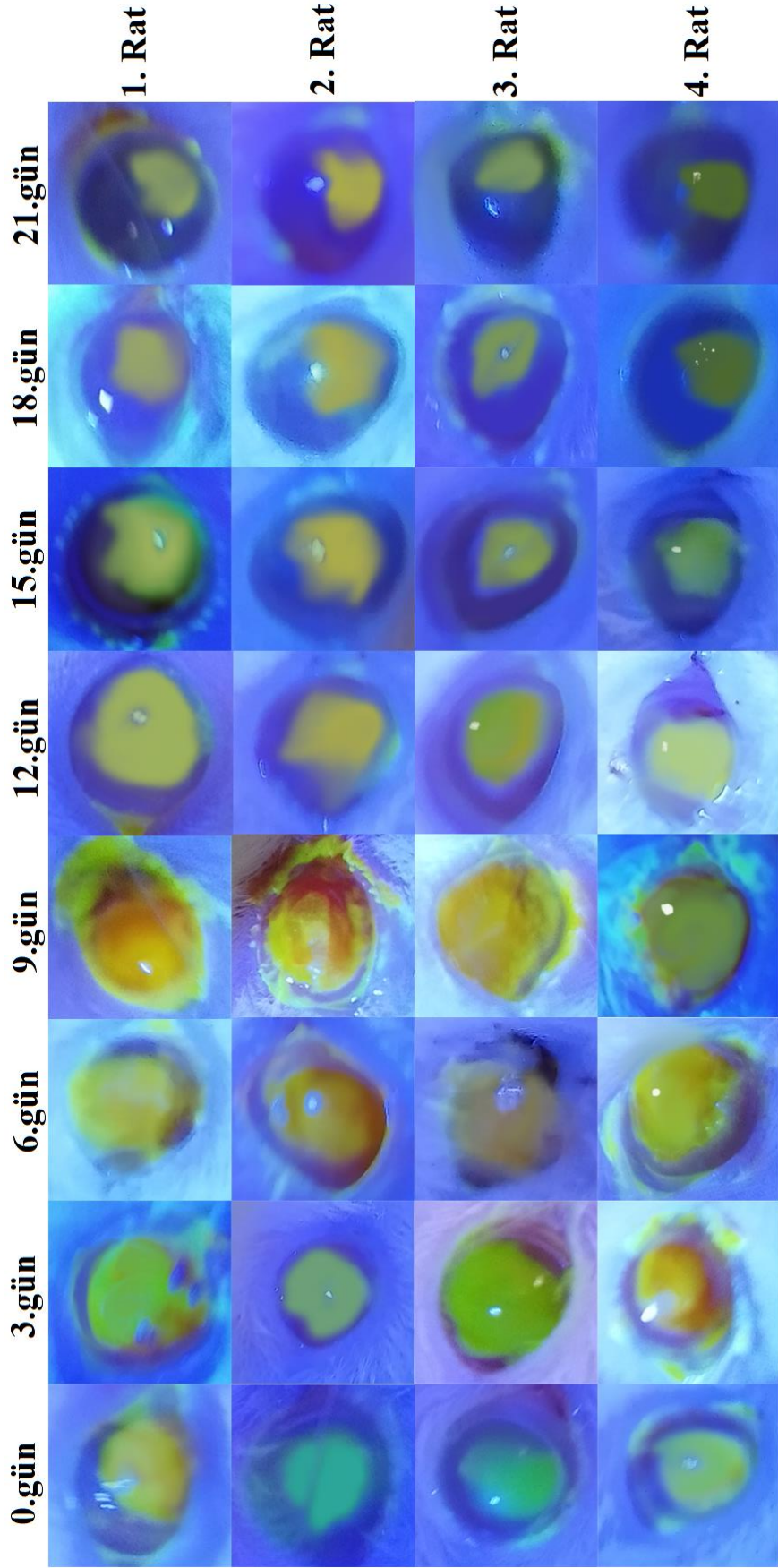
Tüm verilerin analizi SPSS v22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. P-değeri 0,05'ten eşit veya daha düşük olanlar, null hipotezinin reddedilmesi için istatistiksel olarak anlamlı bir fark olarak kabul edildi. Verilerin dağılımını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı ve varyansların homojenliğini değerlendirmek için Levene testi kullanıldı. Verilerin normal dağılım ve varyansların homojen olduğu tespit edildi. Tedavilerin yara kapanma hızı üzerinde anlamlı olup olmadığını belirlemek için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Tedaviler arası farkların anlamlı bulunması sonucu post hoc Bonferroni çoklu karşılaştırmalar için genel lineer model (GLM) prosedürleri uygulandı. Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur.

4. BULGULAR

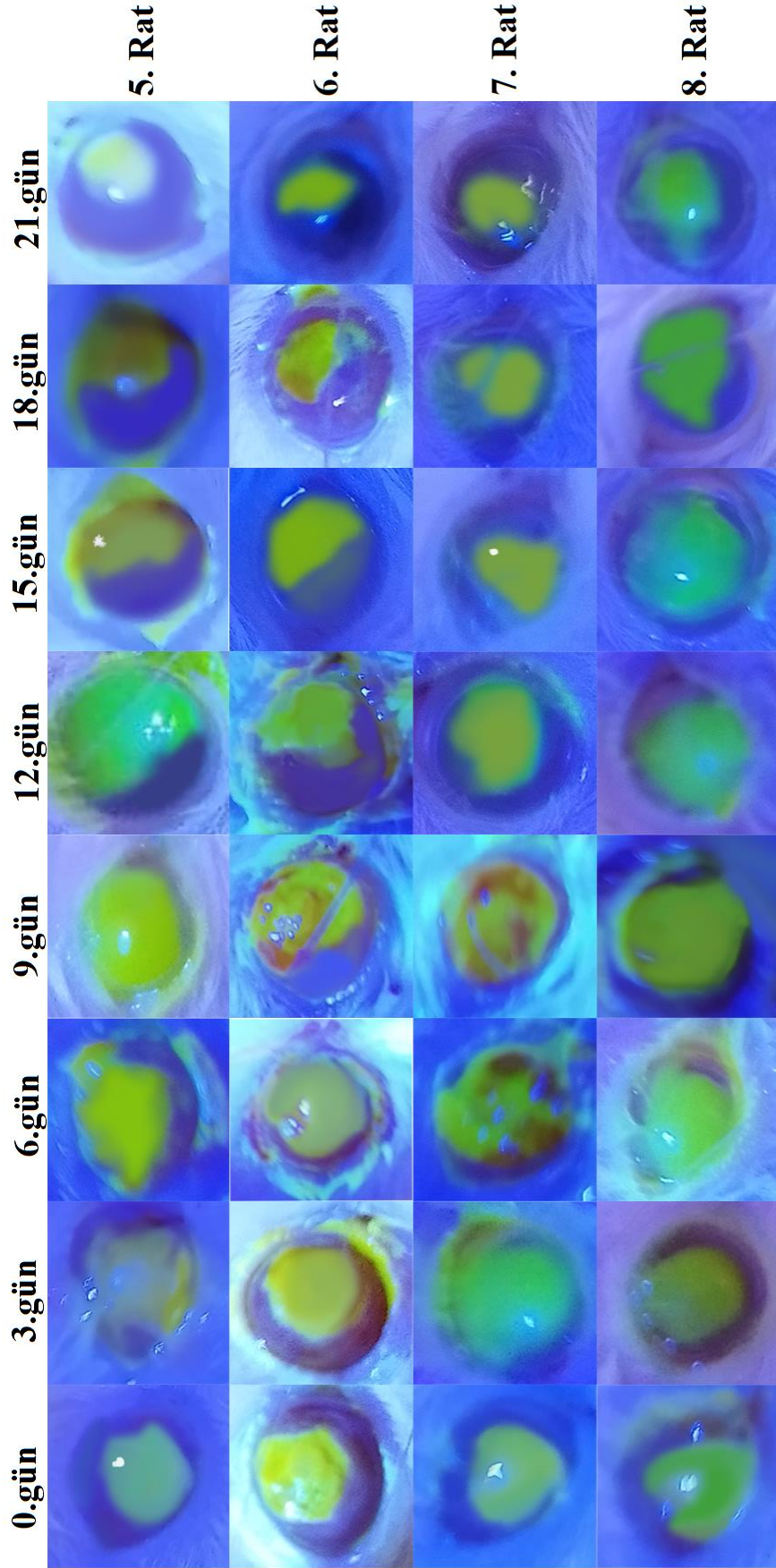
Sunulan çalışma, 21 günlük deney süresinin tamamlanmasının ardından sonlandırıldı. Çalışma bulguları oftalmolojik muayene bulguları ve tedavi gruplarının (İzotonik sodyum klorür, Moksifloksasin hidroklorür-Diklofenak sodyum, Otolog TZP) kornea ülser alanlarının günlük ölçümü ve günler arası ortalama günlük küçülme miktarları olmak üzere üç ana başlık altında değerlendirildi. Yara alanları ölçüm değerleri milimetrekare (mm²) olarak sunuldu.

4.1. Oftalmolojik Muayene Bulguları

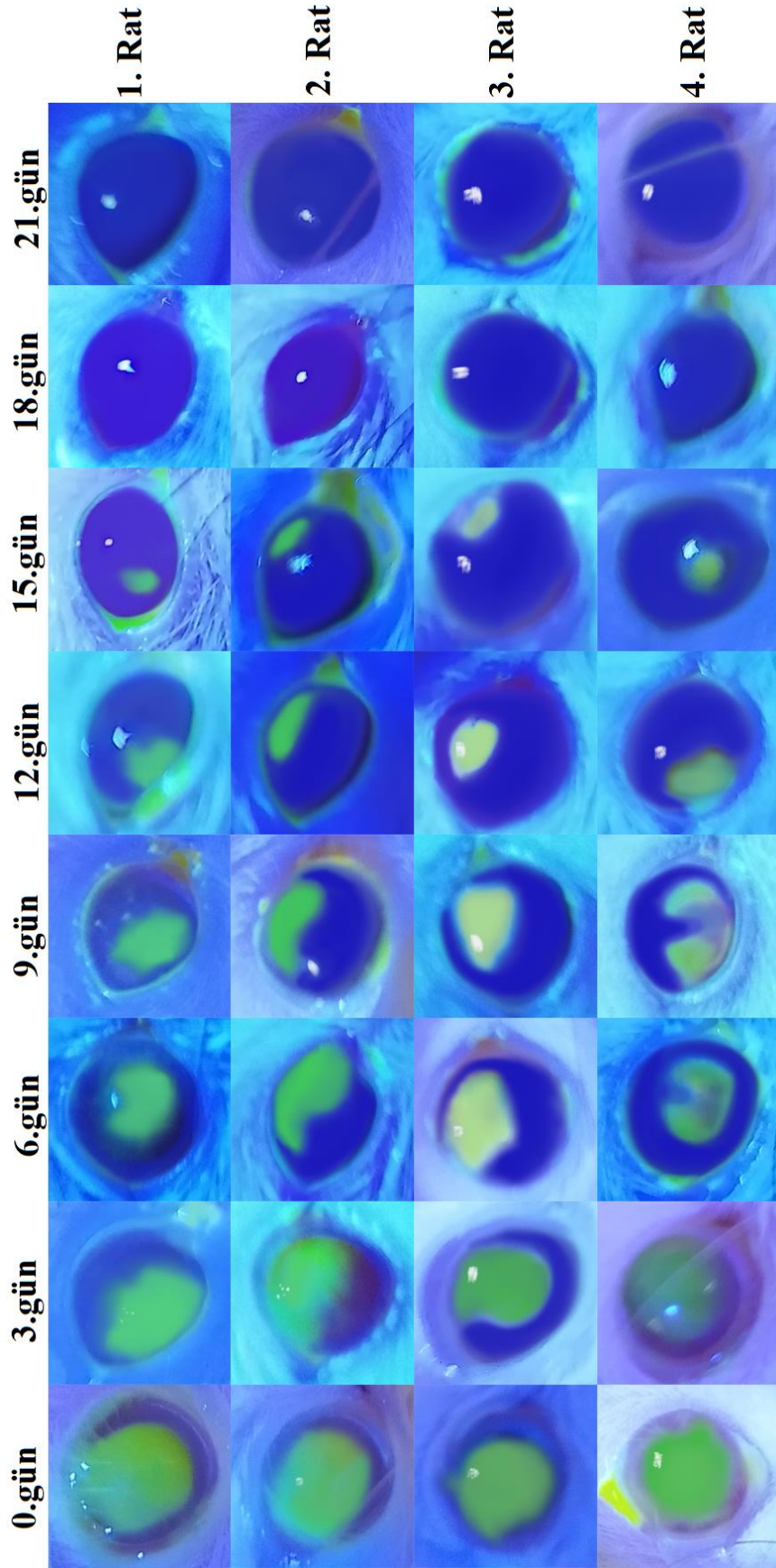
Deney süresince ratlarda herhangi bir ölüm veya hastalık belirtisi gözlenmedi. Çalışmada yer alan her bir ratın gözünde kornea ülseri başarı ile oluşturuldu. Yanık sonrası NaOH emdirilmiş disk uzaklaştırılınca ratların tümünde kornea merkezinde belirgin opasite gelişti. PBS ile yapılan irrigasyondan sonra deneklerin kornealarında şekillenen ödem belirgin şekilde görüldü. Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grubu ve otolog TZP grubunda çalışmanın 0. Gününden 3. gününe kadar bilefaritis, blefarospazm, fotofobi ve epifora gözlemlendi. İzotonik sodyum klorür grubunda ise bu süreç 6 güne kadar bilefaritis, blefarospazm, fotofobi ve epiforaya ek olarak ratların gözlerinde pruritus gözlemlendi. Kornea alkali yanığı oluşturulduktan 3 gün sonra gruplardaki korneal opasitede artış görüldü. Deneyde yer alan gruplardan sadece izotonik sodyum klorür grubunda bulunan bir ratın gözünde purulent/enfeksiyöz bir akıntı gözlemlendi.



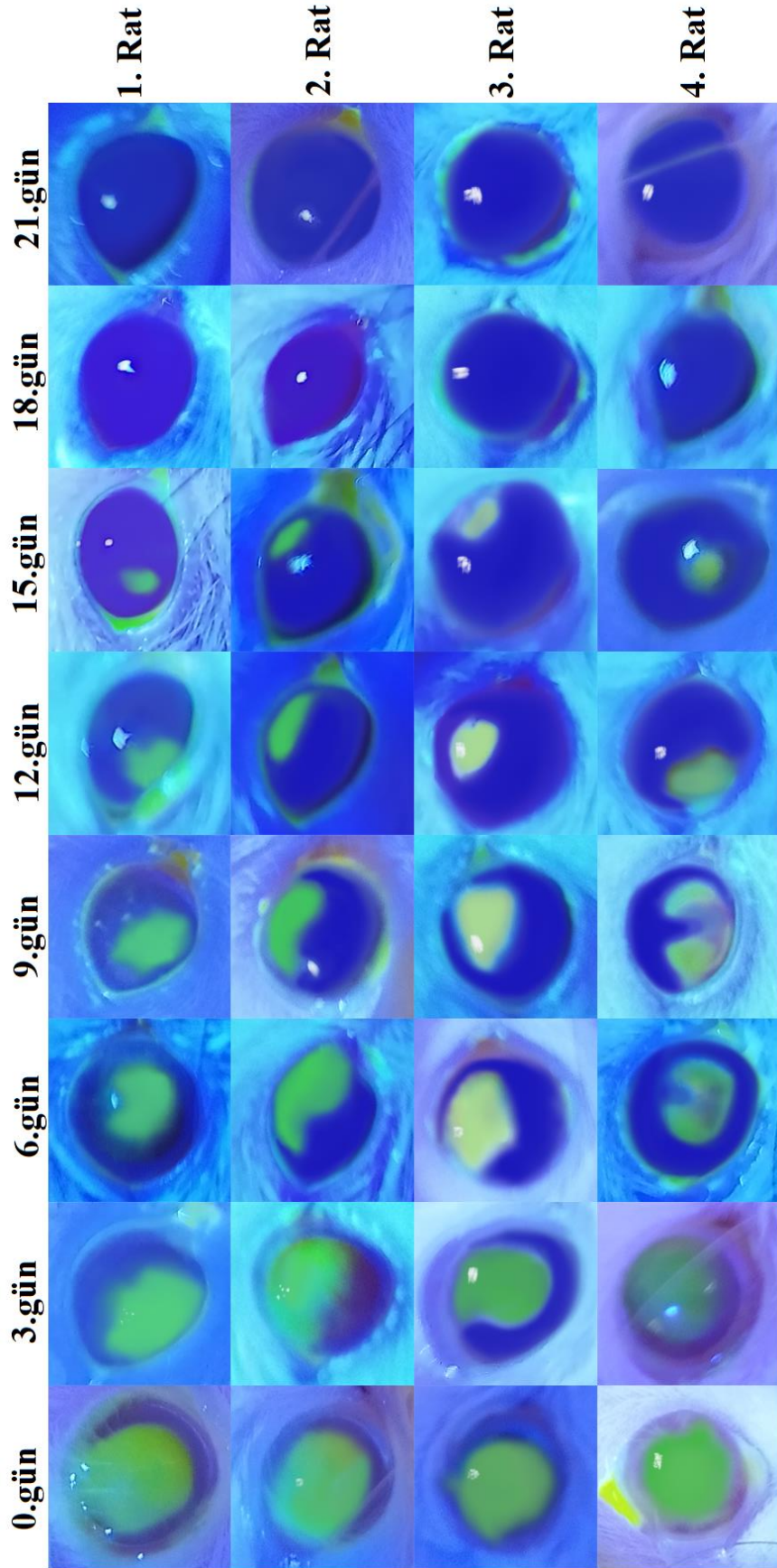
Resim 17. İzotonik sodyum klorür grubu fluorescein boyama görüntüleri



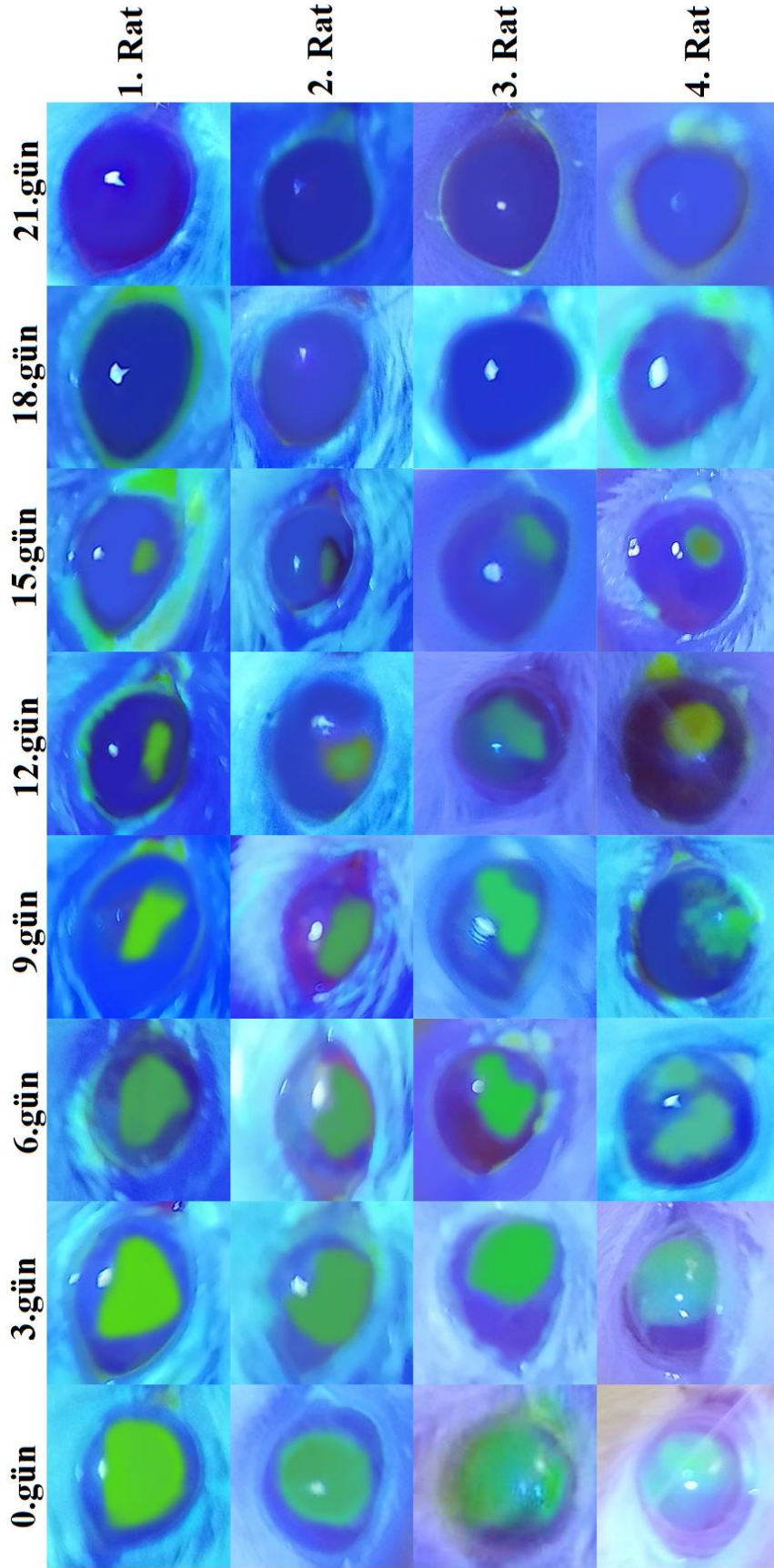
Resim 18. İzotonik sodyum klorür grubu fluorescein boyama görüntüleri (devam)



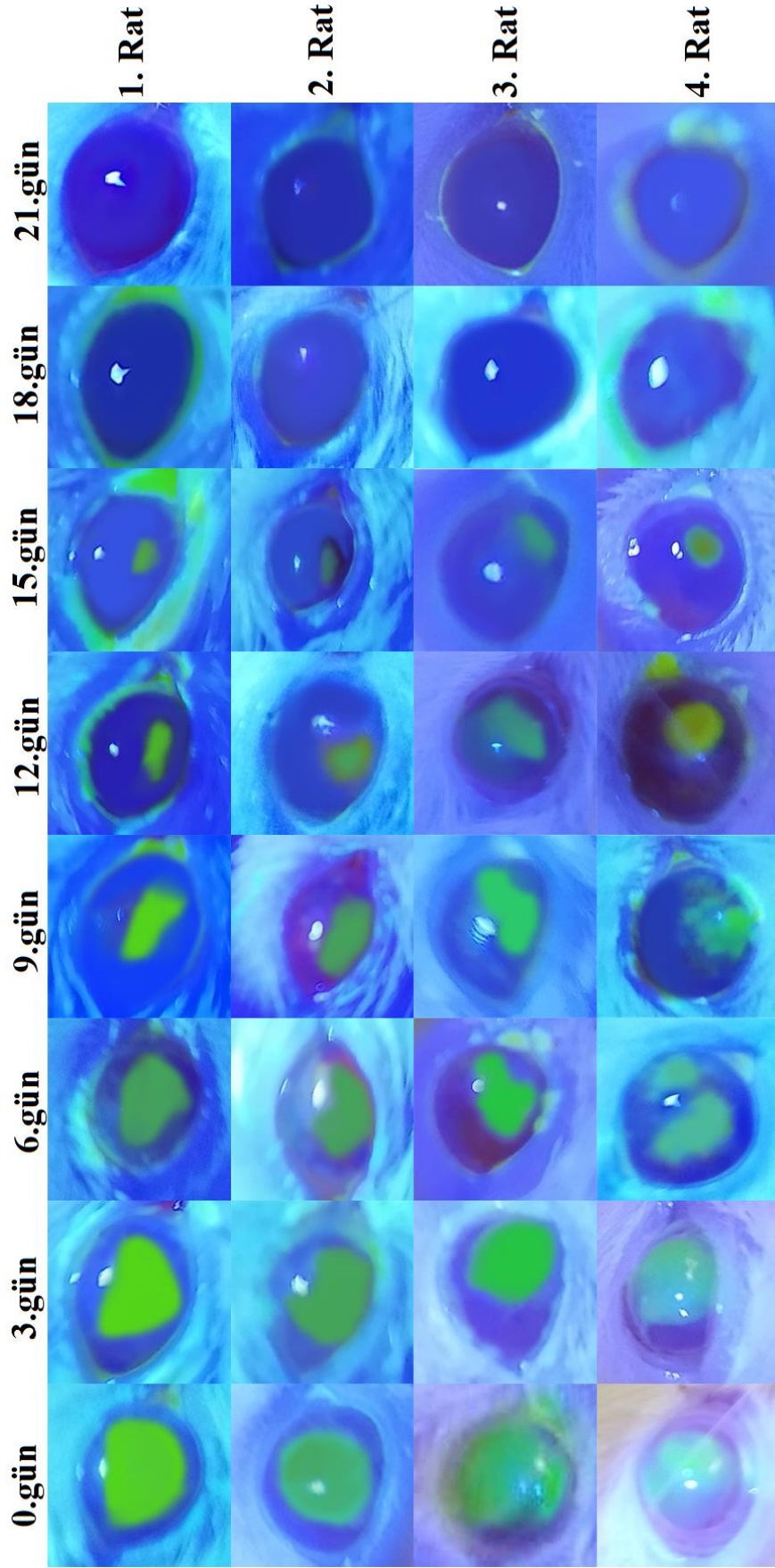
Resim 19. Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grubu fluorescein boyama görüntüleri



Resim 20. Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grubu fluorescein boyama görüntüleri (devam)



Resim 21. Otolog TzP fluorescein boyama görüntüleri



Resim 22. Otolog TZP fluorescein boyama görüntüleri (devam)

4.2. Kornea Ülser Alanının Tedavi Gruplarına Göre Ölçüm Günlerindeki Değişimi

Çalışmada yer alan ratların tedavi grupları ve ölçüm günlerine göre sınıflandırılmış kornea ülser alan ortalamaları ve standart hata ortalamaları milimetrekare (mm²) cinsinden Tablo 5. ve Şekil 3.'de sunulmuştur.

4.2.1. İzotonik Sodyum Klorür Grubu

İzotonik sodyum klorür çalışma grubunda yer alan ratların kornea ülserleri çalışmanın sonlandırıldığı güne (21. gün) kadar olan süreçte tamamen iyileşmediği gözlemlendi. İzotonik sodyum klorür grubunda yer alan hayvanların kornea ülser alan ortalama ve ortalamasının standart hatası değerleri sırasıyla 0. gün: 11,27±0,23; 3. gün: 11,78±0,26; 6. gün: 13,38±0,23; 9. gün: 14,80±0,22; 12. gün: 12,80±0,27; 15. gün: 10,52±0,34; 18. gün: 8,15±0,40; 21. gün: 5,92±0,38 mm² ölçüldü (Tablo 5.; Şekil 3.).

4.2.2. Moksifloksasin Hidroklorür-Diklofenak Sodyum Grubu

Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum çalışma grubunda yer alan ratların kornea ülserlerinin çalışmanın 18.günü yapılan alan ölçümlerinde tamamen iyileştiği gözlemlendi. Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grubunda yer alan deneklerin kornea ülser alan ortalama ve ortalamasının standart hatası değerleri sırasıyla 0. gün: 11,08±0,24; 3. gün: 8,49±0,22; 6. gün: 6,89±0,34; 9. gün: 5,01±0,28; 12. gün: 3±0,23; 15. gün: 0,9±0,35; 18 ve 21. gün için 0 mm² ölçüldü (Tablo 5.; Şekil 3.).

4.2.3. Otolog TZP Grubu

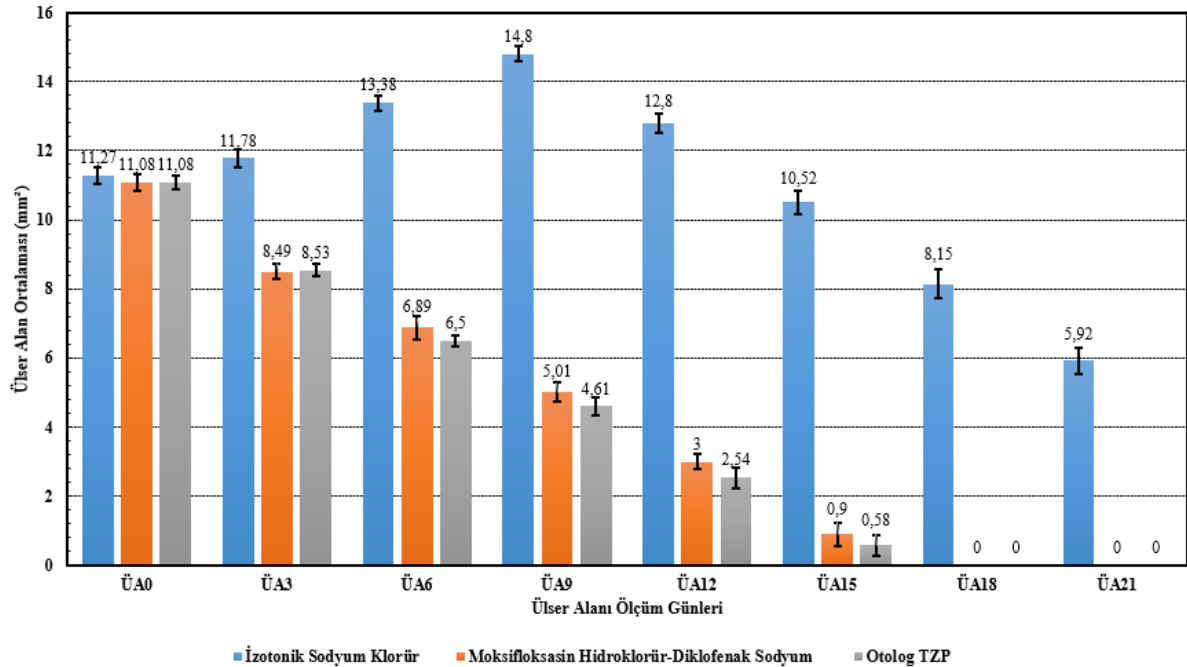
Otolog TZP çalışma grubunda yer alan ratların kornea ülserlerinin çalışmanın 18.günü yapılan alan ölçümlerinde tamamen iyileştiği gözlemlendi. TZP grubunda yer alan hayvanların kornea ülser alan ortalama ve ortalamasının standart hatası değerleri sırasıyla 0. gün:

11,08±0,19; 3. gün: 8,53±0,18; 6. gün: 6,50±0,17; 9. gün: 4,61±0,27; 12. gün: 2,54±0,29; 15. gün: 0,58±0,31; 18. ve 21. gün: 0 mm² ölçüldü (Tablo 5.; Şekil 3.).

Tablo 5. Kornea ülser alanının (mm²) tedavi gruplarına göre ölçüm günlerindeki değişimi (ort ±SH).

Ölçüm Günleri	İzotonik Sodyum Klorür Grubu n=8	Moksifloksasin Hidroklorür-Diklofenak Sodyum Grubu n=8	Otolog TZP Grubu n=8	p
	Ortalama±OSH	Ortalama±OSH	Ortalama±OSH	
ÜA 0	11,27±0,23	11,08±0,24	11,08±0,19	0,792
ÜA 3	11,78±0,26 ^a	8,49±0,22 ^b	8,53±0,18 ^b	<0,001
ÜA 6	13,38±0,23 ^a	6,89±0,34 ^b	6,50±0,17 ^b	
ÜA 9	14,80±0,22 ^a	5,01±0,28 ^b	4,61±0,27 ^b	
ÜA 12	12,80±0,27 ^a	3±0,23 ^b	2,54±0,29 ^b	
ÜA 15	10,52±0,34 ^a	0,9±0,35 ^b	0,58±0,31 ^b	
ÜA 18	8,15±0,40 ^a	0 ^b	0 ^b	
ÜA 21	5,92±0,38 ^a	0 ^b	0 ^b	

*ÜA: Ülser alanı; TZP: Trombositten zengin plazma; OSH: Ortalamannın standart hatası; a, b, c: farklı küçük harfleri gösteren ölçümler arasında anlamlı bir fark vardır.



Şekil 3. Kornea ülser alanının (mm²) tedavi gruplarına göre ölçüm günlerindeki değişimi (ort ±SH).

4.2.4. Ölçüm Günlerinde Tedavi Grupları Arası Karşılaştırmalar

Çalışma gruplarında yer alan ratların kornea ülser alanları istatistiksel olarak incelendiğinde kornea ülserinin oluşturulduğu gün (0.gün) çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,792$). Çalışmanın 3., 6., 9., 12., 15., 18., ve 21. günlerinde yapılan ölçümlerde tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,001$). Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum ve otolog TZP grubu ile izotonik sodyum klorür tedavi grubu arasında 3., 6., 9., 12., 15., 18., ve 21.günlerinde yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak farklılıklar bulundu ($p<0,001$; Tablo 5).

4.3. Kornea Ülser Alanının Tedavi Gruplarına Göre Ölçüm Günü Aralıklarındaki Değişimi

Çalışmada yer alan ratların ölçüm günleri arası tedavi gruplarına göre günlük ortalama kornea ülserinin değişim miktarı karşılaştırılması ve standart hata ortalamaları milimetre cinsinden Tablo 6. ve Şekil 4.'de sunulmuştur.

4.3.1. İzotonik Sodyum Klorür Grubu

Çalışmanın 0-3., 3-6., 6-9. günleri arasında izotonik sodyum klorür grubunda yer alan ratların kornea ülser alanları büyüyerek negatif değerler hesaplanmıştır. İzotonik sodyum klorür grubunda yer alan hayvanların çalışma günleri arası günlük ortalama kornea ülseri alanı ortalama ve ortalamanın standart hatası değerleri sırasıyla 0-3 günler: $-0,17\pm 0,03$; 3-6. günler: $-0,53\pm 0,07$ 6-9. günler: $-0,41\pm 0,05$; 9-12. günler: $0,67\pm 0,04$; 12-15. günler: $0,76\pm 0,04$; 15-18. günler: $0,79\pm 0,04$; 18-21. günler: $0,74\pm 0,03$ mm² olarak bulundu (Tablo 6.; Şekil 4.).

4.3.2. Moksifloksasin Hidroklorür-Diklofenak Sodyum Grubu

Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grubunda yer alan hayvanların çalışma günleri arası günlük ortalama kornea ülseri alanı ortalama ve ortalamanın standart hatası

değerleri sırasıyla 0-3. günler: $0,86\pm0,04$; 3-6. günler: $0,53\pm0,06$; 6-9. günler: $0,62\pm0,06$; 9-12. günler: $0,67\pm0,06$; 12-15. günler: $0,70\pm0,08$; 15-18. günler: $0,30\pm0,08$; 18-21. günler için 0 mm^2 bulundu (Tablo 6.; Şekil 4.).

4.3.3. Otolog TZP Grubu

TZP grubunda yer alan hayvanların çalışma günleri arası günlük ortalama kornea ülseri alanı ortalama ve ortalamanın standart hatası değerleri sırasıyla 0-3. günler: $0,85\pm0,04$; 3-6.: $0,68\pm0,05$; 6-9.: $0,63\pm0,05$; 9-12.: $0,63\pm0,05$; 12-15. günler: $0,65\pm0,03$; 15-18. günler: $0,19\pm0,1$; 18-21. günler: 0 mm^2 bulundu (Tablo 6.; Şekil 4.).

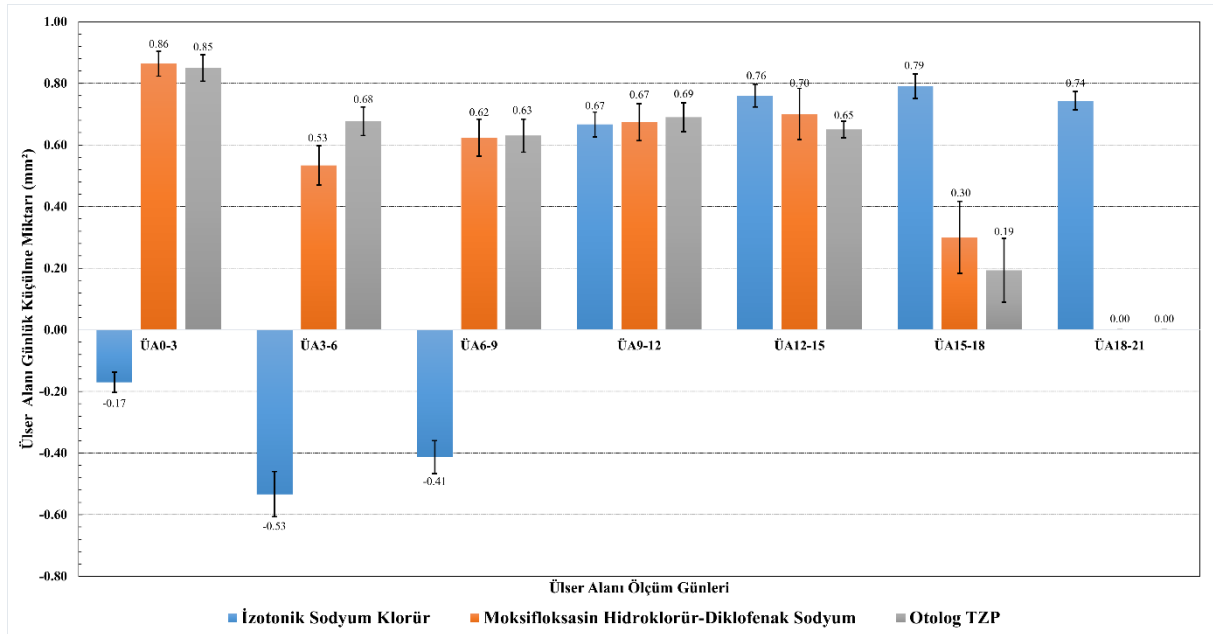
4.3.4. Ölçüm Günlerinde Tedavi Grupları Arası Karşılaştırmalar

Çalışma gruplarındaki ratların ortalama günlük kornea ülser alanlarının değişim miktarları incelendiğinde, 9-12. ve 12-15. günler arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$; Tablo 6.; Şekil 4.). Meloksikam-diklofenak sodyum ve otolog TZP çalışma grupları ile izotonik sodyum klorür çalışma grubu arasında 0-3., 3-6., 6-9., 15-18. ve 18-21.günleri ortalama kornea ülser alanlarının değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,05$; Tablo 6.).

Tablo 6. Kornea ülser alanının (mm²) tedavi gruplarına göre ölçüm günü aralıklarındaki değişimi (ort±SH)

Ölçüm Gün Aralıkları	İzotonik Sodyum Klorür Grubu n=8	Moksifloksasin Hidroklorür-Diklofenak Sodyum Grubu n=8	Otolog TZP Grubu n=8	p
	Ortalama±OSH	Ortalama±OSH	Ortalama±OSH	
ÜA 0-3	-0,17±0,03 ^a	0,86±0,04 ^b	0,85±0,04 ^b	<0,001
ÜA 3-6	-0,53±0,07 ^a	0,53±0,06 ^b	0,68±0,05 ^b	<0,001
ÜA 6-9	-0,41±0,05 ^a	0,62±0,06 ^b	0,63±0,05 ^b	<0,001
ÜA 9-12	0,67±0,04	0,67±0,06	0,69±0,05	0,939
ÜA 12-15	0,76±0,04	0,70±0,08	0,65±0,03	0,402
ÜA 15-18	0,79±0,04 ^a	0,30±0,12 ^b	0,19±0,1 ^b	<0,001
ÜA 18-21	0,74±0,03 ^a	0 ^b	0 ^b	<0,001

*ÜA: Ülser alanı; TZP: Trombositten zengin plazma; OSH: Ortalamanın standart hatası; a, b, c: farklı küçük harfleri gösteren ölçümler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılıklar vardır. Negatif değerler yara alanının büyüdüğünü göstermektedir (Ölçüm günleri arası ortalama yara alanı küçülme miktarı = Ölçüm günleri yara alanları arasındaki fark/Ölçüm günleri arası gün sayısı).



Şekil 4. Kornea ülser alanının (mm²) tedavi gruplarına göre ölçüm günü aralıklarındaki değişimi (ort±SH)

5. TARTIŞMA

Göz görme işlevini yerine getiren, birbiriyle temas halinde birçok dokudan oluşan kompleks bir duyu organıdır. Bu dokulardan herhangi birinin işlev bozukluğu görme yeteneğini etkiler (Vézina, 2013). Gözün dış kısmında yer alan kornea dış etkenlere (sıcaklık, rüzgar, nem, ışınlar, ekzojen maddeler, kimyasal maddeler, vb.) maruz kalır. Saydamlık ve damarsızlık gibi özelliklere sahip olan kornea görme fonksiyonu için hayati bir organdır. Kornea sadece ışığı geçirmez, aynı zamanda gelen ışınları kırarak görüntülerin netlik kazanmasını sağlar (Cursiefen 2007; Farghali ve diğerleri, 2021). Kornea ülseri epitel kaybı ile birlikte stromal kaybı ve/veya enflamasyon şekillenmesi olarak tanımlanmaktadır (Acosta ve diğerleri, 2014). Kornea ülseri görme kaybının şekillendiği insan göz yaralanma vakalarının %11,5-22,1'lik bir kısmını oluşturmaktadır (Lu ve diğerleri, 2001; Pratoomsoot ve diğerleri, 2008; Clare ve diğerleri, 2012). Veteriner hekimlikte de konu önemini korumaktadır (Farghali ve diğerleri, 2021). Kornea ülserinin Birleşik Krallık'ta Veteriner hekimlik birinci basamak sağlık hizmetlerinin %0,80'lik bir kısmı oluşturduğu raporlanmıştır (O'Neill ve diğerleri, 2017). Ülkemizde yapılan yakın tarihli retrospektif bir çalışmada ise bir yıllık süre içerisinde üniversite hayvan hastanesine göz rahatsızlığı şikayeti ile getirilen kedi ve köpeklerde kornea yaralanması ve kornea ülseri insidansının kediler için %18, köpekler için %10 olduğu bildirilmiştir (Şengöz Şirin ve diğerleri, 2023). İnsan ve hayvanlarda kornea ülseri oluşumuna yol açan etiyolojiler travma, bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyon ve bağışıklık aracılı hastalıklar, kimyasal maddeler ve yanıklar gibi birden fazla sebepten oluşabilmektedir (Chidambaram 2007; Gelatt ve diğerleri, 2021). Kimyasal maruziyet kaynaklı bir göz yaralanması kalıcı görme kaybına kadar ilerleyen sonuçlara sebep olabilmektedir (Singh ve diğerleri, 2013; Miri ve diğerleri, 2010). Alkali ajanlar korneada akut, uzun vadeli ve/veya tekrarlayan enflamasyon kaynaklı değişikliklere yol açarak göz sağlığını olumsuz etkiler (Le ve diğerleri, 2011; Eslani ve diğerleri, 2014). Sunulan tez çalışmasında insan ve hayvan sağlığında önemli bir yer tutan göz hastalıkları arasında yer alan alkali kornea ülserinin tedavisinde otolog TZP'nin etkinliğinin araştırılmasını amaçladı.

Göz hastalıklarını tedavi etmek için göze uygulanan tedavilerin güvenliği klinik denemelere geçmeden önce laboratuvar hayvanları üzerinde çalışılması oldukça önemlidir (Farghali ve diğerleri, 2021). Sağlık araştırmalarının diğer alanları gibi oftalmolojik araştırmalarda da göz hastalıklarının patogenezinin incelenmesi, göz için yeni tedavilerin

bulunması için bu süreçte in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmaktadır (Loiseau ve diğerleri, 2023). In vivo deneylerde omurgalılar (kemirgen, tavşan, primat, domuz, kedi, köpek ve zebra balığı) ve omurgasız (sinek ve nematodlar) canlıları içeren hayvan modeller kullanılmaktadır (Chan 2015). Her hayvanın gözle ilgili kendilerine özgü özellikleri bulunmaktadır. Laboratuvar hayvanlarının göz anatomisi ve fizyolojisinde yer alan birçok temel öğeler omurgalı canlılarla benzer olmasına rağmen türler arasında bulunan farklılıklar, çalışma sonuçlarından çıkarımlar yaparken dikkate alınmalıdır (Zeiss 2013). Türler arası göz anatomisinde bulunan farklılıklar uygulanan etken maddenin gözde yerel olarak etkileşim şeklini değiştirebilmektedir (Vézina, 2013). Bu nedenle bu farklılıkların anlaşılması ve bunların tedavilerin güvenilirlik veya etkinlik sonuçlarının yorumlanması konusunda nasıl etkili olabileceği önemlidir (Farghali ve diğerleri, 2021). Bilimsel araştırmalarda patolojik bir sürecin anlaşılması, terapötik ya da tanısal yöntemlerin diğer tür canlılara uygulanabilmesi için hayvan modeli seçimi ve dizaynı önem taşımaktadır (Loiseau ve diğerleri, 2023). Hayvan modeli kullanan araştırmacılar insanlarda ya da diğer türlerde gözlemlenen bir hastalığı doğrulamak ve yeni terapilerin faydalarını göstermek amacıyla bir hastalığı tekrarlamaya çalışmaktadırlar (Zeiss 2013). Kullanılan modelde yer alan canlının insan veya hedef hayvana ait özellikleri her açıdan aynı olmasa da literatüre katkı sağlaması için önemli olan yönlerde benzerlik göstermelidir (Vézina, 2013). Kimyasal madde yardımı ile kornea ülseri oluşturma metodolojisi 1977 yılında hayvanlarda kornea nakli deneyleri için geliştirilmiştir. Bu yöntem mekanik ve kriyocerrahi yöntemlere kıyasla kornea ödeminin daha uzun süre devam etmesini sağlamak ve korneal neovaskülarizasyonun oluşumunu engellemek amacıyla kullanılmıştır (Maurice ve Perlman, 1977). Alkali madde yardımı ile kornea ülseri oluşturulan çalışma modelinde hayvanın kornea yüzeyine NaOH ile ıslatılmış bir kağıt 10 saniye boyunca yerleştirilerek korneal ülseri oluşturulmaktadır. İşlem sonrası PBS ile birkaç saniye boyunca irrije edilerek istenmeyen doku hasarı, anterior üveit, sekonder glokom ve korneal neovaskülarizasyon gibi komplikasyonlar en aza indirilmektedir (Loiseau ve diğerleri, 2023). Sunulan tez çalışmasında literatürlerde yer alan kornea ülseri oluşturmada kullanılan hayvan modelleri arasında yer alan rat gereç olarak seçildi. Aynı şekilde komplikasyon riski en az olan alkali madde ile kornea ülseri oluşturuldu (Maurice ve Perlman, 1977; Chan ve Werb, 2015; Yi ve Zou, 2019). Sunulan çalışmada alkali madde (NaOH) uygulaması ve PBS ile irrigasyon sonrası yapılan Fluroscein testi ile ratlarda kornea ülseri indüksiyonunun başarı ile oluşturulduğu görüldü.

Korneada iyileşme korneal epitelyal hücrelerin üç boyutlu (x, y ve z) ekseninde gerçekleşen karmaşık bir süreçtir. Bu iyileşme sürecinin herhangi bir nedenle başarısız olması kornea ülserine neden olur. Korneanın enflamasyonu kornea ülserinin önemli nedenlerinden biridir (Ma ve diğerleri, 2002). Yara bölgesindeki enflamatuvar hücreler oksidasyon ajanlar, enflamatuvar sitokinler ve doku remodelleme enzimlerinin salınımını artırır. Alkali bir yaralanmanın ardından korneanın doğru şekilde iyileşmesi görmenin ve göz konforunun sağlanması için hayati önem taşımaktadır (Farghali ve diğerleri, 2021). Gözde oluşan alkali yanığın iyileşmesinde gözün humor aközün pH'ı kornea hücrelerinin lizisi nedeniyle normal sınırların geçerek bazik hale gelir. Kan-humor aköz bariyeri etkisiz hale gelerek nekrotik doku humor aköz'e sızar (Pfister ve Pfister, 1997). Nötrofil ve makrofajlar 12-24 saat içinde yaralanmış damarlardan gelen kan hücreleri kornea periferinde birikir. Şiddetli alkali yaralanmalarda enflamasyon fazı yaranın oluşmasını takip eden 7 gün sonra bir daha gerçekleşir (Paterson ve diğerleri, 1984). Bu nedenle kornea ülseri vakalarına bir an önce müdahale edilmesi enflamasyon sürecinin uzamasını ve ileri derecede doku hasarını engellemek için önemlidir (Pfister ve diğerleri, 1988). Kornea ülserinin rutin tedavisinde kullanılan farklı tür antibiyotiklerin (kloramfenikol, gentamisin sülfat, neomisin sülfat, tobramisin, siprofloksasin, florokinolon, gatifloksasin ve ofloksasin) iyileşme esnasında kornea re-epitelizasyonuna olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (Lauweryns ve diğerleri, 1991; Neto ve diğerleri 2018). Sunulan tez çalışmasında literatür bilgide yer alan antibiyotiklerden florokinolon grubunda ki moksifloksasin hidroklorür seçilmiştir. Alkali yanık sonucu korneada oluşacak enflamasyon karşı bir non steroid anti enflamatuvar olan diklofenak sodyum tercih edilmiştir.

TZP'nin insanlarda kornea ülseri tedavisindeki etkinliği, öncelikle hayvan modellerinde yapılan araştırmalarla değerlendirilmiş ve bu bulgular insanlarda kullanımını desteklemiştir (Tanidir ve diğerleri, 2010; Acosta ve diğerleri 2014). İnsanlarda göz hastalıklarının tedavisinde TZP kullanımı ilk olarak Rezende ve diğerleri tarafından (2007) insanlarda şekillenen nörotrofik ülserlerin tedavisi amacıyla kullanılmıştır. Daha sonraki çalışmalar kuru göz sendromu ve kalıcı epitelyal defektlerin tedavisinde TZP'nin etkinliğini ve TZP'nin kullanım potansiyelini göstermiştir (Alio ve diğerleri, 2007; Anitua ve diğerleri, 2015). TZP kullanımının kornea ülseri tedavisinde enflamasyonu ve ağrıyı azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (Alio ve diğerleri, 2007). TZP kullanımı kornea ve konjunktiva onarımında fibrin iskelet oluşturarak, epitelyasyon sürecini hızlandırarak, görme keskinliğini artırarak ve kornea opasitesini iyileştirerek olumlu etkiler göstermiştir (De Aracena Del Cid ve De Espinosa Escoriaza, 2009). Kedi ve köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer

sonuçlar elde edilerek TZP'nin oksidatif stresi azaltarak ve enflamasyonu baskılayarak iyileşmeyi desteklediği belirtilmiştir (Farghali ve diğerleri, 2021). Sunulan çalışmada kornea ülserinin tedavisinde otolog TZP uygulamasının etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca alışma öncesi yapılan literatür araştırmasında rat korneasında otolog TZP kullanımına dair herhangi bir çalışma bulunmadığı görüldü. Bu bağlamda sunulan çalışma mevcut boşluğu doldurarak konuyla ilgili ilk çalışma niteliği taşımaktadır.

Veteriner tıp alanında otolog, allogeneik ve ksenojen serumların çeşitli alanlarda kullanımı bulunmaktadır (Campos ve diğerleri, 2003). İnsan sağlığında allogeneik TZP'nin kullanımında hastalık bulaşma riski kullanımını sınırlandıran önemli bir faktör olarak yer almaktadır (Anitua ve diğerleri, 2015). Allogeneik TZP'nin elde edildiği donrde olabilecek herhangi bir patojenin alıcı kişiye bulaşma riski olduğu için otolog TZP kullanımının allogeneik TZP'den daha güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir (He ve diğerleri, 2020). Gandolfi ve diğerleri (2021) tarafından yapılan çalışmada ratlardan intrakardiyak punksiyon yoluyla alınan kanlardan TZP elde edilerek allogeneik yöntemle kornea ülseri tedavisinde iyileşme sürecinin hızlandığı bildirilmiştir. Veteriner hekimlikte TZP kullanımının temel zorluklarından biri, insan sağlığında kullanılan miktarın hayvanlardan elde edilebilecek miktarla karşılaştırıldığında büyük bir kan hacmi gerektirmesidir (Donatti ve diğerleri, 2013). Ratlardan alınabilecek kan miktarının insanlara kıyasla çok daha az olduğu düşünüldüğünde, ratlardan elde edilen otolog TZP'nin daha dikkatli bir şekilde kullanılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Sunulan çalışmada allogeneik TZP kullanımının potansiyel enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak için ratlarda otolog TZP kullanıldı.

TZP, azaltılmış plazma hacminde bazal trombosit sayısını 3-5 kat artıran bir konsantre hazırlık olarak tanımlanmaktadır (Marx, 2001). Dehghani ve diğerleri (2019) yaptıkları çalışmada ratların kanındaki ortamala PLT seviyesini $603 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olduğunu, ve bu kanlardan TZP hazırladığında ise ortalama PLT seviyesi 3,06 katına çıkarak $1850 \times 10^3 / \text{mm}^3$ seviyesine ulaştığını bildirmişlerdir. Sunulan alışmada TZP hazırlaması sonrası elde edilen örneklerdeki PLT ortalamasının ($1775 \times 10^3 / \text{mm}^3$) literatür verilere benzer olduğu görüldü.

İnsanlarda TZP'nin kornea ülseri tedavisinde kullanımının anti enflamatuvar, analjezik etkileri olduğu, tedavi edilen hastalarda korneal yaraların stabil bir şekilde kapanarak herhangi bir enfeksiyon, iltihaplanma veya ağrı gözlenmediğini raporlamıştır (Rezende ve diğerleri, 2007; Alio ve diğerleri, 2007; Alio ve diğerleri, 2013; Anitua ve diğerleri, 2015). Martini ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmada TZP'nin yalnızca büyüme faktörleri açısından zengin bir kaynak olmakla kalmayıp aynı zamanda antibakteriyel ve antifungal proteinleri, matris metalloproteinazları (MMP'ler), pıhtılaşma faktörleri ve membran

glikoproteinlerini içererek bunlar aracılığıyla enflamasyonu baskıladığını raporlamıştır. Mazzocca ve diğerleri (2013) tarafından yapılan bir çalışmada TZP'nin hücrel enflamasyon belirteçlerini azalttığını, r endojen anti enflamatuar faktörler üretmek ve monosit sitokin salınımını etkileyerek anti enflamatuar etkinliği olduğunu bildirmiştir. Bu bulgulara benzer olarak sunulan çalışmada İzotonik Sodyum Klorür grubunda yer alan ratlarda bilefaritis, blefarospazm, fotofobi, epifora ve ocular pruritus semptomlar çalışmanın 6.gününe kadar devam ederken otolog TZP ve Moksifloksasin Hidroklorür-Diklofenak Sodyum grubunda yer alan ratlarda bilefaritis, blefarospazm, fotofobi ve epifora çalışmanın 3.gününe kadar gözlendi ocular pruritus ise gözlenmedi. Bu belirtiler kullanılan otolog TZP'nin literatür bilgide yer aldığı gibi anti enflamatuar etkinliğinin olduğunu göstermektedir.

Göz hastalıklarında TZP uygulamasının anti bakteriyel etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Callegan ve diğerleri, 2003; Drago ve diğerleri, 2013; Torres ve diğerleri, 2023). Sunulan çalışmada oftalmolojik klinik muayene bulgularında izotonik sodyum klorür tedavi grubunda yer alan bir ratta çalışmanın 4. gününde gözde purulent akıntı gözlendi. Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grubu ve otolog TZP tedavi gruplarında ise çalışma boyunca herhangi bir purulent akıntı gözlenmedi. Elde edilen bu bulgu, kullanılan otolog TZP'nin literatürde belirtilen antibakteriyel etkisinin çalışma sürecinde de gözlemlendiğini göstermektedir.

Sunulan çalışmada alkali yanık oluşturulmasını takiben 0. günde yapılan ülser alanı ölçümlerinde ülser alanlarının her bir tedavi grubunda aynı boyutta açılmış olduğu görüldü ($p=0,792$; Tablo 5.; Şekil 3.). Çalışmanın 3. gününden itibaren son ölçüm günü olan 21. güne kadar (3., 6., 9., 12., 15., 18., ve 21. gün) TZP ve moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grupları ile izotonik sodyum klorür çalışma grubu arasında istatistiksel önemli farklılıklar bulundu. TZP ve moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum gruplarında yer alan ratların kornea ülser alanlarının izotonik sodyum klorür çalışma grubuna kıyasla daha hızlı kapandığı gözlemlendi. Ek olarak otolog TZP ve moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum gruplarında yer alan ratların kornea ülser alanları çalışmanın 18. gününden itibaren tamamen iyileşmesine karşın izotonik sodyum klorür grubunda kornea ülser alanlarının 21. günde hala tam kapanmadığı görüldü. Çalışmanın 3. günü yapılan kornea yara alanı ölçümünden, 9. gün yapılan kornea yara alanı ölçümüne kadar izotonik sodyum klorür grubunda yer alan ratlarda çalışmanın sıfıncı gününe kıyasla ülser alanlarında büyüme gözlendi (Tablo 5.; Şekil 3.). Otolog TZP ve moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum gruplarında ise her bir ölçüm gününde yara alanının düzenli olarak azaldığı gözlendi. Ölçüm günlerinde istatistiksel farklılıkların bulunduğu günlerde (3.,6., 9., 12., 15., 18., ve 21. günler)

otolog TZP ve moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı. Çalışmada yer alan ratların bir önceki ölçüm gününe göre ortalama yara alanı farkının gruplar arası karşılaştırıldığında 9-12. ve 12-15. günler arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$; Tablo 6.; Şekil 4.). Kornea ülser alanının tedavi gruplarına göre ölçüm günü aralıklarındaki değişimi incelendiğinde 0-3., 3-6., 6-9., 15-18. ve 18-21. ölçümlerinde Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum ve otolog TZP çalışma grupları ile izotonik sodyum klorür çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,001$; Tablo 6.; Şekil 6.). Moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum ve otolog TZP çalışma gruplarında yer alan ratların kornea ülser alanları 0-3., 3-6., 6-9. günler arasında düzenli olarak küçülürken izotonik sodyum grubunda yer alan ratların kornea alanlarının büyüdüğü görüldü. Çalışmanın 18-21. günleri arasında ortalama kornea ülseri alanı moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum ve otolog TZP çalışma gruplarında yara kapandığından dolayı 0 olarak ölçülürken izotonik sodyum klorür grubunda ülser alanının küçülmeye devam ettiği gözlemlendi. Kornea ülser alanının tedavi gruplarına göre ölçüm günü aralıklarındaki değişimine bakıldığında moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum ve otolog TZP grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmadı. Sunulan çalışmada TZP ve moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum tedavilerinin kornea ülseri tedavisinde etkili olduğu görüldü.

Otolog TZP, düşük maliyeti, korneal yarayı iyileştirme yeteneği ve güvenilirliği nedeniyle cazip bir tedavi yöntemi olarak insan sağlığında kullanılmaktadır (Arnalich ve diğerleri, 2016). Neto ve diğerleri (2018) tarafından yapılan çalışmada TZP'nin rutin tedavi uygulamalarına eklenmesinin klinik iyileşmeyi artırdığını bildirmiştir. Sunulan çalışmada da kornea ülserinin iyileşme sürecinde elde edilen başarılı sonuçlar TZP uygulamasının rutin tedavi uygulamalarına eklenmesi savını desteklemektedir.

Sunulan çalışmada otolog TZP'nin anti enflamatuar ve anti bakteriyel özelliklerine dair belirteçlerin ve histolojik doku kesitleri alınarak otolog TZP'nin kornea iyileşmesini nasıl etkilediğinin incelenememesi çalışmanın bulgularını ve sonuçlarını sınırlandırmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kornea ülserinin tedavisinde otolog TZP uygulamasının etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada:

-Otolog TZP grubundaki ratlarda antibiyotik ajan kullanılmamasına rağmen, gruptaki ratların gözlerinde prulent akıntı gözlenmediği,

-Otolog TZP grubundaki ratlarda anti-enflamatuar ajan kullanılmamasına rağmen gruptaki ratların gözlerinde gerçekleşen yangısal yanıt, anti-enflamatuar kullanılan (moksifloksasin hidroklorür-diklofenak sodyum) gruptaki ratlar ile benzer olduğu,

-Otolog TZP grubundaki ratların kornea ülser alanı, çalışmanın ilk gününden itibaren düzenli olarak azaldığı ve çalışmanın 18.gününde tamamen iyileştiği ve

-Otolog TZP grubundaki ratların kornealarında gözlenen yara iyileşme hızının diğer gruplardan daha hızlı olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak sunulan çalışmanın bulguları, insanlarda olduğu gibi veteriner hekimlikte de ucuz, kolay ve hızlı bir şekilde elde edilebilen, kontaminasyon riski de son derece düşük olan otolog TZP uygulamasının, kornea ülserlerinde etkin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte denek sayısının azlığı ve özellikle de iyileşme sürecinin histopatolojik olarak takip edilememesi, çalışma bulgularını ve sonuçlarını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, kornea ülserlerinin tedavisinde TZP kullanımının etkilerini daha net bir şekilde ortaya koyacak, daha fazla sayıda denek ile gerçekleştirilecek histolojik, biyokimyasal ve immünohistokimyasal analizlerle desteklenecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Acosta, L., Castro, M., Fernandez, M., Oliveres, E., Gomez-Demmel, E., & Tartara, L. (2014). Tratamiento de úlceras corneales con plasma rico en plaquetas [Treatment of corneal ulcers with platelet rich plasma]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 89(2), 48–52.
- Aguirre G.A., Rubín L.F., Harvey C.E. (1995). Kerato - konjunctivitis sicca in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206, 1286-1289.
- Ahuja, M., Dhake, A. S., Sharma, S. K., & Majumdar, D. K. (2008). Topical ocular delivery of NSAIDs. *The AAPS journal*, 10, 229-241.
- Akın, F. (1999). Samsar E. Göz Hastalıkları. Ankara: *Tamer Matbacılık Yayıncılık Tan. Hiz. Tic. ve Paz. Ltd. Şti.*
- Akın, F., Samsar, E. (2005). Göz Hastalıkları. Medipress Yayıncılık. Malatya.
- Aksoy, M. A., Açıkalın, M. F., Gürbüz, M. K., Özüdoğru, E. N., Canaz, F., Kaya, E., ... & Cingi, C. (2018). Efficacy of platelet-rich plasma on fat grafts in the repair of tympanic membrane perforations: an experimental study. *The journal of international advanced otology*, 14(1), 58.
- Aldebasi, Y. H., Nouh, W. G., Abdel Atti, N. M., Bekhit, M. S., Qureshi, M. A., & Aly, S. M. (2012). Comparative pathological studies on the healing effect of natural (Terfezia claveryi) and synthetic (Vigamox) antimicrobials on corneal ulcers in rabbits. *J. Pharm. Biomed. Sci*, 2(6), 66-77.
- Alfonso, E., & Crider, J. (2005). Ophthalmic infections and their anti-infective challenges. *Survey of Ophthalmology*, 50(6), S1-S6.
- Alio, J. L., Abad, M., Artola, A., Rodriguez-Prats, J. L., Pastor, S., & Ruiz-Colecha, J. (2007). Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology*, 114(7), 1286-1293.
- Alió, J. L., del Barrio, J. L. A., & Arnalich-Montiel, F. (Eds.). (2019). Corneal Regeneration: Therapy and Surgery. *Springer*.
- Alio, J. L., Rodriguez, A. E., Martinez, L. M., & Rio, A. L. (2013). Autologous fibrin membrane combined with solid platelet-rich plasma in the management of perforated corneal ulcers: a pilot study. *JAMA ophthalmology*, 131(6), 745-751.

- Alkan, F., Ğzci, C., Tepeli, C., Koç, Y. (2004). Evaluation of the schirmer tear test in two Turkish breeds of shepherd dogs. *Rev Med Vet*, 155(2): 67-70.
- Almaliotis, D., Koliakos, G., Papakonstantinou, E., Komnenou, A., Thomas, A., Petrakis, S., ... & Karampatakis, V. (2015). Mesenchymal stem cells improve healing of the cornea after alkali injury. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 253, 1121-1135.
- Altan, E., Aydin, K., Erkocak, O., Senaran, H., & Ugras, S. (2014). The effect of platelet-rich plasma on osteochondral defects treated with mosaicplasty. *International orthopaedics*, 38, 1321-1328.
- Andrew, S. E. (2002). Corneal diseases of rabbits. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 5(2): 341-356.
- Anitua, E., Andia, I., Ardanza, B., Nurden, P., & Nurden, A. T. (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*, 91(01), 4-15.
- Anitua, E., Muruzabal, F., Tayebba, A., Riestra, A., Perez, V. L., Merayo-Llodes, J., & Orive, G. (2015). Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta ophthalmologica*, 93(8), e605-e614.
- Arnalich, F., Rodriguez, A. E., Luque-Rio, A., & Alio, J. L. (2016). Solid platelet rich plasma in corneal surgery. *Ophthalmology and therapy*, 5, 31-45.
- Arora, R., Mehta, D., & Jain, V. (2005). Amniotic membrane transplantation in acute chemical burns. *Eye*, 19(3), 273-278.
- Asena, L., Alkayid, H., & Altınörs, D. D. (2020). Corneal epithelial wound healing and management strategies. *Plastic and Thoracic Surgery, Orthopedics and Ophthalmology*, 91-102.
- Ayaki, M., Iwasawa, A., & Niwano, Y. (2012). In vitro assessment of the cytotoxicity of six topical antibiotics to four cultured ocular surface cell lines. *Biocontrol science*, 17(2), 93-99.
- Aydın P. (2011). Çeviri Editörü. Amerikan Göz Akademisi Temel ve Klinik Bilimler Kursu, Cilt 8, *Yüzey Hastalıkları ve Kornea, Güneş Tıp Kitabevi*, Ankara; 6-9.
- Aydın, P., & Akova, Y. A. (2001). Temel göz hastalıkları. Güneş.
- Azuara-Blanco, A., Pillai, C. T., & Dua, H. S. (1999). Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *British Journal of Ophthalmology*, 83(4), 399-402.

- Bentley, E., Campbell, S., Woo, H. M., & Murphy, C. J. (2002). The effect of chronic corneal epithelial debridement on epithelial and stromal morphology in dogs. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43(7), 2136-2142.
- Bharathi, M. J., Ramakrishnan, R., Meenakshi, R., Mittal, S., Shivakumar, C., & Srinivasan, M. (2006). Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *British Journal of Ophthalmology*, 90(10), 1271-1276.
- Brown, S. I., & Weller, C. A. (1970). The pathogenesis and treatment of collagenase-induced diseases of the cornea. Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. *American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, 74(2), 375-383.
- Burnett, J. M., Smith, L. E., & Prauss, J. (1981). Acute inflammatory cells and collagenase in tears of human melting corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 20(suppl), 173.
- Callegan, M. C., Ramirez, R., Kane, S. T., Cochran, D. C., & Jensen, H. (2003). Antibacterial activity of the fourth-generation fluoroquinolones gatifloxacin and moxifloxacin against ocular pathogens. *Advances in therapy*, 20, 246-252.
- Campos, C. F., Jorge, A. T., Talieri, I. C., Vicenti, F. A. M., Toledo-Piza, E. D., & Laus, J. L. (2003). Ocular alkali lesions in dogs: acetylcysteine and blood serum effects. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 40, 36-44.
- Carlson, E. C., Wang, I. J., Liu, C. Y., Brannan, P., Kao, C. W., & Kao, W. W. (2003). Altered KSPG expression by keratocytes following corneal injury. *Mol Vis*, 9, 615-623.
- Cejková, J., Lojda, Z., Obenberger, J., & Havránková, E. (1975). Alkali burns of the rabbit cornea. II. A histochemical study of glycosaminoglycans. *Histochemistry*, 45(1), 71-75.
- Chan, C.-C. (Ed.) (2015) *Animal Models of Ophthalmic Diseases*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, p. 152.
- Chan, M. F., & Werb, Z. (2015). Animal Models of Corneal Injury. *Bio-protocol*, 5(13), e1516.
- Chew, S. J., Beuerman, R. W., & Kaufman, H. (1994, June). In-vivo real-time tandem scanning confocal microscopic examination of wound healing in the cornea following an alkali burn. In *Ophthalmic Technologies IV* (Vol. 2126, pp. 128-135). SPIE.

- Chiang, T. S., Moorman, L. R., & Thomas, R. P. (1971). Ocular hypertensive response following acid and alkali burns in rabbits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 10(4), 270-273.
- Chidambaram, J. D. (2007). Recent advances in the diagnosis and management of bacterial keratitis. *International ophthalmology clinics*, 47(3), 1-6.
- Choi, H., Phillips, C., Oh, J. Y., Potts, L., Reger, R. L., Prockop, D. J., & Fulcher, S. (2019). Absence of therapeutic benefit of the anti-inflammatory protein TSG-6 for corneal alkali injury in a rat model. *Current Eye Research*, 44(8), 873-881.
- Choi, J. A., Choi, J. S., & Joo, C. K. (2011). Effects of amniotic membrane suspension in the rat alkali burn model. *Molecular Vision*, 17, 404.
- Chuang, C. C., Hsiao, C. H., Tan, H. Y., Ma, D. H. K., Lin, K. K., Chang, C. J., & Huang, Y. C. (2012). Staphylococcus aureus ocular infection: methicillin-resistance, clinical features, and antibiotic susceptibilities.
- Clare, G., Suleman, H., Bunce, C., & Dua, H. (2012). Amniotic membrane transplantation for acute ocular burns. *Cochrane database of systematic reviews*, (9).
- Cursiefen, C. (2007). Immune privilege and angiogenic privilege of the cornea. *Immune Response and the Eye*, 92, 50-57.
- De Aracena Del Cid, R. M., & De Espinosa Escoriza, I. M. (2009). Subconjunctival application of regenerative factor-rich plasma for the treatment of ocular alkali burns. *European journal of ophthalmology*, 19(6), 909-915.
- Dehghani, F., Sotoude, N., Bordbar, H., Panjeshahin, M. R., & Karbalay-Doust, S. (2019). The use of platelet-rich plasma (PRP) to improve structural impairment of rat testis induced by busulfan. *Platelets*, 30(4), 513-520.
- Doğan, Ü. (2009). Deneysel kornea neovaskularizasyonunda bevacuzimab ve deksametazonun etkinliği.
- Donatti, C., Brandao, C., Ranzani, J., Perches, C. S., Padovani, C. R., Pellizzon, C. H., & Sereno, M. G. (2013). Use of platelet-rich plasma in the treatment of deep corneal ulcers induced in rabbits. Clinical and histomorphometric evaluation. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 809-818.
- Donshik, P. C., Berman, M. B., Dohlman, C. H., Gage, J., & Rose, J. (1978). Effect of topical corticosteroids on ulceration in alkali-burned corneas. *Archives of ophthalmology*, 96(11), 2117-2120.

- Drago, L., Bortolin, M., Vassena, C., Taschieri, S., & Del Fabbro, M. (2013). Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC microbiology*, 13(1), 1-5.
- Dua, H. S. (1999). Amniotic membrane transplantation. *British Journal of Ophthalmology*, 83(6), 748-752.
- Dua, H. S., Faraj, L. A., Said, D. G., Gray, T., & Lowe, J. (2013). Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 120(9), 1778-1785.
- Dua, H. S., King, A. J., & Joseph, A. (2001). A new classification of ocular surface burns. *British Journal of Ophthalmology*, 85(11), 1379-1383.
- Eslani, M., Baradaran-Rafii, A., Movahedan, A., & Djalilian, A. R. (2014). The ocular surface chemical burns. *Journal of ophthalmology*, 2014.
- Everts, P. A., van Erp, A., DeSimone, A., Cohen, D. S., & Gardner, R. D. (2021). Platelet Rich Plasma in Orthopedic Surgical Medicine. *Platelets*, 32(2), 163-174.
- Farghali, H. A., AbdElKader, N. A., AbuBakr, H. O., Ramadan, E. S., Khattab, M. S., Salem, N. Y., & Emam, I. A. (2021). Corneal ulcer in dogs and cats: novel clinical application of regenerative therapy using subconjunctival injection of autologous platelet-rich plasma. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 641265.
- Farjo A MM, Soong HK. (2008). Corneal anatomy, physiology,, and wound healing. In: Yanoff M DJ, eds, *Ophthalmology,, 3rd ed. St. Louis M, Mosby*, 203–208
- Filizay, M. C. (2013). Ultraviyole B ışınına maruz bırakılan rat gözlerinde retinol palmitatın fotokeratit oluşumunu önleyici etkisinin değerlendirilmesi.
- Fini, M. E., & Stramer, B. M. (2005). How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea*, 24(8), S2-S11.
- Fox, R. I., Chan, R., Michelson, J. B., Belmont, J. B., & Michelson, P. E. (1984). Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 459-461.
- Friedenwald, J. S., Hughes, W. F., Jr, & Herrmann, H. (1946). Acid burns of the eye. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1929), 35, 98–108.
- Gandolfi, M. G., Brandão, C. V. S., Pellizon, C. H., Hirota, I. N., Barros, R., Hussein, A. C. B., ... & Mesquita, L. R. (2021). Allogenic platelet-rich plasma in induced ulcers in rat's cornea. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 73, 613-621.

- Gartaganis, S. P., Margaritis, L. H., & Koliopoulos, J. X. (1987). The corneal epithelium basement membrane complexes after alkali burn: an ultrastructural study. *Annals of ophthalmology*, 19(7), 263-268.
- Gaynes, B. I., & Onyekwuluje, A. (2008). Topical ophthalmic NSAIDs: a discussion with focus on nepafenac ophthalmic suspension. *Clinical ophthalmology*, 2(2), 355-368.
- Gaynor, B. D., Chidambaram, J. D., Cevallos, V., Miao, Y., Miller, K., Jha, H. C., ... & Lietman, T. M. (2005). Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *British journal of ophthalmology*, 89(9), 1097-1099.
- Gelatt, K. N. (2002). Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. *Animal Eye Research*, 21(3-4), 105-113.
- Gelatt, K. N. (2012). Temel Veteriner Oftalmoloji. *S. Avki (translation edit.). Medipres Ltd. Şti. Malatya, Turkey*, 10-187.
- Gelatt, K. N., & Plummer, C. E. (2017). *Color atlas of veterinary ophthalmology*. John Wiley & Sons.
- Gelatt, K. N., Ben-Shlomo, G., Gilger, B. C., Hendrix, D. V., Kern, T. J., & Plummer, C. E. (Eds.). (2021). *Veterinary ophthalmology*. John Wiley & Sons.
- Gonzalez-Andrades, M., Argüeso, P., & Gipson, I. (2019). Corneal anatomy. Corneal Regeneration: *Therapy and Surgery*, 3-12.
- Gordon, JF. (1995). Topical fibronectin ophthalmic solution in the treatment of persistent defects of the corneal epithelium. Chiron Vision Fibronectin Study Group. *Am J Ophthalmol.*, 119, 281-287.
- Guidry, M. A., Allen, J. H., & Kelly, J. B. (1955). Some biochemical characteristics of acid injury of the cornea: I. Ascorbic acid studies. *American Journal of Ophthalmology*, 40(5), 111-120.
- Haddox, J. L., Pfister, R. R., & Yuille-Barr, D. (1989). The efficacy of topical citrate after alkali injury is dependent on the period of time it is administered. *Investigative ophthalmology & visual science*, 30(6), 1062-1068.
- Hamill, C. E., Bozorg, S., Chang, H. Y. P., Lee, H., Sayegh, R. R., Shukla, A. N., & Chodosh, J. (2013). Corneal alkali burns: a review of the literature and proposed protocol for evaluation and treatment. *International ophthalmology clinics*, 53(4), 185-194.
- He, J., Bazan, N. G., & Bazan, H. E. (2006). Alkali-induced corneal stromal melting prevention by a novel platelet-activating factor receptor antagonist. *Archives of Ophthalmology*, 124(1), 70-78.

- He, M., Guo, X., Li, T., Jiang, X., Chen, Y., Yuan, Y., ... & Deng, W. (2020). Comparison of allogeneic platelet-rich plasma with autologous platelet-rich plasma for the treatment of diabetic lower extremity ulcers. *Cell Transplantation*, 29, 0963689720931428.
- Hoffman, R. S., Braga-Mele, R., Donaldson, K., Emerick, G., Henderson, B., Kahook, M., ... & Committee, A. C. C. (2016). Cataract surgery and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 42(9), 1368-1379.
- Hogan, M. J., Alvarado, J. A., & Weddell, E. (1971). Histology of the Human. *Eye Philadelphia*, WB Saunders.
- Hong, S. L., & Levine, L. (1976). Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of anti-inflammatory corticosteroids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73(5), 1730-1734.
- Ibrahim, M., & Elswaidy, N. (2019). A histological and immunohistochemical study of the effect of platelet-rich plasma on a corneal alkali burn in adult male albino rat. *Egyptian Journal of Histology*, 42(2), 482-495.
- Izci C., Celik I., Alkan F., Ogurtan, Z., Ceylan, C., Sur, E., Ozkan, Y. (2002). Histologic characteristics and local cellular immunity of the gland of the third eyelid after topical ophthalmic administration of 2% cyclosporine for treatment of dogs with keratoconjunctivitis sicca. *American Journal of Veterinary Research* 63, 688-694.
- Jiang, N., Ma, M., Li, Y., Su, T., Zhou, X. Z., Ye, L., ... & Shao, Y. (2018). The role of pirfenidone in alkali burn rat cornea. *International immunopharmacology*, 64, 78-85.
- Johnson-Wint, B. (1980). Regulation of stromal cell collagenase production in adult rabbit cornea: in vitro stimulation and inhibition by epithelial cell products. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(9), 5331-5335.
- Kanski, J. J. (1984). Disorders of the cornea and sclera. *Clinical ophthalmology*, 5-2.
- Karakaplan, M., Elmalı, N., Mirel, E., Şahin, N., Ergen, E., & Elmalı, C. (2015). Effect of microfracture and autologous-conditioned plasma application in the focal full-thickness chondral defect of the knee: an experimental study on rabbits. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 10(1), 1-7.
- Kenyon, K. R. (1985). Inflammatory mechanisms in corneal ulceration. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 83, 610.
- Kim, T., Khosla-Gupta, B.A. (2002). Chemical and Thermal Injuries to the Ocular Surface. In: *Ocular Surface Disease Medical and Surgical Management*. 100-112

- Koch, A. E., Polverini, P. J., Kunkel, S. L., Harlow, L. A., DiPietro, L. A., Elner, V. M., ... & Strieter, R. M. (1992). Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science*, 258(5089), 1798-1801.
- Kojima, T., Higuchi, A., Goto, E., Matsumoto, Y., Dogru, M., & Tsubota, K. (2008). Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea*, 27, S25-S30.
- Kon, E., Buda, R., Filardo, G., Di Martino, A., Timoncini, A., Cenacchi, A., ... & Marcacci, M. (2010). Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 18, 472-479.
- Kunze, K. N., Serino, J., Chahla, J., Gomoll, A. H., & Mandelbaum, B. (2020). Focal Chondral and Subchondral Bone Lesions of the Knee: Current Evidence for the Use of Biologic Treatment. *Operative Techniques in Sports Medicine*, 28(1), 150716.
- Lashley, K. S. (1932). The mechanism of vision. V. The structure and image-forming power of the rat's eye. *Journal of Comparative Psychology*, 13(2), 173.
- Lauweryns, B., Van den Oord, J. J., Volpes, R., Foets, B., & Missotten, L. (1991). Distribution of very late activation integrins in the human cornea. An immunohistochemical study using monoclonal antibodies. *Investigative ophthalmology & visual science*, 32(7), 2079-2085.
- Le, Q., Chen, Y., Wang, X., Li, Y., Hong, J., & Xu, J. (2011). Vision-related quality of life in patients with ocular chemical burns. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(12), 8951-8956.
- Ledbetter, E. C., & Gilger, B. C. (2013). Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. *Veterinary ophthalmology*, 2(5), 976-1049.
- Lee, H. S., Lee, J. H., Kim, C. E., & Yang, J. W. (2014). Anti-neovascular effect of chondrocyte-derived extracellular matrix on corneal alkaline burns in rabbits. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252, 951-961.
- Leeming, J. P. (1999). Treatment of ocular infections with topical antibacterials. *Clinical pharmacokinetics*, 37(5), 351-360.
- Leibowitz, H. M. (1980). Management of inflammation in the cornea and conjunctiva. *Ophthalmology*, 87(8), 753-758.
- LeVere, T. E. (1978). The primary visual system of the rat: A primer of its anatomy. *Physiological Psychology*, 6(2), 142-169.

- Levinson, R. A., Paterson, C. A., & Pfister, R. R. (1976). Ascorbic acid prevents corneal ulceration and perforation following experimental alkali burns. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 15(12), 986-993.
- Levy, S. G., McCartney, A. C. E., Sawada, H., Dopping-Hepenstal, P. J. C., Alexander, R. A., & Moss, J. (1995). Descemet's membrane in the iridocorneal-endothelial syndrome: morphology and composition. *Experimental eye research*, 61(3), 323-333.
- Lim, C. C. (2015). Orbit. *Small Animal Ophthalmic Atlas and Guide*. Iowa: Blackwell Publishing, 62-3.
- Loiseau, A., Raïche-Marcoux, G., Maranda, C., Bertrand, N., & Boisselier, E. (2023). Animal Models in Eye Research: Focus on Corneal Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16661.
- Lu, L., Reinach, P. S., & Kao, W. W. Y. (2001). Corneal epithelial wound healing. *Experimental biology and medicine*, 226(7), 653-664.
- Ma, D. H. K., Wang, S. F., Su, W. Y., & Tsai, R. J. F. (2002). Amniotic membrane graft for the management of scleral melting and corneal perforation in recalcitrant infectious scleral and corneoscleral ulcers. *Cornea*, 21(3), 275-283.
- Maggs, D. J., Miller, P. E., & Ofri, R. (2017). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Marfurt, C. F., Cox, J., Deek, S., & Dvorscak, L. (2010). Anatomy of the human corneal innervation. *Experimental eye research*, 90(4), 478-492.
- Marfurt, C. F., Jones, M. A., & Thrasher, K. (1998). Parasympathetic innervation of the rat cornea. *Experimental eye research*, 66(4), 437-448.
- Martini, L. I., Via, A. G., Fossati, C., Randelli, F., Randelli, P., & Cucchi, D. (2017). Single platelet-rich plasma injection for early stage of osteoarthritis of the knee. *Joints*, 5(01), 002-006.
- Maruyama, M., Satake, H., Suzuki, T., Honma, R., Naganuma, Y., Takakubo, Y., & Takagi, M. (2017). Comparison of the effects of osteochondral autograft transplantation with platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin on osteochondral defects in a rabbit model. *The American journal of sports medicine*, 45(14), 3280-3288.
- Marx, R. E. (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant dentistry*, 10(4), 225-228.
- Matsubara, M., Girard, M. T., Kublin, C. L., Cintron, C., & Fini, M. E. (1991). Differential roles for two gelatinolytic enzymes of the matrix metalloproteinase family in the remodelling cornea. *Developmental biology*, 147(2), 425-439.

- Matsumoto, Y., Dogru, M., Goto, E., Ohashi, Y., Kojima, T., Ishida, R., & Tsubota, K. (2004). Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology*, 111(6), 1115-1120.
- Maurice, D., & Perlman, M. (1977). Permanent destruction of the corneal endothelium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis*;16:646-9.
- Mazzocca, A. D., McCarthy, M. B. R., Intravia, J., Beitzel, K., Apostolakos, J., Cote, M. P., ... & Arciero, R. A. (2013). An in vitro evaluation of the anti-inflammatory effects of platelet-rich plasma, ketorolac, and methylprednisolone. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 29(4), 675-683.
- Meller, D., Pires, R. T., Mack, R. J., Figueiredo, F., Heiligenhaus, A., Park, W. C., ... & Tseng, S. C. (2000). Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology*, 107(5), 980-989.
- Miri, A., Al-Deiri, B., & Dua, H. S. (2010). Long-term outcomes of autolimbal and allolimbal transplants. *Ophthalmology*, 117(6), 1207-1213.
- Mitra, S. (2009). Combined autologous and allograft limbal cell transplantation with penetrating keratoplasty in a case of chemical corneal burn patient. *Oman Journal of Ophthalmology*, 2(3), 126.
- Monckeberg J E., Rafols C, Apablaza F, Gerhard P, Rosales J (2019) Intra-articular administration of peripheral blood stem cells with platelet-rich plasma regenerated articular cartilage and improved clinical outcomes for knee chondral lesions. *The Knee* 26 824–831
- Moore, P.A. (2019). Cornea and Sclera. In: *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine. 2nd ed., Eds.: Martin, C.L., Pickett, J.P., Spiess, B.M. Taylor & Francis Group*. Newyork.
- Müller, L. J., Vrensen, G. F., Pels, L., Cardozo, B. N., & Willekens, B. (1997). Architecture of human corneal nerves. *Investigative ophthalmology & visual science*, 38(5), 985-994.
- Neto, R. L. F., de Mello, M. L. V., & de Mello, D. (2018). Treatment of corneal ulcer complicated in domestic canine, with the complementary use of homeopathy, moxabustion and autologous serum. *IOSR Journal of Agricultural & Veterinary Science*, 11, 38-41.
- Nishida T. (2005). In: Cornea. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds). *Cornea*
- O'Neill, D. G., Lee, M. M., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Sanchez, R. F. (2017). Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management. *Canine genetics and epidemiology*, 4, 1-12.

- Oliveira-Soto, L., & Efron, N. (2001). Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*, 20(4), 374-384.
- Ollivier, F. J. (2003). Bacterial corneal diseases in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(3), 193-198.
- Ormerod, L. D., Abelson, M. B., & Kenyon, K. R. (1989). Standard models of corneal injury using alkali-immersed filter discs. *Investigative ophthalmology & visual science*, 30(10), 2148-2153.
- Orth, P., Rey-Rico, A., Venkatesan, J. K., Madry, H., & Cucchiaroni, M. (2014). Current perspectives in stem cell research for knee cartilage repair. *Stem cells and cloning: advances and applications*, 1-17.
- Panda, A., Jain, M., Vanathi, M., Velpandian, T., Khokhar, S., & Dada, T. (2012). Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury. *Cornea*, 31(9), 989-993.
- Paterson, C. A., Eakins, K. E., Paterson, E., Jenkins, R. M., & Ishikawa, R. (1979). The ocular hypertensive response following experimental acid burns in the rabbit eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 18(1), 67-74.
- Paterson, C. A., Williams, R. N., & Parker, A. V. (1984). Characteristics of polymorphonuclear leukocyte infiltration into the alkali burned eye and the influence of sodium citrate. *Experimental eye research*, 39(6), 701-708.
- Pfister, R. R. (1983). Chemical injuries of the eye. *Ophthalmology*, 90(10), 1246-1253.
- Pfister, R. R., & Paterson, C. A. (1980). Ascorbic acid in the treatment of alkali burns of the eye. *Ophthalmology*, 87(10), 1050-1057.
- Pfister, R. R., & Pfister, D. A. (1997). Alkali injuries of the eye. *Cornea*, 1, 1193-202.
- Pfister, R. R., Haddox, J. L., & Lank, K. M. (1988). Citrate or ascorbate/citrate treatment of established corneal ulcers in the alkali-injured rabbit eye. *Investigative ophthalmology & visual science*, 29(7), 1110-1115.
- Pfister, R. R., Haddox, J. L., & Yuille-Barr, D. (1991). The combined effect of citrate/ascorbate treatment in alkali-injured rabbit eyes. *Cornea*, 10(2), 100-104.
- Pfister, R. R., McCulley, J. P., Friend, J., & Dahlman, C. H. (1971). Collagenase activity of intact corneal epithelium in peripheral alkali burns. *Archives of Ophthalmology*, 86(3), 308-313.
- Pfister, R. R., Nicolaro, M. L., & Paterson, C. A. (1981). Sodium citrate reduces the incidence of corneal ulcerations and perforations in extreme alkali-burned eyes--acetylcysteine

- and ascorbate have no favorable effect. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 21(3), 486-490.
- Pfister, R. R., Paterson, C. A., Spiers, J. W., & Hayes, S. A. (1980). The efficacy of ascorbate treatment after severe experimental alkali burns depends upon the route of administration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 19(12), 1526-1529.
- Phillips, K., Arffa, R., Cintron, C., Rose, J., Miller, D., Kublin, C. L., & Kenyon, K. R. (1983). Effects of prednisolone and medroxyprogesterone on corneal wound healing, ulceration, and neovascularization. *Archives of ophthalmology*, 101(4), 640-643.
- Poon, A. C., Geerling, G., Dart, J. K., Fraenkel, G. E., & Daniels, J. T. (2001). Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *British Journal of Ophthalmology*, 85(10), 1188-1197.
- Pratoomsot, C., Tanioka, H., Hori, K., Kawasaki, S., Kinoshita, S., Tighe, P. J., ... & Rose, F. R. A. (2008). A thermoreversible hydrogel as a biosynthetic bandage for corneal wound repair. *Biomaterials*, 29(3), 272-281.
- Rezende, M. S. V. M., Silva, C. A. D. A., Antunes, V. C., Ribeiro, L. E. F., Tatsui, N., & Cvintal, T. (2007). Uso do concentrado de plaquetas em doença da superfície ocular. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 66, 257-261.
- Rigas, B., Huang, W., & Honkanen, R. (2020). NSAID-induced corneal melt: Clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation. *Survey of ophthalmology*, 65(1), 1-11.
- Roberts, S. M. (1999). Management of slow healing corneal ulcers. *Eye Facts & Tips*, 1, 120-125.
- Rodríguez, A. E., & Alió, J. L. (2019). Eye Platelet-Rich Plasma (E-PRP) for Corneal Regeneration. *Corneal Regeneration: Therapy and Surgery*, 317-345.
- Sancak, İ. G. (2009). Tavşanlarda deneysel kornea alkali yanıklarının sağaltımında kornea-konjunktival transpozisyon ile limbal kök hücre transplantasyon tekniklerinin karşılaştırılması.
- Schlech, B. A., & Alfonso, E. (2005). Overview of the potency of moxifloxacin ophthalmic solution 0.5%(VIGAMOX®). *Survey of ophthalmology*, 50(6), S7-S15.
- Schultz, G., Henkind, P., & Gross, E. (1968). Acid injuries of the eye. *Am J Ophthalmol*, 66, 654-657.
- Seedor, J. A., Perry, H. D., McNamara, T. F., Golub, L. M., Buxton, D. F., & Guthrie, D. S. (1987). Systemic tetracycline treatment of alkali-induced corneal ulceration in rabbits. *Archives of Ophthalmology*, 105(2), 268-271.

- Semeraro, F., Russo, A., Gambicorti, E., Duse, S., Morescalchi, F., Vezzoli, S., & Costagliola, C. (2015). Efficacy and vitreous levels of topical NSAIDs. *Expert opinion on drug delivery*, 12(11), 1767-1782.
- Severin G.A. (1986). Lacrimal Apparatus. In: G.A. Severin (ed.). *Veterinary Ophthalmology Notes. Second Edition*. Colorado State University, Fort Collins, Colorado, p. 117-134
- Singh, P., Tyagi, M., Kumar, Y., Gupta, K. K., & Sharma, P. D. (2013). Ocular chemical injuries and their management. *Oman journal of ophthalmology*, 6(2), 83.
- Slatter D. (1990). Lacrimal System. In: D.H. Slatter (ed.). *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. Second Edition*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, p, 237-256
- Smyth, N. A., Fansa, A. M., Murawski, C. D., & Kennedy, J. G. (2012). Platelet-rich plasma as a biological adjunct to the surgical treatment of osteochondral lesions of the talus. *Techniques in Foot & Ankle Surgery*, 11(1), 18-25.
- Sridhar, M. S. (2018). Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian journal of ophthalmology*, 66(2), 190.
- Stepp, M. A., Tadvalkar, G., Hakh, R., & Pal-Ghosh, S. (2017). Corneal epithelial cells function as surrogate Schwann cells for their sensory nerves. *Glia*, 65(6), 851-863.
- Stepp, M. A., Zieske, J. D., Trinkaus-Randall, V., Kyne, B. M., Pal-Ghosh, S., Tadvalkar, G., & Pajooohesh-Ganji, A. (2014). Wounding the cornea to learn how it heals. *Experimental eye research*, 121, 178-193.
- Şaroğlu, M., & Arıkan, N. (2013). Tavşanlarda deneysel oluşturulan kornea alkali yanıklarının sağaltımında bazı antikollajenazik ilaçların karşılaştırılması üzerine araştırmalar. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(2), 287-300.
- Şirin, Ö. Ş., Çetin, M. N., & Neyse, B. Evaluation of eye diseases in cats and dogs: a retrospective study: 200 cases (2021-2022). *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 8(1), 44-49.
- Tamçelik N. (2009). Kornea, Türk oftalmoloji derneği eğitim yayınları no:11, 1. Baskı, *Türk oftalmoloji derneği*.
- Tanidir, S. T., Yuksel, N., Altintas, O., Yildiz, D. K., Sener, E., & Caglar, Y. (2010). The effect of subconjunctival platelet-rich plasma on corneal epithelial wound healing. *Cornea*, 29(6), 664-669.
- Tervo, T., Joó, F., Huikuri, K. T., Toth, I., & Palkama, A. (1979). Fine structure of sensory nerves in the rat cornea: An experimental nerve degeneration study. *Pain*, 6(1), 57-70.

- Tewari, A., Sood, N., Vegad, M. M., & Mehta, D. C. (2012). Epidemiological and microbiological profile of infective keratitis in Ahmedabad. *Indian journal of ophthalmology*, 60(4), 267.
- Torres, L. E., Florez, C. O., Oliveira, J. G., Vieira, G. D., Ribeiro, I. S., Keller, K. M., ... & Maranhão, R. (2023). Antimicrobial Activity of Plasma Rich in Platelets (PRP) on the Ocular Microbiota of Healthy Horses from Minas Gerais: In Vitro Study. *Veterinary Medicine International*, 2023.
- Tsubota, K., Satake, Y., Ohyama, M., Toda, I., Takano, Y., Ono, M., ... & Shimazaki, J. U. N. (1996). Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *American journal of ophthalmology*, 122(1), 38-52.
- Vézina, M. (2013). Comparative ocular anatomy in commonly used laboratory animals. *Assessing ocular toxicology in laboratory animals*, 1-21.
- Vincent, S. B. (1912). The mammalian eye. *Journal of Animal Behavior*, 2(4), 249.
- Whitley R.D., McLaughlin S.A., Gilger B.C., Lindley D.M. (1991). The treatments for keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Medicine* 10, 1077-1093.
- Whitley, R. D. (1999). Diseases of canine cornea and sclera. *Veterinary Ophthalmology*.
- Wilkie, D. A. (1993). Management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*.
- Wilkie, D. A., & Whittaker, C. (1997). Surgery of the cornea. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 27(5), 1067-1107.
- Yao, L., Li, Z. R., Su, W. R., Li, Y. P., Lin, M. L., Zhang, W. X., ... & Liang, D. (2012). Role of mesenchymal stem cells on cornea wound healing induced by acute alkali burn. *PLoS one*, 7(2), e30842.
- Yi, Q., & Zou, W. J. (2019). The wound healing effect of doxycycline after corneal alkali burn in rats. *Journal of Ophthalmology*, 2019.
- Zeiss, C. J. (2013). Translational models of ocular disease. *Veterinary ophthalmology*, 16, 15-33.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“KORNEA ÜLSERİ SAĞALTIMINDA TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL RAT MODELİ” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Cem BERBEROĞLU

... / ... / ...

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : BERBEROĞLU Cem
Uyruk :
Doğum yeri ve tarihi :
Telefon :
E-posta :
Yabancı dil :

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi