



**DENEYSEL KORNEA YARASI OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA
QUERCETİN VE E-PRP UYGULAMALARININ YARA İYİLEŞMESİNE
ETKİSİNİN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Zehra YAŞAR
Doktora Tezi
Danışman: Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ
Tez No:2023-013
Afyonkarahisar

**T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ CERRAHİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DENEYSEL KORNEA YARASI OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA
QUERCETİN VE E-PRP UYGULAMALARININ YARA
İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE
HİSTOPATOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim
Zehra YAŞAR**

**Danışman
Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ**

Tez No: 2023-013

2023-AFYONKARAHİSAR

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
20.SAĞ.BİL.41 proje numarası ile desteklenmiştir.**

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Zehra YAŞAR
	Numarası	183355001
	Anabilim Dalı	Cerrahi Anabilim Dalı
	Programı	Doktora
	Program Düzeyi	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora
Tezin Başlığı	Deneysel Kornea Yarası Oluşturulan Tavşanlarda Quercetin ve E-PRP Uygulamalarının Yara İyileşmesine Etkisinin Klinik, Biyokimyasal ve Histopatolojik Olarak Araştırılması	
Tez Savunma Sınav Tarihi	25.08.2023	
Tez Savunma Sınav Saati	11.00	

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

13/09/2023
İmza
Zehra YAŞAR

ÖZET

Deneyisel Kornea Yarası Oluşturulan Tavşanlarda Quercetin ve E-PRP Uygulamalarının Yara İyileşmesine Etkisinin Klinik, Biyokimyasal ve Histopatolojik Olarak Araştırılması

Bu tez çalışmasında; tavşanlarda deneyisel olarak oluşturulan kornea yarasında Quercetin ve E-PRP uygulamasının yara iyileşmesine olan etkilerinin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın hayvan materyalini ağırlıkları 2,5-3,5 kg arasında değişen 46 adet erkek Yeni Zelanda Albino tavşan oluşturmaktadır. Tavşanlar rastgele olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar; grup 1 (Kontrol -Tobrased %0,3- grubu, (n=6)), grup 2 (E-PRP grubu, (n=10)), grup 3 (1 mg/kg Quercetin grubu, (n=10)), grup 4 (5 mg/kg Quercetin grubu, (n=10)) ve grup 5 (1 mg/kg Quercetin + E-PRP, (n=10)) olarak belirlendi. Çalışmadaki tüm gruplara Tobrased damla çalışma boyunca günde 4 defa olacak şekilde uygulanmıştır. PRP uygulanan gruplara da her tavşanın kendi PRP'si günde 4 defa olacak şekilde uygulanmıştır. Quercetin kullanılan gruplarda ise gruplarda belirtilen dozlarda her tavşana 10 gün boyunca oral olarak quercetin verilmiştir. Çalışmanın 11. Gününde gruplardaki tavşanların yarısı sakrifiye edilip kalan yarısı 42. Gün sakrifiye edilip histopatolojik inceleme için örnekler alınmıştır. Çalışma süresi boyunca yapılan makroskopik muayenelerde purulent akıntı bulgusuna PRP, PRP-Q ve Q1 gruplarında rastlandı bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Diğer gruplarda purulent akıntıya rastlanmadı ve istatistiksel açıdan anlamlı görülmedi ($P>0.05$). Tüm gruplar arasında fluorescein boyama yönünden anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p<0.05$). Çalışmanın 28. Gününden itibaren korneada oluşturulan lezyonlu alan tüm gruplarda fluorescein boya ile boyanmadı. Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde 28. günde PRP-Q1 grubu diğer gruplara göre daha hızlı iyileşme göstermiştir. TNF- α açısından yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise, 11. günde TNF- α 'nın PRP ve PRP-Q1 gruplarında K ve Q5 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). Q1 grubu ise sayısal olarak K ve Q5 grubundan yüksek olmakla beraber anlamlı bir farklılık göstermedi ($p > 0,05$). Çalışmamızda PDGF-BB değeri ölçümlerinde zamana göre anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Gruplar, kendi içinde değerlendirildiğinde; PRP-Q1 grubunda zaman içinde PDGF-BB değerinde düşüş görülmüştür. Q5 grubunda Vesauloma (1997)'nin bahsettiği gibi yangı hücrelerinin yüksek olduğu dönemde 11. günde PDGF-BB değeri yüksek,

zamanla yangı hücrelerinin azalması ile birlikte PDGF-BB değerleri de normal seviyelere gelmiştir. Yapılan bu çalışmada PRP ve PRP-Q1 gruplarında çalışmanın ilk gününde yüksek olan MMP-9 seviyesi zamanla azalmıştır ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Q5 grubunda ise çalışmanın 11. gününde anlamlı bir yükseliş olmuş ve 42. gününde tekrar düşüş görülmüştür ($p<0,05$). Kapsamlı ve uzun periyotta gerçekleştirilen bu araştırmada, hipotezimize paralel olarak, kuvvetli antioksidan özellikteki Quercetin'in 5 mg/Kg dozda 10 gün uygulamasının kornea yarası iyileşmesine olumlu etki sağladığı belirlenmiştir. Bundan sonraki çalışmalara bu bulguların ışık tutacağı ve Quercetin'in daha uzun periyotta uygulamaları ile yapılacak ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: E-PRP, Kornea yarası, Quercetin, Tavşan

SUMMARY

Clinical, biochemical and histopathological investigation of the effect of quercetin and PRP applications on wound healing in rabbits with experimental deep corneal wounds

In this thesis study; The aim of this study was to investigate the effects of Quercetin and E-PRP application on wound healing in experimental corneal wounds in rabbits, clinically, biochemically and histopathologically. The animal material of the study consists of 46 male New Zealand Albino rabbits with a weight of 2.5-3.5 kg. Rabbits were randomly divided into 5 groups. These groups are; group 1 (Control -Tobradex 0.3%-group, (n=6)), group 2 (E-PRP group, (n=10)), group 3 (1 mg/kg Quercetin group, (n=10)), group 4 (5 mg/kg Quercetin group, (n=10)) and group 5 (1 mg/kg Quercetin + E-PRP, (n=10)). Tobradex drops were applied to all groups in the study 4 times a day throughout the study. Each rabbit's own PRP was applied 4 times a day to the groups in which PRP was applied. In the groups in which quercetin was used, quercetin was given orally to each rabbit for 10 days at the doses specified in the groups. Half of the rabbits in the groups were sacrificed on the 11th day of the study, and the remaining half were sacrificed on the 42nd day, and samples were taken for histopathological examination. Purulent discharge was found in the PRP, PRP-Q and Q1 groups in the macroscopic examinations performed during the study period, and these findings were considered statistically significant. No purulent discharge was observed in other groups and it was not statistically significant ($P>0.05$). Significant differences were observed between all groups in terms of fluorescein staining ($p<0.05$). As of the 28th day of the study, the lesioned area formed in the cornea was not stained with fluorescein dye in all groups. When the differences between the groups were examined, the PRP-Q1 group showed faster recovery on the 28th day than the other groups. In the comparison between the groups in terms of $\text{TNF-}\alpha$, it was observed that $\text{TNF-}\alpha$ was significantly higher on the 11th day in the PRP and PRP-Q1 groups compared to the K and Q5 groups ($p<0.001$). Although the Q1 group was numerically higher than the K and Q5 groups, it did not show a significant difference ($p>0.05$). In our study, significant differences were found in PDGF-BB value measurements according to time. When the groups are evaluated within themselves; There was a decrease in PDGF-BB value over time in the PRP-Q1 group. As Vesauloma (1997) mentioned, in the Q5 group, PDGF-BB value was high on the 11th

day when the inflammatory cells were high, and PDGF-BB values came to normal levels with the decrease of inflammatory cells over time. In this study, the MMP-9 level, which was high on the first day of the study in the PRP and PRP-Q1 groups, decreased over time, and this decrease was statistically significant ($p<0.05$). In the Q5 group, there was a significant increase on the 11th day of the study and a decrease was observed on the 42nd day ($p<0.05$). In this comprehensive and long-term study, in parallel with our hypothesis, it was determined that the application of strong antioxidant Quercetin at a dose of 5 mg/Kg for 10 days had a positive effect on corneal wound healing. It has been concluded that these findings will shed light on future studies and there is a need for detailed studies with longer-term applications of Quercetin.

Keywords: E-PRP, Corneal wound, Quercetin, Rabbit

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince, tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde katkılarını, yardımlarını esirgemeyen, akademik gelişimimi destekleyen, bilgisini, hayat tecrübelerini ve mesleki deneyimlerini benimle paylaşan birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ'a minnet duygularımı sunarım.

Doktora eğitimim bilgi ve destekleriyle yanımda olan Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN, Prof. Dr. Kamuran PAMUK, Prof. Dr. Musa KORKMAZ ve Doç. Dr. Mustafa Volkan YAPRAKCI'ya, doktora başladığımdan beri hem hocam hemde bir abla olarak bilgilerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖRÜCÜ ÖZBEK'e, Arş. Grv. Yusuf KOÇ'a

Tez çalışmamın projesinde görev alan Prof. Dr. Aziz BÜLBÜL'e, Doç. Dr. Volkan İPEK'e, Öğr. Grv. Leyla Elif Özgü AYÖZER'e, Vet. Hek. Abdülkadir UYANIK'a, histoloji laboratuvarındaki çalışmalarında yardımcı olan Prof. Dr. Korhan ALTUNBAŞ'a ve Arş. Grv. Elif Ece AKGÜN'e,

Tezimin deneysel aşamasında yardımlarından ötürü Vet. Hek. Veyis Mert ŞENTÜRK'e, Vet. Hek. Musa YILMAZ'a, Vet. Hek. Emre KAYA'ya, Vet. Hek. Mustafa BİLÇEN'e,

Meslek hayatımda yol gösterici ve doktora tezim boyunca beni destekleyen başta Vet. Hek. Mehmet Orhan ÖZBABA ve PETİCAL Hayvan Hastanesi ailesine,

Bu günlere gelmemde bana olan inanç ve desteklerini her zaman hissettiğim, her şeyimi borçlu olduğum sevgili annem, abim ve özellikle tez çalışmam boyunca tüm stresimi paylaşan canım kardeşim Dilara MENTEŞ'e,

Hayallerimi gerçekleştirmemde büyük payı olan nişanlım Vet. Hek. Turgut TEKMANOĞLULARI'na,

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde finansal destek veren AKÜ BAPK'a teşekkür ediyorum.

Zehra YAŞAR

Afyonkarahisar

İÇİNDEKİLER

ENSTİTÜ ONAYI.....	iii
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY	vii
ÖNSÖZ.....	ix
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER.....	xv
RESİMLER.....	xvi
1.GİRİŞ	1
1.1.KORNEA.....	2
1.2.KORNEA HİSTOLOJİSİ.....	5
1.2.1.Korneal Epitelium	5
1.2.2.Stroma	7
1.2.3.Descement zarı.....	10
1.2.4. Endotelium kornea	10
1.2.5.Limbus	11
1.3.KORNEA EMBRİYOLOJİSİ	12
1.4.KORNEA FİZYOLOJİSİ.....	14
1.4.1.Saydamlık	14
1.4.2.Metabolizma	15
1.4.3.Biyomekanizma	16
1.4.4.Hassasiyet ve inervasyon	17
1.5.TAVŞAN GÖZ ANATOMİSİ.....	19
1.5.1.Kornea ve okuler yüzey	20
1.5.2.Tavşanlar nasıl görür?	22
1.6.KORNEA'DA YARA İYİLEŞMESİ	23
1.6.1.Epitel hasarı.....	24
1.6.2.Stromal hasar	25
1.6.3.Endotelial iyileşme.....	26
1.6.4.Tam Kat Korneal Yırtıkların Onarımı veya Perforasyon	27
1.6.5.Kornea Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	28
1.6.6.Korneal patolojik reaksiyonlar	32

1.7.KORNEAL HASTALIKLAR.....	36
1.7.1.Gelişimsel Anormallikler ve Doğmasal Hastahklar	36
1.7.2.İnflamatuar Keratopati.....	41
1.7.3.Yangısal Olmayan Keratitler	62
1.7.4.Korneoskleral Kitleler ve Neoplazmalar	70
1.8. E-PRP (Plateletten Zengin Plazma).....	71
1.9.Quercetin	75
2.MATERYAL METOD.....	83
2.1.Materyal	83
2.2.Metod.....	84
2.2.1.Çalışma grupları.....	84
2.2.2.Anestezi protokolü.....	84
2.2.3. Cerrahi protokol.....	85
2.2.4. E-PRP hazırlanması	87
2.2.5.Ajanların Uygulanması	88
2.2.6. Klinik muayene.....	89
2.2.7.Göz küresinin enükleasyonu	91
2.2.8.Biyokimyasal incelemeler.....	92
2.2.9.Histopatolojik İncelemeler	94
2.2.10.İstatistiksel analiz	96
3. BULGULAR.....	97
3.1.Klinik bulgular	97
3.2. Histopatolojik Bulgular.....	123
3.3.Biyokimyasal Bulgular	132
3.4.Hematolojik ve klinik biyokimya muayene Bulguları.....	144
4.TARTIŞMA.....	184
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	195
6.KAYNAKLAR	196
7. EKLER.....	211

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde

AFM: Atomik kuvvet mikroskobu

ANOVA: Analysis of Variance (ANOVA)

ALP: Alkalın fosfataz

ALT: Alanin amino transferaz

ASP: Anterior stromal punksiyon

AST: Aspartat amino transferaz

BUN: Kan üre azotu

CEC: Kornea epitel hücreleri

CGRP: Kalsitonin geniyle ilişkili protein

CHV-1: Canine Herpes virüs-1

CSK: Kronik süperfisial keratitis

ECM: Ekstra sellüler matriks

EDNR: Endotel kaynaklı gevşetici faktör

EGF: Epidermal büyüme faktörü

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

ENF: Epitelyal neurotrofik faktör

E-PRP: Eye platelet rich plasma

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FHV-1: Feline Herpes virüs-1

GAG: Glikoz aminoglikan

GİB: Göz içi basıncı

GGT: Gama glutamit transferaz

GPx: Glutasyon peroksidaz

HA: Humor aköz

ICA: İridokorneal açığı

ICK: Enfeksiyöz kristal keratopati

İNOS: İndükleyici nitrik oksit sentetaz enzimi

µm: mikrometre

KCS: Keratokonjunktivitis sikka

LESC: Limbal epitelyal kök hücreleri

MDA: Malondialdehit

MMP: Matriks metalloproteinaz

MNH: Mononükleer hücre

NO: Nitrik oksit

p: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri

PAS: Periyodik asit-Schiff

PDGF-BB: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

Plt: Platelet

PMNL: Polimorf nükleer lökosit

PPM: Persistent pupillar membran

PRP: Platelet rich plasma

PTF: Prekorneal gözyaşı filmi

ROS: Reaktif oksijen türleri

SCCED: Spontan kronik korneal epitel defekt

SCP: Süperfisial kornea pigmenti

SEM: Scanning elektron mikroskobu

SOD: Süperoksit dismutaz

TEM: Transmisyon elektron mikroskobu

TGF-β1: Dönüştürücü büyüme faktörü beta

TNF-α: Tümör nekrozis faktör alfa

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 3.1: Shirmmer-I ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	107
Şekil 3.2: Fluorescein ölçüm değerlerinin kontrol grubunda zamana göre karşılaştırılması	109
Şekil 3.3: Fluorescein ölçüm değerlerinin PRP grubunda zamana göre karşılaştırılması	109
Şekil 3.4: Fluorescein ölçüm değerlerinin PRP-Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması	110
Şekil 3.5: Fluorescein ölçüm değerlerinin Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması	110
Şekil 3.6: Fluorescein ölçüm değerlerinin Q5 grubunda zamana göre karşılaştırılması	111
Şekil 3.7: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin Kontrol grubunda zamana göre karşılaştırılması	113
Şekil 3.8: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin PRP grubunda zamana göre karşılaştırılması	113
Şekil 3.9: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin PRP-Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması	114
Şekil 3.10: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması	114
Şekil 3.11: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin Q5 grubunda zamana göre karşılaştırılması	115
Şekil 3.12: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin Kontrol grubunda zamana göre karşılaştırılması	117
Şekil 3.13: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin PRP grubunda zamana göre karşılaştırılması	117
Şekil 3.14: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin PRP-Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması	118
Şekil 3.15: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması	118
Şekil 3.16: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin Q5 grubunda zamana göre karşılaştırılması	119
Şekil 3.17: Vaskülarizasyon ölçüm değerlerinin PRP grubunda zamana göre karşılaştırılması	121
Şekil 3.18: Vaskülarizasyon ölçüm değerlerinin Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması	121
Şekil 3.19: Vaskülarizasyon ölçüm değerlerinin Q5 grubunda zamana göre karşılaştırılması	121
Şekil 3.20: Konjunktiva değerlerinin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması	123
Şekil 3.21: TNF- α ve TGF- β açısından gruplar arası karşılaştırmaya ait çizelge	128
Şekil 3.22: Serum PDGF-BB düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.	133
Şekil 3.23: Serum MMP-9 düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı	135
Şekil 3.24: Serum NO düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.	137
Şekil 3.25: Serum MDA düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.	139
Şekil 3.26: Serum SOD düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.	141
Şekil 3.27: Serum GPX düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.	143
Şekil 3.28: WBC ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	145
Şekil 3.29: LYM ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	1547

	SAYFA
Şekil 3.30: MID ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	149
Şekil 3.31: GRA ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	151
Şekil 3.32: RBC ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	153
Şekil 3.33: Hb ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	155
Şekil 3.34: HCT ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	157
Şekil 3.35: PLT ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	159
Şekil 3.36: AST ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	161
Şekil 3.37: ALT ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	163
Şekil 3.38: GGT ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	165
Şekil 3.39: ALP ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	167
Şekil 3.40: Kreatinin ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	169
Şekil 3.41: BUN ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	171
Şekil 3.42: Albumin ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	173
Şekil 3.43: Sodyum ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	175
Şekil 3.44: Potasyum ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	177
Şekil 3.45: Klor ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	179
Şekil 3.46: Mg ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	181
Şekil 3.47: Ca ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması	183

ÇİZELGELER

SAYFA

Çizelge 2.1. Operasyon sonrası klinik muayenede kullanılan muayene formu	90
Çizelge 3.1. Çalışma Gruplarında Shirmer-I Test Ölçümlerinin Zaman ve Gruplara Göre Karşılaştırılması	106
Çizelge 3.2. Fluorescein testi ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (%)	108
Çizelge 3.3. Ensizyon hattı kontrollerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	112
Çizelge 3.4. Prulent akıntı ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (%)	116
Çizelge 3.5. Klinik Vaskülarizasyon ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	120
Çizelge 3.6. Konjunktiva klinik muayenesi ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	122
Çizelge 3.7: Gruplar arasında histopatolojik bulguların karşılaştırılmasına ait istatistiksel veriler.	125
Çizelge 3.8: TNF- α ve TGF- β açısından gruplar arası karşılaştırmaya ait istatistiksel veriler	127
Çizelge 3.9: Grupların zamana ve Yangı, Neovask, Fibrozis, TNF-Alfa Skor, TGF-Beta Skor ve Epitel Kalınlığı parametrelerine göre karşılaştırılması	131
Çizelge 3.10: Gruplar arası PDGF-BB düzeyleri	132
Çizelge 3.11: Zamana göre gruplar arası MMP-9 düzeyi	134
Çizelge 3.12: Gruplar arası ve zamana göre NO düzeyleri.	136
Çizelge 3.13: Gruplar arası ve zamana göre MDA düzeyi	138
Çizelge 3.14: Gruplar arası ve zamana göre SOD düzeyi	140
Çizelge 3.15: GPX ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	142
Çizelge 3.16. WBC ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	144
Çizelge 3.17. Lenfosit ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	146
Çizelge 3.18: MID% değerinin zaman ve gruplar arasında ölçüm çizelgesi	148
Çizelge 3.19. Granülosit ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	150
Çizelge 3.20. RBC ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	152
Çizelge 3.21. Hemoglobin ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	154
Çizelge 3.22. Hematokrit ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	156
Çizelge 3.23. Trombosit ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	158
Çizelge 3.24. AST ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	160
Çizelge 3.25. ALT ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	162
Çizelge 3.26. GGT ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	164
Çizelge 3.27. ALP ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	166
Çizelge 3.28. Kreatinin ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	168
Çizelge 3.29. BUN ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	170
Çizelge 3.30. Albümin ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	172
Çizelge 3.31. Sodyum ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	174
Çizelge 3.32. Potasyum ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	176
Çizelge 3.33. Klor ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	178
Çizelge 3.34. Magnezyum ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	180
Çizelge 3.35. Kalsiyum ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	182

RESİMLER

Resim 1.1: Göz anatomisi (Esson ve Calvarese, 2022).	2
Resim 1.2: Korneanın anatomik yapısı (Gelatt vd., 2013)	3
Resim 1.3: Kornea anatomisi (Esson ve Calvarese, 2022)	3
Resim 1.4: Tavşanlarda görüş açısı (Williams, 2012)	22
Resim 1.5: Kist Dermoid'i olan 6 aylık Alman Çoban köpeği	38
Resim 1.6: Persistent pupillar membranı olan 1 yaşlı Jack Russel	39
Resim 1.7. Quercetin tozunun fotoğrafı	76
Resim 1.8. Quercetin'in kimyasal yapısı (Micek vd., 2016).	76
Resim 2.1. Operasyonda kullanılan mikrocerrahi göz seti ve LUP	84
Resim 2.2. Lokal aneztezik damla Alcaine %0.5(Alcon), anestezikler Rompun %2(Bayer) ve Ketazol %10 (Richter Pharma)	85
Resim 2.3. Operasyon öncesi gözün operasyona hazırlığı	86
Resim 2.4. Enzasyon sonrası korneaya 10/0 iplikle dikiş atılması.	86
Resim 2.5. Korneaya atılan ikinci dikişin düğümlenmesi	87
Resim 2.6. %3,2 sodyum sitratlı tüp ve 10 ml amber cam şişe	88
Resim 2.7. Quercetin	89
Resim 2.8. Fluorescein-I test (ERC, Türkiye), Schirmer test-I (ERC, Türkiye) ve oftalmoskop	90
Resim 2.9. Enükleasyon uygulanmış bulbus oculi görseli	91
Resim 2.10. Formaldehit enjekte edilen bulbus okuli görseli	93
Resim 2.11. Biyokimyasal hematolojik analizler için kullanılan EDTA'lı tüp ve Antikoagülansız tüp.	98
Resim 2.12. Rabbit PDGF-BB ELISA kit	99

1.GİRİŞ

Göz, görme görevini üstlenmiş vücudun önemli organlarından biridir. Göz, dış etkenlere ve hastalıklara karşı en duyarlı olan beş duyu organından biridir (Samsar, 1999).

Orbita içinde yerleşmiş olan bulbus okuli, kemik çatısı içerisinde korunmaktadır. Orbita küre şeklinde olup, ön yüzü dış ortam ile ilişkilidir. Göz küresinin önde dış ortam ile temas halinde olan en çıkıntılı noktasına polus anterior adı verilmektedir ve kornea'nın merkezini oluşturur. Arkadaki en çıkıntılı kısım ise polus posterior olarak adlandırılır. Göz küresi dıştan içe doğru üç katmandan oluşur. Bunlar;

- 1- Tunica fibrosa bulbi: Kornea ve skleranın bulunduğu, en dış katmandır.
- 2- Tunica vasculosa bulbi: Orta tabakadır. Uvea veya tractus uvealis olarak da adlandırılır.
- 3- Tunica interna bulbi: Retina ve N. Opticus'un bulunduğu iç katmandır. (Malkoç, 2006).

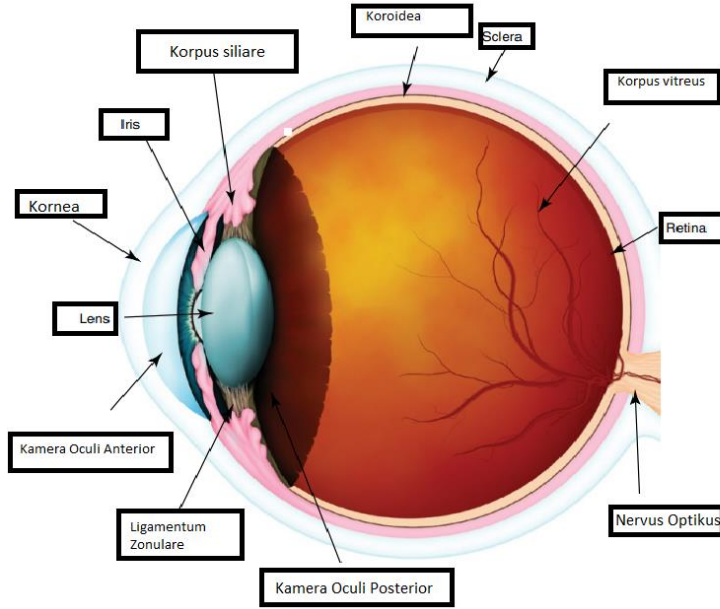
Bu üç tabakadan oluşan göz küresinin içinde corpus vitreum, lens ve humor aköz yer alır. Bulbus okuli'de, Kamera anterior bulbi, Kamera posterior bulbi ve Kamera vitrea bulbi olmak üzere üç oda bulunur. Humor aköz, Kamera anterior bulbi ve kamera posterior bulbi içinde kamera vitrea bulbi'de ise corpus vitreum bulunur. Kamera posterior bulbi ile kamera vitrea bulbi arasında ise lens bulunmaktadır (Malkoç, 2006)

Tunica Fibrosa Bulbi (Kornea-Skleral Tabaka): Göz küresinin fibröz tabakasıdır. Sklera ve kornea'dan oluşur. Kornea, ışınların göze girdiği dış tabakanın çıkıntılı ve göz küresinin ön bölümünde yer alan kalın ve saydam kısmıdır. Göz küresinin ön 1/6'sını oluşturur. Yoğun bağ dokusu içerir ve göze gelen ışığın ilk ve en çok kırıldığı bölgedir. Kornea, damar yönünden zengin değildir (Malkoç, 2006).

Tunica Vasculosa Bulbi (Vasküler Tabaka): Retina ve sklera arasına olan kalın, damarsal tabakadır. Arkadan öne doğru choroidea, corpus ciliare ve iris'ten oluşmuş kesintisiz bir yapıdır. Göz küresinin arka yüzünü choroidea kaplar (Malkoç, 2006).

Tunica İnterna Bulbi (Nöral Tabaka): Retina, göz küresi'nin en içteki ışığa en hassas, nöral ve duyuşal tabakasıdır. Dış tarafında choroidea, iç tarafında corpus vitreum'un hyaloid membranı bulunur. Discus nervi optici'de nervus opticus ile devamlıdır. Retina,

stratum pigmentosum ve stratum nervosum olmak üzere iki tabakadan oluşur (Malkoç,2006).



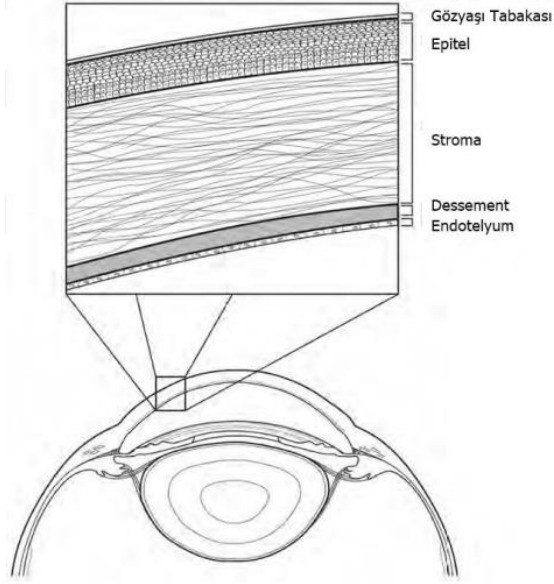
Resim 1. Göz anatomisi (Esson ve Calvarese, 2022).

1.1.KORNEA

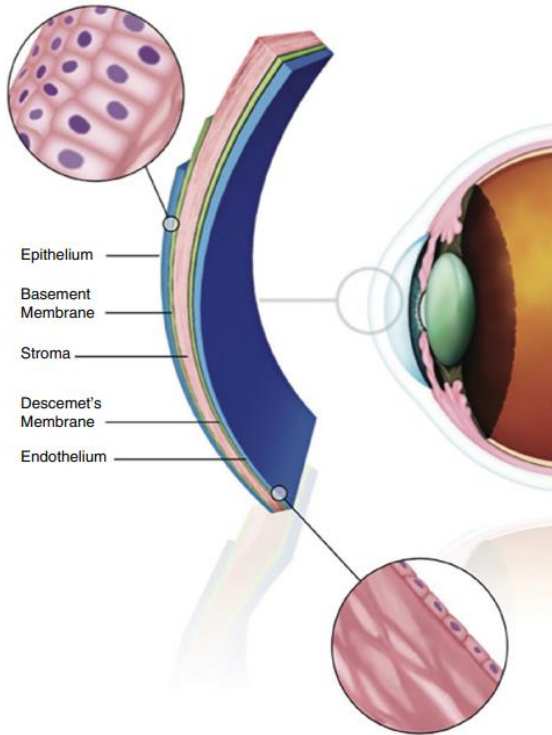
Kornea, gözün fibröz tabakasının en dış kısmıdır. Şeffaftır ve göz ile dış ortam arasında fiziksel bir bariyer sağlarken önemli kırılma işlevi görür. Korneanın şeffaflığı, iki ana işlevi yerine getirmesini sağlar. Retina’da görüntü oluşması için yeterli miktar ve kalitede ışık ışınının kırılmasını ve göze ulaşmasını sağlamaktır. Kornea yüzeyi dış etkenlere maruz kalsa dahi, retinada görüntünün net oluşabilmesi için dış yüzeyinin pürüzsüzlüğünü korumalıdır. Kornea yüzeyinin pürüzsüzlüğü, yüzey epitelyumunun devamlı olarak yenilenmesi ve sağlıklı bir prekorneal gözyaşı film tabakasının korunmasıyla sağlanır (Gelatt, 2021).

Kornea dört (bazı kaynaklara göre beş) katmandan oluşur. Yüzeyden derine doğru; Epitel, Bowman katmanı (bazı türlerde), Stroma, Descemet zarı ve Endotelden ibarettir. Endotel hücrelerinin altında yatan bazal membran olan Descemet zarı, sürekli üretildiği için yaşla birlikte kalınlaşır. Köpek endotel hücreleri, yaklaşık 2500–3175 hücre/mm²’lik bir normal yoğunlukla altıgen şekillidir. Endotel hücrelerinin sayısı yaşla birlikte azalır,

yaşlı köpeklerde hücre sayısı genellikle 2100 hücre/mm²'nin altındadır, azalan sayıyı telafi etmek için endotel hücrelerinin çapları artar (Gelatt,2021).



Resim 2: Korneanın anatomik yapısı (Gelatt vd., 2013)



Resim 3: Kornea anatomisi (Esson ve Calvarese, 2022)

Avasküler kornea, beslenmek için hem humor aköze hem de gözyaşı filmine; dış ortamdan korunmak için ise; göz kapaklarına ve glandula niktisans'a güvenir. Kornea, yatay çapı dikey çapından daha büyük olan eliptik bir şekle sahiptir. Köpek ve kedide bu çaplar arasındaki fark küçüktür. Bu nedenle korneaları neredeyse dairesel görünümündedir. Çoğu çift tırnaklıda bu fark çok daha belirgindir ve yörüngelerin yanal konumlanmasıyla daha da tamamlanan dikkate değer bir yatay görüş alanına izin verir. Bu çift tırnaklılarda abartılı kornea boyutları ve yörünge konumlarının kombinasyonu, avcılara karşı daha fazla koruma sağlayan, beslenme davranışlarının uyarlanabilir bir sonucu gibi görünmektedir. (Gelatt,2021)

Kornea saydam ve avasküler yapıya sahiptir ve bu özelliği aracılığıyla göze gelen ışınların görme merkezine iletilmesini sağlamaktadır. Korneada serbest sinir uçları yoğun bir şekilde bulunduğu için son derece duyarlı bir yapıdadır. Anterior stroma ve kornea epitelyumunun sinirsel innervasyonu, N.trigeminus'un oftalmik dallarından uzanan silier sinirler aracılığıyla sağlanır. Kornea sinirleri, kornea periferinde ve limbusta miyelinli, merkezde ise miyelinsiz olarak bulunur. Kornea, N. trigeminus'un oftalmik dalının uzantısı olan siliyer sinirler tarafından innerve edilir (Şaroğlu, 1999).

Korneanın kalınlığı türler ve ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte ortalama 0,5-0,8 mm kadardır. Kornea kalınlığının periferi, merkez kalınlığına göre daha fazladır. Yaşlı hayvanlarda korneanın kalınlığı ilerleyen yaşla birlikte; endotelyal hücre fonksiyonlarının azalmasından dolayı, 0,9 mm'ye kadar kalınlaşabilir. Kedilerde kornea gelişimi 1-2 yaşa kadar devam eder. Kornea merkezi kalınlığı yaşla birlikte artar. Onaltı haftalıklerde 0,55 mm iken 67 haftalıklerde 0,57 mm' kalınlığındadır. Köpeklerde ise 6 haftalık yaşa kadar korneada incelme; daha sonraki izleyen yaşlarda kalınlaşma olur ve ortalama kornea kalınlığı 0,56 mm kadardır (Gelatt vd, 2013). Albino Yeni Zelanda tavşanların korneal kalınlığı ultrasonografik pakimetre ile ölçümünde ortalaması 0,407 mm olarak belirlenmiştir (Kurt, 2019).

Kedilerde ultrasonik pakimetri kullanılarak ölçüm yapılan bir çalışmada, aksiyel kornea ile karşılaştırıldığında superior nazal bölge daha ince, temporal bölge ise daha kalın bulunmuştur. Köpeklerde, superior periferik ve temporal periferik kornea, kornea merkezinden önemli ölçüde daha kalındır. Kornea kalınlığı da yaş ve günün saatinden etkilenir. Köpek, kedi ve atta kornea kalınlığı yaşla birlikte önemli ölçüde artar. Ayrıca

öğleden sonra/akşam saatlerinde santral kornea kalınlığı ve göz içi basıncı (GİB) sabaha göre daha sağlıklıdır (Gelatt,2021).

1.2.KORNEA HİSTOLOJİSİ

1.2.1.Korneal Epitelium

Kornea epiteli, korneanın ön yüzeyini kaplayan, keratinize olmayan, çok katlı yassı bir epitelidir. Epitel, evcil karnivorlarda yaklaşık 25–40 µm kalınlığında ve çift tırnaklılarda iki ila dört kat daha kalındır. (Gelatt, 2021).

Keratosit olarak adlandırılan kornea epiteliumundaki hücreler keratinize değildir ve bulbar konjunktivanın devamı olarak görülürler (Şaroğlu, 2013). Epitelyal katman; 8-10 tabakalı olan periferik kenarı hariç, 3-6 hücre tabakalı çok katlı yassı keratinsiz epitel yapıdadır (Bloom vd., 1994; Ross vd., 2006, Gelatt vd., 2013). Epitel doku kalınlığı yaklaşık 0,08 mm kadardır. Epitel dokunun en alt tabakasında bazal hücreler, hemidezmozomları aracılığı ile altındaki bazal laminaya (modifiye stroma) bağlanan uzun sütun benzeri hücrelerdir. Bu hücreler, yüzeye doğru yaklaştıkça giderek organellerini kaybeder ve çok köşeli yapıdaki kısmen yassılaştırmış olan kanat hücreleri adını alır. Kornea epiteli limbusta (korneoskleral bileşkede) goblet hücreleri sayesinde mukus salgılayan, poligonalden silindiriğe doğru değişen çok katlı epitel türündeki konjunktiva epiteli ile devam eder (Kierszenbaum, 2006). Kanat hücreleri en yüzeyde, skuamöz (pul benzeri) yapıdaki yassı epitel hücrelere dönüşür. Işık mikroskobu ile bakıldığında, yüzeyde mikrovilli olarak adlandırılan yapılar dikkati çeker. Bu yapılar ve bunları saran A B C D 17 glikoprotein katı, prekorneal gözyaşı tabakasının korneaya yapışmasını sağlar (Şaroğlu, 2013). Kornea epitel hücreleri, apoptozis (kontrollü hücre ölümü) ile soyulup dökülerek düzenli olarak değişirler. Kornea epitel hücrelerinin tümünün değişimi yaklaşık 7-10 gün içerisinde gerçekleşir. Daha derinde yerleşen hücreler düzenli bir şekilde üst tarafa doğru ilerleyerek dökülen hücrelerin yerini alırlar (Yanoff ve Duker, 2007).

Kornea, Beagle'larda in vivo konfokal mikroskopi ile incelendiğinde yüzeysel epitel hücre çapı $43,3 \pm 6,6$ µm ve bazal hücre çapı $4,4 \pm 0,7$ µm'dir . Bazal hücreler, düzleştirilmiş bir tabana ve kubbeli tepeye sahip uzun, sütunlu hücrelerdir. Birbirlerine bitişiktirler ve

sonuç olarak apikal bölgede bulunan çekirdekler genellikle iki veya değişen oranlarda bölünürler. Mitoz, bazal hücrelerle veya bazal hücrelerin hemen yüzeyindeki hücrelerle (yani, stratum germinativum) sınırlıdır. Bitişik hücre yüzeyleri, çok sayıda dezmozomal ek içeren küçük kıvrımlara sahiptir. Bazal epitelde ve daha yüzeysel katmanlarda ara sıra lenfositler bulunur (Gelatt, 2021).

Hücrelerin yüzey alanını önemli ölçüde genişleten ince mikro plikaların ve mikro villusların, oksijenin, potansiyel besinlerin ve çeşitli metabolik ürünlerin en dıştaki skuamöz epitel hücrelerinin açıkta kalan hücre zarları boyunca hareket etmesini sağladığı öne sürülmüştür. Bununla birlikte, yüzey genişlemesinin kara memelileri arasında bu süreci önemli ölçüde kolaylaştırması pek olası değildir. Büyük olasılıkla, skuamöz epitel hücrelerinin bazen karmaşık olabilen mikro projeksiyonları, PTF'nin Musininin ön epitelyuma sıkıca yapışmasına izin verir ve bu da kornea yüzeyindeki gözyaşı filmini stabilize etmeye yardımcı olur. Yüzeysel hücrelerin sitoplazması çok sayıda tonofilament ve vezikül içerir, ancak genellikle bazal ve kanat hücrelerinde bulunan mitokondri, endoplazmik retikulum ve ribozomlardan yoksundur. Birkaç türün kornea epitelinde sitokeratinler tanımlanmıştır. Çok sayıda dezmozomal bağlantı mevcuttur ve yüzey hücrelerinin yanal zarlarında bir zonula oklüdent bulunur. Kornea epiteli, korneanın periferinde merkeze göre daha kalındır. Bulbar konjunktiva ile birleştiğinde ise aniden incelir ve pigmentli hücreler görülür. Limbusta pigment, yüzeysel skuamöz hücreler hariç tüm katmanlara dağılmıştır. Sinirler epitele girer ve kanat hücreleri arasında sonlanır. Epitelin altında periyodik asit-Schiff (PAS) ile pozitif boyanan bir bazal membran vardır. Bazal hücreler, hemidezmozomlar, ankoraj kollajen fibrilleri ve glikoprotein laminin tarafından bazal membranın bazal laminasına (yani ön sınırlayıcı laminaya) sıkıca bağlanır (Gelatt, 2021).

Korneanın farklı katmanlarında çeşitli kollajen türleri bulunur. İlginç bir şekilde, vücudun bazal zarlarında her yerde bulunan tip IV kolajenin kanıtı zayıftır. Hiyaluronan ve fibronektin ayrıca korneal epitelyal bağlanma ile ilişkilendirilmiştir. Ultrastrüktüel olarak bazal membran, bazal hücre plazma zarından 25 nm genişliğinde, elektron geçirgen bir bölge ile ayrılan 30–55 nm kalınlığında bir ozmofilik katmandan oluşur. Hemidezmozomlar bazal hücreleri bazal membrana bağlar, bu da epitelyumu stromaya tutturur. Epitel hücrelerinin güçlü rejeneratif yetenekleri vardır (bazal hücre devir süresi yaklaşık 7 gündür), ancak bazal laminanın çıkarılmasından sonra, tamamen yeniden

oluşması için haftalar ile aylar gerekebilir. Bazal membran tamamen yenilenene kadar, epitelium stromadan kolayca ayrılabilir (Gelatt, 2021).

Epitel hücreleri sürekli çoğalarak, aşınma ve yıkımlanmaya karşı rejenere olur. Kornea epitel tabakası N. trigeminus'un oftalmik kolundan zengin, duyuşal sinir ağı bulundurması nedeniyle dokunma ve ağrıya karşı oldukça duyarlıdır (Malkoç, 2006).

1.2.2.Stroma

Kornea stroması (yani, substantia propria kornea) kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Kolajen dokudan oluşan şeffaf lamellerden meydana gelmiştir. Bu lameller tabakalar halinde uzanır ve kolayca düzlemlere ayrılır. Lamel arasında sabit hücreler ve nadiren gezinen hücreler bulunur. Sabit hücreler, keratosit adı verilen fibrositlerdir ve uzantıları stromal lamellerin oluşumuna ve korunmasına katkıda bulunur. Keratositler ince çekirdeklere, belirsiz sınırlara ve hassas hücre zarlarına sahiptir. Lens liflerine benzer şekilde, bu hücreler doku şeffaflığını kolaylaştırdığına inanılan kristalinlere sahiptir. Keratositler, derin kornea hasarı meydana geldiğinde miyofibroblastlara dönüşebilir ve şeffaf olmayan skar dokusu oluşturabilirler. Normal Beagle'larda ön ve arka stromadaki keratosit yoğunluğu sırasıyla $\sim 993 \pm 134$ hücre/mm² ve $\sim 789 \pm 87$ hücre/mm²'dir (Gelatt, 2021).

Ön stromada hücre yoğunluğu önemli ölçüde daha fazladır ve çekirdek boyutu, arka stromaya kıyasla önemli ölçüde daha küçüktür. Lameller, her bir lamel korneanın tüm çapı boyunca uzanan paralel kolajen fibril demetleridir. Korneanın yoğunluğunu ve merkezini oluşturan stroma kolajen lifler içerir (Kierszenbaum, 2006). Paralel ve düzenli yerleşmiş olan bu kolajen lifleri, travma ve deformasyona karşı çok dirençlidir (Kierszenbaum, 2006; Samuelson, 2013)

Bir lamel içindeki tüm kolajen fibrilleri paraleldir, ancak lameller arasında yön bakımından büyük farklılıklar gösterirler. Posterior stromanın lamel tabakası, stromanın ön üçte birlik kısmındakilerden daha düzenli bir diziliş sahiptir. Ön lameller yüzeye daha eğiktir ve daha fazla dallanma ve iç içe geçme özelliğine sahiptirler. Kornea stromasının kesin organizasyonu, kolajen ve lumican, keratocan, osteoglisin ve decorin gibi seçkin proteoglikanlardan oluşan amorf zemin matriksinin seçkin entegrasyonunu içeren kornea

berraklığının korunmasında en önemli faktördür. İnsan korneasındaki kollajen 100 nm'lik bir periyodikliğe sahiptir (Gelatt,2021).

Stromadaki kolajenin bu özel düzenlemesinin, korneaya giren ışığın %99'unun dağılmadan geçmesine izin verdiğine inanılmaktadır. Stroma en az beş kolajen tipinden oluşur. Bu beş kolajen tip I, küçük, eşit boyutlu, çizgili fibrilleri oluşturan en yaygın olanıdır. Tip VI, yalnızca fibriller etrafında bir ağ oluşturan interfibriler matriks ile ilişkilidir. Yetişkin farelerden elde edilen kanıtlar, tip VI'nın kondroitin/dermatan sülfat glikozaminoglikanlar (GAG'ler) yoluyla tip I ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Tip VI fibriller ve keratositler, özellikle gelişim ve onarım sırasında önemli olabilecek hücre-matriks etkileşimlerinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Karşılaştırıldığında, tip V, tip I ile birleştirilir. Tip III ve XII'nin her ikisinin de gelişimsel formlar olduğundan şüphelenilmektedir, tip III daha yaygın olanıdır. Yara onarımı sırasındaki önemi bilinmemektedir. Kolajen fibrilleri, proteoglikanlar ve bunlarla ilişkili GAG'ler ve glikoproteinler ile birlikte stromanın %15-25'ini oluşturur ve korneanın temel destek yapısıdır. Bu kolajen fibrilleri, kornea stromasında özel bir proteoglikan popülasyonu için matriks oluşturur (Gelatt, 2021).

Kornea'nın %75-85'i su oluşturur ve diğer dokulara kıyasla nispeten dehidredir. Bu dehidrasyon durumu, deturgesans olarak adlandırılır ve kısmen endotel ve epitelyumun bir fonksiyonudur. Bu hücreler, endotelde en aktif olan, enerjiye bağımlı Na^+/K^+ adenosin trifosfataz (ATPase) pompaları aracılığıyla suyu stromadan dışarı taşır. Karbonik anhidraz da dahil olmak üzere, temizleme için başka "pompalar" da mevcut olabilir. Bu hücreler Na^+ ve HCO_3^- iyonlarını dışarı, humor aköz ve gözyaşına pompalar. Bir ozmotik gradyan oluşturulur ve su, gradyan boyunca kornea stromasından humor aköz'e akar. Deneysel olarak, epitelyumun çıkarılması, su akışı nedeniyle 24 saat sonra kornea kalınlığında %200'lük bir artış sağlar. Endotelyumun çıkarılması, geçirgenlik altı kat arttığından kalınlıkta %500 veya daha fazla bir artış sağlar. Bu nedenle endotelyum kornea kusurlarının korunmasında daha önemli görünmektedir. Endotelyumun hem bir pompa hem de bir bariyer olarak oynadığı birincil rolleri göstermektedir. Bariyer bileşeni, ön kamaraya bitişik hücrelerin yanal yüzleri boyunca apikal olarak meydana gelen sıkı bağlantılarla sağlanır. Bu sıkı bağlantılar, kalsiyum maruziyetine duyarlıdır ve humor aközde aşırı serbest Ca^{++} bulunduğunda bozulurlar. Na^+/K^+ ATP-az pompası, komşu hücrelerin yanal zarları boyunca yerleşmiştir. Pompanın, bariyerin veya her ikisinin

bozulması, suyun yüksek oranda hidrofilik stromaya hızla hareket etmesiyle sonuçlanarak kornea ödeminin gelişmesine neden olur. GAG'ların korneada bulunması pompaların etkili olmasını sağlar. Bu nedenle, GAG popülasyonundaki herhangi bir değişiklik, epitel veya endoteldeki herhangi bir önemli hasar veya kornea üzerine uygulanan herhangi bir basınç, kesin kolajen organizasyonunun fiziksel olarak yeniden düzenlenmesine neden olur ve bu da kornea'nın matlaşmasına neden olur (Gelatt,2021).

Kolajen fibriller arasındaki boşluğu dolduran ekstraselüler madde glikozaminoglikanlardan (GAG) olan keratin sülfat ve proteoglikanlardan oluşur. Dermatan sülfat da stromadaki önemli bir diğer GAG'dır. GAG'lar anyon gibi davranarak suyu tutarlar. Keratin sülfat çoğunlukla posterior korneada bulunurken, dermatan sülfat anterior korneada daha yoğundur (Moore, 2019).

Korneadaki GAG'lar heparan sülfatlar, hyaluronik asit, sülfatlanmış kondroitin sülfatlar, kondroitin 6-sülfat, kondroitin 4-sülfat, keratan sülfatlar ve dermatan sülfatlardan oluşur. Bunlardan en bol bulunanı keratan sülfattır. Bunu dermatan sülfat izlemektedir. Neredeyse tüm keratan sülfatlar, stromal fibroblastlardan (yani keratositlerden) üretilirken, heparan sülfatlar, özellikle bireyler olgunlaştıkça büyük ölçüde kornea epitelinden üretilir (Gelatt, 2021). GAG'lar korneal hidrasyonun korunmasını ve korneanın şeffaflığı için gerekli olan kolajen fibriller arasındaki boşluğun düzenli olmasını sağlar (Moore, 2019).

En öndeki stroma, insanlarda ve insan olmayan primatlarda Bowman kapsülü (ön lamina) olarak da bilinen ön sınırlayıcı zara karşılık gelen ince, hücresiz bir bölgeye sahiptir (Gelatt, 2021). Bowman kapsülü, epitel tabakayı alttaki bağ dokuya bağlayan, ayrıca bakteri ve travma gibi dış etkenlere karşı koruyan bir tabakadır. Altta kalan bağ dokunun dış tabakası olup gerçek bir membran değildir (Malkoç, 2006). Bowman tabakası kuşlarda, zürafalarda, yunuslarda, bazı balinalarda ve büyük otçullarda da mevcuttur. Kuş ve insan kornealarında Bowman tabakası 10-15 µm kalınlığındadır ve göreceli olarak asellülerdir ve çeşitli tiplerde kolajen fibrillerinden oluşur. Bowman tabakası fibrillerinin çapı daha küçüktür ve stromadan daha az uniform yapıdadır. Anterior epitel, bu değiştirilmiş, asellüler bölge ile ilişkili kolajenin çoğunu üretir. Bowman tabakası elastik değildir ve hasar gördüğünde yara dokusu ile değiştirilir. Kara kökenli türlerde Bowman kapsülündeki bu yapının oynadığı rollerin çeşitliliğini yansıtabilecek olan deniz memelilerinininkinden önemli ölçüde farklı olan boyut, morfolojik ve histokimyasal

bakımından ise benzerlikler gösterir. Balinalar arasında, Bowman tabakasının derin dalış türlerinde var olduğu düşünülmemektedir. Bu da onun varlığının, denizin yakınında veya yüzeyindeki oküler fonksiyonla daha yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Gelatt, 2021).

1.2.3.Descemet zarı

Descemet zarı (descemet membranı), arka endotelin bazal zarı olan homojen, asellüler bir zardır. Descemet zarı yaşam boyunca üretilir, böylece bireyler yaşlandıkça kalınlaşır. Klinik olarak zar elastikiyet gösterir, ancak yalnızca ince kolajen fibrilleri içerir. Descemet zarı normalde bir miktar gerilim altındadır ve yırtıldığında ise, kıvrılma eğilimi gösterir. Descemet zarı, limbal bölgede trabeküler ağ örgüsünün tepesinde son bulur. Bir dereceye kadar, bileşimi iridokorneal açının (İCA) trabeküllerine benzer. Descemet zarı, İCA'da bulunan ancak korneanın başka bir yerinde bulunmayan tip VIII dahil olmak üzere bir dizi kolajen tipinden oluşur (Gelatt, 2021). Işık mikroskobu ile Descemet zarı, pozitif bir periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu veren oldukça kırılğan, kalın amorf bir tabaka olarak görünür. İnce yapısal seviyede lamina; ön bantsız bölge, ön bantlı bölge ve arka bantsız bölgeden oluşur. Ön bantsız bölge, tip V ve VI kolajene sahiptir. Ön bantlı bölge, tip IV ve VIII kolajene sahiptir ve arka bantsız bölge tip III ve IV kolajene sahiptir (Eurell ve Frappier, 2006).

1.2.4. Endotelium kornea

Kornea endoteli, iç korneayı kaplayan tek bir düzleştirilmiş hücre tabakasıdır. Endotelin rejeneratif yeteneği türe ve yaşa göre değişir. Çoğu türde endotelyumun aktif mitozu birincil olarak genç hayvanlarda meydana gelir. Yetişkin gözlerinin speküler mikroskopisi ve SEM'i, hücrelerin genellikle altıgen şekilli olduğunu ortaya koymaktadır. SEM (scanning electron mikroskobu) ile daha yakından incelendiğinde, yüzeyin küçük mikrovillalar ve gözeneklerle lekeli olduğu ve bir hücrenin yan kenarlarının diğeriyle iç içe geçtiği ortaya çıkar. Genç köpeklerde (yani 1-4 haftalık), hücrelerin çoğu tipik altıgen şekle sahip değildir. Belirgin pleomorfizm yavru kedilerde ve tavşanlarda da gözlemlenmiştir. Transmisyon elektron mikroskobik (TEM) görüntüleme, köpekteki bitişik hücreler arasındaki kapsamlı, yanal, kıvrımlı iç içe geçmeleri ortaya koymuştur. Zonula okludent ve makula yapışıklıkları dahil olmak üzere hücre bağlantıları, lateral hücre kenarlarında bulunur. Mitokondri, düz ve pürüzlü endoplazmik retikulum ve çeşitli

veziküllerin bolluğu, bu hücrelerin metabolik olarak aktif olduğunu gösterir (Gelatt, 2021)

Yaşlı hayvanlarda, endotelyumun genel hücre yoğunluğundaki azalma nedeni ile altıgen şeklin kademeli olarak kaybı vardır. Genç köpeklerde endotel yoğunluğu 3000 hücre/mm²'den fazladır ve 1 yaşından küçük köpeklerde yaklaşık 3600 hücre/mm²'dir. Hayvanlar yaşlandıkça, endotel yoğunluğu kademeli olarak bu sayının %50'sine veya daha azına düşebilir. Daha küçük bir hücre popülasyonu, endotel hücreleri yayılır ve artan sızıntıyı telafi etmek için daha fazla pompa bölgesi üretir. Kornea endotel hücrelerinin yoğunluğundaki yaşa bağlı azalma, genel kornea kalınlığında çok az değişikliklerle sonuçlanır. Ancak hücre yoğunluğu azalmaya devam ederse, hücreler çok zayıflar ve bu da pompaların, kornea kalınlaşması ve optik netlik kaybıyla birlikte artan sızıntıya dayanamamasına neden olur. Bu nokta korneal dekompensasyon olarak bilinir ve genellikle endotel hücre yoğunluğu 500 ila 800 hücre/mm² arasına düştüğünde ortaya çıkar (Gelatt, 2021).

1.2.5.Limbus

Korneo-skleral bileşkenin yerinde veya limbusta, sklera kornea ile örtüşür. Kornea epiteli kademeli olarak gevşek bağ dokusundan oluşan lamina propria, kornea üzerinde duran konjunktival epitele dönüşür. Substantia propria'nın karakteristik olarak katmanlı kolajen lifleri daha düzensiz bir yapıya bürünür. Posterior epitelyumun posterior sınırlayıcı laminası, trabeküler ağ örgüsünün apeksine yakın limbusta son bulur. Korneayı besleyen tek kan damarları limbus seviyesinde bulunur; normal kornea tamamen kan damarlarından yoksundur. Korneal sinirler, kan damarlarıyla aynı seviyedeki yoğun, marjinal bir sinir lifi pleksusundan veya vasküler tunika, siliyer pleksustan köken alır (Eurell ve Frappier, 2006).

1.3.KORNEA EMBRİYOLOJİSİ

Omurgalı canlılarda oküler gelişim, gastrulasyon aşamasında tek bir göz alanının oluşumu ile başlar. Göze ait dokular zaman içinde ikiye bölünerek iki farklı gözün oluşumunu başlatır. Daha sonra her iki gözde de hem lens hem de optik veziküllerin üretildiği karmaşık bir dizi morfogenetik hareket başlar. Bu hareketler dokular arasındaki etkileşim sayesinde eş zamanlı olarak ilerler (Miesfeld ve Brown, 2019).

Embriyolojik olarak kornea iki kökenlidir. Önce lens vezikülü ektodermden ayrılır sonrasında ektoderm ile lens vezikülü arasına giren mezenşimal hücreler, ince tek katlı kornea endotelini oluşturur. Böylece kornea epitel ektodermden, endoteli de mezenşimden oluşur. Daha sonra gelecek mezenşim hücreleri, bu iki membran arasına girerek stromayı oluşturur. Stromanın epitel altındaki kısmı yoğunlaşarak Bowman kapsülünü, endotel hücreleri de Descement zarını oluşturur. Kornea katlarından epitel kat, ektodermal kökenli iken diğer katlar (Bowman kapsülü, stroma, Descement zarı, endotel) mezenşimal kökenlidir (Lemp vd., 1998; Sutphin vd., 2004).

Korneanın gelişiminde bundan sonraki en önemli aşama, korneal endotel hücrelerin hücresel olmayan primer stromanın içine doğru göçüdür. Bu korneal endotel hücreleri, optik kadehin göz kapağı çevresindeki kan damarları ile birleşen mezodermal mezenşimden köken alır. Endotel hücreler, göç ettiği zaman şekilleri kübik iken yassı hale gelir ve korneanın iç yüzünü tamamen sararlar. Bu süreçte en dıştaki epitel oluşur (Erdost, 2007).

Lens vezikül ayrılmasından sonra (köpekte 25. gün), optik kabın ön kenarları yüzey ektoderminin ve bitişik nöral krest mezenşiminin altında ilerler. Optik kabı örten yüzey ektodermi (yani olası kornea epitel), kalın bir matriks, birincil stroma'yı sağlar. Bu asellüler materyal kolajen fibrillerinden ve GAG'dan oluşur. Mezenkimal nöral krest hücreleri, bir substrat olarak lens vezikülünün bazal laminasını kullanarak yüzey ektodermi ile optik kap arasında göç eder. Kolajen IX'un proteolizi, hyaluronik asidin hidrasyonunu tetikleyerek hücresel göç için alan yaratır. Başlangıçta, bu gevşek düzenlenmiş mezenşim gelecekteki ön kamarayı doldurur ve kornea endoteli ve stromasını, anterior iris stromasını, siliyer kası ve iridokorneal açının çoğu yapısını oluşturur. Gelişmekte olan keratositler tarafından salgılanan tip I kolajen fibrilleri ve fibronektin, ikincil korneal stromayı oluşturur. Sonraki dehidrasyon, fibronektinin

çoğunun kaybolmasına ve stromal kalınlıkta %50 azalmaya neden olur. Endotelyum ayrıca stromanın dehidrasyonu için önemlidir. Endotel köpekte 30-35. günlerde birleşir ve zonula okludensleri geliştirir ve bu süreçte Descemet zarı da oluşur (Gelatt, 2021).

Kornea, köpekte gebeliğin sonunda göreceli şeffaflığa ulaşır. Köpekte doğumdan yaklaşık 14 gün sonra göz kapağının açılmasını izleyerek, kornea endoteli işlevsel hale geldikçe, 4 hafta boyunca kornea kalınlığında ilk azalma oluşur. Ardından, kademeli bir artış, kalınlığı sonraki 6 ay içinde ortaya çıkar. Kornea stromasını ve iris stromasını oluşturmak için merceğin önüne nöral krest göçü, aynı zamanda katı bir mezenkimal doku tabakasının oluşmasına neden olur ve bu da nihayetinde ön kamarayı oluşturmak üzere yeniden şekillenir. Bu tabakanın oluşacak pupilla ile arasında köprü oluşturan kısmına pupilla zarı denir. Pupil zarı içindeki damarlar, lense çevreleyen ve besleyen tunika vasküloza lentis'i oluşturur. Bu damarlar, vitreus da süreklilik sağlar. Vasküler endotel, mezodermal kaynaklı tek göz içi dokudur. Bedenin geri kalan kısmındaki mezodermden kaynaklanan vasküler düz kas hücreleri de gözdeki nöral krest kökenlidir. İnsanlarda, başka yerlerdeki vasküler endotel gibi Schlemm kanalının endotel katı mezodermal kökenlidir (Gelatt, 2021).

Köpekte pupillar membran atrofisi gebeliğin 45. gününde başlar ve doğumdan sonraki ilk iki hafta boyunca devam eder. Kornea mezenşiminin (nöral krest-hücre orijini) lensten ayrılması, ön kamaranın oluşmasıyla sonuçlanır. Bir mikroftalmik veya nanoftalmik göz küresinde, korneanın çapı buna uygun olarak küçülür. Mikrokornea terimi, kürenin boyutuna göre normalden orantılı olarak daha küçük olan bir korneayı tanımlamak için kullanılır. Lens indüksiyonunda olduğu gibi, kornea çapının belirlenmesi, optik vezikülün yüzey ektodermi ile temas ettiği anda gerçekleşir. Bu tümevarım aynı zamanda zamanlamaya da duyarlıdır; optik vezikül ektoderm teması normalden daha erken veya geç meydana gelirse, ektoderm tam olarak uygun şekilde yanıt veremeyebilir ve bu da mikrokornea ile sonuçlanır (Gelatt, 2021).

1.4.KORNEA FİZYOLOJİSİ

Saydam kornea, her ikisi de görme için gerekli olan iki kritik optik özelliği olan şeffaflık ve kırma gücü ile göz için bir pencere görevi görür. Sklera ile birlikte kornea, zarif yapısı, biyomekaniği ve hassasiyeti sayesinde gözün iç bileşenlerini yaralanmalardan korur (Gelatt, 2021).

1.4.1.Saydamlık

Korneanın saydam kalabilmesinin ilk şartı, yapısındaki kolajen demetlerinin birbirlerine paralel ve düzgün olarak dizilmesidir. Kolajen liflerinin birbirleri ile olan uzaklıkları hep eşittir. Korneanın saydamlığı sadece kolajen liflerin düzgün ve simetrik dizilimine bağlı olmayıp kolajen demetlerin uzaklığı, ışık dalga boyundan kısa olduğu sürece devam eder. Aniden şekillenen göz içi basınç artışı durumlarında korneanın saydamlığı azalır. Bunun olası sebebi, ani basınç artışının glikozaminoglikan yapı içinde düzgün olarak dizilmiş kolajen demetlerinin dağılımını değiştirmesidir. Bunun dışında korneanın saydam kalabilmesi için, onu çevreleyen sıvıların osmotik basınçlarının en az interstisyel sıvı basıncı kadar olması gereklidir (Bengisu, 1985; Hart vd., 1987; William, 2012).

Kornea stroması, korneanın büyük kısmını oluşturur ve kalınlığının %90'ından sorumludur. Ağırlıklı olarak kolajenler, glikozaminoglikanlar (GAG'lar) ve glikoproteinlerin organize bir ağı tarafından stabilize edilen sudan oluşur. Hücreler ve sinir bileşenleri de mevcuttur. Tip I kolajen, korneada en bol bulunan formdur. Merkezi korneada 25 nm'lik tek biçimli çapa sahip, limbusta kademeli olarak 50 nm'ye çıkan yapısal, bantlı fibrillerde toplanır. Buna karşılık olarak, lifler arası boşluk merkezi korneada 20 nm'de nispeten sabittir ve limbusta hızla artmadan önce paraksiyal korneada kademeli olarak artar. GAG'lar, fibriller arasındaki bu düzenli aralığı korumak için önemlidir. Tekdüze kalınlıkta, küçük kolajen fibrilleri birbirine eğik açılarda uzanan paralel lamellerde düzenlenir ve bir dalga boyundan daha az ışıkla ayrılır. Bu oluşum, kısa menzilli düzenin yıkıcı girişim yoluyla kornea şeffaflığı ile sonuçlandığı, oldukça düzenli bir kafes benzeri düzenleme ile sonuçlanır (Gelatt, 2021).

Kornea kollajen liflerinin paralel dizilişi, korneanın merkezinden çevresine kadar uzanır. Burada fibriller, limbusta bir "örgü" oluşturmak için eş merkezli bir konfigürasyon geliştirir; bu da karşılığında güç sağlar ve eğriliğini korumaya yardımcı olur. Sakin

keratositler, kapalı, zarif bir şekilde yapılandırılmış bir sinsityum oluşturmak için kolajen lameller arasında uzanır. Bu üç boyutlu, yıldız şeklindeki hücreler, diğer keratositlerle etkileşime giren çok sayıda, geniş dentritik süreçlere sahip bir hücre gövdesi içerir. Aldehit dehidrogenaz ve transketolaz gibi bol korneal kristalinler (hücre içi çözünebilir proteinin ~%25-30'u), keratosit sitoplazmasındaki kırılma farklılıklarını en aza indirerek bu hücrelerin şeffaflığını sağlar (Gelatt, 2021).

Kornea yaralanması üzerine, keratositlerin aktif fibroblastlara ve miyofibroblastlara dönüşümü, hücre hacminde çarpıcı bir artışa ve ardından kornea kristalinlerinin seyrelmesine ve buna eşlik eden ışık saçılımında bir artışa neden olur. Artık kornea skarlaşmasının, ekstrasellüler matriksteki değişikliklere ek olarak keratositlerin ışık saçma özelliklerindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Epitel ve endotel tabaka, korneayı nispeten dehidre durumda tutmaktan sorumludur. Spesifik olarak, kornea epitelinin veya endotelinin kaybı, stromal ödem nedeniyle kornea kalınlığında sırasıyla %200 veya %500 artışa neden olur. Epitelin ve endotelin anatomik bütünlüğü, sırasıyla gözyaşı ve humor aköz (HA) akışına karşı iki yönlü, fiziksel engeller sağlar. Bununla birlikte çok katmanlı epitel, sızdıran tek katmanlı endotele karşı nispeten geçirimsiz bir bariyer sağlar. Endotelyum, sodyum potasyumla aktive olan adenosin trifosfatazlar ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPazlar}$) tarafından enerjisi karşılanan aktif taşıma yoluyla stromal temizlemeyi esas olarak sürdürür (Gelatt, 2021).

1.4.2. Metabolizma

Korneada kararlı durum hidrasyonu, endotelyal sızıntı ve pompa hızları eşdeğer olduğunda meydana gelir. Bu süreç "pompa sızıntısı" mekanizması olarak adlandırılır. Endotelyumun sızdıran bariyer işlevi ilk başta mantığa aykırı görünebilir. Ancak oksijen dışında kornea için çoğu besin maddesi HA'den gelir. Bu nedenle, endotelyum'un sızıntısı, kan ve lenfatik damarlardan yoksun bir doku boyunca toplu sıvı akışı sağlamak için esastır. Glikoz taşıyıcıları, transselüler glikoz akışını sağlamak için sırasıyla HA ve stromaya bakan hem apikal hem de bazolateral endotel hücre zarlarında bulunur. Kornea epiteli glikozu glikoz-6-fosfata dönüştürür ve burada daha sonra glikoliz yoluyla piruvata metabolize edilir. Bu piruvatın çoğu daha sonra laktata metabolize edilir. Ancak bir kısmı ATP üretmek için trikarboksilik asit döngüsüne yönlendirilir. Glikoz ayrıca epitelde kornea yaralanması gibi stresli koşullar altında enerji için kullanılabilen glikojen olarak

depolanır. Ön stromadaki kornea epitel ve keratositler aerobik glikoliz için oksijeni prekorneal gözyaşı filminden alırken, arka stromadaki endotel ve keratositler oksijenlerini HA'den alırlar. Göz kapağı kapatıldığında, ön korneanın oksijenlenmesi, palpebral konjunktiva ve onun vaskülarizasyonuna maruz bırakılarak sağlanır. Bununla birlikte, palpebral konjunktiva atmosferik oksijen konsantrasyonunun yaklaşık üçte birine sahiptir ve bu da korneal oksijenasyonun azalmasına neden olur (Gelatt,2021).

Sonuç olarak, kornea epitel, oksijen yokluğunda enerji ihtiyaçları için anaerobik glikoliz yolunu kullanacaktır. Bu işlemle aşırı laktat üretilirse, korneal hidrasyon meydana gelir. Glikoz ayrıca kornea epitel tarafından, önemli bir serbest radikal temizleyici olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) üreten pentoz fosfat şantı yoluyla metabolize edilir. Bu yoldaki diğer metabolitler, riboz-5 fosfat (riboz-P) ve indirgenmiş trifosfat-piridin nükleotididir. Riboz-P, DNA veya RNA'nın nükleik asit sentezinde kullanılırken, trifosfat-piridin nükleotidi, kornea epitel tarafından lipid sentezi için kullanılır. Keratositler, metabolik ihtiyaçları sınırlı olduğundan ve birincil olarak stroma içindeki kolajen fibrillerinin ve GAG'ların bakımıyla ilgili olduğundan, glikozu öncelikle pentoz fosfat şantı yoluyla metabolize eder. Aksine, kornea endoteli, pompa mekanizmasını sürdürmek için daha çok glikoz ihtiyacına (epitelin ~5 katı) sahiptir. Epitel ile benzer glikolitik yolları kullanır (Gelatt, 2021).

1.4.3.Biyomekanizma

Kornea, şeklini veya bütünlüğünü değiştirebilecek hem iç hem de dış kuvvetlere dayanmak için sertlik, güç ve elastikiyet kazandıran kalın duvarlı, basınçlı, kısmen iç içe geçmiş, tek yönlü fibrille güçlendirilmiş bir yapıdır. Kornea gibi yumuşak, lifli bir bağ dokusu genellikle kolajen fibrillerine paralel ve dik yönde çok daha güçlüdür. Korneanın kolajen katmanlı yapısı, omurgalı türleri arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Memeli olmayan omurgalılar, kuşlar > sürüngenler > amfibiler > balıkların aksine memeli türleri rastgele bir model sergiler. Bowman zarı olmayan memelilerde, korneanın makrodan nano ölçeğe kadar olan biyomekanik davranışları, başlıca üç bileşik benzeri bölgedeki kolajen mimarisine bağlıdır: Anterior Stroma, Posterior Stroma ve Descemet zarı (Gelatt, 2021).

Dokular biyomekanik olarak, bir malzemenin sertliğine yaklaşan, uygulanan bir stres altında deformasyona direnme yeteneğini tanımlayan bir özellik olan elastik modülün ölçülmesiyle karakterize edilir. Kornea katmanlarının elastik modülleri bildirilmiştir ve değerler, ölçüm yöntemlerine ve/veya numune hazırlamaya bağlı olarak belirgin şekilde farklılık gösterebilir. Kornea gibi ince, heterojen dokularda, atomik kuvvet mikroskobu (AFM), hücrelerin ve bitişik matrikslerinin yaşadığı mikron ölçekli deformasyonları belirlemek için idealdir. AFM ile ölçülen kornea katmanlarının elastik modülleri insanda ve tavşanda bildirilmiştir. İnsan korneasının tüm katmanları tavşaninkinden daha serttir. Türler arasında gözlemlenen kornea kolajen lif organizasyonu ve matriks özelliklerindeki değişkenlik, muhtemelen çeşitli mekanik özelliklerine katkıda bulunur (Gelatt, 2021).

1.4.4.Hassasiyet ve inervasyon

Kornea son derece hassas bir dokudur ve bu hassasiyet kritik bir koruyucu işlev sağlar. Kornea dokusu, sinir yönünden oldukça zengin olup bulundurduğu sinirlerin hepsi duyu sinirleridir. N. trigeminus'un oftalmik dalından gelen bu uzun arka siliyer sinirler ön ve arka dala ayrılırlar. Bu sinir lifleri korneaya ulaştıkları noktadan itibaren miyelin kılıflarını kaybederler. Ön kısma doğru ilerleyen sinirler epitel bazal membranı ve bazal hücreler seviyesinde sonlanırlar. Buna rağmen endotel seviyesinde sinir lifi bulunmamaktadır (Abdulla, 2008; William, 2012).

Korneanın uyarılması üzerine, trigeminal sinirin oftalmik dalından N. fasiyalisin M. orbicularis oculi innervasyonuna giden ara yollar aracılığı ile istemsiz göz kırpma meydana gelir. Kornea veya göz kırpma refleksi olarak adlandırılan temel bir reaksiyondur. Göz kırpma refleksiyle birlikte parasempatik innervasyondan lakrimal beze uyarı refleksi gelir. Aşırı ağrı sırasında kornea refleksi abartılı olur ve bazen göz kapaklarını isteyerek açamayacak kadar blefarospazm oluşur. Kornea duyarlılığı türe, kornea bölgesine ve köpek ve kedide kafatası şekline göre değişir. Örneğin, merkezi kornea brahiosefalik kedilerinde Evcil Shorthair (DSH) kedilerine göre daha az duyarlıdır. Korneal duyarlılık merkezi korneada en yüksek ve periferik korneada daha düşüktür (Gelatt, 2021).

Bu sinirlerin yüzey kısmında yoğun olarak bulunması sebebiyle derin olmayan ülserlerde ağrı reaksiyonu, derin ülserlerden daha fazladır. Aksonal bir refleksin söz konusu olduğu

anterior üveitis gibi durumlarda bu sinirlerin stimülasyonu, miyozis refleksi, oküler hiperemi görülür (Wilkie vd., 1997). Korneada fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen sempatik sinir liflerinin bulunduğu da bildirilmiştir. Bununla birlikte, sinirlerin küçük bir kısmı sempatik veya parasempatik kökenlidir ve sırasıyla süperior servikal ganglion veya siliyer gangliondan köken alır (Abdulla, 2008; Gelatt, 2021). Korneal sinir organizasyonu, memeli türleri arasında benzerdir. Türler arası yalnızca küçük farklılıklar vardır. Tüm memeli korneaları, yoğun bir limbal pleksus, çok sayıda radyal olarak yönlendirilmiş stromal sinir demetleri, oldukça yoğun anastomatik bir subepitelyal pleksus ve zengin bir şekilde innerve edilmiş bir epitel içerir (Gelatt, 2021).

Epitelin innervasyonu, herhangi bir diğer yüzey epitelinden daha yoğundur. Öyle ki, tek bir epitel hücresinin yaralanması, nosisepsiyonu uyarmak için yeterli olabilir. Ön kornea yoğun bir şekilde innerve edilirken, arka korneada yalnızca seyrek sinir lifleri bulunur ve tipik olarak kornea endoteline bitişiktir. Bu nedenle, yüzeysel kornea ülserleri tipik olarak derin stromal ülserlerden daha ağırlıdır. Korneayı innerve eden duyuşal liflerin çoğu, çeşitli eksojen mekanik, kimyasal ve termal uyaranların yanı sıra doku yaralanması tarafından salınan endojen faktörler tarafından aktive edilir. Korneayı innerve eden duyuşal liflerin geri kalanı, sırasıyla yalnızca mekanik kuvvetlere veya sıcaklıktaki değişikliklere yanıt olarak aktive olan mekanik nosireseptörleri ve soğuk termal reseptörleri içerir. Ayrıca, anestezi uygulanmış kedilerin korneal sinir liflerinden gelen impulsların elektrofizyolojik kayıtları, farklı türdeki uyaranların yukarıda belirtilen üç duyu reseptöründen değişken tepkiler uyandırdığını göstermiştir (Gelatt, 2021).

Kornea sinirleri, göz kırpmaya refleksi ve refleksi yırtılma yoluyla korneal korumaya yaptıkları katkılara ek olarak, trofik faktörlerin salgılanması ve bazal gözyaşı salgılarının sürdürülmesi yoluyla kornea epitel sağlığını korurlar. Spesifik olarak, kornea sinirleri asetilkolin, vazodilatör barsak peptidi (VIP) ve nörotensin dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin yanı sıra kornea için kritik olan P maddesi ve kalsitonin geniyle ilişkili protein (CGRP) gibi nöropeptitleri salgılar. Bu nedenle, nörotrofik keratit olarak adlandırılan korneal duyuşal innervasyonun bozulması, kornea iyileşmesinde azalmaya, epitelyal geçirgenlikte artışa ve tekrarlayan kornea ülserlerine neden olur. Nöropeptitler CGRP ve P maddesi ayrıca vazodilatasyon, plazma ekstrasvazasyonu ve depolarize nosiseptör sonlanmalarından salınmalarını izleyerek, sitokin salınımını indükleyerek inflamatuvar yanıtların nörojenik aracılığıyla işlev görürler. Bu nörojenik yangı, hem

yaralı korneayı hem de yaralanmamış konjunktivayı, irisi ve siliyer cismi etkiler, çünkü uyarılmış nosiseptörlerden gelen sinir impulsları sadece merkezci olarak akson yoluyla merkezi sinir sistemine değil, aynı zamanda uyarılmamış periferik akson dallarına da gider. Bu refleks muhtemelen konjunktival hiperemi ve miyozis, oküler hipotansiyon ve izole bir korneal lezyonla ilişkili aköz alevlenme gibi anterior üveitin klinik belirtilerinden sorumludur (Gelatt, 2021).

1.5.TAVŞAN GÖZ ANATOMİSİ

Tavşanların orbita ve bulbus okulileri başın her iki yanında yer alır ve gözlerini hareket ettirerek neredeyse 360 derece görmelerine olanak tanır. Otçul avcı türlerin karakteristik özelliği olan tavşanların yörüngeleri, başın enine düzlemine yaklaşık 85° açıyla yanal olarak yerleştirilmiştir. Kürelerin ortaya çıkan konumu, yatay olarak 30°'yi geçmeyen küçük bir binoküler örtüşme alanıyla sonuçlanır. Bununla birlikte, bu yapı, tavşana geniş monoküler görüş alanları ve teorik olarak başın hemen altında ve arkasında yalnızca küçük kör noktalar bırakarak ortamının yaklaşık 360 derecelik yatay derecesini görme yeteneği sağlar. Ayrıca, bazı tavşanların baş ve küre pozisyonuna ve vücut durumu gibi diğer faktörlere bağlı olarak başlarının arkasındaki kör noktayı etkili bir şekilde ortadan kaldıracabilecekleri öne sürülmüştür (Gelatt, 2021).

Üst göz kapağı alttakine göre daha kısa, kalın ve çok sayıda cilia taşır. Tavşanlar saatte ortalama 10-12 kez göz kırptıklarından korneal ülserasyon ve göz kuruluşuna karşı yatkındırlar. Bu özellikleri ile oftalmolojik çalışmalarda model olarak kullanılabilir. Üçüncü göz kapağı normal muayenede gözlenmeyebilir, fakat göz küresine basınç uygulandığında ortaya çıkar. Orbita daire şeklindedir ve çiğneme kasları tarafından oluşturulan alt yarımı dışında kemiksel bir çatıya sahiptir. Göz kasları bulbus oculi'nin hareketlerini sağlayan gözün yardımcı anatomik oluşumlarından. Orbita'dan, özellikle foramen opticum çevresinden orijin alarak sklera'ya tutunurlar (Gültiken, 2021). Tavşanlarda diğer evcil memelilerden farklı olarak göz küresinin hareketini sağlayan dokuz adet ekstraoküler kas bulunmaktadır. Bunlar; lateral, median, süperior, inferior rektus kasları, süperior ve inferior oblik kaslar, otçul hayvanlarda iyi gelişmiş olan retraktör bulbi kası, levatör palpebra süperior kası ile alt göz kapağını açan depresor palpebra inferior kasıdır. Bu kaslar, göz küresinin hem hareketini hemde yerinde

durmasını sağlar. Bu kasların çoğu ince ve uzun lifli çizgili kaslardan oluşmuştur ve iyi innerve edilmişlerdir (Adams, 1988).

Gl. lacrimalis büyük iki loptan oluşan, parlak kırmızı renklidir. Medial göz açısının yapmış olduğu genişlemenin gerisinde uzanır. Gözyaşı salgısındaki etkisi az olduğundan bir bölümünün uzaklaştırılması gözyaşı üretimi açısından uzun dönemde olumsuz bir etki göstermez. Harder bezi, Gl. palpebra tertiae profunda olarak da bilinir. Orbita'nın rostromedial duvarına bağlanmıştır. Büyük, kapsüler bir yapıda olan bez 15x5 mm boyutlarındadır. Orbital sinüs venozus ile çevrelenmiştir. Böbrek şeklinde iki ana loptan oluşur. Her iki lobun akıtıcı kanalı konvergent alarak uzanarak birleşir ve bezin arka kesimine açılır. Üreme sezonu boyunca erkeklerde dişilere göre daha büyüktür (Gültiken, 2021).

Gl. palpebra tertiae superficialis, Harder bezine benzer, yüzlek olarak bulunur ve üçüncü göz kapağını sarmıştır. Sadece tavşanlarda tek olan punctum lacrimale alt göz kapağında medial göz açısından 3 mm uzak olarak bulunur. Kısa olan canaliculus lacrimalis, huni şeklindeki saccus lacrimalis'e açılır. Ductus nasolacrimalis, "S" şeklinde bir kıvrım yaparak burun kıkırdaklarına doğru uzanır ve deri ile mukozaya sınırının hemen kaudal'inde burun boşluğuna açılır. Ductus nasolacrimalis'in kıvrımlı ve dar olması nedeniyle tavşanlarda kanalın tıkanması sık görülen bir durumdur. Tedavide altta yatan dental problemler giderilir ve kanal mekanik olarak yıkanır. Kornea, göz küresinin %30'unu şekillendirir. Pupilla oval vertikal şekildedir, ancak dilate olduğunda tam sirküler bir yapı şeklini alır. Lens oldukça büyüktür ve corpus ciliare zayıf şekillenmiştir. Bu nedenle akomodasyon zayıftır. Albino tavşanlar pigmentsiz retina sahiptir. Tavşanlarda tapetum lucidum bulunmaz (Gültiken, 2021).

1.5.1.Kornea ve okuler yüzey

Bir araştırmaya göre tavşanın dikkate değer ölçüde uzun bir göz kırpmaya aralığı vardır ve ortalama 10-12 göz kırpmaya/saattir. Göz kırpmaya sayısı ve gözyaşı filmleri çok stabil olduğu için uzun süre göz kırpmamaya karşı dayanıklıdır (Varga, 2014). Nispeten, insanlar ortalama olarak saatte 1000 kez göz kırpmaktadır. Bu fizyolojik parametre diğer türlerden ve insandan oldukça farklıdır, ancak topikal ilaç etkinlik çalışmalarında sıklıkla dikkate alınmaz. Tavşanın göz yüzeyinin yaklaşık %30'unu kaplayan geniş bir korneası

vardır. Tavşan korneası da göreceli incedir ve tipik olarak yetişkin hayvanlarda merkezi olarak yaklaşık 0.4 mm'dir. Tavşan sklerasının kalınlığı arka kutupta 0.18 mm'den ekvatora yakın 0.25 mm'ye ve limbusa bitişik 0.5 mm'ye kadar değişir (Gelatt, 2021). Tavşanlarda kornea kalınlığı uniform olup, ortalama 0.37 mm ve kornea merkezinde ise kalınlık ortalama 0,407 mm'dir (Adams, 1988).

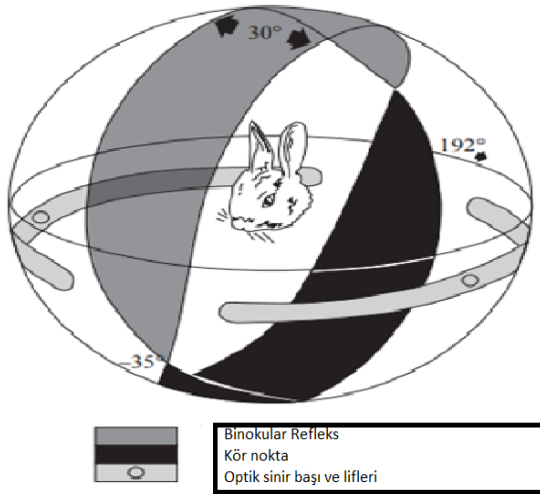
Yeni Zelanda tavşanlarında yapılan bir çalışmada Schirmer testi-I uygulanmış ve normal gözyaşı miktarının 7.58 ± 2.3 mm/dk olduğu bildirilmiştir (Whittaker vd., 2015). Tavşan gözyaşının elektrolit konsantrasyonu plazmayla benzerlik gösterir. Gözyaşı, ortalama pH'sı 7,5 olan berrak ve hafif alkali bir çözeltidir. Tavşanda her göz için tek bir punkta nazolakrimal vardır (Jekl, 2012). Son araştırmalar ayrıca korneal müsin ekspresyonundaki türler arası farklılıkları vurgulayarak insanlar, köpekler ve tavşanlar arasındaki ekspresyon profillerinde bir fark olduğunu ortaya konmuştur (Gelatt, 2021). Sağlıklı köpeklerin cinsiyetleri arasındaki STT-I değerlerinin dişilerde erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Barnett, 1988; Hamor vd., 2000, Alkan vd., 2004). Yapılan çalışmalarda STT-I değerlerinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Dişilerle erkekler arasındaki fark, gözyaşı üzerinde uyarıcı etkisi olan diş cinsiyet hormonlarına bağlanabilir. Dişi seks hormonlarındaki eksiklik, gözyaşı üretim bezlerinin işlev bozukluğuna katkıda bulunabilir ve KCS'ye yol açabilir (Alkan vd., 2005).

İnsan ve köpek kornea epitel hücreleri (CEC) yalnızca bir zara bağlı müsin (MUC16) ifade etme eğilimindeyken, tavşan CEC'leri nispeten eşit seviyelerde üç (MUC1, MUC4 ve MUC16) ifade eder. Gözyaşı filminin stabilizasyonunda hem salgılayıcı hem de zara bağlı müsinlerin rolleri göz önüne alındığında, bu fark tavşanlarda bu kadar düşük göz kırpmaya hızına olan ihtiyacı en azından kısmen açıklayabilir. Ayrıca, gözyaşı lipit tabakası, tavşanlarda köpeklere ve insanlara kıyasla daha kalındır. Bu, tavşan gözyaşı filminin buharlaşmaya karşı görünür direncini açıklayabilir. Tavşan kornea endotelini diğer türlere göre daha fazla rejeneratif kapasiteye sahiptir. Diğer türlerin çoğu endotel hücreleri, hücresel genişleme ve göç gibi mitotik olmayan mekanizmalarla yaralanmaya yanıt verirken, tavşan endotel hücreleri yaralanmaya yanıt olarak replikasyona uğrar. Bununla birlikte, bu rejeneratif kapasitenin yaşlı tavşanlarda o kadar güçlü olmaması (hücre bölünmesi hızında en az %50 daha yavaş) ve endotelial polimegatizm insidansının

(bireysel endotelial hücre alanında varyasyon) daha yüksek olması kayda değerdir (Gelatt, 2021).

1.5.2.Tavşanlar nasıl görür?

Tavşanların gözleri büyük, belirgin ve başın yan tarafında konumlanmıştır. Gözlerin bu şekildeki lokalizasyonu tavşanlara yaklaşık 360 derecelik bir görüş alanı sağlar (Williams, 2012; Maini ve Hartley, 2019). Ancak, görüş açılarının geniş olmasına rağmen akomodasyon yetenekleri zayıftır (Varga, 2014). Bu, Hollanda cücesi gibi zayıf bir vahşi hayvan veya evcil hayvan türü için kesinlikle doğru olsa da, oldukça kilolu bir Lop'un basit bir gözlemi, bunun her zaman böyle olmadığını gösterir. Martin tarafından bildirilen kuşların görme alanlarına benzer ön araştırmalar, farklı bireyler arasında ve farklı pozisyonlarda kafa ile tavşanın görsel alanlarındaki farklılıkları göstermektedir. Başını uyanık bir pozisyonda tutan herhangi bir tavşan, önden, arkadan ve sırttan binoküler alanlarla gerçekten 360 derece görebilmektedir. Ancak hareketsiz bir pozisyonundaki tumbul, sarkık kulaklı bir hayvanın görsel alanları çok azalmıştır (Williams, 2012).



Resim 4: Tavşanlarda görüş açısı (Williams, 2012).

Gözün kendisiyle ilgili olarak, miyelinli sinir liflerinin yatay düzenlemesi, potansiyel olarak tavşanın ufka yüksek derecede dikkat etmesine ve muhtemelen yaklaşan yırtıcıları algılamak için tepeye çıkmasına izin veren, uzun bir yatay görsel çizgiye izin verir. Retinoskopi ile ölçüm konusunda bazı tartışmalar olmasına karşın, tavşan gözünün kırılmasının elektrofizyolojik yöntemlerle 0.5 D'de neredeyse emetropik olduğu belirlenmiştir. Bir yiyecek ödülü elde etmek için yatay veya dikey ızgarayı seçen tavşanlarla ızgara keskinliğinin davranışsal ölçümü, değişen keskinliklere sahip farklı tavşanlarda 1,6 ila 2,5 döngü/derece arasında bir keskinlik göstermiştir. Hepsi, Van Hofun (1967), keskinliği 1,5 ila 2,7 döngü/derece olarak tahmin eden makalesinde belirttiği aralık içinde yer alır. Ancak görmek, görme keskinliğinin Snellen çizelgeleri veya sinüzoidal ızgaralarla değerlendirilmesiyle ölçülenden daha fazlasını içerir. Tavşanın görsel sistemi hareketi algılamak için evrimleşmiştir ve bu nedenle retinadaki yerel kenar dedektörü ganglion hücreleri muhtemelen kenar ve hareketin bu düşük bildirilen görme keskinliğinin gösterdiğinden önemli ölçüde daha iyi algılanmasına izin verir. Bir otoburdan beklenebileceği gibi, ayrıntılı üç renkli renk görüşü gerekli değildir. Gerçekten de tavşanın fotoreseptörlerinin sadece %5'i kon'dur. İki popülasyon, sırasıyla mavi ve yeşile en yüksek duyarlılığa karşılık gelen 425 nm ve 520 nm dalga boylarında maksimum absorpsiyona sahiptir. Görsel çizgide kon yoğunluğu $13000/\text{mm}^2$ civarındayken, retinanın geri kalanında $7500/\text{mm}^2$ kadar düşüktür. Görsel çizginin altında ilginç bir şekilde, yaklaşık $11000/\text{mm}^2$ yoğunlukta yüksek oranda maviye duyarlı konlar içeren ikinci bir çizgi vardır. Ventral görüş alanı yeşile daha duyarlıyken üstün görüş alanı yalnızca makul görünebilir (Williams, 2012).

1.6.KORNEA'DA YARA İYİLEŞMESİ

Korneanın her bir bileşeni değişik derecelerde, değişik oranda ve tamamıyla farklı mekanizmalarla iyileşmektedir. Bu farkların bilinmesi; anormal bir iyileşmenin olup olmadığının fark edilmesi, klinik iyileşmenin gecikmesinin veya kötüleşmesinin engellenmesi için doğru adımların atılması ve kornea yaralanması veya hastalığından sonra prognozun daha doğru belirlenmesinde önem arz etmektedir (Maggs, 2008).

Korneada birbirinden farklı yüzeysel ya da derin birçok lezyon görülebilir. Bunlar arasında en yaygını, kornea ülseri olup, bunun dışında travmatik kornea perforasyonu,

kornea laserasyonu ve cerrahi ensizyon sayılabilir. Kornea hasarlarında iyileşme; epiteliyal, stromal ve endoteliyal olmak üzere üç farklı kategoride incelenir (Şaroğlu, 2013).

1.6.1.Epitel hasarı

Kornea epitelinin ana işlevi, sıkı bağlantılarla enfeksiyona karşı fiziksel ve kimyasal bir kalkan görevi üstlenerek ve korneanın bütünlüğünü ve görsel netliğini sürdürerek, göz içini korumaktır. Yaralı, hasarlı veya enfekte epitel hücreleri, epitel hücrelerinde depolanan ve hücre zarı, dış saldırılarla hasar gördüğünde IL-1 α 'yı salgılar. Salgılanan IL-1 α , korneada bağışıklık infiltrasyonunun artmasına neden olarak neovaskülarizasyona yol açarak görme kaybına neden olabilir. Kornea epiteli, insanlar da dahil olmak üzere birçok türde, yalnızca korneoskleral bileşke olan limbusta bulunan limbal epitelyal kök hücreler (LESC) tarafından sürekli olarak yenilenir (Ljubimov ve Saghizadeh, 2015).

Kornea epiteli yüksek oranda iyileşme özelliğine sahiptir. Bu özelliği sayesinde, travmayla birlikte oluşan korneal hasarın çevresinde bulunan sağlıklı hücreler oluşan hasarlı bölgeye doğru hareket ederek bölgeyi kapatma eğilimindedirler (Sancak, 2009).

Fagositik hücreler, özellikle polimorfonükleer lökositler, prekorneal gözyaşı filmi ve limbus aracılığıyla yaralı korneaya ulaşırlar. Sağlıklı bir gözde epitel döngüsü yaklaşık 7 gün sürer (Jones ve Crispin, 2002).

Aynı şekilde yaralı korneada lezyon 4 ile 7 gün içerisinde kapanır. Korneadaki bir epitel defekti, epitel kayması ve mitozla iyileşir. Yaklaşık 1 saatlik kısa bir gecikme süresinden sonra, defektin kenarındaki normal epitel düzleşir, geri çekilir, kalınlaşır ve bazal membrana olan hemidezmomozomal bağlarını kaybeder. Hücreler genişler ve epitel tabakası defekti örtmek için ameboid hareketle göç etmeye başlar (Gelatt, 2021). Yaranın büyüklüğüne göre 15. saatte etkilenen bölgeye doğru hücre göçü başlar. Bu hücreler, ilk olarak wing (kanat) hücreleri ardından bazal tabakadaki hücreler bazal lamina üzerinden yaralanan alana göç ederler. Hücrelerin lezyonlu alanı örtmesinin ardından mitoz şekillenir ve çok katlı epitelyal doku tamamlanmış olur. Yaralanmadan yaklaşık olarak üç saat sonra, gözyaşı tabakası aracılığıyla bölgeye ulaşan polimorf nükleer lökosit (PMNL)'ler bölgede 36 saat kalır ve lezyonun proteolitik debridmanı da yapılmış olur. PMNL'ler zaman içinde etkilerini yitirerek kaybolurlar. Kornea epitelyum iyileşmesinde

sinir lifi rejenerasyonu da gerçekleşir. Tavşan korneasında bu yapıyı destekleyen ENF (Epitelyal Neurotrofik Faktör) adı verilen bir mediatörün varlığı bildirilmiştir. Hücrelerin kayması sırasında limbal bölgeden melanositler de saydam bölgeye yerleşebilir. Eğer bazal membran hasar gördüyse, rejenerasyon haftalar ya da aylar sürebilir. Rejenerasyon tamamlanıncaya kadar epitelyum yerinden kolayca kalkabilir (Sancak, 2009).

Başlangıçta, iyileşen epitel tabakası normal kornea epitelinden daha incedir, ancak epitelin mitotik hücre bölünmesi normal kalınlığını geri kazandırır. Tüm kornea epiteli çıkarılırsa, kornea çoğu türde 48-72 saat içinde kayan konjunktival epitel ile kaplanır. Atlarda olduğu gibi daha büyük kornealar da daha uzun sürebilir çünkü atlarda epitel büyüme hızı 0,6 mm/gün olarak tahmin edilmiştir. Tavşanlarda 4-5 hafta sonra konjunktival epitel normal kornea epitelinin morfolojik özelliklerini alır (Shapiro vd., 1981). Kornea epiteli yaklaşık 2 haftada tamamen yenilenir (Gelatt, 2021).

1.6.2.Stromal hasar

Stromal hasarın olduğu epitelyal iyileşme için gerekli olan süre, en az altı haftadır. Stromal tabaka yara iyileşmesi için uygun bir doku değildir. Stromal dokunun rejener olma özelliği bulunmadığı için korneada oluşan defektin yerini kolajenöz skar dokusu alır veya hiperplastik bir epitle hasarlı alan doldurulabilir (Öztürk, 2006; Sancak, 2009).

Epitel kayması ve stromal replasman, esas olarak epitel ve anterior stromayı içeren kornea defektlerinin iyileşmesini sağlar. Stromal replasman, kolajenin sentezini ve çapraz bağlanmasını, proteoglikan sentezini ve kademeli yaranın iyileşmesini gerektirir (Gelatt, 2021).

Bu, epitel hücrelerinin lezyonu doldurması, hücrelerin limbustan göç etmesi ve stromal elemanlardan (kolajen ve fibroblastlar) üretilmesiyle onarılır. Hasarlı stromada ortaya çıkan kolajen türü, orijinal kolajenden tip ve yön olarak farklı olduğundan etkilenen bölgede korneanın şeffaflığı kaybolur (Jones ve Crispin, 2002).

Yaralı bölgenin kenarındaki epitel düzleşir ve defekti doldurmak için yaranın üzerinde kayar. Epitelin mitozu daha sonra normal veya normalden biraz daha büyük bir epitel

kalınlığı ile sonuçlanır. Ancak normal kornea şekli eski haline gelmeyebilir. Defektin bitişindeki stroma’da erken ödem geçişi gözlenir ve ardından yaralanmadan sonraki 1-2 saat içinde gözyaşı filminden (Gl. lakrimalis ve konjunktival kan damarları yoluyla) nötrofil akışı gelişir. Bölgesel keratositler, kolajen ve ekstrasellüler matriks’in (ECM) diğer bileşenlerini çoğaltan ve hızla sentezleyen fibroblastlara dönüşür. Stromal fibroblastlar, hücre yapışmasını, hücre göçünü ve protein sentezini uyaran bir ECM glikoproteini olan fibronektini üretir. Kısa bir süre sonra stromada fibroblastik proliferasyon başlar. Fibroblastlar ayrıca stromal histiyositlerden de kaynaklanır ve fibröz reaksiyon devam ederken, epitel normal yüzey seviyesine anterior olarak yer değiştirir. Yeni kolajen lifleri ve lameller üretilir, ancak; düzensiz iyileşme, opaklığa veya korneal skarlaşmaya neden olabilir. Korneal fibroziste ve skar oluşumunda yer alan ana hücre tipi miyofibroblastlardır. Fibrotik hastalıklar, artan sayıda miyofibroblast varlığı, düzensiz ECM ve ardından gelen doku kasılması ile karakterize edilir. Gen terapileri, korneal fibroplaziyi modüle etme potansiyeline sahiptir (Gelatt, 2021).

1.6.3.Endotelial iyileşme

Endotel hücre tabakası, korneanın iç sınırlayıcı tabakasıdır. Endotel hücreleri normalde Descement zarı üzerinde altıgen, mozaik bir model oluşturur. Altıgen şekilli köpek endotel hücreleri, yaşla birlikte boyut olarak genişleme ve sayıca azalma eğilimindedir. Genç köpekte endotel hücrelerinin sayısı mm² başına ortalama 2500–3175’tir. Endotel hücrelerinin yaralanması, köpeklerde hücre yoğunluğunun azalmasına neden olur. Bu da mitoz için sınırlı bir kapasiteye sahip olduğunu düşündürür (Gelatt, 2021).

Endotelium, rejeneratif yeteneklerinin sınırlı olması veya bulunmaması nedeniyle çoğu yetişkin hayvanda yetersiz bir şekilde onarılır. Bu nedenle hasara yalnızca tek hücre katmanını daha ince yayarak yanıt verebilir (Jones ve Crispin, 2002).

Yaralanmayı izleyerek, humor aközdeki fibrinojen, fibrine dönüşür ve yaranın üzerini kapatır. Yaralanmayı takip eden 30 dakika ile 5 saat içinde PMNL göçü ile lökosit fazı başlar. Yaklaşık 1 saat sonra epitelial yara iyileşmesi fazı oluşur. Fibroblastik evre yaralanmayı izleyen 12 saat sonra başlar. Endotelial faz 24. saatte başlar ve endotel hücre göçünü içerir. Geç faz, yaralanmadan 1 hafta sonra başlar. Skar dokusu kontrakte olur ve gelişigüzel dağılmış olan kolajen lifler, tip I kolajen yönünden daha iyi organize olurlar (Sancak, 2009)

1.6.4. Tam Kat Korneal Yırtıkların Onarımı veya Perforasyon

Tam kat kornea laserasyonunun iyileşmesi yaklaşık altı aşamaya ayrılabilir. İlk veya acil faz, mekanik faktörler, fibrin tıkaç ve korneal stromal ödem tarafından başlatılır. Stromal liflerin normal esnekliği retraksiyona neden olur. Descement'in zarı da elastiktir ve koptuğunda geri döner. Dış stromal lifler tarafından yapılan bu geri çekilme ve Descement zarı tarafından geri çekilme kombinasyonu, kornea yarasında anterior ve posteriorunda açıklığa neden olur. Enfekte humor aköz fibrinojeni, yaranın kesik kenarlarıyla temas ettiğinde fibrin olarak çökelir ve yarayı kapatan bir tıkaç oluşturur ve fibroblastik onarıcı süreçler için bir yapı iskeleti görevi görür. Kısa bir gecikmeden sonra (30 dakikadan 5 saate kadar), PMNL kornea yarasına göç ettiği ikinci veya lökositik iyileşme aşaması başlar. Nötrofiller, gözyaşı filmi yoluyla konjunktival kan damarlarından ve lakrimal bezden gelir. Perforasyonlarda, nötrofiller humor aköz yoluyla ve kronik olarak perilimbal kan damarlarından gelebilir. Mononükleer hücreler 12-24 saatlik bir gecikmeden sonra bölgeye gelirler ve daha sonra çöpçü olarak hareket ederler veya monositler söz konusu olduğunda fibroblastlara dönüşebilirler. Üçüncü veya epitelial faz, yaralanmadan 1 saat sonra başlıyor gibi görünmektedir. Kayma ve mitoz süreciyle epitel, bu faz sırasında yaranın ön kısmına doğru büyür (Gelatt, 2021).

Yaradaki başlangıç epiteli, alt tabakadaki stromanın iyileşmesi için önemli bir moderatör gibi görünmektedir. Keratositlerin ve mononükleer hücrelerin fibroblastlara dönüşmesinde anahtar rol oynar. Epitel yarayı örtemezse, iyileşme önemli ölçüde gecikir. Epitel kolajen sentezleyebilir ve fibroblastlar ve keratositler tarafından stromal kolajen oluşumuna aracılık edebilir. Epitel ayrıca hücreler hasar gördüğünde, kolajenaz gibi enzimler salgılar. Epitel hücreleri, nötrofiller ve keratositler tarafından salınan kolajenaz ve proteaz gibi proteolitik enzimler, kornea ülserlerinin devam eden ilerlemesinde ana faktörler olabilir. Korneal yara iyileşmesinin diğer düzenleyicileri, epidermal büyüme faktörü (EGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi peptit büyüme faktörlerini içerir. EGF, kornea epiteli ve stromal fibroblastlarda protein sentezini ve mitozu artırır. PDGF, fibronektin, hyaluronik asit ve kolajenazın sentezini uyarır. TGF- β , ECM sentezini ve yangı hücrelerinin kemotaksisini uyarır (Gelatt, 2021).

Kornea iyileşmesini artırmak için bu büyüme faktörlerinin manipülasyonu (yani inhibisyon, ekspresyon, takviye edilmesi) üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Dördüncü veya fibroblastik faz 12 saat sonra başlar. Fibroblastlar esas olarak keratositlerden, başlangıçta yara kenarına en yakın keratositlerden oluşur. Fibroblastlar ayrıca gözyaşından veya perilimbal damarlardan korneaya göç eden mononükleer hücrelerden de oluşabilir. Fibroblastlar genişler, çoğalır ve kolajeni ve GAG'dan oluşan maddeyi detaylandıran aktif bir fibroblastik doku oluşturur. Yeni stroma defektin altındaki hacmi arttıkça epitel yavaşça öne doğru itilir. Kornea iyileşmesinin beşinci veya endotelial fazı, yaralanmadan 24 saat sonra başlar. Endotel, esas olarak endotel kayması veya amitotik çoğalma ile iyileşiyor gibi görünmektedir. Yetişkin köpeklerde, endotelial hücrelerde minimal mitotik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Korneadaki arka defektleri kapatmak için, endotel hücreleri başlangıçta genişler ve kayar. İyileşme tamamlandıktan sonra sonuç olarak, endotel hücre yoğunluğunda bir azalma oluşur. Endotel hücreleri birkaç hafta sonra yeni bir Descement zarı üretir. Tam kat kornea yaralarından sonra köpeklerde Descement zarının duplikasyonu meydana gelebilir. Kornea iyileşmesinin altıncı ve son aşaması yaralanmadan 7 gün sonra başlar. Korneadaki hücresel aktivite yavaş yavaş azalır ve liflerdeki çekirdekler kendilerini kornea yüzeyine paralel olarak yeniden yönlendirirler. İlk başta, fibroblastik doku hücrece zengindir ve örgütlenmemiştir, ancak zamanla hücresel aktivitesi azalır ve hücreler ve fibriller normal korneanıninkine benzer bir şekilde yeniden yapılandırılır. Fibroblastik doku küçülerek daha az hücre içerir hale gelir ve ince bir skar dokusu oluşur. Kornea ensizyonları 19 gün içinde süturlerin alınması için yeterli gerilme kuvvetine sahip olarak iyileşir (Gelatt, 2021).

1.6.5.Kornea Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kornea yaralarında iyileşmeyi etkileyen birçok faktör vardır. Organizmanın yaşı, beslenme durumu, travmalar, enfeksiyon, yangı ve vaskülarizasyonun derecesi bu etkenler arasında sayılabilir. Bunların dışında büyüme faktörlerinin epitelium rejenerasyonunu ve göçünü arttırdığı, plazma glikoproteini olan fibronektinin hücre yapışmasını, hücre göçünü ve sentezini uyarır. Duyusal innervasyon mekanizması bilinmemekle birlikte, innervasyonun kesildiği durumlarda hücre göçü ve adezyonunun büyük ölçüde olumsuz yönde etkilenir. Epitel tabakanın sağlıklı ve bütünlüğünün korunması için gözyaşı niceliğinin büyük önemi bulunmaktadır. Aköz tabaka gözü yüzeysel kuruluk, punktat epitelial floresein boyanma, mukus plak, iyileşmeyen epitelium defektleri gibi etkilere karşı korur. Lipid tabaka ise, oküler yüzey

keratinizasyonu, yüzey mikro plika kaybı, epitelyum defekti, korneal ülserasyon ve keratomalazi gibi oluşumların önüne geçer (Şaroğlu, 1999; Sancak, 2009).

Korneal yara iyileşmesinde tedavi amacıyla kullanılan ilaçların etkili oldukları bilinmektedir. Antibiyoterapik ilaçlarından basitrasin (10.000 µ/ml), gentamisin sülfat 10mg/ml ve neomisin (8 mg/ml)'in yüksek konsantrasyonlarda epitelizasyonu belirgin bir biçimde inhibe ettikleri bilinmektedir. Epitelyum kapandıktan sonra korneal stromal yaralarda opasite oluşumunu önlemek, pigment üretimi ve vaskülarizasyonu azaltmak, fibroplazi inhibisyonunu sağlamak ve epitelizasyonu kontrol etmek için kullanılan kortikosteroidler korneal epitelyum, stroma ve endoteldeki yara iyileşmesini inhibe ederek PMNL'lerin kolajenaz etkisini güçlendirip ülserasyon riskini artırır ve enfeksiyon riskini de 15 kez arttırarak sonuçta iyileşen yaranın gücünü azaltırlar (Şaroğlu, 1999; Sancak, 2009).

Sağlıklı korneada kolajen ve kolajenaz üretimi gerçekleşmez. Korneada stromal yıkımlanmayı takiben kolajen fibrillerin fagositozuna neden olan fibroblastik aktivite başlar. Bu fibroblastik aktivite; kolajen sekresyonunu, kolajenaz üretimini yapabilme özelliği gösterir. Matriks metalloproteinaz enzim ailesinden olan kolajenaz, kolajen moleküllerini parçalayıp miktarını sınırlandırır. Mekanik yıkımlanmalardan sonra iyileşen, keratokonuslu ve aktif ülserli kornealarda da bulunur. Matriks, kolajen ve glikozaminoglikan yapılarında yıkımlayıcı etki gösterebilmek için Zn, Mn ve Ca gibi +2 yüklü minerallere ihtiyaç gösterir. Bunların etkisi askorbat, sitrat, tetrasiklin, sentetik peptid, Na-EDTA, asetil sistein gibi pek çok ilaç tarafından inhibe edilir. Alkali yanık ve kolajenaz aktivitesinin geliştiği progresif korneal ülserlerde EDTA'nın sağaltımı destekleyen antikolajenazik bir madde olduğu belirlenmiştir (Sancak, 2009).

1.6.5.1.Korneal Yara İyileşmesinde Proteazların Rolü

Kornea yaralarının iyileşmesi, epitel hücreleri, stromal keratositler, yangı hücreleri ve lakrimal bezler tarafından üretilen proteinazların, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin entegre hareketlerini içeren karmaşık bir süreçtir. Epitel hücreleri, aktive stromal fibroblastlar ve lakrimal bez hücreleri tarafından prekorneal gözyaşı filmine (PTF) salgılanan faktörlerin ekzokrin etkileri arasında çoklu otokrin ve parakrin etkileşimler meydana gelir. Gözyaşı filmi ve humor aközdeki çeşitli proteinazlar, proteinaz

inhibitörleri, büyüme faktörleri ve sitokinler, kornea hücrelerinin doğal dönüşümünde ve kornea yara iyileşmesinde rol oynar (Gelatt, 2021).

1.6.5.2. Proteinazlar ve Proteinaz İnhibitörleri

Kornea stromal ECM'nin bakımı ve onarımı, sıkı bir şekilde koordine edilmiş bir ECM sentezi, bozulması ve yeniden şekillenmesi dengesini gerektirir. Proteolitik enzimler (proteinazlar), kornea stromasının yavaş dönüşümünde ve yeniden şekillenmesinde fizyolojik işlevler gerçekleştirir. Normal sağlıklı dokunun aşırı bozulması, α1-proteinaz inhibitörü, α2-makroglobulin ve metaloproteinazların doku inhibitörleri gibi PTF ve korneada bulunan doğal proteinazlar tarafından önlenir. Korneal stromal kolajen ve proteoglikanların patolojik bozulması, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri arasındaki denge proteinazların lehine olduğunda ortaya çıkar. Bazı şiddetli kornea ülserleriyle ilişkili kornea stromasının hızlı bozulmasına, kolajen, proteoglikanlar ve stromal ECM'nin diğer bileşenleri üzerinde etkili olan proteolitik enzimler neden olur ve keratomalazi veya "kornea erimesi" olarak adlandırılır. Yüksek düzeyde proteinazlarla (matriks metaloproteinaz [MMP'ler] veya plazmin) dengesizlik de köpeklerde bazı yüzeysel iyileşmeyen ülserlerin patogenezine katkıda bulunabilir (Gelatt, 2021).

1.6.5.3. Sağlıklı ve Hastalıklı Kornealarda Proteolitik Aktivite

Çok sayıda anjiyogenez inhibitörleri (Anjiyostatin, endostatin, trombostatin, platelet faktör-4, fibronektin, prolaktin vs.) bulunmaktadır. Fakat bu ajanların etkinlikleri karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. MMP ekstraselüler matriksi yıkıma uğratan enzimlerdir. Endotel hücre göçünü uyaran nötrofiller de korneada neovaskülarizasyon oluşumuna neden olurlar. Lökopenik hayvanlarda da neovaskülarizasyon oluşur fakat nötrofiller süreci daha da şiddetlendirir (Moore, 2019; Perçin, 2020).

Kolajenazlar mononükleer hücreler (MNH) ve fibroblastlar tarafından stromada üretilir. Kornea yeni hücrelerin üretildiği periferde sağlamdır. Bu da yeni gelen fibroblast hücreleri tarafından kolajen üretilmesi ve stromada üretilen kolajenaz enzimi arasındaki denge ile ilişkilidir. Fakat iyileşme hattında epitel ile fibroblastlar arasındaki etkileşim

daha büyük miktarda enzim salgılanmasını stimüle eder (Brown vd., 1970; Huang vd., 2001).

MMP-9, MNH tarafından üretilen Tip IV kolajenazdır (Arıcan ve Çalım, 2004). MMP'lerin MNH tarafından üretimi, inflamasyon bölgesindeki diğer inflamatuvar hücreler tarafından üretilen kemokinler ve sitokinler tarafından tetiklenir. MMP-9, ekstraselüler matriksin bozulmasına yol açar. Korneal stroma, kornea kimyasal yanıklarında MMP-9 yukarı regülasyonu ile aşamalı olarak inceltilebilir. MMP-9'un baskılanması, korneanın incelmesini önlemek için önemlidir (Kim vd., 2015). MMP-2 ve MMP-9, tekrarlayan kornea erozyonları olan hastalarda yukarı regüle edilir ve korneal stromal kolajenin yeniden şekillenmesi ve bozulmasında rol oynar (Sakimoto vd., 2007).

Hasarlı kornealarda, gözyaşı filminde proteinaz aktivitesi artar ve memeli gözünün kornea hasarına karşı temel bir tepkisi olarak kabul edilir. Enfeksiyon varlığında, bulaşıcı organizmalar tarafından salgılanan proteinazlar ayrıca kornea hasarına katkıda bulunur. Travmatik keratokonjunktivitli köpeklerde, klinik olarak normal köpeklerle karşılaştırıldığında PTF MMP-9 seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. *P. aeruginosa* ülseratif keratitli köpeklerde, MMP-2 ve MMP-9'un PTF konsantrasyonları, kontralateral etkilenmemiş gözlerden ve klinik olarak normal köpeklerden önemli ölçüde daha yüksektir. Medikal veya cerrahi tedaviden sonra kornea iyileşmesi ilerledikçe proteaz seviyeleri daha sonra azalır. Akut deneysel yüzeysel kornea yaraları, kronik deneysel yüzeysel kornea yaraları ve doğal olarak edinilmiş spontan kronik korneal epitel defektleri olan köpeklerde MMP-9'un kornea seviyeleri yaralanmamış kornealara göre önemli ölçüde yükselmiştir. Yüzeysel köpek kornea ülserlerinin topikal %0,2 hyaluronik asit ile tedavisi, benzer bir viskoziteye sahip topikal ilaç, kontrolü (karboksimetilselüloz) ile karşılaştırıldığında kornea epitelizasyonu veya MMP-2 veya MMP-9 protein ekspresyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir (Gelatt, 2021).

Akut kornea yangısında doku hasarının boyutu, üretilen serbest radikaller ile yerel antioksidasyon savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Yaygın oksijen kaynaklı serbest radikal toksisitesine karşı organik koruma, esas olarak, askorbat ve E vitamini gibi bazı organik serbest radikal temizleyicilerle birlikte Superoksit Dismutaz (SOD), katalaz ve peroksidazlar gibi endojen antioksidan enzim sistemleri tarafından desteklenmektedir. Kornea epitelinde ve endotelyumda SOD konsantrasyonu nispeten yüksektir, ancak stromada bulunmamaktadır. İnflamasyon

sırasında oksidasyona bağı kornea hasarının kesin boyutu, bu endojen antioksidanlar tarafından belirlenir. Antioksidan savunma mekanizmalarını aşan çok sayıdaki serbest radikallerin varlığı, korneanın oksidatif strese maruz kalmasına ve muhtemelen daha fazla yangılanmasına yol açar (Alio vd., 1995; Chen vd., 2009; Kim vd., 2015).

1.6.6.Korneal patolojik reaksiyonlar

1.6.6.1.Korneal pigmentasyon

Kornea pigmentasyonu en yaygın olarak kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Alman Çoban Köpeğinde CSK (yani pannus) gibi rahatsızlıklarda korneal pigmentasyon bulunur. Konjenital kornea melanozu veya pigmentasyonu köpeklerde nadiren görülür. Korneal pigmentasyon, melanositlerin limbal ve perilimbal dokulardan göç etmesinden kaynaklanır. Melanin pigmenti köpekte kornea epitel hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlarda birikebilir. Korneal vaskülarizasyon, stromal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve granülasyon dokusu oluşumu gibi aktif keratitisin diğer belirtileri genellikle pigment hücre migrasyonuna eşlik eder. Melanin, korneanın baziller veya suprabaziller hücrelerine ve ön stromal dokuya aktarılır. Köpektaki yüzeysel kornea pigmenti (SCP), veteriner literatüründe tarihsel olarak, kahverengimsi veya siyah bir tortu ile karakterize edilen, korneanın dejeneratif veya inflamatuvar bir durumu olan "pigmenter keratit" olarak tanımlanmıştır (Gelatt, 2021).

SCP ve ilişkili oküler yüzey iltihabının birçok tanımına rağmen altta yatan etiyolojisini veya ırk duyarlılığını belirlemek için birkaç araştırma yapılmıştır. Korneal epitelyal melanin birikimi genellikle kan damarları ve inflamatuvar hücrelerle eşzamanlıdır. Oküler yüzey hastalığı bu durumda kesinlikle bir rol oynar. Özellikle Pug'larda kornea pigmentini araştıran son çalışmalar, bu ırkta yüksek bir yaygınlık tespit etmiş ve incelenen köpeklerin yaklaşık %70-82'sini etkilediği bildirilmiştir (Gelatt, 2021).

Pug gibi, diğer birkaç brakisefalik köpek ırkında yaygın olarak ve altta yatan tanımlanabilir bir etiyoloji olmaksızın SCP gelişebilir. Bu ırklar arasında Boston Terrier, Lhasa Apso, Pekinese ve Shih Tzu bulunmaktadır. Pigmenter keratit morfolojik olarak, normalde kornea'nın perilimbal bölgesiyle sınırlı olan mikroanatomik özelliklerin merkezi korneal göçü olarak görünmektedir. Korneal pigmentasyonun daha az yaygın olan başka bir nedeni da anterior sineşi ve anterior üveal kistlerin korneaya yapışmasıdır.

Anterior üveal kistler, doğuştan veya sonradan oluşabilir (üveitis veya dejenerasyonun sonucu olarak). Pigmentli hücreler; siliyer cismin pigment epitelinden, iridal stromadan ve arka iridal epitelten kaynaklanabilir. Bu kistler büyük olabilir ve kornea endoteline yapışabilir veya yırtılabilir ve korneanın arka yüzüne yapışan pigmenti serbest bırakabilirler (Gelatt, 2021).

1.6.6.2.Korneal ödem

Kornea ödemi veya şişmesi (yani korneal aşırı hidrasyon), sıvının epitel veya stroma tarafından emilmesinden kaynaklanabilir. Korneanın şeffaf görüntüsü korneanın fiziksel yapısı ve aşırı hidrasyonu önleyen mekanizmalar ile ilişkilidir. Ödemin önündeki en büyük engeller endotel ve epitelidir. Endotel hücrelerindeki değişiklikler, korneanın humor aközü emmesi ve ödemli hale gelmesiyle sonuçlanır. Endotel, fiziksel bir bariyerin yanı sıra, enerjiye bağımlı bir sodyum potasyum taşıma pompasıyla korneal deturjesansı sürdürür. Endotelyumun bariyer işlevi, 'zonula okludens' olarak bilinen sıkı hücresel bağlantılardan kaynaklanır. Basit tanımlamayla kornea ödemi; artan kalınlık, artan ışık saçılımı ve azalan şeffaflık ile sonuçlanan artan korneal su içeriği olarak kabul edilirdi. Bununla birlikte, kornea ödemi ayrıca stromal GAG kaybı ve su alımını da içerir. Kornea şiştiğinde, sıvı kornea stroması içinde düzgün bir şekilde dağılmaz. Bunun yerine, muhtemelen anterior ve posterior stroma arasındaki glikozaminoglikan içeriğindeki farklılıklar veya anterior stromada bu lamellerin şişmesini sınırlayan lameller iç içe geçmişliğin varlığı nedeniyle, arka kornea lamelleri daha fazla hidrate olur (Gelatt, 2021).

Köpekte korneal ödem, endotel distrofisi, yaşa bağlı dejenerasyon, kalıcı pupillar membranlar (PPM'ler) ile ilişkili endotel hasarı, mekanik travma, toksik reaksiyonlar, anterior üveitis, endotelitis, glokom, neovaskülerizasyon gibi çeşitli nedenlerle ilişkili olabilir. Endotelyal distrofi, Boston Terriers, Chihuahuas, Dachshunds ve German Shepherds dahil olmak üzere birçok ırkta görülür. Işık mikroskopik bulgular arasında stroma ödemi, kalınlaşmış bir Descemet zarı üzerinde fibröz doku proliferasyonu ve endotel hücre hiposelüleritesi yer almaktadır. Endotel değişiklikleri ile ilişkili kornea ödemi, köpekte anterior üveitiste yaygın olarak görülür (Gelatt, 2021).

Göz içinde şekillenen yangı, endotel geçirgenliğinde artış ve Na^+/K^+ -ATPase pompa aktivitesinde şekillenen azalma ile kornea ödeme neden olur. İmmün aracılı, Arthus tipi

bir reaksiyon olan enfeksiyöz köpek hepatitisinin immun aracılı Arthus tipi reaksiyonu, anterior uvea yolunda gelişir ve kornea ödemi ile sonuçlanan kornea endoteli yıkımına kadar ilerler (mavi göz görünümü). Kornea endotel hücre hasarı ve ikincil kornea ödemi, enfekte kornea endotel hücrelerinden virüsün salınmasından kaynaklanan immun kompleks oluşumunun olduğu tip III aşırı duyarlılığın bir göstergesidir. Doğal enfeksiyonlar veya modifiye canlı köpek Adenovirüs tip 1 ile aşılama, kornea ödeminin gelişmesine neden olabilir. Canine Adenovirus tip 2 ile aşılama insidansı %1'in altına düşürür. Adenovirüs enfeksiyonu veya aşı nedeniyle kornea ödemi gelişen köpeklerin yaklaşık %30'u tamamen düzelmez. Anterior lens luksasyonu ile travmatik endotel hasarı meydana gelebilir. Endotelde oluşan travma, fakoemülsifikasyon, intrakapsüler lens ekstraksiyonu ve göz içi lens replasmanı gibi göz içi cerrahiden de kaynaklanabilir. Fakoemülsifikasyonda kullanılan irigasyon solüsyonları da kornea endoteline zarar verir (Gelatt, 2021).

1.6.6.3.Korneal vaskülarizasyon

Kornea avasküler bir doku olup yapısında lenfatik drenaj sistemi de bulundurmaz. Ön siliyer arterler, oftalmik arterden dallanarak korneayı çepeçevre saran vasküler bir ağ oluşturur ve Arteria karotis'in fasial dalı ile anastamoz yapar. Bu sebeple limbal vasküler ağ, hem iç hem de dış karotid arterlerden beslenir. Korneanın fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için glikoz ve oksijene ihtiyacı vardır. Korneanın ihtiyacı olan glikoz ve diğer besin maddeleri, humor aköz ve korneanın kenarındaki kapillerlerden sağlanır (Hart vd., 1987).

Uyku gibi göz kapaklarının kapalı olduğu ve atmosferik oksijen temasının engellendiği durumlarda ise korneanın oksijen kaynağının büyük kısmı zengin damar yapısı olan üst palpepral konjunktivadan karşılanır (Hart vd., 1987).

Korneal vaskülarizasyon, kornea şeffaflığının azalmasına ve görme kaybına neden olan yeni damarların oluşumudur (Yüksel, 2009). Korneal stromal vaskülarizasyon, kornea hasarına veya inflamasyonuna spesifik olmayan bir yanıttır. Sağlıklı kornea avaskülerdir ve kornea içinde kan damarlarının varlığı patolojik değişikliğin belirtisidir. Vaskülarizasyon, çeşitli dokularda yaralanma sonrası onarıcı yanıtın normal bir göstergesidir; ancak korneada bu süreç kornea yapısının bozulmasına, opaklaşmaya ve

görüşün azalmasına neden olabilir. Korneal vaskülarizasyon, bu denge kaybolduğunda ve yerel kornea mikro çevresi anjiyogenik faktörleri desteklediğinde meydana gelir (Gelatt, 2021).

Korneada anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler arasında denge bulunmaktadır. Anjiyogenez, bu dengenin değişik nedenlerle anjiyogenik faktörler lehine bozulmasıyla oluşur. Fizyolojik anjiogenezde normal kan damarları yapısı düzenli ve birbirinden yakın boşluklarla ayrılmış bir biçimde dağılım gösterirken, elastik ve muskuler arterler, arterioller, kapillerler, postkapiller venüller ve venler şeklinde hiyerarşik bir düzen içindedirler. Patolojik anjiyogenezde ise indüklenen yeni kan damarlarının yapısı ve fonksiyonları anormaldir ve bu damarlar, dağınık bir biçimde yayılırlar, düzensiz dallanırlar, arteriovenöz şantlar oluştururlar ve hiyerarşik bir paterne uymazlar. Korneanın avasküler durumu, antianjiyogenik ve anjiyogenik faktörlerin dengesiyle aktif olarak korunur (Bucak, 2012).

VEGF reseptörü 1 ve VEGF reseptörü 2'nin varlığı normal köpek gözlerinde tanımlanmıştır. Normal korneada, yüzeysel ve bazal kornea epiteli, kornea endoteli ve limbal vasküler endotel, VEGF reseptörü 1'i içerirken, skleral vasküler endotelde VEGF reseptörü 2 bulunur. Hem VEGF reseptörü 1 hem de 2, patolojik vasküler endotelyumda ve korneal neovaskülarizasyonda tespit edilir. Enfeksiyona veya hipoksiye neden olan herhangi bir kornea hasarı, korneal anjiyogenez ile sonuçlanabilir (Gelatt, 2021).

Kornea damarları konjunktival, skleral veya iridal damarlardan kaynaklanır. Kan damarları korneaya girdikten sonra, kolajen katmanlı düzlemler boyunca büyürler (bu düzlemler bozulmadıkça). Korneal kan damarlarının derinliği ve görünümü, genellikle vasküler invazyonu tetikleyen altta yatan patolojik sürecin anatomik konumunun göstergesidir. Yüzeysel kornea damarları, subepitelyal ve ön stromal bölgelerde bulunur ve tipik olarak oküler yüzey veya yüzeysel kornea hastalığına bir yanıttır. Yüzeysel damarlar konjunktival damarlardan çıkar ve parlak kırmızıdır, incedir, tekrar tekrar dallanır ve limbusu geçtiği gözlemlenebilir. Derin korneal damarlar arka stromada bulunur ve derin kornea veya intraoküler hastalığı düşündürür. Derin korneal damarlar ön siliyer damarlardan çıkar ve koyu kırmızı görünür, birkaç dalı vardır veya hiç yoktur ve limbusu geçmez. Daha az yaygın olarak, ön sineşi mevcut olduğunda derin kornea damarları iridal damarlardan kaynaklanabilir (Gelatt, 2021).

Tavşanlarda yapılan bir deneysel çalışmada VEGF düzeyinin azaldığı Bevacizumab ile yapılan tedavide belirgin şekilde damarlanmanın da azaldığı bildirilmiştir (Abdulgani, 2007).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDNR) ve vazomotor düzenleyici etkiye sahip bir molekül olan NO'in (nitrik oksit) kornea damarlanması üzerine etkisi araştırılmıştır. NO'un konjunktiva gibi damarlı yapılarda vazodilatasyon, retinada ise nöron iletimi ve fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu gibi olaylarda rol aldığı bilinmektedir. Üveitis olgusunda ise İNOS 1 (indükleyici nitrik oksit sentetaz enzimi 1) tarafından fazla miktarda NO üretimi ile inflamasyonunun artmasına yol açtığı bilinmektedir. Araştırma sonucunda ise şiddetli korneal alkali yanık yarasında yanığa bağlı damarlanma cevabını arttırdığı ve NO 'nun kornea damarlanmasında olduğu gibi artmış damarlanma halinde endojen bir inhibitör olarak etki ettiği görülmüştür (Dağlıoğlu, 2001).

Korneal neovaskülerizasyonu azaltmak için topikal kortikosteroidler sıkça kullanılmaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalarda ayrıca izoflavonoidler, doksisisiklin, spironolakton, topikal IL-1 reseptör antagonistleri de kullanılmaktadır. Anjiogenezis tedavisinde argon lazer fotokoagülasyon, vertoporfin ile fotodinamik tedavi ve damarların direkt koterizasyonu gibi tedavi yöntemleri de kullanılabilir. (Doğan, 2009).

1.7.KORNEAL HASTALIKLAR

Kornea hastalıkları, nedenlerine ve oluşum zamanlarına göre; doğmasal, yangısal ve yangısal olmayan keratopatiler olarak sınıflandırılır (Şaroğlu, 2013).

1.7.1.Gelişimsel Anormallikler ve Doğmasal Hastalıklar

1.7.1.1.Mikrokornea

Mikrokornea, normal bir bulbus'ta küçük bir korneadır. Köpeklerde görünümü, yatay çapı 12 mm'den az olan bir korneadır. Küçük bir kornea, çoklu oküler anomalilerle ilişkili oküler veya sistemik durumlarda da ortaya çıkabilir. Mikrokornea, Avustralya Çoban Köpekleri ve Dachshundlar dahil olmak üzere çeşitli ırklarda oküler disgenезin bir

özelliği olarak bildirilmiştir. Collie, Minyatür ve Toy Kaniş, Minyatür Schnauzer, İngiliz Çoban Köpeği, St. Bernard ve muhtemelen diğer türler de mikrokorneaya ve çoklu oküler anomalilere yatkın olabilir. Bu köpeklerde mikrokornea, mikroftalmi, goniodisjenez ve PPM'ler ile ilişkili olabilir. Mikrokornea sistemik bağ dokusu bozukluğu Ehlers-Danlos sendromu olan köpeklerde de görülebilir. Mikrokornea dahil olmak üzere mikroftalmi, insanlarda Warburg mikrosendromuna benzer oküler anormallikler ve nöronal vakuolasyon içeren bir polinöropatiden etkilenen Alaskan Huskies'de tanımlanmıştır. Boxer'lar, Rottweiler ve Siyah Rus Terrier'lerinde de benzer fenotipler bildirilmiştir (Gelatt, 2021).

1.7.1.2.Megalokornea

Normal bir gözün kornea yatay çapı 16-18 mm'dir. Kornea'nın yatay çap uzunluğunun bu değerlerden daha fazla olmasına megalokornea adı verilir. Bu, köpeklerde nadir görülen, konjenital bir anomalidir ve genellikle konjenital glokom ve buftalmus (veya megaloftalmi) ile birlikte görülür (Gelatt, 2021).

1.7.1.3.Kist Dermoid

Kist Dermoid, bir koristoma veya anormal bir pozisyonadaki normal dokudur. Dermoidler en yaygın olarak temporal limbusta meydana gelir ve göz kapaklarını, konjunktivayı, korneayı veya bu yapıların bir kombinasyonunu içerebilir. Nadiren, dermoidler köpeklerde merkezi korneayı tutabilir (Gelatt, 2021). Histopatolojik olarak incelendiğinde dermoidlerin keratinize epitel, kıl, kan damarları, fibröz doku, yağ, sinir, salgı bezleri ve düz kas liflerini içerdiği gözlenir (bazen kıkırdak dokusu bile tespit edilebilir). Eğer dermoid kornea üzerine yerleşmişse ve görmeyi engeliyorsa, önerilebilecek en ideal tedavi yöntemi yüzeysel keratektomidir. Birkaç kıl folikülü bulunan küçük dermoidler klinik olarak sorun teşkil etmeyebilir ve uygulama yapılmaksızın bırakılabilir (Gilger, 2008).

Kornea dermoidleri için tercih edilen prosedür, yüzeysel lamellar keratektomidir. Bir dermoidin derin keratektomi gerektirdiği nadir durumlarda, bir konjunktival grefte ihtiyaç duyulabilir. Büyük dermoidlerin çıkarılmasından sonra köpek amniyotik zarının cerrahi olarak yerleştirilmesinin iyileşmeyi arttırdığı ve kornea skarlaşmasını azalttığı

bildirilmiştir. Birkaç kıl folikülünden oluşan küçük dermoidler klinik açıdan problemlili olmayabilir ve kendi haline bırakılabilir (Gelatt, 2021).



Resim 5: Kist Dermoid'i olan 6 aylık Alman Çoban köpeği (Esson ve Calvarese, 2022).

1.7.1.4.Konjenital korneal opasite

Korneal opasiteler genellikle opaklık derecesine göre sınıflandırılır ve bir nebula, makula veya lökoma olarak tanımlanır. Nebula, belirsiz sınırları olan küçük, dağınık, puslu bir opaklıktır. Makula, çevrelenmiş bir sınır ile orta derecede yoğun bir opaklıktır. Lökoma, yoğun, beyaz bir opaklıktır. İris dokusu, korneanın opak olduğu bir alanın altında korneanın arka yüzeyine yapıştığında, durum yapışık bir lökoma olarak tanımlanır (Gelatt, 2021).

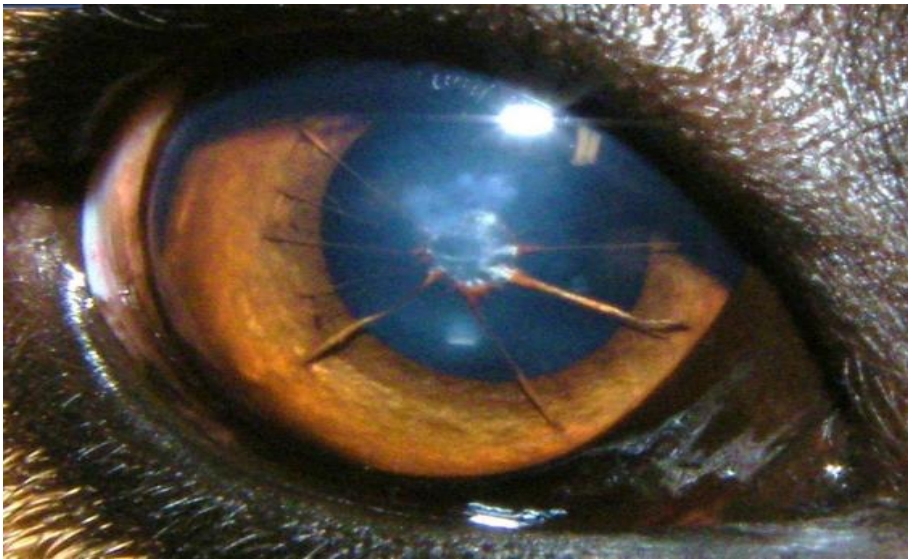
1.7.1.5.İnfanıl Kornea Distrofisi

İnfanıl kornea distrofisi veya yavru keratopatisi, doğuştan, subepitelyal, kalıtsal olmayan, geçici ve 10 haftadan küçük yavruarda gözlenen bölgesel bir korneal opasitedir. Bu tip inflamatuvar olmayan kornea opaklığı birçok köpek türünde gözlenir. Ancak en yaygın olanı Bichon Frise, Collie, English Springer Spaniel, Miniature canish, Shetland Sheepdog ve Yorkshire Terrier yavrularında görülür. Durum yavaş yavaş

düzelir ve çoğu vaka 12-16 haftalıkken iyileşmiş olur. Fonksiyonel görme ile herhangi bir etkileşim yoktur ve tedaviyi gerektirmez (Şaroğlu, 2013; Gelatt, 2021).

1.7.1.6.Persistan Pupillar Membran (PPM) ile Korneal Opasite

PPM'ler, birçok köpek ırkında meydana gelen ve bazılarında kalıtsal olduğu bilinen konjenital anomalidir. Kalıcı pupiller doku şeritleri iristen kaynaklanır ve normal embriyonik vasküler yapıların tamamen gerilemedeki başarısızlığından kaynaklanır. Korneal lezyonlar (yani, yapışık lökomlar) PPM'lerin yapışması ile ilişkilendirilebilir. Hem fokal hem de diffuz kornea opasiteleri oluşur, ancak birincisi daha sıktır. Fokal lezyonlar, pigmentli veya pigmentsiz olabilen noktalı, doğrusal veya yuvarlak derin kornea opasiteleri olarak görünür. Korneanın küçük fokal opasiteleri, opasite alanında Descement zarının kalınlaşması ve distorsiyonu ile karakterize edilir. Daha büyük, daha yaygın kornea opasiteleri de Descement zarını etkiler ve generalize stromal ödemden kaynaklanabilir. PPM ile ilişkili lökomalar, izole anomaliler veya daha kapsamlı bir ön segment disgenezinin bir bileşeni olabilir. Kornea endoteli ve Descement zarının hasar görmesi ve çevredeki şeffaf periferik kornea nedeniyle parasentral korneal opasite vardır. İris şeritleri korneanın arka yüzeyine kadar uzanır. Lens berrak veya kataraktlı olabilir (Gelatt, 2021).



Resim 6: Persistent pupillar membranı olan 1 yaşlı Jack Russel (Esson ve Calvarese, 2022).

1.7.1.7.Limbal Kolobomalar ve Stafilomlar

Köpekte limbus veya skleranın Kolobomları veya stafilomları nadirdir. Lezyonlar, kürenin tunika fibrosa'nın üveal doku ile kaplı ince bölgeleridir ve konjunktiva ile kaplı ten rengi, gri veya mavi kabarık bir kitle olarak görünür. Şaşılık mevcut olabilir. Etiyolojiler arasında konjenital malformasyon ve inflamasyona sekonder glokom, neoplazi, travma veya cerrahi yer alır. Limbus veya skleranın konjenital, inflamatuvar olmayan kolobomları ve stafilomları en yaygın olarak Minyatür Dachshund'larda ve Collie göz anomalisinde ve diğer ırklarda çoklu okuler anomalilerde görülür. Ekvatorial skleral stafilomlar, çoklu okuler anomalilere predispoze Avustralya Çoban Köpeğinde ortaya çıkar. Genç bir kanişte konjenital skleral stafiloma vakası, korunmuş bir homolog periton grefti kullanılarak başarıyla tamamen onarıldığı bildirilmiştir (Gelatt, 2021).

1.7.1.8.Metabolik ve Bağ Doku Bozuklukları

Lizozomal depo hastalıkları, lizozomlardaki bir veya daha fazla enzimin yetersiz aktivitesinden kaynaklanan heterojen nadir kalıtsal hastalık grubudur. Lizozomal enzim eksikliği, hücreler içinde depolama materyalinin birikmesine ve çeşitli klinik belirtilere neden olur. Birçok köpek lizozomal depo hastalığı, gangliozidoz ve mukopolisakaridoz dahil olmak üzere kornea patolojisi ile ilişkili olabilir. GM1 gangliyosidozlu Shiba Inus'ta dairesel veya düzensiz şekilli ön stromal kornea opasiteleri, nötr karbonhidratların keratosit birikiminin, şişmenin ve ardından düzensiz stromal kolajen liflerinin düzenlenmesiyle işlev bozukluğunun sonucudur. Çeşitli tipte mukopolisakkarit depolama bozuklukları olan köpeklerde multifokal veya yaygın kornea opasiteleri bildirilmiştir ve GAG'ın stromal keratosit birikiminden kaynaklanmaktadır. Mukopolisakaridoz I, korneal stromal hücrelerde α -L-iduronidaz eksikliği ve GAG'ın lizozomal birikiminden kaynaklanan kalıtsal bir hastalıktır. Birikmiş GAG, kornea stromal hücrelerinde ve skleral fibroblastlarda bulunur ve yaşla birlikte artar Enzim replasman tedavisi, özellikle çok erken yaşta, kornea stromasında önemli ölçüde daha az GAG birikimi ile sonuçlanır (Gelatt, 2021).

Korneal endotelyal hücre hipertrofisi ve vakuolizasyon da mukopolisakarit VII'li köpeklerde belirgin histopatolojik özelliklerdir, ancak bunun klinik endotel disfonksiyonu veya kornea ödemi ile sonuçlandığı bildirilmemiştir. Mukopolisakaridoz

VII, β glukuronidaz enzimatik aktivitesindeki bir eksiklikten kaynaklanır ve kornea stromasında GAG birikmesine neden olabilir. Lizozomal asit lipaz eksikliği, Fox Teriyerlerinde bildirilmiştir ve dairesel korneal lipid birikimi ile ilişkilendirilmiştir. Tirozinemi, tirozini katabolize etmeye yönelik yetersiz enzimatik aktiviteden ve daha sonra amino asidin dokularda birikmesinden kaynaklanır. Köpeklerde doğal olarak edinilen ve deneysel olarak indüklenen tirozinemi, kırılğan yıldız şeklindeki kornea epitel opasitelerinin oluşumu ile ilişkilidir. Ehlers-Danlos sendromu, cilt kırılğanlığı, cilt hiperekstansibilitesi, eklem hiper mobilitesi ve vasküler kırılğanlık ile karakterize kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Ehlers-Danlos sendromlu köpeklerde bildirilen kornea lezyonları arasında mikro kornea, sklero kornea ve korneal granüler opasiteler, ödem ve pigmentasyon yer alır (Gelatt, 2021).

1.7.2. İnflamatuar Keratopati

Kornea hastalıkları inflammatuar ve inflammatuar olmayan nedenler olarak kategorize edilebilir. İnflamatuar kornea bozuklukları ayrıca ülseratif ve ülseratif olmayan keratit olarak sınıflandırılabilir.

1.7.2.1. Ülseratif Keratitis

Kornea ülserasyonu veya ülseratif keratit, köpekte en yaygın göz hastalıklarından biridir. Kornea epitelinde altta yatan kornea stromasını açığa çıkaran bir yıkımlanma olduğunda kornea ülseri oluşur. Klinik olarak bu, lakrimasyon, blefarospazm, fotofobi, konjunktival hiperemi, kornea ödemi ve muhtemelen miyozis ve sulu parlama ile sonuçlanır. Bir kornea ülseri tanısı, bu klinik belirtilere ve topikal olarak uygulanan fluorescein boyasının kornea stromasında tutulmasına dayanarak yapılır. Komplike olmayan yüzeysel ülserler genellikle minimum skar oluşumuyla hızla iyileşir. Bununla birlikte, mikrobiyal enfeksiyonlu olanlar gibi karmaşık derin ülserler, korneal skar nedeniyle görme bozukluğuna veya korneal perforasyon meydana geldiğinde anterior sineşi oluşumuna neden olabilir (Gelatt, 2021).

Şiddetli ülseratif keratitis, endoftalmitis, glokom, phthisis bulbi veya bunların bir kombinasyonu nedeniyle göz kaybına neden olabilir. Kornea ülserleri, korneal tutulumun derinliğine ve altında yatan nedenlere göre sınıflandırılır. Tüm kornea ülserlerini tedavi

etmenin ilk adımı, göz kapağı anormallikleri (örn. Kronik, enfekte veya progresif kornea ülserleri, mikrobiyolojik kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerine ve kornea örneklerinin sitolojik incelemesine tabi tutulmalıdır. Bu tanı prosedürleri, spesifik antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olur. Epitelyal ve yüzeysel stromal yabancı cisimler salın hidropulsiyon, hücre fırçası, oftalmik mızrak sünger veya Kimura spatula ile başarıyla çıkarılabilir. Bu genellikle tek başına topikal anestezi altında gerçekleştirilebilir (Gelatt, 2021).

Kornea ülserleri, kornea tutulumunun derinliğine ve altında yatan nedenlere göre sınıflandırılır. İlk olarak kornea tutulumunun derinliği gözden geçirilir ve yüzeysel kornea ülserlerini, stromal kornea ülserlerini, desmetoselleri ve perforasyonları içerir.

1.7.2.1.1.Süperfisial Korneal Ülser

Yüzeysel kornea ülserleri ayrıca komplike olmayan, ilerleyici veya dirençli olarak sınıflandırılır. Ülseratif keratitisin başarılı tedavisi için ülserin altında yatan neden belirlenir ve ortadan kaldırılır. Ülserin evresi ve şiddeti belirlenir ve uygun bir tedavi yöntemi seçilir. Nedeni veya etkileyen faktörleri belirlemek, kapsamlı bir göz muayenesi gerektirir. Gözler her zaman kirpik anormallikleri, göz kapağı yapısı ve işlevi ve gözyaşı filmi bozuklukları (örn. Schirmer gözyaşı testi, gözyaşı kırılma süresi, Rose Bengal retansiyonu) açısından değerlendirilmelidir. Komplike olmayan yüzeysel ülserler, sekonder bakteriyel enfeksiyonu önlemek için günde üç ile dört kez uygulanan topikal antibiyotik tedavisi ile düzelebilir. Kombine oftalmik preparatlar (örn. neomisin, basitrasin ve polimiksin B), eritromisin veya oksitetrasiklin, geniş spektrumlu etki sağlayan sıklıkla iyi antimikrobiyal seçimlerdir (Gelatt, 2021).

Korneada bol miktarda bulunan duyuşal reseptörlerin ülserasyonla uyarılması, pupilla'da miyozis, iris hiperemisi ve humor aköz artan protein seviyeleri (yani aköz parlama) ile ilişkili lokalize bir nörojenik refleks ön üveitis ile sonuçlanır. Bu nedenle, siliyer kas spazmı, genişlemiş pupilla ve sekonder üveitis ile ilişkili oküler rahatsızlığı kontrol etmek için midriatik bir ajan (%1 atropin veya tropikamid) topikal olarak günde bir veya iki kez uygulanır. Ülser 2-6 gün içinde düzelmelidir; düzelmiyorsa tespit edilemeyen, altta yatan bir neden veya katkıda bulunan bir faktör için yeniden değerlendirilmelidir. Kornea erozyonları ve yüzeysel kornea ülserasyonu, gözleri topikal kayganlaştırıcı jel ile

yağlanmış köpeklerde bile oftalmik olmayan prosedürler için genel anestezinin bir komplikasyonu olarak belgelenmiştir (Gelatt, 2021).

1.7.2.1.2.Spontan Kronik Korneal Epitel Defektleri

Köpeklerde spontan kronik korneal epitel defektleri (SCCED'ler), normal yara iyileşme süreçleriyle düzelmeyen kronik yüzeysel ülserlerdir. Bu hastalığı tanımlamak için çeşitli terimler kullanılır; bunlar arasında yavaş erozyonlar veya ülserler, köpeklerde tekrarlayan erozyonlar, refrakter kornea ülserleri, Boxer ülserleri, iyileşmeyen erozyonlar, kalıcı kornea erozyonları, tekrarlayan epitel erozyonları ve idiyopatik kalıcı kornea erozyonlarıdır. Başlangıçta Boxer köpeklerinde yaygın olarak görüldüğü için Boxer ülserleri olarak anılmasına rağmen, sonraki daha büyük araştırmalar hemen hemen her cinstе meydana geldiğini bildirilmiştir. SCCED'lerden etkilenen köpekler tipik olarak orta yaşlıdır. Boxer ırkı tarafından aşırı temsil edilir ve değişen derecelerde blefarospazm sergiler. SCCED'li köpeklerde başlangıç olayı muhtemelen yüzeysel kornea travmasıdır. Bu epitel kusurları, korneal neovaskülarizasyon, fibrozis ve ödem potansiyeli ile birlikte değişken derecelerde oküler hastalıklar ile sonuçlanır. SCCED'nin ayırt edici klinik ve histolojik özellikleri arasında, ön stromadaki aselüler hiyalinli bölge, neovaskülarizasyon ile ilişkili olabilen fazladan, yapışmayan kornea epitelyal sınırları ile ilişkili, stromaya uzanmayan yüzeysel aksiyal veya paraksiyal kornea ülseri yer alır (Gelatt, 2021).

Yeterince tedavi edilmediğinde haftalar ve aylarca devam edebilir. SCCED'ler için terapötik müdahaleler, yeni sağlıklı epitelin oluşmasına ve bazal membrana yapışmasına izin vermek için yüzeysel korneadan bağlanmamış epiteli ve hücresiz hiyalin bölgeyi çıkarmayı amaçlar. Köpek SCCED'lerine benzer bir durum, atlarda dismatürite ve uyumsuzluk gösteren epitel ve değişken ön stromal hyalinizasyon, stromal inflamasyon, fibroz ve neovaskülarizasyon ile tarif edilmiştir. SCCED'lerin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, bu duruma sahip köpeklerde çeşitli morfolojik ve fonksiyonel anormallikler tanımlanmıştır. Bazal membran ve adezyon kompleksleri tipik olarak yoktur veya açıkta kalan stromanın yüzeyinde küçük çizgili segmentler bulunur ve stromal yüzeyde fibronektin bulunur. Anterior stromada ince, yüzeysel, aselüler hyalinize bir bölge yaygındır ve kötü tanımlanmış amorf veya ince fibriler materyal ile karıştırılmış kolajen fibrillerinden oluşur (Gelatt, 2021).

Stromal fibroplazi, vaskülarizasyon ve lökosit infiltrasyonu değişken olarak mevcuttur. İnsanlarda tekrarlayan erozyonlarla ilişkili bazal membran ve anterior stromal distrofilerle tutarlı hiçbir anormallik tanımlanmamıştır. SCCED'leri taklit etmek için 8 hafta boyunca tekrarlanan epitelyal debridmana tabi tutulan normal köpekler, SCCED'leri olan köpeklere benzer, ancak daha az yaygın olan epitelyal dismatürasyon ve uyumsuzluk şekillenmiştir. SCCED'li köpeklerin kornea stromasındaki erozyonu çevreleyen, P maddesi ve kalsitonin geniyle ilişkili peptit immunoreaktif sinir liflerinden oluşan yoğun, anormal bir pleksus mevcuttur. MMP'lerin yukarı regülasyonunun, SCCED'lerde bazal membran kaybına neden olduğu varsayılmaktadır. SCCED'li köpeklerden alınan keratektomi örneklerinde ve SCCED'yi taklit etmek için tekrarlanan debridman uygulanan normal köpeklerdeki MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri karşılaştırılmıştır. MMP-2, SCCED numunelerinde, kronik olarak yaralanmış numunelerde veya akut şekilde yaralanmış numunelerde normalden farklı değildi. MMP-9 seviyeleri, SCCED'li köpeklerden alınan keratektomi örneklerinde ve çoklu epitelyal debridman prosedürleri uygulanan köpeklerde benzerdi. MMP-9 seviyeleri, akut şekilde yaralanmış kornealara kıyasla SCCED ve kronik olarak yaralanmış örneklerde daha düşük bulunmuştu. Bu sonuçlar, MMP-2'nin SCCED'lerde bir rol oynamadığını ve MMP-9'daki değişikliklerin kronik bir korneal epitel defektinin varlığından kaynaklandığını ve SCCED'lerin altında yatan patofizyolojinin bir parçası olmadığını göstermektedir (Gelatt, 2021).

Normal köpeklerde kornea yaralanmasından sonra kornea epiteli, epitelyal-mezenkimal geçiş sürecinde gözlenene benzer bir göçmen fenotip geliştirir. Defektin kenarındaki epitel hücreleri, hücre içi bağlantıların kısmen çözülmesiyle düzleşir ve hücreler yaranın üzerine göç eder. Özetle, bu çalışmalar stromal değişikliklerin (yani, yüzeysel hiyalinize aselüler bölge, anormal sinir pleksusu) SCCED'lerden farklı olduğunu ve hastalıkta patofizyolojik bir rol oynadığını göstermektedir. Anormal stromayı kıvıran veya çıkaran tedavilerin yüksek başarı oranları bu teoriyi daha da desteklemektedir. Şu anda köpeklerde SCCED'lerin insanlarda olduğu gibi bazal membran distrofileri ile ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur ve bu durumdaki köpeklerin ileri yaş dağılımı bir distrofi ile tutarsızdır (Gelatt, 2021).

- **Diagnoz**

1-2 haftada iyileşmeyen erozyonu olan orta yaşlı köpeklerde SCCED düşünülmelidir. SCCED çalışmaları ortalama yaşı 8-9 yaş olarak bildirmektedir. Bu nedenle, iyileşmeyen erozyonları olan genç köpekler, SCCED tanısı konmadan önce çok dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Gecikmiş yara iyileşmesinin altında yatan olası nedenler kapsamlı bir inceleme ile ekarte edilmelidir. Gecikmiş yara iyileşmesinin nedenleri arasında mekanik travma (ör. kitleler, entropion ve lagofthalmus gibi göz kapağı anormallikleri), yabancı cisimler, enfeksiyon, gözyaşı filmi anormallikleri, zayıf konformasyondan kaynaklanan maruziyet, fasial sinir felci, nörotrofik keratitis, ekzoftalmus veya buftalmi veya Bullöz keratopatiye yol açan kornea ödemi yer alır. Altta yatan bu sorunların ele alınması, erozyonun çözülmesiyle sonuçlanmalıdır. Değilse veya altta yatan herhangi bir neden yoksa, lezyon uyumlu bir görünüme sahipse SCCED tanısına ulaşılabilir. SCCED'ler tipik bir klinik görünüme sahiptir. Gevşek bir epitel halkası, bir SCCED'yi çevreler ve bu da floressein, zayıf bağlanmış epitelin altına difüze olurken, defekt çevresinde daha az yoğun floressein boyanmadan oluşan yaygın bir halka ile sonuçlanır. Bir SCCED her zaman yüzeyseldir ve stromal kayıp yoktur. Korneanın herhangi bir kısmı etkilenebilmesine karşın, kusurlar genellikle aksiyal veya paraksiyel korneadadır. Kornea ödemi varsa, hafiftir ve kusurlu alanla sınırlıdır. Şiddetli, yaygın kornea ödemi, altta yatan nedenin SCCED'den ziyade sekonder bullöz keratopati ile kornea ödemi olduğunu düşündürür. SCCED'de değişen derecelerde vaskülarizasyon oluşur ve araştırmalar lezyonların %58-64'ünün neovaskülarizasyon gösterdiğini bildirmektedir. Periferik lezyonların vaskülarize olma olasılığı daha yüksekken, merkezi lezyonlar vasküler yanıt olmaksızın aylarca devam edebilir. Blefarospazmın gösterdiği ağrının derecesi köpekler arasında değişir, ancak kronikleşme ile azalma eğilimi gösterir (Gelatt, 2021).

- **Tedavi**

Tanıdan sonra, hasta sahipleri, hastalarda bu lezyonları çözmek için bazen birden fazla tedavinin gerekli olduğu ve aynı veya karşı gözde nüks olabileceği konusunda eğitilmelidir. Tüm tedavilerde, risk altındaki korneanın ikincil enfeksiyonunu önlemek için profilaktik antibiyotikler 6 saatten 8 saate kadar uygulanmalıdır. Konforu artırmak için sikloplejik (örn. atropin) ve kendi kendine (self) travmayı önlemek için Elizabeth yakalığı genellikle endikedir. Kesin olarak seçilen tedaviler klinisyenin tercihinine bağlıdır. Çünkü kanıta dayalı kararlara yardımcı olmak için SCCED'lerin tedavisine yönelik çok

az sayıda kontrollü klinik çalışma yapılmıştır. SCCED'lerin tedavisinde çok çeşitli tıbbi tedaviler kullanılmıştır. Topikal polisülfatlanmış GAG'lar ile tedavi, tedavi edilen köpeklerin %82'sinin iyileşmesiyle sonuçlanmıştır. Bir çalışmada EGF uygulaması köpeklerin %80'inde iyileşme sağlamıştır (Gelatt, 2021).

Topikal P maddesi ile tek başına veya insülin benzeri büyüme faktörü ile kombine tedavi, köpeklerin sırasıyla %70 ve %75'inde erozyonların iyileşmesiyle sonuçlanmıştır. Bir kondroitinsülfat-antibiyotik kombinasyonu, tedavi edilen köpeklerin %81'inde iyileşme sağlamış, ancak tedaviye 4 hafta boyunca devam edilmesi gerekmiştir, bu da bildirilen diğer birçok tedaviden daha uzun sürdüğüne kanıttır. Bir antiproteolitik ajan olan aminokaproik asit ile topikal tedaviyi değerlendiren rastgele olmayan bir klinik çalışma, gentamisin ile tedavi edilen kontrol gözlerinde %41'e kıyasla 3 hafta sonra gözlerin %94'ünde SCCED iyileşmesiyle sonuçlanmıştır. MMP'lerin inhibisyonu, SCCED'li köpeklerin tedavisi için yeni bir tedavi seçeneği olarak dikkat çekmiştir. Doksisiklin ve tetrasiklin, epitelial hücre kültürü ve gözyaşındaki MMP'leri inhibe eder. SCCED'lerde topikal kortikosteroidlerden genellikle kaçınılmalıdır, çünkü bunlar korneal yara iyileşme hızını azaltır ve konakçı savunma mekanizmalarını inhibe eder. Bununla birlikte bazı klinisyenler, aşırı granülasyon dokusuna sahip SCCED'lerin, görüşü engelleyen skar dokusu oluşumunu azaltmak amacıyla topikal kortikosteroidlerin makul kullanımından fayda sağlayabileceğine inanmaktadır. Kortikosteroidler korneadaki granülasyon dokusunun geri çekilmesini ve vasküler perfüzyonu hızlandırabilirken, insanlarda ve laboratuvar hayvanlarında damarların korneaya infiltrasyonundan önce kullanılmadıkça korneadaki skar dokusu oluşumunu azaltmazlar (Gelatt, 2021).

Alternatif olarak, kornea granülasyon dokusunu azaltmak için topikal nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler veya steroid olmayan ilaçlarla tedavi sırasında epitel defektleri olan köpek çok dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Ayrıca, bu tedavilerin çoğu maliyeti engelleyici niteliktedir, mevcut değildir veya çoğu hasta sahibi için zor olan bir uygulama sıklığı gerektirir ve bu da genellikle olağan klinik ortamda kullanımlarını elverişsiz hale getirir. SCCED'lerin tedavisi için en yaygın tedavi, tek başına veya diğer tıbbi veya cerrahi tedavilerle kombinasyon halinde kullanılan epitelial debridmandır. Topikal anestetik uygulamasından sonra, erozyonun merkezinden başlayarak ve radyal vuruşlarla çevreye doğru devam ederek, çok sayıda kuru pamuk uçlu aplikatör kullanılarak epitelial debridman gerçekleştirilir. Normal kornea epiteli pamuk

uçlu aplikatörle çıkarılamaz, bu nedenle debridmana sadece sıkıca yapışık epitel kalana kadar devam edilmelidir. Debridman aynı zamanda kornea çapakları, excimer lazer spatulaları, bisturi bıçakları, spatulalar veya forsepslerle de yapılabilir. Bu aletlerin bazıları normal epiteli kaldırabilir ve korneal stromaya zarar verebilir, bu nedenle debrasyonun temizlenmesine dikkat edilmelidir. Tipik olarak, debridman 7 ile 14 günlük aralıklarla tekrarlanabilir. Başarı oranları ve iyileşme süresi, çalışmalar arasında 14 günde %20'den ortalama 23 günde %84'e kadar değişmektedir. Yumuşak kontakt lens veya üçüncü göz kapağı flebi uygulamsının, debridman sonrası iyileşme oranlarını sırasıyla %58 ve %64'e çıkardığı kaydedilmiştir. Üçüncü göz kapağı flepleri ve yumuşak kontakt lensler, iyileşen korneayı travma ve göz kapağı sürtünmesinden mekanik olarak koruyabilir. Diamond burr ile yapılan yüzeysel kornea debridmanı, SCCED'li köpeklerde tanımlanmış ve grid keratotomi ile tedavi ile olumlu bir şekilde karşılaştırılmıştır (Gelatt, 2021).

Deneyisel kornea yaraları olan normal köpeklerde elmas burr kornea debridmanı için özel bir protokolün histolojik değerlendirmesi, aletin epitelyal bazal membranın ötesinde kusurlar yaratmadığını belirlemiştir (Silva vd., 2011). Etkilenen korneada küçük delikler veya çizgisel izler yapmak, SCCED'ler için başka bir yaygın tedavidir. Anterior Stromal Punksiyon(ASP) sonrası immünohistokimyasal çalışmalar, epitelyal adezyonda önemli olan ve genellikle SCCED olgularında bulunmayan kollajen IV ve laminin dahil olmak üzere ECM bileşenlerinde artış olduğunu göstermektedir. ASP veya herhangi bir varyantını gerçekleştirmek için, 25 gauge iğne bir hemostat ile kavranır, böylece iğnenin ucu zar zor görünür. Bu, penetrasyon derinliğinin kontrolünü geliştirir. Derinliği kontrol etmek için ucunda küçük bir kıvrım bulunan, ticari olarak temin edilebilen bir iğne de bulunmaktadır. Topikal anestezi uygulamasından sonra, kornea tutulumunun boyutunu ve tedavi gerektiren alanı belirlemek için prosedür uygulanmadan önce epitelyum debride edilir. Bir ASP veya punktat keratotomide, etkilenen korneanın tamamı üzerine 0,5–1,0 mm aralıklarla yerleştirilir ve çevreleyen normal korneaya 0,5–1,0 mm uzanır. Grid keratotomide, kornea yüzeyi boyunca çapraz çizgili desende küçük çizgiler yerleştirilir ve etkilenmemiş çevre korneaya yaklaşık 1.0 mm uzanır. ASP veya grid keratotomi 7-14 gün aralıklarla tekrarlanabilir. Bu prosedürlerle ilgili çok sayıda kontrolsüz klinik çalışma, ASP kullanılarak %68 ile grid keratotomi kullanılarak %87 arasında değişen başarı oranları varlığını ortaya koymuştur. Bu çeşitli çalışmalardan elde edilen başarı

oranlarını birleştirmek, yaklaşık %80'lik bir başarı oranına karşılık gelir. Bu işlemlerden sonra kontakt lens veya üçüncü göz kapağı flebi kullanılabilir (Gelatt, 2021).

1.7.2.1.3.Stromal Korneal Ülser

Kornea stromasına yayılan ülseratif keratitis, genellikle stromal yıkımı başlatan veya yıkıma katılan ikincil bir mikrobiyal enfeksiyonu içerir. Daha az yaygın olarak, travmatik yaralanmalar daha derin stromaya uzanan bir yara ile sonuçlanabilir. Genel olarak, kornea yüzeyindeki herhangi bir görünür kusur, olası stromal tutulumu düşündürür, çünkü yalnızca epiteliumu içeren ülserlerin çoğu kolayca görülemez (muhtemelen yavaş korneal ülserler hariç) ve kesin tanı için floressein boyama gerektirir. Mikrobiyal enfeksiyon olasılığı yüksek olduğundan, altta yatan etiyolojiyi belirlemek için stromal defekt olduğundan şüphelenilen herhangi bir ülserden kültür yapılmalı ve floressein veya diğer topikal maddelerin damlatılmasından önce sitolojik inceleme için korneal kazıma yapılmalıdır. Bu diyagnostik testler, öncelikle kültürde organizmaların büyümesini en üst düzeye çıkarmak ve yüzey organizmalarını veya hücre tiplerini değiştirmekten kaçınmak için yapılır (Gelatt, 2021).

Stromal ülserler ilerleyici ve ilerleyici olmayan tiplere ayrılabilir. Progresif olmayan derin ülserler, yüzeysel ülserlere benzer şekilde, kültür ve duyarlılık testi sonuçlarına göre yönlendirilen tedavi ile medikal olarak tedavi edilebilir. Kornea lezyonunun derinliğı kornea kalınlığının %50'si veya daha fazlası olduğunda derin kornea ülserasyonu şekillenmiş olup cerrahi müdahale endikedir. Bu olgularda, en sık kullanılan cerrahi prosedürler arasında konjunktiva, amniyotik membran, sığır perikardı veya domuz idrar kesesi, kornea veya sentetik veya biyomühendislik ürünü greft uygulamaları yer alır. Köpekte ilerleyici derin stromal ülserler potansiyel olarak görüşü ve globu tehdit eder. Antibiyotik seçimi sıklıkla sitoloji, kültür ve duyarlılık testi sonuçlarına göre yapılır. Siliyer kas spazmından kaynaklanan rahatsızlığı en aza indirmek ve sineşi oluşumunu önlemek için topikal %1 atropin damla verilir. Hızlı stromal kayıp veya lisiz varsa, yoğun topikal antibiyotik tedavisi (her 1-2 saatte bir) ve *Pseudomonas aeruginosa* ve Gram pozitif koklar gibi Gram negatif çubukları içeren bir spektruma sahip bakteri öldürücü antibiyotikler endikedir. Örneğın *Staphylococcus* ve *Streptococcus* spp. kültür sonuçları beklenirken ampirik olarak seçilmelidir. Son kuşak florokinolon (örn. moksifloksasin, gatifloksasin) gibi geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ile monoterapi veya erken nesil bir florokinolon (örn. birinci kuşak sefalosporine (örn. sefazolin) veya üçlü antibiyotiğ

ek olarak ampirik olarak iyi seçimlerdir. Kültür ve duyarlılık testi sonuçları alındıktan sonra, antibiyotik rejimi, enfeksiyöz ajanı daha spesifik olarak hedeflemek için değiştirilebilir. Topikal antikolagenaz-antiproteinaz preparatları da ilerleyici ülseratif keratit olgularında kesinlikle tavsiye edilir (Gelatt, 2021).

1.7.2.1.4.Bakteriyel Kornea Ülseri

Bozulmamış ve sağlıklı köpek korneası, bakteriyel enfeksiyona karşı oldukça dirençlidir. Dış travma veya KCS gibi korneanın anatomik ve fizyolojik savunması tehlikeye girerse, bakteri istilası meydana gelebilir. Bakteriyel keratitis, köpekte karşılaşılan en yaygın kornea enfeksiyonu türüdür. Staphylococcus spp., Streptococcus spp. ve P. aeruginosa köpek bakteriyel ülseratif keratitisin en sık etiyolojik ajanlarıdır. Bununla birlikte, kornea ülseri olan köpeklerden çok sayıda Gram pozitif ve Gram negatif aerobik bakteri izole edilir: Acinetobacter, Bacillus, Corynebacterium, Enterobacter, Enterococcus, Escherichia, Klebsiella, Micrococcus, Pantoea, Pasteurella ve Proteus spp. Actinomyces, Bacteroides, Capnocytophaga, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus ve Peptostreptococcus spp. dahil olmak üzere zorunlu anaerobik bakteriler, ülseratif keratitisli köpeklerden daha az sıklıkla izole edilmiştir (Gelatt, 2021).

Bakteriyel keratitin temel patofizyolojik adımları şunlardır:

- (1) Hasarlı kornea yüzeyine bakteri yapışması;
- (2) Kornea epitelinin ve altta yatan stromanın bakteriyel invazyonu;
- (3) Bakteriyel çoğalma;
- (4) Bakteriyel ekzotoksinlerin, endotoksinlerin ve proteazların detaylandırılması; ve
- (5) Daha fazla doku hasarı ile birlikte lökositlerin ve çözünür İnflamatuar mediatörlerin akışı.

Bakteriyel keratitis'te ilerleme (yani stromal kayıp ve ülser derinleşmesi) genellikle hızlıdır ve hem bakteriyel hem de konak kaynaklı toksinler ve proteazlara bağlanabilir. Korneal lökosit infiltratları ve eşzamanlı anterior üveitis (miyozis, sulu parlama ve hipopion) sık görülen klinik bulgulardır. *P. aeruginosa* gibi bazı bakteriler, doku istilasına, bağışıklık sisteminden kaçmaya ve doku yıkımına katkıda bulunan ek virülans mekanizmalarına sahiptir. Ülseratif keratitisli köpeklerden izole edilen bazı *P. aeruginosa* suşları, kornea epitel hücrelerini kuşatabilir, orada kalabilir ve çoğalabilir. Diğer köpek *P. aeruginosa* suşları, kornea epitel hücrelerinin toksin aracılı olarak öldürülmesine neden olur. Kornea ülserlerinin bakteriyel enfeksiyonunun tanısı kornea örneklerinin sitolojik incelemesi ve mikrobiyolojik kültürü temelinde yapılır. Kornea örneklerinin hem mikrobiyal kültürünün hem de sitolojik değerlendirmesinin kullanılması tavsiye edilir. Çünkü kombinasyon enfeksiyöz keratitin tanımlanmasını en üst düzeye çıkarır. İdeal olarak, topikal anesteziğin uygulanmasından önce kültürler alınmalı ve örneğin kontaminasyonunu en aza indirmek için göz kapağı kenarları ve kıllarının uzaklaştırılması gerekir (Gelatt, 2021).

1.7.2.1.5. Viral Keratitis

Canine herpesvirus-1 (CHV-1) enfeksiyonu, her yaştan köpeklerde her yerde bulunan latent enfeksiyon varlığında ülseratif veya ülseratif olmayan keratite neden olabilir. Dünya çapında evcil köpeklere rağmen, doğal olarak edinilmiş CHV-1 enfeksiyonu ile ilişkili kornea hastalığı nadiren bildirilmiştir. Primer veya tekrarlayan oküler CHV-1 enfeksiyonu sırasında kornea lezyonları gelişebilir. CHV-1 keratitisi, en yaygın olarak ve en şiddetli olarak, bağışıklığı baskılanmış köpeklerde görülür. CHV-1 enfeksiyonu ile ilişkili korneada çeşitli klinik belirtiler gözlenir. CHV-1 enfeksiyonu punktata, dendritik veya coğrafik korneal ülserler üretebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonla komplike olmadıkça, CHV-1 kornea ülserleri yüzeysel kalır ve stromal kayıpla ilişkili değildir. Ülseratif olmayan keratit, CHV-1 enfeksiyonu ile bildirilen daha az sıklıkta bir kornea lezyonudur ve periferik korneada epitelyal ve subepitelyal lökosit infiltratları ile yüzeysel korneal vaskülarizasyonun çevresel bir halkası olarak görünür. Riskli korneanın sekonder bakteriyel enfeksiyonunu önleme (topikal oküler antibiyotik) ve konforu artırma (topikal oküler atropin) tedavisine ek olarak, CHV-1 için %0,1 idoxuridin, %1 trifluridin ve %0,5 sifovir ile antiviral tedavi kullanılır. Idoxuridin ve trifluridin, ilk 48 saat boyunca günde

altı ila sekiz kez ve ardından aktif klinik enfeksiyon belirtileri düzelene kadar günde dört kez uygulanır. Sidofovir günde iki kez uygulanır. Bu dozaj, deneysel olarak indüklenen tekrarlayan CHV-1'li köpeklerde viral saçılma süresini azaltır ancak konjunktivitinin şiddetlenmesine, belirgin konjunktival pigmentasyona ve ülseratif blefaritisin yanı sıra artmış korneo-konjunktival lökosit infiltratlarına neden olur. Mümkün olduğunda oftalmik ve sistemik immunsupresif ilaç uygulaması kesilmelidir. Keratitisin çözülmesinden sonra köpekler, latent CHV-1'in reaktivasyonu ile ilişkili tekrarlayan enfeksiyon atakları riski altındadır (Gelatt,2021)

Herpes virüs kaynaklı keratitis daha yaygın olarak kedilerde görülür. Feline Herpes virüs-1'in (FHV-1) korneal epitele yayılması ile gerçekleşir. Sekonder bakteriyal enfeksiyon sonucu stromaya doğru ilerlemedikçe kornea ülseri çoklukla epitel katta sınırlı kalır. FHV-1 enfeksiyonuna sekonder olarak gelişen korneal ülserler kendiliğinden iyileşebilir ya da antiviral tedaviye karşın kronik olarak indolent ülser şeklinde kalabilir. Kronik ülserler genellikle korneal vaskülarizasyonu uyarabilir ve tipik kalın damarların limbustan ülserli bölgeye doğru ilerlemesine sebep olur. Stromal keratitis, virüsün epitel katmanda ya da stroma içindeki varlığına ilişkin olarak gelişen sekonder immun-aracılı yangısel reaksiyondur. Bu durum korneal stroma içinde bulanıklık ve hücre infiltratlarının varlığı ile belirgindir ve derin stromal damarlaşma ile seyreder. FHV-1 tedavisinde geleneksel olarak topikal antiviral ilaçlar günde 4-8 kez kullanılır. Bu ilaçların tümü virostatik ajanlardır. En son yapılan çalışmalarda cidofovir, ganciclovir ve penciclovirin FHV-1 üzerine etkili olduğu belirtilmiştir. Sidofovir'in ise özellikle FHV-1 çoğalmasını azalttığı ve yüksek oranda etkili bir ilaç olduğu belirlenmiştir (Gelatt,2021)

1.7.2.1.6.Mikotik keratit

Köpeklerde fungal keratitis literatürde giderek artan bir şekilde bildirilmiştir. Fungal keratitle birlikte ülseratif veya ülseratif olmayan lezyonlar olarak ortaya çıkabilir. *Aspergillus* spp. en yaygın izolatlardır. Geri kazanılan diğer mantarlar arasında *Acremonium*, *Alternaria*, *Aspergillata*, *Candida*, *Cephalosporium*, *Chrysosporium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Hormographiella*, *Penicillium*, *Phialemonium*, *Pseudoallescheria* ve *Scedosporium* spp.'den söz edilmiştir. Klinik kornea öyküleri, uzun süreli antibiyotik veya kortikosteroid tedavisi veya önceki kornea travmasını içerebilir.

Aspergillus spp. genellikle yaygın stromal inflamasyon ve erime ile birlikte ülseratif yapıdadırlar. *Candida* türleri ile ilişkili lezyonlar genellikle sarı-beyaz veya gri beyaz plaklar veya ülseratif lezyonlar ortaya çıkar. Güney Florida'da keratomikozlu 14 köpekte, oral terbinafin veya oral terbinafin ve topikal vorikonazol kombinasyonu, tek başına veya oral flukonazol ile kombinasyon halinde topikal vorikonazolden daha başarılı olmuştur (Gelatt, 2021).

Eksfoliyatif sitolojik inceleme, mantar kültürleri ve keratektomi örneklerinin histolojik incelemesi tanısal öneme sahiptir. Olguların çoğu, kornea sitolojisinde mantar hifleri ve/veya mayaların kanıtlarını gösterir ve bu, köpeklerde ülseratif keratitisin değerlendirilmesinde bu tanı yönteminin önemini doğrular. In vivo konfokal mikroskopi, mantarların saptanması ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesi için kullanılmıştır. Antifungal ilaç sınıfları arasında polienler (natamisin, nistatin, amfoterisin B), imidazoller (mikonazol, ketokonazol), triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol) ve florlu pirimidinler (5-florositozin) bulunur. Mantar keratiti bu türde yaygın olduğundan ve mikotik keratitli köpeklerin tedavisi genellikle at bilgilerinden tahmin edildiğinden, antifungal ilaçlar atlarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Dimetil sülfoksit (DMSO) ile birleştirilmiş itrakonazol, yeterli kornea konsantrasyonlarına ulaşır ancak humor aköz girmez ve irite edici olabilir. Flukonazol, topikal olarak uygulandığında hem irinli hem de normal kornealara iyi penetre olur. Ancak bazı *Aspergillus* türlerine karşı zayıf aktiviteye sahip olabilir. Mikonazol, güçlü kornea penetrasyonuna sahip olup; ipliksi mantarlara, mayaya ve Gram-pozitif bakterilere karşı geniş etki gösterir. Ayrıca kornea iyileşmesini geciktirmez veya kornea epitelyal rejenerasyonu sırasında patolojik değişikliklere yol açmaz. Uygun topikal geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, antifungal tedavi ile eş zamanlı olarak kullanılır. Çünkü bakteriyel koenfeksiyon yaygındır ve kronik kornea yıkımlanmasına neden olan bakteriyel enfeksiyonun önlenmesine yardımcı olur. Antifungal ilaçlar ilk 2-3 gün 1-2 saatlik aralıklarla konjunktival keseye damlatılır. Sıklık daha sonra 5-10 gün boyunca günde altı ila sekiz defaya ve ardından günde dört defaya düşürülebilir. Tedaviye genellikle 14-21 gün veya keratitis düzelene kadar devam edilmelidir. Çoğu durumda enfeksiyonu gidermek, korneayı korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak için konjunktival greftli veya greftsiz yüzeysel keratektomi gerekir (Gelatt, 2021)

1.7.2.1.7.Kedilerin eozinofilik keratitisi

Eozinofilik keratitisi sadece kedilerde görülen proliferatif, progresif yüzeysel bir keratitisi türüdür. Hastalığın akut evresinde hasarlı bölgede eozinofil ve mast hücreleri bulunduğu için bu ismi almıştır (Çınar, 2020).

Eozinofilik keratitiste hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, hastanın immun sistemi ve Feline Herpes virüs 1 enfeksiyonu ile ilişkilendiği düşünülmektedir. Klinik bulgulara, çoğunlukla lezyon unilateral gelişim gösterirken bir süre sonra her iki gözü de etkileyen özel bir kornea yangısı olarak görülür. Korneal yüzeyin üst temporal ya da alt nazal limbusa yakın bölgelerinde, pembe-beyaz granülamatöz proliferasyon dokusu dikkati çeker. Lezyonların düzenli bir şekli olmayıp damardan zengindir. Hastalığın kronikleşmiş aşamalarında lezyonun üzerinde peynirimsi beyaz tabaka göze çarpar (Şaroğlu, 2013; Çınar, 2020).

Hastalığın ilerlediği ve lezyonun korneaya yayıldığı durumlarda kedilerde fotofobi ve blefarospazm dikkati çeker. Hastalığın seyrine göre gözyaşı miktarı azalabilir. Lezyona yakın bulbar konjunktiva yangılıdır ve konjunktivada proliferatif granülasyon dokusu şekillenebilir (Çınar, 2020).

Kedilerin eosinofilik keratitisi tedavisinde topikal %0,1 deksametazon veya %1 prednizolon asetat kullanımı ile lezyonlarda küçülme görülebilir. Hastalığın şiddetine bağlı olarak günde üç ile dört kez olacak şekilde bu ilaçların kullanımına başlanabilir. Hastalığın ilerleyişini takip etmek için düzenli olarak lezyon kontrol edilmelidir (Şaroğlu, 2013; Çınar, 2020).

1.7.2.1.8.Korneal Sekestrum

Köpeklerde korneal sekestrum nadiren bildirilmiştir. Daha çok kedilerde görülür. Klinik olarak iyileşmeyen kornea ülserasyonu ile ilişkili kahverengi veya siyah renkli korneal stroma gözlenir. Kornea lezyonları, mikroskopik olarak, melanin içermeyen vaskülarizasyon ve lökositlerle çevrili hücresiz bir korneal stroma tabakasına karşılık gelir (Gelatt,2021).

Pers, Himalayan, Burma ve Siyam ırkı kediler özellikle predispoze iken, diğer ırklar ve melez kedilerde de görülebilmektedir. Predispoze olan ırkların bu hastalığa yatkın olmalarının sebebi genetik kökenlerinden değil, anatomik yapılarından (brakiosefalik) kaynaklanmaktadır (Şaroğlu, 2013).

Lezyon genellikle sentral ya da parasentral korneada, epitelyum ve anterior stromayı etkisi altına alacak şekilde gelişir. Nekroze alanda dikkati çeken siyah, koyu kahverengi görüntü dejeneratif stromanın gözyaşı içerisindeki epinefrini absorbe etmesinden kaynaklanmaktadır. Bu bölgenin çevresinde dairesel bir epitelyal kayıp alanı olabilir. Diğer klinik bulgular; kahverengi oküler akıntı, 3. Gözkapağı protrüzyonu, blefarospazm ve fotofobidir. Korneal sequestrum genellikle unilateraldir ve zaman içerisinde diğer gözdede oluşabilir (Şaroğlu, 2013).

Eğer hastalık sağaltılmazsa, kronik oküler ağrı, görüş alanında daralma, gözün enfeksiyonu ve kornea perforasyonu, olası risklerdir. Hastalığın sağaltımı operatif veya konservatif olabilir. Operatif sağaltımın iyileşme sürecini kısaltması nedeniyle operatif sağaltım her zaman birincil seçenek olarak düşünülmelidir. Lezyonlu bölgenin keratektomi ile uzaklaştırılmasının ardından lezyonun bulunduğu korneal katmana göre; konjuktival pediküllü greft, serbest konjuktival ada greftleri, lamellar keratoplasti ve kontakt lens kullanımı sağaltım seçenekleridir (Şaroğlu,2013).

1.7.2.1.9.Melting Ülserler (Kolajenaz ve Proteazla İlişkili Ülserler)

Progresif stromal çözünme (yani keratomalazi) ile eriyen ülserler spesifik bir grup değildir. Daha ziyade, kornea ülserlerinin karmaşık bir bileşenidirler. Normal kornea iyileşmesi sırasında, ölü hücrelerin ve kalıntıların korneadan uzaklaştırılmasına yardımcı olan proteazlar ve kollajenazlar üretilir. Kornea epitel hücreleri, fibroblastlar, polimorf nükleer lökositler ve bazı mikroorganizmalar proteazlar ve kolajenaz üretirler. Bazı kornea ülserlerinde, bu enzimler kornea stromasının ilerleyici parçalanmasına ve hızlı "erimesine" katkıda bulunur. Keratomalazi ile kornea stroması jelatinimsi bir görünüm alır ve normal anatomik sınırlarından öne doğru yer değiştirebilir. Progresif erime ile akut ülseratif keratit, şiddetli topikal tedavi gerektirir. Uygun geniş spektrumlu antibiyotikler ve atropin uygulanır. Eriyen ülserlerin başarılı yönetimi, enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında ve kolajenaz ile diğer proteazların kornea üzerindeki etkisinin azaltılmasında yatar (Gelatt, 2021).

- **Ülseratif Keratit Tedavisinde Proteolitik Aktivitenin Kontrolü**

Korneal ülserli ve özellikle melting ülserli hayvan gözlerinde artmış proteinaz aktivitesi vardır. Kornea ülserlerinin tıbbi ve cerrahi tedavisinin başarısı, gözyaşındaki proteolitik aktivite ile yansıtılır. Etkili tedavi, gözyaşı filmi proteolitik aktivitesinde, kornea ülserasyonunun klinik belirtilerindeki iyileşmeye karşılık gelen hızlı bir azalmaya yol açar. Gözyaşı filminde proteolitik aktivitenin normalleştirilmesi, kornea ülserlerinin tedavisinin bir amacıdır. Proteaz inhibitörleri, stromal ülserlerin ilerlemesini azaltmak, epitelial iyileşmeyi hızlandırmak ve korneal skarlaşmayı en aza indirmek için ülseratif keratitis tedavisinde önerilir. Kullanılabilen proteaz inhibitörleri, otolog serum, N-asetil-sistein (NAC) içerir. Disodyumetilendiamintetraasetik asit (EDTA), tetrasiklinler ve tiyol ajanları gibi daha yeni bileşikler, örneğin ilomostat gibi. Bu bileşiklerin gözyaşı proteolitik aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi in vitro olarak gösterilmiştir. Bu bileşikler, çeşitli proteazları inhibe etmek için farklı mekanizmalarla işlev gördüğünden, proteaz inhibitörlerinin bir kombinasyonu faydalı olabilir. Genel olarak, proteinaz inhibitörleri, ağrıda azalma, statik veya kasılan ülser ve epitel marjinin düzleşmesi ile gösterilen iyileşme başlayana kadar göze her 1-2 saatte bir damlatılmalıdır. Daha sonra uygulama günde dört ila altı defaya indirilir. Çeşitli türlerden (köpek, kedi veya at) alınan serum benzer şekilde etkili görünmektedir ve -20 °C veya -80 °C'de 180 güne kadar saklandığında etkili olmaya devam etmektedir. Plazmanın ayrıca keratomalazi tedavisi için serumun etkili bir ikamesi olduğu da gösterilmiştir (Gelatt, 2021).

1.7.2.2.Nonülseratif Keratitis

1.7.2.2.1.Pigmenter keratitis (Süperfisial Pigmenter Keratitis)

Pigmenter keratitis, köpekte kronik kornea iritasyonuna ikincil yanıt olarak gelişir. Kornea pigmentasyonu, ırk farketmeksizin köpeklerde kronik keratitise nonspesifik bir yanıt olarak gelişir. Bununla birlikte, bazı brakisefalik ırklar (örneğin, Pug, Boston Terrier, Shih Tzu, Lhasa Apso, Pekingese) belirgin ve hızlı kornea pigmentasyonuna eğilimli görünmektedir. "Pigmenter keratitis" terimi genellikle brakisefalik köpeklerde bu klinik sendromu spesifik olarak tanımlamak için kullanılır. Fokal korneal pigmentasyon bu köpeklerde genellikle nazal korneada başlar ve daha sonra oküler yüzey üzerinde oldukça değişken bir oranda ilerler. Korneal pigmentasyon, perilimbal

melanositlerin korneaya göç etmesinden ve melanin granüllerinin kornea epitel hücrelerinde birikmesinden kaynaklanır. Pigmentasyon sıklıkla kronik keratit ve korneanın vaskülarizasyonu ile ilişkilidir. Pigmenter keratitisin genellikle çok faktörlü bir durumdur. Pigmenter keratitin en yaygın nedenleri arasında distikiazis, nazal kıvrım trikiyazisi, entropion, ektropion, KCS'den kaynaklanan kronik iritasyon yer alır. Birçok brakisfalik ırkta meydana gelen makropalpebral fissür yer alır. Şu anda tedavi, pigmentasyonun ilerlemesini durdurmaya ve tetikleyen nedeni düzeltmeye yöneliktir (Gelatt, 2021).

Entropion veya ektropionun düzeltilmesi, anormal kirpiklerin ve anormal dermisin çıkarılması ve burun kıvrımlarının olası kısmi çıkarılması genellikle ek pigmentasyonu önler. Brakisefalik ırklarda, genellikle medial kantustaki anormal dermisin çıkarılmasını, alt medial göz kapağı entropionunun düzeltilmesini ve lateral veya medial kantoplastiyi içeren cerrahi prosedürlerin bir kombinasyonu, genellikle hastalığın ilerlemesini önleyecektir. Bu köpeklerde gözyaşı miktarı sık sık ölçülmelidir, çünkü KCS diffüz pigmenter keratitin en yaygın nedenlerinden biridir. Pigmenter keratitin cerrahi olarak çıkarılması, eğer tetikleyen nedenler düzeltildiyse önerilmiştir. Bununla birlikte, uygun tedaviye rağmen pigmentin sık tekrarlaması ve kornea skarlaşması genellikle tek başına yüzeysel keratektominin başarısını sınırlar. Stronsiyum-90β plesiotherapy veya kriyoterapi ile beta radyasyon uygulaması da kullanılmıştır, ancak genel başarı oranı bilinmemektedir. Pigmenter keratit tedavisinde topikal siklosporin, kortikosteroidler ve takrolimus topikal olarak uygulanmıştır. Bu tedavilerin klinik etkinliği bilinmemektedir. Ancak araştırmalar köpek korneasının inflamatuvar hastalığının (yani CSK) ve bununla ilişkili korneal pigmentasyonun tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Siklosporinin kültürlenmiş insan melanositlerinde hücre proliferasyonunu ve melanogenezi inhibe ettiği de gösterilmiştir (Gelatt, 2021)

1.7.2.2.Kronik süperfisial keratit (Pannus)

Kronik süperfisial keratit (CSK), genellikle köpeklerde gözlenen ve körlükle sonuçlanma potansiyeli olan anterior korneal stromaya lökosit infiltrasyonu ile karakterize, ilerleyici yangısal bir hastalıktır. Hastalık Alman Çoban köpeği Pannusu, Uberreiter Sendromu ve Dejeneratif Pannus olarak da adlandırılmaktadır (Şaroğlu, 2013)

CSK, köpek korneasının ilerleyici, iki taraflı, inflamatuvar ve potansiyel olarak kör edici bir hastalıktır. Alman Çoban köpeklerinde Pannus, Uberreiter sendromu ve dejeneratif pannus olarak da bilinir. Klinik olarak CSK, başlangıçta temporal veya inferior temporal limbusta kırmızı, vaskülarize, konjunktival bir lezyon olarak kendini gösterir. Hastalığın erken döneminde vaskülarizasyon ve pigmentasyon temporal korneada meydana gelir ve merkezi olarak ilerler. Hastalık ilerledikçe, merkezi korneaya doğru göç eden etli, iyi vaskülarize bir lezyon olarak yayılır. Lezyonun ön kenarının ve ilerleyen kan damarlarının 1-2 mm önünde yer alan berrak kornea stromasında beyaz, kristal bir çizgi veya küçük beyaz odaklar sıklıkla klinik olarak bulunabilir. Zamanla, korneal neovaskülarizasyon da nazal limbusta başlar ve santral olarak uzanır (Gelatt, 2021).

Pannuslu korneaların epitel katları normale göre incedir. Hastalığın ilerlemesi ile melanositler, histiyositler ve fibrositler anteriör stromaya girer. Korneada vaskülarizasyon ve ödem gelişir. Hastalığın ileri dönemlerinde epiteliyum ve anterior stroma ağır biçimde pigmente ve vaskülarize olur. Ayrıca bazı durumlarda epiteliyum keratinize olabilir. Kronik süperfisial keratitis; pigmentli keratitis, keratokonjunktivitis sikkı ve korneal yaraların iyileşme aşamasında gözlenen granülasyon dokusu ile klinik olarak ayırt edilebilir (Şaroğlu, 2013).

Yüzeysel vaskülarizasyonu içeren birçok kornea hastalığında olduğu gibi, limbal melanositik pigment invazyonu meydana gelir. Korneanın üst kısmı genellikle hastalığın geç dönemlerine kadar etkilenmeden kalır. Sonunda, tüm kornea vaskülarize ve opak hale gelebilir. CSK'li bazı köpekler aynı zamanda palpebra niktians'ın yüzeyinde eş zamanlı olarak kalınlaşma ve pigmentasyon gelişir. Alman Çobanlar, Çoban melezleri ve Tazılar CSK'dan en çok etkilenen köpeklerdir, ancak herhangi bir köpek ırkında ortaya çıkabilir. Etkilenen hayvanın başlangıç yaşı ve cinsi bu durumda prognostik değere sahiptir. Oldukça genç yaşta (yani 1-5 yaş) etkilenen Alman Çoban köpeklerinde, durum genellikle hızla ilerler ve şiddetlidir. Bununla birlikte, ilk olarak daha geç yaşamda (yani 4-6 yıl) etkilenen hayvanlarda, lezyonlar daha az şiddetli görünür ve daha yavaş ilerler. Bununla birlikte, tazılar daha genç yaşlarda, genellikle 2 veya 3 yaşından daha az etkilenme eğilimindedir, ancak nispeten hafif lezyonlar sergiler (Gelatt, 2021).

Tedavi

CSK genellikle çeşitli tıbbi ve cerrahi yöntemlerle kontrol altına alınabilir. Tedavi edilemez. Sahiplere bu hastalığı kontrol altına almak için ömür boyu sürecek bir tedaviye ihtiyaç olduğu ve hem ciddiyet hem de prognozun başlangıç yaşı, rakım ve coğrafi konum gibi birçok faktöre bağlı olduğu anlatılmalıdır. Görme genellikle düşük ila orta yükseklikteki alanlarda (yani <1220 metre) ve orta yaşlı ve yaşlı köpeklerde meydana gelen hafif lezyon olgularında tek başına tıbbi tedavi ile korunabilir. Daha yüksek rakımlarda ek terapiler gerekebilir. İlk tedavi genellikle 3-4 hafta boyunca günde üç ile dört kez topikal kortikosteroid merhemleri veya çözeltilerinden (yani %0,1 deksametazon veya %1,0 prednizolon) ve ardından azaltılmış bir bakım programından oluşur. Uzun süreli kortikosteroid kullanan köpekler, oküler enfeksiyon veya kornea ülserasyonu açısından izlenmelidir (Gelatt, 2021).

Topikal siklosporin (%0.2-%2.0), kortikosteroidlerle birlikte veya bunlar olmadan, genellikle CSK'nın kontrolünde etkilidir. Etkilenen kornealara günde iki kez uygulanan siklosporin oftalmik merhem (%0.2) klinik belirtileri iyileştirmede topikal deksametazon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, günde üç kez topikal olarak verilen %1'lik pimekrolimus, altı köpeğin dördünde CSK'da tam veya orta derecede gerileme ile sonuçlanmıştır. %0,02 takrolimus ve %50 DMSO ile topikal tedavinin de etkili olduğu bildirilmiştir. Bazı durumlarda, topikal tedaviye ek olarak subkonjunktival kortikosteroid enjeksiyonu da hastalığı kontrol altına almak için gerekli olabilir. Topikal ve subkonjunktival kortikosteroidler etkisiz veya çok az etkiliyse, tıbbi tedavinin yanı sıra beta radyasyon uygulaması (yani stronsiyum-90β plesioterapi) kullanılabilir. İki gün içinde iki kez uygulanan iki 15Gy yüzey dozunun, minimum yan etki ile klinik belirtileri belirgin şekilde iyileştirdiği bildirilmiştir (Gelatt, 2021).

Yumuşak X-ışınları (düşük enerji ve daha uzun dalga boyları) ile radyoterapi, tek başına tıbbi tedaviye zayıf yanıt veren CSK'lı köpekler için tanımlanmıştır. 48 ile 96 saatlik bir süre boyunca iki 15Gy fraksiyonu halinde uygulanan toplam 30Gy kornea dozu, yalnızca küçük ve geçici yan etkilerle birlikte korneal pigmentasyon ve vaskülarizasyonda iyileşme ile sonuçlanmıştır. Körlüğün merkezi korneanın pigmentasyonundan kaynaklandığı ciddi vakalarda yüzeysel keratektomi gerekebilir, ancak nüks beklenmeli ve tekrar keratektomi yapılması gerekebilir. Nüksü önlemek veya geciktirmek için keratektomi sonrası yoğun tıbbi tedavi, beta ışınlaması veya yumuşak X-ışını ışınlaması

kullanılmalıdır. Ultraviyole ışığı bloke eden yumuşak kontakt lensler, CSK'lı köpeklerin tedavisi için değerlendirilmiştir (Gelatt, 2021).

1.7.2.2.3.Nörojenik Keratitis

Nörojenik keratitis, göz ve eklenti organlarının uyarımından sorumlu sinirlerin fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen bir kornea yangısıdır. Nörojenik keratitis iki formda gözlenir. Bunlardan birincisi duyu innervasyonunun olmaması ile kendinin gösteren nörotrofik keratitis iken diğeri, göz kapaklarında bulunan M. orbicularis oculi'nin innervasyon bozukluğu ile karakterize olan nöroparalitik keratitistir. Bu ikinci form, fasiyal paraliz ile birlikte gözlenir. Nörotrofik keratitis, korneanın sensorik innervasyonunu sağlayan N. trigeminusun hasarına bağlı olarak gelişen kronik keratopatinin bir formudur. Bu durum tüm hayvanlarda gözlenebilmekle birlikte genellikle kedi ve köpeklerde travmayı takiben gelişir ve lokal sağaltıma cevap verebilir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013; Gelat, 2021)).

Korneanın duysal innervasyonunun olmaması, hücre metabolizmasının azalmasına, geçirgenliğin artmasına ve hücre mitozunun azalmasına neden olur. Duysal nöromediatörlerin eksikliği (örneğin, asetilkolin, P maddesi ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid) epitel hücre proliferasyonunu azaltabilir ve yaralanma olmasa bile epitelyal bir defekte yol açabilir. Hastalık sürecinin erken dönemlerindeki klinik özellikler, pürüzlü bir kornea yüzeyi, Rose Bengal pozitif boyama, azalmış gözyaşı kırılma süresi ve punktat floresan boya retansiyonunu (Mackie sınıflandırması evre 1) içerebilir. Bir Cochet-Bonnet esthesiometer, kornea duyarlılığını değerlendirmek ve erken tanıya yardımcı olmak için kullanılabilir. Artan şiddette, kronik olsun ya da olmasın, gevşek epitel, kornea ödemi ve sekonder ön üveitis ile çevrili yüzeysel bir kornea ülseri gelişebilir (Mackie sınıflandırması evre 2). Bazı durumlarda hastalık kornea erimesine ve delinmesine kadar ilerler (Mackie sınıflandırması evre 3). Nörotrofik keratitis için altta yatan anormalliği bulmak için kranial sinir muayenesi de dahil olmak üzere tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Tedavi, nörotrofik keratitisin altında yatan nedene yöneliktir. Ayrıca 1. evre hastalıkta hassasiyet düzelene kadar topikal suni gözyaşı ve antibiyotik kullanılır. Evre 2 için topikal oksitetrasiklin, atropin ve kornea ülserinin tedavisi endikedir. Bazı durumlarda, özellikle evre 3'e ilerlemiş olanlar için konjunktival veya amniyotik zar grefti gerekebilir. Topikal sinir büyüme faktörü veya diğer nöropeptitler de düşünülebilir (Gelatt, 2021).

Göz kapağı hareketinin kaybindan kaynaklanan nöroparalitik keratit, sıklıkla şiddetli ülseratif keratitise ve olası görme kaybına neden olur. Bu hastalıkların erken evrelerinde epitel dejenerasyonu ve stromal ödem oluşur. Durum ilerledikçe korneal kuruma, vaskülarizasyon ve opaklaşma olur. Ülseratif keratit is korneal perforasyona ilerleyebilir. Tedavi genellikle semptomatiktir. Geçici tarsorafiler korneal travma ve kurumayı önleyebilir. 2-3 hafta içinde yanıt alınmazsa, 6 aydan 1 yıla kadar göz kapaklarının dikilmesiyle geçici tarsorafi kullanılabilir. Hayvanlar ayrıca sekonder bakteriyel enfeksiyonu önlemek için topikal kayganlaştırıcılar ve antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Tedaviye yanıt tatmin edici değilse, kalıcı bir tarsorafi veya enükleasyon gerekli olabilir (Gelatt, 2021).

1.7.2.2.4.Korneal Apse

Kornea apsesi, yüzeysel veya derin stromada yangı hücre kalıntılarının birikmesidir. Etkilenen gözler yoğun bir şekilde ağrılıdır ve belirgin, kabarık, sarı-beyaz korneal stromal opaklığa sahiptir. Apseler, genellikle ağırlı olmayan kornea epitelyal inklüzyon kistinden ayırt edilmelidir. Apse steril olabilir veya enfeksiyöz bir ajan içerebilir. Kornea stromal apsesi köpeklerde ata göre daha az yaygın görünmektedir. Bakteri ve mantar kültürü, duyarlılık testleri ve sitolojik inceleme için kornea kazıntıları alınır. Tedavi, topikal antimikrobik ilaçlar ve atropinden oluşur. Küretaj veya keratektomiye takiben konjunktival greft yerleştirilmesi oldukça etkilidir (Gelatt, 2021).

1.7.2.2.5.Parazitik Keratit

Leishmania, tatarcık sinekleri tarafından bulaşan bir protozoal parazit cinsidir. Köpeklerde leishmaniasis, Akdeniz havzasında endemiktir ancak Asya ve Kuzey, Orta ve Güney Amerika dahil olmak üzere dünyanın diğer birçok bölgesinde bildirilmiştir. Keratit is, leishmaniasis'li köpeklerde sıklıkla görülür ve genellikle sistemik hastalık ve diğer oküler lezyonlarla birlikte bulunur. Leishmaniasis ile ilişkili kornea lezyonları genellikle limbusa bitişik olarak dağılır ve bölgesel kornea ödemi, lökosit infiltratları, vaskülarizasyon ve korneal nodüllerin yükselmesini içerir. Leishmania organizmaları ile granüloamatöz veya lenflazlasitik inflamasyon, enfekte köpeklerin korneasında mikroskobik olarak saptanır (Gelatt, 2021).

Onchocerca spp. köpeklerde en sık periorbital yangı veya subkonjunktival nodüller üreten filarial nematodlardır. Köpeklerde oküler onkoserkoz, eşzamanlı keratitis ile ilişkili olabilir ve periferik kornea vaskülarizasyonu, stromal granülasyon dokusu, kornea ödemi, epitelyal ülserasyon ve limbal granülomlar tanımlanmıştır. Canlı olgun *Onchocerca*, köpek korneasından cerrahi olarak çıkarılmıştır. *Toxoplasma gondii* keratitisi; kabarık, pembe, vasküler bir kornea kitlesi ile ortaya çıkan, KCS ve pigmenter keratitisi olan bir köpekte tanımlanmıştır. Kitle yüzeysel keratektomi ile çıkarılması ve protozoal organizmalarla süpuratif yangıya yol açmıştır. Köpekte lokalize oküler toksoplazmozis gelişiminin, topikal immünomodülatör terapötiklerin uygulanmasıyla ilişkili olduğu tahmin edilmiştir (Gelatt, 2021).

1.7.2.2.6.Süperfisial Punktat Keratitis

Yüzeysel punktata keratit, yalnızca Shetland Sheepdog ve Longhaired Dachshund'da en yaygın şekilde bulunabilir, ancak yalnızca bu türlerle sınırlı değildir. Klinik olarak, ülser olabilen veya olmayan çoklu, noktalı veya dairesel, gri, yüzeysel korneal opasiteler olarak görünür. Durum bilateral ve lezyonlar sıklıkla simetrik. Kornea ülserleri tipik olarak tekrarlayıcıdır ve lezyonlar kristalin kornea birikintilerine ve yaygın korneal ödem, pigmentasyon ve görme kaybına kadar ilerleyebilir. Bu durumun patogenezi bilinmemektedir. Yüzeysel punktata keratitinin immün aracılı veya distrofik bir kornea hastalığı olduğu öne sürülmüştür. Akut hastalığı olan Dachshund'lardan alınan kornea biyopsilerinde lenfoplazmositik yangı bildirilmiştir. Shetland Çoban Köpeğindeki bu durumun, aynı zamanda Shetland Çoban Köpeği kornea distrofisi olarak tanımlanan durumla ilişkisi belirlenmemiştir ve benzer olabilirler. Tedavi, ülserasyonlar mevcut olduğunda topikal bir antibiyotikle kombine edilen topikal siklosporin veya kortikosteroidlerden oluşur. Tedaviye klinik yanıt tipik olarak hızlıdır. Siklosporin ile uzun süreli idame tedavisi kornea ülserlerinin tekrarını önleyebilir (Gelatt, 2021).

1.7.2.2.7.Enfeksiyöz Kristalin Keratopati

Enfeksiyöz kristal keratopati (ICK) yakın zamanda köpeklerde ve kedilerde tanımlanmıştır. ICK, ilk olarak 1980'lerde insan hastalarda tanımlanan belirgin bir kornea

enfeksiyonudur. Köpekler ve kediler, kornea fasetlerinden veya kornea epitel defektlerinden kaynaklanan ince, iğne benzeri ve dallanan beyaz kristalimsi ön stromal opasitelerle kendini gösterir. KCS, diabetes mellitus, hiperadrenokortisizm ve malign neoplazi dahil olmak üzere eşzamanlı oküler ve sistemik hastalıklar yaygındır. Histopatoloji ve sitolojide minimal lökosit içeren bakteriler mevcuttur. Histolojik olarak, kristalin korneal opasiteler, interlamellar korneal stromal boşluklarda bulunan ve stromada çıkıntılar oluşturan yoğun bakteri birikimlerine karşılık gelmektedir. İn vivo konfokal mikroskopi, stroma içinde az miktarda ilişkili yangısal değişikliklerle birlikte yansıtıcı kristal çizgi veya amorf yapı birikintileri göstermektedir. En yaygın olarak kültürlenen bakteriler alfa-hemolitik Streptokok ve Stafilokok türleridir. Bu bildirimdeki köpek ve kedilerin çoğunda korneanın in vivo konfokal mikro kopyası yapılmış ve hepsinin kornea stromasında keratopati bölgesine karşılık gelen çoklu, yansıtıcı, kristal çizgili veya amorf materyal izlemiştir (Gelatt, 2021).

ICK'nin görülen patofizyolojisi, nispeten düşük virülanslı mikroorganizmalar tarafından kornea stromasının istilasına izin veren (cerrahi veya diğer oküler yüzey hastalıkları ile ilişkili) bir epitel defekti ile başlar. Bu optimal olmayan büyüme koşulları altında, mikroorganizmalar, konakçı bağışıklığı veya inflamasyonu tarafından engellenmeden, glikokaliks birikimi ile katmanlı düzlemler boyunca yavaşça çoğalır. Biyofilm üretimi, yavaş büyüme oranlarına sahip düşük virülanslı organizmalar ve lokal immunsupresyonun, kornea iltihabının olmamasına katkıda bulunduğu teorize edilmiştir. Bildirilen vakaların çoğu topikal oftalmik kortikosteroid tedavisi aldığından, lokal oküler immunsupresyon insanlarda ICK gelişimi için özellikle kritik görünmektedir. Köpeklerin bir kısmı ayrıca immunsupresif sistemik hastalıklardan etkilenmiş veya immunsupresif sistemik ilaçlar almıştır (Gelatt, 2021).

1.7.3. Yangısal Olmayan Keratitler

1.7.3.1. Kornea yaraları

Yüz bölgesine gelen küt travmalar korneada yaralanmalara neden olabilmektedir. Trafik kazaları, yüksekten düşmeler, taş ve tekme darbeleri gibi etkilerle korneada küt yaralanmalar gelişebilir. Keskin metalik cisimler, hayvanların birbiriyle kavga etmeleri (tırmık ve ısırık yaraları) ve saçma tanelerinin göz küresine isabet etmesi gibi durumlar,

korneada penetre yaralanmalara yol açabilir. Korneada oluşan yüzeysel yaralanmalar oldukça ağrılıdır. Bu durum blefarospazm, lakrimasyon, fotofobi ile karakterizedir ve genellikle unilateraldir. Göze fluoressin uygulaması ile korneada epitelyal kaybın yeri ve genişliği belirlenebilir. Küçük epitelyal lezyonlar çabuk iyileşirken penetre kornea yaraları, intraoküler yapıların prolapsusu ile komplike bir hal alabilir. Korneanın perfore kısmı üvea dokusu ya da fibrin kitlesi ile yarayı kapatarak ön kameranın yeniden şekillenmesini sağlar (Şaroğlu, 2013; Çınar,2020).

Korneal yara sağaltımında başarı, tanıya bağlıdır. Sağaltımda önce mevcut ağrıyı hafifletmek ve perforasyona neden olmamak için enfeksiyonla mücadele etmek sikatrizasyonu hızlandırmak ve bunun bırakacağı sekeli en az düzeye indirmek gerekir. Korneal yaralanmalarda lokal kolajenazlarda bir artış görülür. Kolajenolitik aktivite önemlidir ve iyileşmeyi hızlandırır (Günay vd., 2005). Kornea yarasının onarılması hücre adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu, matriks depozisyonu ve dokunun yeniden modellenmesini içerir (Nagai vd., 2009).

İnsan korneal epitel hücreleri, oküler yüzeyin bütünlüğünü düzeltmek için yaralanma sonrasında hızla tepki verir. Yara iyileşmesi sırasında (örneğin deri, kornea vb.) hücre bölünmesi ve göçü, yaranın kapanmasını teşvik edecek şekilde yönlendirilmelidir. Kimyasal işaretler ve "yara boşluğu" varlığı, yara iyileşmesinde önemli faktörlerdir. Bununla birlikte, yara iyileşmesinde elektrik alanlarının rolü, aktif yönlü yara iyileşmesinin meydana geldiği çok çeşitli durumlarda ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında cilt yaraları, kornea yaraları, yengeçler ve semenderlerde yenilenen ekstremiteler vardır. Hücresel seviyede, elektrik alanlarının hücre göçünü etkilediği ve hem in vitro hem de in vivo olarak hücre bölünmesinin oryantasyonunu ve frekansını etkilediği gösterilmiştir. İnsan keratinositlerinin (cilt epitel hücreleri) katoda göç ederek fizyolojik bir elektrik alanına tepki gösterdikleri de gösterilmiştir. Korneal epiteli, aktif Na^+ transport sistemi ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$) içerir. Tavşan ve kurbağa korneasında içe doğru sodyum iyonu akışı görülür. Na^+ ve K^+ çevresindeki dokudan yaraya doğru yönelir. Bu iyon hareketleri yara kenarı 24 arasında $\sim 42 \text{ mV} / \text{mm}$ ve yara kenarından 0,25 mm (yara merkezi negatif) arasında yanal olarak yönlendirilmiş bir fizyolojik elektrik alanı oluşturur. Titreşen bir prob kullanarak korneal yaralar etrafında sabit elektrik akımları ölçülmüş ve yara iyileşmesi oranı hesaplanmıştır. Elektrik alanlarının elektrotlarla doğrudan uygulanmasının cilt yaralarında yara iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir. Bir elektrik

alanının uygulanması veya güçlendirilmesinin korneada ve deride yara iyileşme hızını arttırabileceği gösterilmiştir (Reid, 2006).

Kornea serbest sinir uçlarından zengin olduğu için son derece duyarlı bir yapıdır. Anterior stroma ve kornea epitelyumunun sinirsel innervasyonu, trigeminal sinirin oftalmik dallarından uzanan, uzun siliyer sinirler ile sağlanır. Kornea sinirleri, kornea kenarında ve limbusta miyelinli, merkezde ise miyelinsizdir (Sancak, 2009).

Korneayı etkileyen penetran yabancı cisimler; pisipisi otu gibi bitkisel materyaller, tahta yongaları, metal çapakları, cam veya boya döküntüleri olabilir. Yabancı cisimlerin intraoküler penetrasyonu, göz kapakları tarafından engellenebilir ya da kornea epitelyumuna yapışıp batabilir. Hastalığın klinik görünümü kornea yaralarına benzerdir. Ancak semptomları ve ağrı belirtileri genellikle daha şiddetlidir. Bu sebeple, şiddetli blefarospazmı bulunan hastalar, mutlaka yabancı cisim yönünden değerlendirilmelidir. Yabancı cisimler; korneada yüzeysel abrasyon ve yaralanmalara neden olabileceği gibi derin ülser, descemetocel, kornea perforasyonu, iris prolapsusu gibi derin lezyonlara da yol açabilir. Yabancı cisimler korneaya penetre olmuşsa, irise temas edebildiği gibi lensin anterior kapsulasına penetre olarak katarakt şekillenmesine de yol açabilir. Bazı hızlı, ivmeli metalik yabancı cisimler; kornea, iris ve lensi geçerek posterior lens duvarından vitreusa kadar ulaşabilir (Çınar, 2020).

1.7.3.2.Kimyasal Kaynaklı Korneal Ülserasyon

Köpekte korneada kimyasal yanıklar çok sık görülmemektedir. Açıklanamayan akut blefarospazmı ve şiddetli korneal opaklığı olan herhangi bir köpekte kimyasal yanık düşünülmelidir (Gelatt, 2021).

Kimyasal yanıklara alkali veya asidik ajanlar neden olabilir. Yaygın alkali maddeler arasında gübre üretiminde kullanılan amonyum hidroksit, drenaj ve boruların temizlenmesi için kullanılan sodyum hidroksit (kostik soda) ve kireç, sıva ve çimentoda bulunan kalsiyum hidroksit bulunur (Dua vd., 2001; Kim ve KhoslaGupta, 2002). Her iki tip için klinik belirtiler arasında ödem, opaklık, kornea epiteli kaybı, ağrı, kornea stromasının hızlı çözünmesi ve anterior üveitis yer alabilir. Alkali yanıkları, kimyasal hasar daha derin olduğundan daha şiddetli olma eğilimindedir (Gelatt, 2021).

Korneada yanıklara neden olabilen asidik kimyasallar arasında sülfürik asit, sülfüröz asit, hidroklorik asit, nitrik asit, asetik asit, kromik asit ve hidroflorik asit bulunur. Sülfürik asit içeren otomobil aküleri, insanlarda gözdeki asidik yanıkların en yaygın kaynağıdır. Hidroflorik asit evde yaygın olarak pas sökücülerde, alüminyum parlaticılarda ve ağır hizmet tipi temizleyicilerde bulunabilir. Köpeklerde, tavşanlarda ve insanlarda yüksek düzeyde maruz kalma, yoğun nekrotizan keratit, blefarit, konjunktivit ve ön üveitis'e yol açabilir (Gelatt, 2021).

Asit yanıkları, kornea epitelinde protein pıhtılaşmasına neden olur. Bu da daha fazla penetrasyonu sınırlar ve böylece göze zarar verir. Bu nedenle, bu yanıklar genellikle ilerleyici değildir ve yüzeyseldir. Alkali maddeler lipofiliktir. Hücre zarı yağ asitlerinin sabunlaşması, hücre bozulmasına ve ölüme neden olur. Ek olarak, hidroksil iyonu hücre içi GAG'ı hidrolize eder ve kolajeni denatüre eder. Hasarlı dokular, proteolitik enzimlerin salınmasıyla dokuya daha fazla zarar veren bir inflamatuvar yanıtı uyarır. Korneanın iyileşmesi birkaç ay alabilir ve tamamen vaskularize bir kornea görsel bir sonuç vermeyebilir (Gelatt, 2021).

Korneanın kimyasal yanıklarının tedavisi bol su ile yıkamayla başlar. Steril fizyolojik salin, göz duşu, göze daha fazla zarar gelmesini azaltır. İrigasyonun amacı kimyasalı seyreltmek, partikül maddeyi uzaklaştırmak ve oküler yüzey pH'ını normalleştirmektir. İrigasyon 15-30 dakika veya oküler yüzey pH'ı normal seviyeye dönene kadar devam etmelidir. Oküler pH, bir idrar tahlil şeridinin pH bölümü ile belirlenebilir. Kapsamlı irigasyonu kolaylaştırmak için genel anestezi veya göz kapağı spekulumu ile sedasyon gerekebilir ve mümkünse altından irigasyonu sağlamak için üçüncü göz kapağı kaldırılmalıdır. Üçüncü göz kapağı veya konjunktival forniks altında tutulabilecek herhangi bir partiküllü maddeyi çıkarmak için bir sürüntü kullanılabilir. İrrigasyon tamamlandıktan sonra kornea ve bulbus oculinin değerlendirilmesi yapılabilir. Antikolajenaz ilaçları, topikal antibiyotikler, midriyatikler, sistemik tetrasiklin ve sistemik steroidal veya steroid olmayan ilaçlarla tedavi önerilir. Derin ülserasyon veya perforasyon durumlarında, gözü korumak için acil konjunktival veya amniyotik membran greftlerine ihtiyaç duyulabilir. Bu köpeklerde görme için prognoz korunur. Oküler irigasyon, topikal antibiyotikler, topikal atropin ve oküler kayganlaştırıcılar, köpeklerde bildirilen olgularda kalıcı kornea sekeli olmadan klinik iyileşme ile sonuçlanmıştır (Gelatt, 2021).

1.7.3.3.Kristal Kornea Opaklıkları

Kristalin kornea opasiteleri ile ilişkili kornea lezyonlarının üç ana klinik grubu vardır. Opaklığın altında yatan nedenler farklılık gösterse de bu hastalıklarda klinik özelliklerin çoğu benzerdir. Bu gruplar arasında kornea distrofileri, lipid keratopati ve kornea dejenerasyonu bulunur. Genel olarak, kornea distrofileri iki taraflıdır ve kalıtsaldır. Lipid keratopati, sistemik lipid anormallikleri ile ilişkilidir (örneğin, hipotiroidizm, Cushing sendrom) (Gelatt, 2021).

- **Korneal distrofi**

Bir kornea distrofisi, kornea yangısı veya sistemik hastalığın eşlik etmediği iki taraflı, kalıtsal kornea hastalığıdır. Köpektaki çoğu kornea distrofisi, klinik olarak merkezi veya parasentral korneada gri-beyaz veya gümüş, kristal veya metalik opasiteler olarak görünür. Durum iki taraflıdır ve genellikle neredeyse simetrik lezyonlar olarak görünür. Kornea distrofisi kornea epitel, stroma veya endoteli etkileyebilir. Hem boyut hem de yoğunluktaki varyasyonlar, distrofi için farklı ilerleme aşamalarını temsil edebilir. Tipik olarak, opasite oval veya daireseldir ve lezyonun kenarı iyi çizilmiştir. Opaklık genellikle bozulmamış epitel ile ön stromadadır. Yarık lamba biyomikroskopisinde, genellikle sayısız ince, küçük parçacık görülür. Bu parçacıklar kornea boyunca mevcut olabilir, ancak en yaygın olarak epitel tabakanın altındadır. Sıklıkla kolesterol kristalleri ve yarıkları da gözlenir. Çoğu durumda, tek tip opaklığın ayrı, oval veya yuvarlak alanları vardır. Bazı hayvanlarda lezyonlar oval, halka benzeri opasiteler ve net bir merkezi bölge vardır (Gelatt, 2021).

Kornea distrofisi birincil olarak kornea vaskülarizasyonu ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, kronikleşme ile, lipid birikimi hücre ölümüne neden olabilir ve ardından korneal vaskülarizasyon gelişimi ile yangıyı indükleyebilir. Bu sürece kornea dejenerasyonu denir. Kalıtsal distrofi için tipik olmayan olgularda sistemik hastalıktan kornea infiltrasyonunu ekarte etmek için serum kimyası panelleri yararlı olabilir. Kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein, açlık kan şekeri, trigliseritler, kalsiyum ve fosfor düzeylerine ek olarak tiroid ve adrenal bez fonksiyonları değerlendirmek sıklıkla yararlıdır. Genel olarak, kornea distrofileri tıbbi tedaviye yanıt vermez ve topikal anti-inflamatuvar ilaçlar lezyonu şiddetlendirebilir. Opaklık görmeyi önemli ölçüde engelliyorsa, kornea lezyonları keratektomi ile çıkarılabilir. Ancak

keratektomi sonrası opasitelerin tekrarlama olasılığı vardır; bu nedenle kornea distrofisi için ameliyat, önemli görme bozukluğu olan köpeklerde yalnızca son çare olarak önerilir (Gelatt, 2021).

- **Lipit Keratopati**

Köpekte lipid keratopatisi, hipotiroidizm, pankreatitis, diabetes mellitus, spontan hiperlipoproteinemi ve postprandial plazma lipid yükselmeleri gibi sistemik lipid anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Lipid keratopati, periferik ve merkezi korneal kristalli opasitelerle karakterizedir. Klinik olarak, lipit keratopati, tek taraflı veya çift taraflı olabilir ve kornealar özellikle hastalık sürecinin erken dönemlerinde damarlanmaz. Bununla birlikte, kornea dejenerasyonu genellikle kronikleşir ve bu vaskülarizasyonla ilişkilidir. Genellikle net bir çevresel perilimbal bölge vardır. Lipid keratopatisi olan tüm köpeklerde bir lipid serum profili değerlendirilmeli ve tiroid fonksiyonu, pankreatitis ve diabetes mellitus açısından taranmalıdır. Çoğu serum lipid profili, serum kolesterolü, serum trigliseridleri, serum total lipidleri ve lipoprotein elektroforezi ölçümlerini içerir. Bazı durumlarda serum kolesterol esterleri ve fosfolipitler de yararlıdır (Gelatt, 2021).

Lipid'in korneaya birikmesinin, perilimbal kan damarları veya yerinde lipit birikimi ile meydana geldiği düşünülmektedir. Hiperlipoproteinemi, özellikle yüksek HDL, lipid keratopatisini uyarır ve muhtemelen steroid ve östrojen tedavisinden sonra kötüleşir. Alman Çoban Köpeği ırkında korneal lipidoz (arcus lipoides kornea) bildirilmiştir. Lipidoz, hipotiroidizmden kaynaklanan hiperlipoproteinemi ile ilişkilendirilmiştir ve bilateral tiroid karsinoması olan bir köpekte korneal lipidoz bildirilmiştir. Altta yatan bu sistemik bozuklukların tedavisi ve az yağlı bir diyetle kontrol altında tutmaya çalışılır. Opaklık görmeyi önemli ölçüde engelliyorsa, lezyonlar keratektomi ile uzaklaştırılmalıdır. Ancak opasitelerin tekrarlama olasılığı yüksektir. Bu nedenle, önemli görme bozukluğu olan köpeklerde ameliyat yalnızca son çare olarak önerilir (Gelatt, 2021).

- **Korneal dejenerasyon**

Kornea dejenerasyonları, kornea içindeki patolojik değişikliklere sekonder kristalin kornea opasiteleridir. Dejenerasyonlar lipid, kolesterol veya kalsiyumdan oluşabilir ve keratit, vaskülarizasyon ve muhtemelen melanozdan önce gelir. Kornea dejenerasyonu, kronik kornea distrofisi veya lipid keratopatide meydana gelebilir. Vaskülarizasyon, tipik olarak primer kornea distrofisi veya lipid keratopatide görülmeyen, kornea dejenerasyonunun ayırt edici klinik özelliğidir. Klinik olarak, kornea dejenerasyonu oldukça değişken bir görünüme sahiptir. Lezyonlar yoğun beyaz, grimsi beyaz ve kristalimsi olabilir ve sınırları iyi çizilmiştir. Korneanın herhangi bir bölgesinde oluşabilirler, ancak genellikle ekstenel veya paraksiyaldirler. Vaskülarizasyon ile epitel bozulması yaygındır ve dejenerasyon ilerledikçe kolesterol ve kalsiyum birikintileri oluşur. Bazı köpeklerde kalsiyum varlığı kornea iyileşmesinin gecikmesine neden olabilir. Sitolojik muayene için korneal kazıntı, kumlu veya zımpara kağıdı benzeri bir his ortaya çıkarabilir. Histolojik olarak, epitel, bazı bölgelerde artan sayıda hücre katmanından diğerlerinde tamamen yokluğa kadar değişken kalınlıktadır. Stromada sıklıkla, Von Kossa'nın boyasıyla siyaha boyanan ince, granüler kalsiyum birikintilerinden oluşan ayırt edici bir subepitelyal bant vardır. Ön stromadaki iğne şeklindeki yarıklar kolesterolü temsil eder (Gelatt, 2021).

Kalsiyum dejenerasyonu, sistemik hastalığa ikincil olarak ortaya çıkabilir veya spontan olabilir. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperadrenokortisizm, üremi ve hipervitaminoz D'ye potansiyel olarak sekonder kornea kalsifikasyonu eşlik edebilir. Kalsiyum dejenerasyonu noktalı, parlak beyaz düzensiz görünür ve genellikle yüzeyseldir, oysa lipidler korneanın tamamında bulunabilir. Diğer oküler hastalıklar, kornea yaralanması, KCS, üveitis, glokom ve phthisis bulbi gibi sekonder spontan dejenerasyona neden olabilir (Gelatt, 2021).

Yağlı dejenerasyon ve hiyalin dejenerasyon, korneal kalsifikasyondan önce veya buna eşlik edebilir. Lokalize yangı veya yaralanma, fibroblastlar ve keratinositler tarafından lipid oluşumunu hızlandırabilir. Alternatif olarak, korneanın vaskülarizasyonu veya ön segment iltihabı, hematojen lipidin korneada birikmesine izin verebilir. Yangı ile hücreler ölür, nekrotik hale gelir ve kristalli ve kristalsiz lipidleri serbest bırakır. Lipid varlığı, özellikle kristal olmayan ve esterleşmiş kolesterol, yangıya ve ardından korneanın daha fazla dejenerasyonuna neden olur. Bu lezyonlar vaskülarizasyon, makrofajların faaliyeti

ve lezyonun fagositozuyla temizlenir. Bu nedenle korneal dejenerasyonda kortikosteroid tedavisinden kaçınılmalıdır. Bu tedavi damarlaşmayı, makrofaj fonksiyonunu ve ardından lezyonun rezolüsyonunu azaltacaktır. Ancak lezyon progresif ise ve görme bozuluyorsa keratektomi düşünülebilir. Keratektomi, nekrotik dokuyu uzaklaştırarak bu hücre ölümü ve lipid birikimi döngüsünü azaltabilir veya durdurabilir. Kendi başına korneayı irrite eden kalsiyum da keratektomi ile etkili bir şekilde uzaklaştırılır. Kalsiyum yaygın olarak enfekte kornealarda birikmektedir, çünkü muhtemelen korneada kalsiyum doymaya yakındır ve pH, sıcaklık veya kristalizasyon inhibitörlerindeki küçük değişiklikler çökelmeye neden olur (Gelatt, 2021).

1.7.3.4. Florida keratopatisi

Bu opasiteler Florida keratopatisi, Florida lekeleri, Florida mantarı ve tropikal keratopati olarak adlandırılmıştır. Klinik olarak bu durum, kornea stromasında değişen boyutlarda multifokal, yuvarlak, gri ile gri-beyaz, kabarık, pamuk benzeri opasitelerle karakterize edilir. Kornea lezyonları sıklıkla yoğun bir merkeze ve daha az yoğun bir çevreye sahiptir. Bu opasiteler, kornea stroması boyunca değişen seviyelerde ortaya çıkar; ancak çoğu anterior stromada görülür. Opaklıklar tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Kornea epiteli sağlam ve Shirmer gözyaşı testi değerleri normal sınırlardadır. Durum kendi kendini sınırlıyor gibi görünmektedir ve topikal kortikosteroidlere ve/veya antifungal ilaçlara yanıt vermemektedir. Yüzeysel lameller keratektominin tedavi edici olduğu bildirilmiştir ancak, kornealarda yangı bulgusu bulunmadığından, gözlerde herhangi bir rahatsızlık görülmediğinden ve görsel uzlaşma genellikle kayda değer olmadığından, bu prosedüre olan ihtiyaç sorgulanabilir (Gelatt, 2021).

Florida keratopatili köpeklerde kornea opasitelerinin etiyolojisi ve bileşimi bilinmemektedir, ancak birkaç teori öne sürülmüştür. Bir çalışmada, hastalıklı kornealardan keratektomi numuneleri kültürlenmiş ve ışık mikroskobu için işlenmiştir. Kültürler, mantarlar da dahil olmak üzere patojenik mikroorganizmaları tutarlı bir şekilde ortaya çıkaramamıştır. Işık mikroskobu ile, normal bir kornea stromasında boyutları 30 ila 200 um arasında değişen çok sayıda yuvarlaktan ovale vakuoller mevcuttur. Vakuollerin *Rhinosporidium* organizmalarını temsil edebileceği öne sürülmüştür. Florida keratopatisi olan bir köpeğin kornea dokularının boyanması, stromal kolajen lameller içinde aside dayanıklı yapılar göstermiştir. Ön stromadaki cisimlerin boyanma

özelliklerinin aside dirençli organizmalarınki ile tutarlı olduğu kabul edilmiştir. TEM, lipoidal bir madde olabilecek homojen, hafif boyanan bir materyal göstermiş. Korneal stroma boyunca dağılmış, çapı 0.5–1 µm olan yuvarlak ila oval vakuoller görülmüştür. Bu vakuoller değişken bir şekilde amorf bir madde ve mikobakteriyel organizmaları düşündüren granüler, zara bağlı olmayan, çubuk benzeri bir yapı içermektedir (Gelatt, 2021).

1.7.4.Korneoskleral Kitleler ve Neoplazmalar

Genel olarak kornea, limbal ve korneoskleral kitleler köpeklerde nadirdir. Kitleler arasında neoplastik olmayan kistler, apseler, yangısal bozukluklar vardır.

1.7.4.1.Kornea Epitel İnklüzyon Kistleri

Köpek korneasında kist oluşumu, dört tabakadan herhangi birini içerebilir. Epitelyal inklüzyon kistleri kabarık, beyazdan pembeye korneal kitleler şeklinde ortaya çıkar. Tipik olarak kroniktirler ve ağrısızdırlar ancak görüşü bozabilirler. İnklüzyon kistleri genellikle tek taraflı ve soliterdir. Köpeklerde birden fazla inklüzyon kisti olan olgular bildirilmiştir. Genellikle travmatik bir kökenden şüphelenilir ve inklüzyon kistleri doğuştan olabilir veya kornea cerrahisi sonrası gelişebilir. Epitelyumun travmatik olarak daha derin korneaya biriktiği, epitel hücrelerinin çoğaldığı ve merkezi proteinli materyal ve pul pul dökülmüş hücrelerden oluşan bir kist oluştuğu varsayılmaktadır. İnklüzyon kistleri, stromal apselerden veya diğer enfeksiyöz keratitlerden ayırt edilmelidir. Kültür ve sitolojide organizma veya lökosit içermeyen minimal rahatsız edici bir kitle, inklüzyon kisti tanısını düşündürür. Tedavi, konjunktival veya diğer greftleme (eksizyondan sonra ortaya çıkan lezyonun derinliğine bağlı olarak) ile birlikte veya bunlar olmaksızın tam bir yüzeysel keratektomiden oluşur. Kesin tanı, keratinize olmayan skuamöz epitel ile örtülü bir kistin gözlendiği histopatolojik muayene ile konulur (Gelatt, 2021).

1.7.4.2.Papillomlar

Papillomlar, en yaygın olarak genç köpeklerde ortaya çıkan ve ağızda ve göz kapaklarında ekzofitik, papillomatöz büyümelere benzeyen birincil kornea tümörleridir. Korneal

papillomlar, papillomavirüs enfeksiyonu veya kronik keratitisten kaynaklanabilir. Papillomların çoğu, yüzeysel keratektomi ile eksizyona iyi yanıt verir. Kitle yüzeysel keratektomi ile çıkarıldıktan sonra çift dondurarak çözme döngüsü kullanan kriyocerrahi ile nüks azaltılabilir. Yüzeysel keratektomi ile birlikte beta ışınlaması da nüksü azaltabilir (Gelatt, 2021).

1.7.4.3.Korneal lenfosarkoma

Lenfosarkom korneayı kuşatabilir ve pembeden beyaza hücre sel infiltratı andırabilir. Bu lezyonlar lokalizasyon olarak intrastromal, skleral veya episkleral olabilir ve genellikle kornea ülseri olmadıkça ağrılı değildir. Korneal lenfosarkom ilerlemiş sistemik lenfosarkoma ile ilişkilidir ve oküler tutulumun varlığı hastalığın 5. derece evresini düşündürür. Bu köpekler için prognoz kötüdür ve tedavi, sistemik lenfosarkom için kemoterapiye yöneliktir. Köpekte oküler lenfoma bildirilmiştir ve lenfomanın ayrı bir ortaya çıkışını temsil edebilir veya basitçe tanı konmamış sistemik lenfoma belirtileri olan hastaları temsil edebilir (Gelatt, 2021).

1.7.4.4.Diğer korneal neoplazmlar

Hemanjiyomlar, hemanjiyosarkomlar, melanositoma ve adenokarsinom dahil olmak üzere köpek korneasında birkaç tümör bildirilmiştir. Korneal hemanjiyomlar ve hemanjiyosarkomlar köpeklerde nadirdir ve birincil kornea neoplazmaları olabilir veya limbustan kaynaklanabilir. Kabarık, kırmızı, düzensiz kitleler olarak görünürler ve genellikle yaygın korneal vaskülarizasyon ve perilezyonel ödemle birlikte dirler. Uygulanabilir olduğunda, tedavi cerrahi eksizyondur ve kriyoterapi veya beta ışınlaması ile birleştirilebilir. Yaygın hemanjiyosarkomlarda korneoskleral greftler veya enükleasyon gerekebilir (Gelatt, 2021).

1.8. E-PRP (Plateletten Zengin Plazma)

Trombositler yara iyileşme sürecinde kritik öneme sahiptir. Hızla yara bölgesine yer değiştirirler ve hasarlı dokuya yapışarak çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin

salınmasını içeren bir iyileşme reaksiyonunu başlatırlar (Kim vd., 2012). Trombositler, vasküler yaralanmalarda pıhtılaşmayı uyarak hemostazda kilit rol oynar. Aynı zamanda trombositler, alfa granüllerinde depolanan büyüme faktörleri, hücre adezyon molekülleri ve sitokinlerin doğal rezervuarlarını oluşturur. Bu büyüme ve mitojenik faktörler arasında epidermal büyüme faktörleri, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, fibroblast büyüme faktörleri, insülin benzeri büyüme faktörleri ve dönüştürücü büyüme faktörleri bulunur. Ayrıca büyüme faktörü aktivitelerini artıran fibrin, fibronektin ve vitronektin gibi önemli hücre adezyon moleküllerini içerirler (Alizadeh vd., 2013).

Trombositten zengin plazma (PRP), tam kandan daha konsantre trombosit içerir ve bir antikoagülanla karıştırılmış tam kandan santrifüjleme yoluyla elde edilebilir (Kim vd., 2012). PRP tedavisinin arkasındaki temel hedef, kırmızı kan hücresi oranını %5'e düşürerek güçlü büyüme faktörleri karışımı içeren trombositleri %94'e konsantre ederek tersine çevirmektir. VEGF ve FGF-2, besinleri ve progenitör hücreleri yaralanma bölgesine getirmek için yeni kan damarı oluşumunu uyarmak için önemlidir. PRP'nin çalışan bir tanımını, 5 mL plazma hacminde 1.000.000 trombosit/ μ L konsantrasyonu olarak verir; yara iyileşmesini iyileştirmek için daha düşük bir konsantrasyona güvenilemez (Piccin vd., 2016).

PRP içinde bulunan bazı büyüme faktörleri ve görevleri;

- Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, trombositlerden salgılanır. Hücre replikasyonu ve anjiogenezin stimülasyonu ve fibroblastlar için mitojen etki gösterirler.
- Vasküler endotelial büyüme faktörü, trombositlerden salınır ve anjiogenezde görev alır.
- Transforme edici büyüme faktörü- β 1 trombositlerden salınır. Fibrozis ve hücre rejenerasyonu arasında anahtar regülatör görevi görür.
- Fibroblast büyüme faktörü trombositlerden salınır, Myoblast proliferasyonunun stimülasyonu ve anjiogenezde etkileri vardır.
- Epidermal büyüme faktörü trombositlerden salınır. Mezenşimal ve epitelyal hücre proliferasyonu, diğer büyüme faktörlerinin güçlendirilmesinde görevlidir.

- Hepatosit büyüme faktörü plazmadan elde edilir. Anjiogenez, endotelial hücreleri için mitojen, antifibrotik gibi etkileri vardır.
- İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1 de aynı şekilde plazmadan elde edilir. Fibroblast stimülasyonu, büyüme ve tamire aracılık gibi görevleri vardır (Dönmez, 2013).

PRP etkisini trombosit aktivasyonunu izleyerek bu büyüme ve farklılaşma faktörlerini salgılanmasıyla gösterir. Bu faktörler birbiriyle etkileşebilir, farklı dokularda farklı etki gösterebilir, etkisini gösterirken iyileşme ortamından da etkilenebilir. Yetişkin mezenkimal kök hücreleri, osteoblastlar, fibroblastlar, endotelial ve epidermal hücreler PRP'de,ki büyüme faktörleri için spesifik hücre membran reseptörleri sentezlerler. PRP'nin bu büyüme faktörleri aracılığıyla birçok hücreyi aktive ederek yumuşak doku ve kemik iyileşmesini sağladığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda PRP uygulanmış hayvan modellerinde daha fazla hücre proliferasyonu ve anjiogenez olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada PRP'nin tendo onarımında başlangıç yangı fazı hızlandırabileceği ve erken mekanik yükleme için hücreleri daha hazır duruma getirebileceği sonucuna varılmıştır. İskelet kasında, PRP'deki büyüme faktörlerinin laboratuvar çalışmalarında inflamatuvar fazı düzenlediği ve iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir. Bir fare modelinde insulin benzeri büyüme faktörü-1 ve basit fibroblast büyüme faktörünün kas iyileşmesini artırdığı bulunmuştur. 2008'de yapılan bir çalışmada, transforme edici büyüme faktörü- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) ve prostaglandin E2'nin (PGE-2) iskelet kasının iyileşmesi sırasındaki fibrozis seviyesinin düzenlenmesinde sinerjistik oldukları bulunmuştur (Dönmez, 2013).

Gözün ön yüzeyinin dış ortamla doğrudan teması, gözü oksidatif strese duyarlı hale getirir. Oküler yüzeyin yapıları (kornea, konjunktiva, gözyaşı filmi, lakrimal ve Meibomian bezleri) göz korumasının ilk hattını temsil eder. Çok sayıda büyüme faktörü açısından zengin olan PRP, etkili bir terapötik ajandır ve rejeneratif tıp, ortopedik prosedürler, kalp cerrahisi, spor yaralanmaları, plastik cerrahi, jinekoloji, üroloji ve medikal estetik gibi geniş bir tıbbi alanda kullanılmaktadır. Otolog E-PRP koruyucu içermeyen, biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilen bir kan ürünüdür (Baradaron-Rafii vd., 2022).

Tam kanın, hücresel bileşenler ve pıhtılaşma proteinleri çıkarıldıktan sonra kalan berrak sıvı kısmı olan serumun, aşağıdaki nedenlerle yapay gözyaşı ikamelerinden daha iyi

olduğu düşünülmektedir. Birincisi, suni gözyaşında bulunmayan ancak normal gözyaşı filminde bulunan temel oküler yüzey besinlerini (sitokinler, proteinler, büyüme faktörleri, lipitler, vitaminler ve bakteriyostatik bileşenler) içerir. İkincisi, pH'ı, ozmolaritesi ve biyomekanik özellikleri doğal gözyaşlarına benzer. Üçüncüsü, suni gözyaşında sıklıkla bulunan ve kornea epitelyal toksisitesini artırabilen hiçbir koruyucu, dengeleyici veya başka katkı maddesi içermez (Chen vd., 2010).

Trombosit açısından zengin plazmanın (PRP), çeşitli tıbbi alanlarda biyolojik dokuların yara iyileşme yanıtlarını desteklediği gösterilmiştir. Oftalmoloji alanında topikal PRP tedavisi, semptomatik kuru göz, tekrarlayan kornea erozyonu, korneal ülserler, keratokonus için akut hidrops ve limbal kök hücre eksikliği gibi çeşitli kornea hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Bu sonuçlar, PRP'nin bu tür inatçı hastalıkların tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Rodriguez ve ark. yakın zamanda, PDGF-BB ve EGF konsantrasyonunun, PRP göz damlası dondurulduğunda önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Kamiya vd., 2021).

Oftalmolojide kullanılan E-PRP (göz trombositten zengin plazma), trombositlerden zengin plazmanın otolog bir preparasyonudur, ancak Marx tarafından tanımlanan PRP'den farklıdır. E-PRP'de antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılır ve E-PRP pıhtısının aktivasyonu için gerektiğinde kalsiyum klorür kullanılır. PRP ile temel fark, E-PRP preparasyonunun kanı elde etmek için ticari tüpler kullanması ve plazma ayırma için bir laboratuvar santrifüjünün kullanılmasıdır. E-PRP özel cihazlar gerektirmez. E-PRP uygulaması tek adımlı bir santrifüj işlemi kullanılarak gerçekleştirilir ve trombosit konsantrasyonunun son oranı, göz damlası (aktive olmadan) veya pıhtı (aktive) olarak kullanılıp kullanılmayacağına bağlıdır. Topikal göz damlası şeklindeki otolog E-PRP, yüzey uygulamaları için ve oküler rekonstrüksiyon için cerrahi prosedürler için bir pıhtı olarak kullanılır. Oftalmolojide elde edilen formdaki trombositle zenginleştirilmiş plazma, E-PRP, oküler yüzey hastalığında epitelyal yara iyileşmesini arttırmak için güvenilir ve etkili bir terapötik araçtır (Alio vd., 2012). Yapılan son çalışmalar, kuru göz sendromu, oküler yüzey rekonstrüksiyonu ve kalıcı kornea ülserlerinin tedavisinde topikal E-PRP uygulamasının başarılı sonuçlarını bildirmiştir. Öte yandan, şiddetli kuru gözün tedavisi için lakrimal beze EPRP enjeksiyonu ve makula deliği tedavisinde vitrektomiye adjuvan olarak E-PRP kullanımını öneren bir dizi çalışma vardır (Alio vd., 2019). Oküler alkali yanıklarda subkonjunktival PRP uygulamasının, kornea ve

konjunktival epitelizasyon ve iyileşme süresinde önemli ölçüde etkili olduğu kanıtlanmıştır (Panda vd., 2011).

Otolog serum bir vücut sıvısıdır, bu nedenle muhtemelen kan türevleri içeren diğer preparasyonlar gibi bulaşıcı hastalıkları yayma yeteneğine sahiptir. Ayrıca bazı yazarlar, antibiyotiklerle kombine edildiğinde serum etkisinin azaldığını göstermişlerdir (Alio vd., 2015). Sistemik otoimmün sendromlu hastalarda sonuçlar daha kötüdür. Bu, hastanın kendi kanından elde edilen göz damlalarındaki immünolojik bileşenlerin konsantrasyonundan kaynaklanıyor olabilir. İmmunoglobulinler ve kompleman dahil olmak üzere bu immünolojik bileşenler korneanın doğru yara iyileşmesini engelleyebilir (Anitua vd., 2013).

1.9.Quercetin

Flavonoidler, düşük moleküler ağırlıklı büyük bir gruptur (Beken vd., 2020). Flavonoidler, bitki büyümesini ve farklılaşmasını düzenlemek için sadece oksin seviyesini kontrol etmekle kalmayıp bitki fizyolojisinde önemli roller oynarlar ama aynı zamanda böceklerin beslenmesini ve dolayısıyla tozlaşma sürecini engelleyen veya uyaran renklendirici maddeler olarak da hizmet eder. Flavonoidler ayrıca yenilebilir bitkilerin dokusundan ve tadından sorumludur ve hoş olmayan organoleptik özelliklerinden dolayı beslenme önleyici olarak işlev görür ve böylece geviş getiren hayvanların yiyecek aramasını engeller. Sağlık açısından flavonoidler, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ve antitümör özellikler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik özellikler gösterir. Bu tür özellikler, flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme (ROS) ve biyolojik zarlarla etkileşime girme yeteneklerine bağlıdır. Farklı flavonoidler arasında quercetin, nutrasötik ve farmasötik uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Quercetin, izolasyonu ve biyolojik tanınması ilk kez 1936'da Szent-Gyorgy'i tarafından açıklanan, 4.000'den fazla doğal bitki fenolik maddesinden biridir. Genel olarak, quercetin sarı renkli, acı bir tada sahip, kristal yapıda çözünmeyen katı bir maddedir (Patel vd., 2018; Singh vd., 2021; Lai ve Wong, 2022).

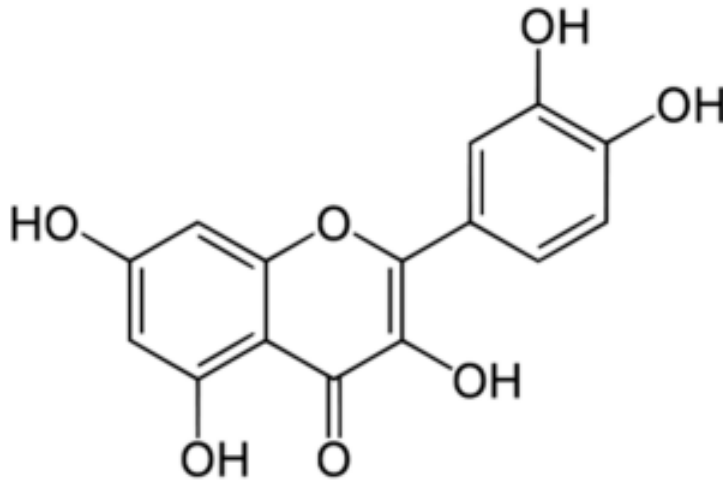
Quercetin adı, alkol ve lipidlerde çözünen ancak soğuk suda çözünmeyen ve sıcak suda az çözünen sarı renkli bir bileşik olan Latince “Quercetum” kelimesinden gelir (Babaei

vd., 2018). Quersetum Meşe Ormanı anlamına gelen ve aynı zamanda insan vücudunda üretilmeyen flavonol kategorisine aittir (Batiha vd., 2020).



Resim 7. Quercetin tozunun fotoğrafı

Quercetin'in kimyasal adı 2-(3,4-dihidroksifenil)- 3,5,7-trihidroksi-4H-kromen-4-on'dur. 3-, 3'e yerleştirilmiş toplam beş hidroksil grubuna sahiptir. 3-, 4'-, 5- ve 7- pozisyonları, bu da yüksek derecede lipofilikliğe neden olur. Quercetin, zayıf suda çözünürlüğü, hızlı metabolizması ve kısa yarı ömrü nedeniyle düşük biyoyararlanıma sahiptir (Zou vd., 2021). Quercetin, erime noktası 313-314 °C olan parlak sarı iğne benzeri bir kristaldir. Moleküler formülü C'dir. 15H10Ö7 ve moleküler kütle 302.23'tür. Quercetin'in kimyasal stabilitesi, pH, sıcaklık, depolama süresi ve oksijen ve metal iyonlarının varlığı gibi birçok faktörden etkilenir. Quercetin, merkezi halka yapısından kaynaklanabilecek pH'ı 7'den büyük olan organik çözeltilerde kararsızdır (Yi vd., 2021).



Resim 8. Quercetin'in kimyasal yapısı (Micek vd., 2016).

Quercetin birçok meyve ve sebzede bulunur. Elma, kiraz, böğürtlen, soğan, üzüm, karabuğday, kuşkonmaz, çilek, selamotu, kapari, kişniş, dereotu, molokheya, lahana, domates, brokoli, portakal yabanmersini, çay, kahve, bezelye ve kırmızı yapraklı marul quercetin yönünden zengin gıdalardır (Kawabata vd., 2015; Nateson vd., 2017; Babaei vd., 2018; Petrillo vd., 2021).

Quercetin, antibakteriyel, antioksidan, protein kinaz inhibitörü, antineoplastik ribosil-dihidro nikotinamid dehidrojenaz (kinon) inhibitörü, bitki metaboliti, fitoöstrojen, radikal temizleyici, şelatör, Aurora kinaz inhibitörü ve geroprotektör (Boretti, 2022). Quercetin olduğu gibi (aglikon) ve glikosile edilmiş formlarda bulunur. Quercetin aglycone, yapısı gereği lipofildir. Bu lipofilik özellik nedeniyle Quercetin aglikon, bağırsak mukozal epitel hücrelerinin fosfolipid çift tabakası yoluyla kolayca emilir. Glikosile quercetin formu, lipofilik olmayan özelliğinden dolayı vücut tarafından kolayca emilmez (Marunaka vd., 2017). Quercetin'in sadece küçük bir kısmı midede emilir ve birincil emilim bölgesi ince bağırsaktır. Aglikon oldukça reaktif olduğundan ve sulu ortamda nispeten çözünmez olduğundan, bitkilerde kuersetin şekerlere bağlı olarak bulunur (Almeida vd., 2018). Daha önce belirtildiği gibi, bitkilerde quercetin yaygın olarak glikozid formları bulunur. Bunlar arasında rutin, farklı bitki türlerinde yaygın olarak bulunan quercetin'in en yaygın ve önemli glikozid formudur. Quersetin'in insan diyetinde yaygın olarak bulunan diğer glikozit formları, 3-rutinosid (siyah çayda bulunur), 4-Oglucoside (soğan), quercetin galaktositler (elma) ve quercetin arabinosides (meyveler) (Nabavi vd., 2015).

Emilim, quercetin'in oral biyoyararlanımını etkileyen önemli bir faktördür. Farmakokinetik çalışmalar, quercetin'in düşük absorpsiyona sahip olduğunu göstermektedir. Chen ve ark. oral uygulamadan sonra, quercetin'in sadece %6.7'sinin portal vene emildiğini ve yaklaşık %93'ünün bağırsakta kaybolduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, quercetin türevleri, özellikle glikozitleri, glukuronid veya sülfat konjugatları, quercetin'den daha kolay emilir. Ayrıca kuersetin, ince bağırsakta üridin difosfat glukuronosiltransferaz tarafından glukuronidasyona tabi tutulabilir ve katekol-Ometiltransferaz tarafından metillenebilir. Quercetin biyoyararlanımı hepatik biliyer atılımından etkilenebilir (Yi vd., 2021). Quercetin'in ortalama terminal yarılanma ömrü 3,5 saattir. C-quercetin'in idrar, dışkı ve dışarı verilen havadaki toplam geri kazanımı,

bireye bağılı olarak oldukça değişkendir. Absorbe edilen quercetin ve türevleri esas olarak safra veya idrarla atılır ve sonunda dışkıyla atılır (Li vd., 2016).

Quercetin'in farmakolojik özellikleri, antioksidan, antienflamatuar, antitoksik ve antimutajenik aktiviteyi içerir (Javadinia vd., 2022). Quercetin'in antioksidan etkisi, serbest radikalleri temizleyerek ve oksidatif dengeyi koruyarak elde edilir (Zou vd., 2021). Quercetin, oksidatif strese karşı koruyan ve nöroproteksiyon geliştiren küçük bir protein olan tioredoksin ekspresyonunu düzenler. Tioredoksin, DNA sentezini düzenleyen, oksidatif hasarı onaran ve nöronlardaki ROS'u temizleyen küçük bir proteindir. Tioredoksin ekspresyonu, iskemik inme sırasında nöronların korunması için hayati öneme sahiptir (Javadinia vd., 2022). Antioksidan aktivitesi ve diğer biyolojik aktiviteleri nedeniyle quercetin, meme kanseri, prostat kanseri ve karaciğer kanseri gibi çoklu kanserlerin tedavisinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Yukarıda belirtilen kanserlere ek olarak, quercetin diyabet, obezite, sinir hasarı ve diğer hastalıklarda da etkilidir. Çok sayıda çalışma, antikanser ilaçlarla kombine edilen quercetin'in kanser hücresi apoptoz yolunu düzenleyebileceğini ve kanser hücrelerinin hücre döngüsünü etkileyebileceğini bildirmiştir (Zou vd., 2021). İnsan baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (HNSCC), kolon kanseri (Caco-2) gibi çoklu kanser hücre dizilerinde quercetin tedavisinden sonra diğer birkaç apoptotik yolak üzerindeki etkilerine ek olarak MMP-2 ve MMP-9 aktivitesinde bir düşüş tespit edildi. Ayrıca, quercetin'in anti-metastatik etkileri de araştırılmış ve bazı çalışmalar ile desteklenmiştir. Quercetin, melanom hücrelerinde hepatosit büyüme faktörü (HGF)/c-Met sinyalini inhibe ederek tümör proliferasyonunu, invazyonunu ve migrasyonunu zayıflatmıştır. Quercetin'in ayrıca bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) proteinlerini artırarak insülin benzeri büyüme faktörlerini (IGF'ler) azalttığı ve prostat kanseri hücre hattı PC-3'te apoptozu yönlendirdiği bildirmiştir (Kaşyap vd., 2019).

Quercetin, antioksidan ve antienflamatuar özelliklerinin yanı sıra koroner arterleri genişletmek, kan basıncını ve antiplatelet agregasyonunu azaltmak gibi diğer farmakolojik etkileri nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılır. Quercetin'in ayrıca interlökin (IL)-1'i önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir (Oh vd., 2015). Quercetin'in kalbi doksorubisin kaynaklı kardiyomiyosit toksisitesine ve deneysel otoimmün miyokardite karşı koruduğu bildirilmiştir. Quercetin'in plazma insülin ve glikoz seviyelerini normale yakın tutmaya yardımcı olma yeteneği, kalbi

hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres ve iltihaplanmaya karşı korumaya da yardımcı olur (Roslan vd., 2016).

Quercetin, yara iyileşme sürecini geciktiren oksidatif stresi ve inflamasyonu düzenlemek için güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Quercetin'in, inflamatuvar hücreleri modüle ederek ve fibroblast proliferasyonunu artırırken, immün hücre infiltrasyonunu, fibrozu ve skar oluşumunu azaltarak ve fibroz ile ilişkili sinyal yollarında sinyalleşmede değişiklikler yaratarak yara iyileşme sürecini destekleyebildiği gösterilmiştir. Daha önceki bir rapor, quercetin'in makrofaj polarizasyonunu modüle ederek inflamatuvar reaksiyonları inhibe ederek diyabetik yara onarımını hızlandırdığını ortaya koydu. Quercetin, serbest radikalleri temizleme ve geçiş metali iyonlarını bağlama yeteneği nedeniyle güçlü bir antioksidandır. Quercetin'in diyabetik yara iyileşme sürecinde granülasyon dokusu oluşumunda IL-10, VEGF ve TGF-β1 ekspresyonunu artırarak diyabetik sıçanlarda yara kapanmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (Chittasupho vd., 2021).

Quercetin'in cilt yaralanmalarının iyileşmesinde yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Quercetin'in bu etkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim antioksidan etkisinin yaralanmaların iyileşmesinde önemini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ayrıca kolon ameliyatları sonrası oluşan yaraların iyileşmesinde antioksidan etkisinin çok önemli olduğu da gösterilmiştir. Antioksidanların yaraların iyileşmesi üzerindeki yararlı etkileri ile Quercetin'in antioksidan etkisi bir araya geldiğinde, quercetin'in kolon anastomoz hasarının iyileşmesine katkıda bulunabileceğini ve sızıntı sonrası oluşan komplikasyonları önleyebileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre; Quercetin, erken dönemde yaralanma iyileşmesinde önemli ölçüde iyileştirici etkiye sahip faktörlerden biridir. Hem erken hem de geç dönemde antioksidan kapasiteyi artırır ve yaralanmaların iyileşmesine katkıda bulunur. Quercetin'in yaralanma iyileşmesinde önemli olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGFβ-1) ekspresyonlarını anlamlı derecede arttırdığı, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) ekspresyonunu azalttığı görüldü. Bununla birlikte inflamatuvar hücre sayısını azalttığı, fibroblast proliferasyonunu ve mikrodamar yoğunluğunu arttırdığı, reepitelizasyon ve kollajen birikimini düzenlediği de belirtilmiştir (Demir vd., 2020). Ayrıca quercetin, insülin direncini ve insülin duyarlılığını artırabilir. Quercetin'in, tip 2 diyabet semptomlarını iyileştirmek için TNF-α gen

ekspresyonunu inhibe ettiği ve Akt ve AMPK yolları aracılığıyla iskelet kası hücresi glukoz alımını ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Birkaç hayvan alerjisi modeli, quercetin'in anti-alerjik bir etkiye neden olduğunu göstermiştir (Zhao vd., 2021).

Quercetin, alerjik rinit ve astım gibi hastalıklar için etkili eozinofilik inflamasyon baskılayıcıdır. murin bir astım modelinde quercetin ve isoquercitrin'in anti-inflamatuar etkisini araştırdı. Bu flavonoidlerle beslenen farelerde bronkoalveolar lavaj sıvısında, kanda ve akciğer parankiminde beyaz kan hücreleri ve eozinofil miktarı daha düşük miktarlarda tespit edilmiştir. Çalışmaların sonuçları, quercetin'in alerjik bozuklukların tedavisinde benzersiz bir konuma sahip olduğunu ve etkili bir tedavi için quercetin gibi fitokimyasalların kullanılma olasılığını kanıtlamaktadır (Micek vd., 2016).

Yapılan çalışmalar quercetinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini de kanıtlamıştır. Bir çalışmanın bulgularında obezite grubu hayvanlarda artmış kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinin böbrek yetmezliğine işaret ettiğini göstermektedir. Quercetin uygulanan hayvanlar grubunun serum üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerinin kontrol değerlerine yakın saptanması, quercetin'in obezitenin neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğunu önlediğini göstermektedir. Deneysel olarak yapılan bir çalışmada ratlara quercetin uygulamasının kadmiyumun oluşturuğu nefrotoksisitenin böbrek dokusundaki morfolojik değişiklikleri azalttığını bildirmişlerdir (Gelen vd., 2017).

Quercetin'in antiviral özellikleri son zamanlarda giderek daha popüler hale geldi ve ayrıca bir antioksidasyon veya anti-inflamatuar ajan olarak kullanımını gölgede bıraktı. Quercetin den zengin mürver çiçeği özlerinin soğuk algınlığı ve gripi önlemek veya tedavi etmek için köklü kullanımı dikkati çekmektedir. Quercetin, COVID-19 enfeksiyonu için popüler bir antiviral olmuştur. COVID-19 enfeksiyonuna karşı etkinlik gösteren maddeler listesinde Quercetin, Ivermectin ile birlikte en etkili ajanlardan biri olarak sıralanmıştır. Quercetin, histamin salınımını inhibe ederek ve proinflamatuvar sitokin üretimini ve lökotrien oluşumunu azaltarak alerji semptomlarını hafifletir (Boratti, 2022). Quercetin, oksidatif strese karşı koruyan ve nöroproteksiyon geliştiren küçük bir protein olan tioredoksin ekspresyonunu düzenler (Javadinia vd., 2021).

Tioredoksin, DNA sentezini düzenleyen, oksidatif hasarı onaran ve nöronlardaki ROS'u temizleyen küçük bir proteindir. Tioredoksin ekspresyonu, iskemik inme sırasında

nöronların korunması için hayati öneme sahiptir. Quercetin, hem hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu hem de oksidatif strese bağlı nöron ölümünü engelleyen bir nöronal kalsiyum sensör proteini olan hipokalsin ekspresyonunu düzenler (Javadinia vd., 2021). Quercetin kan-beyin bariyerini geçebilir (Zhou vd., 2019). Quercetin'in (40 mg/kg, po, 16 hafta) öğrenme ve tanıma hafızasını iyileştirdiği, dağınık senil plakları azalttığı, mitokondriyal membran potansiyelini ve ATP seviyelerini artırarak ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltarak gösterildiği gibi mitokondriyal disfonksiyonu azalttığı bilinmektedir (Babaei vd., 2018).

Quercetin'in bir hayvan depresyon modeli olan olfaktör bulbektomi (OB) üzerinde önemli bir antidepresan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Zorunlu yüzme testi ve kuyruk süspansiyon testinde quercetin, hareketsizlik süresini azalttı, tımar için harcanan zamanı artırdı ve hipokampusta SOD aktivitesini ve lipid hidroperoksit içeriğini (LOOH) artırdı, böylece antidepresan etkiler sağladı (Xu vd., 2019).

Son zamanlarda oftalmolojik çalışmalarda, quercetin'in hayvanlarda kuru göz, IgE aracılı alerjik konjonktivit ve mavi ışık kaynaklı retina dejenerasyonu üzerindeki etkileri bildirilmiştir. Quercetin'in topikal uygulaması, kornea yüzeyinin düzensizliğini azaltır ve gözyaşı hacmini ve goblet hücre yoğunluğunu artırarak kuru gözün oküler yüzey bozukluklarının iyileşmesine katkıda bulunur. Oral quercetin uygulaması, LPS ile indüklenen retinal sitokinleri iyileştirdiği bildirilmiştir (Ho vd., 2020). Quercetin, birincil orbital fibroblastlar ve hepatositlerde antifibrotik ve antioksidan özellikler sergilediği bildirilmiştir. Quercetin, fibrotik hastalıkların tedavisinde yararlı olabilecek potansiyel bir anti-fibrotiktir. Yapılan çalışmada, Quercetin'i KC'de laktat kaynaklı fibrozun güçlü bir inhibitörü olarak tanımladık. Çeşitli yerleşik teknikler kullanarak, Quercetin'in kollajen sekresyonunu ve HKC'lerde gözlenen fibrotik fenotipe terminal farklılaşmayı azalttığını gösterdik. Toplu olarak, verilerimiz Quercetin'in güçlü bir antifibrotik belirteç inhibitörü olduğunu ve KC'de güçlü bir metabolik düzenleyici olduğunu ve KC ile ilişkili kornea skarlaşmasının tedavisinde bir terapötik olarak potansiyelini vurguladığını göstermektedir (McKay vd., 2015). Ayrıca quercetin, aldoz redüktaz ve enzim dışı glikasyon aktivitelerini inhibe edebilir ve diyabetik katarakt tedavisinde önemli bir rol oynayabilir. Quercetin, aldoz redüktaz aktivitesini azaltabilir ve oksidatif stresi iyileştirebilir (Zhao vd., 2021).

Quercetin kalsiyum dengesizliği üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (Ca^{2+}), sodyum (Na^{+}) ve potasyum (K^{+}) konsantrasyonlar. Ayrıca, quercetin, Na^{+} seviyelerini önemli ölçüde azalttı. Bu sonuçlar, quercetin ilavesinin lens şeffaflığına, ozmotik iyon dengesine ve lens protein seviyelerine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ek olarak, quercetin, lens epitel hücrelerinde hipoksi ile indüklenabilir faktör-1 yolunu uyarabilir. Kronik glokomun sıçan modellerinde, quercetin, inhibitör nörotransmisyonu artırarak ve RGC'lere eksitatör nörotransmisyonu azaltarak retinal ganglion hücreleri (RGC'ler) üzerinde doğrudan koruyucu etkiler gösterebilir, böylece glokomdaki bu hücelere eksitotoksik hasarı azaltabilir (Zhao vd., 2021). Son olarak retinada, quercetin'in retina pigment epitelini (RPE) hidrojen peroksit kaynaklı hücre ölümü ve RPE'de ters oksidatif hasardan koruduğu gösterilmiştir (McKay vd., 2015).

Bu tez çalışmasında; deneysel olarak oluşturulan kornea yarasında Quercetin ve E-PRP uygulamasının yara iyileşmesine olan etkilerinin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

2.MATERYAL METOD

2.1.Materyal

Bu araştırmaya AKÜHADYЕК'ten alınan 27.10.2020 tarih ve 252-20 Referans numaralı izin ile başlanmıştır. Çalışmada ağırlıkları 2,5-3,5 kg arasında değişen 46 adet erkek Yeni Zelanda Albino tavşan kullanıldı. Tavşanların genel sağlık kontrolü yapıp 1 hafta süreyle Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında karantinada tutuldu. Tavşanlar tek bir üretici firmadan temin edilmiş olup, deney öncesi tüm tavşanların göz muayeneleri oftalmoskopla yapılarak, kornealarının sağlıklı olup olmadığına bakıldı. Muayene sonucu sağlıklı gözlere sahip hayvanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılan hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsü olan, standart sıcaklık ve nem koşullarında çelik tel kafeslerde bireysel olarak barındırıldı. Günlük standart pelet yem ve su ile ad-libitum olarak beslendi.

Çalışmada anestezi madde olarak Ksilazin (Rompun %2, Bayer), Ketamin (KETASOL%10, İnterhas) ve Proparacain (Alcaine %0,5 mg/ml, Alkon) kullanılmıştır.

Çalışmada operasyon sırasında; göz spekulumu, kolibri, Wannas makası, portequi, tying forseps, Beaver blade, 11 numara bistüri ucu, eğri uçlu hemostatik pensler ve dikiş materyali olarak 10/0 naylon iplik ve tarsorafi için 6/0 poliglactin 910 iplik kullanıldı. Korneanın net bir şekilde görülüp operasyonun yapılması için Lup kullanıldı. Operasyon aşamasında ve postoperatif dönemde görüntülemenin sağlanmasında dijital fotoğraf makinesi ve yardımcı ekipmanları kullanıldı.

Postoperatif dönemde grupların kullandığı maddeler; Tobramisin (Tobrased % 0.3 göz damlası), Quercetin toz, E-PRP. Çalışmaya dahil edilen tavşanların klinik göz muayenesinde; Schirmer test stribi, direk oftalmoskop, fluorescein boyama stribi kullanılmıştır.



Resim 2.1. Operasyonda kullanılan mikrocerrahi göz seti ve LUP (Zeiss Eyemag)

2.2. Metod

2.2.1. Çalışma grupları

Çalışmada 2,5-3,5 kg arasında değişen 46 adet erkek Yeni Zelanda Albino tavşan kullanıldı. Tavşanlar rastgele olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar; grup 1 (Kontrol -Tobrased %0,3- grubu, (n=6)), grup 2 (E-PRP grubu, (n=10)), grup 3 (1 mg/kg Quercetin grubu, (n=10)), grup 4 (5 mg/kg Quercetin grubu, (n=10)) ve grup 5 (1 mg/kg Quercetin + E-PRP, (n=10)) olarak belirlendi.

2.2.2. Anestezi protokolü

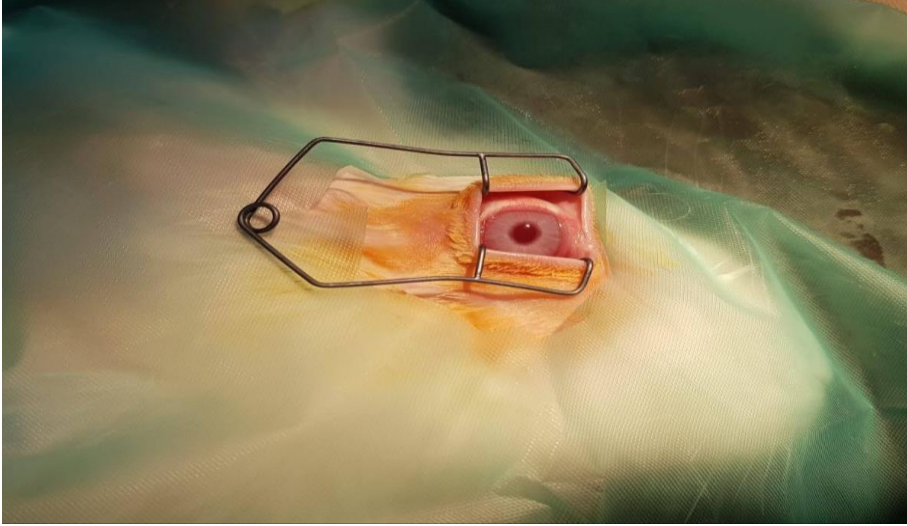
Genel anestezisi intramusküler yolla verilen (3-5 mg/kg) dozunda Xylazin Hydrochlorid (Rompun %2, 23,32 mg/ml, 50 ml fl. Bayer-Almanya) ve 45 mg/kg dozunda Ketamin Hidroklorur (Ketasol %10, 100mg/ml 10 ml fl. Richter Farma-Türkiye) ile sağlanmıştır. Operasyon yapılacak gözlere ise 2 damla lokal anestetik Proparacaine HCl (Alcaine %0,5, Alcon) damlatıldı.



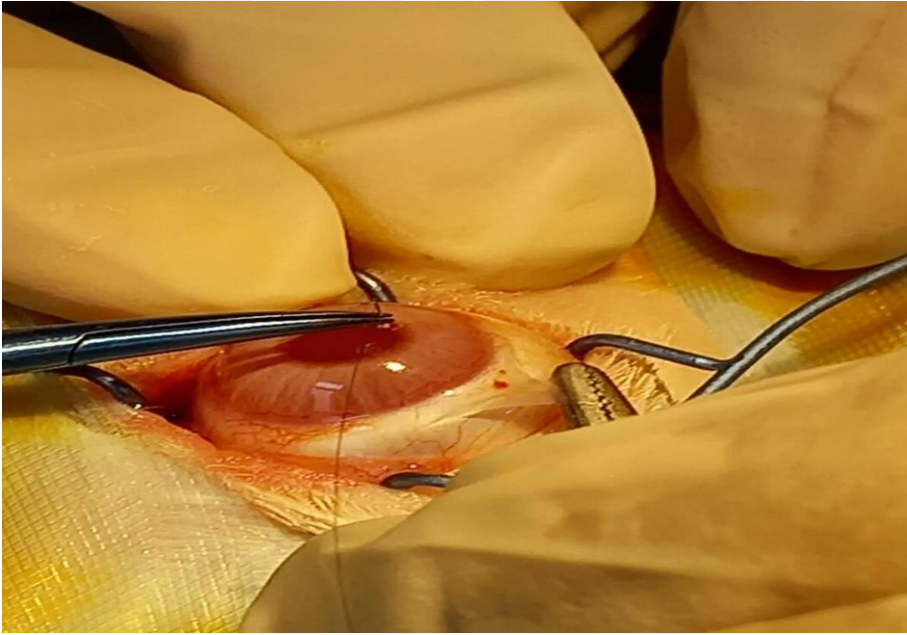
Resim 2.2. Lokal anestezik damla Alcaïne %0.5(Alcon, İsviçre), anestezikler Rompun %2 (Bayer, Almanya) ve Ketazol %10 (Richter Pharma, Türkiye)

2.2.3. Cerrahi protokol

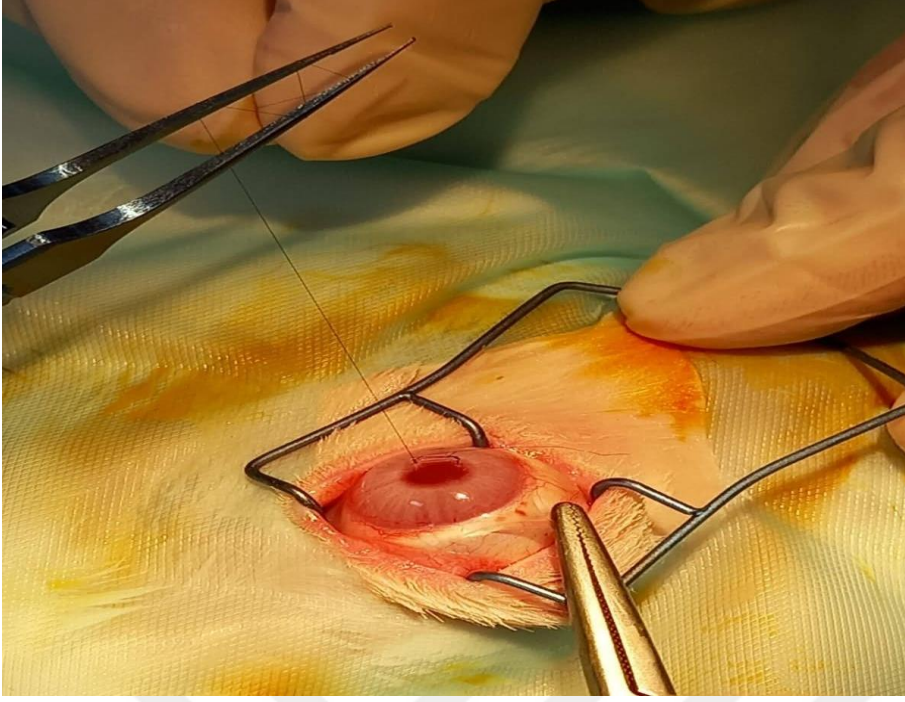
Bu çalışmada; 46 Yeni Zelanda Albino tavşanda genel anestezisi yapıldı. Göz çevresindeki tüyleri traş edildikten sonra kornea yarası oluşturulacak sağ gözü üstte kalacak pozisyonda sol yan (sol lateral) pozisyonda operasyon masasına yatırıldı. Bütün gruptaki hayvanların sağ gözlerine 2 damla lokal anestezi Proparacaine HCL (Alcaïne %0,5 Alcon, İsviçre) damlatıldıktan sonra, deneklerin korneasına sentralde vertikal olarak bisturi ucu ile 2-3 mm uzunluğunda descement zarına kadar Lup (marka model) (Resim 2.1) kullanılarak korneaların yakın ve net görüntüsü sağlanarak kornea yarası oluşturuldu. Kornea yarası oluşturulduktan sonra tüm gruptaki hayvanlara antibiyotik olarak tobramisin damlaları sağ göze damlatıldı. Korneada oluşturulan yaralar, 10/0 naylon (ETHICON, USA) dikiş materyali ile descement zarına kadar derinliğe inilerek iki basit ayrı dikişle kapatıldı (Resim 2.5). Daha sonra tüm gruptaki hayvanların sağ göz kapaklarına 6/0 Poliglactin 910 (Vicryl, ETHICON, USA) dikiş ipliği ile tarsorafi uygulandı. Postoperatif 5. Günde tüm tavşanların tarsorafi dikişleri açıldı ve ilk klinik muayeneleri yapıldı. Postoperatif 21. Günde tüm grupların korneadaki dikişleri lokal proparakain damlatılarak alındı.



Resim 2.3. Operasyon öncesi gözün operasyona hazırlığı



Resim 2.4. Ensizyon sonrası korneaya 10/0 iplikle dikiş atılması.



Resim 2.5. Korneaya atılan ikinci dikişin düğümlemesi

2.2.4. E-PRP hazırlanması

Hayvanların v. Auricularis magnasından steril koşullar altında alınan kan 2 ml'lik %3,2 sodyum sitrat (pıhtılaşmayı önlemek için) içeren tüplere konuldu (Resim 2.6). E-PRP hazırlanması esnasında tüm işlemler steril koşullar altında gerçekleştirildi. Sodyum sitratlı tüplerdeki kan 22 C de 300 G de 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası plazmanın %90 kısmı son ürün olarak toplandı. Trombosit miktarları hastanemizde bulunan tam otomatik kan sayım cihazında (HumanCount 80TS, Vet Mode) ölçüldü. Tüm örneklerde son trombosit konsantrasyonu, trombositten fakir plazma kullanılarak optimize edildi.

E-PRP tüpleri -20 C de muhafaza edildi. Üç dört mililitre E-PRP göz damlası aplikatörlerine sahip yeni, sterilize edilmiş 10 ml amber cam şişelere konuldu. Hazırlanan her bir şişe kullanılırken bir hafta boyunca +4 C de muhafaza edildi ve 1 hafta sonra atıldı. Göz damlasının sıvı formda kullanılması gerektiğinden, damlatma ve agregasyon gerçekleşene kadar pıhtılaşma aktivasyonu olmaz. Uygulama alanındaki pıhtılaşmayı etkinleştiren endojen maddelerin salınımı, büyüme faktörlerinin ve kimyasal araçların daha yavaş salınmasına neden olarak daha uzun bir etki elde edilmesini sağlayacaktır (Alio vd., 2012).



Resim 2.6. %3,2 sodyum sitratlı tüp ve 10 ml amber cam şişe

2.2.5.Ajanların Uygulanması

Hayvanların sağ gözlerine ilaçlar 6 hafta boyunca; 08.00 ile 21.00 saatleri arası 4 kez uygulandı. Grup 1; Tobrased %0.3 damla, grup 2; E-PRP damla, grup 3; 1 mg/kg Quercetin, grup 4; 5 mg/kg Quercetin, grup 5; E-PRP ve 1 mg/kg Quercetin uygulaması yapıldı. Tüm gruplara kontrol grubunda olduğu gibi tobrased %0.3 damla 4x1 uygulanmıştır. Çalışmada kullanılan Quercetin toz tavşanların kg'ları belirlendikten sonra gruplara göre dozları ayarlanıp %0,9 NaCl içerisinde sulandırıldıktan sonra oral olarak tavşanlara operasyondan sonrası 10 gün süreyle uygulandı. Bütün gruplara kullanılan tobramisin göz damlası tüm gruplarda 30. gün kullanımı sonlandırıldı.



Resim 2.7. Quercetin (BLD pharma, 10g. %98,24, SW08-06, Sigma-Aldrich, Shangahai-ÇİN)

2.2.6. Klinik muayene

Kornea yarasının oluşturulduğu günü takiben 5, 7, 11, 15, 21, 28, 35 ve 42. Günlerde deneklere rutin Shirmer test-I ve Floressein testi uygulandı. Bu muayene günlerinde gözler klinik olarak konjunktivaların durumu, enfeksiyon varlığı, vaskülarizasyon, dikişlerin kontrolü ve deneklerin genel durumları yönünden değerlendirildi ve not edildi. Her oftalmoskopik muayene sonrasında deneklerin gözleri fotoğraflandı. Gün aşırı damla damlatılırken gözün rutin muayenesi ve dikişlerin kontrolü yapıldı.



Resim 2.8. Fluorescein Sodyum test stripti (ERC, Türkiye), Schirmer-I test stripti (ERC, Türkiye) ve oftalmoskop.

	5. gün	7. gün	11. gün	15. gün	21. gün	28. gün	35. gün	42.gün
tarihler								
shirmer testi								
konjunktivalar								
dikiş hattı								
dikiş kontrolü								
florescein								
enfeksiyon								
vaskularizasyon								
genel durum								

Çizelge 2.1. Operasyon sonrası klinik muayenede kullanılan muayene formu örneği.

2.2.7.Göz küresinin enükleasyonu

Kornea yarası oluşturulan tavşanlar, postoperatif 11 (n=5) ve 42 (n=5). günlerde yüksek doz anestezi uygulanarak ötenazi edildi ve ötenazi sonrası göz küreleri enükle edildi (Resim 2.9.) Alınan göz küresi içine 1 ml %10'luk formaldehit enjekte edildi ve sonrasında gözler içinde %10 luk formaldehit bulunan numune taşıma kabında histopatolojik ve immunohistokimyasal değerlendirme için patoloji laboratuvarına gönderildi.



Resim 2.9. Enükleasyon uygulanmış bulbus oculinin görünümü



Resim 2.10. Formaldehit enjekte edilen bulbus okulinin görünümü

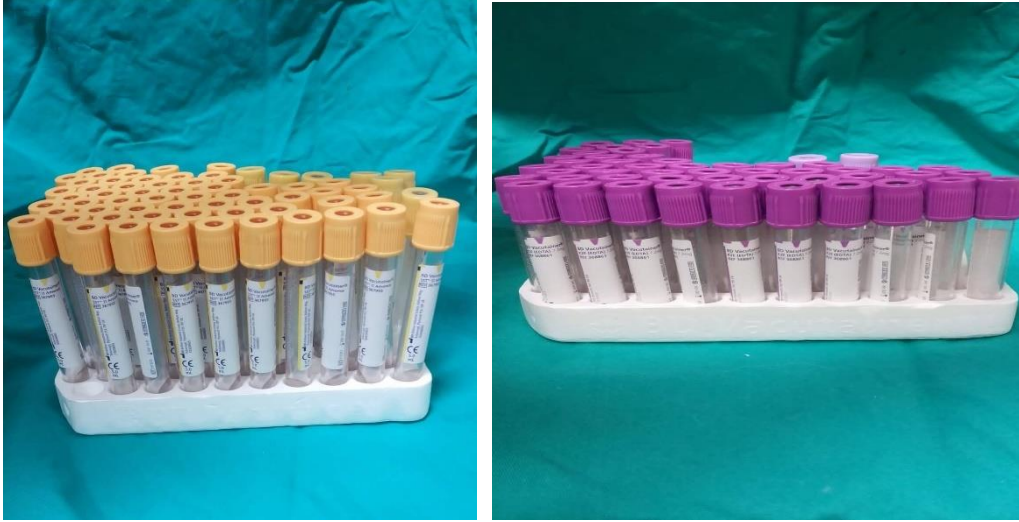
2.2.8.Biyokimyasal incelemeler

Tüm hayvanların operasyonunun yapıldığı 0. Günde *V.auricularis marginalis*'ten tam kan hemogram, klinik biyokimya ve diğer biyokimyasal analizler için venöz kan örnekleri toplandı. Çalışmanın 11. Gününde tüm hayvanlardan aynı şekilde kan alınıp muayenesi yapıldı. Tüm gruplardan rastgele seçilen grup sayısının yarısı kadar hayvan (n=5) 11. günde sakrifiye edildi. Çalışmanın 42. gününde geri kalan tüm hayvanlardan venöz kan örnekleri toplandı ve bakılması planlanan parametrelere uygun tüplere alındı.

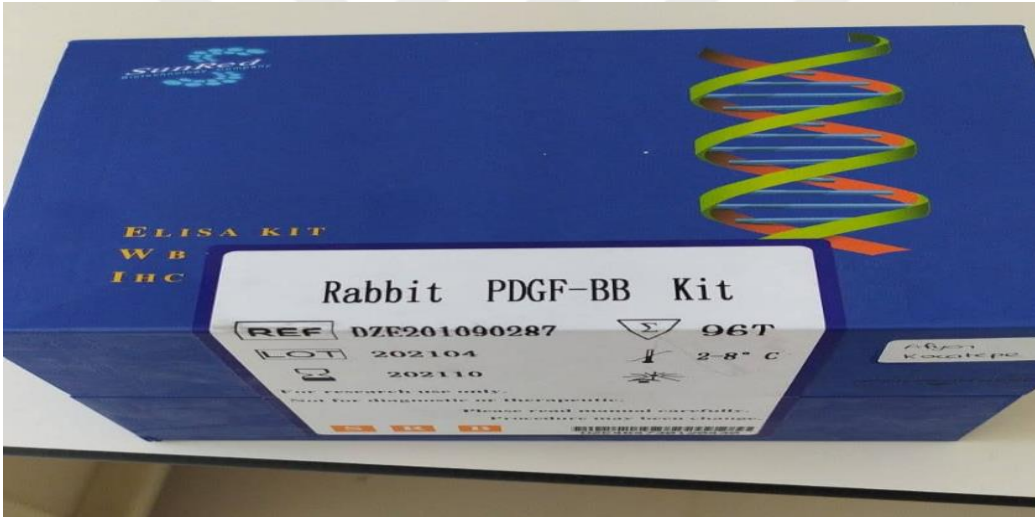
Tavşanlardan alınan kan örnekleri antikoagülanlı (EDTA) tüpe konularak hemogram (tam kan sayımı; WBC, LYM%, LYM, GRA%, GRA, MID, MID%, RBC, MCV, Hb, HCT, Plt) ölçümü (HumaCount 80TS, Vet Mode, Germany) yapıldı.

Tavşanlardan aynı şekilde alınan kanlar antikoagulan madde içermeyen tüplere konulup santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri ikişer adet 200 µl olacak şekilde ependorf tüplerine konulup kullanılan ajanların karaciğer ve böbrek enzimleri üzerinde herhangi bir etkisi olup olmayacağını ortaya koymak amacıyla rutin serum biyokimyası testleri (BUN, Üre, Kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, Albumin, Sodyum, Potasyum, Klor, Kalsiyum, Magnezyum) yapılmak üzere -80 °C'de (Panasonic, MDF-U700VX, Japan) saklandı.

Çalışmaya dahil edilen tavşanların operasyon öncesi 0.gün ve operasyon sonrası 11. ve 42. günlerinde MMP-9, NO, MDA, SOD, GPx, ve PDGF-BB ölçümü için antikoagülanlı tüplere alınıp santrifüj sonrası elde edilen örneklerin serumları -80 °C'de (Panasonic, MDF-U700VX, Japan) saklandı. Alınan serum örneklerinde MMP-9 (Matriks Metalloproteinaz-9 ELISA kit Catalog No: BT lab E0014RB, Chaina), NO (Nitrik oksit, ELISA kit Catalog No: YLA0220RB, Shangai YL Biotech Co.), MDA (Malondialdehit, ELISA kit Catalog No: YLA0101RB, Shangai YL Biotech Co.), SOD (Rabbit Super Oxidase Dismutase ELISA kit Catalog No: YLA0058RB, Shangai YL Biotech Co.), GPX (Glutathione Peroxidase ELISA kit Catalog No: YLA0022RB, Shangai YL Biotech Co.) ve PDGF-BB (Platelet Derived Growth Factor ELISA kit Catalog No:201-09-0287, Shangai Sunred Biotechnology Co.) ölçümleri ELISA kit prosedürüne göre uygun şekilde gerçekleştirildi.



Resim 2.11. Biyokimyasal hematolojik analizler için kullanılan EDTA'lı tüp ve Antikoagölansız tüp.



Resim 2.12. Rabbit PDGF-BB ELISA kit

2.2.9.Histopatolojik İncelemeler

Çalışmanın 11. ve 42. günlerinde sakrifiye edilen hayvanların gözleri enükle edildi ve %10'luk formaldehit içinde laboratuvara gönderildi.

- **Materyal ve Antikorlar**

Göz dokularının %10'luk formaldehit ile tespiti yapıldıktan sonra kornealardan trimler alındı. Dokular rutin takip prosedürlerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında mikrotom ile histopatolojik ve immunohistokimyasal boyamalar için kesitler sırasıyla normal ve lizinli lamlara alındı. Lizinli lamalar 3-aminopropyl triethoxysilane (Sigma) kullanılarak hazırlandı. Histopatolojik boyamalar için rutin hematoksilin-eozin boyaması kullanıldı. İmmunohistokimyasal olarak TNF-alfa (klon 2A9, FNab08815, Fine Biotech) ve TGF-beta (polyclonal, bs-4538R, Bioss) antikorları kullanıldı. TNF-alfa antikoruna için 1:250 sulandırma yapıldı ve ImmPRESS® Excel Amplified Polymer Staining Kit (Vector Lab, Anti-Mouse IgG, Peroxidase, MP-7602) kullanıldı. TGF-beta antikoruna için ise boyamalar 1:100 sulandırma ve ImmPRESS® Excel Amplified Polymer Staining Kit (Vector Lab, Anti-Rabbit IgG, Peroxidase, MP-7601) kullanılarak gerçekleştirildi.

- **İmmunohistokimyasal Boyama Metodu**

İmmunohistokimyasal boyamalar için lizinli lamlara alınan kesitlerin parafini ksilolde eritilerek dereceli alkollerden geçirmek suretiyle dehidrasyonları yapıldı. Ardından sitrat buffer (pH:6) içerisine alınan dokular otoklavda 120°C'de 15 dakika inkübe edildi. Dokuların soğumasının ve PBS içerisinde yıkanmasının ardından peroksidaz aktivitesinin engellenmesi için dokular BLOXALL® solüsyonunda 15 dakika tutuldu. Ardından PBS ile 5 dakika yıkanan kesitler nonspesifik antikor bağlanmasını engellemek amacıyla %2,5'lik normal at serumunda 20 dakika bekletildi. Ardından dokular PBS ile yıkanmadan uygun antikor sulandırıcısı ile ((Large Volume UltraAb Diluent Plus Thermo Scientific: TA-125-UDX) TNF-alfa için 1:250, TGF-beta için ise 1:100 oranında sulandırılarak bir gece boyunca +4°C'de inkübe edildi. Bu işlemin ardından 5 dakika PBS ile yıkanan kesitlere Amplifier antikoruna 15 dakika, daha sonra ise Impress Polymer Reagent solüsyonu 30 dakika boyunca uygulandı. PBS ile 10 dakika yıkama sonrasında

ise immun reaksiyonun gösterilmesi için DAB (ImmPACT EqV Reagent) kullanıldı. DAB solüsyonu her bir antikor için tüm kesitlerde eşit sürelerde tutularak boyamalar gerçekleştirildi. Bu aşama sonrasında PBS'te yıkanan kesitler çekirdek boyamaları için 15 saniye Mayer hematoksilen (Merck, 109249) solüsyonunda tutuldu. Ardından akarsuda yıkanan kesitler kurutulmayı takiben entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı. İmmunboyamalar sırasında pozitif kontrol dokusu olarak TNF- α için tavşana ait kronik dermatitis dokusu kullanılırken, TGF- β için ise tavşan dermatitis dokusunun yanında koyun uterus ve ovaryumu kullanıldı. Negatif kontrol için primer antikor aşamalarında dokulara PBS uygulandı. İki boyama için de pozitif kontrollerde boyanmalar görülürken, negatif kontrol preparatlarında boyama gözlenmedi.

- **Semi-Kantitatif Değerlendirme**

Boyama sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla Olympus BX51 model mikroskop (Olympus Optical, Tokyo, Japonya) üzerine entegre bir Olympus DP70 kamera (Olympus, Tokyo, Japonya) ile çok sayıda fotoğraf alındı. Histopatolojik incelemelerde kornea epitel kalınlığı, epitelyal bütünlük, epitelyal downgrowth, stromal bütünlük, stromal downgrowth, endotel bütünlüğü, yangı ve neovaskülarizasyon açısından değerlendirmeler yapıldı. Epitel kalınlıkları iyileşme bölgesine yakın olarak rastgele üç farklı alandan mikro metre olarak ölçüldü ve bu değerlerin ortalaması alındı. Yangısal hücreler ve yeni damar oluşumları her bir 200x büyütme alanında ve yara bölgesine yakın olarak sayıldı ve yangı hücreleri için 1-25 arası skor 1; 26-50 arası skor 2; 51-75 arası skor 3 ve >76 skor 4 olarak skorlandı. Yeni damar oluşum skorlamaları ise bir 200x büyütme alanında 1-5 arası skor 1; 6-10 arası skor 2 ve 11-15 arası skor 3 olarak gerçekleştirildi. Bu skorlama yöntemi yangı hücrelerinin preparatlarda yaklaşık olarak 0-100 arasında gözlenmesi ve yeni damar oluşumlarının ise 0-15 arasında gözlenmesi nedeniyle tercih edildi. Fibrozis varlığı hafif, orta ve şiddetli olarak 1-3 arasında skorlandı. Yangı, neovaskülarizasyon ve fibrozis açısından herhangi bir bulgu görülmeyen olgularda ise skor 0 olarak değerlendirildi. Bunlar dışındaki lezyonların varlığı açısından ise yalnızca var-yok şeklinde değerlendirmeler gerçekleştirildi.

2.2.10.İstatistiksel analiz

Rutin klinik biyokimya, hemogram ve Biyokimya değerleri için grupların (Kontrol, Q1, Q5, PRP, PRP-Q1) her bir parametreye göre karşılaştırılmasında Varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Her bir grubun ikili karşılaştırılmasında ise Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Bununla birlikte, her bir grubun parametreler açısından zamana (0. gün, 11. gün, 42. gün) göre karşılaştırılması ise tekrarlı ölçümler için Varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) ile yapıldı. Her bir zamanın ikili karşılaştırılmasında ise Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı.

Klinik muayene verilerinden Schirmer test -1 ve konjunktivaların değerlendirilmesinde, yukarıdaki istatistiksel tezler uygulandı ve Bununla birlikte, her bir grubun parametreler açısından zamana (5. gün, 7. gün, 11. gün, 15. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün, 42. gün) göre karşılaştırılması ise tekrarlı ölçümler için Varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) ile yapıldı.

Klinik muayene verilerinden; Dikiş hattı kontrolü, Enfeksiyon, Vaskülarizasyon ve Fluorescein boyama değerlendirilirken, Grupların (Kontrol, PRP, PRP-Q, Q1, Q5) her bir parametreye göre karşılaştırılmasında Ki kare analizi kullanıldı. Bununla birlikte, her bir grubun parametreler açısından zamana (5. gün, 7. gün, 11. gün, 15. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün, 42. gün) göre karşılaştırılması ise Cochran Q Testi ile yapıldı. Her bir zamanın ikili karşılaştırılmasında ise Mc Nemar Testi kullanıldı.

Patoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde; Grupların (11-K, 42-K, 11-Q1, 42-Q1, 11-Q5, 42-Q5, 11-PRP, 42-PRP, 11-PRPQ, 42-PRPQ) Yangı, Neovask, Fibrozis, TNF-Alfa Skor, TGF-Beta Skor ve Epitel Kalınlığı parametrelerine göre karşılaştırılmasında Varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Her bir grubun ikili karşılaştırılmasında ise Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Grupların (11-K, 42-K, 11-Q1, 42-Q1, 11-Q5, 42-Q5, 11-PRP, 42-PRP, 11-PRPQ, 42-PRPQ) Epitelyal Restorasyon, Epitelyal Downgrowth, Stromal Bütünlük, Stromal Overgrowth ve Endotelyal Bütünlük parametrelerine göre karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

3.1.Klinik bulgular

Tavşanların kornealarında deneysel olarak yara oluşturulduğu gün, 0. Gün olarak kabul edildi. Tüm tavşanların kornealarında enzisyon yarası oluşturulup, iki sütür uygulandıktan sonra tarsorafileri yapıldı. Grup I' deki 1 nolu tavşanda operasyondan birkaç saat sonra yoğun irinli akıntı geldiği için aynı gün tarsorafî dikişleri açıldı. Hiperemi, fotofobi ve irinli epifora tespit edildi ve 0,1 ml subkonjunktival Gentamisin (Genta amp. 40 mg. İbrahim Ethem, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı. Rutin damlaları damlatılmaya devam edildiği için 3. günde göz normale döndü. Grup II de bulunan 5 (7. Gün) ve 7 numaralı tavşanlarda 7. günde anterior üveitis şekillendi. Bu hastalarda çalışmada kullanılan ajanlara ek olarak Onadron (Onadron, İbrahim Ethem, Türkiye) (2x1 damla/gün) ve Vigamox (Vigamox, Alcon, ABD) (4x1 damla/gün) göz damlası kullanıldı ve 21. günde sağlığına kavuşarak rutin prosedüre devam edildi. Grup II deki 9 numaralı tavşanda çalışmanın 28. gününde fotofobi, hipopion ve anterior üveitis oluşumu gözlemlendi. Kullanılan ajanlara ek Onadron ve Vigamox kullanıldı ve 35. günde olgu iyileşerek ek tedavi sonlandırıldı. Grup IV daki 4 nolu tavşanda çalışmanın 21. gününde hiperemi, hipopion ve korneada opaklaşma tespit edildi. Hastaya vigamox ve onadron damla kullanılan ajanlara ek olarak başlandı. Çalışmanın 28. gününden sonra göz normale döndü ve ek damlalar kesildi. Diğer olguların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi.



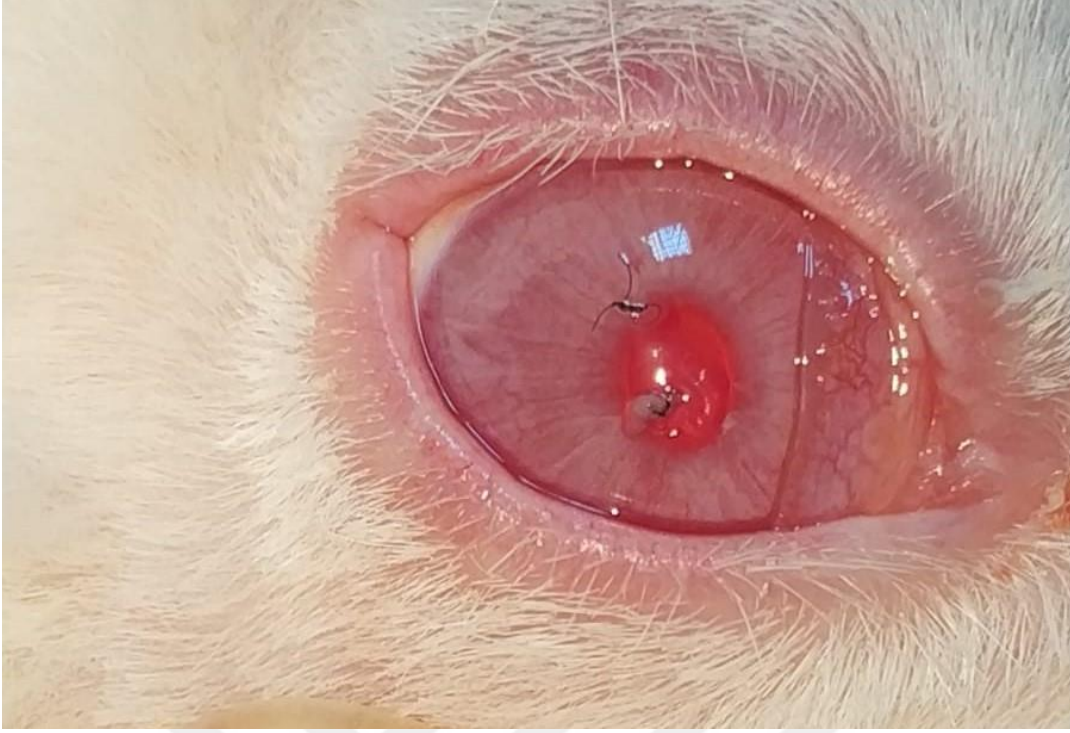
Resim 3.1. Kontrol grubu 1 numaralı tavşan çalışmanın 11. günündeki iyileşme



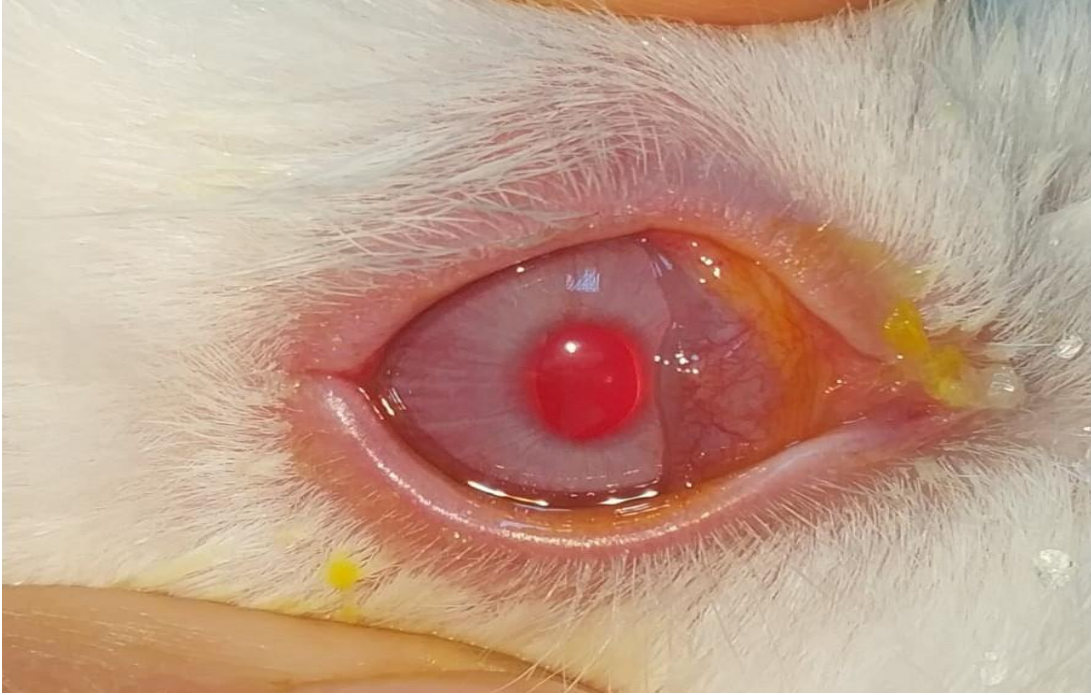
Resim 3.2. Kontrol grubu 5 numaralı tavşan çalışmanın 21. Günü



Resim 3.3. Kontrol grubu 6 numaralı tavşan çalışmanın 42. günü



Resim 3.4. PRP-Q1 grubundan 1 numaralı tavşan çalışmanın 11. Günü



Resim 3.5. PRP-Q1 grubunda 5 numaralı tavşanda çalışmanın 28. günü



Resim 3.6. PRP-Q1 grubu 3 numaralı tavşan çalışmanın 5. Günü



Resim 3.7. PRP-Q1 grubu 3 numaralı tavşan çalışmanın 42.günü



Resim 3.8. PRP grubunda 7 numaralı tavşanın çalışmanın 7. günü



Resim 3.9. PRP grubunda 7 numaralı çalışmanın 28. gününde skar dokusu



Resim 3.10. PRP grubundan 9 numaralı tavşanın çalışmanın 21. Günü



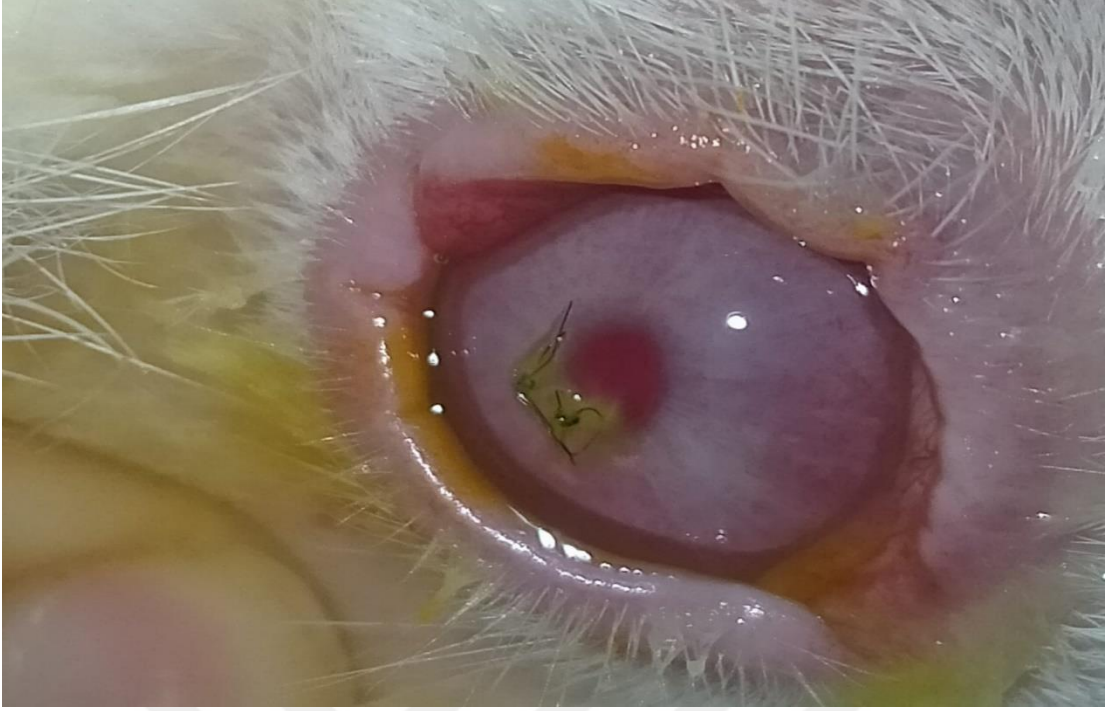
Resim 3.11. PRP grubunda 10 numaralı tavşan çalışmanın 42.günü



Resim 3.12. Q1 grubunda 6 numaralı tavşanın çalışmanın 21. Günü



Resim 3.13. Q1 grubu 6 numaralı tavşan çalışmanın 42. günü



Resim 3.14. Q5 grubunda 2 numaralı tavşanın çalışmanın 15. Günü



Resim 3.15. Q5 grubu 2 numaralı tavşan çalışmanın 42.günü

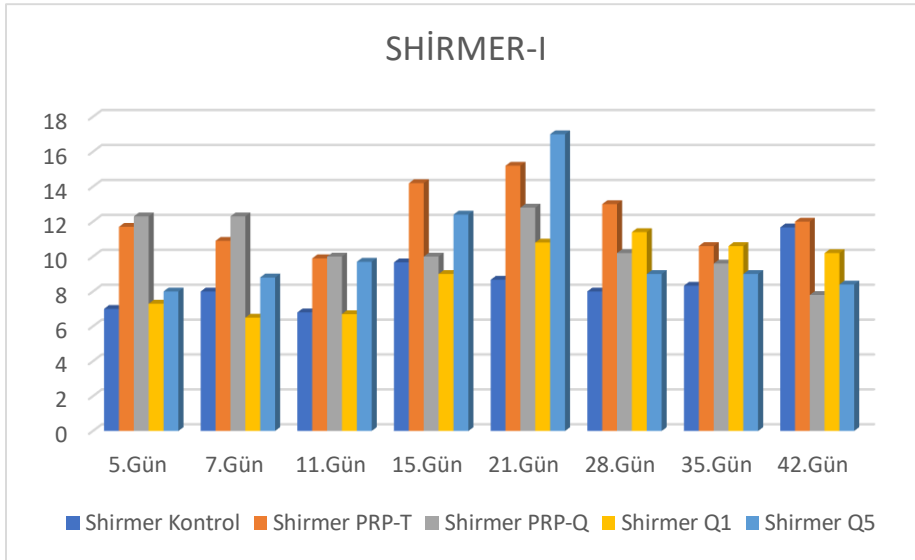
Çizelge 3.1. Çalışma Gruplarında Shirmer-Test 1 Ölçümlerinin Zaman ve Gruplara Göre Karşılaştırılması (Ort±SS).

Gruplar	Shirmer-I					p
	Kontrol (n=6)	PRP (n=10)	PRP-Q1 (n=10)	Q1 (n=10)	Q5 (n=10)	
5.Gün	7,0 ^b ±1,15	11,7 ^a ±3,95	12,3 ^a ±3,47	7,3 ^b ±2,91	8,0 ^b ±2,75	0,001*
7.Gün	8,0 ^{bc} ±3,08	10,9 ^a ±3,9	12,3 ^{ab} ±4,19	6,5 ^c ±2,37	8,8 ^{abc} ±3,74	0,008*
11.Gün	6,8 ^b ±2,59	9,9 ^a ±2,42	10,0 ^a ±2,98	6,7 ^b ±2,16	9,7 ^a ±3,71	0,028*
15.Gün	9,67±2,08	14,2±3,27	10,0±2,83	9,0±5,1	12,4±3,78	0,201
21.Gün	8,67±4,04	15,2±4,55	12,8±3,19	10,8±4,15	17,0±4,64	0,067
28.Gün	8,0±2,65	13,0±4,8	10,2±2,77	11,4±2,61	9,0±4,18	0,320
35.Gün	8,33±2,52	10,6±3,21	9,6±1,52	10,6±3,21	9,0±1,58	0,643
42.Gün	11,67±6,43	12,0±2,55	7,8±2,59	10,2±3,03	8,4±3,13	0,278
P	0,539	0,128	0,184	0,189	0,119	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

Schirmer test-I gözyaşı testi (STT) sonuçlarının grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.1 ve şekil 3.1’de verildi. STT-I değeri için 5. günde Kontrol Grubu ile PRP ve PRP-Q1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (P:0.001). Diğer yandan aynı ölçüm zamanında, Kontrol Grubu ile Q1 ve Q5 karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi (P>0.05). Yedinci gün ölçümlerinde, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fark gözlendi (P=0.008). PRP-Q1 grubundaki sonuç anlamlı olacak şekilde en yüksek seviyede ölçüldü (P=0.008). Onbirinci günde Kontrol grubu ile Q1 grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi (P>0.05). Aynı ölçüm zamanlarında kontrol grubu ile PRP, PRP-Q1 ve Q5 arasında anlamlı fark gözlemlendi (P: 0,028). Her bir grup için 15. 21. 28. 35. ve 42. gündeki ölçümler arasındaki farklar incelendiğinde bütün gruplarda ölçümler arasında anlamlı farklılıklara rastlanmadı (P>0.05).



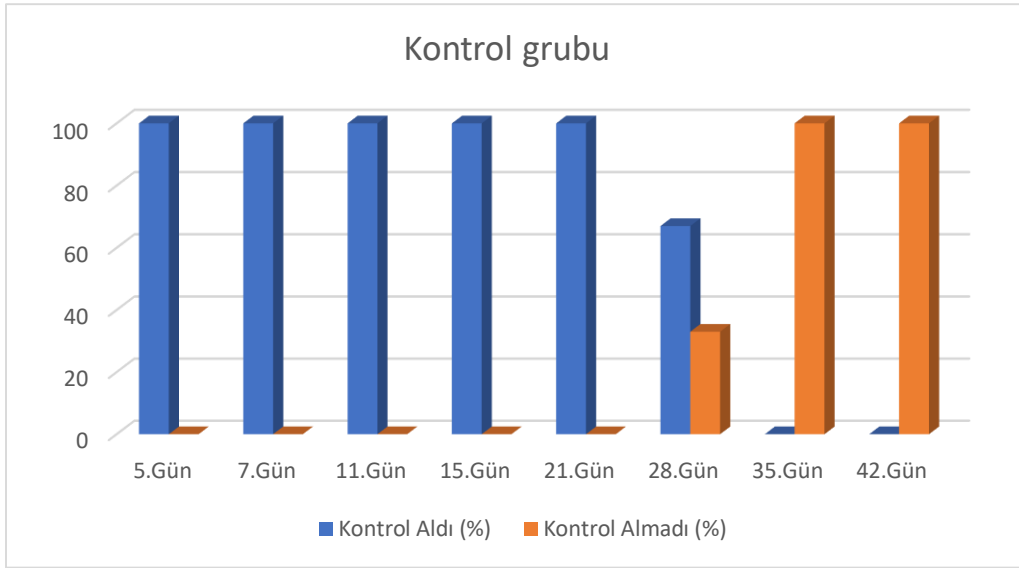
Şekil 3.1: Shirmer- Test I testi ölçüm değerlerinin gruptaki ölçümler arası karşılaştırılması.

Çizelge 3.2. Fluorescein testi ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (%)

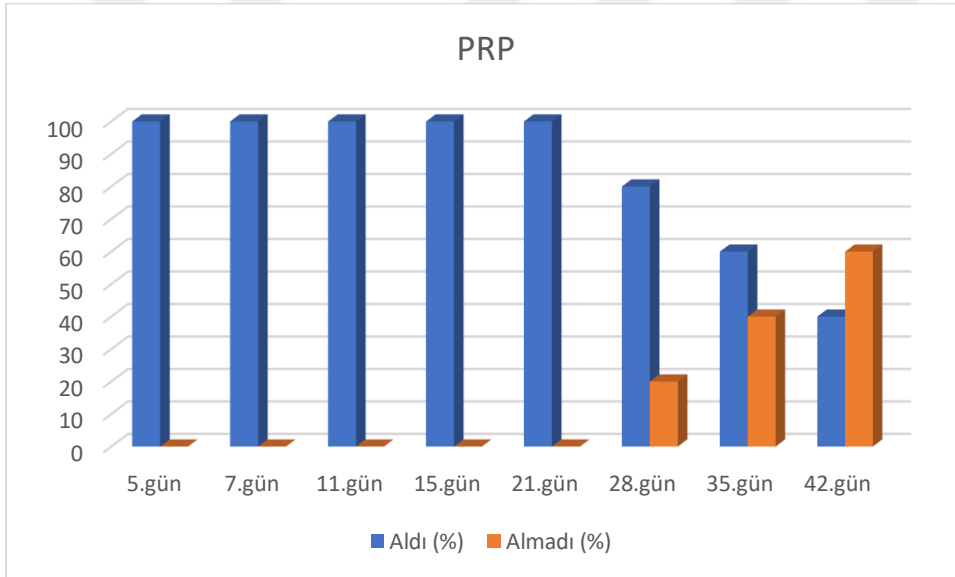
Fluorescein											
Gruplar	Kontrol		PRP		PRP-Q1		Q1		Q5		p
	Aldı (%)	Almadı (%)	Aldı (%)	Almadı (%)	Aldı (%)	Almadı (%)	Aldı (%)	Almadı (%)	Aldı (%)	Almadı (%)	
5.Gün	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	1,000
7.Gün	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	1,000
11.Gün	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	0,466
15.Gün	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	1,000
21.Gün	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	1,000
28.Gün	67	33	80	20	20	80	60	40	40	60	0,367
35.Gün	0	100	60	40	0	100	60	40	20	80	0,096
42.Gün	0	100	40	60	0	100	40	60	20	80	0,381
P	0,010*		0,029*		0,000*		0,021*		0,001*		

P<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır

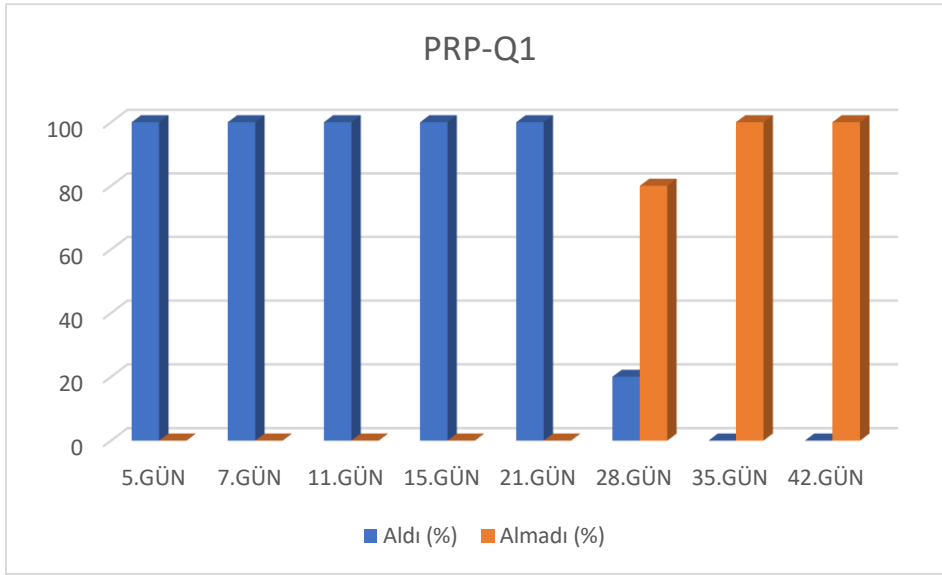
Fluorescein boyama testi yönünden değerlendirme sonuçlarının grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.2 ve şekil 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6’da verildi. Tüm gruplar arasında fluorescein boyama yönünden anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p<0,05$). Çalışmanın 28. gününden itibaren korneada oluşturulan lezyonlu alan tüm gruplarda fluorescein boya ile boyanmadı. Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde 28. günde PRP-Q1 grubu diğer gruplara göre daha hızlı iyileşme göstermiştir.



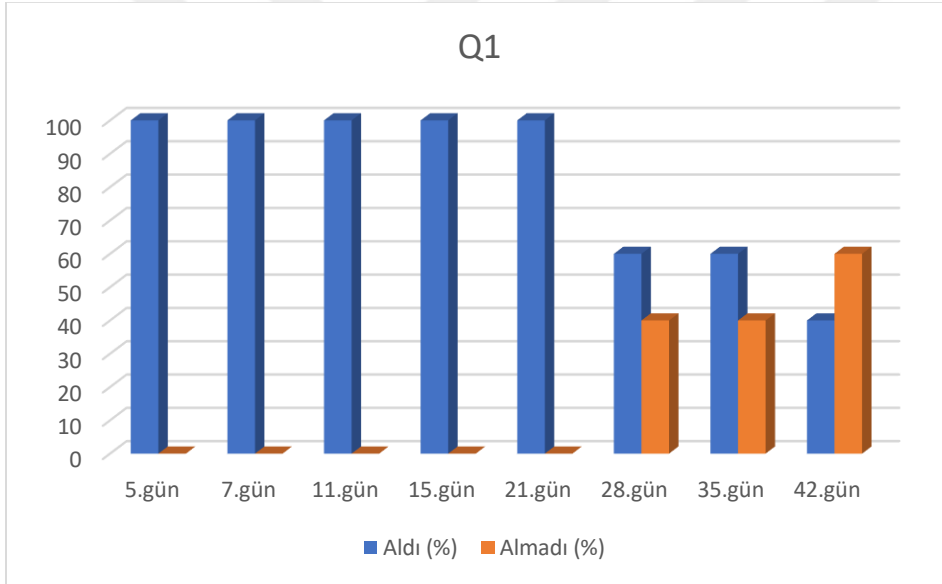
Şekil 3.2: Fluoresein testi ölçüm değerlerinin kontrol grubunda zamana göre karşılaştırılması.



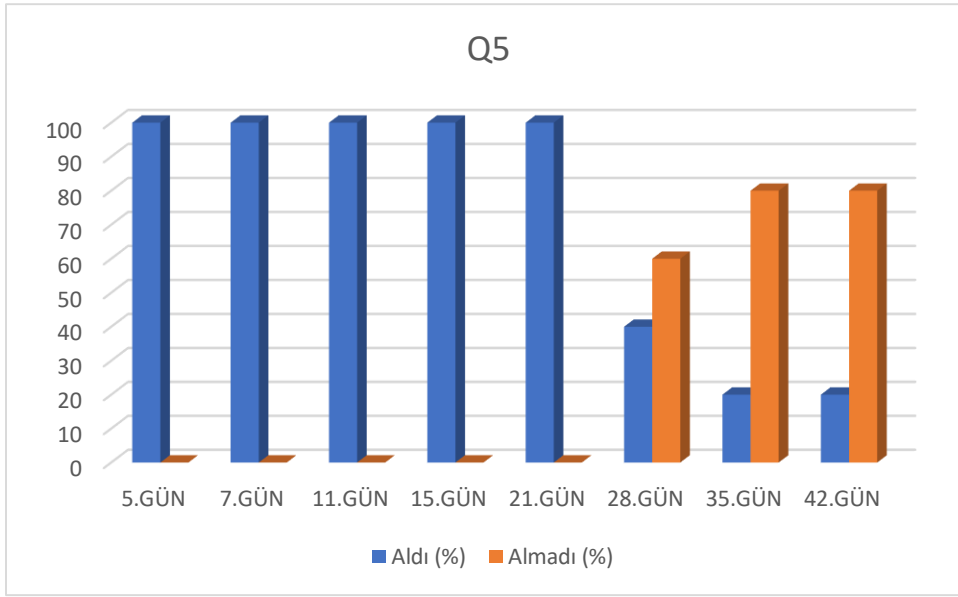
Şekil 3.3: Fluoresein ölçüm değerlerinin PRP grubunda zamana göre karşılaştırılması



Şekil 3.4: Fluoresein ölçüm değerlerinin PRP-Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması



Şekil 3.5: Fluoresein ölçüm değerlerinin Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması



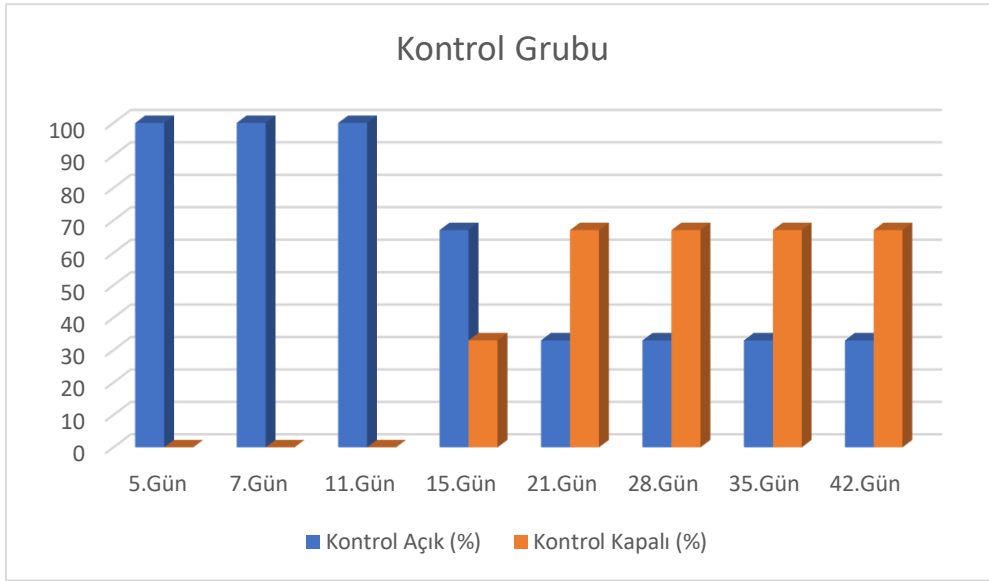
Şekil 3.6: Fluoresein ölçüm değerlerinin Q5 grubunda zamana göre karşılaştırılması

Çizelge 3.3. Ensizyon hattı kontrollerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (%)

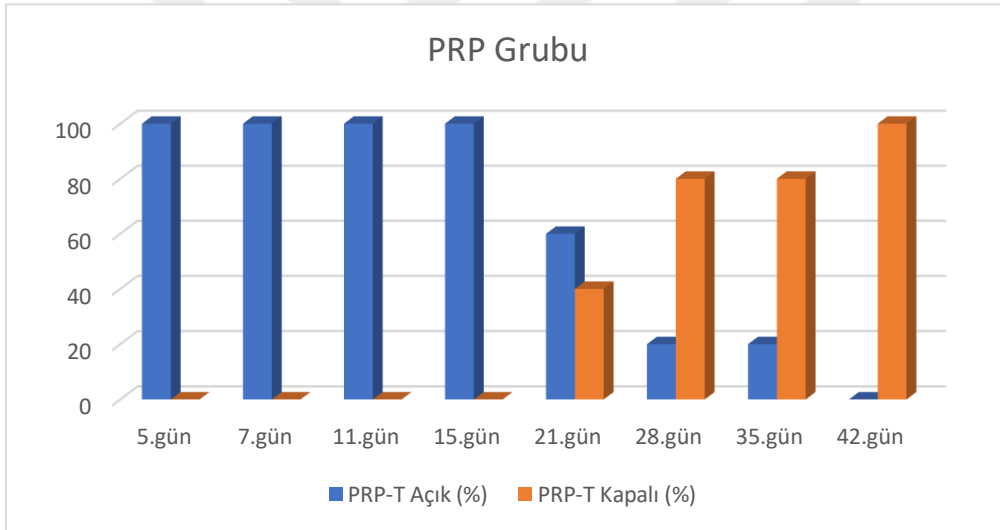
Ensizyon Hattı											
Gruplar	Kontrol		PRP-T		PRP-Q1		Q1		Q5		p
	Açık (%)	Kapalı (%)	Açık (%)	Kapalı (%)	Açık (%)	Kapalı (%)	Açık (%)	Kapalı (%)	Açık (%)	Kapalı (%)	
5.Gün	100	0	100	0	100	0	100	0	80	20	0,451
7.Gün	100	0	100	0	100	0	80	20	40	60	0,084
11.Gün	100	0	100	0	100	0	20	80	40	60	0,013*
15.Gün	67	33	100	0	100	0	0	100	40	60	0,040*
21.Gün	33	67	60	40	60	40	0	100	40	60	0,279
28.Gün	33	67	20	80	40	60	0	100	0	100	0,350
35.Gün	33	67	20	80	0	100	0	100	0	100	0,339
42.Gün	33	67	0	100	0	100	0	100	0	100	0,137
p	0,088		0,000*		0,000*		0,000*		0,013*		

(p<0,05) istatistiksel olarak anlamlıdır.

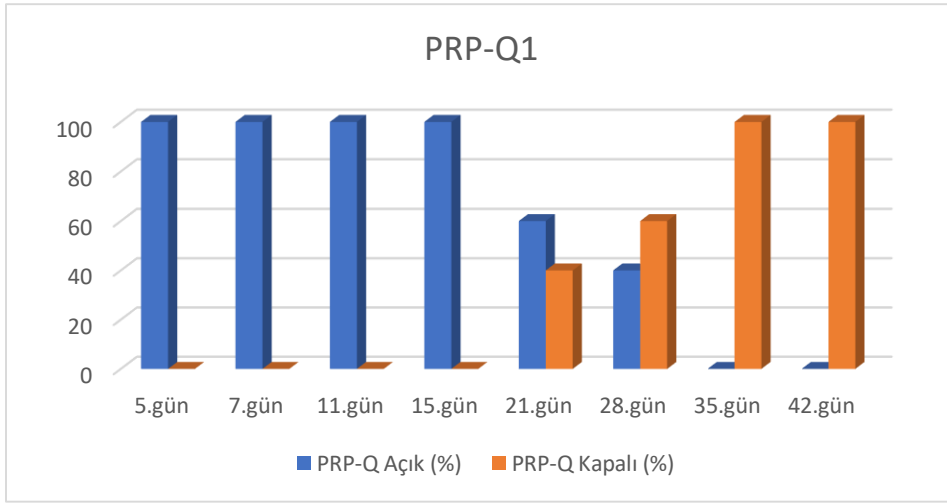
Ensizyon hattı kontrollerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması çizelge 3.3. ve şekil 3.7, 3.8, 3.9, 3.10,3.11’de verilmiştir. Gruplar ensizyon hattının klinik olarak kapanması zamana bağlı olarak incelendiğinde 11. ve 15. günlerde anlamlı farklılıklar görülmüştür. Onbirinci ve 15. günlerde Q1 ve Q5 gruplarında diğer gruplara göre daha hızlı bir iyileşme görülmüştür. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile PRP, PRP-Q1, Q1 ve Q5 grupları arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür (p<0,05).



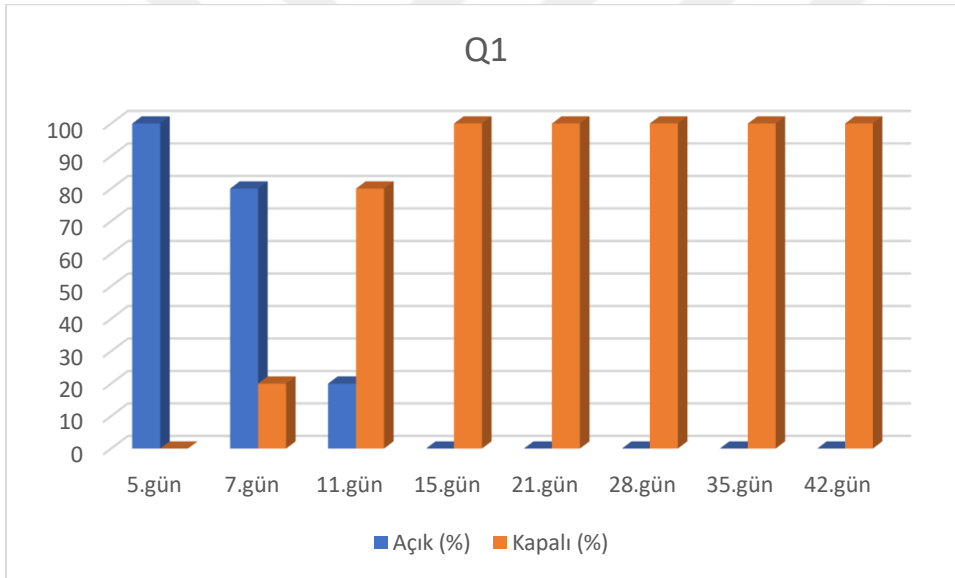
Şekil 3.7: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin Kontrol grubunda zamana göre karşılaştırılması



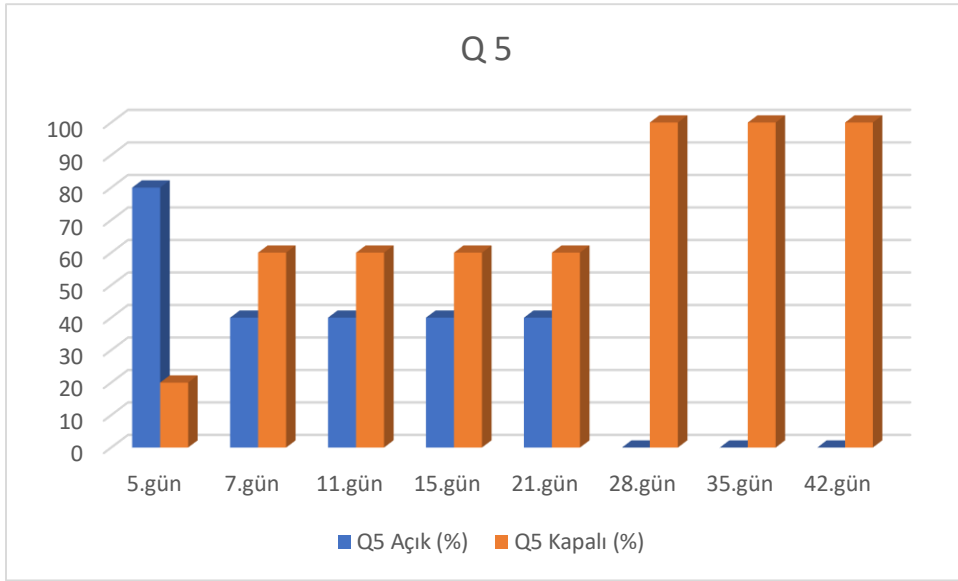
Şekil 3.8: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin PRP grubunda zamana göre karşılaştırılması



Şekil 3.9: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin PRP-Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması



Şekil 3.10: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması

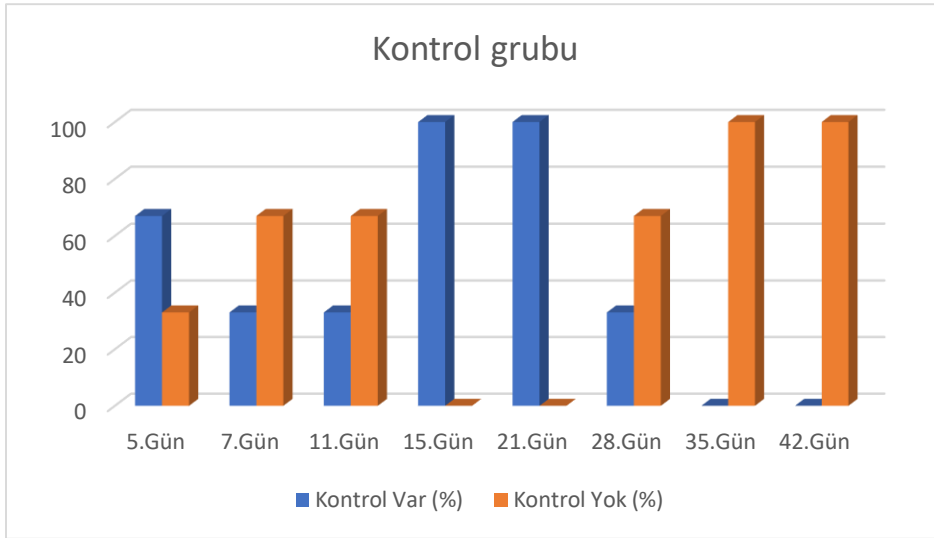


Şekil 3.11: Ensizyon hattı ölçüm değerlerinin Q5 grubunda zamana göre karşılaştırılması

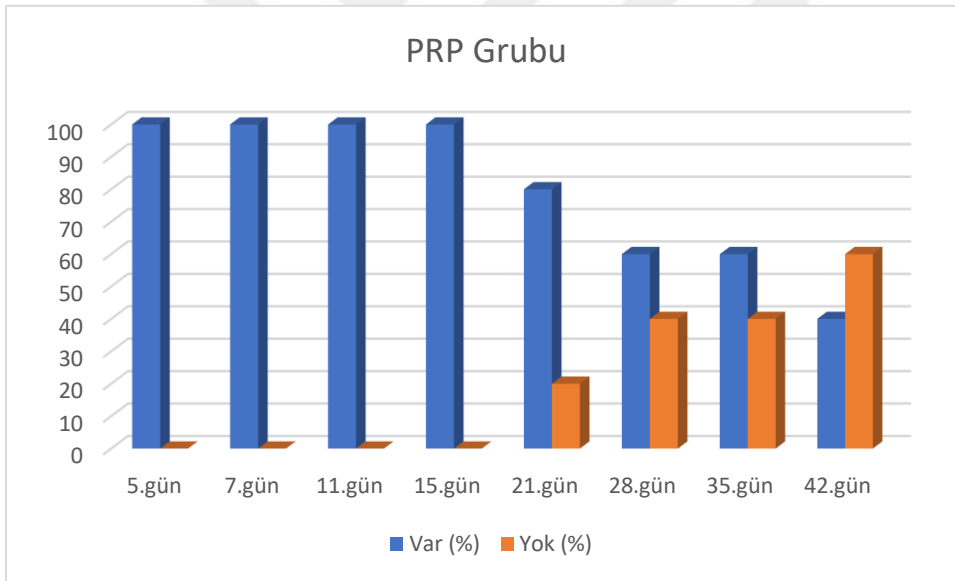
Çizelge 3.4. Purulent akıntı ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (%)

Purulent akıntı (%)											
Gruplar	Kontrol		PRP		PRP-Q1		Q1		Q5		p
	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	
5.Gün	67	33	100	0	60	40	60	40	60	40	0,314
7.Gün	33	67	100	0	80	20	80	20	80	20	0,275
11.Gün	33	67	100	0	80	20	80	20	80	20	0,236
15.Gün	100	0	100	0	80	20	80	20	80	20	0,765
21.Gün	100	0	80	20	80	20	60	60	80	20	0,765
28.Gün	33	67	60	40	0	100	20	80	40	60	0,315
35.Gün	0	100	60	40	0	100	0	100	20	80	0,059
42.Gün	0	100	40	60	0	100	0	100	20	80	0,252
p	0,091		0,040*		0,001*		0,004*		0,094		

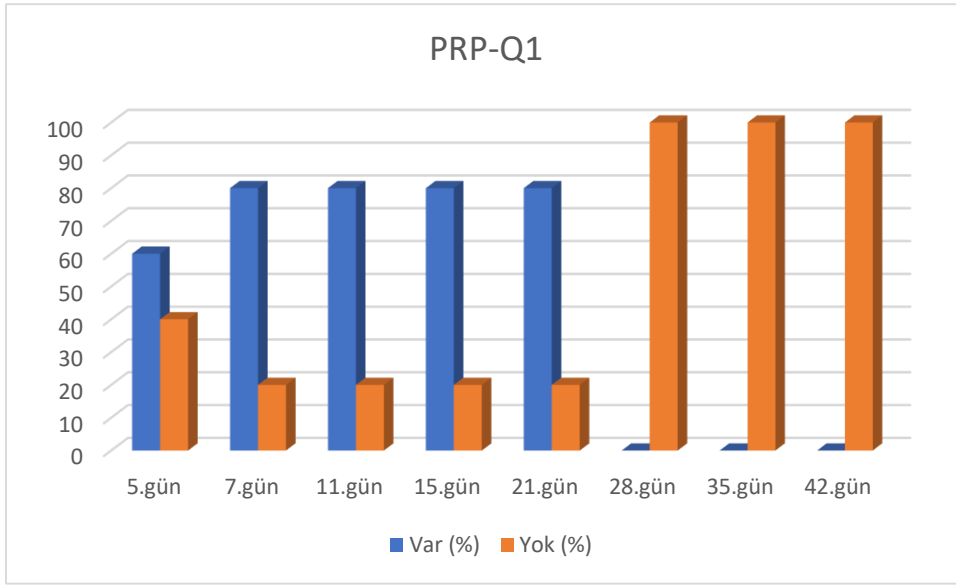
Gruplardaki purulent akıntı bulgusunun karşılaşımla yüzdesi çizelge 3.4 ve şekil 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16’da verildi. Çalışma süresi boyunca yapılan makroskopik muayenelerde purulent akıntı bulgusuna PRP, PRP-Q1 ve Q1 gruplarında rastlandı bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Diğer gruplarda purulent akıntıya rastlanmadı ve istatistiksel açıdan anlamlı görülmedi ($P>0.05$).



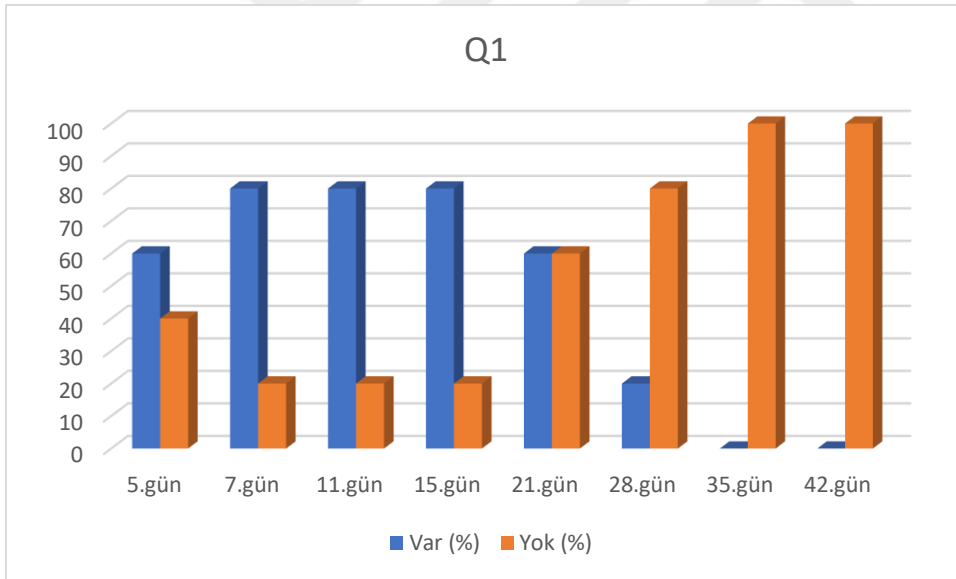
Şekil 3.12: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin Kontrol grubunda zamana göre karşılaştırılması



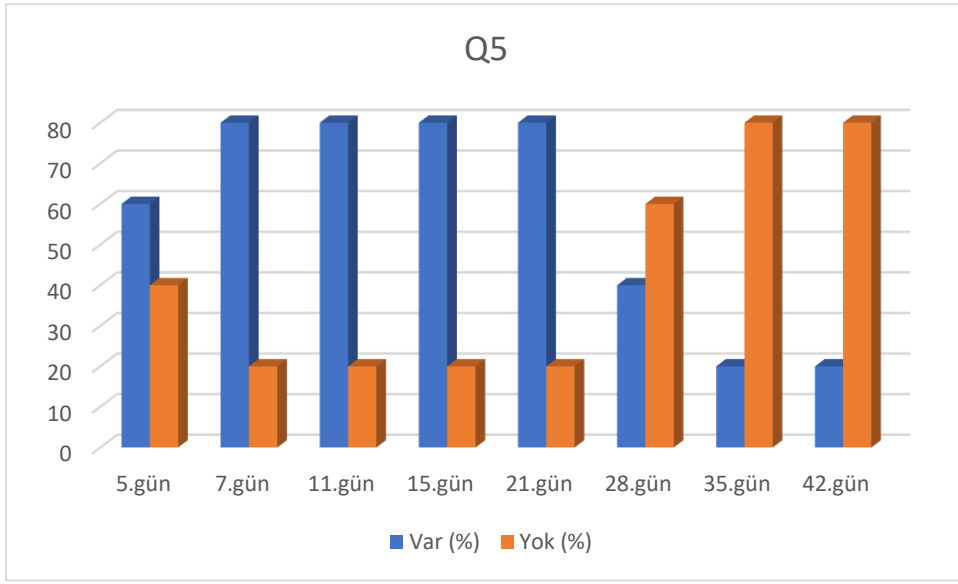
Şekil 3.13: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin PRP grubunda zamana göre karşılaştırılması



Şekil 3.14: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin PRP-Q grubunda zamana göre karşılaştırılması



Şekil 3.15: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması

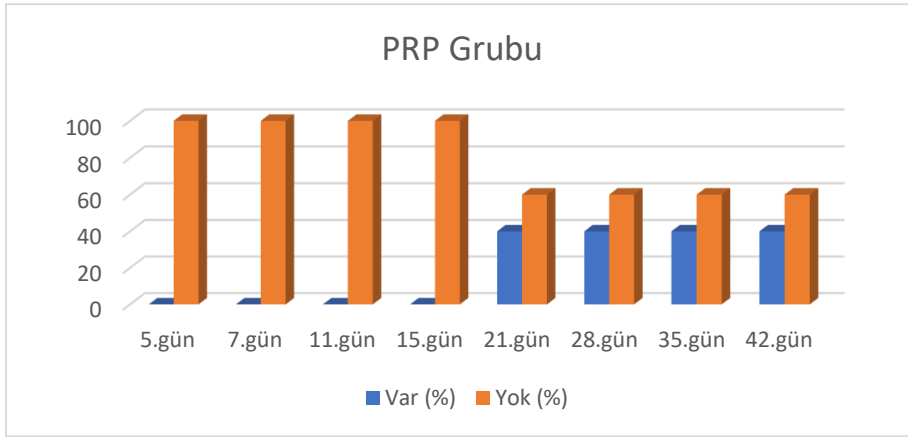


Şekil 3.16: Purulent akıntı ölçüm değerlerinin Q5 grubunda zamana göre karşılaştırılması

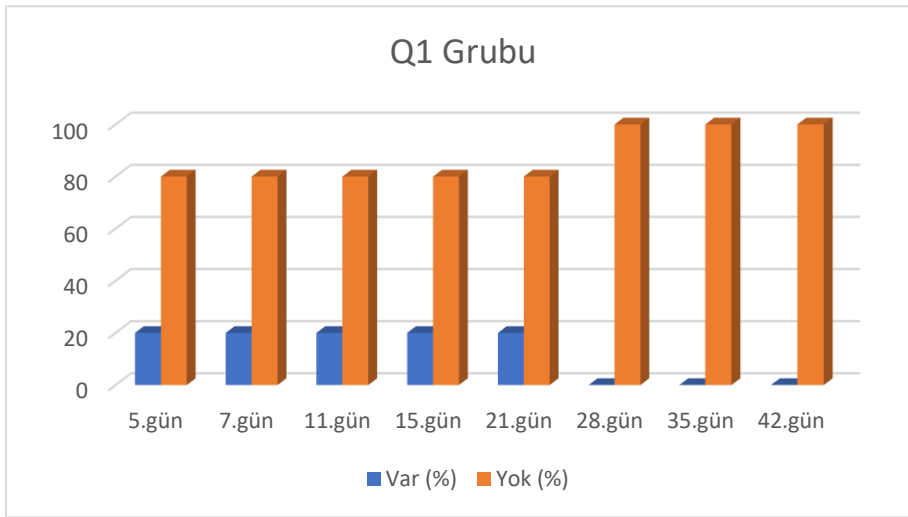
Çizelge 3.5. Klinik olarak Vaskülarizasyon varlığının zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (%)

Vaskülarizasyon											
Gruplar	Kontrol		PRP		PRP-Q1		Q1		Q5		p
	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	
5.Gün	0	100	0	100	0	100	20	80	40	60	0,049*
7.Gün	0	100	0	100	0	100	20	80	40	60	0,197
11.Gün	0	100	0	100	0	100	20	80	40	60	0,422
15.Gün	0	100	0	100	0	100	20	80	20	80	0,584
21.Gün	0	100	40	60	0	100	20	80	0	100	0,252
28.Gün	0	100	40	60	0	100	0	100	0	100	0,096
35.Gün	0	100	40	60	0	100	0	100	0	100	0,096
42.Gün	0	100	40	60	0	100	0	100	0	100	0,096
p	1,000		0,051		1,000		0,713		0,088		

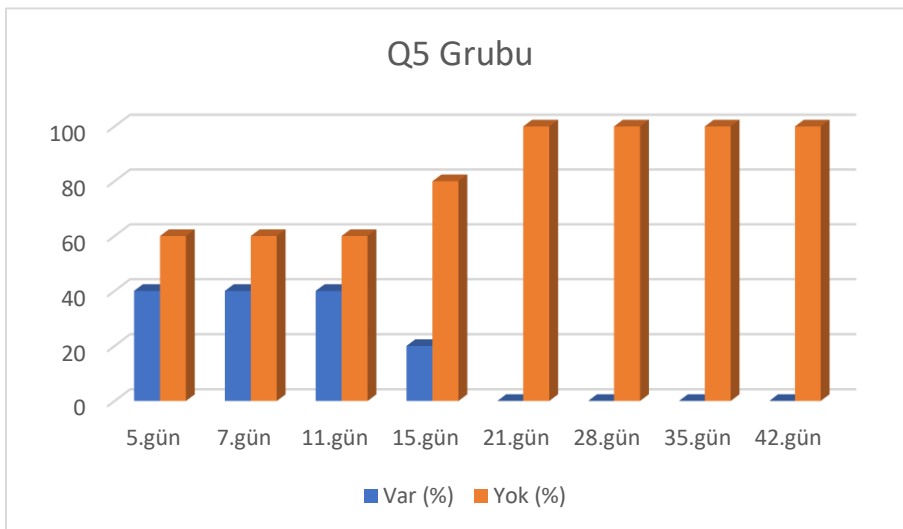
Korneal vaskülarizasyonun makroskopik olarak incelenmesine ilişkin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.5'te ve şekil 3.17, 3.18, 3.19' da verildi. Vaskülarizasyon değeri için 5. günde anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Gruplar arasında vaskülarizasyon yönünden incelendiğinde anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($P>0,05$).



Şekil 3.17: Vaskülarizasyon ölçüm değerlerinin PRP grubunda zamana göre karşılaştırılması



Şekil 3.18: Vaskülarizasyon ölçüm değerlerinin Q1 grubunda zamana göre karşılaştırılması

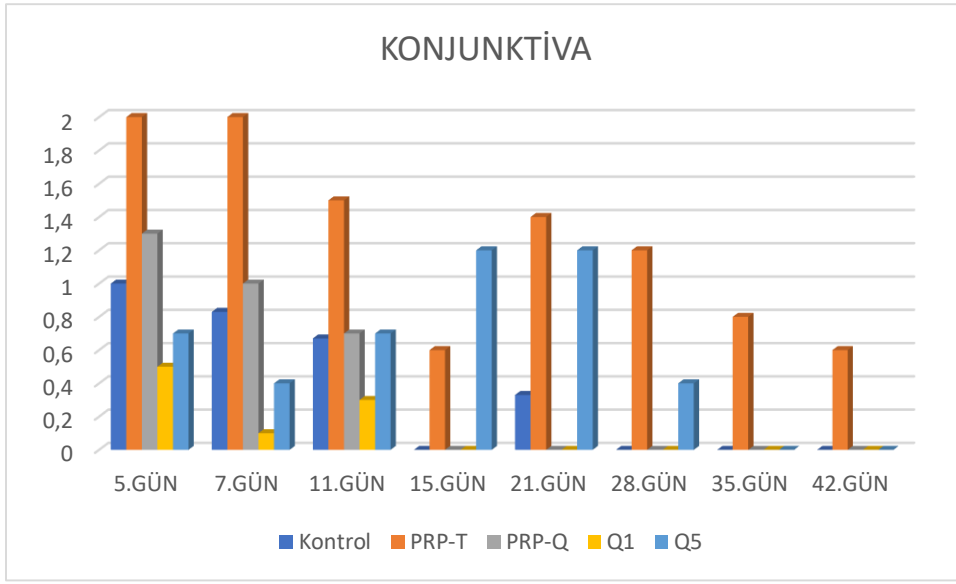


Şekil 3.19: Vaskülarizasyon ölçüm değerlerinin Q5 grubunda zamana göre karşılaştırılması

Çizelge 3.6. Konjunktival Hipereminin klinik muayene ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (Ort±SS)

	Konjunktiva					p
	Kontrol	PRP-T	PRP-Q1	Q1	Q5	
5.gün	1,0 ^b ±1,1	2,0 ^a ±0,0	1,3 ^{ab} ±0,95	0,5 ^b ±0,71	0,7 ^b ±0,95	0,002*
7.gün	0,83 ^b ±0,98	2,0 ^a ±0,0	1,0 ^b ±1,05	0,1 ^c ±0,32	0,4 ^{bc} ±0,7	0,000*
11.gün	0,67±1,03	1,5±0,85	0,7±0,95	0,3±0,67	0,7±0,95	0,061
15.gün	0,0 ^b ±0,0	0,6 ^{ab} ±0,89	0,0 ^b ±0,0	0,0 ^b ±0,0	1,2 ^a ±0,84	0,023*
21.gün	0,33 ^b ±0,58	1,4 ^a ±0,89	0,0 ^b ±0,0	0,0 ^b ±0,0	1,2 ^a ±0,84	0,003*
28.gün	0,0 ^b ±0,0	1,2 ^a ±1,1	0,0 ^b ±0,0	0,0 ^b ±0,0	0,4 ^{ab} ±0,55	0,019*
35.gün	0,0±0,0	0,8±1,1	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,093
42.gün	0,0±0,0	0,6±0,89	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,141
P	0,614	0,175	0,158	0,088	0,139	

Konjunktival mukozaların makroskobik incelenmesinde varyans analizi kullanılmıştır ve sonuçlar çizelge 3.6 ve şekil 3.20’ de verilmiştir. Beşinci gün incelendiğinde PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Aynı şekilde incelendiğinde kontrol grubu ile PRP-Q1, Q1 ve Q5 grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. PRP grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir (p:0,002). Yedinci gün PRP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi. Aynı zamanda Q1 grubu ile kontrol ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Kontrol grubu, PRP-Q1 ve Q5 grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. ON beşinci gün muayenesinin incelenmesinde Q5 grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi (p:0,023). Yirmi birinci gün muayenesinde kontrol grubu ile PRP-Q1 ve Q1 grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Aynı şekilde PRP ve Q5 grupları arasında da anlamlı farklılıklar gözlenmedi. Aynı ölçüm zamanlarında kontrol grubu ile PRP ve Q5 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Yirmi sekizinci gün ölçümlerinde kontrol grubu ile PRP-Q1, Q1 ve Q5 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmedi. PRP ve Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmedi. Kontrol grubu ile PRP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi (p>0,05).



Şekil 3.20: Konjunktiva değerlerinin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

3.2. Histopatolojik Bulgular

Korneal yangı açısından 11. günde yapılan değerlendirmelerde skorlar K grubunda bir olguda 4, bir olguda 1 ve bir olguda 0 olarak; Q1 grubunda bir olguda 3, iki olguda 1 ve iki olguda 0 olarak; Q5 grubunda bir olguda 4 ve dört olguda 1 olarak; PRP grubunda bir olguda 2 ve dört olguda 1 olarak; PRP-Q1 grubunda ise iki olguda 4, iki olguda 1 ve bir olguda 0 olarak belirlendi. 42. günde yapılan değerlendirmelerde ise skorlar K grubunda bir olguda 1, iki olguda 0; Q1 grubunda iki olguda 1 ve üç olguda 0; Q5 grubunda iki olguda 1 ve iki olguda 0; PRP grubunda bir olguda 4, bir olguda 2, iki olguda 1 ve bir olguda 0; PRPQ grubunda ise bir olguda 1 ve dört olguda 0 olarak belirlendi.

Neovaskülarizasyon açısından 11. günde yapılan değerlendirmelerde skorlar K grubunda bir olguda 1, iki olguda 0; Q1 grubunun tamamında 0; Q5 grubunda üç olguda 1, iki olguda 0; PRP grubunda bir olguda 1, dört olguda 0; PRP-Q1 grubunun tümünde 0 olarak belirlendi. 42. günde yapılan değerlendirmelerde ise skorlar K grubunda bir olguda 1, iki olguda 0; Q1 grubunda iki olguda 1, üç olguda 0; Q5 grubunda iki olguda 1, iki olguda 0; PRP grubunda bir olguda 4, bir olguda 2, iki olguda 1 ve bir olguda 0; PRP-Q1 grubunda ise bir olguda 1, dört olguda 0 olarak belirlendi.

Fibrozis açısından yapılan 11. Günde yapılan değerlendirmelerde skorlar K grubunda tüm olgularda 0, Q1 grubunda bir olguda 1, dört olguda 0; Q5 grubunda iki olguda 1, üç olguda 0; PRP grubunda üç olguda 1, iki olguda 0; PRP-Q1 grubunda ise bir olguda 2, dört olguda 0 olarak belirlendi. 42. günde yapılan değerlendirmelerde ise skorlar K grubunda tüm olgularda 0; Q1 grubunda iki olguda 1, üç olguda 0; Q5 grubunda bir olguda 1, dört olguda 0; PRP grubunda bir olguda 3, iki olguda 2, bir olguda 1 ve bir olguda 0; PRP-Q1 grubunda ise bir olguda 2 ve dört olguda 0 olarak gözlenmiştir.

Kornea epitel kalınlığı, neovaskülarizasyon, fibrozis ve yangı açısından yapılan değerlendirmelerde, 11. günde ve 42. günde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Epitel kalınlığı 11. günde en yüksek PRP-Q1 grubunda iken (27,2 μm), en düşük Q1 grubunda görüldü (17,2 μm). 42. günde ise en yüksek PRP grubunda iken (22,2 μm), en düşük K grubundaydı (14,6 μm). Neovaskülarizasyon, fibrozis ve yangı açısından 11. günde gruplar arası değerler birbirine çok yakın iken, her üç parametre için de 42. günde PRP grubunun kontrole göre istatistiksel olarak anlamsız fakat sayısal olarak sayısal farklılık dikkati çekti. Histopatolojik bulgulara ait veriler Çizelge-3.7’de sunulmuştur.

Çizelge 3.7: Gruplar arasında histopatolojik bulguların karşılaştırılmasına ait istatistiksel veriler.

Gün	Grup	Yangı	Neovaskülarizasyon	Fibrosis	Epitelyal Kalınlık (µm)
11	Kontrol	1,670 ± 1,20	0,333 ± 0,333	0,000 ± 0,000	21,670 ± 3,760
	Q1	1,000 ± 0,548	0,000 ± 0,000	0,200 ± 0,200	17,200 ± 1,390
	Q5	1,600 ± 0,600	0,600 ± 0,245	0,400 ± 0,245	24,400 ± 2,600
	PRP	1,200 ± 0,200	0,200 ± 0,200	0,600 ± 0,245	22,000 ± 3,080
	PRP-Q1	2,000 ± 0,837	0,000 ± 0,000	0,400 ± 0,400	27,200 ± 4,630
		P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
42	Kontrol	0,333 ± 0,333	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	14,667 ± 0,882
	Q1	0,400 ± 0,245	0,200 ± 0,200	0,400 ± 0,245	19,800 ± 3,890
	Q5	0,500 ± 0,289	0,000 ± 0,000	0,245 ± 0,250	19,250 ± 3,900
	PRP	1,600 ± 0,678	1,000 ± 0,548	1,600 ± 0,510	22,200 ± 1,740
	PRP-Q1	0,200 ± 0,200	0,000 ± 0,000	0,400 ± 0,400	19,800 ± 0,917
		P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

NS: non-spesifik

Histopatolojik olarak epitelyal restorasyon, epitelyal downgrowth, stromal bütünlük, stromal overgrowth ve endotelyal bütünlük değerleri açısından yapılan değerlendirmeler skoraşeklinde değil, yalnızca var-yok şeklinde gruplandırılmıştır.

Epitelyal restorasyonun 11. günde Q5 grubunda tüm olgularda, Q1 ve PRP grubunda 4 olguda, PRPQ grubunda iki olguda ve K grubunda 1 olguda şekillendiği görüldü. 42. günde ise epitelyal restorasyon K, Q5 ve PRP grubunda tüm olgularda, Q1 grubunda 4 olguda, PRPQ grubunda ise yalnızca 2 olguda şekillendiği gözlendi.

Epitelyal downgrowth varlığı 11. günde Q5 grubunda 1 olguda, K, Q1 ve PRP grubunda 2 olguda, PRPQ grubunda ise 4 olguda gözlendi. 42. günde ise PRP grubunda 2 olguda Q1, Q5 ve PRPQ gruplarında 1 olguda gözlenirken, K grubunda ise gözlenmedi.

Stromal bütünlük 11. günde PRPQ grubunda 1 olguda, 42. günde ise PRP grubunda 1 olguda gözlenmezken, diğer tüm olgularda gözlendi.

Stromal overgrowth 11. günde yalnızca K grubunda 1 olguda, 42. günde ise yalnızca PRP grubundan 1 olguda gözlenirken, diğer olgularda gözlenmedi.

Endotelyal bütünlüğün 11. günde Q5 grubunda tüm olgularda, Q1 ve PRPQ gruplarında 4'er olguda, K grubunda 2 olguda ve PRP grubunda ise 3 olguda sağlandığı görüldü. 42. günde ise endotelyal bütünlük K ve Q5 gruplarında tüm olgularda, PRPQ grubunda 4 olguda, Q1 ve PRP gruplarında ise 3'er olguda sağlandığı gözlendi.

3.3. İmmunohistokimyasal Bulgular

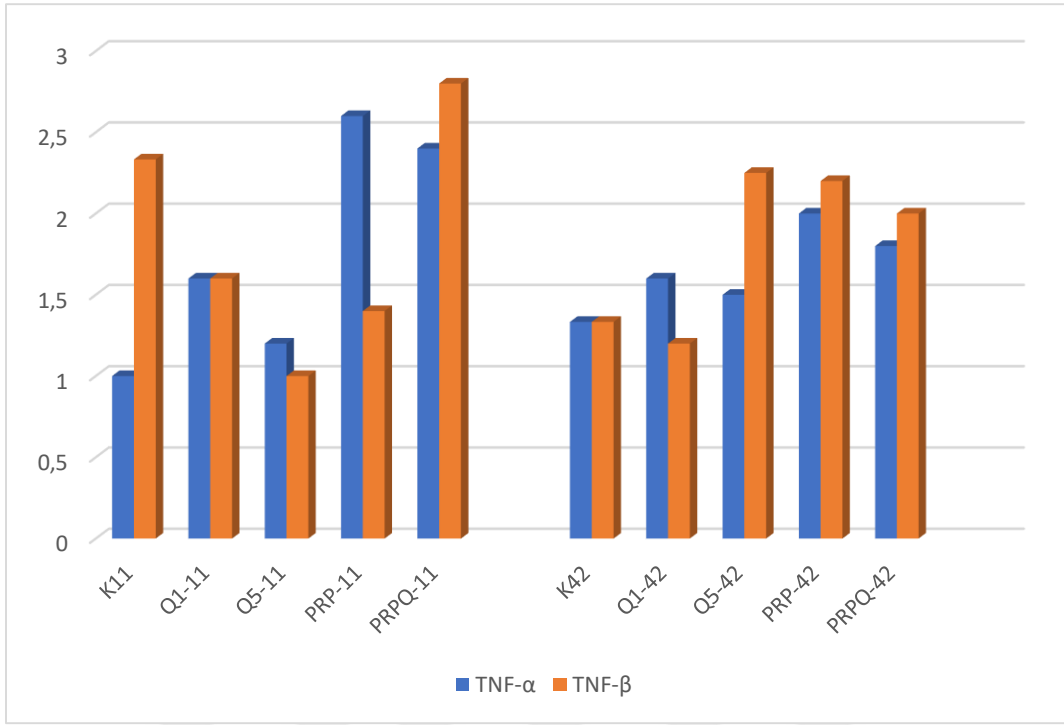
Çizelge 3.8: TNF- α ve TGF- β açısından gruplar arası karşılaştırmaya ait istatistiksel veriler.

Gün	Grup	TNF- α	TGF- β
11	Kontrol	1,000 $\pm$ 0,000 ^c	2,333 $\pm$ 0,333 ^{ab}
	Q1	1,600 $\pm$ 0,245 ^{bc}	1,600 $\pm$ 0,400 ^{ab}
	Q5	1,200 $\pm$ 0,200 ^c	1,000 $\pm$ 0,000 ^b
	PRP	2,600 $\pm$ 0,245 ^a	1,400 $\pm$ 0,400 ^b
	PRPQ	2,400 $\pm$ 0,245 ^{ab}	2,800 $\pm$ 0,200 ^a
		NS	NS
42	Kontrol	1,333 $\pm$ 0,333	1,333 $\pm$ 0,333
	Q1	1,600 $\pm$ 0,245	1,200 $\pm$ 0,200
	Q5	1,500 $\pm$ 0,289	2,250 $\pm$ 0,250
	PRP	2,000 $\pm$ 0,316	2,200 $\pm$ 0,374
	PRPQ	1,800 $\pm$ 0,200	2,000 $\pm$ 0,316
		NS	NS

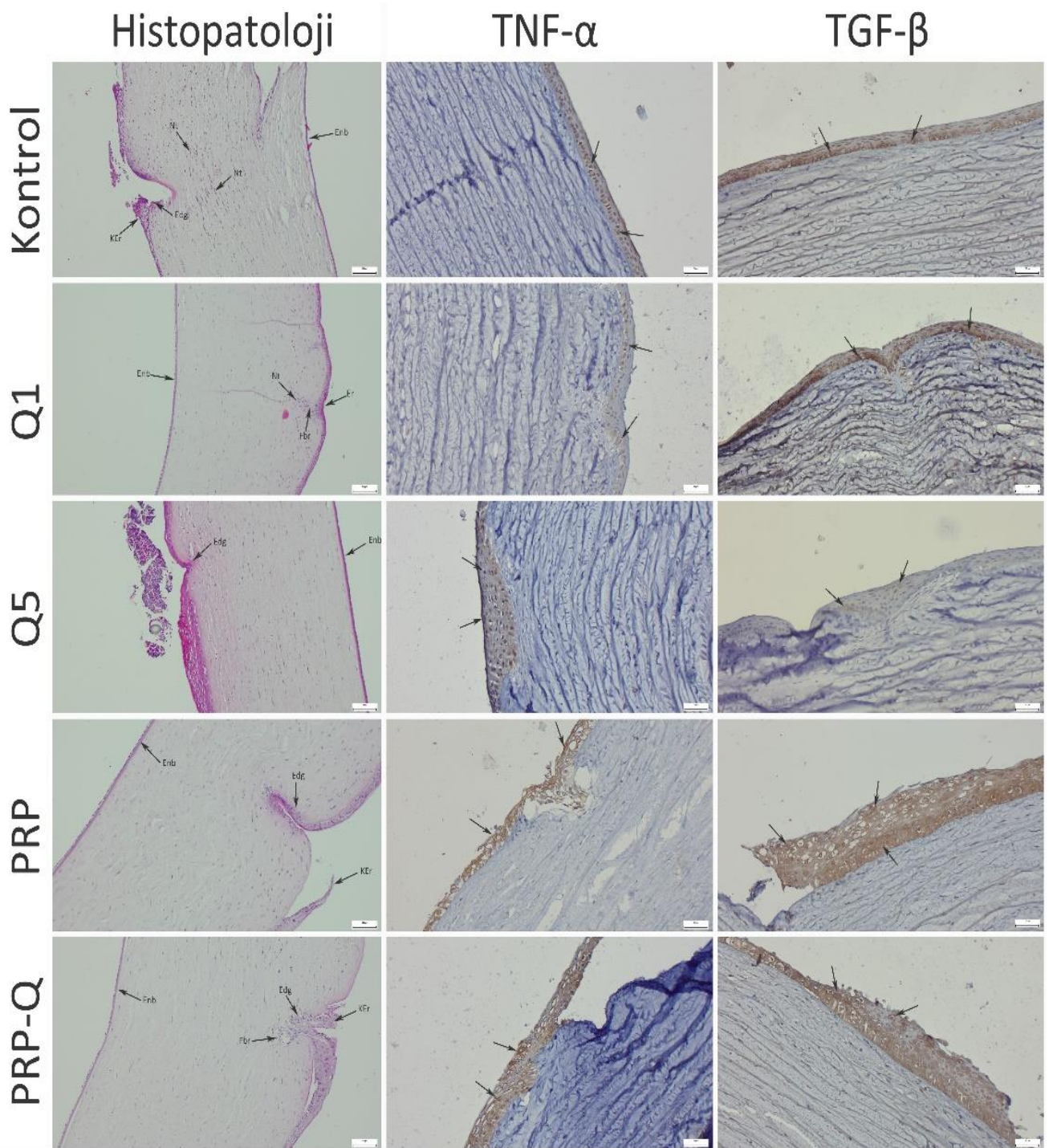
a, b, c: Farklı harflerle ifade edilen ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

TNF- α açısından yapılan değerlendirmelerde pozitifliklerin belirgin şekilde yalnızca kornea epitelinde olduğu, bununla beraber belirgin yangısal hücre aktivasyonuna sahip kesitlerde yangı hücrelerinde de pozitifliklerin görüldüğü dikkati çekti. Fakat korneal stromada herhangi bir pozitifliğe rastlanmadı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise, 11. günde TNF- α 'nın PRP ve PRPQ gruplarında K ve Q5 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). Q1 grubu ise sayısal olarak K ve Q5 grubundan yüksek olmakla beraber anlamlı bir farklılık göstermedi. 42. günde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

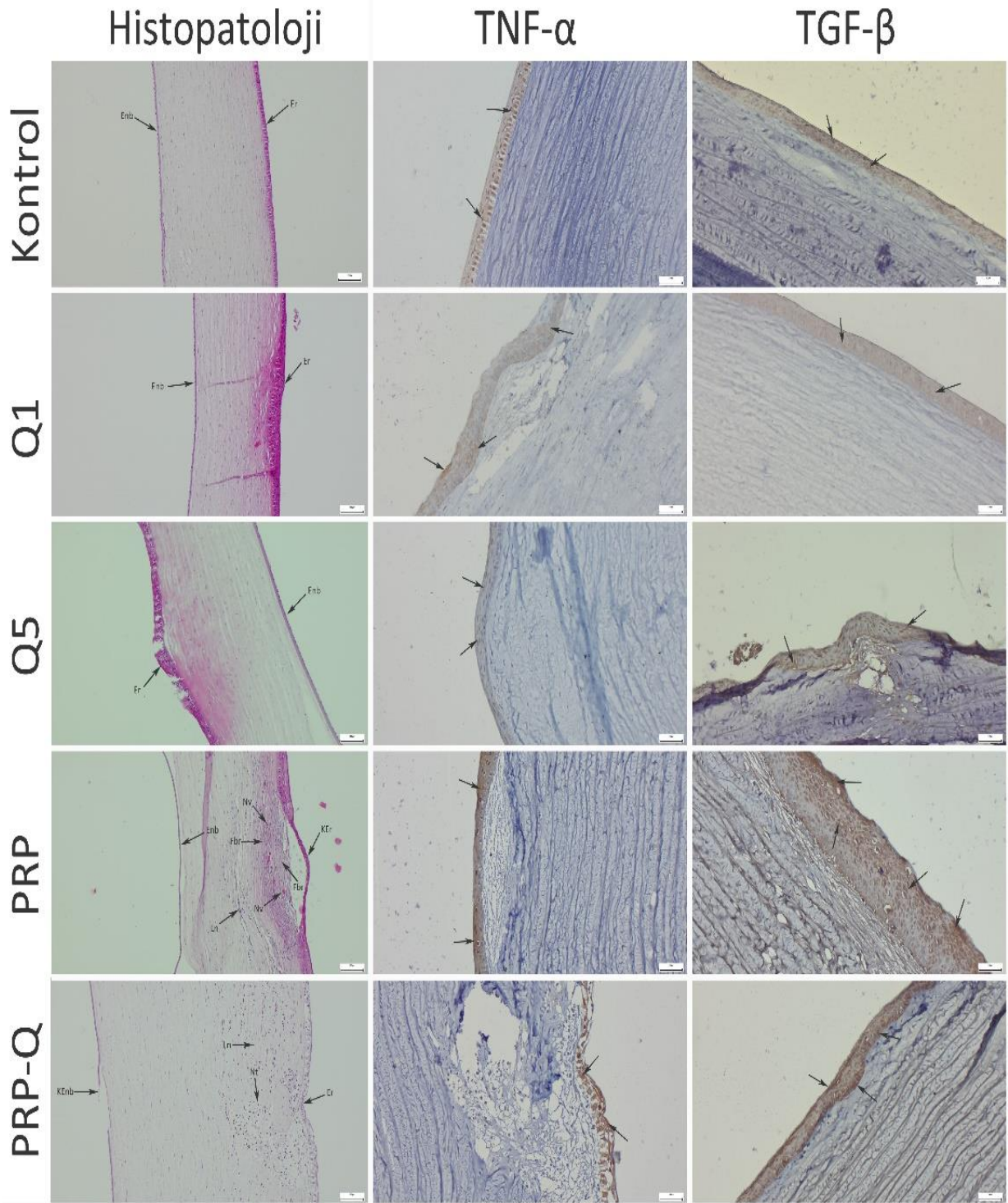
TGF- β için yapılan analizlerde pozitifliklerin belirgin şekilde epitel hücrelerinde bulunduğu dikkati çekti. 11. günde TGF- β 'nın PRPQ grubunda PRP ve Q5 gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$). K ve Q1 gruplarında ise diğer gruplarla belirgin bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$). 42. günde ise gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). İmmunohistokimyasal bulgulara ait istatistiksel veriler Çizelge 3.8'de sunulmuştur.



Şekil 3.21: TNF- α ve TNF- β açısından gruplar arası karşılaştırmaya ait çizelge.



Figür 1: Korneal iyileşme, 11. gün. Kontrol grubunda kısmi epitelyal restorasyon (Ker), epitelyal downgrowth (Edg), stromal nötrofil infiltrasyonları (Nt) ve tam endotel bütünlük (Enb) ile orta dereceli TNF- α ve TGF- β pozitifliği. Q1 grubunda tam epitelyal restorasyon (Er), stromal Nt, hafif fibrozis (Fbr) ile hafif TNF- α ve orta dereceli TGF- β pozitifliği. Q5 grubunda Edg ve Enb ile orta dereceli TNF- α ve hafif TGF- β pozitifliği. PRP grubunda Ker, Eng ve Enb ile belirgin TNF- α ve TGF- β pozitifliği. PRP-Q1 grubunda Ker, Edg, hafif Fbr ve Enb ile belirgin TNF- α ve TGF- β pozitifliği.



Figür 2: Korneal iyileşme 42. gün. Kontrol grubunda Er ve Enb ile orta dereceli TNF- α ve TGF- β pozitifliği. Q1 grubunda Er ve Enb ile hafif TNF- α ve TGF- β pozitifliği. Q5 grubunda Er ve Enb ile hafif TNF- α ve orta dereceli TGF- β pozitifliği. PRP grubunda Ker, belirgin Fbr, neovaskülerizasyon (Nv), lenfosit infiltrasyonları (Ln) ve Enb ile belirgin TNF- α ve TGF- β pozitifliği. PRP-Q1 grubunda Er, Nt, Ln ve kısmi endotelial bütünlük (KEnb) ile belirgin TNF- α ve TGF- β pozitifliği.

Çizelge 3.9: Grupların zamana ve Yangı, Neovask, Fibrozis, TNF- α Skor, TGF- β Skor ve Epitel Kalınlığı parametrelerine göre karşılaştırılması

GRUPLAR	Yangı (skor)	Neovask (skor)	Epitelyal Restorasyon	Epitelyal Downgrowth	Stromal Bütünlük	Stromal Overgrowth	Endotelyal Bütünlük	Fibrozis (skor)	TNF- α Skor	TGF- β Skor	Epitel Kalınlığı
11-K	1.67±2.08	0.33±0.58	0.33±0.58	0.67±0.58	1,00±0,00	0.33±0.58	0.67±0.58	0,00±0,00	1.00 ^d ±0,00	2.33 ^{ab} ±0.58	21.67±6.51
42-K	0.33±0.58	0,00±0,00	1,00±0,00	0,00±0,00	1,00±0,00	0,00±0,00	1,00±0,00	0,00±0,00	1.33 ^{cd} ±0.58	1.33 ^{bcd} ±0.58	14.67±1.53
11-Q1	1,00±1.22	0,00±0,00	0.80±0.45	0.40±0.55	1,00±0,00	0,00±0,00	0.80±0.45	0.20±0.45	1.60 ^{bcd} ±0.55	1.60 ^{bcd} ±0.89	17.20±3.11
42-Q1	0.40±0.55	0.20±0.45	1,00±0,00	0.20±0.45	1,00±0,00	0,00±0,00	0.60±0.55	0.40±0.55	1.60 ^{bcd} ±0.55	1.20 ^{cd} ±0.45	19.80±8.70
11-Q5	1.60±1.34	0.60±0.55	1,00±0,00	0.80±0.45	1,00±0,00	0,00±0,00	1,00±0,00	0.40±0.55	1.20 ^{cd} ±0.45	1.00 ^{cd} ±0.00	24.40±5.81
42-Q5	0.50±0.58	0,00±0,00	1,00±0,00	0.25±0.50	1,00±0,00	0,00±0,00	1,00±0,00	0.25±0.50	1.50 ^{cd} ±0.58	2.25 ^{ab} ±0.50	19.25±7.80
11-PRP	1.20±0.45	0.20±0.45	0.80±0.45	1,00±0,00	1,00±0,00	0,00±0,00	0.40±0.55	0.60±0.55	2.60 ^a ±0.55	1.40 ^{bcd} ±0.89	22.00±6.89
42-PRP	1.60±1.52	1,00±1.22	0.60±0.55	0.40±0.55	0.80±0.45	0.20±0.45	0.60±0.55	1.60±1.14	2.00 ^{abc} ±0.71	2.20 ^{abc} ±0.84	22.20±3.90
11-PRPQ1	2,00±1.87	0,00±0,00	0.40±0.55	0.80±0.45	0.80±0.45	0,00±0,00	0.80±0.45	0.40±0.89	2.40 ^{ab} ±0.55	2.80 ^a ±0.45	27.20±10.35
42-PRP-Q1	0.20±0.45	0,00±0,00	1,00±0,00	0.20±0.45	1,00±0,00	0,00±0,00	0.80±0.45	0.40±0.89	1.80 ^{abcd} ±0.45	2,00 ^{abc} ±0.71	19.80±2.05
p	0.454	0.236	0,070	0,050	0,603	0,314	0,446	0,342	0,038*	0,018*	0.273

*: p<0,05 a, b, c, d: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

Grupların (11-K, 42-K, 11-Q1, 42-Q1, 11-Q5, 42-Q5, 11-PRP, 42-PRP, 11-PRP-Q1, 42-PRP-Q1) Yangı, Neovask, Fibrozis, TNF-Alfa Skor, TGF-Beta Skor ve Epitel Kalınlığı parametrelerine göre karşılaştırılmasında Varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Her bir grubun ikili karşılaştırılmasında ise Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Grupların (11-K, 42-K, 11-Q1, 42-Q1, 11-Q5, 42-Q5, 11-PRP, 42-PRP, 11-PRPQ, 42-PRPQ) Epitelyal Restorasyon, Epitelyal Downgrowth, Stromal Bütünlük, Stromal Overgrowth ve Endotelyal Bütünlük parametrelerine göre karşılaştırılmasında Ki kare analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı.

3.3.Biyokimyasal Bulgular

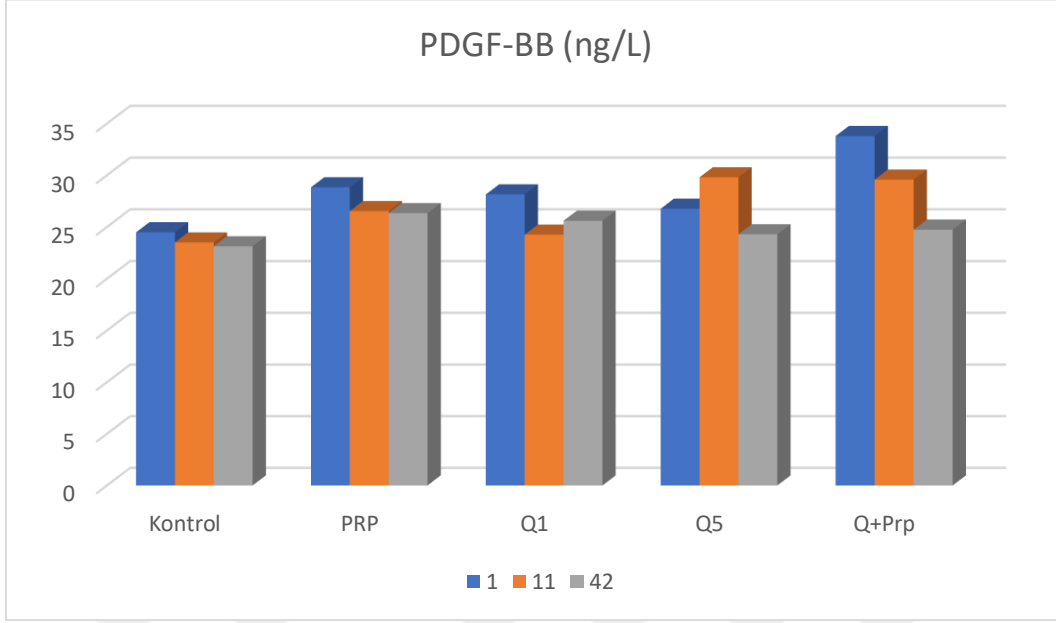
Serum PDGF-BB düzeylerinin ölçümlerinin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına ait Varyans analizi sonuçları çizelge 3.10 ve Şekil 3.22 de verilmiştir. PDGF-BB değerleri 0., 11. ve 42. günlerde değerlendirildiğinde anlamlı farklılıklar gözlenmiş olup, 0. günde PRP-Q1 grubu diğer gruplardan istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar göstermiştir. On birinci günde Q5 grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Kırk ikinci günde kontrol grubu ile Q1 ve PRP grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde; Q1 grubunda 0. ve 11. günler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş gözlenmektedir. Q5 grubunda 11. ve 42. günler arasında zamana bağlı anlamlı bir düşüş gözlenmektedir. PRP-Q1 grubunda ise 42. günde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

Çizelge 3.10: Gruplar arası PDGF-BB düzeyleri

	Kontrol	PRP	Q1	Q5	PRP-Q1	
0	24,4905±,98701 ^b	28,8364±1,81596 ^b	28,1512±1,16274 ^{bA}	26,7690±,91274 ^{bAB}	33,7930±1,81469 ^{Aa}	0,002
11	23,5115±1,49291 ^b	26,5346±1,49282 ^{ba}	24,2644±,69043 ^{bB}	29,8030±1,88801 ^{aA}	29,5830±,84514 ^{aB}	0,008
42	23,1383±,47661 ^b	26,3410±,49451 ^a	25,6039±,90889 ^{aAB}	24,2960±,82940 ^{baB}	24,7450±,60014 ^{baC}	0,044
	0,660	0,376	0,025	0,021	0,000	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).



Şekil 3.22: Serum PDGF-BB düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.

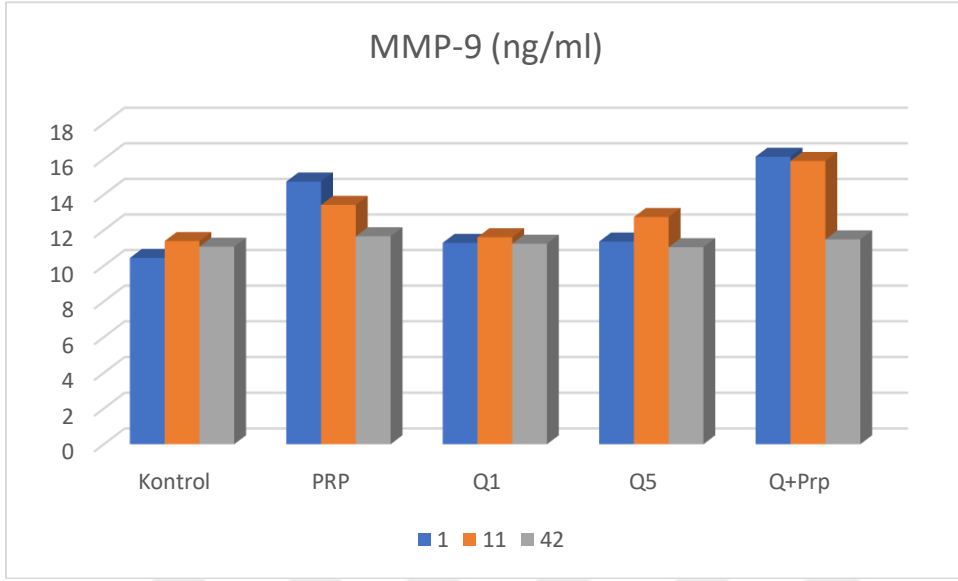
Serum MMP-9 düzeylerinin ölçümlerinin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına ait Varyans analizi sonuçları çizelge 3.11 ve şekil 3.23 de verilmiştir. MMP-9 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılmasında 0. ve 11. günler arasında anlamlı farklılıklar gözlenmektedir. 0. gün değerlendirildiğinde Kontrol, Q1 ve Q5 grupları ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$). On birinci günde Kontrol, PRP ve Q1 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde PRP ve PRP-Q1 gruplarında 42. günde diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Q5 grubunda 11. gün ile diğer günler arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

Çizelge 3.11: Zamana göre gruplar arası MMP-9 düzeyi

	Kontrol	PRP	Q1	Q5	PRP-Q1	
0	10,4433±,80352 ^b	14,7370±,54152 ^{aA}	11,2920±,53327 ^b	11,3610±,33726 ^{bB}	16,1322±,67684 ^{aA}	0,000
11	11,3900±,74494 ^c	13,4230±,49688 ^{bA}	11,6090±,29161 ^c	12,7440±,47593 ^{bcA}	15,8911±,43080 ^{aA}	0,000
42	11,0733±,48395	11,6590±,33346 ^B	11,2430±,32214	11,0480±,43841 ^B	11,4833±,61061 ^B	0,834
	0,625	0,000	0,811	0,019	0,000	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.23: Serum MMP-9 düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı

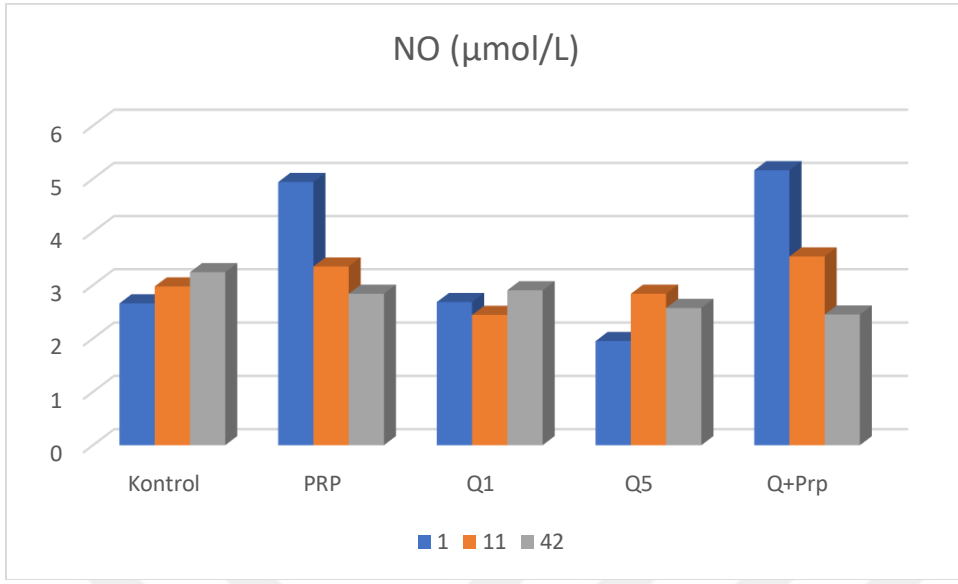
Serum NO düzeylerinin ölçümlerinin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına ait Varyans analizi sonuçları çizelge 3.12 ve şekil 3.24 de verilmiştir. NO düzeylerinin zamana göre incelenmesinde 0, 11 ve 42. günler arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Sıfırıncı günde Kontrol Grubu ile PRP ve PRP-Q1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P:0.000$). Diğer yandan aynı ölçüm zamanında, Kontrol Grubu ile Q1 ve Q5 karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($P>0.05$). On birinci günde Kontrol, Q1 ve PRP-Q1 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p:0,001$). Kırk ikinci günde Kontrol grubu ile Q5 grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p:0.034$). Gruplar kendi içinde zamana göre karşılaştırıldığında PRP ve PRP-Q1 gruplarında 0, 11 ve 42. günlerde anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 3.12: Gruplar arası ve zamana göre NO düzeyleri.

	Kontrol	PRP	Q1	Q5	PRP-Q1	
0	2,6579±,48031 ^b	4,9393±,45411 ^{aA}	2,6828±,33823 ^b	1,9518±,29435 ^b	5,1610±,35527 ^{aA}	0,000
11	2,9760±,15069 ^{cb}	3,3500±,19766 ^{baB}	2,4420±,15425 ^d	2,8380±,16657 ^{dc}	3,5400±,10611 ^{aB}	0,001
42	3,2440±,18806 ^a	2,8380±,18070 ^{baC}	2,9040±,20429 ^{ba}	2,5720±,13944 ^b	2,4500±,12896 ^{bC}	0,034
	0,605	0,005	0,605	0,081	0,000	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.24: Serum NO düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.

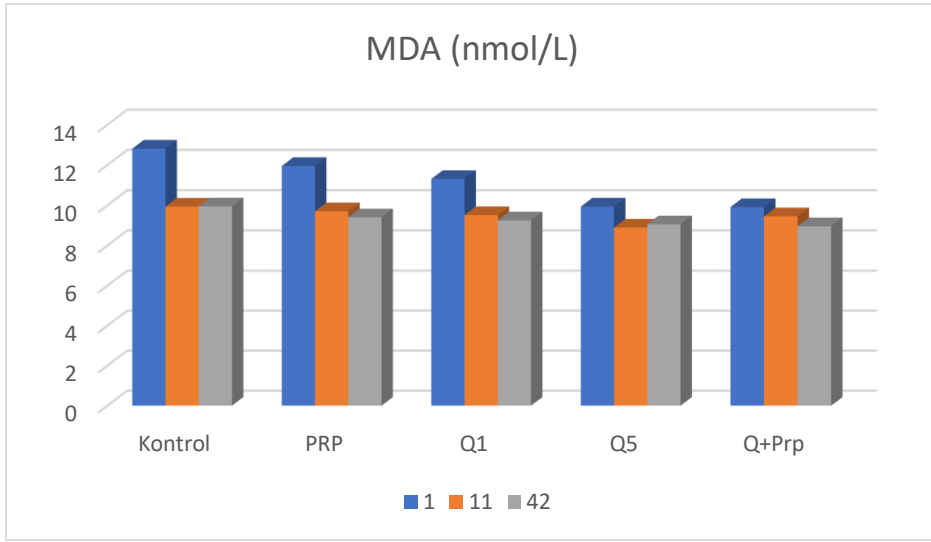
Serum MDA düzeylerinin ölçümlerinin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına ait Varyans analizi sonuçları çizelge 3.13 ve şekil 3.25 de verilmiştir. MDA düzeylerinin zamana göre incelenmesinde 0, 11 ve 42. günler arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($P>0.05$). Her bir grup kendi içinde incelendiğinde Kontrol ve Q1 gruplarında 0. günde diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0,012$ ve $p:0,010$).

Çizelge3.13: Gruplar arası ve zamana göre MDA düzeyi

	Kontrol	PRP	Q1	Q5	PRP-Q1	
0	12,8160±,79738 ^A	11,9540±1,40521	11,3083±,70259 ^A	9,9383±,48859	9,9117±,39537	0,068
11	9,9320±,50401 ^B	9,7050±,43750	9,5150±,25717 ^B	8,8933±,23873	9,4533±,18326	0,293
42	9,9462±,60543 ^B	9,4000±,26882	9,2517±,19111 ^B	9,0567±,15422	8,9567±,23134	0,234
	0,012	0,080	0,010	0,082	0,092	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.25: Serum MDA düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.

Serum SOD düzeylerinin ölçümlerinin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına ait Varyans analizi sonuçları çizelge 3.14 ve şekil 3.26 de verilmiştir. Serum SOD düzeyinin 0. günde karşılaştırılmasında Q5 grubu ile Kontrol, PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p:0,000). On birinci günde Kontrol grubu ile PRP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P>0.05). Aynı zaman diliminde Q1, Q5 ve PRP-Q1 grupları arasında da anlamlı fark gözlenmemiştir (P>0.05). Her bir grup kendi içinde karşılaştırıldığında PRP ve Q1 gruplarında zamana göre 42. günde anlamlı şekilde yükselme bulunmuştur (p:0,004 ve p:0,039). PRP-Q grubunda 0. günde diğer günlere göre anlamlı fark bulunmuştur (p:0,000).

Çizelge 3.14: Gruplar arası ve zamana göre SOD düzeyi

	Kontrol	PRP	Q1	Q5	PRP-Q1	
0	11,9600±,48320 ^{bc}	10,7617±,37805 ^{cB}	12,8450±,41370 ^{abB}	13,5633±,32659 ^a	11,3267±,47824 ^{cB}	0,000
11	11,1740±,38970 ^b	12,0517±,46844 ^{bB}	13,1533±,39901 ^{aAB}	13,6883±,31965 ^a	14,1667±,18772 ^{aA}	0,000
42	12,2380±1,06946	13,4750±,54270 ^A	14,2650±,28332 ^A	14,2133±,19648	13,8067±,21030 ^A	0,081
	0,566	0,004	0,039	0,267	0,000	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).



Şekil 3.26: Serum SOD düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.

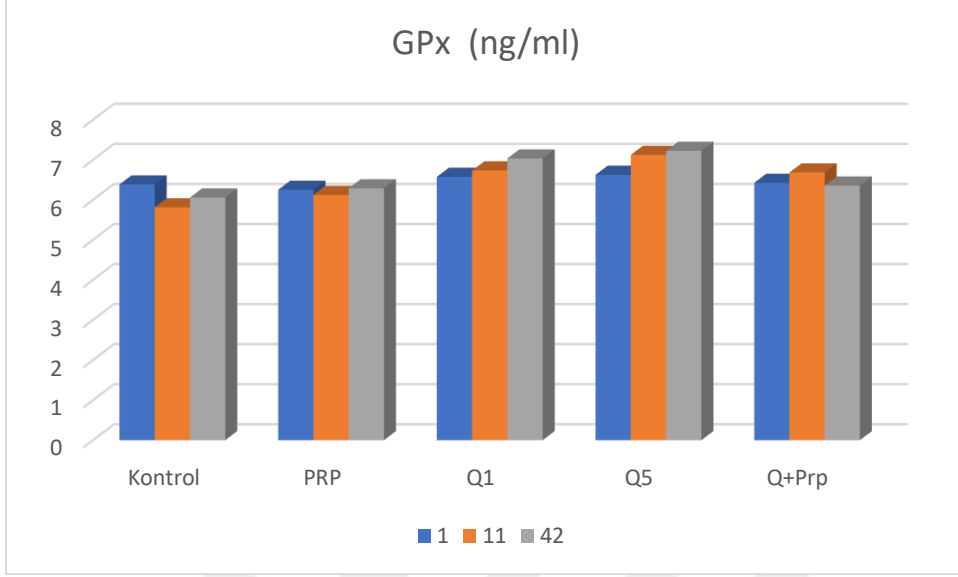
Serum GPX düzeylerinin ölçümlerinin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına ait Varyans analizi sonuçları çizelge 3.15 ve şekil 3.27 de verilmiştir. Serum GPX düzeyleri karşılaştırıldığında 11. ve 42. günlerde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). On birinci günde Kontrol grubu ile Q1, Q5 ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Diğer yandan aynı zamanda Kontrol grubu ile PRP grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0.05$). GPX düzeylerinin 42. günde karşılaştırılmasında Kontrol grubu ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($P>0.05$). Aynı şekilde Q1 ve Q5 gruplarında da 42. günde anlamlı fark gözlenmemiştir ($P>0.05$).

Çizelge 3.15: GPX ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	Kontrol	PRP	Q1	Q5	PRP-Q1	
0	6,3840±,34899	6,2500±,21376	6,5750±,19078	6,6250±,26520	6,4267±,26407	0,836
11	5,8140±,32102 ^c	6,1233±,15645 ^{bc}	6,7333±,17146 ^{ab}	7,1217±,27324 ^a	6,6833±,24481 ^{ab}	0,006
42	6,0580±,31706 ^c	6,2883±,23277 ^{bc}	7,0333±,08114 ^{ab}	7,2233±,32525 ^a	6,3567±,20594 ^{bc}	0,010
	0,491	0,837	0,140	0,321	0,6047	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.27: Serum GPx düzeylerinin zamana göre gruplar arası dağılımı.

3.4.Hematolojik ve klinik biyokimya muayene Bulguları

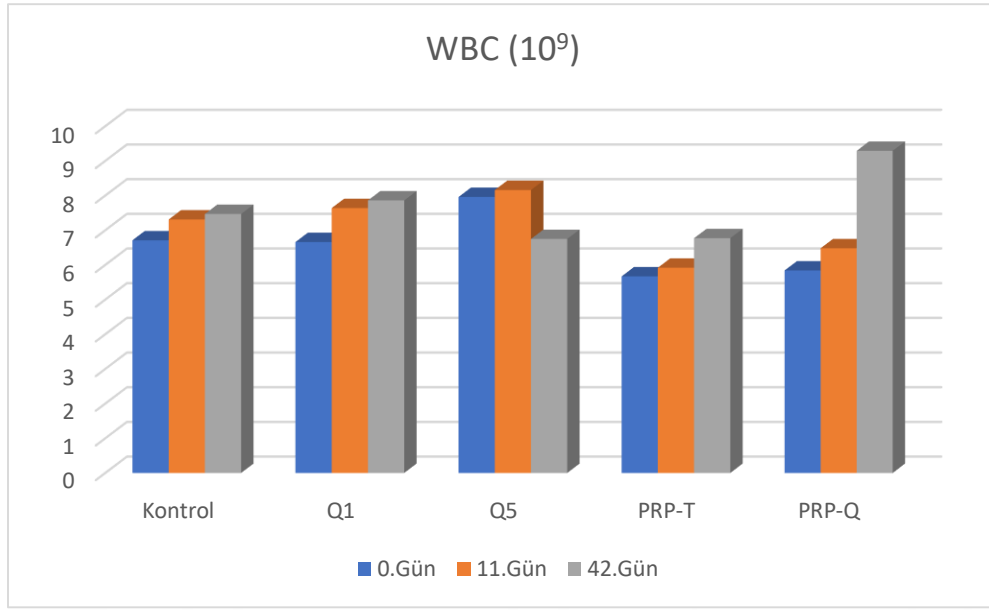
Akyuvar hücre sayısının (WBC) grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.16 ve şekil 3.28’de verildi. WBC değerlerinin 0. ve 11. günde karşılaştırılmasında Q5 ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$). PRP-Q1 grubu zamana göre değerlendirildiğinde 0. ve 42. günler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Tüm grup ve ölçümlerin WBC değerleri normal referans aralığındadır (Yu vd., 1979; Alam vd., 2018).

Çizelge 3.16. WBC ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	Kontrol	Q1	WBC (10 ⁹) Q5	PRP	PRP-Q1	p
0.gün	6,71 ^{ab} ±1,71	6,66 ^{ab} ±1,61	7,96 ^a ±1,48	5,67 ^b ±0,73	5,84 ^{Bb} ±0,95	0,003
11.gün	7,31 ^{ab} ±1,52	7,64 ^{ab} ±1,33	8,16 ^a ±1,66	5,92 ^c ±0,99	6,48 ^{ABbc} ±1,23	0,005
42.gün	7,47±2,28	7,86±0,62	6,75±1,79	6,77±1,31	9,29 ^A ±1,85	0,116
P	0,790	0,550	0,161	0,119	0,002	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.28: WBC ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

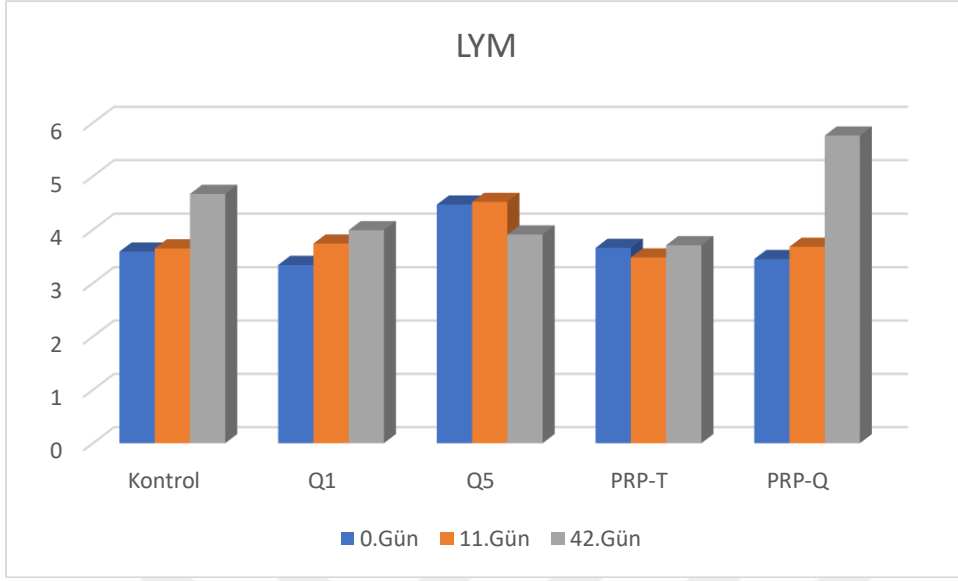
Lenfosit sayısının (LYM) grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.17 ve şekil 3.29da verildi. LYM değeri için 0. günde Q5 grubu diğer tüm gruplardan anlamlı şekilde farklı bulunmuştur (p:0,034). LYM değeri her bir grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde; PRP-Q1 grubunda 0. ve 42. günler arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). LYM değerleri tüm grup ve ölçümlerde referans değerler arasında tespit edilmiştir (Alam vd., 2018).

Çizelge 3.17. Lenfosit ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	LYM					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	3,59 ^b ±0,81	3,34 ^b ±0,86	4,47 ^a ±1,01	3,66 ^b ±0,56	3,45 ^{Bb} ±0,84	0,034
11.gün	3,65±0,79	3,74±0,91	4,52±1,07	3,48±0,68	3,68 ^{AB} ±0,80	0,093
42.gün	4,67±0,84	3,99±1,16	3,91±1,17	3,71±1,80	5,76 ^A ±1,48	0,167
P	0,366	0,611	0,211	0,876	0,001	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).



Şekil 3.29: LYM ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

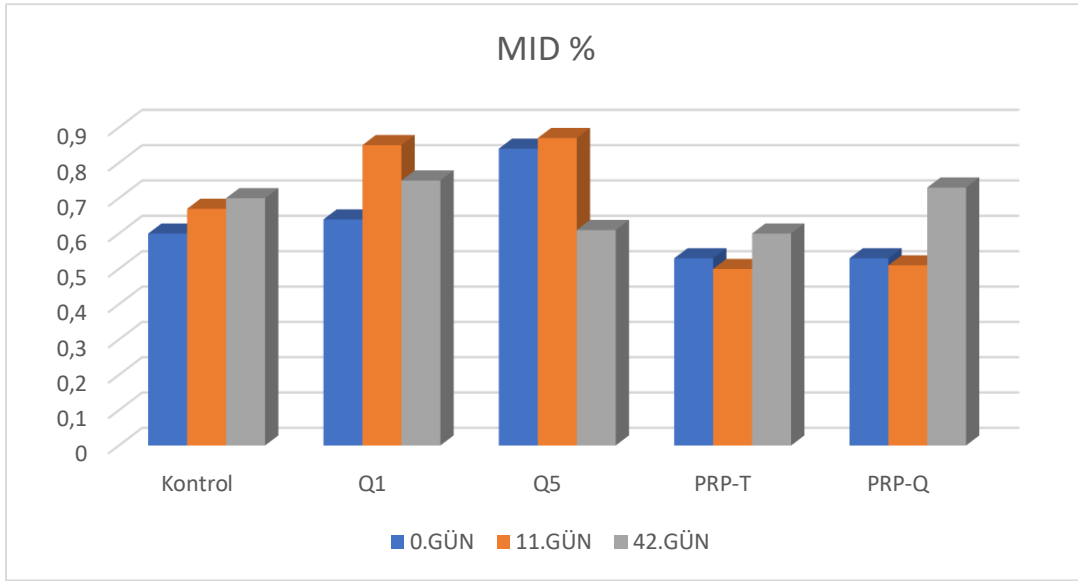
Monosit sayısının (MID%) grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.19 ve şekil 3.30’de verildi. Her bir grup için 0,11 ve 42. günlerde MID incelendiğinde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada Q1 grubunun PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Tüm gruplar ve ölçümler için MID değeri normal referans aralıkta tespit edilmiştir (Moore vd., 2015).

Çizelge3.18: MID% değerinin zaman ve gruplar arasında ölçüm çizelgesi

	MID%					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	8,90±0,85	9,58±1,52	10,46±2,27	10,41±2,97	8,95±1,88	0,348
11.gün	9,40 ^{abc} ±1,54	10,98 ^a ±1,74	10,41 ^{ab} ±2,17	8,52 ^{bc} ±2,37	7,79 ^c ±1,60	0,004
42.gün	9,13±1,29	9,52±3,23	8,62±3,41	8,66±1,87	7,74±1,20	0,843
P	0,829	0,385	0,063	0,282	0,058	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



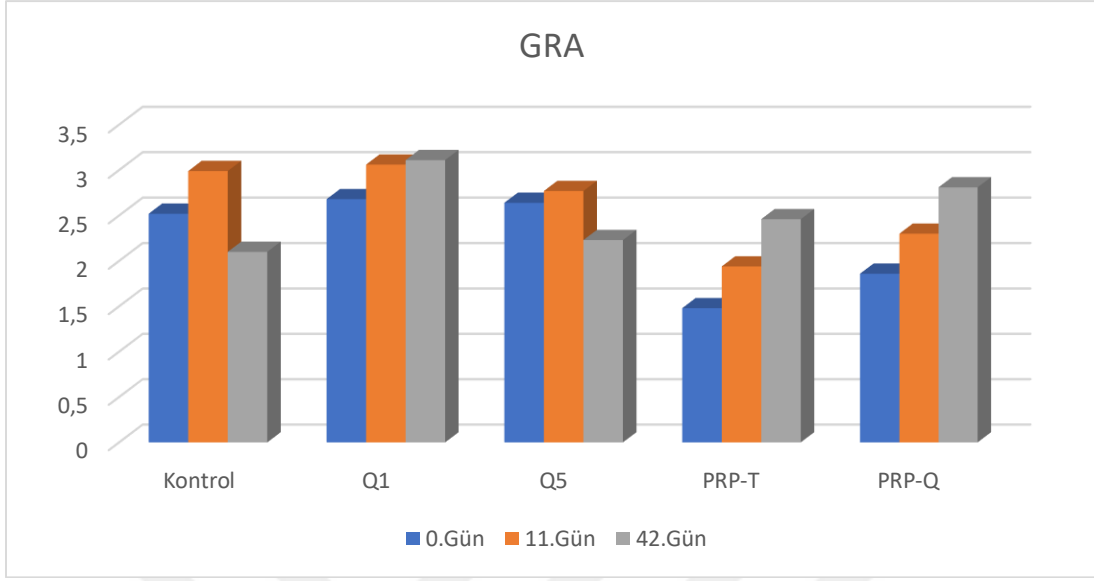
Şekil 3.30: MID ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

Granülosit sayısının (GRA) grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.20 ve şekil 3.31’de verildi. Her bir grup için GRA değerinde 0, 11 ve 42. günlerde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). Gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde 0. günde Q1 ve Q5 grupları ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). GRA değeri tüm grup ve ölçümler için normal referans aralığındadır (Króliczewska vd., 2018).

Çizelge 3.19. Granülosit ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	GRA					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	2,52 ^{ab} ±1,12	2,68 ^a ±1,08	2,64 ^a ±0,67	1,48 ^c ±0,21	1,86 ^{bc} ±0,30	0,002
11.gün	2,99±1,15	3,06±0,96	2,77±1,05	1,94±0,55	2,30±0,90	0,054
42.gün	2,10±1,52	3,11±1,19	2,23±0,52	2,46±1,32	2,81±0,25	0,579
P	0,101	0,919	0,367	0,188	0,117	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).
a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



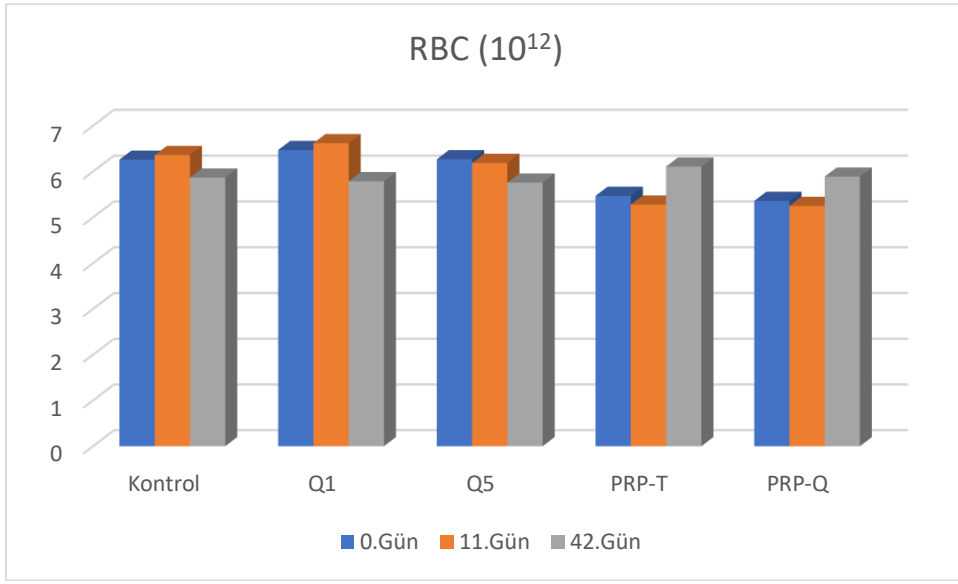
Şekil 3.31: GRA ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

Alyuvar hücre sayısının (RBC) grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.21 ve şekil 3.32’de verildi. RBC değeri için 0. ve 11. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunun 0 ve 11. günlerde Q1 ve Q5 ile aralarında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Diğer yandan kontrol grubunun 0. ve 11. günlerinde PRP ve PRP-Q1 grupları ile arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Her bir grup için RBC değeri incelendiğinde PRP grubunda 11. ve 42. günler arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Tüm grup ve ölçümlerde RBC değeri normal referans değerleri arasındadır (Yu vd., 1979; Alam vd., 2018).

Çizelge 3.20. RBC ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	RBC (10^{12})					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	6,26 ^a ±0,30	6,47 ^a ±0,46	6,27 ^a ±0,67	5,47 ^{ABb} ±0,37	5,36 ^b ±0,50	0,000
11.gün	6,36 ^a ±0,36	6,62 ^a ±0,48	6,19 ^a ±0,50	5,28 ^{Bb} ±0,31	5,25 ^b ±0,55	0,000
42.gün	5,87±0,29	5,79±0,42	5,76±0,47	6,11 ^A ±0,64	5,89±0,63	0,844
P	0,055	0,089	0,116	0,033	0,050	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).
a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.32: RBC ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

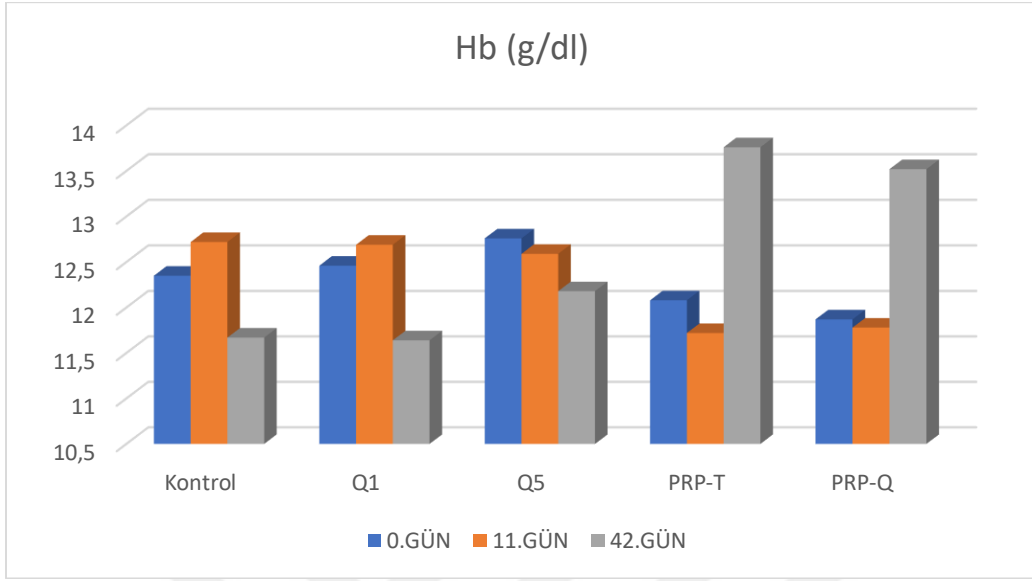
Hemoglobin (Hb) değerinin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.22 ve şekil 3.33’de verildi. Hb değeri için 0, 11 ve 42. günlerde incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). Her bir grup için incelendiğinde; Q5 ve PRP-Q1 gruplarında 42. günlerde diğer günlere göre anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). PRP grubu için bakıldığında 11. ve 42. günleri arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Hb değeri tüm grup ve ölçümlerde normal referans değerleri arasındadır (Moore, 2015).

Çizelge 3.21. Hemoglobin ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	Hb (g/dl)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	12,35 ±0,31	12,46±0,73	12,76 ^A ±1,72	12,08 ^{AB} ±0,74	11,87 ^B ±0,91	0,374
11.gün	12,72±0,85	12,69±0,87	12,59 ^A ±1,63	11,72 ^B ±0,60	11,78 ^B ±1,14	0,120
42.gün	11,67±0,55	11,64±0,49	12,18 ^B ±1,25	13,76 ^A ±0,88	13,52 ^A ±1,17	0,006
P	0,096	0,053	0,004	0,006	0,004	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.33: Hb ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

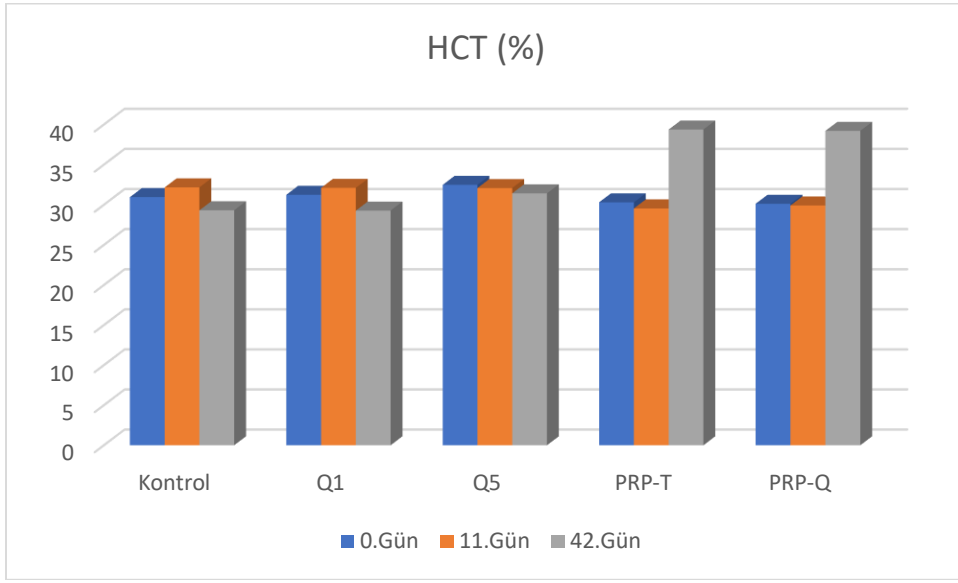
Hematokrit (HCT %) değerinin grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları izelge 3.23 ve şekil 3.34’de verildi. HCT değeri için gruplar arasında 42. günde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubu ile Q1 ve Q5 grupları arasında 42. gnle anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Aynı zamanda Kontrol grubu ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Her bir grup için incelendiğinde PRP ve PRP-Q1 gruplarında 42. gün ile diğer günler arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). HCT değeri için tüm grup ve ölçüm değerleri normal referans aralığındadır (Hewitt, 1989).

Çizelge 3.22. Hematokrit lmlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	HCT (%)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	30,96 $\pm$ 1,03	31,25 $\pm$ 2,04	32,49 $\pm$ 5,02	30,31 ^B $\pm$ 1,78	30,13 ^B $\pm$ 2,21	0,393
11.gün	32,17 $\pm$ 2,29	32,11 $\pm$ 2,15	32,09 $\pm$ 4,13	29,55 ^B $\pm$ 1,70	29,92 ^B $\pm$ 2,94	0,107
42.gün	29,32 ^b $\pm$ 2,10	29,28 ^b $\pm$ 1,11	31,43 ^b $\pm$ 3,34	39,38 ^{Aa} $\pm$ 2,22	39,21 ^{Aa} $\pm$ 3,13	0,000
P	0,160	0,090	0,062	0,000	0,000	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.34: HCT ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

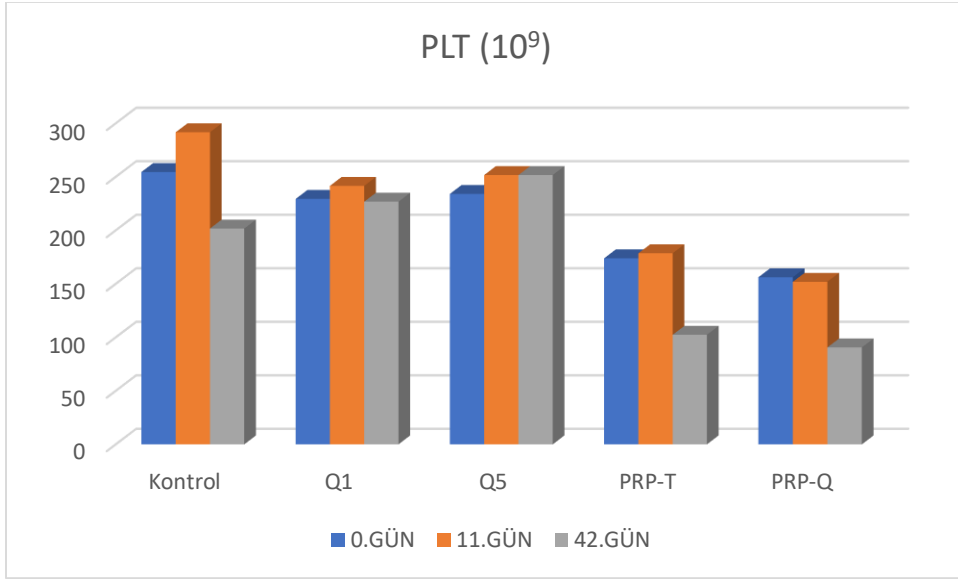
Trombosit (PLT) sayısının grup ve zamana göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.24 ve şekil 3.35'te verildi. PLT değeri için 0, 11 ve 42. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubu ile Q1 ve Q5 arasında 0. ve 42. günlerde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). Diğer yandan Kontrol grubu ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında 0. ve 42. günlerde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,000$). On birinci günde Kontrol grubu ile Q1 ve Q5 gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). Diğer yandan PLT değeri için 11. günde Kontrol grubu, PRP ve PRP-Q1 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Her bir grup için PLT değeri incelendiğinde, PRP grubunda 0. ve 42. günler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). PLT değeri PRP-Q1 grubunda 42. gün yapılan ölçüm hariç diğer tüm grup ve ölçümlerde normal referans aralığında olduğu belirlenmiştir (Hewitt, 1989)

Çizelge 3.23. PLT (Trombosit) ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

PLT (10^9)						
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	p
0.gün	254,50 ^a ±42,22	229,40 ^a ±0,21	234,00 ^a ±0,26	173,90 ^{Ab} ±33,87	156,20 ^b ±34,38	0,000
11.gün	291,67 ^a ±114,77	241,60 ^{ab} ±51,58	251,70 ^{ab} ±129,79	178,60 ^{ABbc} ±42,08	151,90 ^c ±56,19	0,009
42.gün	201,67 ^a ±37,07	226,80 ^a ±47,87	196,00 ^a ±33,93	102,40 ^{Bb} ±31,67	90,60 ^b ±23,68	0,000
P	0,054	0,937	0,192	0,010	0,058	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



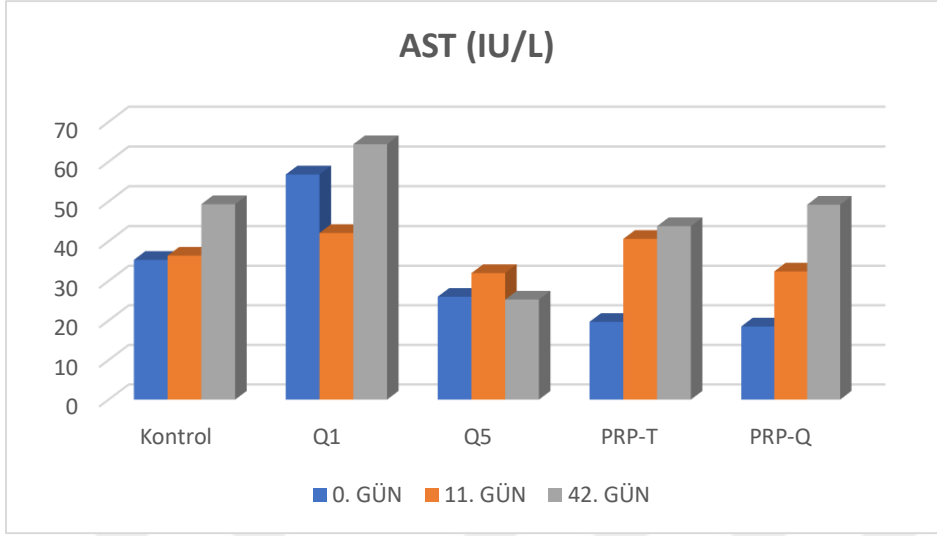
Şekil 3.35: PLT ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

Aspartat aminotransferaz (AST) enziminin grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.25 ve şekil 3.36'da verildi. AST değeri için 0. ve 42. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Sıfırıncı günde Q1 grubu diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0,001$). Kırk ikinci günde Q1 grubu ile Q5 grubu arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,042$). AST tüm grup ve ölçüm değerleri normal referans aralığında tespit edilmiştir (Yu, 1979; Melillo, 2007).

Çizelge 3.24. AST ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	AST (IU/L)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	35,33 ^b ±20,29	56,80 ^a ±36,29	26,00 ^b ±17,98	19,67 ^b ±6,04	18,50 ^b ±8,75	0,001
11.gün	36,40±11,74	42,10±15,65	32,00±27,86	40,60±69,03	32,40±34,06	0,969
42.gün	49,33 ^{ab} ±7,51	64,40 ^a ±14,15	25,30 ^b ±5,74	43,80 ^{ab} ±21,92	49,20 ^{ab} ±26,39	0,042
P	0,846	0,389	0,075	0,447	0,085	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).
a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.36: AST ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması.

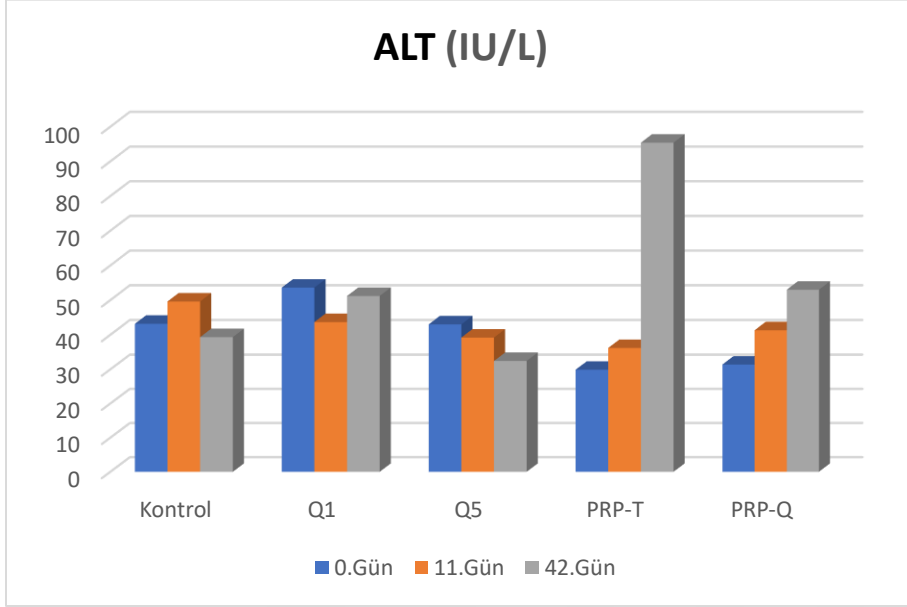
Alanin amino transferaz (ALT) grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.26 ve şekil 3.37’de verildi. ALT değeri için gruplar arası incelemede 0. günde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Sıfırıncı günde Q1 ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,008$). Her bir grup için bakıldığında Q5 grubunun 0. ve 11. günlerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,009$). PRP grubunun 42. gününde diğer gruplara göre ALT değeri yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Tüm grup ve ölçümler değerleri için ALT normal referans aralığında tespit edilmiştir (Yu, 1979; Melillo, 2007)

Çizelge 3.25. Serum ALT ölçüm sonuçlarının zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (Ort $\pm$ SS).

	ALT (IU/L)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	43,17 ^{ab} $\pm$ 17,37	53,61 ^a $\pm$ 23,07	43,00 ^{Aab} $\pm$ 13,78	29,89 ^b $\pm$ 5,35	31,40 ^b $\pm$ 10,35	0,008
11.gün	49,60 $\pm$ 24,54	43,67 $\pm$ 11,77	39,20 ^B $\pm$ 19,18	36,20 $\pm$ 14,23	41,30 $\pm$ 17,91	0,672
42.gün	39,33 $\pm$ 8,62	51,20 $\pm$ 13,24	32,46 ^{AB} $\pm$ 7,56	95,40 $\pm$ 62,95	53,00 $\pm$ 15,65	0,052
P	0,582	0,720	0,009	0,051	0,145	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



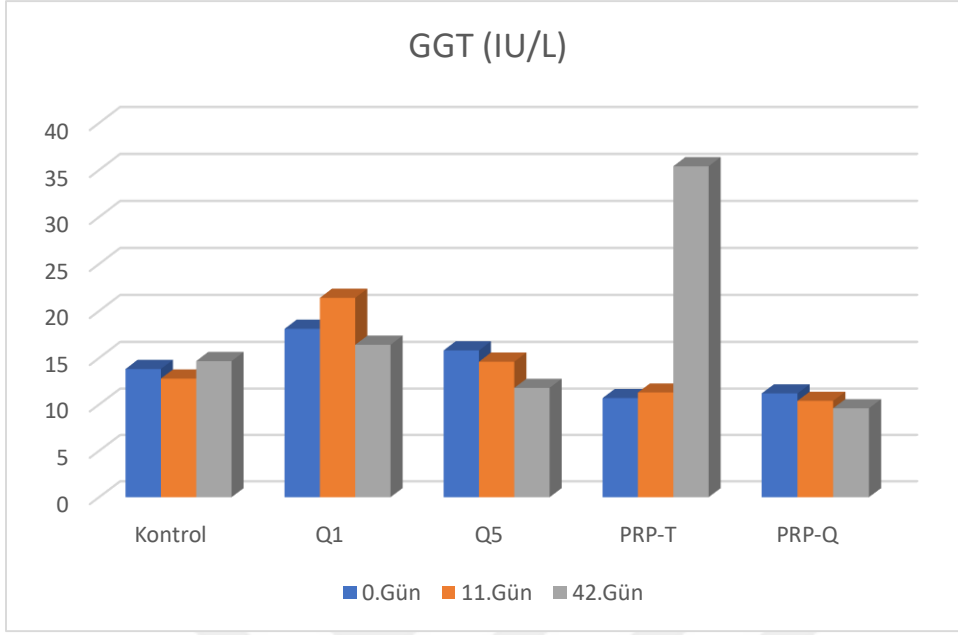
Şekil 3.37: ALT ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

Gama glutamil transferaz (GGT) grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.27 ve şekil 3.38’de verildi. GGT değeri için 0. ve 11. günlerde gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (p:0,05). Sıfırıncı günde Q1 grubu ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (p:0,030). On birinci günde Q1 grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,000). GGT değerleri normal referans aralığının üstündedir (Hewitt, 1989; Melillo, 2007).

Çizelge 3.26. GGT ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	GGT (IU/L)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	13,83 ^{ab} ±4,54	18,10 ^a ±7,28	15,80 ^{ab} ±7,28	10,70 ^b ±5,42	11,20 ^b ±5,09	0,030
11.gün	12,80 ^b ±3,49	21,40 ^a ±4,67	14,60 ^b ±6,45	11,30 ^b ±4,99	10,40 ^b ±5,46	0,000
42.gün	4,67±4,04	16,40±5,32	11,80±6,91	35,40±28,87	9,60±5,46	0,079
P	0,728	0,222	0,565	0,074	0,412	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).
a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).



Şekil 3.38: GGT ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

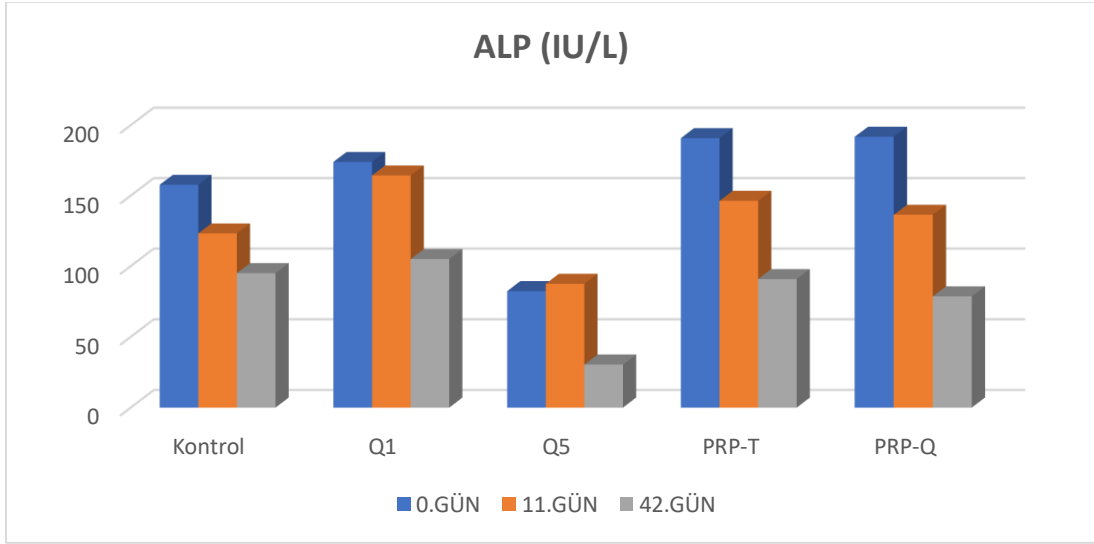
Alkalın fosfataz (ALP) grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.28 ve şekil 3.39’da verildi. ALP değeri için 0, 11 ve 42. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Q5 grubunda 0, 11 ve 42. günlerde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). Her bir grup için ALP değeri incelendiğinde Q1, PRP ve PRP-Q1 gruplarında zamana göre anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Q1 grubunda 42. günde en düşük değeri alırken diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,004$). PRP grubunda 0. günde en yüksek değeri alırken diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p:0,002$). PRP-Q1 grubunda 0, 11 ve 42. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,000$). Tüm grup ve ölçümlerde ALP değerleri normal referans aralığında tespit edilmiştir ((Hewitt, 1989; Melillo, 2007).

Çizelge 3.27. ALP ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	ALP (IU/L)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	157,67 ^a ±27,51	173,90 ^{Aa} ±39,61	82,30 ^b ±70,15	190,80 ^{Aa} ±61,88	191,80 ^{Aa} ±49,08	0,000
11.gün	123,17 ^{ab} ±43,49	164,30 ^{Aa} ±39,57	87,50 ^b ±65,72	146,30 ^{Ba} ±45,66	136,40 ^{Ba} ±34,74	0,012
42.gün	95,00 ^a ±3,61	105,00 ^{Ba} ±23,8	30,40 ^b ±14,26	90,80 ^{Ba} ±44,14	78,60 ^{Ca} ±19,55	0,003
P	0,263	0,004	0,080	0,002	0,000	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



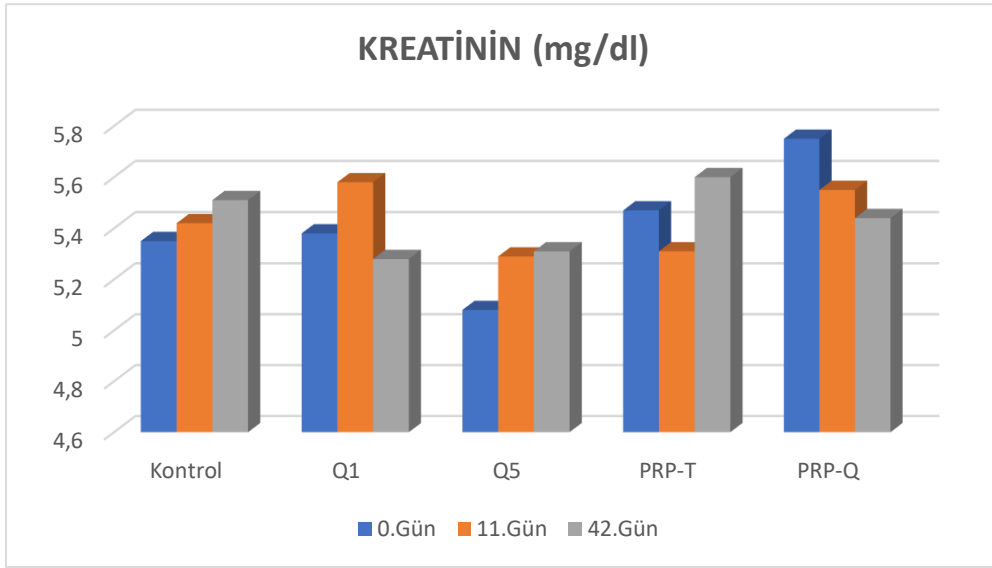
Şekil 3.39: ALP ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

Kreatinin grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.29 ve şekil 3.40’da verildi. Kreatinin değeri için 0. Ve 11. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Q5 grubunda 0. günde diğer gruplara göre anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p:0,004$). PRP grubunda 11. günde diğer gruplara göre anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p:0,002$). Tüm grup ve ölçüm değerleri normal referans aralığında bulunmuştur (Hewitt, 1989; Melillo, 2007).

Çizelge 3.28. Kreatinin ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

KREATİNİN (mg/dl)						
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	p
0.gün	0,64 ^b ±0,07	0,71 ^b ±0,13	0,89 ^a ±0,16	0,7 ^b ±0,13	0,72 ^b ±0,13	0,004
11.gün	0,75 ^a ±0,13	0,76 ^a ±0,1	0,84 ^a ±0,12	0,62 ^b ±0,1	0,74 ^a ±0,12	0,002
42.gün	0,97±0,09	0,9±0,11	0,92±0,08	0,73±0,18	0,83±0,13	0,088
P	0,0,70	0,148	0,130	0,246	0,123	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).
a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.40: Kreatinin ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

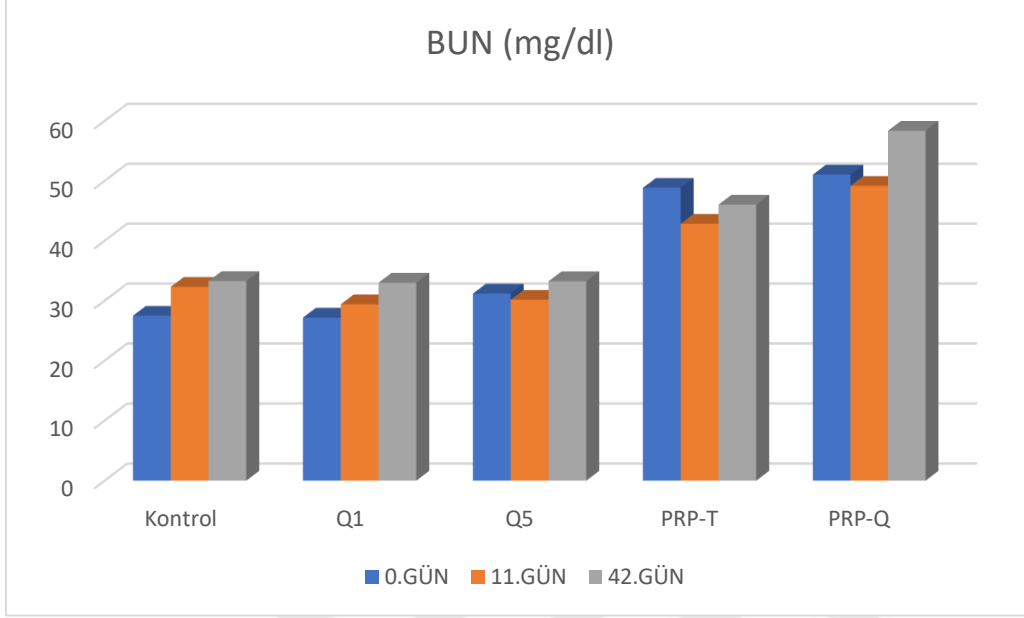
Kan üre azotu (BUN) grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.30 ve şekil 3.41’de verildi. BUN değeri için 0, 11 ve 42. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Sıfırıncı ve 11. günde kontrol grubu ile Q1 ve Q5 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). Diğer yandan aynı ölçüm zamanında kontrol grubu ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,000$). Kırk ikinci günde Kontrol grubu ile Q1 ve Q5 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). Aynı ölçüm zamanında Kontrol grubu, PRP ve PRP-Q1 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,000$). Tüm grup ve ölçümlerde BUN değeri normal referans aralığında tespit edilmiştir (Hewitt, 1989; Melillo, 2007).

Çizelge 3.29. BUN ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	BUN (mg/dl)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	27,48 ^b ±3,03	27,16 ^b ±39,61	31,19 ^b ±4,56	48,84 ^a ±7,10	51,04 ^a ±5,20	0,000
11.gün	32,30 ^b ±11,27	29,39 ^b ±4,06	30,14 ^b ±7,20	42,84 ^a ±10,52	49,15 ^a ±6,38	0,000
42.gün	33,27 ^c ±2,85	33,00 ^c ±6,53	33,24 ^c ±3,20	46,02 ^b ±9,17	58,36 ^a ±6,37	0,000
P	0,483	0,423	0,086	0,927	0,094	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.41: BUN ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

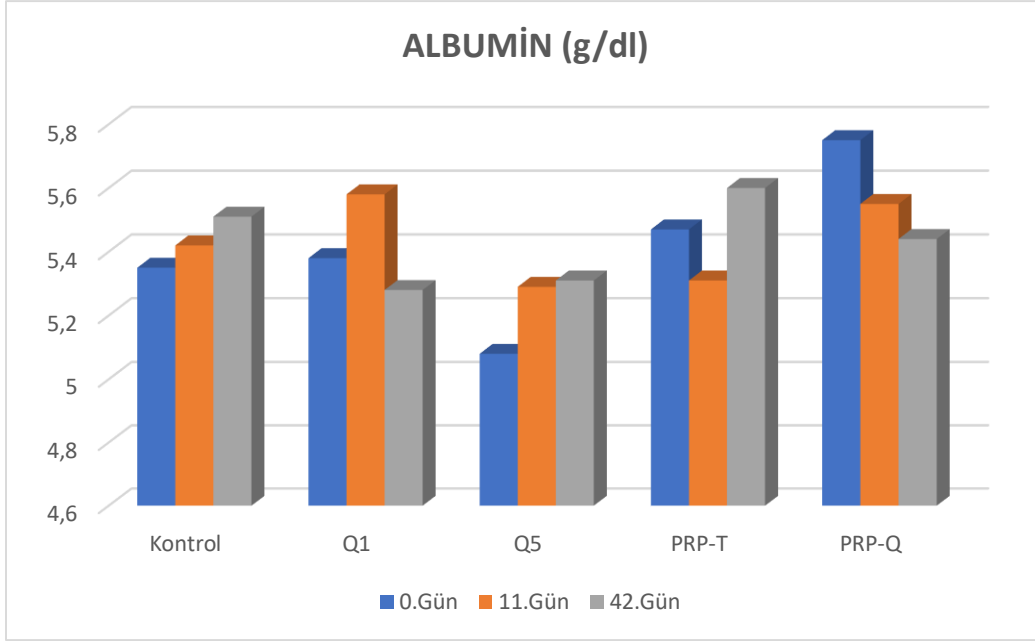
Albümin değerinin grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.31 ve şekil 3.42’de verildi. Albümin değeri için gruplar arası karşılaştırmada 0. Günde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Sıfırıncı günde Q5 ve PRP-Q1 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,015$). Tüm grup ve ölçümlerde Albumin değeri normal referans aralıkta bulunmuştur (Melillo, 2007).

Çizelge 3.30. Albümin ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	Albumin (g/dl)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	5,35 ^{ab} ±0,39	5,38 ^{ab} ±0,30	5,08 ^b ±0,57	5,47 ^{ab} ±0,47	5,75 ^a ±0,13	0,015
11.gün	5,42±0,45	5,58±0,23	5,29±0,51	5,31±0,48	5,55±0,52	0,507
42.gün	5,51±0,47	5,28±0,46	5,31±0,50	5,60±0,22	5,44±0,26	0,702
P	0,711	0,227	0,080	0,230	0,064	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.42: Albumin ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

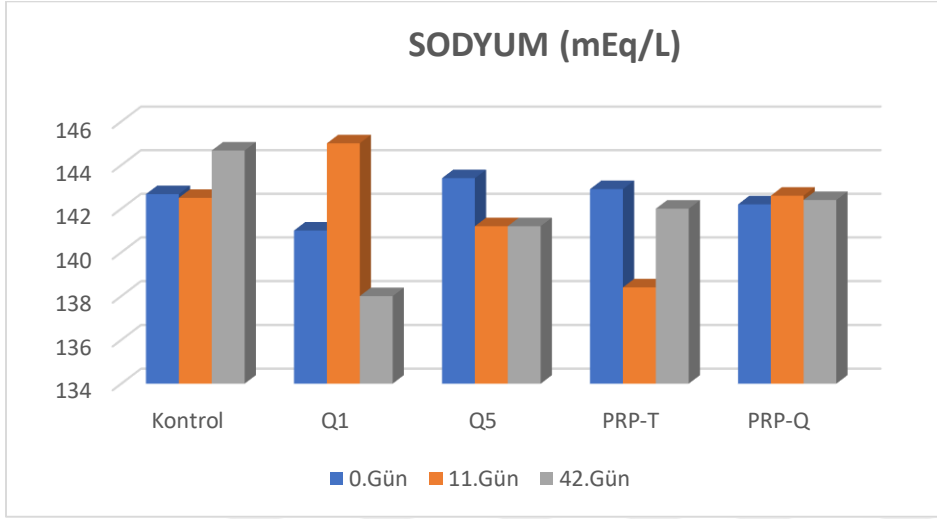
Sodyum değerinin grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları izelge 3.32 ve şekil 3.43’de verildi. Sodyum değeri için gruplar arası karşılaştırmada 11. günde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). On birinci günde Kontrol grubu ile PRP grubu arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubu ile Q1, Q5 ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). Diğer yandan aynı ölçüm zamanında Q1 ve PRP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Tüm grup ve ölçüm değerleri normal referans değerleri arasındadır (Melillo, 2007).

Çizelge 3.31. Sodyum lmlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	SODYUM (mEq/L)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	142,67 $\pm$ 2,34	141,00 $\pm$ 5,52	143,40 $\pm$ 7,07	142,90 $\pm$ 2,88	142,20 $\pm$ 1,23	0,806
11.gün	142,50 ^{ab} $\pm$ 54,37	145,00 ^a $\pm$ 3,53	141,20 ^{bc} $\pm$ 2,86	138,40 ^c $\pm$ 4,81	142,60 ^{ab} $\pm$ 1,65	0,004
42.gün	144,67 $\pm$ 0,58	138,00 $\pm$ 7,31	141,20 $\pm$ 6,67	142,00 $\pm$ 1,58	142,40 $\pm$ 1,14	0,407
P	0,125	0,252	0,103	0,610	0,263	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.43: Sodyum ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

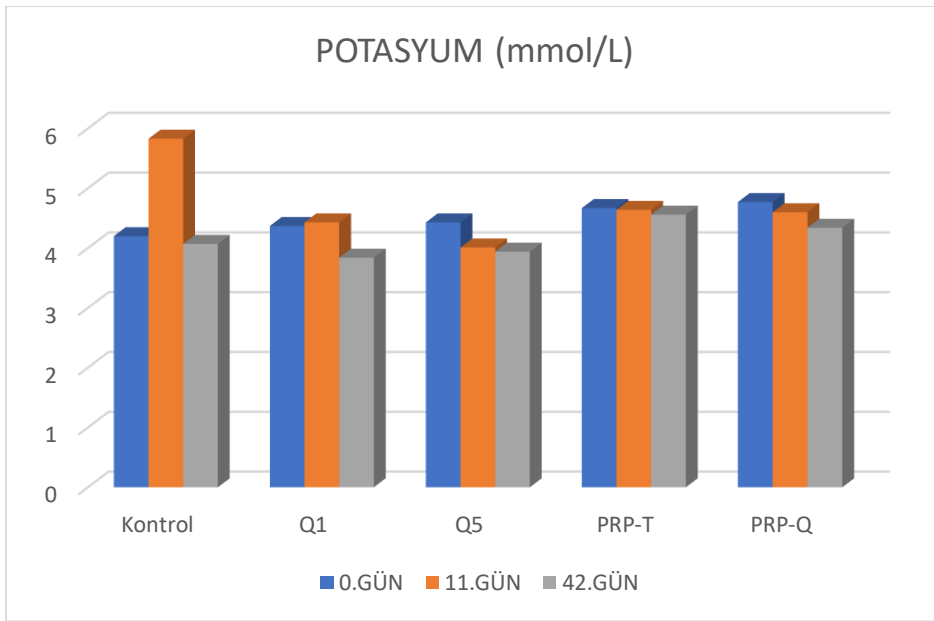
Potasyum (K) değerinin grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları izelge 3.33 ve şekil 3.44’de verildi. Potasyum değeri için yapılan gruplar arası karşılaştırmada 42. Günde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Farklılıklar incelendiğinde, Q1, Q5 ve PRP gruplarıda 42. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (p:0,007). Tüm grup ve ölçüm değerleri normal referans aralığında tespit edilmiştir (Melillo, 2007).

Çizelge 3.32. Potasyum lmlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	POTASYUM (mmol/L)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	4,20±0,47	4,37±0,52	4,43±0,58	4,67±0,23	4,77±0,53	0,129
11.gün	5,83±3,81	4,43±0,26	4,01±0,32	4,64±0,34	4,60±0,44	0,164
42.gün	4,07 ^{bc} ±0,25	3,84 ^c ±0,46	3,94 ^b ±0,11	4,56 ^a ±0,17	4,34 ^{ab} ±0,32	0,007
P	0,358	0,424	0,402	0,753	0,167	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).



Şekil 3.44: Potasyum ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

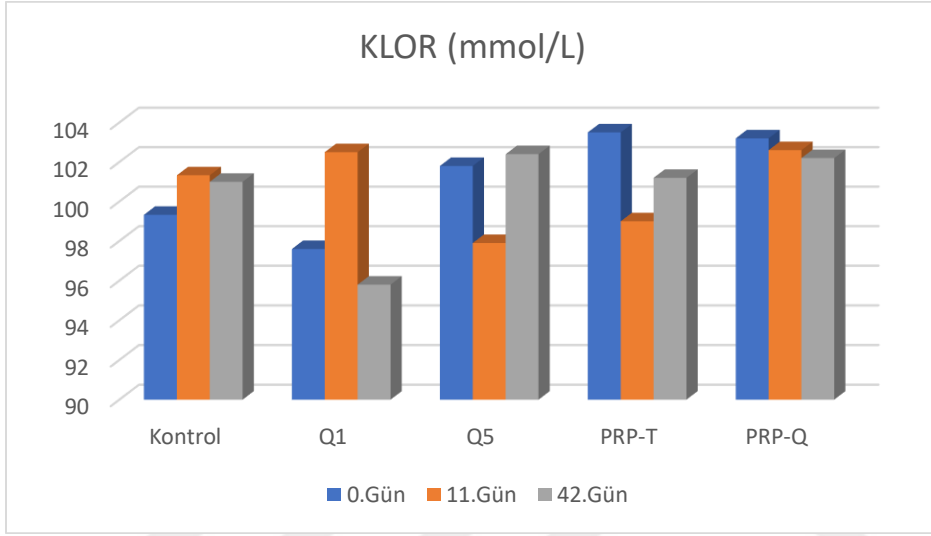
Klor (Cl) değerlerinin grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.34 ve şekil 3.45’de verildi. Klor değeri için gruplar arası karşılaştırmada 0. günde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Farklılıklar incelendiğinde Q1 ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,016$). Sıfırıncı günde Q1 grubunda klor değeri diğer gruplara göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Her bir grup için Klor değeri incelendiğinde Q1 grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. On birinci ve 42. günlerde Q1 grubunda istatistiksel olarak farklılık gözlenmiş olup, 11. günde en yüksek değer gözlenmiştir ($p:0,040$). Tüm grup ve ölçümlerde Klor değeri normal referans değerleri içinde bulunmuştur (Hewitt vd., 1989).

Çizelge 3.33. Klor ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	KLOR (mmol/L)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	99,33 ^{ab} ±3,20	97,60 ^{ABb} ±4,01	101,80 ^{ab} ±6,96	103,50 ^a ±2,72	103,20 ^a ±2,10	0,016
11.gün	101,33±6,41	102,50 ^A ±3,17	97,90±6,51	99,00±4,08	102,60±2,12	0,098
42.gün	101,00±2,65	95,80 ^B ±5,50	102,40±5,50	101,20±5,50	102,20±2,71	0,202
P	0,057	0,040	0,057	0,667	0,141	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



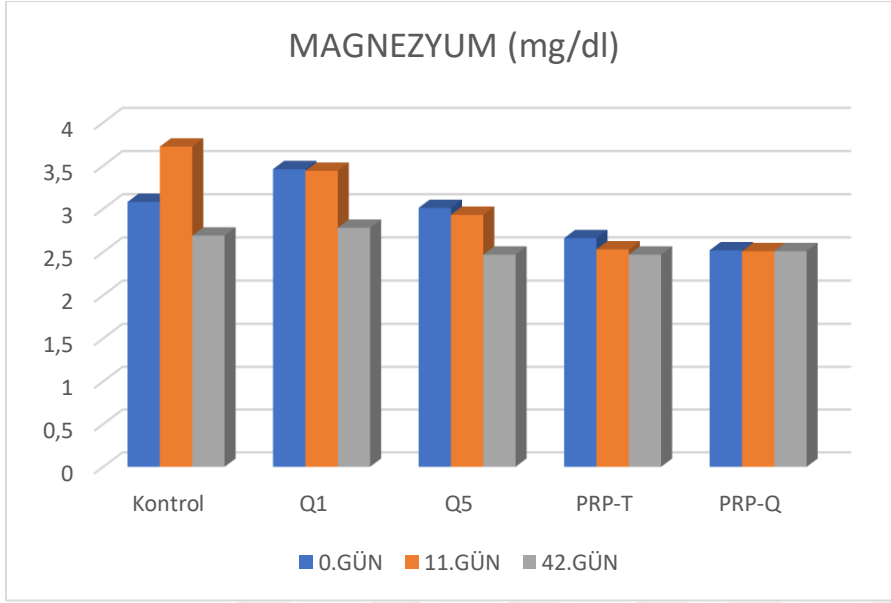
Şekil 3.45: Klor ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

Magnezyum (Mg) mineralinin grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları çizelge 3.35 ve şekil 3.46’da verildi. Magnezyum değeri için gruplar arası karşılaştırmada 0. Ve 11. Günlerde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Sıfırıncı günde Kontrol grubu, Q1, PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). On birinci günde yapılan incelemede Kontrol grubu ile Q1 arasında anlamlı farklılık bulunmazken, Kontrol grubu ile Q5, PRP ve PRP-Q1 grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,000$). Tüm grup ve ölçüm değerleri normal referans aralığında bulunmuştur (Yu vd., 1978).

Çizelge 3.34. Magnezyum ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

	Mg ⁺⁺ (mg/dl)					p
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	
0.gün	3,08 ^{ABb} ±0,41	3,46 ^{Aa} ±0,31	3,01 ^{bc} ±0,42	2,66 ^{cd} ±0,44	2,52 ^d ±0,28	0,000
11.gün	3,72 ^{Aa} ±0,31	3,44 ^{Aa} ±0,48	2,93 ^b ±0,46	2,53 ^b ±0,20	2,51 ^b ±0,48	0,000
42.gün	2,69 ^B ±0,24	2,78 ^B ±0,41	2,47±0,25	2,47±0,17	2,51±0,20	0,314
P	0,028	0,002	0,085	0,868	0,793	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).
a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



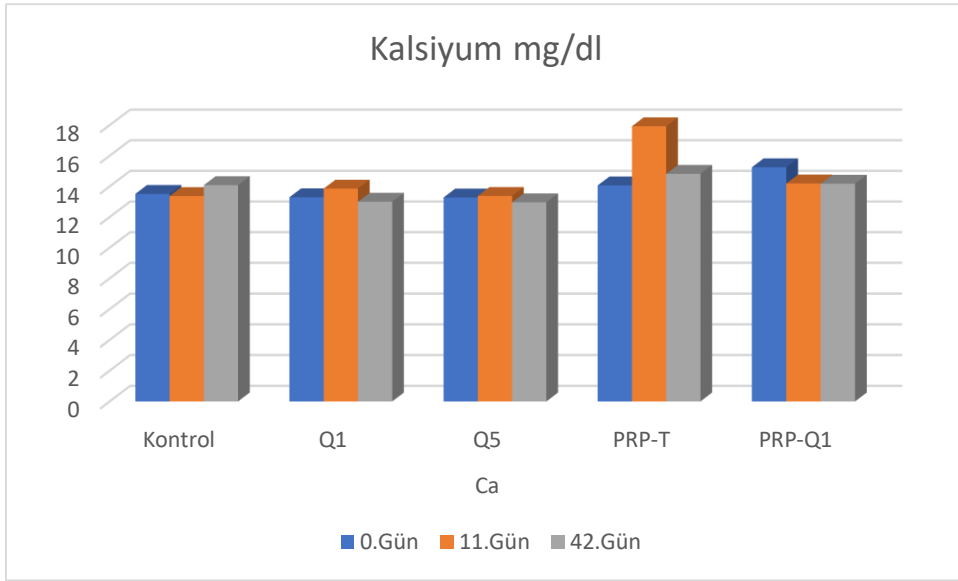
Şekil 3.46: Mg ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

Kalsiyum (Ca) değerinin grup ve zamana göre karşılaştırmasına yönelik varyans analizi sonuçları izelge 3.36 ve şekil 3.47’de verildi. Kalsiyum değeri için gruplar arasında yapılan karşılaştırmada 0. Ve 11. Günlerde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Kırk ikinci günde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Q1 ve Q5 grupları ile PRP ve PRP-Q1 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p:0,004$). Tüm grup ve ölçüm değerleri normal referans aralığında bulunmuştur (Hewitt, 1989).

Çizelge 3.35. Kalsiyum lmlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

$Ca^{++}(mg/dl)$						
	Kontrol	Q1	Q5	PRP	PRP-Q1	p
0.gün	13,51 $\pm$ 0,41	13,29 $\pm$ 0,80	13,28 $\pm$ 1,44	14,07 $\pm$ 0,71	15,25 $\pm$ 0,48	0,473
11.gün	13,37 $\pm$ 0,47	13,86 $\pm$ 0,89	13,38 $\pm$ 0,56	17,93 $\pm$ 11,24	14,19 $\pm$ 10,00	0,303
42.gün	14,08 ^{ab} $\pm$ 0,78	13,00 ^b $\pm$ 1,11	12,96 ^b $\pm$ 0,65	14,82 ^a $\pm$ 0,76	14,18 ^a $\pm$ 0,24	0,004
P	0,168	0,825	0,087	0,119	0,692	

A, B, C: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).
a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.47: Serum Ca^{++} ölçüm değerlerinin gruplar ve ölçümler arası karşılaştırılması grafiği.

4.TARTIŞMA

Kornea yaraları kornea dokusunun bütünlüğünün bozulması olgusu olarak tanımlanır. Evcil hayvanlarda özellikle kedi, köpek ve atlarda çeşitli nedenlerle oluşagelen ciddi komplikasyonlar ve gözün kaybına kadar varabilir. Sığırlarda çok nadir görülen olgular vardır. Veteriner oftalmolojide tıpkı insan hekimliğindeki gibi tedavide kullanılan seçenekler, modifiye edilerek sağaltıma katılması ile çeşitlilik arz eder (Perçin, 2018; Akın ve Samsar, 1998)

Bu tez çalışmasında; deneysel olarak oluşturulan kornea yarasında Quercetin ve E-PRP uygulamasının kornea yarası iyileşmesine olan etkilerinin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Fluorescein suda çözünebilen bir boyadır, korneanın hidrofobik kısımları boya almazken hidrofilik katmanlarının hepsi boya alır. Kornea ülserlerinde, normalde hidrofobik olan epitel kat yıkımlandığından hidrofilik yapıdaki stroma boyanır. Solüsyon şeklindeki fluorescein bakteriyel kontaminasyon riski taşıdığından fluorescein emdirilmiş test stripleri daha çok tercih edilir (Görücü, 2021; Maggs, 2008). Bu çalışmada da korneal ensizyon oluşturulduktan sonra 5, 7, 11, 21, 28, 35 ve 42. Günlerde test stripleri ile korneanın boya alıp almadığı kontrol edildi.

Korneal yaralanmalardan sonra klinik muayenelerde 1. Günden itibaren fotofobi, gözyaşı akıntısı ve konjunktival hiperemi akut yangı belirtileri olarak kabul edilir. Korneal yangı literatürlerde de belirtildiği gibi iki aşamalı şekillenebilir. Birinci dönem ilk 12-24 saat, 2. dönem 7. gün başlayıp 1-2 hafta süren dönemdir (Şaroğlu, 1999; Michael, 1997). İkinci dönemde 14- ve 21. Günlerde zirveye ulaşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu oluşur ve daha fazla doku hasarına neden olur (Görücü, 2021; Öztürk vd., 2000). Yapılan bu çalışmada da literatür bilgiyi destekler şekilde 21. Güne kadar tüm gruplar fluorescein boya ile boyandı. Yirmi birinci günden sonra en iyi iyileşme PRP-Q1 grubunda görüldü.

Tavşanlarda gözyaşı sekresyonunun değerlendirilmesinde çoğunlukla Schirmer gözyaşı testi (STT) kullanılmaktadır (Alkan vd., 2004; Alkan vd., 2005; Maini ve Hartley, 2019; Görücü, 2021). STT-I hem bazal hem de reflektörük gözyaşı miktarını ifade eder. Test

stribe alt göz kapağının orta ya da lateral 1/3 üne yerleştirilir (Görücü, 2021; Maggs, 2008). Yeni Zelanda tavşanlarında yapılan bir çalışmada Schirmer testi uygulanmış ve normal gözyaşı miktarının 7.58 ± 2.3 mm/dk (Whittaker vd., 2015), 2-11 mm/dk (Gürkan ve Hayat, 2005) olduğu bildirilmiştir. Tavşan gözyaşının elektrolit konsantrasyonu plazmayla benzerlik gösterir. Gözyaşı, ortalama pH'sı 7,5 olan berrak ve hafif alkali bir çözeltidir (Jekl, 2012).

Son zamanlarda oftalmolojik çalışmalarda, Quercetin'in hayvanlarda kuru göz, IgE aracılı alerjik konjonktivit ve mavi ışık kaynaklı retina dejenerasyonu üzerindeki etkileri bildirilmiştir. Quercetin'in topikal uygulaması, kornea yüzeyinin düzensizliğini azaltır ve gözyaşı hacmini ve goblet hücre yoğunluğunu artırarak kuru gözün oküler yüzey bozukluklarının iyileşmesine katkıda bulunur (Ho vd., 2020). Yapılan bu çalışmada PRP ve PRP-Q1 grupları ile Q1 ve Q5 grupları arasında 5, 7 ve 11. günlerde anlamlı farklılıklar vardı. Tüm grupların STT-I değerleri normal referans aralığında olsa da PRP ve PRP-Q1 gruplarının STT-I değerleri diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Trombosit açısından zengin plazmanın (PRP), çeşitli tıbbi alanlarda biyolojik dokuların yara iyileşme yanıtlarını desteklediği gösterilmiştir. Oftalmoloji alanında topikal PRP tedavisi, semptomatik kuru göz, tekrarlayan kornea erozyonu, korneal ülserler, keratokonus için akut hidrops ve limbal kök hücre eksikliği gibi çeşitli kornea hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır (Kamiya vd., 2021).

Quercetin, yara iyileşme sürecini geciktiren oksidatif stresi ve inflamasyonu düzenlemek için güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Quercetin'in, inflamatuvar hücreleri modüle ederek ve fibroblast proliferasyonunu artırırken; immun hücre infiltrasyonunu, fibrosizi ve skar oluşumunu azaltarak ve fibrozis ile ilişkili sinyal yollarında sinyalleşmede değişiklikler yaratarak yara iyileşme sürecini destekleyebildiği gösterilmiştir (Chittasupho vd., 2021).

Yapılan bu çalışmada ensizyon hattının klinik olarak kapanması zamana bağlı olarak incelendiğinde 11. ve 15. anlamlı farklılıklar görülmüştür. Onbirinci ve 15. günlerde Q1 ve Q5 gruplarında diğer gruplara göre daha hızlı bir iyileşme görülmüştür. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile PRP, PRP-Q, Q1 ve Q5 grupları arasında

anlamalı farklılıklar görülmüştür. Quercetin kullanılan gruplarda görülen hızlı iyileşme literatür bilgileri ile örtüşmektedir (Chittasupho vd., 2021).

E-PRP bir vücut sıvısıdır, bu nedenle muhtemelen kan türevleri içeren diğer preparasyonlar gibi bulaşıcı hastalıkları yayma yeteneğine sahiptir. Ayrıca bazı yazarlar, antibiyotiklerle kombine edildiğinde serum etkisinin azaldığını göstermişlerdir (Alio vd., 2015). Sistemik otoimmün sendromlu hastalarda sonuçlar daha kötüdür. Bu, hastanın kendi kanından elde edilen göz damlalarındaki immunolojik bileşenlerin konsantrasyonundan kaynaklanıyor olabilir. İmmunoglobulinler ve kompleman dahil olmak üzere bu immunolojik bileşenler, korneanın doğru yara iyileşmesini engelleyebilir (Anitua vd., 2013).

Bu araştırmada, yapılan makroskopik muayenede çalışmanın ilk 10 gününde tüm gruplarda purulent akıntı gözlemlendi. On birinci günden itibaren korneanın iyileşmesine bağlı olarak purulent akıntı gözlenmedi. Ancak çalışma gruplarından PRP grubunda zamana bağlı olarak azalmış olsada 42. Güne kadar purulent akıntı gözlemlendi. Bu da bize PRP uygulanan grubun antibiyotik kullanımı ve bireysel immün yanıtı kaynaklı etkinliğinin azalmış olabileceğini düşündürmektedir.

Neovaskülerizasyon, korneanın şeffaflığının azalmasına ve görme kaybına neden olan yeni damarların oluşumudur (Çınar, 2020; Yüksel, 2009). Ödem, vaskülerizasyon, sikatriks şekillenmesi, pigmentasyon, hücreyel infiltrasyon, yangıya bağlı korneal dejenerasyon korneanın yaralanmasında normal olarak gelişen reaksiyonlardır (Çınar, 2020; Şaroğlu, 1999).

Korneal vaskülerizasyon, normal kornea stroması avasküler olması sebebiyle daima patolojik bir durum olarak değerlendirilir ve oluşan kan damarları limbus'dan korneal stromaya doğru ilerler. Damarlaşma sürecini başlatan neden ortadan kaldırıldığında ya da kontrol altına alındığında damarlaşma sona erer (Çınar, 2020; Labelle, 2017).

Histopatolojik incelemelerde Neovaskülerizasyon açısından 11. günde yapılan değerlendirmelerde skorlar K grubunda bir olguda 1, iki olguda 0; Q1 grubunun tamamında 0; Q5 grubunda üç olguda 1, iki olguda 0; PRP grubunda bir olguda 1, dört olguda 0; PRP-Q1 grubunun tümünde 0 olarak belirlendi. 42. günde yapılan

değerlendirmelerde ise skorlar K grubunda bir olguda 1, iki olguda 0; Q1 grubunda iki olguda 1, üç olguda 0; Q5 grubunda iki olguda 1, iki olguda 0; PRP grubunda bir olguda 4, bir olguda 2, iki olguda 1 ve bir olguda 0; PRP-Q1 grubunda ise bir olguda 1, dört olguda 0 olarak belirlendi. Bu bulgular ile literatür bilgi karşılaştırıldığında (Alio vd., 2015) PRP kullanımının yangı belirteçlerini arttırabileceği ve iyileşmeyi geciktirdiği görülmüştür (Anitua vd., 2013). Quercetin'in antioksidant etkisi ile de neovaskülarizasyon engellenmiştir (Chittasupho vd., 2021).

Quercetin, yara iyileşme sürecini geciktiren oksidatif stresi ve inflamasyonu düzenlemek için güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Quercetin'in, inflamatuvar hücreleri modüle ederek ve fibroblast proliferasyonunu arttırırken, immün hücre infiltrasyonunu, fibrözis ve skar oluşumunu azaltarak ve fibrozis ile ilişkili sinyal yollarında sinyalleşmede değişiklikler yaratarak yara iyileşme sürecini destekleyebildiği gösterilmiştir (Chittasupho vd., 2021). Quercetin'in, birincil orbital fibroblastlar ve hepatositlerde antifibrotik ve antioksidan özellikler sergilediği bildirilmiştir. Quercetin, fibrotik hastalıkların tedavisinde yararlı olabilecek potansiyel bir anti-fibrotiktir. Quercetin'in kollajen sekresyonunu ve fibrotik terminal farklılaşmayı azalttığını gösterilmiştir (McKay vd., 2015).

Fibrozis açısından 11. Günde yapılan değerlendirmelerde; skorlar K grubunda tüm olgularda 0, Q1 grubunda bir olguda 1, dört olguda 0; Q5 grubunda iki olguda 1, üç olguda 0; PRP grubunda üç olguda 1, iki olguda 0; PRP-Q1 grubunda ise bir olguda 2, dört olguda 0 olarak belirlendi. 42. günde yapılan değerlendirmelerde ise skorlar K grubunda tüm olgularda 0; Q1 grubunda iki olguda 1, üç olguda 0; Q5 grubunda bir olguda 1, dört olguda 0; PRP grubunda bir olguda 3, iki olguda 2, bir olguda 1 ve bir olguda 0; PRP-Q1 grubunda ise bir olguda 2 ve dört olguda 0 olarak gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında, 11. ve 42. Günlerde yapılan karşılaştırmalarda Quercetin kullanılan Q1 ve Q5 gruplarında literatür bilgileri (Chittasupho vd., 2021; McKay vd., 2015) ile örtüşür şekilde fibrozis istatistiksel olarak anlamsız bulunsa da aritmetik olarak düşük bulunmuştur. Fibrozisin en fazla şekillendiği grup ise PRP grubudur.

Kornea epitel kalınlığı histopatolojik değerlendirilmesinde 11. günde ve 42. günde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Epitel kalınlığı 11. günde en

yüksek PRP-Q1 grubunda iken (27,2 μm), en düşük Q1 grubunda görüldü (17,2 μm). 42. günde ise en yüksek PRP grubunda iken (22,2 μm), en düşük K grubundaydı (14,6 μm).

Korneal iyileşmenin bir komplikasyonu olan stromal overgrowth, myofibroblastların aşırı ekstrasellüler matriks üretmesi sonucu desement membranının altına doğru şekillenen stromal üremelerdir (Çınar, 2020; Labelle, 2017). Çalışmamızda Stromal overgrowth 11. günde yalnızca K grubunda 1 olguda, 42. günde ise yalnızca PRP grubundan 1 olguda gözlenirken, diğer olgularda gözlenmedi.

Bu çalışmada, epitelyal downgrowth varlığı 11. günde Q5 grubunda 1 olguda, K, Q1 ve PRP grubunda 2 olguda, PRPQ grubunda ise 4 olguda gözlemlendi. 42. günde ise PRP grubunda 2 olguda Q1, Q5 ve PRPQ gruplarında 1 olguda gözlenirken, K grubunda ise gözlenmedi. Epitelyal downgrowth parametreleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ve operasyon sonrası 11. günden 42. güne kadar aritmetik olarak sürekli bir düşüşün gözlenmiştir. Bu durum epitelyal downgrowth'un zamanla kaybolabilen bir komplikasyon olduğunu düşündürmüştür.

Trombositler yara iyileşme sürecinde kritik öneme sahiptir. Hızla yara bölgesine yer değiştirirler ve hasarlı dokuya yapışarak çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasını içeren bir iyileşme reaksiyonunu başlatırlar (Kim vd., 2012). PRP'nin bu büyüme faktörleri aracılığıyla birçok hücreyi aktive ederek yumuşak doku ve kemik iyileşmesini sağladığı düşünülmektedir (Dönmez, 2013). Quercetin, erken dönemde yaralanma iyileşmesinde önemli ölçüde iyileştirici etkiye sahip faktörlerden biridir. Hem erken hem de geç dönemde antioksidan kapasiteyi artırır ve yaralanmaların iyileşmesine katkıda bulunur (Zhao vd., 2021).

Epitelyal restorasyonun 11. günde Q5 grubunda tüm olgularda, Q1 ve PRP grubunda 4 olguda, PRP-Q1 grubunda iki olguda ve K grubunda 1 olguda şekillendiği görüldü. 42. günde ise epitelyal restorasyon K, Q5 ve PRP grubunda tüm olgularda, Q1 grubunda 4 olguda, PRP-Q1 grubunda ise yalnızca 2 olguda şekillendiği gözlemlendi. Endotelyal bütünlüğün 11. günde Q5 grubunda tüm olgularda, Q1 ve PRP-Q1 gruplarında 4'er olguda, K grubunda 2 olguda ve PRP grubunda ise 3 olguda sağlandığı görüldü. 42. günde ise endotelyal bütünlük K ve Q5 gruplarında tüm olgularda, PRP-Q1 grubunda 4 olguda,

Q1 ve PRP gruplarında ise 3'er olguda sağlandığı gözlemlendi. Çalışmanın sonuçlarına göre Quercetin'in kısa ve uzun vadede iyileşmeyi ve doku bütünlüğünü sağladığı literatür bilgileri ile desteklenmektedir. PRP'nin içerdiği büyüme faktörleri ile iyileşmeyi desteklediği görülmüştür.

Quercetin'in yaralanma iyileşmesinde önemli olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 ($TGF\beta-1$) ekspresyonlarını anlamlı derecede arttırdığı, tümör nekrozis faktör alfa ($TNF-\alpha$) ekspresyonunu azalttığı görüldü. Bununla birlikte inflamatuvar hücre sayısını azalttığı, fibroblast proliferasyonunu ve mikrovasküler yoğunluğunu arttırdığı, reepitelizasyon ve kollajen birikimini düzenlediği de belirtilmiştir (Demir vd., 2020). Ayrıca Quercetin, insülin direncini ve insülin duyarlılığını artırabilir. Quercetin'in, tip 2 diyabet semptomlarını iyileştirmek için $TNF-\alpha$ gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve Akt ve AMPK yolları aracılığıyla iskelet kası hücresi glukoz alımını ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Birkaç hayvan alerjisi modeli, Quercetin'in anti-alerjik bir etkiye neden olduğunu göstermiştir (Zhao vd., 2021).

$TNF-\alpha$ açısından yapılan değerlendirmelerde pozitifliklerin belirgin şekilde yalnızca kornea epitelinde olduğu, bununla beraber belirgin yangısal hücre aktivasyonuna sahip kesitlerde yangı hücrelerinde de pozitifliklerin görüldüğü dikkati çekti. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise, 11. günde $TNF-\alpha$ 'nın PRP ve PRP-Q1 gruplarında K ve Q5 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). Q1 grubu ise sayısal olarak K ve Q5 grubundan yüksek olmakla beraber anlamlı bir farklılık göstermedi. Kırkikinci günde ise, gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Çalışmamızda elde edilen bulgular karşılaştırıldığında literatür bilgileriyle aynı olup Quercetin'in yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi antioksidan etkisinin $TNF-\alpha$ seviyesini düşürdüğü görülmüştür (Zhao vd., 2021; Demir vd., 2020; raDoMska-Lesniewska vd., 2019).

$TGF-\beta$ için yapılan analizlerde pozitifliklerin belirgin şekilde epitel hücrelerinde bulunduğu dikkati çekti. 11. günde $TGF-\beta$ 'nın PRP-Q1 grubunda PRP ve Q5 gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$). K ve Q1 gruplarında ise diğer gruplarla belirgin bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Kırkikinci günde ise, gruplar arasında

belirgin bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmese de literatür bilgilerinde bahsedildiği gibi Quercetin, TGF- β düzeyini uzun periyotta artırmıştır (Chittasupho vd., 2021; Demir vd., 2020).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), disülfid bağları ile birbirine bağlanmış iki polipeptit zincirinden oluşan bir glikoproteindir. PDGF başlangıçta trombositin bir bileşeni olarak bulundu. Ancak mononükleer fagositler, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, embriyonik hücreler ve transforme edilmiş hücreler gibi çeşitli diğer hücre tipleri tarafından da salgılanır. Kutanöz yara onarımı, trombositlerin birikmesi ve ardından pıhtı oluşumu ile başlar, bunu polimorfonükleer lökositler, monositler ve lenfositlerin çekilmesi izler. Daha sonra, fibroblastlar yara bölgesine doğru göç eder ve yeni hücre dışı matriksi sentezler (Ross vd., 1986).

Trombositler veya daha sonra makrofajlar tarafından salınan PDGF'nin yara iyileşme yanıtının başlatılmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Vesauloma vd., 1997). PDGF-BB'nin hem kornea epitelini hem de stromal hücreler üzerinde etki gösterdiği gösterilmiştir. Kutanöz yaralanma, deri epitel hücrelerinde ve bağ dokusu fibroblastlarında PDGF mRNA'nın ve epitel hücrelerinde PDGF reseptörü mRNA'nın ekspresyonunu indükler. Benzer şekilde, bir retinal pigmentli epitel tabakasındaki hasar, PDGF ve PDGF'nin artan ekspresyonunu indüklediği bildirilmiştir (Antoniades vd., 1991). PDGF'nin kornea epitelini üzerinde de etkileri olduğu görülmektedir. İlk olarak, PDGF, tavşan korneal sıyrık yarasının epitelyal iyileşmesini uyarır. İkinci olarak, PDGF, tavşan korneal epitel hücrelerinin fosfatidilinositol metabolizmasını aktive etme yeteneğine sahiptir (Vesauloma vd., 1997). Yapılan çalışmalarda PDGF-BB değerinin korneada oluşan hasarın ilk 2 günü yükseldiğini ve yangı hücreleri azaldıkça normal seviyeye geri döndüğünü bildirmiştir (Aryal vd., 2019; Vesauloma vd., 1997).

Çalışmamızda PDGF-BB değeri ölçümlerinde zamana göre anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Sıfırıncı gün değerlendirilmesinde PRP-Q1 grubunda PDGF-BB değeri anlamlı şekilde gruplar arasında en yüksek değerde ölçülmüştür ($p:0,002$). On birinci günde yapılan ölçümlerde Q5 ve PRP-Q1 grupları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0,008$). Kırkikinci günde yapılan ölçümlerde ise Q5 ve PRP-Q1 grupları anlamlı şekilde en düşük seviyede bulunmuştur ($p:0,044$). Diğer yandan gruplar, kendi içinde değerlendirildiğinde; PRP-Q1 grubunda zaman içinde PDGF-BB değerinde düşüş

görülmüştür. Q5 grubunda Vesauloma (1997)'nın bahsettiği gibi yangı hücrelerinin yüksek olduğu dönemde 11. günde PDGF-BB değeri yüksek, zamanla yangı hücrelerinin azalması ile birlikte PDGF-BB değerleri de normal seviyelere gelmiştir.

Kimyasal yanıklar kornealarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini uyarır (Conners vd., 1997; Bashkaran vd., 2011). ROS üretimi düşük veya orta düzeyde olduğunda, oksidatif stres, SOD, katalaz, glutatyon peroksidazlar ve peroksiredoksinler gibi hücre içi antioksidan sistemler tarafından engellenir. Bununla birlikte, ROS üretimi hücrel antioksidan kapasitesini aşarsa, yüksek düzeyde oksidatif stres, mitokondriyal permeabilitenin bozulmasına neden olur ve elektron transferini bozarak hücrenin apoptozuna veya nekroza yol açar (Görücü, 2021; Saika vd., 2005).

Kornea yaralanmasından sonra yara iyileşmesi sürecinde, aktive edilmiş keratositler matriks metalloproteinazları salgırlar. Cejka vd. (2016) yaptıkları bir çalışmada; sağlıklı kornealarda MMP-9 ekspresyonunun çok düşük olduğunu, defektli ve tedavi edilmemiş kornealarda yüksek olduğunu bildirmiştir. Takahashi vd. (2007) yaptıkları bir çalışmada, alkali yanıklardan sonra MMP-9 ekspresyonunun belirgin şekilde arttığını belirtmişlerdir (Görücü, 2021).

Normal memeli dokusunda MMP'ler ya yoktur ya da düşük seviyededir. Onarım ve remodeling prosesinde ve hastalık durumlarında MMP ekspresyonunun genellikle arttığını bildirilmektedir (Pflugfelder vd., 2005). Yara iyileşmesi gibi birçok yangı ve stres durumunda inflamatuvar sitokinler ve MMP'lar artar (Perçin 2018; Pflugfelder vd., 2005).

Quercetin'in farmakolojik özellikleri, antioksidan, anti-inflamatuvar, antitoksik ve antimutajenik aktiviteyi içerir (Javadinia vd., 2022). Quercetin'in antioksidan etkisi, serbest radikalleri temizleyerek ve oksidatif dengeyi koruyarak elde edilir (Zou vd., 2021). Yapılan çalışmalar, insan baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (HNSCC), kolon kanseri (Caco-2) gibi çoklu kanser hücre dizilerinde Quercetin tedavisinden sonra diğer birkaç apoptotik yolak üzerindeki etkilerine ek olarak MMP-2 ve MMP-9 aktivitesinde bir düşüş olduğunu göstermiştir (Kaşyap vd., 2019). Son kanıtlar, Quercetin'in MMP-2/ MMP-9'un protein seviyesini azaltarak kanser hücresi

migrasyonunu ve invazyonunu engelleyebileceğini göstermiştir (Lim vd., 2021; Cheng vd., 2019; Lu vd., 2018; Chen vd., 2017).

Yapılan bu çalışmada Kontrol ve Q1 gruplarında anlamlı bir değişim görülmemiştir. PRP ve PRP-Q1 gruplarında çalışmanın ilk gününde yüksek olan MMP-9 seviyesi zamanla azalmıştır ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Q5 grubunda ise çalışmanın 11. gününde anlamlı bir yükseliş olmuş ve 42. gününde tekrar düşüş görülmüştür ($p<0,05$).

Genel olarak, düşük konsantrasyonlardaki ROS, hücre içi sinyal transdüserleri ve hücre çoğalması, transkripsiyon ve apoptoz indükleyicileri olarak işlev görür. Tersine, yüksek seviyelerde hücrel ROS, hücreler için sitotoksik ve mutajenik olabilir: Buda, lipidlerin, proteinlerin, DNA'nın, karbonhidratların zarar görmesine ve son olarak hücre apoptozunu indüklemesine yol açar. Substrat oksidasyonunu geciktiren veya önleyen oksitlenebilir bileşiklerle karşılaştırıldığında; düşük konsantrasyonlarda bulunan maddeler antioksidanlar olarak bilinir (raDoMska-Lesniewska vd., 2019).

Vücudun antioksidan savunma sistemleri endojen ve ekzojen olarak ayrılır. Endojen antioksidan savunma sistemi, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz, heme oksijenaz (HO-1) gibi antioksidan enzimler ve düşük moleküler ağırlıklı temizleyicilerden (örn. ürik asit, lipoik asit, askorbik asit, tokoferol) oluşur. Ekzojen antioksidan savunma sistemi, doğal ürünler olarak gruplandırılabilen ve doğal ürünlerle aynı olan ancak vitaminler ve sentetik olanlar gibi endüstri tarafından sentezlenen antioksidanlardan oluşur. ROS üretimi ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres, birkaç ciddi hastalığın patogeneğinde ve yaşlanmada çok önemli bir rol oynar (raDoMska-Lesniewska vd., 2019).

ROS nötralizasyonunun yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir. Kornea yarasında, antioksidanlar organel zarı hasarını, hücre kaybını ve iltihaplanmayı engellerken, hücre migrasyonu ve yara kapanması uyarıldı. Oküler dokuda hem oksijenaz ve enzimatik ürünleri ile inflamasyonun ve apoptozun engellenmesi tarif edilmiştir. Süperoksit dismutaz, endotel hücre bütünlüğünü destekler ve korneadaki inflamatuvar süreçleri engeller (Cheun'um ve McGhee, 2013).

Zheng ve ark. (2010) yaptığı bir çalışmada antioksidanların insan lens epitel hücresinde H_2O_2 ye karşı oluşan oksidatif stresi, katalaz ve SOD-1 düzeylerini ve HO-1 ekspresyonunu arttırarak engellediğini ortaya koymuşlardır (Perçin, 2018).

SOD, doğrudan süperoksit ile reaksiyona giren ve aynı zamanda oksidatif stresi azaltmak için bir nükleer transkripsiyon faktörü olarak çalışan bir enzimdir (Kasamatsu vd., 2022). Quercetin'in farmakolojik özellikleri, antioksidan, anti-inflamatuar, antitoksik ve antimutajenik aktiviteyi içerir (Javadinia vd., 2022). Quercetin'in antioksidan etkisini, serbest radikalleri temizleyerek ve oksidatif dengeyi koruyarak sağlar (Zou vd., 2021).

Yapılan bu çalışmada PRP, Q1 ve PRP-Q1 gruplarında SOD değerinde zamana göre anlamlı farklılıklar görülmüştür. PRP ve Q1 grubunda zaman içinde SOD değeri beklenildiği gibi yükselmiştir. PRP-Q1 grubunda ise çalışmanın 11. Gününe kadar yükselmiş ve sonra düşüş şekillenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada ise 11. Günde Q1, Q5 ve PRP-Q1 gruplarında kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılıklar görülmüştür. Bu sonuçlar eşliğinde literatür bilgiyi destekler şekilde Quercetin SOD seviyesini yükseltmiştir.

Bu araştırmada Glutatyon peroksidaz (GPx) ölçümleri karşılaştırıldığında 11. ve 42. günlerde anlamlı farklılıklar görülmüştür. Q5 ve PRP grupları arasında anlamlı fark görülmüştür. Onbirinci ve 42. günlerde Q5 grubu anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmada serum MDA seviyesi ölçümleri karşılaştırıldığında Q1 grubunda zamana göre anlamlı bir düşüş görülmüştür (p:0,010).

Parkı vd. (2017) yaptığı çalışmada antioksidanların NO düşürdüğü görülmüştür. Bu çalışmada kontrol NO seviyesi $2,6579 \pm 48031$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda PRP ve PRP-Q1 grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür. PRP-Q1 ve PRP grubunda zamana göre anlamlı bir düşüş görülmüştür. İstatistiksel açıdan anlamlı görülme de NO değerlerinin çalışma boyunca Q1 ve Q5 gruplarında kontrol grubunda bulunan değere yakın seyrettiği görülmüştür. Bu sonuçta bize literatürde olduğu gibi Quercetin'in NO seviyesini düşürdüğünü göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada, çalışmanın ilk aşamasında WBC, RBC, lenfositler ve eozinofiller dahil olmak üzere lökosit sayılarında önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada kullanılan Quercetin'in hemopoietik sistem üzerindeki koruyucu etkisini ve bir anti-inflamasyon bileşiği olarak yeteneğini gösteren RBC, WBC, lenfosit ve eozinofil sayılarını geri getirdiğini göstermiştir (Lin vd., 2020). Bu tez çalışmasında da WBC, RBC, LYM, GRA, Hb değerlerinde çalışmanın 42. Gününe doğru yükselme görülmüştür. PLT değerlerinin normal referans değerler arasında olmasına rağmen aritmetik olarak düşük bulunması ise çalışma boyunca E-PRP hazırlamak için sürekli kan alınmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, karaciğer enzimlerinin yükseldiği durumlarda quercetin'in AST, ALT ve ALP'yi etkili bir şekilde azaltabileceğini iddia etmektedir (Hezaveh vd., 2019). Bu çalışmamızda AST, ALT ve ALP değerlerinde Q5 grubunda anlamlı şekilde zamana bağlı olarak düşüş gözlenmiştir. Aynı şekilde diğer gruplarda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aritmetik olarak düşüş gözlenmiştir. Bu sonuçlar bize Quercetin'in karaciğer enzimleri üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.

Quercetin kalsiyum (Ca^{++}), sodyum (Na^{+}) ve potasyum (K^{+}) konsantrasyonları dengesizliği üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (Zhao vd., 2021). Bu araştırmada serum Ca^{++} , Na^{+} , K^{+} , Cl değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Normal referans değerlerde bulunmuştur.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında; deneysel olarak oluşturulan kornea yarasında iki farklı Quercetin dozu ve E-PRP uygulamasının kornea yarası iyileşmesi üzerine olan etkilerinin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

1-PRP uygulamasında antibiyotik kullanımı enfeksiyon oluşumuna yol açmış ve iyileşme gecikmiştir.

2- PRP-Q1 grubunda her ne kadar tek başına PRP grubundaki komplikasyonlar görülmesede, yine de kornea iyileşmesi istenilen düzeyde kliniğe, histopatolojik bulgulara ve biyokimyaya yansımamıştır. Dolayısıyla bu gruptaki uygulama da arzu edilen düzeyde olmamıştır.

3-Q1 grubu ile Q5 grubundaki uygulamalar karşılaştırıldığında ise; Kornea yarası iyileşmesi Q5 grubundaki uygulamanın yansımalarının olumlu olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar kliniğe ve histopatolojik sonuçlara da yansımıştır.

Kapsamlı ve uzun periyotta gerçekleştirilen bu araştırmada, hipotezimize paralel olarak, kuvvetli antioksidan özellikteki Quercetin'in 5 mg/Kg dozda 10 gün uygulamasının kornea yarası iyileşmesine olumlu etki sağladığı belirlenmiştir. Bundan sonraki çalışmalara bu bulguların ışık tutacağı ve Quercetin'in daha uzun periyotta uygulamaları ile yapılacak ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

Aryal, B., Yamakuchi, M., Shimizu, T., Kadono, J., Furoi, A., Gejima, K., ... & Imoto, Y. (2019). Predictive value of diminished serum PDGF-BB after curative resection of hepatocellular cancer. *Journal of Oncology*, 2019.

Arıcan, M., Çalım, K. N. (2004). Köpek artritlerinin oluşumunda enzimlerin rolü ve sağaltımına yeni bir bakış I: Osteoarthritis, romatoid artrit, etioloji, patogenezi, teşhis, tedavi. *Eurasian J Vet Sci*, 20(1): 71-76

Abdulgani, A. (2007) Deneysel olarak Oluşturulan Kornea Neovaskülerizasyonunda Bevacizumab Etkinliğinin Araştırılması. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Uzmanlık Tezi.s: -26-46

Akın, F., Samsar, E. (1999) Göz Hastalıkları. Ders kitabı. Medipress. Malatya

Alam, R., Fawzi, E. M., Alkhalf, M. I., Alansari, W. S., Aleya, L., & Abdel-Daim, M. M. (2018). Anti-inflammatory, immunomodulatory, and antioxidant activities of allicin, norfloxacin, or their combination against *Pasteurella multocida* infection in male New Zealand rabbits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.

Alio, J. L., Ayala, M. J., Mulet, M. E., Artola, A., Ruiz, J. M., Bellot, J. (1995). Antioxidant therapy in the treatment of experimental acute corneal inflammation. *Ophthalmic Res*, 27(3): 136-143.

Almeida, A. F., Borge, G. I. A., Piskula, M., Tudose, A., Tudoreanu, L., Valentová, K., ... & Santos, C. N. (2018). Bioavailability of quercetin in humans with a focus on interindividual variation. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(3), 714-731

Koç, Y., Alkan, F., & Tepeli, C. (2005). Schirmer tear test in different rabbit breeds. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 15(2), 1-5.

Abdula A (2008). Tavşanlarda organik yapıştırıcı ile deneysel lameller keratoplasti. Doktora Tezi. Cerrahpaşa sağlık bilimleri enstitüsü, İstanbul Üniversitesi. İstanbul, Türkiye.

Adams RJ (1988). Ophthalmic system. In: MM Swindle, RJ Adams (Eds). *Experimental surgery and physiology: induced Animal Models of Human Disease*, Williams &Wilkins, Philadelphia, p: 125-153.

Alizadeh, S., Balaghali, S., Baradaran-Rafii, A., Delfaza-Baher, S., Safi, S., Safi, H., ... & Kanavi, M. R. (2019). Autologous platelet-rich plasma eye drops accelerate re-epithelialization of post-keratoplasty persistent corneal epithelial defects. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 14(2), 131.

Alio, J. L., Rodriguez, A. E., & WróbelDudzinska, D. (2015). Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Current opinion in ophthalmology*, 26(4), 325-332.

Alio, J. L., Toprak, I., & Rodriguez, A. E. (2019). Treatment of severe keratoconus hydrops with intracameral platelet-rich plasma injection. *Cornea*, 38(12), 1595-1598.

Anitua, E., Muruzabal, F., De la Fuente, M., Merayo-Llodes, J., & Orive, G. (2014). Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Experimental eye research*, 119, 27-34

Babaei, F., Mirzababaei, M., & Nassiri-Asl, M. (2018). Quercetin in food: possible mechanisms of its effect on memory. *Journal of Food Science*, 83(9), 2280-2287.

Batiha, G. E. S., Beshbishy, A. M., Ikram, M., Mulla, Z. S., El-Hack, M. E. A., Taha, A. E., ... & Elewa, Y. H. A. (2020). The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin. *Foods*, 9(3), 374.

Beken, B., Serttas, R., Yazicioglu, M., Turkecul, K., & Erdogan, S. (2020). Quercetin improves inflammation, oxidative stress, and impaired wound healing in atopic dermatitis model of human keratinocytes. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, 33(2), 69-79.

Bengisu Ü (1985). Kornea. In: Bengisu Ü (Eds). Göz hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Beta basım yayım dağıtım A.Ş., p: 55-73.

Boretti, A. (2023). Quercetin as a cancer chemopreventive or chemotherapeutic agent: Where we stand. *Phytotherapy Research*, 37(4), 1227-1231.

Brown, S. I., Weller, C. A. (1970). The pathogenesis and treatment of collagenase-induced diseases of the cornea. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 74(2): 375-383.

Brown, S. I., Weller, C. A., Akiya, S. (1970). Pathogenesis of ulcers of the alkali-burned cornea. *Arch Ophthalmol*, 83(2): 205-208.

Bloom A, Fawcett A, Fawcett DW (1994). Textbook of Histology. 12th ed., Chapman & Hall. New York, p: 872-918

Bucak, Y. Y. (2012) Deneysel Kornea Damarlanması Modelinde Siklosporin A'nın Etkinliğinin İncelenmesi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Göz Hastalıkları A.D. Uzmanlık Tezi. Bolu

Cheng, S. C., Wu, Y. H., Huang, W. C., Pang, J. H. S., Huang, T. H., & Cheng, C. Y. (2019). Anti-inflammatory property of quercetin through downregulation of ICAM-1 and MMP-9 in TNF- α -activated retinal pigment epithelial cells. *Cytokine*, 116, 48-60.

Cheung, I. M., McGhee, C. N., & Sherwin, T. (2014). Beneficial effect of the antioxidant riboflavin on gene expression of extracellular matrix elements, antioxidants and oxidases in keratoconic stromal cells. *Clinical and experimental optometry*, 97(4), 349-355.

Chen, Y., Mehta, G., Vasiliou, V. (2009). Antioxidant defenses in the ocular surface. *Ocul Surf*, 7(4): 176-185.

Chen, Y. M., Hu, F. R., Huang, J. Y., Shen, E. P., Tsai, T. Y., & Chen, W. L. (2010). The effect of topical autologous serum on graft re-epithelialization after penetrating keratoplasty. *American journal of ophthalmology*, 150(3), 352-359.

Chittasupho, C., Manthaisong, A., Okonogi, S., Tadtong, S., & Samee, W. (2021). Effects of quercetin and curcumin combination on antibacterial, antioxidant, in vitro wound healing and migration of human dermal fibroblast cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 142.

Çinar, H. (2020). Yeni Zelanda tavşanında (*oryctolagus cuniculus*) penetran keratoplasti sonrası trombositten zengin plazma, otolog serum ve göbek kordonu serumunun kornea iyileşmesi üzerine etkileri.

Di Petrillo, A., Orrù, G., Fais, A., & Fantini, M. C. (2022). Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 36(1), 266-278.

Dua, H. S., King, A. J., Joseph, A. (2001). A new classification of ocular surface burns. *Br J Ophthalmol*, 85(11): 1379-1383

Dağlıoğlu, M.C. (2001) Tavşanlarda Alkali Yanığa Bağlı Kornea Damarlanmasına Nitrik Oksit Sentetaz İnhibitörlerinin Etkisi. S:11-12-40.

Doğan, Ü. (2009) Deneysel Kornea Neovaskülarizasyonunda Bevasizumab ve Deksametazonun Etkinliği. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Uzmanlık Tezi. Bolu.s: 2-4-13.

Dönmez, M. I. (2013). Yapay Olarak Sistit Modeli Oluşturulan Yeni Zelanda Beyaz Tavşan Mesanelerinin PRP (Plateletten Zengin Plazma) İnstillasyonuna Cevabı.

Erdost H, Özfiliz N, Zık B (2007). Duyu Organları. In:Özer A (Eds) Veteriner Embriyoloji. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti., s: 177-187.

Eurell J.A., Flappier B.L. (2006). Dellmann's Textbook of Veterinary Histology. 6th ed. Blackwell Publishing, USA, s: 351-353

Gelen, V., Şengül, E., Gedikli, S., Gür, C., & Özkanlar, S. (2017). Therapeutic effect of quercetin on renal function and tissue damage in the obesity induced rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 524-528.

Gelatt K.N., (2021) (ed) Veterinary Ophthalmology. Sixth Edition, John Wiley & Sons, USA, s: 15-16, 53-56, 129-134, 1082-1152.

Gelatt, K.N., Gelatt, J.P. (2001) Surgery of the Cornea and Sclera. In: Small Animal Ophthalmic surgery: Practical Tecniques for the Veterinarian, Ed: KN. Gelatt, Butterworth-Heinemann, p.: 180-196.

Gilger BC (2008). Diseases and Surgery of the canine cornea and sclera (Köpeklerde kornea ve sklera hastalıkları, operasyonları). Çev: Avki S., Ankara: Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., s: 157-210

Görücü, F. (2021). Tavşanlarda deneysel alkali kornea yanıklarında myrtus communis (Mersin ağacı; yaprak ve gövde) ekstresi, E-PRP (eye platelet rich plasma) ve gentamisin sülfat ajanlarının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması.

Gültiken, m. E. Deney hayvanları anatomisi. avys.omu.edu.tr

Günay, Y., Sağlıyan, A., Yaman, M. (2005) Köpeklerde Deneysel Olarak Oluşturulan Korneal Defektlerin Sağıltımında Asetilsisteinin Etkisi. F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2005, 19(2), 151-156

Hart WM, Waltman SR (1987). The cornea. In: Moses RA, Hart WM (Eds). Adler's physiology of the eye. 8 th ed. St.Luis: The C.V. Mosby Company, p: 36-45.

Huang, Y., Meek, K. M., Ho, M. W., Paterson, C. A. (2001). Analysis of birefringence during wound healing and remodeling following alkali burns in rabbit cornea. Exp Eye Res, 73(4): 521-532

Hewitt, C. D., Innes, D. J., Savory, J., Wills, M. R. (1989). Normal biochemical and hematological values in New Zealand white rabbits. Clin chem, 35(8): 1777-1779.

Hezaveh, Z. S., Azarkeivan, A., Janani, L., & Shidfar, F. (2019). Effect of quercetin on oxidative stress and liver function in beta-thalassemia major patients receiving desferrioxamine: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24.

Ho, T. Y., Lo, H. Y., Liu, I. C., Lin, K. A., Liao, Y. F., Lo, Y. C., & Hsiang, C. Y. (2020). The protective effect of quercetin on retinal inflammation in mice: the involvement of tumor necrosis factor/nuclear factor- κ B signaling pathways. *Food & function*, 11(9), 8150-8160.

Jeckl, V. Rabbit Ophthalmology. BSAVA World Congress. April 11-15, 2012. Birmingham, United Kingdom.

Kasamatsu, M., Arima, T., Ikebukuro, T., Nakano, Y., Tobita, Y., Uchiyama, M., ... & Takahashi, H. (2022). Prophylactic Instillation of Hydrogen-Rich Water Decreases Corneal Inflammation and Promotes Wound Healing by Activating Antioxidant Activity in a Rat Alkali Burn Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9774

Kashyap, D., Garg, V. K., Tuli, H. S., Yerer, M. B., Sak, K., Sharma, A. K., ... & Sandhu, S. S. (2019). Fisetin and quercetin: promising flavonoids with chemopreventive potential. *Biomolecules*, 9(5), 174.

Kawabata, K., Mukai, R., & Ishisaka, A. (2015). Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food & function*, 6(5), 1399-1417

Kibar kurt, B. (2019). Kornea Yaralarında Dehidre Korneal Kollajen Bariyerlerinin (VET SHIELD OASIS) Etkinliğinin Araştırılması: DeneySEL Tavsan Modeli.

Kierszenbaum AL (2006). Histology and Cell Biology an Introduction to Pathology (Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş). Çev: Demir R. Palme Yayıncılık. İstanbul, p: 227-50.

Kim, E., Yoon, S. Y., Shin, Y. J. (2015). In: Studies on the Cornea and Lens. 1 st Ed. Eds: Babizhayev, M. A., Li, D. W., Kasus-Jacopi, A., Zoric, L., Alio, J. L. London UK: Humana Press, Springer.

Kim, T., Khosla-Gupta, B. A. (2002). Chemical and thermal injuries to the ocular surface. In Ocular Surface Disease Medical and Surgical Management. New York, NY: Springer.

Kim, K. M., Shin, Y. T., & Kim, H. K. (2012). Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Japanese journal of ophthalmology*, 56, 544-550.

Kamiya, K., Takahashi, M., & Shoji, N. (2021). Effect of platelet-rich plasma on corneal epithelial healing after phototherapeutic keratectomy: an intraindividual contralateral randomized study. *BioMed Research International*, 2021.

L Alio, J., Arnalich-Montiel, F., & E Rodriguez, A. (2012). The role of “eye platelet rich plasma”(E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(7), 1257-1265.

Lai, W. F., & Wong, W. T. (2022). Design and optimization of quercetin-based functional foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(26), 7319-7335.

Ljubimov, A. V., & Saghizadeh, M. (2015). Progress in corneal wound healing. *Progress in retinal and eye research*, 49, 17-45.

Ledbetter EC, Gilger BC. (2013). Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. (Eds), Veterinary Ophthalmology. John Wiley & Sons. p: 976- 1049.

Lemp MA, Snell RS (1998). Development of the eye and the ocular appendages. In: Lemp MA, Snell RS (Eds). Clinical anatomy of the eye. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, p: 13-14.

Li, C., Zhang, W. J., & Frei, B. (2016). Quercetin inhibits LPS-induced adhesion molecule expression and oxidant production in human aortic endothelial cells by p38-mediated Nrf2 activation and antioxidant enzyme induction. *Redox biology*, 9, 104-113.

Lim, H. J., Kang, S. H., Song, Y. J., Jeon, Y. D., & Jin, J. S. (2021). Inhibitory effect of quercetin on *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation. *International Immunopharmacology*, 96, 107557.

Lin, R., Piao, M., Song, Y., & Liu, C. (2020). Quercetin suppresses AOM/DSS-induced colon carcinogenesis through its anti-inflammation effects in mice. *Journal of Immunology Research*, 2020.

Lu, J., Wang, Z., Li, S., Xin, Q., Yuan, M., Li, H., ... & Zhu, Y. (2018). Quercetin inhibits the migration and invasion of HCCLM3 cells by suppressing the expression of p-Akt1, matrix metalloproteinase (MMP) MMP-2, and MMP-9. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 2583.

Javadinia, S. S., Abbaszadeh-Goudarzi, K., Mahdian, D., Hosseini, A., Ghalehovi, M., & Javan, R. (2022). A review of the protective effects of quercetin-rich natural compounds for treating ischemia-reperfusion injury. *Biotechnic & Histochemistry*, 97(4), 237-246.

Maini, S., Hartley, C. (2019). "Guide to ophthalmology in rabbits", In Practice, 41(7): 310- 320.

Matsuda, H., Smelser, G.K. (2017) Endothelial cells in alkali-burned corneas. *Arch.Ophthalmol*. 1973; 89:402-409.

Maggs, D.J. (2008). Cornea and Sclera. In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4th ed., Eds.: Maggs, D., Miller, P., Ofri. R. Saunders, St. Louis, Missouri.

Maggs, D.J., Miller, P., Mrcpsych, M.D., Ofri, R. (2013). Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology, 5th ed., Elsevier Health Sciences. St. Louis, Missouri.

Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., & Sochor, J. (2016). Quercetin and its anti-allergic immune response. *Molecules*, 21(5), 623.

Marunaka, Y., Marunaka, R., Sun, H., Yamamoto, T., Kanamura, N., Inui, T., & Taruno, A. (2017). Actions of quercetin, a polyphenol, on blood pressure. *Molecules*, 22(2), 209.

Melillo, A. (2007). Rabbit clinical pathology. *J Exot Pet Med*, 16(3): 135-145.

McKay, T. B., Sarker-Nag, A., Lyon, D., Asara, J. M., & Karamichos, D. (2015). Quercetin modulates keratoconus metabolism in vitro. *Cell biochemistry and function*, 33(5), 341-350

Miesfeld JB, Brown NL (2019). Eye organogenesis: A hierarchical view of ocular development. *Current Topics in Developmental Biology*, 132, 351-393.

Moore, D. M., Zimmerman, K., Smith, S. A. (2015). Hematological assessment in pet rabbits: Blood sample collection and blood cell identification. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 18(1): 9-19.

Moore, P.A. (2019). Cornea and Sclera. In: *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. 2nd ed., Eds.: Martin, C.L., Pickett, J.P., Spiess, B.M. Taylor & Francis Group. Newyork

Nabavi, S. F., Russo, G. L., Daglia, M., & Nabavi, S. M. (2015). Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: you are what you eat!. *Food chemistry*, 179, 305-310.

Nagai, N., Murao, T., Okamoto, N., Sasaki, M. (2009) Enhancing Effects of Sericin on Corneal Wound Healing in Rat Debrided Corneal Epithelium. *Biological Pharm. Bull.*32(5) 933-936

Natesan, S., Pandian, S., Ponnusamy, C., Palanichamy, R., Muthusamy, S., & Kandasamy, R. (2017). Co-encapsulated resveratrol and quercetin in chitosan and peg modified chitosan nanoparticles: For efficient intra ocular pressure reduction. *International journal of biological macromolecules*, 104, 1837-1845.

Oh, H. N., Kim, C. E., Lee, J. H., & Yang, J. W. (2015). Effects of quercetin in a mouse model of experimental dry eye. *Cornea*, 34(9), 1130-1136.

Öztürk, S.E.B. (2006) Tavşanlarda Deneysel Ulkus Korneanın Sağaltımında Kornea-Konjunktival Pedikül Graft Tekniklerinin Karşılaştırılması. T.C. Ankara Üniv. Cerrahi A.D. Doktora Tezi. Ankara.s: 6-19-20.

Park, J. H., Kim, J. Y., Kim, D. J., Kim, M., Chang, M., Chuck, R. S., & Park, C. Y. (2017). Effect of nitric oxide on human corneal epithelial cell viability and corneal wound healing. *Scientific reports*, 7(1), 8093.

Panda, A., Jain, M., Vanathi, M., Velpandian, T., Khokhar, S., & Dada, T. (2012). Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury. *Cornea*, 31(9), 989-993.

Patel, R. V., Mistry, B. M., Shinde, S. K., Syed, R., Singh, V., & Shin, H. S. (2018). Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *European journal of medicinal chemistry*, 155, 889-904.

Piccin, A., Di Pierro, A. M., Canzian, L., Primerano, M., Corvetta, D., Negri, G., ... & Fontanella, F. (2017). Platelet gel: a new therapeutic tool with great potential. *Blood transfusion*, 15(4), 333.

Percin, H. C., Sarıtaş, Z. K. (2020). Evaluation of the early term healing effects of resveratrol on corneal wounds in rats. *Turk J Vet Anim Sci*, 44(5): 1032-1038.

Perçin, H. Ç. (2018). *Kornea yarası oluşturulan ratlarda resveratrol'ün erken dönem iyileşmedeki etkisinin araştırılması* (Master's thesis, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Radomska-Leśniewska, D. M., Osiecka-Iwan, A., Hyc, A., Gózdź, A., Dąbrowska, A. M., & Skopiński, P. (2019). Therapeutic potential of curcumin in eye diseases. *Central European Journal of Immunology*, 44(2), 181-189.

Reid, B., Song, B., Mccraig, C.D., Zao, M. (2005) Wound Healing in Rat Cornea.: The Role of Electric Currents. *Faseb Journal*. v:19 no:3 p: 397-386

Romano, M.R. ve ark. (2014) Effects of Vitamin B12 on the Corneal Nerve Regeneration in Rats. *Experimental Eye Research*. v: 120. no: . 109-117.

Roslan, J., Giribabu, N., Karim, K., & Salleh, N. (2017). Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 570-582.

Sakimoto, T., Shoji, J., Yamada, A., Sawa, M. (2007). Upregulation of matrix metalloproteinase in tear fluid of patients with recurrent corneal erosion. *Jpn J Ophthalmol*, 51(5): 343-346.

Sancak, Ğ. G., Bozkurt, M. F. (2010). Yeni Zelanda TavĖanında (*Oryctolagus cuniculus*) kornea konjunktival transpozisyon (KKT) tekniğinin korneal iyileşmeye etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 57: 235-240.

Sancak, İ.G. (2009) Tavşanlarda Deneysel Kornea Alkali Yanıklarının Sağaltımında Kornea-Konjunktival Transpozisyon ile Limbal Kök Hücre Transplantasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi. Veteriner Cerrahi A.D. Doktora Tezi. S:6

Singh, P., Arif, Y., Bajguz, A., & Hayat, S. (2021). The role of quercetin in plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 166, 10-19.

Sutphin EJ, Chodosh J, Dana MR, Fowler WG, Reidy JJ, Weiss J, Turgeon PW (2004). External disease and Cornea, 8.section. *American Academy of Ophtalmology*, 4, 442.

şaroğlu, M., Arıkan, N. (1999). Tavşanlarda Deneysel Oluşturulan Kornea Alkali Yanıklarının Sağaltımında Bazı Antikollajenazik ilaçların Karşılaştırılması Üzerine Araştırmalar. *Istanb Univ Vet Fak Derg*, 28(2): 287-300.

şaroğlu M (2013). Veteriner Oftalmoloji Kedi ve Köpeklerde Göz Hastalıkları. İstanbul., Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. şti., s

Vesaluoma, M., Teppo, A. M., Grönhagen-Riska, C., & Tervo, T. (1997). Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) in tear fluid: a potential modulator of corneal wound healing following photorefractive keratectomy. *Current eye research*, 16(8), 825-831.

Varga, M. (2014). Textbook of rabbit medicine. (2nd ed). Butterworth-Heinemann. Edinburgh.

Whittaker AL, Williams DL (2015). Evaluation of Lacrimation Characteristics in Clinically Normal New Zealand White Rabbits by Using the Schirmer Tear Test I. J Am Assoc Lab Anim Sci., 54, 783–787.

Williams, D. L. (2012). *Ophthalmology of exotic pets*. John Wiley & Sons. S:15-44

William OR (2012). Evcil hayvanların fonksiyonel anatomisi ve fizyolojisi, Nobel Akademik Yayıncılık, s:140-155

Xu, D., Hu, M. J., Wang, Y. Q., & Cui, Y. L. (2019). Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*, 24(6), 1123.

Yanoff M, Duker JS. (2007). Ophthalmology (Oftalmoloji). Çeviren: Bıvbek T., İstanbul: Hayat tıp kitapçılık, s: 492-545.

Yi, H., Peng, H., Wu, X., Xu, X., Kuang, T., Zhang, J., ... & Fan, G. (2021). The therapeutic effects and mechanisms of quercetin on metabolic diseases: pharmacological data and clinical evidence. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021.

YÜKSEL, H. (2009) Deneysel Kornea Neovaskülerizasyonunda Siklosporin- A'nın Tedavideki Rolü. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi. S: 6

Zeppieri, M. ve ark. (2013) Human Adipose- Derived Stem Cells for the Treatment of Chemically Burned Rat Cornea: Preliminary Results. *Current Eye Research* v:38 n:4, 451-463.

Zou, H., Ye, H., Kamaraj, R., Zhang, T., Zhang, J., & Pavak, P. (2021). A review on pharmacological activities and synergistic effect of quercetin with small molecule agents. *Phytomedicine*, 92, 153736.

Zhao, Y., Chen, B., Shen, J., Wan, L., Zhu, Y., Yi, T., & Xiao, Z. (2017). The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.

Zhou, X., Li, G., Yang, B., & Wu, J. (2019). Quercetin enhances inhibitory synaptic inputs and reduces excitatory synaptic inputs to OFF-and ON-type retinal ganglion cells in a chronic glaucoma rat model. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 672.

Zhou, Y., Suo, W., Zhang, X., Lv, J., Liu, Z., & Liu, R. (2022). Roles and mechanisms of quercetin on cardiac arrhythmia: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113447.