



**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**KORNEA YARALARINDA ROSMARİNİK ASİTİN İYİLEŞME
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Bilal Bayır
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Büşra KİBAR**

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2026-0042

KORNEA YARALARINDA ROSMARİNİK ASİTİN İYİLEŞME
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Bilal BAYIR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. BÜŞRA KİBAR

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-24039 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2026

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı (Veteriner) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Bilal BAYIR tarafından hazırlanan “Kornea Yaralarında Rosmarinik Asitin İyileşme Üzerine Etkisinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../.....

Üye (T.D.): Doç. Dr. Büşra KİBAR Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye : Doç. Dr. Sıtkıcan OKUR Atatürk Üniversitesi
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Cengiz Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

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 sürecim boyunca bana yol gösteren, öğrencisi olmakla mutlu olduğum ve övündüğüm, bilgilerini ve deneyimlerini aktaran, desteğini esirgemeyen kıymetli danışmanım sayın Doç. Dr. Büşra Kibar Hocama teşekkürlerimi sunarım.

Kendime mesleğimde yol gösterici olarak gördüğüm, her zaman bilgisinden faydalanmaya çalıştığım, tanıdığım ve beraber çalışma fırsatı yaşadığım için şanslı hissettiğim, saygıdeğer danışman hocamın da hocası olan Sayın Hocam Prof. Dr. Ali Belge'ye saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü eğitimimde ve tezimde emeği olan hocalarım Prof. Dr. İbrahim Akın, Doç. Dr. Rahime Yaygıngül, Doç. Dr. Zeynep Bozkan Ünal, Doç. Dr. Emrah İpek, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Cengiz, Öğr. Gör. Dr. Eser Çakmakçı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu yaşa getiren ve bu yaşıma kadar her zaman desteklerini omuzlarımda hissettiğim, bana her zaman çabalama umudu veren, geleceğimin mimarı canım aileme; babam Rasim Bayır'a, annem Sevda Bayır'a ve kardeşim Burak Can Bayır'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Doğrusundan vazgeçmeyen, doğruları için yaşayan, asla pes etmeyen, sınırlarından arınmış, bu meslekte olduğu için mutluluk duyduğum dört dörtlük dostum Cerrahi Bilim Uzmanı Veteriner Hekim Abdulsamet Bilgiç'e hem tezime katkılarından hem de manevi desteğinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

En eski üniversite arkadaşlarımdan, bu yolda beraber yürüdüğüm, beraber çalıştığım ve bu çalışmadan her zaman mutlu olduğum, kendisini benimle beraber bu sürece sürüklediğim sevgili dostum Cerrahi Bilim Uzmanı Veteriner Hekim Uğur Çakır'a hem tezime katkılarından hem de manevi desteğinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Bana bu süreçte varlıklarıyla bile destek olan arkadaşlarıma; hayatıma iyi ki kattığım dediğim, dert dinleme duvarım Vet. Hek. Simge Nur Çayırtepe'ye; beraber güvercin beslerken huzur aşıl原因, huzur kaynağım Vet. Hek. Yahya Muhammed Sarışen'e; hep beraber gördüğüm ve hiç ayrılmayan ikili olan arkadaşlarım Vet. Hek. Cemre Dereköylü ve Vet. Hek. İlayda Siel'e; bu tezde özellikle başında ve sonunda çok emeği geçen Vet. Hek. Berfin Petek'e teşekkür ederim. Hayatımın her döneminde bana destek olan mükemmel insanlar, dostlarım Vet. Hek. Melisa Aydınlı'ya ve End. Müh. Sena Sayraç'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kornea Anatomisi	2
2.2. Kornea Katmanları	3
2.3. Epitelium Anterioris Kornea (Kornea Epiteli)	3
2.4. Lamina Limitans Anterior (Bowman Tabakası)	4
2.5.Substantia Propria Kornea (Stroma)	4
2.6. Lamina Limitans Posterior (Dessement Membran)	5
2.7. Endotelium Kamera Anterioris (Kornea Endoteli)	5
2.8. Kornea Kalınlığı.....	5
2.9. Gözyaşı Film Tabakası.....	6
2.10. Kornea Fizyolojisi	7
2.11. Kornea Reaksiyonları.....	7
2.11.1. Kornea Ödemi	7
2.11.2. Kornea Vaskülarizasyonu	8
2.11.3. Korneada Granülasyon Dokusu (Skar)	8
2.11.4. Kornea Pigmentasyonu (Melanosis)	9
2.11.5. Hücresel İnfiltrasyon.....	9

2.11.6. Korneal Yara İyileşmesi.....	9
2.11.7. Epitel Katmanın İyileşmesi	10
2.11.8. Stromal Katmanın İyileşmesi	12
2.11.9. Endotelyum İyileşmesi.....	13
2.12. Kornea Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	13
2.12.1. Yaş ve Beslenme	13
2.12.2. Travma... ..	13
2.12.3. Enfeksiyon	13
2.12.4. Yangı.....	14
2.12.5. Vaskülarizasyon	14
2.12.6. Fibronektin.....	14
2.12.7. Gözyaşının Etkisi	15
2.12.8. İlaç uygulamaları.....	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM	16
3.1. Materyal	16
3.1.1. Hayvan Materyali.....	16
3.1.2. Rosmarinik Asit	17
3.1.3. Kitosan	17
3.2. Yöntem.....	18
3.2.1. Deneysel Çalışma ve Gruplarının Belirlenmesi	18
3.2.2. Hayvanların Anestezisi ve Korneal Yara Oluşturma	19
3.2.3. Floresein Boyama.....	19
3.2.4. Yara Boyutunun Ölçülmesi	20
3.2.5. Histopatolojik Muayene	21
3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme	22
4. BULGULAR	23
4.1. İstatistiksel Değerlendirme	23
4.2. Histopatolojik İnceleme	26
5. TARTIŞMA	30

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKÇA.....	41
EKLER.....	49
BİLİMSEL ETİK BEYANI	50
ÖZ GEÇMİŞ	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- %** : Yüzde
- μ** : Mikron
- C** : Kitosan
- dk** : Dakika
- ESM** : Ekstrasellüler matriks
- GAG** : Glikozaminoglikanlar
- GFA** : Geç Faz Aktivasyonu
- GLM** : Genel Lineer Model
- Ig** : İmmunglobülin
- IL** : İnterlökin
- K** : Kontrol
- mm** : Milimetre
- MMP** : Matriks Metalloproteinazlar
- RA** : Rosmarinik Asit
- ROT** : Reaktif Oksijen Türleri
- VEBF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Deney grubundaki deneğe RA+C uygulaması.....	18
Resim 2. Alger brush ve kornea bıçağı kullanılarak korneal lezyon oluşturulması.....	19
Resim 3. Deney hayvanının korneadaki lezyon hattının tespiti için yapılan boyama uygulaması.....	20
Resim 4. Kornea yaralarının fotoğraflarının, cetvel, slit lamp ve kamera ile görüntülenmesi.	21
Resim 5. Bilgisayar ortamına aktarılan floresein boya tutulum alanının Image J 1.54j programında ölçülmesi.....	21
Resim 6. RA grubuna ait 2 numaralı ratın 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84. Saatlerde iyileşme düzeyinin görüntülenmesi	25
Resim 7. C grubuna ait 2 numaralı ratın 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84. Saatlerde iyileşme düzeyinin görüntülenmesi	25
Resim 8. K grubuna ait 5 numaralı ratın 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84. Saatlerde iyileşme düzeyinin görüntülenmesi	25
Resim 9. 36. Saatte alınan kontrol grubu kornea örneği	26
Resim 10. 36. Saatte alınan kitosan grubu kornea örneği.....	27
Resim 11. 36. Saatte alınan RA+C grubu kornea örneği.....	27
Resim 12. 84. Saatte alınan kontrol grubu kornea örneği.....	28
Resim 13. 84. Saatte alınan kitosan grubu kornea örneği.....	28
Resim 14. 84. Saatte alınan RA+C grubu kornea örneği.....	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kornea anatomisi (Esson ve Calvarese, 2022)	2
Şekil 2. RAC, C ve K gruplarında ölçülen parametrenin 0–84 saat arasındaki zaman noktalarına göre ortalama değerlerindeki değişim. Yıldız işareti (*) ilgili zaman noktasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu göstermektedir ($p < 0,05$).	24

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kornea Yarası İyileşme Süreci (Eraslan ve diğçerleri, 2009)	10
Tablo 2. Güç analizi testi verileri	17
Tablo 3. RA, C ve K gruplarında ölçülen parametrenin 0-84 saat arasındaki zaman noktalarına göre ortalama \pm standart sapma (Mean \pm SD) değçerleri.	24

ÖZET

KORNEA YARALARINDA ROSMARİNİK ASİTİN İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Bayır B. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Cerrahisi, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2026.

Amaç: Geleneksel tedavi yaklaşımları öncelikle yeniden epitelizasyonu desteklemeyi ve ikincil enfeksiyonları önlemeyi amaçlar; ancak etkinlikleri genellikle inflamasyonun yetersiz kontrolü ve oküler yüzeyde optimal olmayan tutunma süresi ile sınırlıdır. Bu nedenle, sadece epitel onarımını hızlandırmakla kalmayıp aynı zamanda inflamatuvar yanıtı modüle eden ve ilaç biyoyararlanımını artıran yeni lokal ajanlar geliştirmeye yönelik artan bir ilgi vardır. Bu nedenle sunulan tez çalışmasında, rosmarinik asitin kornea yara iyileşmesindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, toplamda 51 adet olmak üzere, erişkin dişi Sprague-Dawley ırkı rat kullanılmıştır. Kontrol, kitosan ile rosmarinik asit+kitosan olmak üzere üç grupta toplam 51 gözde korneal hasar oluşturulmuştur. Deneme modelindeki ratların sol gözünde 3 mm çapında korneal yara oluşturma işlemi gerçekleştirilmiştir. Ratlarda korneal hasar oluşturulduktan sonra 0,12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84. saatlerde floresein boyama yapılarak kobalt mavisi ışık altında fotoğraf çekilmiştir. Kornea yaralarının fotoğrafları cetvel, slit lamp ve kamera yardımıyla görüntülenmiştir ve bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Image J programı kullanılarak lezyonun çeperi poligon yöntemi ile işaretlenerek μm^2 cinsinden ölçülüp kaydedilmiştir. 36. ve 84. saatlerde ötenazi yapıp histopatolojik inceleme için örnekler alınmıştır.

Bulgular: Yapılan çalışmada, eş boyutta oluşturulan lezyonlarda 12., 24., 36., 48., 60., 72. ve 84. saatlerde rosmarinik asit+kitosanın daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, gerçekleştirilen histopatolojik incelemeler sonucunda da rosmarinik asit+kitosan karışımının üstün başarı gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuçlar: Bu çalışmanın bulguları, rosmarinik asit+kitosanın lokal uygulamasının deneysel kornea epitel yara iyileşmesinde önemli bir terapötik avantaj sağladığını açıkça göstermektedir. Hem kontrol hem de yalnızca kitosan uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında, kombine formülasyonun daha hızlı yara kapanmasına, değerlendirilen tüm zaman noktalarında lezyon boyutunda belirgin azalmaya ve klinik iyileşme sonuçlarında iyileşmeye yol açtığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, uygun bir taşıyıcı sistem aracılığıyla uygulanan rosmarinik asidin epitel rejenerasyonunu hızlandırmada kritik bir rol oynadığını doğrulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kornea, hidroksibenzoatlar, kitin, göz yaralanması, doku rejenerasyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ROSMARINIC ACID ON HEALING IN CORNEAL WOUNDS

Bayır B. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Surgery, Master Thesis, Aydın, 2026.

Objective: Conventional treatment approaches primarily aim to support re-epithelialization and prevent secondary infections; however, their effectiveness is often limited by inadequate control of inflammation and suboptimal retention time on the ocular surface. Therefore, there is increasing interest in developing novel topical agents that not only accelerate epithelial repair but also modulate the inflammatory response and enhance drug bioavailability. In this thesis study, it was aimed to investigate the effects of rosmarinic acid on corneal wound healing.

Materials and Methods: In this study, a total of 51 adult female Sprague-Dawley rats were used. Corneal injury was induced in 51 eyes divided into three groups: control, chitosan, and rosmarinic acid+chitosan groups. A 3 mm diameter corneal wound was created in the left eye of each rat. Following corneal injury induction, fluorescein staining was performed at 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72, and 84 hours, and photographs were taken under cobalt blue light. Corneal wound images were obtained using a ruler, slit lamp, and camera and transferred to a computer environment. Using the ImageJ software, the lesion margins were marked with the polygon method, measured in μm^2 , and recorded. At the 36th and 84th hours, euthanasia was performed and samples were collected for histopathological examination.

Results: In the present study, the rosmarinic acid+chitosan was observed to be more effective in lesions of equal size at the 12th, 24th, 36th, 48th, 60th, 72nd, and 84th hours. Furthermore, histopathological examinations also demonstrated superior outcomes in the rosmarinic acid+chitosan group.

Conclusions: The findings of this study clearly demonstrate that local application of rosmarinic acid+chitosan provides a significant therapeutic advantage in experimental corneal epithelial wound healing. Compared with both the control and chitosan-only groups, the combined

formulation resulted in faster wound closure, significant reduction in lesion size at all evaluated time points, and improved clinical healing outcomes. These results confirm that rosmarinic acid, when administered through an appropriate carrier system, plays a critical role in accelerating epithelial regeneration.

Keywords: Cornea, Hydroxybenzoates, Chitin, Eye Injuries, Tissue Regeneration

1. GİRİŞ

Gözler ışığı yakalayabilir, ayarlayabilir ve yalnızca beynin çözebileceği bir kimyasal koda dönüştürebilir. Gözün dış kısmını oluşturan tabaka korneadır. Kornea, düzgün ve saydam olup, konveks dış yüzeye ve konkav iç yüzeye sahip damar içermeyen bir dokudur. Bu tabakanın temel amacı, göz içindeki yapıları korumak ve ışığı retina üzerine iletmek ve odaklamaktır. Kornea, aynı zamanda yapısal bir bariyer görevi gören, gözleri enfeksiyonlara ve diğer zararlı partiküllere karşı koruyan, göz için uygun bir ön kırıcı yüzey sağlayan ve gözün kırma gücünün üçte ikisine katkıda bulunan bir bağ dokudur (Balyen, 2022; Zhu ve diğerleri, 2012).

Kornea üzerindeki çeşitli etkiler; fiziksel yaralanmalar, kimyasal yanıklar, inflamasyon ve hastalıklar doku hasarına yol açar (Chandran ve diğerleri, 2024). Korneanın doku bütünlüğünün bozulmasıyla kornea yaraları oluşur. Geleneksel tedavi yaklaşımları öncelikle yeniden epitelizasyonu desteklemeyi ve ikincil enfeksiyonları önlemeyi amaçlar; ancak etkinlikleri genellikle inflamasyonun yetersiz kontrolü ve oküler yüzeyde optimal olmayan tutunma süresi ile sınırlıdır. Bu nedenle, sadece epitel onarımını hızlandırmakla kalmayıp aynı zamanda inflamatuvar yanıtı modüle eden ve ilaç biyoyararlanımını artıran yeni lokal ajanlar geliştirmeye yönelik artan bir ilgi vardır.

Rosmarinik asit (RA), Lamiaceae alt familyasına ait türlerde bulunan ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip, doğal olarak oluşan bir polifenoldür. Rosmarinik asidin pek çok biyolojik aktivitesi tanımlanmıştır, bunlar arasında antioksidan, anti-inflamatuvar, antibakteriyel ve antiviral etkiler yer almaktadır (Ferreira ve diğerleri, 2015; Vieira ve diğerleri, 2020). Antioksidan bileşikleri için en iyi taşıyıcı kitosandır. İyileşme sürecini hızlandırdığına, tedavi frekansını ve ağrıyı azalttığına, yara yüzeyini koruduğuna dair çalışmalar vardır (da Silva ve diğerleri, 2016; Ishihara ve diğerleri, 2002; Okamoto ve diğerleri, 1995; Wang ve diğerleri, 2008).

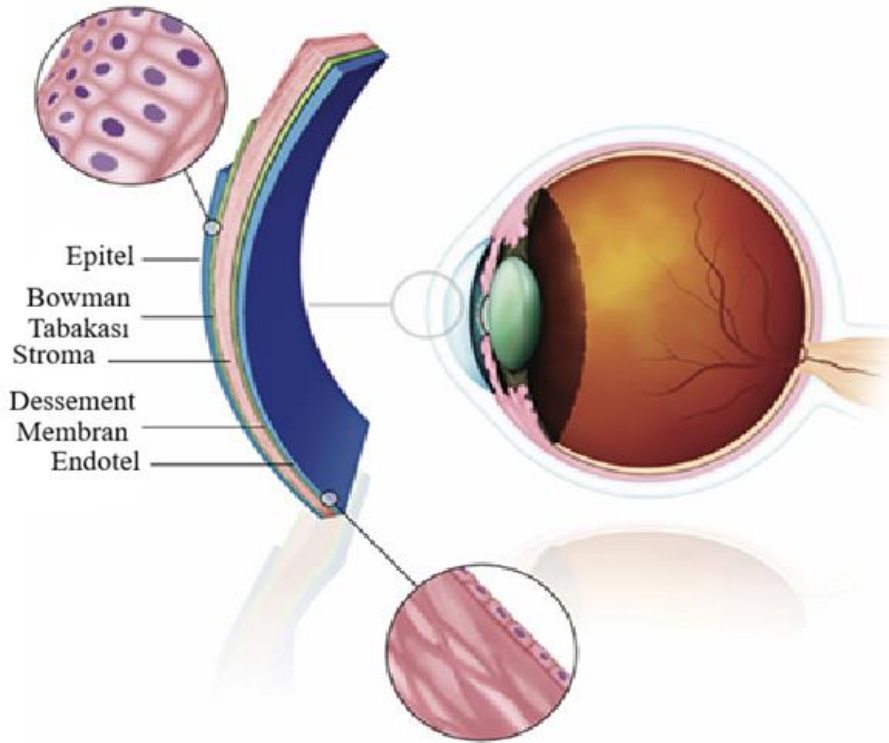
Yapılan literatür taramalarında kornea yaralarında lokal ajan olarak kullanılmaması ve yüksek biyoyararlanımlı bir ajan olması sebebiyle bu çalışmanın gerekli olduğu öngörülmüştür. Bu amaçla bu tez çalışmasında rosmarinik asit+kitosan karışımının kornea yaralarında etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea Anatomisi

Kornea, göz küresinin fibröz tabakasının ön segmentini oluşturan, saydam bir yapıdır ve ışığın retina üzerine odaklanmasında önemli bir rol oynar. Lensle beraber gözün kırma gücüne etki eder (Asbell ve Brocks, 2010; Gelatt, 2021). (Yıl sırasına göre)

Kornea damarsız yapıda olup beslenmesini aköz hümör ve prekorneal gözyaşı filmi aracılığıyla sağlar. Dış ortamdan korunması ise göz kapakları ve üçüncü göz kapağı görev alır. Kornea, sklera ve bulbar konjonktivanın birleştiği noktaya limbus denir. Evcil türlerde korneanın yatay çapı dikey çapından daha büyüktür. Bu fark özellikle büyük otobur hayvanlarda belirgindir. Kornea, eliptik bir şekle sahip olup yatay çapı dikey çaptan daha uzundur. Köpek ve kedilerde bu çaplar arasındaki fark oldukça küçüktür ve bu nedenle kornea neredeyse dairesel bir görünüm sağlar (Gelatt ve Plummer, 2022; Gould ve McLellan, 2014).



Şekil 1. Kornea anatomisi (Esson ve Calvarese, 2022)

2.2. Kornea Katmanları

Kornea, epitel tabakası (epithelium anterius), ön sınırlayıcı lamina veya Bowman tabakası (lamina limitans anterior), Substantia propria veya stroma tabakası, arka sınırlayıcı lamina veya Dessement membranı (lamina limitans posterior) ve endotel tabakası (epithelium camerae anterioris) olarak beş tabakadan oluşur. Kornea katmanlarının her biri, kornea fonksiyonunu ve homeostazını sağlar. Yaralanmaya verdiği tepkiyi etkileyen kendine özgü fiziksel ve biyokimyasal özelliklere sahiptir (Asbell ve Brocks, 2010; König ve Liebich, 2020).

2.3. Epithelium Anterioris Kornea (Kornea Epiteli)

Yüzey ektodermi, göz kapağı ve konjonktiva epiteli ile ortak bir embriyolojik kökene sahip olan kornea epitelini oluşturur. Pürüzsüz, berrak yüzeyi oluşturmaya yardımcı olan, üzerindeki gözyaşı filmiyle birlikte bu düzen içerisindeki bu hücrelerdir. Epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, mikropların ve sıvının kornea stromasına girişini önlemeye yardımcı olur. Epitel hücreleri, bazal limbal kök hücreler tarafından sürekli olarak oluşturulur (Asbell ve Brocks, 2010; DelMonte ve Kim, 2011; Haradhan Chowdhury ve diğerleri, 2021).

Kornea epiteli, kornea kalınlığının yaklaşık dokuzda birini oluşturur. Kornea epiteli, evcil etoburlarda yaklaşık 25–40 µm kalınlığındadır ve ruminantlarda iki ila dört kat daha kalındır (Gelatt ve Plummer, 2022; Gould ve McLellan, 2014).

Üç katmandan oluşur; skuamöz hücre katmanı, kanat hücre katmanı, bazal hücre katmanı. Bazal hücreler, düz bir tabana ve kubbe biçimli bir apekse sahip, uzun, silindirik hücrelerdir. Hücreler sıkışık bir şekilde dizilmiş olup, bu nedenle apikal bölgede bulunan çekirdekler genellikle iki veya alternatif katmanlar şeklinde bulunurlar. Mitoz bölünme, yalnızca bazal hücrelerde veya bazal hücrelerin hemen üstündeki hücrelerde vardır. Komşu hücre yüzeylerinde çok sayıda desmozomal bağlantıya sahip küçük girinti ve çıkıntılar bulunmaktadır (Hogan ve diğerleri, 1971; Shively ve Epling, 1970).

Kanat hücreleri, bazal hücrelerin yüzeyinde yer alan poligonal şekilli hücrelerdir. Kanat hücreleri, türe ve korneadaki konuma bağlı olarak, kalınlıkta iki veya üç katmandan birkaç katmana kadar değişir. Bu katmanlar, kolumnar bazal hücreler ile daha yüzeyel skuamöz

hücreler arasında bir geçiş bölgesi oluşturur. Birkaç katman yassılaştırmış yüzeyel skuamöz hücre vardır (Gelatt, 2021).

2.4. Lamina Limitans Anterior (Bowman Tabakası)

Ön stroma ile sürekli olan rastgele dizilmiş kollajen liflerinden oluşur. Bu tabaka ağırlıklı olarak tip I ve III kolajeni içerir. Bowman tabakası, korneanın şeklini korumaya yardımcı olur ve travmalara karşı da dirençlidir. Bowman katmanını genellikle hiperboliktir ve bu durum gözün optik performansını etkileyebilme potansiyeline sahiptir. Epitele aksine, yok edildikten sonra yeniden oluşma özelliğine sahip değildir ve yaralanma sonrasında fibrotik bir skar doku oluşturabilir (Ehlers ve Hjortdal, 2005; Gandhi ve Jain, 2015).

2.5. Substantia Propria Kornea (Stroma)

Kornea stroması, kornea endoteli, ön kamara, ön iris stroması, siliyer kas ve iridokorneal açının çoğu ile ortak bir embriyolojik kökeni paylaşan mezenkimal nöral krest hücrelerinden kaynaklanır. Kornea stroması, korneanın yapısal çerçevesinin büyük kısmını sağlar ve kalınlığının kabaca %80 ila %85'ini oluşturur (DelMonte ve Kim, 2011).

Stromal yapı, kollajen dokudan oluşan saydam lamellalardan meydana gelir ve bu lamellalar tabakalar hâlinde uzanarak kolaylıkla planlara ayrılabilir. Lamellalar arasında sabit hücreler ve seyrek olarak görülen dolaşan hücreler bulunur. Sabit hücreler, keratosit olarak adlandırılan fibro sitelerdir ve uzantıları stromal lamellaların oluşumu ve devamlılığına katkıda bulunur. Keratositler ince çekirdeklere, belirgin olmayan sınırlara ve hassas hücre membranlarına sahiptir. Lens liflerine benzer şekilde bu hücreler, doku saydamlığını kolaylaştırdığı düşünülen kristalinler içerir. Derin korneal hasar meydana geldiğinde keratositler myofibroblastlara dönüşebilir ve saydam olmayan skar dokusu oluşturabilir. Korneal epitelyumun iyileşmesi göreceli olarak hızlıdır, buna karşın geniş stromal defektlerin yenilenmesi haftalar hatta aylar sürebilir (Gelatt ve Plummer, 2022; Jhanji ve diğerleri, 2021; Spreull, 1966).

2.6. Lamina Limitans Posterior (Dessement Membran)

Dessement membranı, endotelin hiyalin bir bazal membranıdır. Tip IV ve VIII kollajenden oluşur. Bir hayvanın yaşamı boyunca sürekli olarak üretilir ve bu nedenle kalınlığı yaşla birlikte artar. Klinik olarak Dessement membranı elastik özellikler gösterse de gerçekte kollajen fibrillerinden oluşur. Dessement membranında lineer yırtıklar gelişebilir ve bunlar klinikte Haab çizgileri olarak görülebilir (Bergmanson, 2019; Gandhi ve Jain, 2015; Haradhan Chowdhury ve diğerleri, 2021; Lim, 2023).

Dessement membranı, stromal kaybın tamamen olduğu çok derin kornea ülserlerinde açığa çıkar (dessemetosel). Floresein tutmadığı ve ödem olduğu, kan damarları veya beyaz kan hücreleri ile infiltre olmadığı için (çevresindeki kornea stroması gibi), derin bir kornea ülserinin koyu, şeffaf ve bazen dışa doğru kabaran tabanı olarak görünür (Gelatt ve diğerleri, 2022; Maggs ve diğerleri, 2018).

2.7. Endotelium Kamera Anterioris (Kornea Endoteli)

Endotelyum, tek bir hücre tabakasından oluşur. Her hücre altıgen şeklindedir. Yaş ilerledikçe hücre sayısı azalır. Bir kez zarar gören bu hücreler yeniden oluşmaz. Endotelin temel görevi, korneadaki fazla sıvıyı ön kamaraya pompalamak ve çözünen maddeler ile besinlerin korneanın yüzeyel tabakalarına geçişini sağlamaktır; böylece korneanın hidrasyonunu ve beslenmesini düzenler. Bu durum, korneanın hafif dehidrate halde tutulması ve optik saydamlığın sürdürülmesi için gerekli olan “pompa-kaçak hipotezi” olarak adlandırılır (Gandhi ve Jain, 2015; Gould ve McLellan, 2014; Mitchell ve Oliver, 2015).

2.8. Kornea Kalınlığı

Kornea çapı değerleri hayvan türlerine göre değişir. Örneğin, köpeklerde kornea çapı 12.5 x 17 mm'dir; kornea kalınlığı merkezde 0.73–0.95 mm ve çevrede 0.6–0.8 mm'dir. Köpeklerde, kornea epitel tabakası 0.08 mm ve stroma 0.5–0.6 mm kalınlığındadır; bu da tüm kornea kalınlığının %90'ını oluşturur (Akın ve Samsar, 2005).

Kornea kalınlığı; türler, ırklar, bireyler ve konum (yani merkezi karşılık çevresel kornea) arasında değişir. Çoğu evcil hayvanda 1 mm'den az kalındır. Kornea kalınlığı ayrıca yaştan ve günün saatinden de etkilenir. Kornea kalınlığı köpek, kedi ve atla yaşla birlikte anlamlı ölçüde artar (Gelatt ve Plummer, 2022).

2.9. Gözyaşı Film Tabakası

Gözyaşı filmi, oküler yüzeyi örter ve çevresel etkenlere karşı koruma sağlamak, oküler yüzeyi nemli tutmak, ışığın kırılabilmesi için düzgün bir optik yüzey oluşturmak ve konjonktiva ile avasküler korneanın sağlığını sürdürmek açısından hayati öneme sahiptir. Gözyaşının pH'ı ortalama 7,45'tir. Gözyaşı filmi kavramsal olarak üç ana tabakadan oluşur: içte müsin, ortada aköz, dışta ise lipid tabakası (Chang ve Boonkit, 2023; Davidson ve Kuonen, 2004; Dubielzig ve diğerleri, 2010).

Müsin tabaka, özellikle alt konjunktival kesede yoğunlaşan, konjunktivada bulunan goblet hücreleri tarafından salgılanır. Bu tabakanın, gözyaşı film tabakasının korneal yüzeye yapışmasını sağladığı düşünülmektedir. Mukuslar membrana bağlı olarak sınıflandırılır. Membrana bağlı mukuslar, yüzey epitel hücrelerinin mikropililerinin kenarlarında bulunur ve epitel-gözyaşı filmi arayüzünde yoğun bir glikokaliks oluşturur. Bu yapı, patojen penetrasyonunu engeller ve aköz tabakanın bütünlüğünü güçlendirir. Sekretuar mukuslar ise debris uzaklaştırılmasına, sıvının yerinde tutulmasına ve savunma moleküllerinin bağlanmasına yardımcı olur (Gould ve McLellan, 2014).

Aköz tabaka, lakrimal ve üçüncü göz kapağına ait bezler tarafından üretilir ve gözyaşı film tabakasının büyük kısmını oluşturur. Su, elektrolitler, glukoz, üre, yüzey aktif polimerler, glikoproteinler ve gözyaşı proteinlerinden meydana gelir. Gözyaşı proteinleri arasında sekretuar immüoglobulin (Ig)A, IgG, IgM, albümin, lizozim, laktoferrin, lipokalin, epidermal büyüme faktörü, dönüşümleyici büyüme faktörleri ve interlökinler bulunur (Davidson ve Kuonen, 2004; Doughty, 2002; Gould ve McLellan, 2014).

Lipid tabakası (meibum), gözyaşı filmi stabilize ettiği ve evaporatif kaybı azalttığı düşünülen katmandır ve meibomian bezleri tarafından üretilir. Meibumun lipid bileşenleri arasında monoesterler, sterol esterleri, trigliseritler, serbest steroller, serbest yağ asitleri ve polar lipidler yer alır. Lipid tabaka, düzgün bir optik yüzey görevi görür, gözyaşı filminin yüzey

gerilimini azaltır, buharlaşmayı yavaşlatır (Gould ve McLellan, 2014; Pflugfelder ve Stern, 2020).

2.10. Kornea Fizyolojisi

Kornea, hücresele ve hücresele olmayan bileşenlerden oluşur. Hücresele bileşenler epitel hücreleri, keratositler ve endotel hücrelerini içerir. Hücresele olmayan bileşenler arasında kolajen ve glikozaminoglikanlar bulunur. Normal kornea, fizyolojik olarak kılcal damarsız ve optik olarak şeffaf bir doku olup optimal görme fonksiyonunu destekler. Normal korneada kan damarları bulunmaz; bu özellik, korneanın anatomisindeki bazı diğer yapısal faktörlerle birleştiğinde, bu dokunun şeffaf olmasından sorumludur. Sağlıklı bir kornea ışığı iletir ve ışık ışınlarını mercek aracılığıyla retinaya odaklamak için kırıcı bir ortam görevi görerek gözün kırılma gücünün üçte ikisini sağlar (Mohan ve diğerleri, 2022; Sridhar, 2018).

2.11. Kornea Reaksiyonları

2.11.1. Kornea Ödemi

Kornea ödemi, kornea boyunca sıvı taşınımının bozulmasına bağlı olarak gelişen aşırı korneal hidrasyon durumudur. Epitel ödeminde sıvı önce bazal hücreler içinde, ardından epitel hücreleri arasında birikerek mikrobülaların oluşmasına neden olur; sonunda sıvı bazal hücre tabakasının altında birikir ve kornea yüzeyini yukarı doğru kaldırarak bullaların oluşumuna yol açar. Endotelial disfonksiyon, korneal hipoksi ve artmış göz içi basıncı, kornea ödeminin en yaygın nedenleridir. Stromal infiltrasyon ve inflamasyon da kornea ödeminde sebep olabilir (Moore, 2003; Potter ve diğerleri, 2008).

Epitelde meydana gelen herhangi bir hasar veya epitel kaybı, lokalize ödeme yol açar; ancak bu ödem genellikle geçicidir çünkü epitel hızla yeniden oluşur. Buna karşılık, endotel hasarı çok daha ciddi sonuçlara neden olur; endotel hücrelerinin sınırlı rejeneratif kapasitesi nedeniyle belirgin ve çoğu zaman kalıcı saydamlık kaybı ortaya çıkar (Agrawal ve diğerleri, 2003; Martin ve diğerleri, 2019).

2.11.2. Kornea Vaskülarizasyonu

Kornea normalde kan damarı içermez; ancak çeşitli kronik patolojik süreçlere yanıt olarak ve özellikle damarlanmış stromal iyileşme sırasında damarlar korneal stromaya invaze olur. Kornea stromal vaskülarizasyonu, kornea yaralanması veya iltihabına karşı spesifik olmayan bir tepkidir (Maggs ve diğerleri, 2018).

Korneal vaskülarizasyon yüzeysel, derin veya her ikisi birden olabilir. Yüzeysel damarlar stromanın ön üçlüsünde bulunur ve “ağaç benzeri” görünürler; yani limbus üzerinde tek bir damar olarak başlar ve kornea içerisinde geniş biçimde dallanırlar. Çok yüzeysel damarlar, konjonktival dolaşım ile devamlı olduklarından limbusu çaprazlarken görülebilirler. Derin intrastromal damarlar ise daha çok “çit benzeri” görünür; yani daha kısa ve daha düz olup daha az dallanırlar ve boya fırçası darbelerine benzerler. Limbusun altından çıkıyormuş gibi görünürler çünkü siliyer dolaşım ile devamlıdır (Agrawal ve diğerleri, 2003; Kamil ve Mohan, 2021).

2.11.3. Korneada Granülasyon Dokusu (Skar)

Kornea üzerindeki çeşitli etkiler; fiziksel yaralanmalar, kimyasal yanıklar, inflamasyon ve hastalıklar, doku hasarına yol açarak dokuyu daha fazla zarardan korumak ve doku bütünlüğü ile fonksiyonlarını yeniden sağlamak amacıyla karmaşık bir inflamatuvar ve fibrotik doku yanıtı ile doku yeniden yapılanması ve iyileşme süreçlerini tetikler. Doku yeniden yapılanması esas olarak, yara bölgesini kapatmak ve alttaki dokuyu enfeksiyon ile ek hasardan korumak için yeni bir ekstraselüler matriksin (ESM) üretilmesini içerir. ESM bileşenlerinin aşırı birikimi ve matris yeniden şekillenmesi, korneal opasitelere yol açarak sonuçta ışık geçişini engelleyen ve görme bozukluğuna neden olan skarlı bir kornea ile sonuçlanır. Yüzeysel ve hafif skarlar birkaç ay içinde iyileşebilir ve görme geri kazanılabilir; ancak derin veya ciddi skarlar genellikle kötüleşir ve korneal körlükle sonuçlanır (Chandran ve diğerleri, 2024).

2.11.4. Kornea Pigmentasyonu (Melanosis)

Kornea melanozisi, sıklıkla klinik bir tanıymış gibi pigmenter keratit olarak adlandırılrsa da gerçekte kornea melanozisi yalnızca kronik korneal irritasyonun her biri farklı tedavi ve prognoza sahip çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilen bir bulgusudur. Melanin tipik olarak korneal epitelde ve bazen de anterior stromada birikir ve normalde limbusla sınırlı olan melanositlerin proliferasyonu ve santrifugal migrasyonu sonucunda ortaya çıkar. Klinik olarak koyu kahverengi-siyah rengi ve oldukça belirgin sınırları ile kolayca tanımlanabilir. Limbus ne kadar yoğun pigmentli ise, korneal melanosisin gelişme olasılığı ve şiddeti de o kadar artar. Kornea pigmentasyonu, keratokonjunktivitis sikka gibi mekanik, bağışıklık aracılı ve gözyaşı filmi bozuklukları da dahil olmak üzere çeşitli tahriş edici uyaranlara bağlı olarak korneada oluşan biyolojik bir yanıtıdır (Anoop ve diğerleri, 2015; Maggs ve diğerleri, 2018).

2.11.5. Hücresel İnfiltrasyon

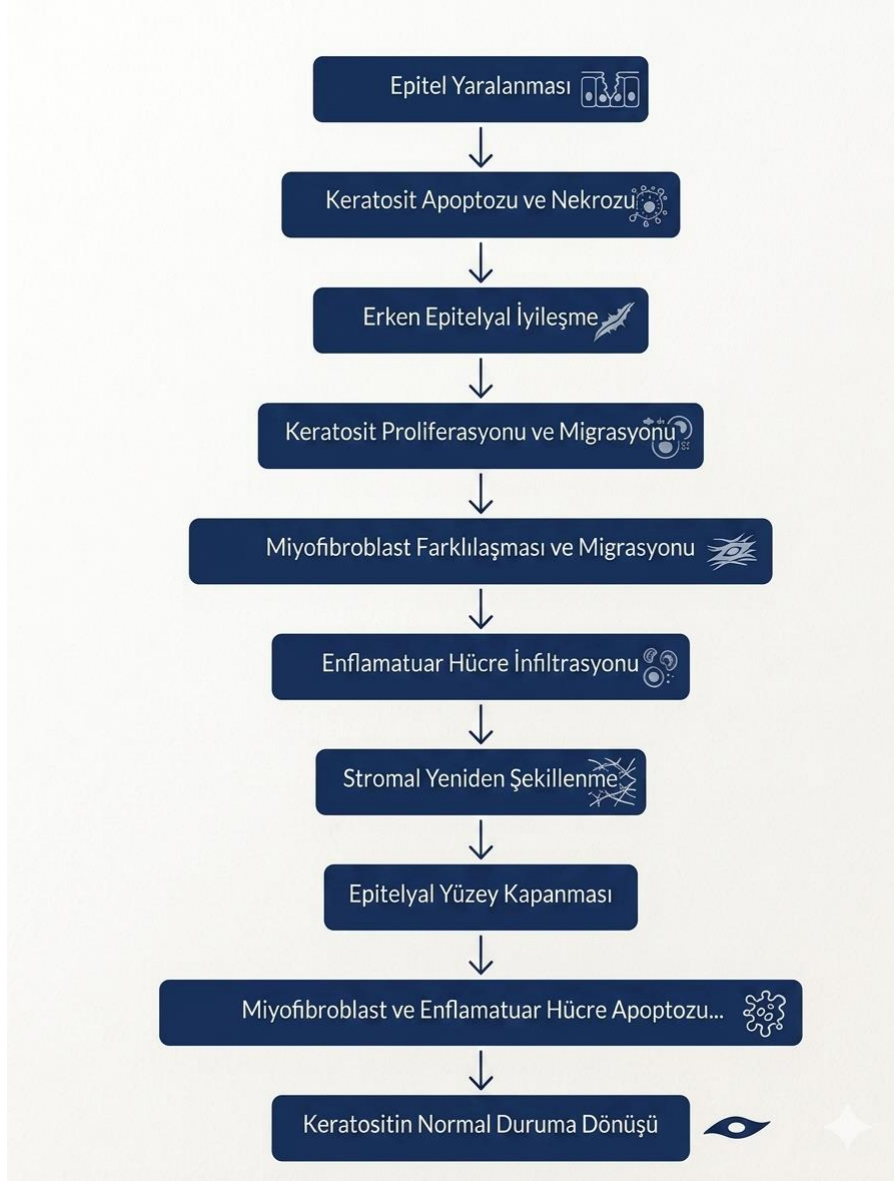
Kornea yaralanmasından yaklaşık 12–24 saat sonra, korneal stromaya inflamatuvar hücrelerin girişi başlar. Bu inflamatuvar hücrelerin stromaya, limbal kan damarlarından ve muhtemelen gözyaşı filminden geçer (Wilson ve diğerleri, 2001).

Korneal stromanın inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vücudun diğer bölgelerinde beyaz kan hücrelerinin birikimine benzer şekilde görünür; yani nötrofiller baskın olduğunda irin benzeri sarımsı-yeşil bir renk değişikliği şeklinde ya da süpürasyonun daha az olduğu durumlarda gri-beyaz bir bölge olarak izlenir (Maggs ve diğerleri, 2018).

2.11.6. Korneal Yara İyileşmesi

Kornea yara iyileşmesi karmaşık bir süreçtir; mekanizmaları ve altında yatan genetik kontrol tam olarak anlaşılammıştır. Bu süreç, epitel hücreleri, stromal keratositler, inflamatuvar hücreler ve lakrimal bez hücreleri tarafından üretilen çok sayıda büyüme faktörü, sitokin ve proteazın entegre eylemlerini içerir. Herhangi bir yarayı onarmanın ilk aşaması, hasarlı dokunun uzaklaştırılmasıdır. Bunu, dokunun doğasına ve uğranılan hasarın derecesine bağlı olarak ya onarım ya da yenilenme takip eder. Son olarak, yara iyileşme sürecini durdurma

gerekliliği vardır, aksi takdirde her yaralanma kontrolsüz büyümeye ve çoğalmaya yol açacaktır. Bu süreçlerin etkileşimi dokuya bağımlıdır (Maycock ve Marshall, 2014).



Tablo 1. Kornea Yarası İyileşme Süreci (Eraslan ve diğerleri, 2009)

2.11.7. Epitel Katmanın İyileşmesi

Kornea epiteli büyük bir rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Bir yaralanmanın ardından, lezyonun kenarındaki epitel hücreleri dakikalar içinde kayarak hasarlı bölgeyi örtmeye başlar (migrasyon). Epitel hücreleri defekti kapladıktan sonra mitoz gerçekleşir (proliferasyon) ve çok katlı epitel yüzeyi kademeli olarak yeniden oluşturulur. Son aşamada, hemidesmozomlar

aracılığıyla bazal membrana sıkı tutunma yeniden sağlanır (adhezyon)(Maggs ve diğerleri, 2018; Wilson, 2020).

Gecikme fazı, yara kenarındaki epitel hücrelerinin göçü için hücrelerin ve oküler yüzeyin yeniden organize olduğu ilk hazırlık fazıdır. Hasarlı hücreler apoptoza uğrar ve gözyaşı filmine dökülür. Fibronektin, hücrelerin bu çıplaklaşmış yüzey üzerinde kolayca kayabileceği geçici bir matris sağlayarak göç aşamasına yardımcı olur. Yaralı alandaki bazal hücreler, hemidesmozomlardan ayrılır; bu durum, çevrede zayıf bir hücre-substrat bağlantısı oluşturan $\alpha\beta4$ integrininin dağılmasına neden olur. $\alpha\beta4$ integrini, tipik olarak sitoskeletal elementleri alttaki Bazal membrana bağlama işlevi görür. Adherens bağlantıları ve gap bağlantıları da ayrışır. Gecikme fazı sırasında, kademeli olarak hücreler arası bağlantılar sökülür, hücre-substrat bağlantıları zayıflar ve hücre göçü için geçici bir matris biriktirilir (Ghafar ve diğerleri, 2021).

Migrasyon fazı, hasar görmemiş bölgeye komşu epitelyal hücrelerin yassılaşılarak, bütünlüğünü koruyan tek bir tabaka hâlinde yaralanma alanını örtmek üzere göç etmesiyle başlar. Öncü hücreler, geçici matriks üzerinde ilerlerken epitelyal tabakayı sürükleyerek hareket ettirir. Hücreler, filopodiler oluşturarak göç ederken, sitoskeletal kontraktıl mekanizmalar santripedal hücre hareketini destekler. Hücreler saatte 0,05 - 0,06 mm'lik sabit bir hızla göç eder ve bu süreçte mitotik aktivite göstermezler (Ghafar ve diğerleri, 2021).

Hücre proliferasyon fazı hücreysel proliferasyon, yara alanının yeniden hücrelerle doldurulması amacıyla daha sonra gerçekleşir. Epitel yaralanmasını takiben, doğal deskuamasyon sürecinde bir duraklama meydana gelir; yara kenarına yakın hücreler yaklaşık bir güne kadar bölünmeyi durdururken, yaradan belirli bir mesafedeki hücrelerde hücre bölünme hızı artar. Mitotik bir dalga periferden yara alanına doğru ilerler ve yara iyileşip epitelin normal kalınlığı yeniden sağlanana kadar devam eder (Dua ve diğerleri, 1994; Lu ve diğerleri, 2001; Martin ve diğerleri, 2019).

Bazal korneal epitel hücreleri, ekstrasellüler matriksin çeşitli bileşenlerine, membrana bağlı integrin reseptörleri aracılığıyla tutunur. Bunlar adezyon plakları olarak adlandırılır ve hücrenin sitoskeletonunu, laminin ve tip IV kollajen gibi korneal bazal membran proteinlerine bağlar. Hücre içi aktin, vinculin, talin, α -aktin, fimbrin ve geç faz aktivasyonu (GFA) integrin ailesi gibi hücre yüzey adezyon molekülleri aracılığıyla bağlantılar oluşturabilir (Maycock ve Marshall, 2014).

Hemidesmozomların yokluğunda, hücre içi aktin, vinkulin, talin, α -aktin, fimbrin ve çok geç aktivasyon integrinleri ailesi gibi çeşitli hücre yüzeyi adezyon molekülleri aracılığıyla bu tür bağlantıları medyatör olarak sağlayabilir. Bu moleküller, fibronektin, laminin ve bazal membranın diğer bileşenleri için reseptör görevi görür (Dua ve diğerleri, 1994).

Fokal bağlantılar ilk olarak lamellipodlar ve filopodlar aracılığıyla oluşturulur. Bunlar, hücre içi kontraktıl mekanizmalar artçı hücreleri öne doğru çekerken geçici bir tutunma sağlar. Fibrin ve fibronektin, epitel hücrelerini plazminojen aktivatörü salmaya uyarır. Bu enzim, plazminojeni plazmine dönüştürür; plazmin ise hücre-substrat adezyonlarını lizise uğratarak hücrelerin ilerlemesine ve yeni adezyonlar oluşturmaya olanak tanır. Bu döngü, yara kapanıp hücre göçü sonlanana kadar tekrarlanır. Bazal lamina sağlam ise, hemidesmozomlar yaklaşık bir hafta içinde oluşur. Bazal lamina uzaklaştırılmışsa, hemidesmozomların yeniden oluşumu çok daha yavaştır. Bu nedenle, bazal laminanın kaybedildiği durumlarda epitel uzun süre yeniden hasara açık hâlde kalır; çünkü epitelin bazal laminaya tutunması, stromaya adezyon için kritik öneme sahiptir (Dua ve diğerleri, 1994; Dua ve Forrester, 1987; Martin ve diğerleri, 2019).

2.11.8. Stromal Katmanın İyileşmesi

Stromal onarım, epitelin onarımına göre daha yavaş gerçekleşir ve çoğu zaman tamamlanması aylar sürebilir. Stromal onarım, vasküler büyüme, pigment migrasyonu ve düzensiz bir şekilde kolajen rejenerasyonu ile eşlik edebilir. Stromal kollajen, iki mekanizmadan biri (veya her ikisi) aracılığıyla değiştirilebilir. Basit (yüzeysel, non-enfeksiyöz ve akut) stromal yaralar, genellikle avasküler iyileşme geçirir; bu süreçte “dinlenme halinde” olan stromal keratositler aktive olarak fibroblastlara dönüşür ve çevresindeki ekstraselüler matriks ile birlikte kollajen sentezleyebilirler. Buna karşılık, komplike (derin, enfekte veya kronik) korneal stromal lezyonlar genellikle vaskülarize olmuş iyileşme gerektirir (Jhanji ve diğerleri, 2021; Maggs ve diğerleri, 2018; Wilkie ve Whittaker, 1997).

2.11.9. Endotelyum İyileşmesi

Kornea endoteli, korneanın en iç tabakasıdır ve basit küboidal hücrelerin tek bir katmanından oluşur. Stromayı göreceli bir dehidrasyon durumunda tutarak stromal şeffaflığı korur. Yaralandığında, kornea endoteli mevcut hücrelerin göçü ve büyümesi yoluyla iyileşir. Stromada keratositlerin ölümüne neden olan IL-1, endotelyal iyileşme sırasında hücre göçünü artırır. Yaralanan endotel, arka stromada keratosit apoptozuna yol açar (Kamil ve Mohan, 2021).

2.12. Kornea Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.12.1. Yaş ve Beslenme

Yaşlanma ile korneada iyileşmenin arasında doğru orantı vardır. Yaşlanma iyileşmeyi geciktirir. C vitamini ve A vitamininin iyileşmeye etkisi gözlenmiştir (Dua ve Forrester, 1987; Jhanji ve diğerleri, 2021).

2.12.2. Travma

Travmaların etkisi, yüzeysel korneal abrazyonlardan daha şiddetli laserasyonlara veya perforasyonlara kadar değişebilir. Travmanın derecesi, artan sitokin salınımı ve onarım sistemini başlatan bağışıklık hücresi infiltrasyonu ile birlikte enflamatuar yanıtı belirler (Chandran ve diğerleri, 2024).

2.12.3. Enfeksiyon

Enfeksiyöz nedenler arasında bakteriyel, viral, fungal ve protozoal ajanlar yer alır. Enfeksiyöz etiyojilerden kaynaklanan kornea ülserleri, ilerleyici stromal hasara yol açabilir. Patojenler tarafından tetiklenen enflamatuar yanıtlar, doku hasarını şiddetlendirerek yara iyileşme sürecine karmaşıklık katmanları ekleyebilir. Enfeksiyonu durdurmak ve kornea şeffaflığı üzerindeki etkiyi en aza indirmek için zamanında teşhis ve hedefe yönelik

antimikrobiyal müdahaleler hayati önem taşır. Şiddetine bağlı olarak, enfeksiyona bağlı kornea skarlaşması, ülserin tamamen iyileşmesinden sonra bile kalıcı olabilir. Enfeksiyonun neden olduğu kornea vaskülarizasyonu (damarlanması), kornea nakli sonrası greft reddi riskini artırabilir (Chandran ve diğerleri, 2024; Dubielzig ve diğerleri, 2010).

2.12.4. Yangı

İnflamasyon; özgün uyarının sürmesi, belirgin ve uzun süreli doku yıkımı, yabancı cisim varlığı veya bozulmuş kanlanma ile kronik hâle gelir. Kronik inflamasyon sıklıkla eksüdatif ve proliferatiftir, haftalar içinde gelişir ve onarım süreciyle iç içe geçer. Lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu, kronik hastalığın ayırt edici özelliğidir ve immün aracılı bir süreci düşündürür. Kalıcı yabancı cisim varlığında bölgede dev hücreler ve anormal skar dokusu gözlenir. Yangıyı bastırmak amaçlı kullanılan lokal steroidler önemli düzeyde iyileşmenin gecikmesine neden olur. Korneadaki laserasyondan sonra bölgeye hücum eden yangı hücrelerinin yaranın onarımı yanı sıra iyileşme üzerine olumsuz etkileri de olabilmektedir (Gelatt, 2021; Maggs ve diğerleri, 2018).

2.12.5. Vaskülarizasyon

Korneanın damar içermeyen yapısının korunmasının, pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörlerin aktiviteleri arasındaki bir dengeyi içeren aktif bir süreç vardır. Çeşitli inflamatuvar, enfeksiyöz, dejeneratif veya travmatik bozukluklar neovaskülarizasyona yol açabilir (Maycock ve Marshall, 2014; Roy ve diğerleri, 2008).

2.12.6. Fibronektin

Fibronektin, hücre dışı matrisin düzenlenmesine ve homeostazının korunmasına yardımcı olan bir glikoproteindir. Fibronektin, hücrelerin bölgede kolayca kayabileceği çıplak yüzey üzerinde geçici bir matris sağlayarak göç fazına yardımcı olur (Ghafar ve diğerleri, 2021; Mayer ve diğerleri, 2013).

2.12.7. Gözyaşının Etkisi

Gözyaşı filmi, göz yüzeyini kaplar ve gözü çevresel etkenlerden korumak, göz yüzeyini nemlendirmek, ışık kırılması için pürüzsüz bir yüzey sağlamak ve konjonktiva ile damarsız korneanın sağlığını korumak için gereklidir. Korneadaki yüzeyel hücrelerin gözyaşı filmine dökülerek uzaklaştırılmasının senkronize bir şekilde gerçekleşmesi, korneal homeostazın ve yara iyileşmesinin dinamik dengesine katkıda bulunur (Chang ve Boonkit, 2023; Ghafar ve diğerleri, 2021).

2.12.8. İlaç uygulamaları

Lokal antibiyotikler, korneal yaralanmaların yönetiminde temel bir tedavi yaklaşımıdır. Florokinolonlar gibi ajanlar; hızlı etki başlangıçları ve bakterilere karşı geniş spektrumlu etkinlikleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Lokal uygulama avantajı ve minimal sistemik yan etkiler, bu ajanları erişilebilir ve kullanımı kolay hale getirmektedir. Bununla birlikte, aşırı kullanımları antibiyotik direncine yol açabilmektedir. Ayrıca stromal tabakalara penetrasyonlarının sınırlı olabilmesi nedeniyle, sekonder enfeksiyonların önlenmesi ve oküler mikrobiyomun hassas dengesinin korunması açısından dikkatli klinik izlem gereklidir (Chandran ve diğerleri, 2024b; Dang ve diğerleri, 2022; Qazi ve diğerleri, 2010; Tafti ve diğerleri, 2025).

Lokal NSAİİ kullanımına bağlı olarak gecikmiş yara iyileşmesi ve artmış korneal erime riski bildirilmiştir. (Barba ve diğerleri, 2000; Chandran ve diğerleri, 2024b; Hersh ve diğerleri, 1990)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan Materyali

Materyali, 10-12 haftalık 200-250 gram ağırlığında Spraque Dawley ırkı 51 dişi rat oluşturmuştur. Bu çalışmayı gerçekleştirmek için kullanılan ratlar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi tarafından sağlanmıştır.

Deneysel süresinden birkaç hafta önce kendilerine ait bireysel kafeslerde deneysel süresince ise 3-4'lü gruplar halinde optimal sıcaklık ve nem koşullarında (22 °C, %50-60, 12 saat aydınlık / karanlık döngüsü) barındırılarak ve düzenli olarak kontrolleri sağlanarak yem ve suya ulaşımları sağlanmıştır. Günlük temizlikleri düzenli olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) 06.08.2024 tarih ve 64583101/2024/55.sayılı olurları ile yürütüldü.

Hayvan sayısı güç analizi testi ile belirlenmiştir. Güç analizi testi %95 güven (1- α), %95 test gücü (1- β) ve d=0.45 etki büyüklüğü tekrarlanan ölçümler ANOVA analizine göre her bir grupta alınması gereken örnek sayısı 51 olarak belirlenmiştir, çalışmada ise kontrol ve kitosan grubunda 17' şer rosmarinik asit+kitosan grubunda ise 17 rat olacak şekilde 51 hayvan çalışmaya alınmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Güç analizi testi verileri

F tests - ANOVA: Repeated measures, between factors	
Analysis:A priori: Compute required sample size	
Input:Effect size f	=0.45
α err prob	=0.05
Power (1- β err prob)	=0.95
Number of groups	=3
Number of measurements	=4
Corr among rep measures	=0.5
Output: Noncentrality parameter λ	=16.5240000
Critical F	=3.1907273
Numerator df	=2.0000000
Denominator df	=48.0000000
Total sample size	=51
Actual power	=0.9508089

3.1.2. Rosmarinik Asit

Deneysel çalışmada kitosan ile birleştirilerek kullanılmıştır. HPLC formunda rosmarinik asit kullanılmıştır. Rosmarinik asit %10 oranında ve kitosan (%0,01) %90 oranında kullanılarak karışım oluşturulmuştur.

3.1.3. Kitosan

Deneysel çalışma boyunca rosmarinik asitin kitosan ile birleştirilerek elde edilen karışım kullanılmıştır.

3.2.Yöntem

3.2.1. Deneysel Çalışma ve Gruplarının Belirlenmesi

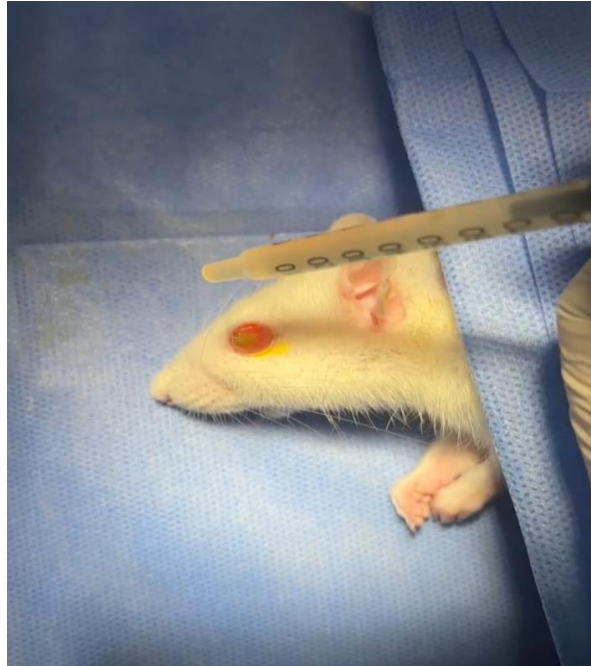
Kontrol, kitosan ile rosmarinik asit+kitosan olmak üzere üç grupta toplam 51 gözde korneal hasar oluşturulmuştur. Deneme modelindeki travmatik lezyonun, tek gözde olması, tüm gözü kaplamaması ve hayvanların fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamalarına engel olmayacak büyüklükte olması nedeni ile ratların sol gözünde 3 mm çapında korneal yara oluşturma işlemi gerçekleştirilmiştir. Lezyonlar oluşturulduktan sonra gruplar randomize olarak oluşturulmuştur. Böylece deneme 51 ratın 51 gözü üzerinde yürütülmüştür.

Denemede ratlar aşağıdaki şekilde 3 gruba ayrılmıştır;

Birinci grup (Kontrol grubu): Bu gruptaki kornea yarası oluşturulan 17 ratın 17 gözüne hiçbir uygulama yapılmamıştır.

İkinci grup (Kitosan): Bu grupta kornea lezyonu oluşturulan 17 ratın 17 gözüne 3 gün boyunca günde 2 kez kitosan uygulanmıştır.

Üçüncü grup (rosmarinik asit + kitosan): Bu grupta yer alan 17 ratın 17 gözüne günde iki kez rosmarinik asit ve kitosan ile oluşturulan karışım uygulanmıştır (Resim 1).

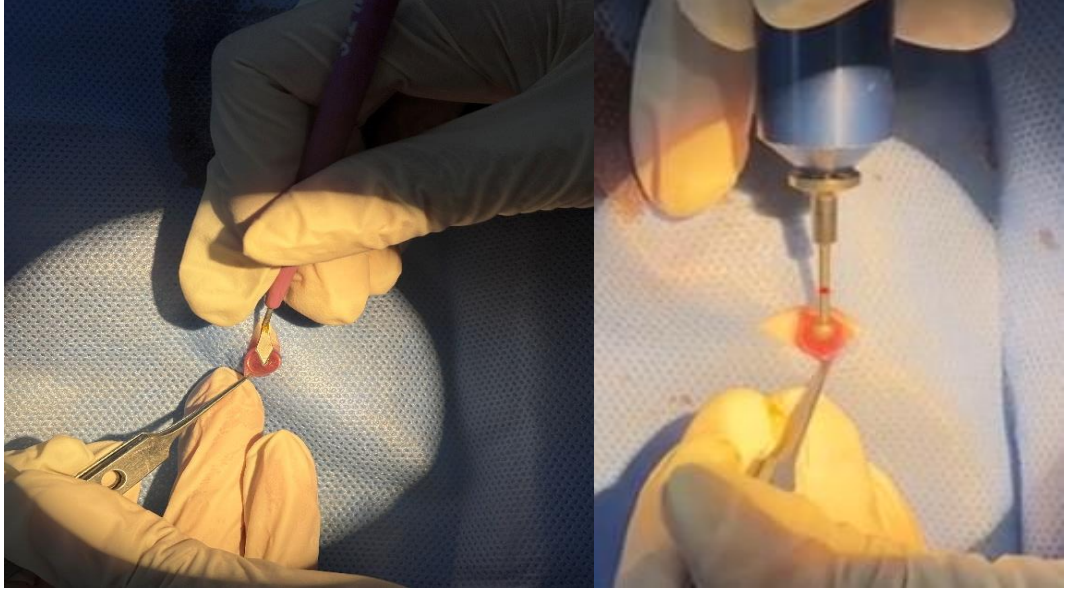


Resim 1. Deneysel gruptaki deneğe RA+C uygulaması

3.2.2. Hayvanların Anestezisi ve Korneal Yara Oluşturma

Ratlara anestezi protokolü olarak intraperitoneal yolla 10 mg/kg Xylazine hydrochloride (Rompun®, 10 mg/kg, %2, Bayer, İstanbul, Türkiye) ve 70 mg/kg Ketamin hydrochloride (Ketasol®, 70 mg/kg, %10 İnterhas, Ankara, Türkiye) uygulanarak genel anestezide alınmıştır. Yatar pozisyonundaki ratlar cerrahi prosedüre uygun, asepsi antisepsi kuralları çerçevesinde hazırlanmıştır.

Cerrahi prosedürde, genel anestezi altındaki ratlar sağ lateral pozisyona alındıktan sonra sol gözlerinde operasyon mikroskobu ve punch biyopsi aleti kullanılarak kornea lezyonu oluşturulmuştur. 3 mm çapındaki punch biyopsi aleti (KAI, tek kullanımlık) kullanılarak korneal defektin sınırları belirlendi ve Alger brush ile keratektomi işlemi gerçekleştirilmiştir (Resim 2).

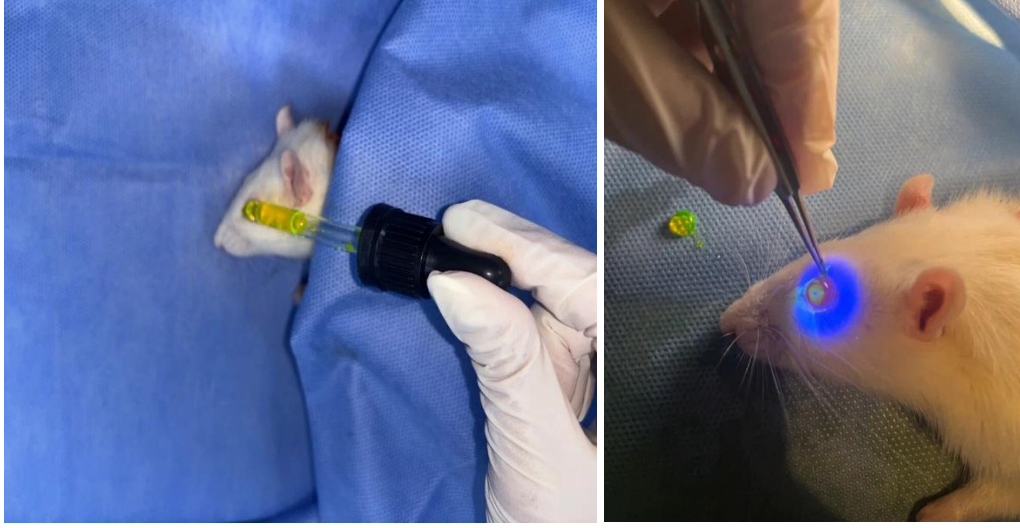


Resim 2. Alger brush ve kornea bıçağı kullanılarak korneal lezyon oluşturulması.

3.2.3. Floresein Boyama

Korneadaki lezyonlarının tespit edilmesi amacıyla, 1 damla floresein boya (Floresein, HSA Grup Veteriner Malzemeleri San. ve Tic. A.Ş., İzmir, Türkiye) uygulanmıştır. Uygulamanın ardından göz, floresenin temizlenmesi için %0,9 NaCl içeren fizyolojik tuzlu su

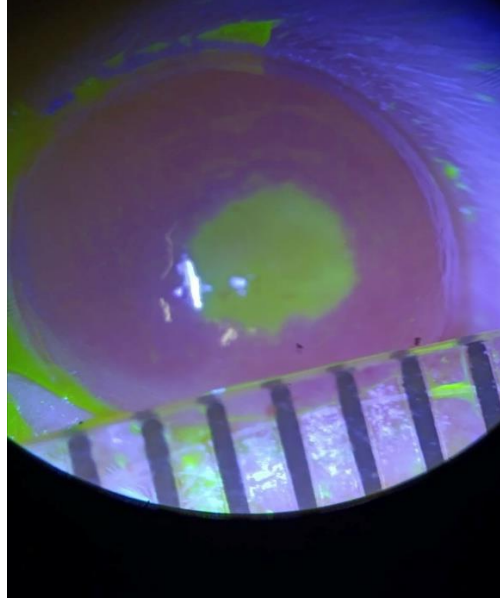
(500 ml solüsyon, Turkfleks) ile yıkanmıştır. Lezyonların değerlendirilmesi, slit lamp cihazı kullanılarak kobalt mavisi ışık kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Resim 3). Çalışmaya herhangi bir lezyon içermeyen ratlar dahil edilmiştir. Ratlarda korneal hasar oluşturulduktan sonra 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84. saatlerde floresein boyama yapılarak kobalt mavisi ışık altında fotoğraf çekilmiştir.



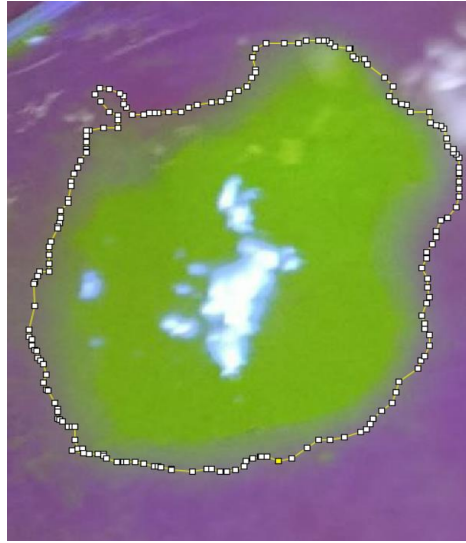
Resim 3. Deney hayvanının korneadaki lezyon hattının tespiti için yapılan boyama uygulaması

3.2.4. Yara Boyutunun Ölçülmesi

Kornea yaralarının fotoğrafları cetvel, slit lamp ve kamera yardımıyla görüntülenmiştir (Resim 4) ve bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Image J 1.54j (National Institutes of Health and the Laboratory for Optical and Computational Instrumentation, University of Wisconsin) görüntü işleme yazılım programı kullanılarak lezyonun çeperi poligon yöntemi ile işaretlenerek μm^2 cinsinden ölçülüp kaydedilmiştir (Resim 5).



Resim 4. Kornea yaralarının fotoğraflarının, cetvel, slit lamp ve kamera ile görüntülenmesi.



Resim 5. Bilgisayar ortamına aktarılan floresein boya tutulum alanının Image J 1.54j programında ölçülmesi.

3.2.5. Histopatolojik Muayene

Göz dokuları %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonunda 24–48 saat süreyle tespit edildikten sonra standart doku takip protokolü doğrultusunda işleme alındı. Bu süreçte dokular alkol serilerinden geçirilerek dehidre edildi, ksilenle şeffaflandırıldı ve parafine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan 4–5 μm kalınlığında kesitler hazırlanarak

Hematoksilen–Eozin boyama yöntemi ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51) incelendi ve mikroskopik dijital fotoğrafları (Olympus SC180) çekildi.

3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi MedCalc Statistical Software version 20.0 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma (Mean \pm SD) olarak sunuldu. RA ve kitosan karışımı uygulanan grup RAC, yalnızca kitosan uygulanan grup C ve uygulama yapılmayan koontrol olarak belirlenen grup K ile gösterildi. Gruplar arasındaki farklar ve zaman içerisindeki değişimlerin değerlendirilmesi amacıyla grup (RA, C ve K), zaman (0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84 saat) ve grup \times zaman etkileşimini içeren doğrusal karma etkili model (linear mixed-effects model) kullanıldı. Modelde bireyler rastgele etki (random effect) olarak tanımlandı. Anlamlı farklılık saptanan durumlarda çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli post-hoc analiz ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. İstatiksel Değerlendirme

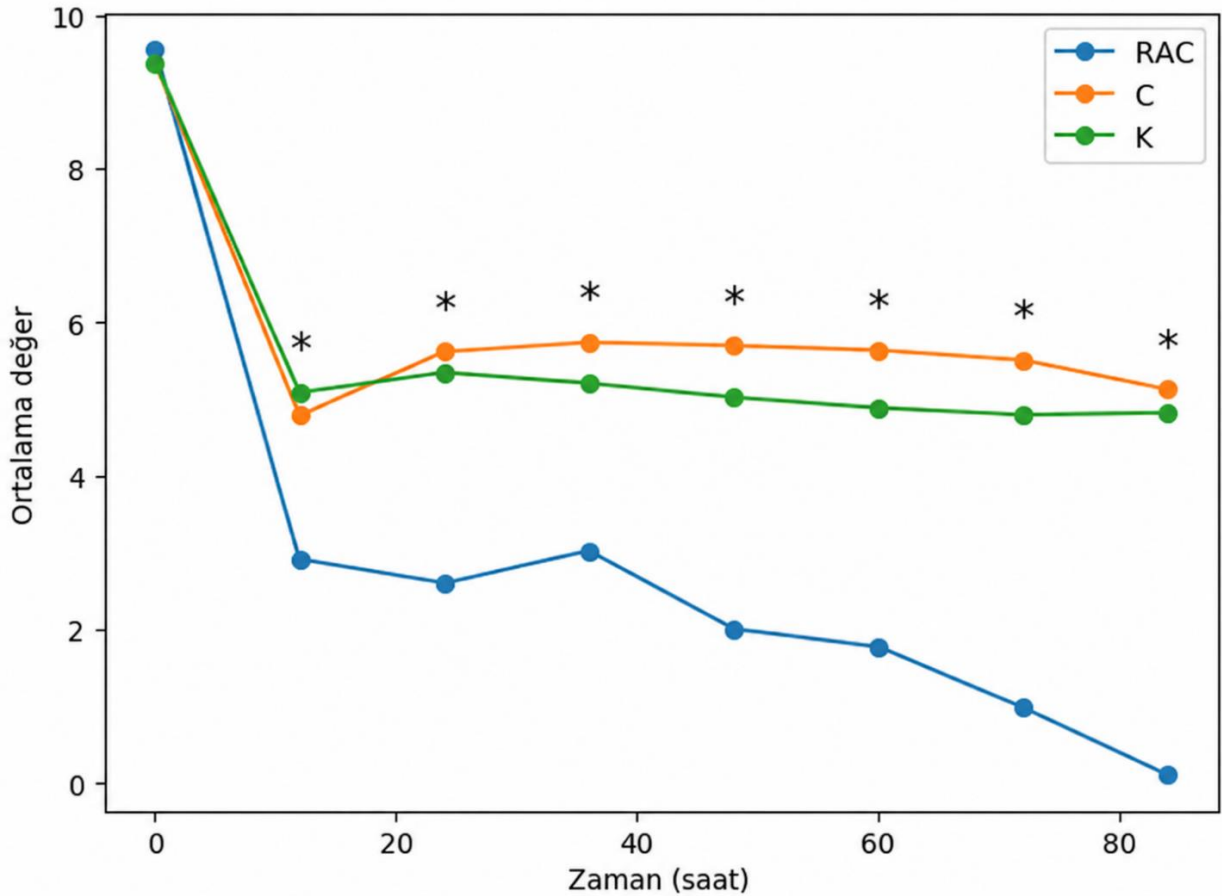
Çalışmaya RA grubunda 15, C grubunda 16 ve K grubunda 17 birey dahil edildi. Başlangıç ölçümlerinde (0. saat) gruplar arasında ölçülen parametre açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.817$). Ortalama değerler RA grubunda 9.55 ± 1.22 , C grubunda 9.36 ± 0.77 ve K grubunda 9.37 ± 0.73 olarak kaydedildi.

12. saat ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.009$). Bu zaman noktasında RA grubunda ortalama değer 2.91 ± 2.03 olarak belirlenirken, C ve K gruplarında sırasıyla 4.78 ± 2.61 ve 5.08 ± 2.40 olarak ölçüldü. RA grubundaki değerlerin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu görüldü. 24. saat ölçümlerinde gruplar arasındaki farkın devam ettiği gözlemlendi ($p < 0.001$). RA grubunda ortalama değer 2.60 ± 1.86 iken, C grubunda 5.61 ± 3.35 , K grubunda ise 5.34 ± 2.77 olarak kaydedildi. 36. saat ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). RA grubunda ortalama değer 3.02 ± 2.09 olarak belirlenirken, C grubunda 5.73 ± 3.49 ve K grubunda 5.20 ± 2.71 olarak ölçüldü. 48. saat ölçümlerinde gruplar arasındaki farkın sürdüğü görüldü ($p < 0.001$). RA grubunda ortalama değer 2.01 ± 1.89 olarak ölçülürken, C ve K gruplarında sırasıyla 5.69 ± 3.54 ve 5.02 ± 2.59 değerleri elde edildi. 60. saat ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark devam etti ($p < 0.001$). RA grubunda ortalama değer 1.77 ± 1.70 olarak belirlenirken, C grubunda 5.63 ± 3.47 ve K grubunda 4.88 ± 2.60 olarak ölçüldü. 72. saat ölçümlerinde gruplar arasındaki fark daha belirgin hale geldi ($p < 0.001$). RA grubunda ortalama değer 0.98 ± 0.57 olarak kaydedilirken, C ve K gruplarında sırasıyla 5.50 ± 2.63 ve 4.79 ± 2.56 değerleri ölçüldü. 84. saat ölçümlerinde de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Bu zaman noktasında RA grubunda ortalama değer 0.10 ± 0.22 olarak ölçülürken, C grubunda 5.12 ± 4.48 ve K grubunda 4.82 ± 3.00 değerleri kaydedildi (Tablo 1, Şekil 1).

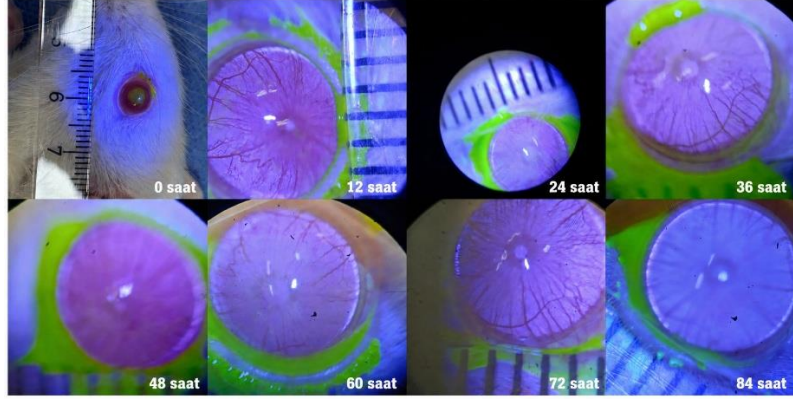
Tablo 3. RA, C ve K gruplarında ölçülen parametrenin 0-84 saat arasındaki zaman noktalarına göre ortalama \pm standart sapma (Mean \pm SD) değerleri.

Grup	0 saat	12 saat	24 saat	36 saat	48 saat	60 saat	72 saat	84 saat
RAC (n=15)	9.55 \pm 1.22	2.91 \pm 2.03	2.60 \pm 1.86	3.02 \pm 2.09	2.01 \pm 1.89	1.77 \pm 1.70	0.98 \pm 0.57	0.10 \pm 0.22
C (n=16)	9.36 \pm 0.77	4.78 \pm 2.61	5.61 \pm 3.35	5.73 \pm 3.49	5.69 \pm 3.54	5.63 \pm 3.47	5.50 \pm 2.63	5.12 \pm 4.48
K (n=17)	9.37 \pm 0.73	5.08 \pm 2.40	5.34 \pm 2.77	5.20 \pm 2.71	5.02 \pm 2.59	4.88 \pm 2.60	4.79 \pm 2.56	4.82 \pm 3.00

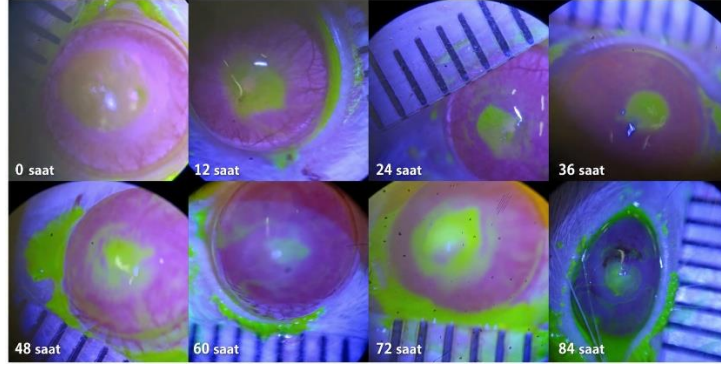
C: Kitosan ; K: Kontrol ; RA: Rosmarinik asit + Kitosan



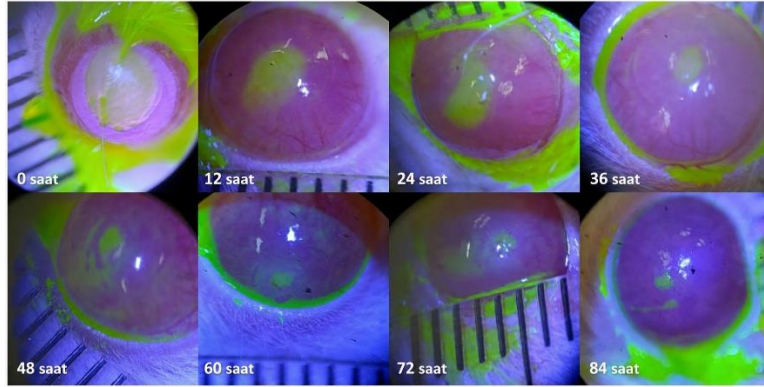
Şekil 2. RAC, C ve K gruplarında ölçülen parametrenin 0–84 saat arasındaki zaman noktalarına göre ortalama değerlerindeki değişim. Yıldız işareti (*) ilgili zaman noktasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu göstermektedir ($p < 0,05$).



Resim 6. RAC grubuna ait 2 numaralı ratın 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84. Saatlerde iyileşme düzeyinin görüntülenmesi



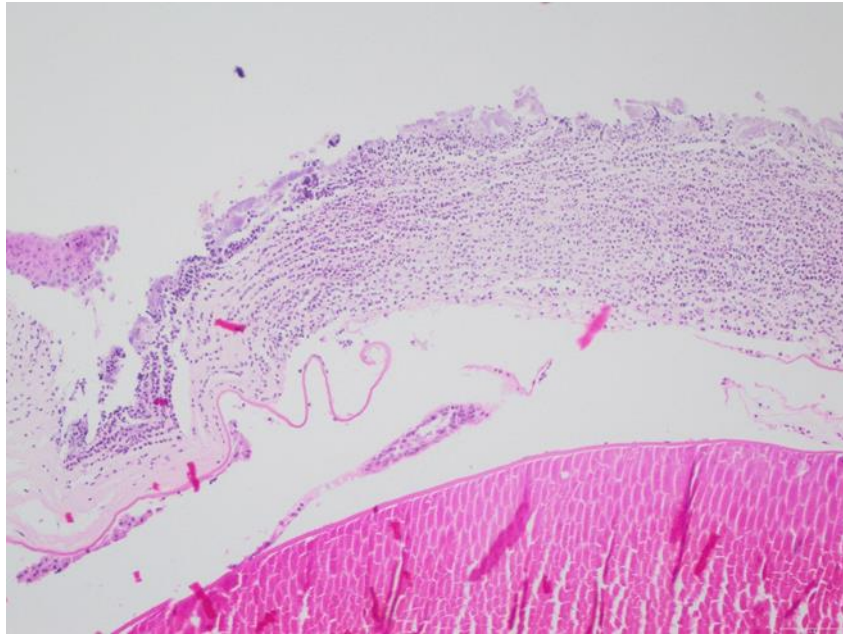
Resim 7. C grubuna ait 2 numaralı ratın 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84. Saatlerde iyileşme düzeyinin görüntülenmesi



Resim 8. K grubuna ait 5 numaralı ratın 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 84. Saatlerde iyileşme düzeyinin görüntülenmesi

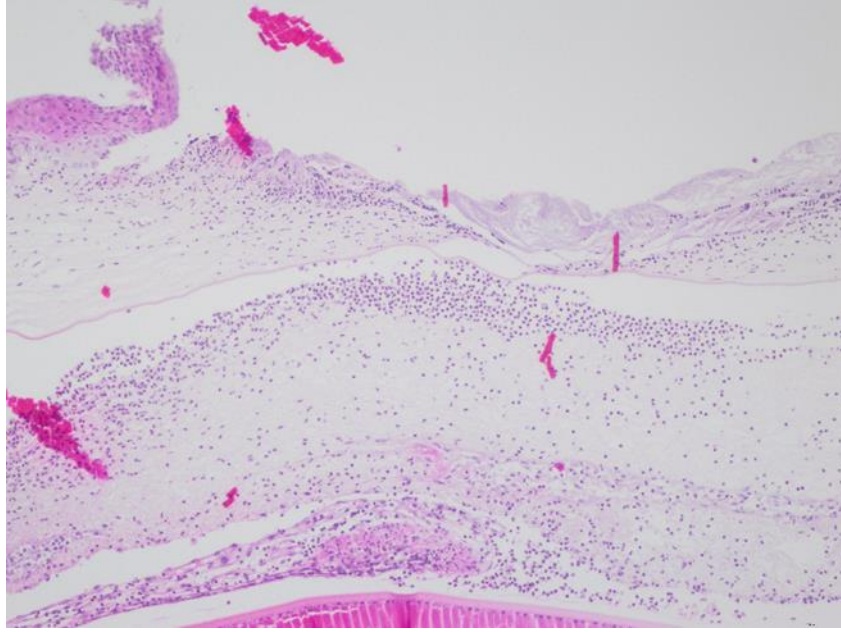
4.2. Histopatolojik İnceleme

36. saatte ötenazi yapılmıştır ve bu örnekler histopatolojik incelemeye alınmıştır. Kontrol grubunda lezyonun merkezinde korneal epitelin yıkımlanarak ülser şekillendiği dikkati çekti. Subepitelyal alanda derin stromal katmana kadar uzanan yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonları göze çarptı. Ayrıca, lezyonun kenarlarında epitel hücrelerinde sayıca artış görüldü. Ön kamarada ise hafif düzeyde nötrofil lökosit infiltrasyonları belirlendi. Bununla birlikte, ülserleşmiş alanın yakınındaki korneada stromal ödem görüldü.



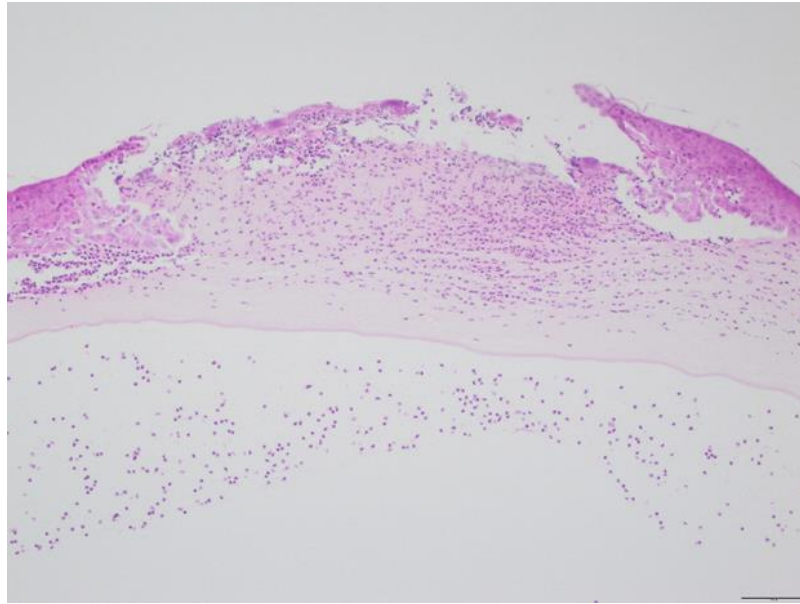
Resim 9. 36. Saatte alınan kontrol grubu kornea örneği

Kitosan grubunda lezyonun merkezinde korneal epitelin tamamen gözden silindiği ve stromanın yıkımlanarak belirgin şekilde incelendiği dikkati çekti. Ülserleşmiş alanın kenarlarında ve ön kamarada orta-yoğun düzeyde nötrofil lökosit infiltrasyonu görüldü. Ayrıca lezyon kenarlarında epitel hiperplazisi göze çarptı. Bununla birlikte ülser alanının yakınındaki korneada stromal ödem belirlendi.



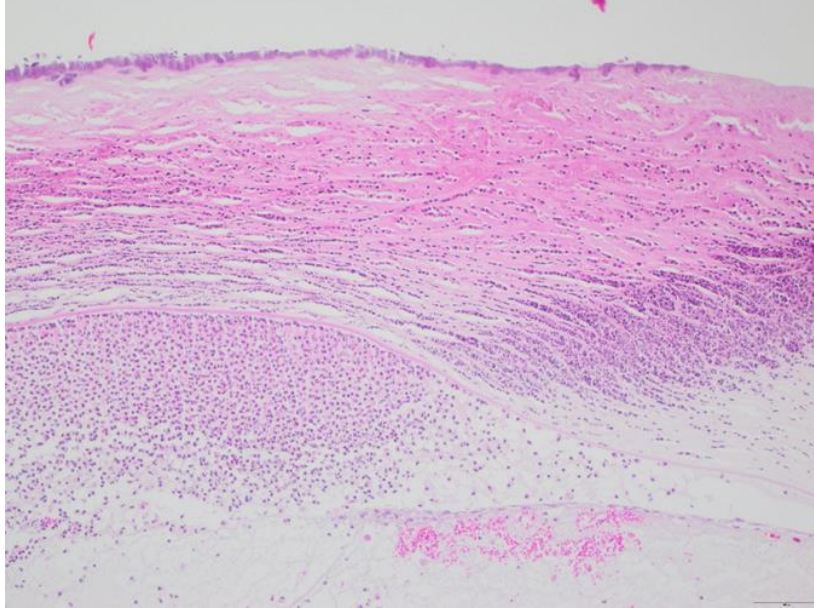
Resim 10. 36. Saatte alınan kitosan grubu kornea örneği

Rosmarik asit + kitosan grubunda lezyonun merkezinde korneal epitelin tamamen gözden silindiği dikkati çekti. Stromada ödem ile birlikte hafif-orta şiddette nötrofil lökosit infiltrasyonu saptandı. Lezyonun kenarlarında epitel hücrelerinde belirgin hiperplazi göze çarptı. Ön kamarada ise hafif düzeyde nötrofil lökosit varlığı görüldü.



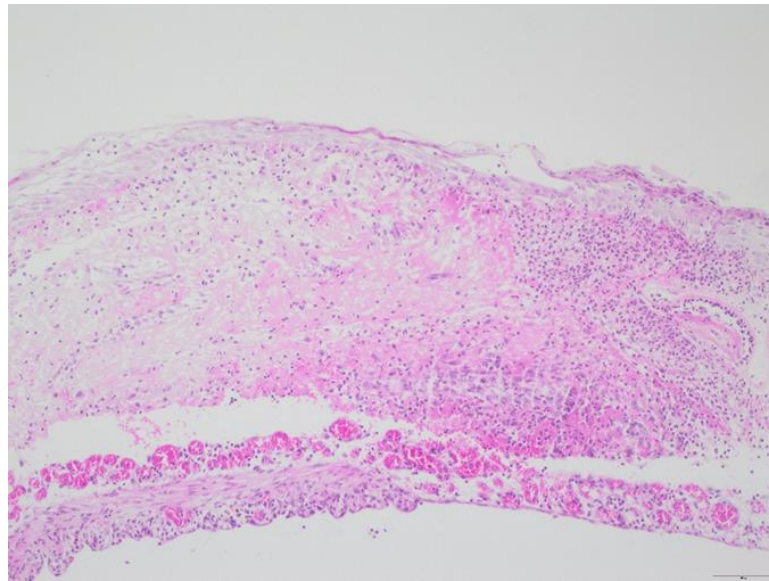
Resim 11. 36. Saatte alınan RA+kitosan grubu kornea örneği

84. saatte yapılan ötenazide alınan örnekler alındı. Kontrol grubunda korneal epitelin tamamen gözden silindiği görüldü. Stromada derin katmanlarına kadar uzanan nekroz ile birlikte yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonları belirlendi. Ayrıca ön kamerada ödem, yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonları ve kanama görüldü.



Resim 12. 84. Saatte alınan kontrol grubu kornea örneği

Kitosan grubunda korneal stromada derin katmanlara kadar nekroz dikkati çekti. Bu alanın komşuluğunda orta düzeyde nötrofil lökosit infiltrasyonları belirlendi. Ayrıca, korneal yüzeyin birkaç sıralı yassı epitel hücreleriyle örtüldüğü göze çarptı.



Resim 13. 84. Saatte alınan kitosan grubu kornea örneği

Rosmarik asit grubunda korneada hafif-orta düzeyde stromal ödem dışında herhangi bir histopatolojik değişikliğe rastlanmadı.



Resim 14. 84. Saatte alınan RA+ kitosan grubu kornea örneği

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada deneysel hayvan modeli olarak rat seçilmiştir; bunun nedeni, kornea yara iyileşmesi araştırmaları için anatomik, fizyolojik, etik ve metodolojik uygunluğunun iyi belgelenmiş olmasıdır. Rat korneası, epitel, stroma ve endotelden oluşan katmanlı bir yapıya sahiptir ve yaralanma sonrası epitel rejenerasyonu, stromal iyileşme, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve neovaskülarizasyon dahil olmak üzere öngörülebilir iyileşme yanıtları gösterir. Bu iyileşme süreçleri hem klinik hem de histopatolojik olarak güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir, bu da ratı kornea araştırmaları için biyolojik olarak ilgili bir model haline getirir (Er, 1999; Nuhuğlu ve diğerleri., 2013; Perçin ve Sarıtaş, 2020). Rat modeli, deneysel kornea yara iyileşmesi çalışmalarında yaygın olarak kabul görmüştür ve sıklıkla kullanılmaktadır. Önceki araştırmalar, epitel defektleri, kısmi kalınlıkta keratektomiler ve tam kalınlıkta kornea hasarları da dahil olmak üzere farklı kornea hasarı türlerini değerlendirmek için ratları kullanmıştır. Çok sayıda çalışmada ratların tutarlı bir şekilde kullanılması, bu modelin oftalmoloji araştırmalarında geçerli ve standartlaştırılmış bir model olarak kabul edildiğini doğrulamaktadır (Bulut ve diğerleri., 2023; Chen ve diğerleri., 2025; Nuhuğlu ve diğerleri., 2013).

Korneada yara iyileşmesi çalışmalarında rat modelinin en büyük avantajlarından biri, yara büyüklüğü ve derinliği üzerinde hassas kontrol ile standartlaştırılmış, tekrarlanabilir kornea yaraları oluşturabilme yeteneğidir. Çeşitli çalışmalar, biyopsi aletleri, mikrocerrahi bıçaklar veya trepanlar kullanarak tek tip kornea defektleri oluşturmayı başarmış ve deneysel gruplar arasında güvenilir karşılaştırmaya olanak sağlamıştır. Bu tekrarlanabilirlik, terapötik ajanların yara iyileşme dinamikleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için gereklidir (Bulut ve diğerleri., 2023; Nuhuğlu ve diğerleri., 2013; Perçin ve Sarıtaş, 2020).

Ratlar hızlı ve ölçülebilir kornea yara iyileşmesi sergilemektedir; bu da terapötik sonuçların kısa vadeli ve zamana bağlı değerlendirilmesini sağlamaktadır. Kornea epitelinin kapanması ve doku onarımı, yaralanmayı takip eden saatler ila günler içinde gözlemlenmektedir; bu da pratik bir deneysel zaman dilimi içinde klinik değerlendirmeleri ve histopatolojik incelemeleri kolaylaştırmaktadır. Bu özellik, rat modelini özellikle kornea yara iyileşmesinin erken ve orta aşamalarına odaklanan çalışmalar için uygun hale getirmektedir (Bulut ve diğerleri., 2023; Chen ve diğerleri., 2025).

Ayrıca, rat gözü, oftalmolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan klinik ve kantitatif değerlendirme teknikleri için de oldukça uygundur. Floresein boyama, yarık lamba biyomikroskopisi, dijital fotoğrafçılık ve görüntü analiz yazılımları, ratlarda kornea yara boyutunu ve iyileşme ilerlemesini değerlendirmek için başarıyla uygulanmıştır. Bu yöntemler, objektif, tekrarlanabilir ölçümler sağlar ve deneysel bulguların güvenilirliğini güçlendirmektedir (Bulut ve diğerleri., 2023; Nuhoğlu ve diğerleri., 2013).

Rat kornealarının histopatolojik incelemesi, epitel rejenerasyonu, stromal organizasyon, inflamatuvar yanıt ve neovaskülarizasyon hakkında ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. Çalışmalar, rat kornea dokusunun rutin hematoksilen-eozin boyaması ve daha gelişmiş histolojik ve immünohistokimyasal analizler için yeterli olduğunu göstermiştir. Bu durum, deneysel tedavilere yanıt olarak doku düzeyindeki iyileşme süreçlerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır (Chen ve diğerleri., 2025; Nuhoğlu ve diğerleri., 2013; Perçin ve Sarıtaş, 2020).

Etik ve pratik açıdan, ratlar daha büyük veya daha üst düzey hayvan modellerine göre önemli avantajlar sunmaktadır. Primat gözleri anatomik olarak insan gözlerine en yakın kabul edilse de önceki çalışmalar primat modellerinin kullanımının her zaman etik veya bilimsel olarak haklı olmadığını vurgulamıştır. Ratlar, biyolojik uygunluğu etik kabul edilebilirlik, kullanım kolaylığı, maliyet etkinliği ve barındırma uygunluğu ile dengeleyen bilimsel olarak geçerli bir alternatif sunmaktadır (Nuhoğlu ve diğerleri., 2013).

Rat modeli, lokal oftalmik formülasyonların, doğal bileşiklerin ve biyomateryal bazlı tedavilerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Doku yapıştırıcıları, hidrojel, antioksidanlar ve bitki kaynaklı bileşikler inceleyen çalışmalar, ratların kornea yara iyileşmesinde lokal olarak uygulanan terapötik ajanların hem güvenliğini hem de etkinliğini değerlendirmek için uygun olduğunu göstermiştir. Bu, rosmarinik asit ve kitosan bazlı formülasyonlar gibi yeni tedavi yaklaşımlarını araştırmak için rat modelinin önemini desteklemektedir (Bulut ve diğerleri., 2023; Bulut ve diğerleri., 2024; Chen ve diğerleri., 2025b; Nuhoğlu ve diğerleri., 2013; Perçin ve Sarıtaş, 2020).

Bu bulgular birlikte ele alındığında, ratın kornea yara iyileşmesi çalışmaları için güvenilir, tekrarlanabilir, etik olarak kabul edilebilir ve bilimsel olarak sağlam bir deneysel model olduğunu ve bu nedenle mevcut araştırmada seçilmesinin haklı olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, rat modeli deneysel işlemler, tedavi uygulaması ve takip prosedürleri açısından son derece pratik ve uygun olduğu kanıtlanmıştır. Hayvanlar, deney süresi boyunca

kolayca kontrol edilebilmiştir ve lokal oftalmik tedavilerin uygulanması teknik zorluk olmaksızın gerçekleştirilmiştir. Kitosan ve RA karışımının lokal uygulaması kolayca standardize edilmiş ve tüm deney gruplarında tutarlı dozlama sağlanmıştır.

Punch biyopsi ve keratektomi tekniği kullanılarak oluşturulan kornea yaraları, boyut ve konum bakımından homojen olup, yüksek derecede deneysel standardizasyon sağlamıştır (gruplar arası 0. Saat $p = 0.817$, p değeri). Bu homojenlik, gruplar arasında güvenilir karşılaştırmayı kolaylaştırmış ve yara oluşumuyla ilgili değişkenliği en aza indirmiştir. Ek olarak, tek göz yaralanma modelinin kullanılması, çalışma süresi boyunca hayvanların fizyolojik ihtiyaçlarının tehlikeye atılmamasını sağlamıştır. Kornea yara iyileşmesinin takibi basit ve tekrarlanabilir olmuştur. Rat gözü, kornea yüzeyinin net bir şekilde görüntülenmesine olanak tanıyarak, yarı lamba biyomikroskopisi kullanılarak düzenli klinik muayeneler yapılmasını sağlamıştır. Floresein boyama, önceden belirlenmiş zaman noktalarında kolayca uygulanmıştır ve yara kenarlarının belirgin bir şekilde tanımlanması, yara alanının doğru fotografik dokümantasyonuna ve nicel analizine olanak sağlamıştır. Bu faktörler, deney süresi boyunca kornea iyileşme dinamiklerinin etkin takibine ve objektif değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur.

Literatürde, epitel rejenerasyonu, stromal yeniden şekillenme, fibrozis veya neovaskülarizasyon gibi çalışmanın birincil amacına bağlı olarak çeşitli deneysel kornea defekt modelleri tanımlanmıştır. Bu modeller, yüzeysel epitel debridmanından mekanik veya kimyasal yöntemlerle oluşturulan kısmi veya tam kalınlıkta kornea yaralanmalarına kadar uzanmaktadır (Chan ve Werb, 2015; Cintron ve diğerleri., 1973; Pan ve Chan, 2021; Sarchahi ve diğerleri., 2007). Özellikle mekanik epitel defekt modelleri, birincil amaç epitel yara iyileşmesini ve lokal olarak uygulanan terapötik ajanların etkilerini değerlendirmek olduğunda yaygın olarak tercih edilmektedir, çünkü bunlar aşırı inflamasyonu en aza indirirken yaralanma boyutu ve derinliği üzerinde daha fazla kontrol sağlamaktadır (Bu ve diğerleri., 2019; Chan ve Werb, 2015).

Bu çalışmada, yara sınırlarını belirlemek için bir punch biyopsisi kullanılarak mekanik olarak indüklenmiş bir kornea epitel defekti oluşturulmuştur, ardından kornea bıçağı ile epitel katman çıkarılmıştır ve Alger brush ile yüzey düzeltilmiştir. Bu yaklaşım, sabit bir çapa sahip standartlaştırılmış kornea defektlerinin oluşturulmasına olanak tanıyarak, gruplar arası güvenilir karşılaştırmayı kolaylaştırmıştır. Benzer mekanik epitel debridman teknikleri, kornea yara iyileşme dinamiklerini ve lokal tedavi etkinliğini incelemek için rat ve fare modellerinde

başarıyla kullanılmıştır (Bulut ve diğerleri., 2023; Chan ve Werb, 2015; Karabay Kılıçarslan ve diğerleri., 2025).

Pratik açıdan bakıldığında, mevcut teknik deneysel dönem boyunca uygulanabilir ve yönetilebilir olmuştur. Kornea defektinin oluşturulması ve ardından lokal ilaç uygulamaları büyük teknik zorluk olmaksızın gerçekleştirilmiş ve yarı lamba biyomikroskopisi ve floresein boyama kullanılarak postoperatif takip kolay olmuştur. Kornea bıçağı, önceden tanımlanmış alan içindeki epitelin kontrollü bir şekilde çıkarılmasını sağlarken, alger brush kullanımı daha pürüzsüz bir kornea yüzeyiyle sonuçlanmıştır; bu teknik iyileşme sürecinde tutarlı epitel göçü için avantajlı kabul edilmektedir (Chan ve Werb, 2015).

Ancak, defekt sınırlarını belirlemek için kullanılan punch biyopsi, derinlik kontrolü açısından özel dikkat gerektirmektedir. Kornea yüzeyinin daha düzgün ve derinlik sınırlı işaretlenmesini sağlayan trepanların aksine, punch biyopsi aletleri penetrasyon derinliğinin manuel kontrolünü gerektirmektedir. Bu çalışmada, punch uygulamasının derinliği operatör tarafından manuel olarak belirlendi ve istenmeyen stromal hasarı önlemek için dikkatli kullanım gerektirmedi. Bu açıdan, bir punch biyopsi yerine trepan kullanılması, çeşitli deneysel kornea yara modellerinde bildirildiği gibi (Chen ve diğerleri., 2025; Guo ve diğerleri., 2011; Pan ve Chan, 2021) daha kolay ve daha standartlaştırılmış derinlik kontrolü sağlayabilmektedir.

Bu sınırlamaya rağmen, punch biyopsi işaretlemesi, kornea bıçağı ve Alger brush ile debridman kombinasyonu, altta yatan stromal bütünlüğü korurken kornea epitelinin etkili bir şekilde çıkarılmasına olanak sağlamaktadır. Bu, yaralanmanın epitel tabakasıyla sınırlı kalmasını sağlayarak, stromal fibroz veya skarlaşmadan ziyade epitel yara iyileşmesinin değerlendirilmesi birincil amacına uygunluk göstermektedir. Buna karşılık, Cintron ve diğerleri (1973), Sarchahi ve diğerleri (2007) ve Nuhoğlu ve diğerleri (2013) tarafından tanımlananlar gibi daha derin veya tam kalınlıkta yaralanma modelleri, stromal onarım ve skarlaşma yanıtlarını araştırmak için daha uygundur, ancak erken epitel rejenerasyonu ve lokal tedavi etkilerine odaklanan çalışmalar için uygun değildir.

Genel olarak, bu çalışmada kullanılan kornea defekt modeli, epitel yara iyileşmesini ve lokal tedavi etkinliğini değerlendirmek için kontrollü, tekrarlanabilir ve klinik olarak ilgili bir platform sağlamıştır. Trepan kullanımının derinlik standardizasyonu açısından pratik avantajlar sunabileceği düşünülse de uygulanan teknik, düzgün yara yüzeylerine sahip homojen epitel defektleri elde etmeyi başarmış ve güvenilir klinik ve kantitatif takip olanağı sağlamıştır. Bu

nedenle, seçilen modelin mevcut çalışmanın amaçları için uygun olduğu ve literatürde bildirilen yaygın olarak kabul edilen mekanik epitel debridman modelleriyle karşılaştırılabilir olduğu düşünülmektedir (Bu ve diğerleri., 2019; Chan ve Werb, 2015; Pan ve Chan, 2021).

Bu deneysel çalışmada, Sprague Dawley ratlarında standartlaştırılmış 3 mm'lik mekanik epitel hasarı modelinde kornea epitel defektinin boyutunu değerlendirmek ve zaman içinde yeniden epitelizasyonu izlemek için floresein boyama kullanılmıştır. Floresein, epitel yara iyileşme dinamiklerini değerlendirmek için pratik, tekrarlanabilir ve niceliksel olarak güvenilir bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır.

Floresein boyama, kornea epitel bariyerinin bozulmasının hassas bir göstergesi olarak yaygın olarak kabul edilmektedir. Sağlam kornea epiteli floreseinin nüfuz etmesini engellediği için, boyama esas olarak epitel süreksizliğinin olduğu alanlarda meydana gelmektedir. Bu özellik, floreseini özellikle mekanik debridman modellerini takiben yeniden epitelizasyonu değerlendirmek için uygun hale getirmektedir (Chan ve Werb, 2015; Pan ve Chan, 2021). Benzer rat kornea epitel defekt modellerinde, defekt sınırlarını görselleştirmek ve epitel kapanmasını seri zaman noktalarında izlemek için floresein boyama başarıyla kullanılmıştır (Bulut ve diğerleri., 2023; Guo ve diğerleri., 2011).

Floresein boyamanın en önemli avantajlarından biri, aynı deney hayvanında seri, invaziv olmayan değerlendirme için uygun olmasıdır. Mevcut çalışmada, epitel iyileşmesinin dinamik olarak değerlendirilmesine olanak sağlamak için floresein 0., 12., 24., 36., 48., 60., 72. ve 84. saatlerde uygulanmıştır. Bu yaklaşım, epitel yara alanlarının floresein kullanılarak birden fazla zaman aralığında izlendiği önceki deneysel modellerle tutarlıdır (Chen ve diğerleri., 2025; Sarchahi ve diğerleri., 2007). Bu tür seri değerlendirme, yalnızca uç nokta histolojik bilgi sunmak yerine, yara iyileşmesinin zamansal kinetiğine ilişkin kritik bir iyileşme planı sağlamaktadır.

ImageJ kullanılarak yapılan dijital görüntü analizi ile floresein boyamanın entegrasyonu, epitel defekt alanlarının objektif ve nicel olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Önceki çalışmalar, kornea yara alanlarını mm² veya piksel kalibreli birimlerde hesaplamak için ImageJ tabanlı ölçüm sistemlerinin kullanımını doğrulamıştır (Bulut ve diğerleri., 2023; Chen ve diğerleri., 2025; Karabay Kılıçarslan ve diğerleri., 2025). Bu dijital nicelleştirme, gözlemci yanlılığını azaltmaktadır ve tekrarlanabilirliği artırmaktadır. Alan hesaplaması için benzer matematiksel veya yazılım tabanlı yaklaşımlar, çap tabanlı hesaplamalar kullanan önceki modellerde de tanımlanmıştır (Guo ve diğerleri., 2011). Bu nedenle, mevcut çalışmada

kullanılan metodolojik yaklaşım, deneysel kornea araştırmalarında yerleşik nicel standartlarla uyumludur.

Hücrenel düzeyde, floresein boyama sadece epitel süreksizliğiyle değil, aynı zamanda apoptoz ve membran geçirgenliği değişiklikleri gibi hücrenel değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir (Bandamwar ve diğerleri., 2014). Bununla birlikte, floresein boyama desenlerinin dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiğinin farkında olmak önemlidir. Yüzeysel noktasal boyama her zaman açık epitel hücre ölümünü göstermez ve fizyolojik epitel yenilenmesini veya geçici bariyer değişikliklerini de yansıtabilmektedir (Kikkawa, 1972; Ward, 2008). Bu çalışmada, standartlaştırılmış mekanik defekt modeli, yara kenarlarının net bir şekilde belirlenmesine olanak tanıyarak yorumlama belirsizliğini en aza indirdi ve boyamanın gerçek epitel defektlerine karşılık gelmesini sağlamıştır.

Floresein, epitel bütünlüğünün, yüzey patolojisinin ve yara iyileşme yanıtlarının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere çeşitli deneysel ve klinik bağlamalarda da faydalı olduğunu göstermiştir (Sarchahi ve diğerleri., 2007; Srinivas ve Rao, 2023). Hızlı doku kontrastı özelliği, göz yapılarının ve patolojik değişikliklerin görselleştirilmesi için oftalmik patolojide bile uygulanmıştır (Das ve diğerleri., 2020). Bu geniş uygulanabilirlik, kornea yüzeyi değerlendirme aracı olarak güvenilirliğini desteklemektedir.

Genel olarak, bu çalışmada floresein boyama sadece pratik değil, aynı zamanda metodolojik olarak da sağlamdır. Epitel defekt sınırlarının net bir şekilde görselleştirilmesine, seri invaziv olmayan takibe, kantitatif alan ölçümüne, tedavi grupları arasında istatistiksel karşılaştırmaya ve histopatolojik bulgularla korelasyona olanak sağlamıştır. Bu avantajları ve deneysel literatürdeki güçlü desteği göz önüne alındığında, floresein boyama bu çalışmada kornea epitel yara iyileşmesinin değerlendirilmesi için uygun ve etkili bir yöntemdir.

Bu çalışmada, rosmarinik asit+kitosanın birlikte uygulanmasının, deneysel kornea epitel hasarı modelinde açık ve önemli bir terapötik avantaj sağladığı gösterilmiştir. Rosmarinik asit-kitosan kombinasyonu ile tedavi edilen grup en hızlı epitel iyileşmesini gösterirken, kitosan tek başına kontrol grubuna kıyasla orta düzeyde bir iyileşme göstermiştir. Buna karşılık, tek başına kitosan kullanımı karşılaştırılabilir bir terapötik başarı düzeyine yol açmamıştır. Bu bulgular, rosmarinik asidin kornea yara iyileşmesindeki etkinliğinin formülasyonuna ve uygulama sistemine büyük ölçüde bağlı olduğunu göstermektedir.

Kornea yara iyileşmesi, epitel göçü, hücrenel proliferasyon, inflamasyon kontrolü ve oksidatif stres düzenlemesini içeren çok faktörlü bir süreçtir. Rosmarinik asit, reaktif oksijen

türlerinin (ROT) baskılanması ve NF- κ B gibi pro-inflamatuar yolların inhibisyonu da dahil olmak üzere güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri ile iyi bilinmektedir (Shen ve Xu, 2025; Zhou ve diğerleri., 2024). Ancak, bu güçlü biyolojik etkilere rağmen, rosmarinik asidin tek başına kullanıldığında terapötik başarısı, göz yüzeyinin içsel bariyerleri nedeniyle sınırlı olabilmektedir. Lokal olarak uygulanan ilaçlar, gözyaşı döngüsü, göz kırpması ve nazal lakrimal drenaj nedeniyle gözden hızla atılmaktadır ve uygulanan dozun %5'inden azı kornea dokusuna ulaşmaktadır (Felt ve diğerleri., 1999). Bu nedenle, tek kullanımlık veya optimize edilmemiş formülasyonlar, hedef bölgede yeterli terapötik konsantrasyona ulaşamayabilmektedir. Bu bağlamda, ilaç dağıtım sistemi olarak kitosanın dahil edilmesi kritik bir rol oynamaktadır. Kitosan, güçlü mukoadhezif özelliklere sahip katyonik bir biyopolimerdir ve göz yüzeyindeki negatif yüklü münislerle elektrostatik olarak etkileşime girmesini sağlamaktadır. Bu etkileşim, kornea yüzeyinde kalış süresini önemli ölçüde uzatır ve ilaç tutulumunu artırmaktadır (Felt ve diğerleri., 1999). Ayrıca, kitosanın sıkı bağlantıları geçici olarak açarak epitel geçirgenliğini artırdığı ve böylece ilacın kornea dokularına nüfuzunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bu özellikler, geleneksel oküler ilaç dağıtım sistemlerinin sınırlamalarını doğrudan ele almakta ve kombine formülasyonun neden üstün terapötik etkinlik gösterdiğini açıklamaktadır.

Taşıyıcı rolünün ötesinde, kitosan doğrudan yara iyileşme sürecine de katkıda bulunur. Kitosan bazlı biyomalzemelerin, kısmen ERK gibi hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla epitel hücre göçünü ve proliferasyonunu desteklediği bildirilmiştir (Cui ve diğerleri., 2017). Ek olarak, kitosan hidrojelleri, yara yüzeyinde koruyucu, hidrate bir tabaka oluşturarak epitel rejenerasyonu için destekleyici bir mikro ortam sağlamaktadır (Tsai ve diğerleri., 2015). Bu iskele benzeri etki, sadece yara bölgesini stabilize etmekle kalmaz, aynı zamanda kornea iyileşmesini bozduğu bilinen mekanik tahrişi ve kurumayı da azaltmaktadır.

Tek ajan kullanımında gözlemlenen önemli iyileşmenin olmaması, yetersiz ilaç biyoyararlanımı ve göz yüzeyinden hızlı eliminasyon ile açıklanabilir. Uygun bir taşıyıcı sistem olmadan, rosmarinik asit gibi biyolojik olarak aktif moleküller bile kornea dokusunda etkili konsantrasyonlara ulaşamamaktadır. Buna karşılık, rosmarinik asit ve kitosanın birlikte kullanımı hem farmakolojik hem de fizikoşimik avantajlar sağlar: rosmarinik asit antioksidan ve antiinflamatuar etkiler gösterirken, kitosan ilaç iletimini artırır, tutunmayı uzatır ve doku rejenerasyonunu desteklemektedir. Bu nedenle çalışmada rosmarinik asit+kitosan birlikte kullanılmıştır.

Kornea yara iyileşmesi, epitel göçü, proliferasyon, inflamasyon kontrolü, oksidatif stres modülasyonu ve stromal yeniden yapılanmayı içeren karmaşık ve sıkı bir şekilde düzenlenen bir süreçtir. Aşırı oksidatif stres ve inflamasyonun epitel göçünü geciktirdiği ve doku organizasyonunu bozduğu bilinmektedir. Rosmarinik asit, reaktif oksijen türlerinin (ROT) baskılanması ve NF- κ B gibi inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonu da dahil olmak üzere güçlü antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri ile yaygın olarak bilinmektedir (Shen ve Xu, 2025; Zhou ve diğerleri., 2024). Özellikle Nrf2/HMOX1 sinyalleme olmak üzere endojen antioksidan yolların aktivasyonu, oküler yüzey modellerinde de gösterilmiştir (Zhou ve diğerleri., 2024). Bu mekanizmalar, mevcut çalışmada gözlemlenen hızlandırılmış epitel kapanması için biyolojik olarak makul bir açıklama sağlamaktadır.

Rosmarinik asit ile tedavi edilen hayvanlarda kaşıntı davranışındaki azalma, anti-inflamatuvar etkinliğini daha da desteklemektedir. Epitel hasarını takiben göz rahatsızlığı büyük ölçüde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler tarafından aracılık edilmektedir. Rosmarinik asidin, kornea epitel hücre modellerinde bu sitokinlerin ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Shen ve Xu, 2025). Enflamatuvar medyatörlerin baskılanması, nosiseptif uyarımı ve yüzey tahrişini azaltarak, kaşıntı davranışını azaltmış ve daha istikrarlı bir iyileşme ortamına katkıda bulunmuştur.

Kornea yara iyileşmesinde bir diğer kritik faktör, matriks yeniden şekillendirme enzimlerinin düzenlenmesidir. MMP-9'un aşırı ekspresyonu, gecikmiş epitel iyileşmesi ve stromal bozulma ile ilişkilidir. Rosmarinik asidin, MMP-9 ekspresyonunu azalttığı ve aşırı hücre dışı matriks yıkımını inhibe ettiği bildirilmiştir (Zhou ve diğerleri., 2024). Bu modülatör etki, rosmarinik asit grubunda histopatolojik olarak gözlemlenen iyileştirilmiş stromal organizasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Neovaskülarizasyon, şeffaflığı ve görme fonksiyonunu tehlikeye atabilen kornea yaralanmasının bir diğer istenmeyen sonucudur. Rosmarinik asit, VEBF ekspresyonunun ve endotel hücre proliferasyonunun inhibisyonu da dahil olmak üzere önemli anti-anjiyojenik özellikler göstermiştir (Ferreira ve diğerleri., 2015; Kim ve diğerleri, 2009). Retinal neovaskülarizasyon modellerinde, rosmarinik asit, oküler toksisiteye neden olmadan vasküler lümen oluşumunu önemli ölçüde azaltmıştır (Kim ve diğerleri, 2009). Bu bulgular, rosmarinik asidin abartılı onarım yanıtlarından ziyade kontrollü ve fizyolojik olarak uygun iyileşmeyi desteklediğini göstermektedir.

Mevcut çalışmada, rosmarinik asit+kitosan uygulanan grupta korneal iyileşme süreci boyunca neovaskülarizasyon gelişiminin gözlenmemesi, rosmarinik asidin anti-anjiyojenik etkilerini destekler nitelikte değerlendirilmiştir. Ayrıca tedavi süresince kaşıma davranışının belirgin şekilde azalması, inflamasyonun baskılandığını ve oküler yüzey irritasyonunun hafiflediğini düşündürmektedir. Klinik değerlendirmelerde korneal opasite kalıntısı veya konjunktivit bulgularına rastlanmaması, iyileşmenin yalnızca hızlı değil aynı zamanda fizyolojik kornea saydamlığını koruyacak şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, rosmarinik asit+kitosanın kornea yara iyileşmesini desteklerken aynı zamanda inflamasyon, vaskülarizasyon ve yüzey irritasyonu gibi sekonder komplikasyonları da sınırlayabildiği düşünülmektedir.

Önemli olarak, bu çalışmada toksik reaksiyonların olmaması, rosmarinik asidin oküler uygulamalardaki daha önce bildirilen güvenlik profilleriyle uyumludur. Hem in vitro hem de in vivo modeller, terapötik konsantrasyonlarda düşük sitotoksosite ve tahrişin yokluğunu göstermiştir (da Silva ve diğerleri, 2016; Kim ve diğerleri, 2009). Bu, bu çalışmada gözlemlenen hızlandırılmış iyileşmenin reaktif veya tahriş edici bir etkiden değil, gerçek biyolojik modülasyondan kaynaklandığını doğrulamaktadır.

Rosmarinik asit-kitosan kombinasyonunun, tek başına kitosana kıyasla üstün performansı, sinerjik etkilerle açıklanabilir. Kitosan, mukoadhezyon ve oküler yüzeyde uzun süreli tutunma sağlarken (da Silva ve diğerleri, 2016), rosmarinik asit antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-anjiyojenik mekanizmalar yoluyla biyolojik aktivite gösterir. Bu özellikler birlikte, hızlı ve organize epitel rejenerasyonunu destekleyen optimize edilmiş bir mikro ortam oluşturmaktadır.

Seri floresein boyamanın histopatolojik değerlendirme ile entegrasyonu, bu bulguların geçerliliğini daha da güçlendirmektedir. Kombine yüzey ve doku düzeyinde değerlendirme, deneysel kornea yara modellerinde uzun zamandır temel olarak kabul edilmektedir (Cintron ve diğerleri, 1973; Suzuki ve diğerleri, 2023). Bu çalışmada hem klinik hem de histolojik parametreler, rosmarinik asit ile tedavi edilen grupta iyileşmenin arttığını tutarlı bir şekilde göstermiştir.

Genel olarak, bu çalışmanın bulguları, rosmarinik asidin kornea epitel yara iyileşmesini önemli ölçüde hızlandığını, tahrişle ilgili davranışları azalttığını ve organize doku onarımını desteklediğini göstermektedir. Bu etkiler, antioksidan aktivasyonu, inflamasyonun baskılanması, hücre dışı matris yeniden şekillenmesinin modülasyonu ve anjiyojenik

sinyalleme nin kontrolü ile mekanistik olarak desteklenmektedir. Bu nedenle, rosmarinik asit, deneysel kornea yara yönetiminde biyolojik olarak mantıklı ve terapötik olarak etkili bir ajan olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın bulguları, rosmarinik asit-kitosanın lokal uygulamasının deneysel kornea epitel yara iyileşmesinde önemli bir terapötik avantaj sağladığını açıkça göstermektedir. Hem kontrol hem de sadece kitosan gruplarına kıyasla, kombine formülasyon, belirgin şekilde daha hızlı yara kapanmasına, değerlendirilen tüm zaman noktalarında lezyon boyutunun azalmasına ve klinik iyileşme sonuçlarının iyileşmesine yol açmıştır. Bu sonuçlar, rosmarinik asidin uygun bir taşıyıcı sistem aracılığıyla verildiğinde epitel rejenerasyonunu hızlandırmada kritik bir rol oynadığını doğrulamaktadır.

Histopatolojik değerlendirme de bu klinik bulguları desteklemiştir. Rosmarinik asit-kitosan grubu, diğer gruplara kıyasla daha az inflamatuvar hücre infiltrasyonu, minimal stromal hasar ve daha organize doku mimarisi sergilemiştir. Buna karşılık, kontrol ve kitosan grupları kalıcı epitel kaybı, daha derin stromal nekroz ve belirgin nötrofil infiltrasyonu göstermiştir. Bu bulgular, kombine tedavinin sadece iyileşme hızını artırmakla kalmayıp, inflamasyonu modüle ederek ve daha kontrollü bir iyileşme yanıtını teşvik ederek doku onarımının kalitesini de iyileştirdiğini göstermektedir.

Biyolojik etkinliğinin yanı sıra, rosmarinik asit+kitosan önemli pratik avantajlar da göstermiştir. Anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri, göz tahrişinin azalmasına ve konforun artmasına katkıda bulunmuş olabilir; bunlar oftalmolojik tedavi protokollerinde klinik olarak önemli faktörlerdir.

Bu bulgulara dayanarak, rosmarinik asit+kitosan kornea epitel yaralanmaları için umut vadeden, etkili ve güvenli bir lokal tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılabilir. Gelecekteki çalışmalar, dozaj ve formülasyonun optimize edilmesine, uzun vadeli sonuçların değerlendirilmesine ve farklı hayvan türlerinde ve klinik koşullarda etkinliğinin araştırılmasına odaklanmalıdır. Ayrıca, altta yatan etki mekanizmalarını daha ayrıntılı olarak açıklamak için gelişmiş moleküler ve immünohistokimyasal analizler önerilmektedir. Sonuç olarak, bu formülasyonun klinik veteriner oftalmoloji pratiğine aktarılması için güçlü bir potansiyeli vardır.

KAYNAKÇA

- Agrawal, V. B., ve Tsai, R. J. F. (2003). Corneal epithelial wound healing. *Indian Journal of Ophthalmology*, 51(1), 5-15.
- Akın F, Samsar E. Göz Hastalıkları, Medipres Matbaacılık, Ankara, 2005,135-166.
- Anoop, S., Devanand, C. B., Syam, K. V., Martin, K. D., Ajithkumar, S., Gleeja, L., ve Ghosh, K. N. A. (2015). Pigmentary keratitis in dogs. *Indian Journal of Veterinary Research*, 24, 31-33.
- Asbell, P., ve Brocks, D. (2010). Cornea overview. J. Besharse ve R. Dana (Ed.), *Encyclopedia of the eye içinde* (ss. 522-531). Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-374203-2.00058-0
- Balyen, L. (2022). The Physiology of Cornea. *JOJ Ophthalmology*, 9(3). <https://doi.org/10.19080/jojo.2022.09.555764>
- Bandamwar, K. L., Papas, E. B., & Garrett, Q. (2014). Fluorescein staining and physiological state of corneal epithelial cells. *Contact Lens and Anterior Eye*, 37(3), 213-223. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2013.11.003>
- Barba, K. R., Samy, A., Lai, C., Perlman, J. I., ve Bouchard, C. S. (2000). Effect of topical anti-inflammatory drugs on corneal and limbal wound healing. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 26(6), 893-897.
- Bergmanson, J. P. G. (2019). Anatomy and physiology of the cornea and related structures. İçinde *Contact Lenses* (ss. 33-64). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7168-3.00003-9>
- Bu, Y., Shih, K. C., Kwok, S. S., Chan, Y. K., Lo, A. C. Y., Chan, T. C. Y., Jhanji, V., ve Tong, L. (2019). Experimental modeling of cornea wound healing in diabetes: Clinical applications and beyond. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 7(1), e000779. doi:10.1136/bmjdr-2019-000779
- Bulut, O., Dömbek, T. M., Sorucu, A., & Avcı, Z. (2024). Investigation of the healing effectiveness of pine resin in experimentally induced corneal wound in rats. *Turkish Journal of Veterinary Research*, 8(1), 63-69. <https://doi.org/10.47748/tjvr.1387484>

- Bulut, O., Sorucu, A., Dömbek, T. M., & Avcı, Z. (2023). Effects of propolis-containing nanofibers on corneal wound in rats. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 8(3), 183-190. <https://doi.org/10.31797/vetbio.1322118>
- Chan, M. F., ve Werb, Z. (2015). Animal models of corneal injury. *Bio-protocol*, 5(13), e1516. doi:10.21769/BioProtoc.1516
- Chandran, C., Santra, M., Rubin, E., Geary, M. L., & Yam, G. H. F. (2024). Regenerative Therapy for Corneal Scarring Disorders. İçinde *Biomedicines* (C. 12, Sayı 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030649>
- Chang, A. Y., & Boonkit, P. (2023, Haziran 5). Biochemistry, Tear Film. *A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572136/?report=printable>
- Chen, F., Kang, N. W., Wungcharoen, T., Jiang, L., Basco, C. A., Garcia-Sanchez, J., Lin, D., Seo, Y. A., Jang, K., Myung, D., & Liu, W. W. (2025a). Repurposing verteporfin and hyaluronic acid gel for ocular surface treatment to prevent corneal scarring. *Journal of Controlled Release*, 380, 1141-1151. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.02.051>
- Chen, F., Kang, N. W., Wungcharoen, T., Jiang, L., Basco, C. A., Garcia-Sanchez, J., Lin, D., Seo, Y. A., Jang, K., Myung, D., & Liu, W. W. (2025b). Repurposing verteporfin and hyaluronic acid gel for ocular surface treatment to prevent corneal scarring. *Journal of Controlled Release*, 380, 1141-1151. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.02.051>
- Cintron, C., Schneider, H., ve Kublin, C. (1973). Corneal scar formation. *Experimental Eye Research*, 17(3), 251-259.
- Cui, R., Lu, Q., Teng, Y., Li, K., ve Li, N. (2017). Chitosan promoted the corneal epithelial wound healing via activation of ERK pathway. *Current Eye Research*, 42(1), 21-27. doi:10.3109/02713683.2016.1145235
- da Silva, S. B., Ferreira, D., Pintado, M., ve Sarmiento, B. (2016). Chitosan-based nanoparticles for rosmarinic acid ocular delivery: In vitro tests. *International Journal of Biological Macromolecules*, 84, 112-120. doi:10.1016/j.ijbiomac.2015.11.070

- Dang, D. H., Riaz, K. M., ve Karamichos, D. (2022). Treatment of non-infectious corneal injury: Review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. *Drugs*, 82(2), 145-167. doi:10.1007/s40265-021-01660-5
- Das, D., Deka, P., Bhattacharjee, H., Deshmukh, S., Gupta, P., Deka, A., ve Sultana, S. (2020). Fluorescein dye as a novel cost-effective approach for staining raw specimens in ophthalmic pathology. *Indian Journal of Ophthalmology*, 68(10), 2175-2178. doi:10.4103/ijo.IJO_2153_19
- Davidson, H. J., ve Kuonen, V. J. (2004). The tear film and ocular mucins. *Veterinary Ophthalmology*, 7(2), 71-77.
- DelMonte, D. W., ve Kim, T. (2011). Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 37(3), 588-598. doi:10.1016/j.jcrs.2010.12.037
- Doughty, M. (2002). The cornea and conjunctival surfaces in relation to the tear film. *The Tear Film içinde* (ss. 1-17). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-7506-4196-8.50004-3
- Dua, H. S., ve Forrester, J. V. (1987). Clinical patterns of corneal epithelial wound healing. *American Journal of Ophthalmology*, 104(5), 481-489. doi:10.1016/S0002-9394(14)74105-4
- Dua, H. S., Gomes, J. A. P., ve Singh, A. (1994). Corneal epithelial wound healing. *British Journal of Ophthalmology*, 78(5), 401-408. doi:10.1136/bjo.78.5.401
- Dubielzig, R. R., Ketring, K. L., McLellan, G. J., ve Albert, D. M. (2010). *Veterinary ocular pathology: A comparative review*. Saunders Elsevier.
- Eraslan, M., ve Toker, E. (2009). Mechanisms of corneal wound healing and its modulation following refractive surgery. *Marmara Medical Journal*, 22(2), 169-178.
- Esson, D. W., ve Calvarese, S. (2022). *Clinical atlas of canine and feline ophthalmic disease* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.
- Felt, O., Furrer, P., Mayer, J. M., Plazonnet, B., Buri, P., ve Gurny, R. (1999). Topical use of chitosan in ophthalmology: Tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *International Journal of Pharmaceutics*, 180(2), 185-193. doi:10.1016/S0378-5173(98)00447-8

- Ferreira, J. D. L. M., Chahud, F., Ramalho, L. N., Modulo, C. M., Vieira, L. C., Reinach, P. S., Rodrigues, M. L. V., Cunha, A. S., ve Paula, J. S. (2015). Rosmarinic acid suppresses subconjunctival neovascularization in experimental glaucoma surgery. *Current Eye Research*, 40(11), 1134-1140. doi:10.3109/02713683.2014.980911
- Gandhi, S., ve Jain, S. (2015). The anatomy and physiology of cornea. In *Keratoprotheses and artificial corneas: Fundamentals and surgical applications* (ss. 19-25). Springer. doi:10.1007/978-3-642-55179-6_3
- Gelatt, K. N. (2021). *Veterinary ophthalmology* (6th ed.). Wiley-Blackwell.
- Gelatt, K. N., Gelatt, J. P., ve Plummer, C. E. (2022). *Veterinary ophthalmic surgery* (2nd ed.). Elsevier.
- Gelatt, K. N., ve Plummer, C. E. (2022). *Essentials of veterinary ophthalmology* (4th ed.). Wiley-Blackwell.
- Ghafar, N. A., Jalil, N. A. A., ve Kamarudin, T. A. (2021). Wound healing of the corneal epithelium: A review. *Asian Biomedicine*, 15(5), 199-212. doi:10.2478/abm-2021-0026
- Gould, D., ve McLellan, G. J. (2014). *BSAVA manual of canine and feline ophthalmology* (2nd ed.). British Small Animal Veterinary Association.
- Guo, Q., Hao, J., Yang, Q., Guan, L., Ouyang, S., ve Wang, J. (2011). A comparison of the effectiveness between amniotic membrane homogenate and transplanted amniotic membrane in healing corneal damage in a rabbit model. *Acta Ophthalmologica*, 89(4), e315-e319. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02097.x
- Haradhan Chowdhury, P., Haren Shah, B., ve Chowdhury, H. (2021). Basics of anatomy and physiology of cornea. *Acta Scientific Ophthalmology*, 4(4), 15-22.
- Hersh, P. S., Rice, B. A., Baer, J. C., Wells, P. A., Lynch, S. E., McGuigan, L. J., ve Foster, C. S. (1990). Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. *Archives of Ophthalmology*, 108(4), 577-583. doi:10.1001/archophth.1990.01070060125062
- Ishihara, M., Nakanishi, K., Ono, K., Sato, M., Kikuchi, M., Saito, Y., Yura, H., Matsui, T., Hattori, H., Uenoyama, M., ve Kurita, A. (2002). Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process. *Biomaterials*, 23(3), 833-840. doi:10.1016/S0142-9612(01)00189-2

- Jhanji, V., Billig, I., ve Yam, G. H. F. (2021). Cell-free biological approach for corneal stromal wound healing. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 671405. doi:10.3389/fphar.2021.671405
- Kamil, S., ve Mohan, R. R. (2021). Corneal stromal wound healing: Major regulators and therapeutic targets. *The Ocular Surface*, 19, 290-306. doi:10.1016/j.jtos.2020.10.006
- Karabay Kılıçarslan, S., Tortumlu, G., Asena, L., İncekaş, C., Helvacioğlu, F., ve Altınörs, D. D. (2025). Topical insulin treatment efficacy in rat corneal epithelial wound healing model and comparison of efficacy with topical hyaluronate treatment. *Experimental Eye Research*, 255, 110359. doi:10.1016/j.exer.2025.110359
- Kikkawa, Y. (1972). Normal corneal staining with fluorescein. *Experimental Eye Research*, 14(1), 1-9.
- Kim, J. H., Lee, B. J., Kim, J. H., Yu, Y. S., Kim, M. Y., ve Kim, K. W. (2009). Rosmarinic acid suppresses retinal neovascularization via cell cycle arrest with increase of p21WAF1 expression. *European Journal of Pharmacology*, 615(1-3), 150-154. doi:10.1016/j.ejphar.2009.05.015
- König, H. E., ve Liebich, H. G. (2020). *Veterinary anatomy of domestic animals (8th ed.)*. Thieme.
- Lim, C. C. (Ed.). (2023). *Small animal ophthalmic atlas and guide*. Wiley-Blackwell.
- Lu, L., Reinach, P. S., Winston, A., ve Kao, W. W. Y. (2001). Corneal epithelial wound healing. *Experimental Biology and Medicine*, 226(7), 653-664. doi:10.1177/153537020122600704
- Maggs, D. J., Miller, P. E., ve Ofri, R. (2018). *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology (6th ed.)*. Elsevier.
- Martin, C. L., Pickett, J. P., ve Spiess, B. M. (2019). *Ophthalmic disease in veterinary medicine (2nd ed.)*. CRC Press. doi:10.1201/b20810
- Maycock, N. J. R., ve Marshall, J. (2014). Genomics of corneal wound healing: A review of the literature. *Acta Ophthalmologica*, 92(3), e170-e184. doi:10.1111/aos.12227
- Mayer, J. E., Iatridis, J. C., Chan, D., Qureshi, S. A., Gottesman, O., ve Hecht, A. C. (2013). Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *The Spine Journal*, 13(3), 299-317. doi:10.1016/j.spinee.2013.01.041

- Mitchell, N., ve Oliver, J. (2015). *Feline ophthalmology: The manual*. Servet Publishing.
- Mohan, R. R., Kempuraj, D., D'Souza, S., ve Ghosh, A. (2022). Corneal stromal repair and regeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 91, 101090. doi:10.1016/j.preteyeres.2022.101090
- Moore, P. A. (2003). Diagnosis and management of chronic corneal epithelial defects (indolent corneal ulcerations). *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(4), 258-264. doi:10.1053/SVMS.2003.36628
- Nuhoglu, F., Altiparmak, U. E., Hazirolan, D. O., Kasim, R., ve Duman, S. (2013). Comparison of sutures and cyanoacrylate tissue adhesives for wound repair in a rat model of corneal laceration. *Ophthalmic Research*, 49(4), 199-204. doi:10.1159/000345451
- Okamoto, Y., Shibazaki, K., Minami, S., Matsushashi, A., Tanioka, S., ve Shigemasa, Y. (1995). Evaluation of chitin and chitosan on open wound healing in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 57(5), 851-854. doi:10.1292/jvms.57.851
- Pan, P., ve Chan, M. F. (2021). Corneal repair models in mice: Epithelial/mechanical versus stromal/chemical injuries. *Methods in Molecular Biology*, 2193, 149-158. doi:10.1007/978-1-0716-0845-6_15
- Perçin, H. Ç., ve Saritaş, Z. K. (2020). Evaluation of the early term healing effects of resveratrol on corneal wounds in rats. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 44(5), 1032-1038. doi:10.3906/vet-2004-11
- Pflugfelder, S. C., ve Stern, M. E. (2020). Biological functions of tear film. *Experimental Eye Research*, 197, 108115. doi:10.1016/j.exer.2020.108115
- Potter, T. J., Hallowell, G. D., ve Bowen, I. M. (2008). Ultrasonographic anatomy of the bovine eye. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(2), 172-175. doi:10.1111/j.1740-8261.2008.00345.x
- Qazi, Y., Wong, G., Monson, B., Stringham, J., ve Ambati, B. K. (2010). Corneal transparency: Genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Research Bulletin*, 81(2-3), 198-210. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.05.019
- Roy, F. H., Fraunfelder, F. W., ve Fraunfelder, F. T. (2008). *Roy and Fraunfelder's current ocular therapy* (6th ed.). Saunders Elsevier.

- Sarchahi, A. A., Maimandi, A., Khodakaram Tafti, A., ve Amani, M. (2008). Effects of acetylcysteine and dexamethasone on experimental corneal wounds in rabbits. *Ophthalmic Research*, 40(1), 41-48. doi:10.1159/000111158
- Shen, M., ve Xu, B. (2025). Rosmarinic acid mitigates lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress in human corneal epithelial cells as an in vitro keratitis cell model. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 41(10), 573-581.
- Spreull, J. S. A. (1966). Anatomy and physiology of the cornea of the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 7, 253-255. doi:10.1111/j.1748-5827.1966.tb04439.x
- Sridhar, M. S. (2018). Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian Journal of Ophthalmology*, 66(2), 190-194. doi:10.4103/ijo.IJO_646_17
- Srinivas, S. P., ve Rao, S. K. (2023). Ocular surface staining: Current concepts and techniques. *Indian Journal of Ophthalmology*, 71(4), 1080-1089. doi:10.4103/ijo.IJO_2137_22
- Suzuki, E., Sumioka, T., Saika, S., Miyajima, M., Yasuda, S., Iwanishi, H., Takada, Y., Ichikawa, K., Venkatakrishnan, J., Liu, C. Y., Kao, W. W. Y., ve Okada, Y. (2023). Impaired healing in an incision wound in corneal stroma in a lumican-null mouse. *The Ocular Surface*, 30, 286-294. doi:10.1016/j.jtos.2023.11.002
- Tafti, M. F., Fayyaz, Z., Aghamollaei, H., Jadidi, K., ve Faghihi, S. (2025). Drug delivery strategies to improve the treatment of corneal disorders. *Heliyon*, 11(2), e41881. doi:10.1016/j.heliyon.2025.e41881
- Tsai, I. L., Hsu, C. C., Hung, K. H., Chang, C. W., ve Cheng, Y. H. (2015). Applications of biomaterials in corneal wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 78(4), 212-217. doi:10.1016/j.jcma.2014.09.011
- Vieira, L. C., Moreira, C. P. S., Castro, B. F. M., Cotta, O. A. L., Silva, L. M., Fulgêncio, G. O., Silva-Cunha, A., ve Fialho, S. L. (2020). Rosmarinic acid intravitreal implants: A new therapeutic approach for ocular neovascularization. *Planta Medica*, 86(17), 1286-1297. doi:10.1055/a-1223-2525
- Wang, W., Lin, S., Xiao, Y., Huang, Y., Tan, Y., Cai, L., ve Li, X. (2008). Acceleration of diabetic wound healing with chitosan-crosslinked collagen sponge containing recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ diabetic rats. *Life Sciences*, 82(3-4), 190-204. doi:10.1016/j.lfs.2007.11.009

- Ward, K. W. (2008). Superficial punctate fluorescein staining of the ocular surface. *Optometry and Vision Science*, 85(1), 8-16. doi:10.1097/OPX.0b013e31815ed756
- Wilkie, D. A., ve Whittaker, C. (1997). Surgery of the cornea. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(5), 1067-1107. doi:10.1016/S0195-5616(97)50104-5
- Wilson, S. E. (2020). Corneal wound healing. *Experimental Eye Research*, 197, 108089. doi:10.1016/j.exer.2020.108089
- Wilson, S. E., Mohan, R. R., Mohan, R. R., Ambrósio, R., Hong, J., ve Lee, J. (2001). The corneal wound healing response: Cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Progress in Retinal and Eye Research*, 20(5), 625-637. doi:10.1016/S1350-9462(01)00008-8
- Zhou, T., Li, S., Zhu, J., Zeng, G., Lv, Z., Zhang, M., Yao, K., ve Han, H. (2024). Rosmarinic acid-grafted gelatin nanogels for efficient diquafosol delivery in dry eye disease therapy. *Journal of Controlled Release*, 373, 306-318. doi:10.1016/j.jconrel.2024.07.026
- Zhu, J., Zhang, E., ve Del Rio-Tsonis, K. (2012). Eye anatomy. *Encyclopedia of Life Sciences*. Wiley. doi:10.1002/9780470015902.a0000108.pub2

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Formu



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın 06/08/2024

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2024 Yılı VII. Oturum
Sayı : 64583101/2024/55
Proje Başlığı : Kornea yaralarında rosmarinik asidin iyileşme üzerine etkisinin araştırılması.
Proje Yürütücüsü : Büşra Kibar KURT
Proje Ekibi : Bilal BAYIR

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Turhan DOST
Başkan

Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN
Üye

Prof. Dr. Yücel BAŞIMOĞLU KOCA
Üye
(yıllık izinli)

Doç. Dr. Mehmet GÜLER
Üye
(yıllık izinli)

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ŞEKER
Üye

Öğr. Gör. Vet. Hek. Asude Gülce
ORYAŞIN
Üye

Öğr. Gör. Vet. Hek. Meltem
ÖZTÜRK AYDIN
Üye

Vet. Hekim Birgül ÜNAL
Üye

Filiz ÇELEBİOĞLU
Üye
(Mazeretli)

*Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Kornea Yaralarında Rosmarinik Asitin İyileşme Üzerine Etkisinin Araştırılması” 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 eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Bilal BAYIR

...../...../2026

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı	BAYIR Bilal
Uyruk	Türkiye Cumhuriyeti
Doğum yeri ve tarihi	Tokat / 26.12.2000
Telefon	0 5333191775
E-posta	bilalbayir40@gmail.com
Yabancı dil	İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	T.C. Aydın Adnan Menderes Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı	2026
Lisans	T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2023